

**PEMBENTUKAN KOKRISTAL MELOKSIKAM-ASAM SUKSINAT
UPAYA PENINGKATAN KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI
MENGUNAKAN METODE *SOLVENT DROP GRINDING***

Skripsi

Oleh

**ZAHRA FADILATUSYA'ADAH
2158031011**



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

**PEMBENTUKAN KOKRISTAL MELOKSIKAM-ASAM SUKSINAT
UPAYA PENINGKATAN KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI
MENGUNAKAN METODE *SOLVENT DROP GRINDING***

Oleh

Zahra Fadilatusya'adah

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 : **PEMBENTUKAN KOKKRISTAL
MELOKSIKAM-ASAM SUKSIKAT UPAYA
PENINGKATAN KELARUTAN DAN LAJU
DISOLUSI MENGGUNAKAN METODE
SOLVENT DROP GRINDING**

Nama Mahasiswa : **Zahra Fadilatusya'adah**

No. Pokok Mahasiswa : 2158031011

Program Studi : Farmasi

Fakultas : Kedokteran



1. Komisi Pembimbing

Afriyani, M.Farm.

NIP. 199504172002032002

apt. Dwi Aulia Ramdani, S.Farm, M.Farm.

NIP. 199203272022032013

2. Dekan Fakultas Kedokteran

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

NIP. 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : Afriyani, M.Farm.

Sekretaris : apt. Dwi Aulia Ramdini, S.Farm., M.Farm.

Penguji

Bukan Pembimbing : apt. Ramadhan Triyandi., S.Farm., M.Si.

2. Dekan Fakultas Kedokteran

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

NIP. 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 28 Februari 2025



LEMBAR PENGESAHAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Zahra Fadilatusya'adah
Nomor Pokok Mahasiswa : 2158031011
Tempat Tanggal Lahir : Metro, 15 Februari 2003
Alamat : Jl. Letda Ahmad Rasyid, Lampung Timur

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul "**PEMBENTUKAN KOKRISTAL MELOKSIKAM-ASAM SUKSINAT UPAYA PENINGKATAN KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI MENGGUNAKAN METODE *SOLVENT DROP GRINDING***" 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, 28 Februari 2025

Pembuat Pernyataan,



Zahra Fadilatusya'adah
NPM. 2158031011

**Skripsi ini kupersembahkan untuk Ayah, Ibu,
Adek Rara, Adek Teja, dan semua orang yang
telah mencintai, mendoakan, dan mendukung
diri ini untuk sampai pada tahap ini.**

**“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan”
(QS. Al-Insyirah: 6)**

RIWAYAT HIDUP

Zahra Fadilatusya'adah lahir di Metro pada tanggal 15 Februari 2025. Penulis lahir dari pasangan Bapak Andi Yusro dan Ibu Aida Mastuti, merupakan anak pertama dari tiga bersaudara dengan satu adik perempuan bernama Zahra Nurramadhani dan satu adik laki-laki bernama Tijaratan Lantabur. Penulis menempuh Pendidikan Sekolah Dasar (SD) di SDN 5 Sukadana kemudian melanjutkan Pendidikan Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPN 2 Metro, dan menempuh Pendidikan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAN 1 Metro. Pada tahun 2021, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Mandiri Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SMM PTN-Barat).

Penulis menjalani masa perkuliahan dengan aktif dalam organisasi Himpunan Mahasiswa Farmasi Universitas Lampung (HIMAFARSI UNILA) dan *Lampung University Medical Research* (LUNAR-MRC). Penulis berkesempatan untuk menjadi Asisten Praktikum Farmasetika dan Teknologi, Asisten Praktikum Teknologi Farmasi Sediaan Semi Solid dan Liquid, dan Asisten Praktikum Teknologi Farmasi Sediaan Solid. Penulis juga berperan aktif dalam kegiatan nonakademis maupun akademis dengan mengikuti kegiatan perlombaan dan menjadi bagian dari panitia Dies Natalis Fakultas Kedokteran Universitas Lampung ke-20 dan Pharmalation pada tahun 2022-2023, serta berpartisipasi aktif dalam membantu penelitian yang dilaksanakan oleh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

SANWACANA

Puji syukur kehadiran Allah SWT, Tuhan Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul **“Pembentukan Kokristal Meloksikam-Asam Suksinat Upaya Peningkatan Kelarutan dan Laju disolusi Menggunakan Metode *Solvent Drop Grinding*”**. Shalawat serta salam semoga senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad Shalallahu ‘Alaihi Wasallam yang semoga kita kelak mendapatkan syafaatnya di yaumil akhir.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan 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. Afriyani, S.Farm., M.Farm., selaku dosen pembimbing I atas kesediaannya meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam membimbing penulis dengan penuh kesabaran. Terima kasih atas ilmu, dukungan, dan segala bentuk keyakinan yang telah diberikan kepada penulis selama proses penyusunan skripsi;
9. Apt. Dwi Aulia Ramdini, S.Farm., M.Farm., selaku pembimbing II atas kesediaannya meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam membimbing

penulis dengan penuh kesabaran. Terima kasih atas ilmu, dukungan, dan segala bentuk keyakinan yang telah diberikan kepada penulis selama proses penyusunan skripsi;

10. Apt. Ramadhan Triyandi, S.Farm., M.Si., selaku pembahas atas kesediaannya meluangkan waktu serta memberikan masukan, kritik, dan motivasi yang membangun bagi penulis. Terima kasih atas saran dan arahnya yang sangat berharga dalam penyempurnaan skripsi ini;
11. Femmy Andrifanie, S.Farm., M.Farm., selaku pembimbing akademik yang telah banyak memberikan motivasi, dukungan, dan bimbingan kepada penulis selama menempuh pendidikan di Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
12. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama proses perkuliahan;
13. Seluruh staff dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah membantu selama proses perkuliahan serta proses penyusunan skripsi ini;
14. Orang tua penulis, cinta pertama dan panutanku Ayahanda Andi Yusro dan pintu surgaku Ibunda Aida Mastuti sebagai sumber semangat dan motivasi terbesar penulis selama menjalankan studi dan menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih telah menjadi orang tua yang luar biasa bagi penulis dan kebersamaan setiap langkah perjalanan hidup penulis. Terima kasih atas segala doa yang tak henti-hentinya dipanjatkan kepada Allah SWT serta dukungan, semangat, nasihat, ridho, kerja keras, pengorbanan, dan kasih sayang yang selalu diberikan kepada penulis.
15. Kedua adik yang penulis cintai dan banggakan, Zahra Nurramadhani dan Tijaratan Lantabur. Terima kasih atas kasih sayang, dukungan, doa, dan motivasi yang telah diberikan kepada penulis selama ini;
16. Seluruh keluarga besar Abdul Hamid Latief dan Sudirman yang selalu memberikan dukungan dan doa kepada penulis selama menjalankan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
17. Sahabat penulis, Shela Sandra Kirana dan Nikita Aprilia Yuniardi. Terima kasih telah menemani setiap proses penulis dengan tangan yang selalu diulurkan, telinga yang selalu mendengar keluh kesah, pelukan yang selalu hangat, dan dukungan yang tanpa henti diberikan telah menjadi kekuatan besar bagi penulis dalam menyelesaikan proses ini;
18. Sahabat-sahabat NATARU, yakni Shela, Niki, Manda, Caca, Eja, Tiva, Meysa, dan Wurie, yang bukan hanya menjadi teman belajar, namun juga menjadi sahabat terbaik dan keluarga bagi penulis. Terima kasih atas kebersamaan, dukungan, canda tawa, dan kehangatan yang selalu hadir disetiap langkah penulis selama menjalankan studi. Kehadiran kalian sebagai pendengar, penyemangat, dan tempat berbagi telah menjadi kenangan dan bagian berharga bagi penulis;

19. Teman-teman sejawat PI21MIDIN dan PU21N atas kebersamaan, pengalaman, dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis. Selamat menjalankan studi selanjutnya dan semoga kita sukses selalu;
20. Keluarga besar HIMAFARSI dan LUNAR-MRC Unila yang telah memberikan pengalaman dan pembelajaran yang sangat berharga. Terima kasih atas kesempatan dan kebersamaan yang telah diberikan selama berorganisasi;
21. Seluruh kakak tingkat, adik tingkat dan teman-teman yang menjadi teman baik dalam membantu penulis selama di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung serta memberikan dukungan dan motivasi;
22. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan namanya satu persatu yang telah memberikan bantuan, arahan, dan dukungan dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini memiliki banyak sekali kekurangan dan jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun dari berbagai pihak untuk perbaikan penulis kedepannya. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi orang banyak dan dapat menambah pengetahuan serta informasi bagi pembaca. Akhir kata, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam proses penyusunan skripsi ini.

Bandar Lampung, 28 Februari 2025
Penulis,

Zahra Fadilatusya'adah

ABSTRAK

PEMBENTUKAN KOKRISTAL MELOKSIKAM-ASAM SUKSINAT UPAYA PENINGKATAN KELARUTAN DAN LAJU DISOLUSI MENGUNAKAN METODE *SOLVENT DROP GRINDING*

Oleh

Zahra Fadilatusya'adah

Latar Belakang: Meloksikam adalah obat golongan Antiinflamasi Nonsteroid (OAINS) yang diklasifikasikan dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II (permeabilitas tinggi dan kelarutan rendah). 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 melalui pembentukan kokristal.

Metode: Penelitian ini adalah eksperimental laboratorium dengan membentuk kokristal menggunakan metode *solvent drop grinding* dan mengevaluasinya dengan analisis karakterisasi FTIR, XRD, DSC, dan SEM serta dilakukan pengujian kelarutan dan disolusi.

Hasil: Hasil penelitian mengindikasikan terbentuknya kokristal yang ditandai dengan penurunan intensitas dan munculnya puncak difraksi baru pada difraktogram XRD. Selain itu, spektrum FTIR menunjukkan pergeseran bilangan gelombang, sedangkan termogram DSC menunjukkan penurunan titik lebur. Hasil mikrograf SEM juga mengkonfirmasi perbedaan morfologi kokristal dibandingkan komponen penyusunnya. Hasil uji kelarutan dan disolusi menunjukkan bahwa terjadi peningkatan setelah pembentukan kokristal, terutama pada kokristal perbandingan 2:1 dengan peningkatan kelarutan sebesar 8,37 kali dan persentase laju disolusi pada menit ke 60 sebesar 89,77%.

Kesimpulan: Pembentukan kokristal meloksikam-asam suksinat menggunakan metode *solvent drop grinding* terbukti efektif meningkatkan kelarutan dan laju disolusi meloksikam, sehingga dapat menjadi salah satu alternatif untuk memperbaiki kelarutan dan laju disolusi obat.

Kata Kunci: Asam Suksinat, Kokristal, Meloksikam, *Solvent Drop Grinding*

ABSTRACT

FORMATION OF MELOXICAM-SUCCINIC ACID COCRYSTALS TO IMPROVE SOLUBILITY AND DISSOLUTION RATE USING SOLVENT DROP GRINDING METHOD

By

Zahra Fadilatusya'adah

Background: Meloxicam is a Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) classified as a Biopharmaceutics Classification System (BCS) class II (high permeability and low solubility). CocrySTALLIZATION is a possible method to improve meloxicam's solubility and dissolution rate without changing its pharmacological activity.

Purpose: This study aimed to improve the solubility and dissolution rate of meloxicam through cocrystal formation.

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

Results: The result indicates the formation of cocrystals, characterized by a decrease in intensity and the appearance of new diffraction peaks in the XRD diffractogram. In addition, the FTIR spectrum showed a shift in wave number, while the DSC thermogram showed a decrease in melting point. SEM micrographs also confirmed the difference in morphology of the cocrystals compared to their constituent components. The solubility and dissolution test results showed an increase after cocrystal formation, especially in the 2:1 ratio cocrystal, with an increase in solubility of 8,37 times and the percentage of dissolution rate at minute 60 of 89,77%.

Conclusion: The formation of meloxicam-succinic acid cocrystals using the solvent drop grinding method was proved effectively in increasing the solubility and dissolution rate of meloxicam, so that it can be one of the alternatives to improve the solubility and dissolution rate of drugs.

Keywords: Cocrystal, Meloxicam, Solvent Drop Grinding, Succinic Acid

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR SINGKATAN	vi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Manfaat Teoritis	4
1.4.2. Manfaat Bagi Peneliti.....	4
1.4.3. Manfaat Bagi Institusi Terkait	4
1.4.4. Manfaat Bagi Masyarakat	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Obat Antiinflamasi Nonsteroid (OAINS)	6
2.2. Meloksikam.....	7
2.3. <i>Biopharmaceutic Classification System</i> (BSC)	8
2.4. Sifat Padatan Obat.....	10
2.5. Interaksi Fisika Sistem Biner	11
2.6. Teknik Kokristalisasi dalam Sediaan Farmasi	12
2.6.1. Definisi Kokristal	12
2.6.2. Metode Pembentukan Kokristal	15
2.7. Koformer.....	20
2.8. Asam Suksinat	21

2.9. Karakterisasi Meloksikam dan Asam Suksinat.....	23
2.9.1. <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> (FTIR)	23
2.9.2. <i>X-Ray Diffraction</i> (XRD).....	24
2.9.3. <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC)	25
2.9.4. <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM)	26
2.10. Kelarutan.....	27
2.11. Disolusi	28
2.12. Kerangka Teori	35
2.13. Kerangka Konsep.....	36
2.14. Hipotesis	36
2.14.1. Hipotesis Null (H_0).....	36
2.14.2. Hipotesis Alternatif (H_1)	36
BAB III METODE PENELITIAN	37
3.1. Desain Penelitian	37
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	37
3.2.1. Tempat Penelitian.....	37
3.2.2. Waktu Penelitian	38
3.3. Alat dan Bahan Penelitian.....	38
3.3.1. Alat Penelitian.....	38
3.3.2. Bahan Penelitian.....	38
3.4. Variabel Penelitian.....	39
3.4.1. Variabel Bebas	39
3.4.2. Variabel Terikat	39
3.5. Sampel Penelitian.....	39
3.6. Definisi Operasional	39
3.7. Prosedur Penelitian	41
3.7.1. Pemeriksaan Bahan Baku.....	41
3.7.2. Pembuatan Campuran Fisik Meloksikam-Asam Suksinat.....	41
3.7.3. Pembuatan Kokristal Meloksikam-Asam Suksinat.....	41
3.7.4. Evaluasi Kokristal Meloksikam-Asam Suksinat.....	42
3.8. Alur Penelitian	48

3.9. Pengolahan dan Analisis Data	49
3.10. Etik Penelitian.....	50
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	81
5.1. Kesimpulan	81
5.2. Saran	82
DAFTAR PUSTAKA.....	83

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1. Struktur Meloksikam	7
Gambar 2. Klasifikasi Bentuk Padatan Bahan Aktif Farmasi	10
Gambar 3. Pembentukan Kokristal.....	13
Gambar 4. Ikatan Hidrogen dalam Kokristal.....	14
Gambar 5. Pembuatan Kokristal dengan Metode <i>Solvent Drop Grinding</i>	19
Gambar 6. Struktur Asam Suksinat	22
Gambar 7. Ilustrasi Difraksi Sinar-X.....	25
Gambar 8. Skema Proses Disolusi pada Sediaan Padat.....	29
Gambar 9. Alat Disolusi Tipe Keranjang	31
Gambar 10. Alat Disolusi Tipe Dayung	32
Gambar 11. Alat Disolusi Tipe Silinder Kaca Bolak-Balik	33
Gambar 12. Alat Disolusi Tipe Sel yang Dapat Dialiri.....	34
Gambar 13. Kerangka Teori	35
Gambar 14. Kerangka Konsep.....	36
Gambar 15. Alur Penelitian	48

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 1. Klasifikasi <i>Biopharmaceutic Classification System</i> (BCS)	9
Tabel 2. Kriteria Kelarutan.....	28
Tabel 3. Definisi Operasional.....	39

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Halaman
1. OAINS : Obat Antiinflamasi Nonsteroid.....	1
2. COX-2 : <i>Cyclooxygenase-2</i>	1
3. BCS : <i>Biopharmaceutic Classification System</i>	2
4. FTIR : <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>	3
5. XRD : <i>X-ray Diffraction</i>	3
6. DSC : <i>Differential Scanning Calorimetry</i>	3
7. SEM : <i>Scanning Electron Microscope</i>	3
8. NSAID : <i>Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs</i>	6
9. COX-1 : <i>Cyclooxygenase-1</i>	6
10. Cmax : <i>Concentration Maximum</i>	7
11. g : Gram	8
12. mol : Molaritas	8
13. L : Liter.....	8
14. BAF : Bahan Aktif Farmasi.....	10
15. LAG : <i>Liquid Assisted Grinding</i>	19
16. GRAS : <i>Generally Regarded as Safe</i>	20
17. USFDA : <i>United States Food and Drug Administration</i>	20
18. °C : <i>Celcius</i>	21
19. FDA : <i>Food and Drug Administration</i>	22
20. mg : Miligram	22
21. mL : Mililiter	22
22. cm : Centimeter.....	23
23. kV : Kilovolt	27
24. rpm : <i>Revolution Per Minute</i>	32
25. SPSS : <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>	38

26. BPFI	: Baku Pembanding Farmakope Indonesia	38
27. BPOM	: Badan Pengawas Obat dan Makanan.....	38
28. CO ₂	: <i>Carbon Dioxide</i>	38
29. mA	: Miliampere.....	40
30. nm	: Nanometer.....	44
31. ppm	: <i>Part Per Million</i>	44
32. ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>	49

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sediaan obat dengan sifat fisikokimia yang sulit larut memiliki beberapa masalah diantaranya, kelarutan dalam air yang terbatas, laju disolusi yang lambat, dan bioavailabilitas yang rendah. Hal ini menjadi tantangan dalam pengembangan bentuk sediaan farmasi (Najih *et al.*, 2022). Kelarutan dari senyawa obat berperan penting dalam memprediksi tingkat penyerapan obat di saluran pencernaan (Yenti *et al.*, 2021). Kelarutan dapat memengaruhi bioavailabilitas dan efektivitas terapi dari suatu obat (Ferdiansyah *et al.*, 2021). Apabila kelarutan zat aktif rendah maka kecepatan disolusi zat aktif dari bentuk sediaan berlangsung lebih lambat, yang berdampak pada laju absorpsi obat yang lebih lambat dan menghasilkan bioavailabilitas yang rendah. Sekitar 40% obat yang terdapat di pasaran pada saat ini memiliki kelarutan yang rendah dalam air (Permatasari *et al.*, 2016). Obat dengan kelarutan yang rendah, kurang sesuai diformulasikan untuk pemberian oral karena penyerapan dari obat tersebut akan menjadi lebih lambat (Ferdiansyah *et al.*, 2021).

Salah satu contoh obat dengan kelarutan yang rendah adalah meloksikam. Meloksikam merupakan salah satu obat golongan Antiinflamasi Nonsteroid (OAINS) yang berfungsi sebagai inhibitor selektif siklooksigenase-2 (COX-2) dan memiliki aktivitas analgesik serta antiinflamasi yang sering digunakan dalam pengobatan artritis, osteoartritis, dan penyakit sendi lainnya (Watora *et al.*, 2018). Sifat penyerapan dan onset yang cepat diperlukan untuk agen analgesik (Radhi & Jaafar, 2022). Namun, penyerapan meloksikam dalam tubuh dapat dibatasi oleh kelarutan dan laju disolusi yang rendah dalam media air karena obat ini termasuk dalam klasifikasi *Biopharmaceutic Classification*

System Class II (BCS) kelas II, dengan kelarutan yang rendah dan permeabilitas tinggi (Najih *et al.*, 2021). Kelarutan meloksikam dalam air harus ditingkatkan agar dapat diserap dengan cepat oleh tubuh dan mencapai efek terapeutik (Macasoi *et al.*, 2024).

Modifikasi struktur fisik dari bahan aktif merupakan metode yang dapat dilakukan sebagai upaya dalam meningkatkan kelarutan dan disolusi suatu obat (Najih *et al.*, 2022). Selain itu, modifikasi tersebut juga diperlukan agar pengobatan menjadi lebih efisien dengan harganya tetap terjangkau bagi pasien (Najih *et al.*, 2023). Salah satu pendekatan alternatif yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat yang sulit larut dalam air dan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat yang rendah adalah dengan pendekatan kokristal (Hairunnisa *et al.*, 2019).

Kokristal dikenal sebagai sistem multikomponen yang terdiri dari dua komponen yaitu zat aktif dan koformer dalam perbandingan stoikiometri tertentu dan terikat melalui interaksi non-kovalen dalam kisi kristal (Kumar & Nanda, 2017). Asam suksinat termasuk salah satu jenis koformer berbasis asam karboksilat. Koformer jenis ini merupakan koformer yang paling umum digunakan dalam produk berbasis kokristal yang ada dipasaran saat ini (Singh *et al.*, 2023). Keunggulan dari metode kokristal, yaitu metode ini tidak memengaruhi sifat farmakologi dari bahan aktif farmasi, tetapi hanya merubah sifat fisiknya, seperti kelarutan, laju disolusi, dan bioavailabilitas (Triyana *et al.*, 2021). Menurut penelitian sebelumnya, meloksikam yang diformulasikan menjadi kokristal dengan koformer asam para-aminobenzoat perbandingan 1:1, 1:2, dan 2:1 menggunakan metode *solvent drop grinding* menghasilkan laju disolusi pada menit ke-60 masing-masing sebesar 9,070%, 25,374%, dan 11,040% (Haeria *et al.*, 2018).

Berdasarkan hal diatas, diperlukan upaya untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari meloksikam, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas dari meloksikam. Kokristal meloksikam-asam suksinat dalam penelitian ini dibentuk dengan menggunakan koformer asam suksinat menggunakan metode *solvent drop grinding*, dimana pada metode ini zat aktif dan koformer digerus secara bersama dengan menambahkan sedikit pelarut sebagai katalis (Imanto *et al.*, 2023). Kokristal yang terbentuk kemudian dikarakterisasi dengan menggunakan analisis *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR), *X-ray Diffraction* (XRD), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), dan *Scanning Electron Microscope* (SEM), serta dilakukan pengujian kelarutan dan disolusi. Hasil karakterisasi dapat mengkonfirmasi keberhasilan pembentukan kokristal, sementara pada hasil pengujian kelarutan dan disolusi dapat mengetahui pengaruh pembentukan kokristal terhadap peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari meloksikam.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah pengaruh pembentukan kokristal meloksikam-asam suksinat yang dibuat dengan metode *solvent drop grinding* terhadap peningkatan kelarutan meloksikam?
2. Bagaimanakah pengaruh pembentukan kokristal meloksikam-asam suksinat yang dibuat dengan metode *solvent drop grinding* terhadap peningkatan laju disolusi meloksikam?
3. Bagaimanakah karakteristik kokristal meloksikam-asam suksinat yang dibuat dengan metode *solvent drop grinding* berdasarkan analisis karakterisasinya?

1.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian latar belakang diatas tujuan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh pembentukan kokristal meloksikam-asam suksinat yang dibuat dengan metode *solvent drop grinding* terhadap peningkatan kelarutan meloksikam.
2. Mengetahui pengaruh pembentukan kokristal meloksikam-asam suksinat yang dibuat dengan metode *solvent drop grinding* terhadap peningkatan laju disolusi meloksikam.
3. Mengetahui karakteristik kokristal meloksikam-asam suksinat yang dibuat dengan metode *solvent drop grinding* berdasarkan analisis karakterisasinya.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai bahan rujukan dan referensi untuk penelitian lain terkait pembentukan kokristal meloksikam-asam suksinat terhadap peningkatan kelarutan dan laju disolusi meloksikam dengan metode *solvent drop grinding*.

1.4.2. Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan wawasan peneliti mengenai pembentukan kokristal meloksikam-asam suksinat terhadap peningkatan kelarutan dan laju disolusi meloksikam dengan metode *solvent drop grinding*.

1.4.3. Manfaat Bagi Institusi Terkait

Hasil penelitian ini dapat berkontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan dibidang farmasi, khususnya dalam bidang formulasi obat. Fakultas Kedokteran Univeritas Lampung akan mendapatkan tambahan

referensi ilmiah yang dapat digunakan untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

1.4.4. Manfaat Bagi Masyarakat

Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan pengetahuan kepada masyarakat bahwa modifikasi bahan aktif farmasi dengan metode kokristal dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari meloksikam, sehingga obat tersebut dapat diserap lebih baik oleh tubuh dan efek terapeutik yang dihasilkan menjadi lebih maksimal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

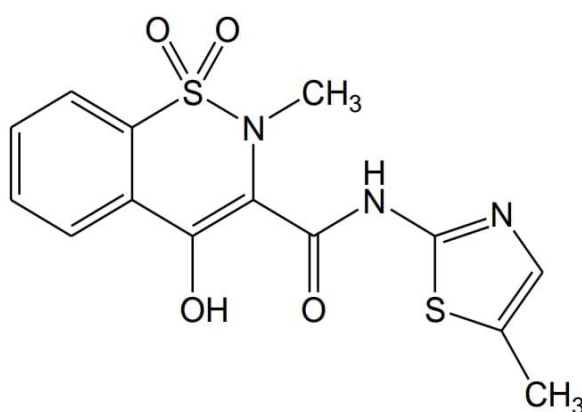
2.1. Obat Antiinflamasi Nonsteroid (OAINS)

Obat Antiinflamasi Nonsteroid (OAINS) atau *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs* (NSAIDs) merupakan golongan obat yang banyak digunakan sebagai penghilang rasa sakit dan dinilai efektif dalam mengurangi rasa sakit, peradangan, serta demam. Berbagai kondisi nyeri akut dan kronis, seperti nyeri pasca-bedah, kram menstruasi, nyeri punggung, *osteoarthritis*, dan *rheumatoid arthritis* dapat dikelola dengan menggunakan obat ini (James, 2023).

OAINS umumnya diklasifikasikan berdasarkan selektivitas penghambatan enzimnya. Berdasarkan selektivitas tersebut, OAINS dibagi menjadi dua golongan, yaitu *selective* dan *non-selective*. Golongan *selective* hanya menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2), sedangkan golongan *non-selective* menghambat enzim siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2) (Hadi *et al.*, 2022). Asam arakidonat diubah menjadi tromboksan, prostaglandin, dan prostasiklin melalui aktivitas siklooksigenase (Ghlichloo & Gerriet, 2023). Prostaglandin yang terlibat dalam berbagai fungsi fisiologis, termasuk perlindungan mukosa saluran cerna, pemeliharaan fungsi ginjal normal, dan produksi tromboksan A₂ yang proagregasi pada trombosit, dikatalisis oleh COX-1. COX-2 diinduksi oleh mediator inflamasi diberbagai jaringan dan digunakan untuk memediasi nyeri, peradangan, serta demam (Rehatta *et al.*, 2019).

2.2. Meloksikam

Meloksikam termasuk dalam golongan obat Antiinflamasi Nonsteroid (OAINS). Mekanisme kerja dari obat ini yaitu melalui penghambatan selektif terhadap enzim siklooksigenase-2 (COX-2) (Adiansyah *et al.*, 2021). Meloksikam menunjukkan penghambatan COX-2 sepuluh kali lebih efektif dibandingkan dengan penghambatan COX-1, sehingga efek samping yang ditimbulkan pada saluran cerna menjadi lebih minimal dibandingkan dengan NSAID jenis lainnya (Radiah *et al.*, 2023). Formulasi oral meloksikam secara luas digunakan untuk pengobatan *osteoarthritis*, *rheumatoid arthritis*, *ankylosing spondylitis*, serta berbagai sindrom nyeri yang berasal dari sistem muskuloskeletal. Meloksikam memiliki bioavailabilitas sebesar 89% setelah pemberian oral dan memiliki waktu paruh sekitar 20 jam. Konsentrasi plasma (C_{max}) meloksikam dicapai dalam waktu 5-6 jam ketika diberikan setelah sarapan. Ketika diberikan dalam keadaan puasa, C_{max} meloksikam meningkat dua kali lipat menjadi 10 jam, sehingga penggunaan meloksikam untuk pengobatan nyeri akut jarang diindikasikan karena laju disolusinya yang buruk dan menyebabkan onset aksi menjadi lambat (Bekker *et al.*, 2019).



Gambar 1. Struktur Meloksikam (Kemenkes RI, 2020)

Meloksikam memiliki nama kimia *4-hidroksi-2-Metil-N-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-2H-1,2-benzotiazina-3-karboksamida-1,1-dioksid* dengan rumus molekul $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$. Berat molekul meloksikam 351,4 g/mol, pKa dalam air 4,08 dan memiliki titik lebur sebesar 254 °C (Najih *et al.*, 2023). Pemerian dari meloksikam adalah berbentuk serbuk kuning pucat dengan kelarutan yang larut dalam dimetilformamida, sukar larut dalam aseton, sangat sukar larut dalam metanol dan dalam etanol dan praktis tidak larut dalam air (Kemenkes RI, 2020).

Kelarutan meloksikam dalam air yang sangat rendah, yaitu sebesar 0,012 g/L sedangkan dalam pelarut etanol memiliki kelarutan sebesar 0,354 g/L (Najih *et al.*, 2022). Meloksikam diklasifikasikan sebagai obat golongan II dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), yang menunjukkan bahwa meloksikam memiliki kelarutan rendah namun permeabilitas tinggi, sehingga memengaruhi proses absorpsi dan laju disolusinya (Watora *et al.*, 2018). Berdasarkan struktur kimia meloksikam, terdapat gugus sulfonamida, hidroksil, karbonil, dan amina yang berpotensi untuk membentuk kokristal melalui ikatan non-kovalen, seperti ikatan hidrogen dan *van der Waals*, dengan gugus karboksil dan/atau gugus amina (Haeria *et al.*, 2018).

2.3. *Biopharmaceutic Classification System* (BSC)

Biopharmaceutic Classification System (BCS) atau sistem klasifikasi biofarmasetika merupakan kerangka ilmiah yang digunakan untuk mengklasifikasikan obat-obatan berdasarkan dua faktor yaitu kelarutan dan permeabilitas usus (Shukla *et al.*, 2017). Sistem ini telah dimanfaatkan sebagai alat pengembangan farmasi untuk manajemen dasar dalam penemuan dan pengembangan awal obat-obatan baru. *Biopharmaceutic Classification System* (BCS) digunakan untuk mengklasifikasikan obat-obatan menjadi empat jenis (Samineni *et al.*, 2022).

Tabel 1. Klasifikasi *Biopharmaceutic Classification System* (BCS)

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

Sumber: (Arrunátegui *et al.*, 2015)

1. Kelas I

Obat-obatan kelas I ditandai oleh tingginya kelarutan dan permeabilitas, sehingga obat-obatan dikelas ini memiliki tingkat penyerapan cepat dan luas yang mendukung tercapainya bioavailabilitas yang optimal (Patil *et al.*, 2023).

2. Kelas II

Obat-obatan yang termasuk ke dalam BCS kelas II memiliki kelarutan yang rendah tetapi permeabilitasnya tinggi, karena kelarutannya yang rendah, obat-obatan ini kemungkinan akan mengalami kesulitan dalam proses pelarutan dan penyerapan yang akan memengaruhi bioavailabilitasnya (Patil *et al.*, 2023). Bioavailabilitas dari obat-obat kelas ini bervariasi, sehingga peningkatan kelarutan atau disolusi diperlukan untuk meningkatkan bioavailabilitas (Samineni *et al.*, 2022).

3. Kelas III

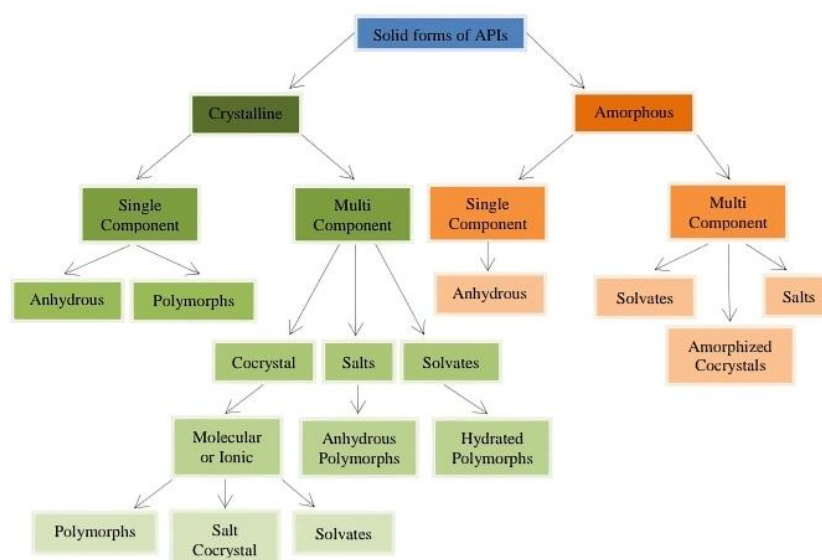
Obat-obatan dalam BCS kelas III memiliki kelarutan yang rendah, namun permeabilitasnya rendah. Meskipun mudah larut, obat-obatan ini mengalami kesulitan dalam melewati membran seluler dikarenakan permeabilitasnya yang rendah (Patil *et al.*, 2023). Selain itu, permeabilitas yang rendah juga menyebabkan laju dan tingkat penyerapan sangat bervariasi (Shukla *et al.*, 2017).

4. Kelas IV

Obat-obatan dalam BCS kelas IV memiliki kelarutan dan permeabilitas yang sama-sama rendah. Kendala utama pada obat-obatan kelas ini adalah pada proses pemecahan dan penyerapan. Keterbatasan kelarutan dan permeabilitas dapat menyebabkan penyerapan obat menjadi tidak konsisten. Hal ini dapat mengurangi efektivitas terapeutiknya (Patil *et al.*, 2023).

2.4. Sifat Padatan Obat

Bahan Aktif Farmasi (BAF) dapat hadir dalam berbagai bentuk padat. Perbedaan bentuk padat tersebut sering kali menghasilkan perbedaan dalam parameter termodinamika dan sifat fisikokimia seperti kelarutan, laju disolusi, stabilitas, dan sifat mekanik dari BAF dan eksipien. Oleh karena itu, bentuk padat BAF memainkan peran krusial dalam penemuan dan pengembangan obat, terutama dalam optimasi bioavailabilitas serta pengembangan metode produksi yang tepat (Healy *et al.*, 2017).



Gambar 2. Klasifikasi Bentuk Padatan Bahan Aktif Farmasi (O'Sullivan *et al.*, 2022)

Padatan farmasi diklasifikasikan menjadi bentuk kristalin dan amorf (Healy *et al.*, 2017). Secara termodinamik keadaan amorf tidak stabil, sehingga menyebabkan padatan amorf cenderung mengalami transformasi menjadi bentuk kristalin yang stabil, yang mengakibatkan penurunan laju disolusi dan bioavailabilitas yang rendah (Luo *et al.*, 2021). Bentuk kristal merupakan fase padat yang sering dijumpai pada bahan farmasi aktif dan memiliki stabilitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan obat-obatan amorf (Indra *et al.*, 2019). Pembuatan kristal multikomponen dapat digunakan sebagai teknik untuk mengubah sifat fisikokimia obat dengan menyusun ulang molekul untuk membentuk struktur kristal baru. Salah satu jenis kristal multikomponen adalah kokristal yang dimana pembentukan kokristal farmasi mampu meningkatkan sifat fisikokimia obat, seperti kelarutan, permeabilitas, titik lebur, stabilitas, dan bioavailabilitas (Shilpa *et al.*, 2018).

Perbedaan nilai pKa antara komponen basa dan asam, serta kondisi lingkungan kristalin, memengaruhi tingkat perpindahan proton dan menentukan apakah fasa kristalin baru yang terbentuk berupa garam atau kokristal (Setyawan & Paramita, 2020). Secara umum, diprediksi bahwa garam akan terbentuk jika nilai pKa antar komponen lebih dari 3, sedangkan kokristal akan dihasilkan jika pKa kurang dari 0. Untuk nilai pKa antara 0 dan 3, pembentukan kokristal tidak dapat diprediksi dengan akurat. Namun, dengan meningkatnya nilai pKa, kemungkinan pembentukan garam juga akan meningkat (Chettri *et al.*, 2024).

2.5. Interaksi Fisika Sistem Biner

Sediaan farmasi secara umum terdiri dari dua atau lebih bahan obat dan eksipien. Kombinasi dari dua bahan aktif atau lebih serta eksipien dapat menyebabkan terjadinya transformasi dan interaksi fisik serta kimiawi antara padatan. Perubahan dalam sifat fisikokimia zat obat seperti kelarutan, laju disolusi, stabilitas, dan derajat kristalinitas dapat disebabkan oleh interaksi antara bahan dalam sediaan farmasi. Interaksi antar molekul dalam sistem biner

umumnya terjadi pada dua bahan yang memiliki kemiripan. Kemiripan tersebut biasanya didasarkan pada rumus molekul serta struktur internal atau tingkat simetri kisi kristal (Winara *et al.*, 2016).

Menurut (Simorangkir, 2020), terdapat tiga jenis interaksi padatan yang dapat terbentuk berdasarkan perilaku termal dari campuran fase leburan dua komponen, yaitu:

1. Eutektik (Konglomerat)

Kondisi eutektik terjadi ketika kedua komponen tetap berada dalam zona kristalin yang terpisah.

2. Larutan Padat

Larutan padat terbentuk ketika kedua komponen tercampur secara homogen dalam fase padat.

3. Senyawa Molekuler (Kokristal)

Senyawa molekuler atau kokristal terbentuk dalam zona pencampuran fase padat yang memiliki sifat berbeda dari kedua komponen tersebut.

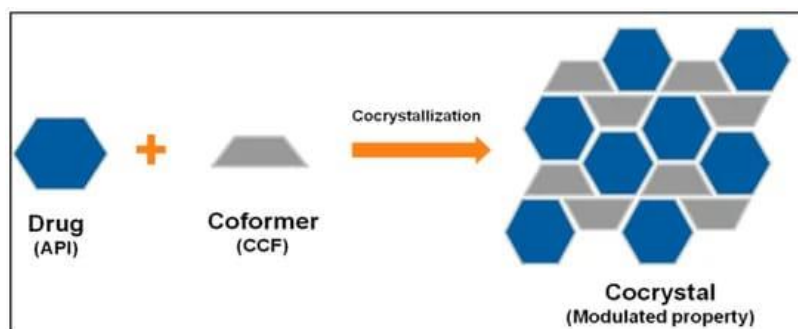
2.6. Teknik Kokristalisasi dalam Sediaan Farmasi

2.6.1. Definisi Kokristal

Terdapat beberapa pendekatan yang paling sering digunakan dalam memodifikasi padatan farmasi sebagai strategi dalam memperbaiki sifat fisikokimia pada bahan aktif farmasi yaitu mencakup pembuatan garam, dispersi padat, kompleks inklusi, dan kokristal (Setyawan & Paramita, 2020). Kokristalisasi saat ini dikenal sebagai salah satu metode yang sederhana dan menarik. Metode ini merupakan metode yang baru dikembangkan dalam bidang ilmu rekayasa kristal, dengan tujuan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat yang memiliki kelarutan rendah. Kokristal menawarkan peluang yang signifikan dalam industri farmasi untuk pengembangan dan pembuatan obat baru, dengan memperbaiki sifat fisik bahan aktif farmasi yang

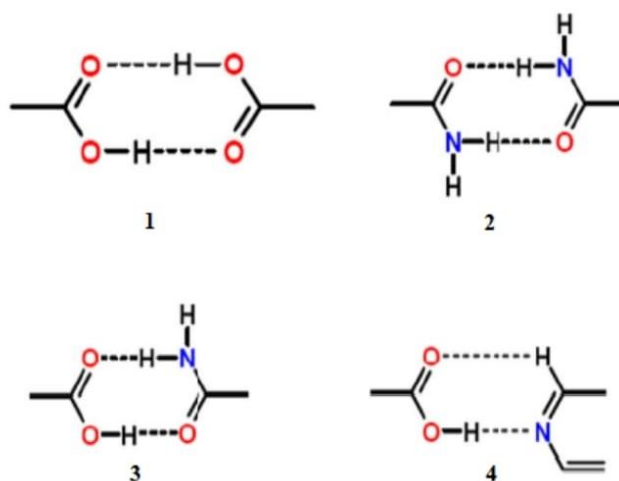
kurang optimal, seperti kelarutan, stabilitas, dan bioavailabilitas (Rachmaniar *et al.*, 2020). Hal ini karena kokristal merupakan pengembangan bentuk padat baru yang memiliki struktur berbeda dari molekul penyusunnya (Hairunnisa *et al.*, 2019).

Kokristal merupakan sistem multikomponen yang terdiri dari bahan aktif dan koformer dalam perbandingan stoikiometri tertentu, dimana keduanya terikat dalam kisi kristal melalui pembentukan ikatan hidrogen (Najih *et al.*, 2023). Zat aktif yang akan dikokristalisasi perlu memiliki gugus fungsional yang dapat berinteraksi secara non-kovalen dengan koformer (Rachmaniar *et al.*, 2020). Kokristal adalah bentuk kristalin seragam dengan perbandingan stoikiometri yang jelas, seperti 1:1, 1:2, dan sebagainya. Pemilihan pelarut yang tepat sangat penting, karena jika salah satu komponen tidak larut dalam pelarut, kristal yang terbentuk akan menyusut dan hilang akibat perubahan kelarutan (Setiawan *et al.*, 2022). Keberadaan donor ikatan hidrogen dalam pembentukan kokristal, seperti asam karboksilat, serta reseptor, seperti amina atau amida merupakan faktor penting yang dapat memengaruhi proses tersebut (Karagianni *et al.*, 2018).



Gambar 3. Pembentukan Kokristal (Thakuria & Sarma, 2018)

Desain kokristal ini melibatkan pembentukan antara Bahan Aktif Farmasi (BAF) dan koformer sebagai pembentuk kokristal, yang dihubungkan melalui ikatan antar molekul untuk membentuk formasi supramolekular sinton (Triyana *et al.*, 2021). Supramolekular sinton merupakan unit struktural dalam supramolekul yang dapat dibentuk melalui interaksi antarmolekul (Singh *et al.*, 2023). Sinton kokristal umumnya terbentuk pada gugus fungsi seperti asam karboksilat dengan asam karboksilat, asam karboksilat dengan amida, amida dengan nitrogen aromatik, serta asam karboksilat dengan nitrogen aromatik, dan diklasifikasikan menjadi dua kategori, yaitu homosinton dan heterosinton. Homosinton mengacu pada interaksi antara dua gugus fungsi yang sama, sedangkan heterosinton mengacu pada interaksi antara dua gugus fungsi yang berbeda (Triyana *et al.*, 2021).



Gambar 4. Ikatan Hidrogen dalam Kokristal (Triyana *et al.*, 2021)

Gambar 4 pada poin (1), interaksi non-kovalen menyebabkan terbentuknya ikatan hidrogen, dimana donor dan akseptor proton membentuk formasi homosinton dari asam karboksilat. Sementara itu, pada poin (2) menunjukkan gugus amida membentuk formasi homosinton dan poin (3) menunjukkan formasi heterosinton yang

terbentuk dari asam karboksilat dan amida, sedangkan pada poin (4) menunjukkan formasi heterosinton dari asam karboksilat dengan piridin (Triyana *et al.*, 2021).

Teknologi kokristalisasi dapat diterapkan dalam desain obat baru dengan keunggulan ramah lingkungan (Permatasari *et al.*, 2016). Karakteristik fisikokimia yang penting dari obat, seperti kelarutan, disolusi, bioavailabilitas, dan stabilitas senyawa farmasi, dapat ditingkatkan melalui pembentukan kokristal farmasi, dengan tetap mempertahankan aktivitas terapeutiknya (Gadade & Pekamwar, 2016). Peningkatan kelarutan dan bioavailabilitas dapat terjadi beberapa kali lipat dibandingkan dengan senyawa obat itu sendiri (Permatasari *et al.*, 2016). Selain itu, potensi metode ini untuk diterapkan pada semua jenis obat, baik yang bersifat asam, basa, yang dapat terionisasi, maupun tidak dapat terionisasi (Barikah, 2018).

2.6.2. Metode Pembentukan Kokristal

1. Slurry

Metode *slurry* termasuk salah satu metode yang paling mudah dalam proses kristalisasi untuk pembentukan kokristal. Metode ini dalam proses kokristalisasi dilakukan dengan melarutkan bahan aktif farmasi dan koformer ke dalam pelarut yang sesuai hingga membentuk bubur, kemudian dilakukan pengadukan, penyaringan dan pengeringan. Proses pengadukan dapat menggunakan batang pengaduk atau *magnetic stirrer* dan proses pengeringan pelarut dilakukan dengan cara dibiarkan mendingin perlahan pada suhu kamar hingga terbentuk kokristal (Yadav *et al.*, 2019).

Pemilihan pelarut didasarkan pada kelarutan bahan aktif farmasi dan koformer dalam pelarut tersebut (Joshi *et al.*, 2023). Metode ini

mudah untuk dilakukan dan hanya menggunakan sedikit pelarut pada kristalisasi kokristal murni dan dapat digunakan untuk memproduksi kokristal yang stabil secara termodinamik dibandingkan dengan bentuk kristal lainnya (Pawar *et al.*, 2021).

2. *Solvent Evaporation*

Metode *solvent evaporation* merupakan teknik kokristalisasi yang paling konvensional, yang meliputi supersaturasi larutan melalui penguapan, pendinginan, dan penambahan pelarut atau zat yang mengubah kelarutan (Winantari *et al.*, 2017). Metode ini digunakan dalam proses kokristalisasi berbasis larutan dan melibatkan pelarutan komponen kokristal dalam rasio stoikiometri yang sesuai (Wicaksono *et al.*, 2017). Prinsip dari metode ini yaitu, pencampuran zat aktif dan koformer dalam pelarut yang sesuai, diikuti dengan proses penguapan hingga mencapai keadaan lewat jenuh. Hasil dari proses ini adalah kokristal yang terbentuk sebagai hasil residu dari penguapan tersebut (Ferdiansyah *et al.*, 2021). Proses penguapan ini akan membentuk ikatan hidrogen antara berbagai gugus fungsional, sehingga menghasilkan produk yang stabil secara termodinamis (Jayram & Sudheer, 2020).

Terdapat beberapa kekurangan dari metode *solvent evaporation*, yaitu membutuhkan pelarut dalam jumlah yang besar dan skalabilitas terbatas. Metode ini tidak membutuhkan peralatan yang mahal, sehingga dapat digunakan untuk persiapan skala laboratorium. Selain itu, metode ini juga mampu menghasilkan kokristal dengan kualitas dan kemurnian yang tinggi (Sakhiya & Borkhataria, 2024).

3. *Anti-solvent Methode*

Metode penambahan *anti-solvent* dilakukan dengan melarutkan komponen kokristal menggunakan pelarut yang sesuai. Setelah semua komponen terlarut sepenuhnya, cairan *anti-solvent* ditambahkan untuk mendapatkan kokristal dalam bentuk endapan. Pemilihan pasangan pelarut dan *anti-solvent* merupakan langkah yang kritis dalam metode ini. Terdapat beberapa kriteria dari cairan yang akan digunakan sebagai pelarut dan *anti-solvent* yang dimana pelarut dan *anti-solvent* yang dipilih harus saling dapat bercampur dan pelarut yang digunakan harus dapat melarutkan kedua komponen kokristal (Sakhiya & Borkhataria, 2024). Kombinasi pelarut-*anti-solvent* yang paling umum digunakan adalah pelarut air dan organik (Pawar *et al.*, 2021). Metode *anti-solvent* adalah salah satu metode kokristalisasi yang dapat digunakan untuk memperoleh kokristal yang berkualitas tinggi. Kebutuhan volume pelarut yang besar untuk persiapan merupakan kekurangan dari metode ini (Thayyil *et al.*, 2020).

4. *Spray Drying*

Spray drying merupakan metode yang sangat umum digunakan dalam pembuatan kokristal karena prosesnya yang cepat (Yadav *et al.*, 2019). Metode *spray drying* digunakan untuk mengubah cairan seperti larutan, suspensi dan bubur menjadi bubuk padat. Prosedur dari metode ini yaitu dengan melarutkan obat dengan koformer dengan pelarut *solvent evaporation* yang umum dan kemudian disemprotkan ke dalam aliran udara panas untuk menguapkan pelarut, sehingga diperoleh kokristal yang berkualitas (Joshi *et al.*, 2023).

Metode ini efektif dalam menghasilkan kokristal murni, baik dari larutan jenuh yang sejenis (*congruent*) maupun yang tidak sejenis

(*incongruent*). Kekurangan dari metode ini adalah memerlukan operator yang terampil dalam mengoperasikan alat dan biaya peralatan yang digunakan cenderung mahal dengan kebutuhan perawatan yang tinggi untuk dapat berfungsi secara efisien (Sakhiya & Borkhataria, 2024). Selain itu, kekurangan lain dari metode ini yaitu membutuhkan pelarut organik dalam jumlah besar, masih terdapatnya sisa pelarut pada bubuk kering yang dihasilkan (Walsh *et al.*, 2018).

5. *Dry Grinding*

Metode *dry grinding* dikenal juga sebagai *neat grinding* atau *solid-state grinding*. Metode ini dilakukan dengan mencampurkan komponen kokristal secara stoikiometrik dalam keadaan padat dan digerus secara manual menggunakan lumpang dan alu, atau secara mekanis dengan *ball mill* atau *vibratory mill* (Yenti *et al.*, 2024). Metode ini bebas pelarut dan umumnya membutuhkan waktu penggilingan antara 30 menit hingga 1 jam (Sakhiya & Borkhataria, 2024). Kegagalan dalam pembentukan kokristal dengan metode ini dapat terjadi akibat penggilingan yang kurang optimal, sehingga dapat menghambat pembentukan susunan kristal (Thayyil *et al.*, 2020).

Meskipun metode ini sederhana, mudah untuk dilakukan dan ramah lingkungan, namun prosesnya memerlukan waktu yang cukup lama (Yadav *et al.*, 2019). Keterbatasan utama dari metode *dry grinding* adalah ketidakmampuannya untuk menjamin terbentuknya campuran stoikiometri kokristal secara akurat, sehingga diperlukan langkah tambahan untuk memperoleh kokristal yang murni (Bandaru *et al.*, 2021).

6. Solvent Drop Grinding

Solvent Drop Grinding (SGD) dikenal juga sebagai *Liquid Assisted Grinding* (LAG), *kneading*, atau *wet cogrinding* (Yenti *et al.*, 2024). Metode *solvent drop grinding* dilakukan dengan mencampurkan komponen pembentuk kokristal (zat aktif dan kofomer) dalam rasio stoikiometri tertentu ke dalam mortar dengan penambahan sedikit pelarut dan digerus selama beberapa menit (Permatasari *et al.*, 2016). Metode ini hanya membutuhkan beberapa mikroliter atau tetes pelarut (Al-Dulaimi *et al.*, 2022). Peningkatan bioavailabilitas dalam metode ini dipengaruhi oleh pelarut dan energi mekanik. Derajat kebebasan molekul dapat ditingkatkan oleh energi mekanik melalui penggilingan, sehingga konformasinya dapat terbuka untuk saling berinteraksi. Penggilingan zat aktif dengan kelarutan air yang rendah dapat memodifikasi sifat padatan senyawa, sehingga meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitasnya. Proses penggilingan juga bertujuan untuk mengurangi ukuran partikel. Pemilihan pelarut sangat penting, karena pelarut harus mampu melarutkan setidaknya sebagian kecil dari komponen pembentuk, dan bertindak sebagai katalis untuk mempercepat pembentukan kokristal (Ferdiansyah *et al.*, 2021).



Gambar 5. Pembuatan Kokristal dengan Metode *Solvent Drop Grinding* (Singh *et al.*, 2023)

Metode *solvent drop grinding* memberikan laju pembentukan kokristal yang lebih cepat dibandingkan dengan metode *dry grinding*. Selain itu, proses ini tidak bergantung pada suhu dan secara signifikan mengurangi kemungkinan terbentuknya solvat yang tidak diinginkan (Yadav *et al.*, 2019). Keuntungan dari metode *solvent drop grinding* dibandingkan dengan metode *solvent evaporation* yaitu lebih efisien dalam hal waktu dan hanya membutuhkan pelarut yang lebih sedikit (Thayyil *et al.*, 2020). Selain itu metode ini juga ramah lingkungan, mudah dan murah (Bandaru *et al.*, 2021).

2.7. Koformer

Koformer diketahui sebagai molekul yang membentuk kompleks padatan dengan bahan aktif farmasi untuk menghasilkan kokristal. Koformer dapat berupa padatan atau cairan (Imtihani *et al.*, 2020). Fungsi dari koformer adalah untuk mengurangi agregasi antar molekul kristal (Rachmaniar *et al.*, 2020). Stabilitas zat aktif dalam sistem dapat ditingkatkan oleh koformer melalui interaksi antarmolekul, seperti ikatan hidrogen dan pembentukan garam, atau hanya melalui pencampuran tingkat molekul (Dewi *et al.*, 2021). Pemilihan koformer dianggap sebagai aspek kritis pada desain dan skrining kokristal, karena interaksi kokristal umumnya terbentuk melalui pengikatan hidrogen, sehingga keberadaan gugus pemberi dan penerima hidrogen pada molekul koformer dan bahan aktif farmasi menjadi salah satu pertimbangan yang penting (Setyawan & Paramita, 2020). Pemilihan koformer yang tepat dapat meningkatkan kinerja obat tanpa perlu melakukan modifikasi kimia yang rumit (Chettri *et al.*, 2024).

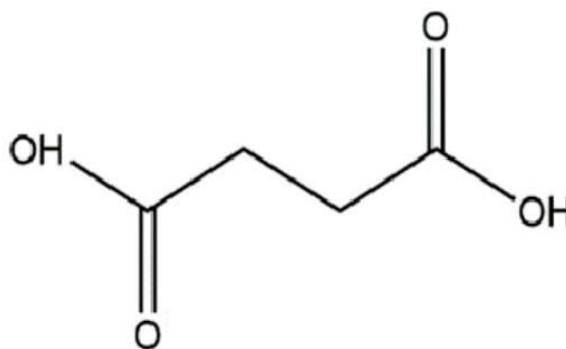
Koformer dipilih dari zat-zat yang telah disetujui dan termasuk dalam daftar yang diakui secara umum aman GRAS (*Generally Regarded as Safe*) oleh *United States Food and Drug Administration* (USFDA) (Thayyil *et al.*, 2020).

Koformer dapat berasal dari zat tambahan makanan, pengawet, eksipien farmasi, dan zat aktif lainnya. Beberapa kriteria yang harus dipenuhi oleh koformer meliputi sifat yang tidak toksik dan inert secara farmakologis, kelarutan yang baik dalam air, kemampuan untuk berikatan secara non-kovalen, seperti ikatan hidrogen dengan zat aktif, kemampuan untuk meningkatkan kelarutan obat dalam air, serta kompatibilitas kimia dengan zat aktif (Rachmaniar *et al.*, 2020). Koformer yang sering digunakan dalam kokristalisasi meliputi golongan karbohidrat (seperti sakarin), asam karboksilat (seperti asam fumarat, asam suksinat, asam tartrat), alkohol, amida, dan asam amino (Ferdiansyah *et al.*, 2021).

Pendekatan yang sering diterapkan dalam pemilihan koformer adalah dengan menggunakan sinton supramolekuler yang terbentuk dari gugus fungsi spesifik dan menghasilkan supermolekul dalam struktur kokristal. Pendekatan ini menunjukkan bahwa gugus fungsi tertentu pada molekul Bahan Aktif Farmasi (BAF) dan koformer berperan penting dalam pembentukan kokristal, sehingga diperlukan koformer dengan gugus fungsi yang sesuai untuk keberhasilan proses kokristalisasi (Setyawan & Paramita, 2020).

2.8. Asam Suksinat

Asam suksinat dikenal juga sebagai asam amber atau *butanedioic acid* yang memiliki rumus molekul $C_4H_6O_4$ (Alsaheb *et al.*, 2023). Berat molekul asam suksinat yaitu 118,09 g/mol dengan pKa 4.24 (Singh *et al.*, 2023). Asam suksinat memiliki titik lebur $184^{\circ}C$ - $190^{\circ}C$ (Onyeocha & Onuchukwu, 2023). Asam suksinat berbentuk kristal putih yang tidak memiliki warna dan bau. Kelarutan dari asam suksinat yaitu larut dalam air, sedikit larut dalam aseton, eter, etanol, gliserin, dan tidak larut dalam karbon sulfida, karbon tertrasklorida, serta benzena (Alsaheb *et al.*, 2023).



Gambar 6. Struktur Asam Suksinat (Singh *et al.*, 2023)

Asam suksinat adalah bahan tidak aktif yang aman dan dapat digunakan untuk memodifikasi sifat fisikokimia obat (Wicaksono *et al.*, 2018). Asam suksinat diklasifikasikan oleh FDA (*Food and Drug Administration*) sebagai zat tambahan GRAS (*Generally Regarded as Safe*) yang berpotensi membentuk kokristal dengan berbagai bahan aktif farmasi (Zaini *et al.*, 2020). Asam suksinat termasuk dalam golongan asam karboksilat yang sering digunakan sebagai koformer (Sulistyowaty *et al.*, 2022). Asam suksinat memiliki kelarutan dalam air yang baik (71 mg/mL), sehingga dapat memicu peningkatan kelarutan dan laju disolusi bahan aktif farmasi yang termasuk dalam klasifikasi BCS kelas II (Singh *et al.*, 2023). 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. Pembentukan kokristal sildenafil sitrat dengan koformer asam suksinat menyebabkan peningkatan kelarutan sebesar 5 kali dibandingkan senyawa murninya (Sulistyowaty *et al.*, 2022).

2.9. Karakterisasi Meloksikam dan Asam Suksinat

2.9.1. *Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)*

Karakterisasi kokristal melalui spektroskopi inframerah atau *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR) bertujuan untuk mengidentifikasi gugus-gugus fungsi dalam struktur kokristal dan mengamati adanya interaksi kimia pada kokristal (Peratiwi *et al.*, 2016). Dengan analisis spektroskopi inframerah, identifikasi struktur molekul suatu senyawa dapat dilakukan dengan mendeteksi gugus fungsi penyusunnya melalui perubahan frekuensi vibrasi (Setiawan *et al.*, 2022).

Pembentukan kokristal ditunjukkan oleh terbentuknya ikatan hidrogen antara zat aktif dan koformer (Isnaeni *et al.*, 2021). Kokristal yang dianalisis mengenai spektroskopi inframerah akan menghasilkan spektrum pita yang berbeda dibandingkan dengan spektrum dari obat murni dan koformer, yang disebabkan oleh terbentuknya ikatan hidrogen di antara kedua komponen tersebut. Perbedaan yang signifikan terlihat pada pita-pita gugus fungsi yang mengalami pembentukan ikatan hidrogen (Thayyil *et al.*, 2020).

Secara umum, banyak puncak yang terdeteksi dalam spektrum FTIR, sehingga penting untuk memperhatikan bentuk frekuensi (tajam atau melebar), letaknya (frekuensi) dan intensitas (lemah atau kuat) agar spektrum dari suatu zat dalam kokristal dapat dibedakan (Triyana & Nurhabibah, 2021). Analisis FTIR dilakukan pada rentang 400-4000 cm^{-1} untuk obat murni, koformer, campuran fisik, dan kokristal (Kumar & Nanda, 2017). Berdasarkan penelitian sebelumnya, spektrum serapan meloksikam diukur pada rentang bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} (Najih *et al.*, 2018).

2.9.2. *X-Ray Diffraction (XRD)*

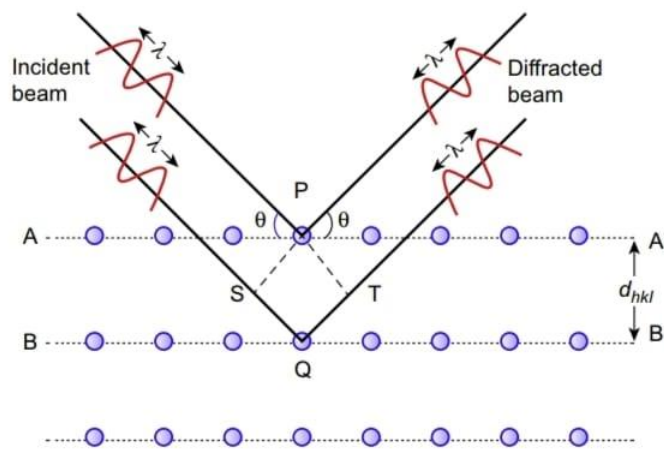
X-Ray Diffractometry (XRD) atau difraksi sinar-X telah dikenal sebagai teknik analitik non-destruktif yang serbaguna dan digunakan untuk identifikasi serta kuantitatif berbagai bentuk kristal dari senyawa yang ada dalam sampel serbuk maupun padat (Muttaqin *et al.*, 2023). Penggunaan XRD dalam karakterisasi kokristal menjadi sangat penting untuk mengkonfirmasi keberhasilan pembuatan kokristal, karena XRD fase kristalin baru yang terbentuk dapat dideteksi dengan cara membedakan pola difraksi. Jika pola difraksi berbeda dengan bahan aktif farmasi dan koformer, maka pembentukan kokristal dapat dipastikan telah berhasil. Perbedaan pola difraksi sinar-X antara komponen penyusunnya dapat diidentifikasi melalui perbandingan letak dan intensitas garis pada difraktogram. Selain itu, pembuatan kokristal dapat mengakibatkan perubahan pola XRD, yang ditandai dengan munculnya puncak-puncak baru yang menunjukkan terbentuknya formasi kokristal (Isnaeni *et al.*, 2021).

Alat XRD bekerja dengan memantulkan sinar-X yang diarahkan pada permukaan kristal pada sudut 2θ (Setiawan *et al.*, 2022). Puncak difraksi sinar-X muncul akibat interferensi konstruktif (Bunaciu *et al.*, 2015). Berdasarkan Hukum Bragg, saat sinar-X mengenai kristal, interferensi konstruktif antara gelombang yang dipantulkan oleh bidang atom yang berdekatan akan terjadi. Interferensi konstruktif hanya muncul pada sudut tertentu yang sesuai dengan persamaan yaitu (Ihwani, 2022):

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

Keterangan:

- n = Bilangan bulat
 λ = Panjang gelombang sinar-X
 d = Jarak antar kisi kristal
 θ = Sudut sinar datang



Gambar 7. Ilustrasi Difraksi Sinar-X (Rani, 2022)

Dari gambar tersebut dapat dijelaskan bahwa sinar datang pertama mengenai titik pada bidang pertama dan dihamburkan oleh atom P. Sinar datang kedua mengenai bidang selanjutnya dan dihamburkan oleh atom Q. Kedua sinar tersebut menempuh jarak $SQ + QT$ ketika keduanya paralel dan berada dalam fase yang saling menguatkan (satu fase). Jarak yang ditempuh tersebut adalah kelipatan (n) dari panjang gelombang (λ) (Hakim *et al.*, 2019).

2.9.3. Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Differential Scanning Calorimetry (DSC) merupakan teknik yang cepat dan efisien untuk karakterisasi kokristal. Selain itu, teknik ini bebas pelarut dan hanya memerlukan jumlah sampel yang sangat kecil (Sakhiya & Borkhataria, 2024). DSC adalah teknik eksperimental yang

digunakan untuk mempelajari perubahan sifat termodinamika yang terjadi ketika kokristal diberikan panas. Teknik DSC berfungsi untuk mengevaluasi perubahan sifat fisika dan kimia kokristal, yang melibatkan fase endotermis dan eksotermis yang dapat diamati selama proses peleburan, rekristalisasi, atau transformasi fase padat (Triyana *et al.*, 2021 dan Winantari *et al.*, 2017).

Proses pemanasan dalam teknik ini dilakukan pada kokristal dan komponen murni dengan laju yang terkendali dan termogram yang dihasilkan dianalisis untuk menentukan kemungkinan terbentuknya kokristal (Thayyil *et al.*, 2020). Parameter dari instrumen ini adalah titik lebur dari kokristal (Triyana *et al.*, 2021). Titik lebur kokristal yang berada di antara atau lebih rendah dibandingkan dengan titik lebur zat aktif dan koformer menunjukkan bahwa kokristal telah terbentuk (Indra *et al.*, 2021). Titik lebur dan panas peleburan yang terdeteksi pada kokristal akan berbeda dibandingkan dengan komponen murninya (Thayyil *et al.*, 2020). Pembentukan kokristal dapat dibuktikan melalui munculnya puncak endotermik tunggal yang disebabkan oleh peleburan fase kokristal (Wicaksono *et al.*, 2017).

2.9.4. Scanning Electron Microscope (SEM)

Scanning Electron Microscope (SEM) merupakan jenis mikroskop elektron yang menghasilkan gambar dari sampel melalui proses pemindaian menggunakan berkas elektron berenergi tinggi (Masta, 2020). Instrumen ini digunakan untuk menganalisis morfologi permukaan zat aktif, koformer, dan kokristal. Analisis dengan SEM memperlihatkan bahwa morfologi kokristal yang dihasilkan berbeda dengan morfologi masing-masing komponennya (Rachmaniar *et al.*, 2020). Perbedaan morfologi tersebut dapat dipengaruhi oleh interaksi yang terjadi antara zat-zat penyusunnya (Fadhila *et al.*, 2020).

Melalui instrumen ini, berkas elektron dipancarkan dengan tegangan yang dipercepat sebesar 2 hingga 30 kV (Triyana *et al.*, 2021). Berkas elektron tersebut difokuskan pada permukaan partikel yang dipindai, dimana elektron akan berinteraksi dengan atom-atom dalam sampel dan menghasilkan sinyal yang menyediakan informasi mengenai morfologi permukaan sampel (Masta, 2020). Hasil analisis SEM berupa gambar tiga dimensi yang memperlihatkan morfologi, seperti bentuk kubus, bulat, atau jarum, serta karakteristik permukaan seperti halus atau kasar (Al-Dulaimi *et al.*, 2022).

2.10. Kelarutan

Kelarutan dianggap sebagai salah satu faktor penting dalam sifat fisikokimia suatu obat (Apsari & Chaerunisa, 2020). Secara kuantitatif, kelarutan didefinisikan sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada suhu tertentu. Secara kualitatif, kelarutan diartikan sebagai interaksi spontan antara dua atau lebih zat yang menghasilkan dispersi molekuler homogen (Trianggani & Sulistiyaningsih, 2018). Suhu, tekanan, dan pelarut yang digunakan dapat memengaruhi kelarutan suatu zat (Yoga & Hendriani, 2016). Selain itu kelarutan juga dapat dipengaruhi oleh intensitas pengadukan, komposisi cairan pelarut (kosolvensi), ukuran partikel, dan pembentukan kompleks (Wijaya *et al.*, 2023). Menurut (Hardani *et al.*, 2021), kelarutan merupakan zat dalam bagian tertentu pelarut, kecuali dinyatakan lain menunjukkan 1 bagian bobot zat padat atau 1 bagian volume zat cair larut dalam bagian volume tertentu pelarut. Jika kelarutan dari suatu zat tidak diketahui secara pasti, kelarutannya dapat dinyatakan dengan istilah-istilah tertentu seperti berikut:

Tabel 2. Kriteria Kelarutan

Istilah Kelarutan	Bagian pelarut yang dibutuhkan untuk melarutkan 1 bagian zat
Sangat mudah larut	<1
Mudah larut	1 sampai 10
Larut	10 sampai 30
Agak sukar larut	30 sampai 100
Sukar larut	100 sampai 1000
Sangat sukar larut	1000 sampai 10.000
Praktis tidak larut	Lebih dari 10.000

Sumber: (Kemenkes RI, 2020)

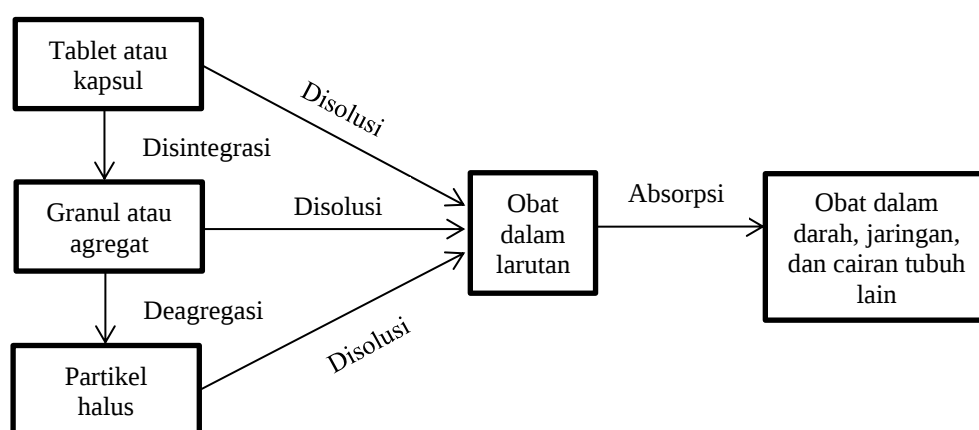
Masalah utama yang dihadapi dalam pengembangan obat baru adalah kelarutan obat yang rendah (Hardani *et al.*, 2021). Di dalam bidang farmasi, kelarutan memainkan peran penting dalam menentukan bentuk sediaan serta konsentrasi yang dicapai dalam sirkulasi sistemik untuk menghasilkan respon farmakologis (Yoga & Hendriani, 2016). Keterkaitan antara kelarutan obat dan laju penyerapan obat berpengaruh pada proses absorpsi dan efek terapeutik yang dihasilkan (Apsari & Chaerunisa, 2020). Senyawa obat yang relatif tidak larut, dapat memperlihatkan absorpsi yang tidak sempurna atau tidak menentu, sehingga respon terapeutik yang dihasilkan menjadi minimal (Ansel, 1989). Hal tersebut disebabkan karena obat dengan kelarutan air yang rendah akan mengalami penyerapan obat yang lambat dan menyebabkan ketersediaan hayati yang bervariasi (Vimalson *et al.*, 2016).

2.11. Disolusi

Disolusi adalah proses dimana molekul obat terlepas dari fase padat dan berinteraksi dengan pelarut untuk membentuk larutan (Fitriana *et al.*, 2022). Ketika obat mengalami pelarutan, partikel-partikel padat terpisah dan molekul-molekulnya bercampur dengan cairan, sehingga terlihat sebagai bagian dari cairan tersebut (Chicade *et al.*, 2023). Proses disolusi melibatkan beberapa tahapan yang mencakup reaksi atau interaksi heterogen antara fase

solut-solut dan fase pelarut pada antarmuka solute dan pelarut (Fitriana *et al.*, 2022).

Laju disolusi adalah faktor yang menentukan laju absorpsi obat, sehingga dapat memengaruhi onset, intensitas, durasi respon, serta bioavailabilitas obat dalam tubuh. Terdapat beberapa faktor yang dapat memengaruhi laju disolusi yaitu mencakup ukuran partikel obat, bentuk kristal dan amorf, serta faktor uji disolusi in vitro (Tungadi, 2018). Laju disolusi zat aktif dari bentuk sediaan akan lebih cepat jika derajat kelarutan sediaan tersebut tinggi (Rizqi & Chabib, 2023). Semakin baik disolusi dari suatu obat maka efek farmakologinya dapat tercapai dengan cepat (Yenti *et al.*, 2021). Sebaliknya, apabila derajat kelarutan dari bentuk sediaan rendah, maka laju disolusi akan lebih lambat, yang menyebabkan tingkat penyerapan obat menjadi lebih lambat dan menghasilkan ketersediaan hayati yang rendah (Rizqi & Chabib, 2023). Obat oral dengan kecepatan disolusi rendah sering memerlukan dosis yang tinggi untuk meningkatkan absorpsi dan efektivitas obat guna mencapai konsentrasi terapeutik yang memadai. Namun, peningkatan dosis obat sebagai solusi alternatif dianggap kurang aman (Sagala, 2019).



Gambar 8. Skema Proses Disolusi pada Sediaan Padat (Hardani *et al.*, 2021)

Menurut (Harshary & Wahyuni, 2023), laju disolusi merupakan ukuran yang menunjukkan jumlah zat terlarut dalam pelarut tertentu per satuan waktu. Hubungan umum yang menggambarkan proses disolusi zat padat telah dikembangkan oleh Noyes dan Whitney, yang dinyatakan dalam bentuk persamaan berikut:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{h} (C_s - C)$$

Atau

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh} (C_s - C)$$

Keterangan:

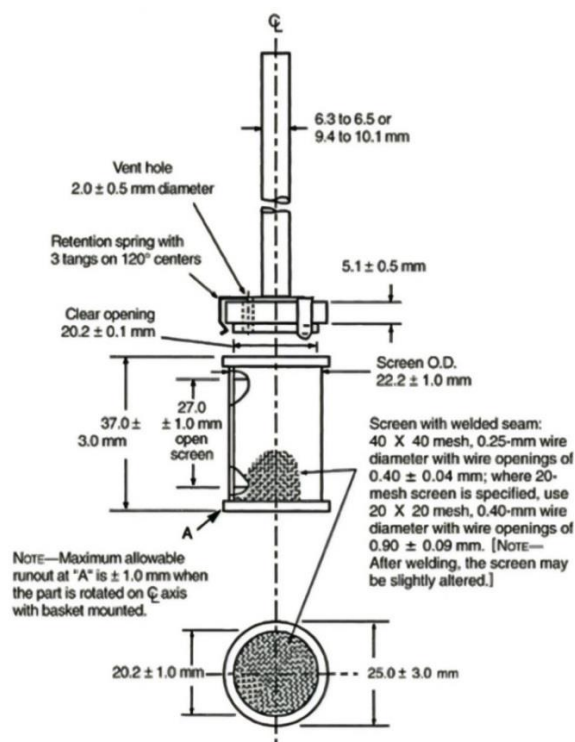
- t = Waktu yang diperlukan untuk zat dapat terlarut
- M = Massa zat terlarut yang dilarutkan
- dM/dt = Laju disolusi
- dC/dt = Laju disolusi
- D = Koefisien difusi
- S = Luas permukaan zat
- C_s = Kelarutan zat padat
- C = Konsentrasi zat terlarut pada waktu t
- h = Tebal lapisan difusi
- V = Volume larutan (Hardani *et al.*, 2021)

Uji disolusi termasuk salah satu metode fisika yang penting untuk digunakan sebagai parameter dalam pengembangan kualitas sediaan obat. Uji ini didasarkan pada pengukuran laju pelepasan dan pelarutan zat aktif dari

sediaannya (Mahaswari *et al.*, 2022). Berdasarkan (Kemenkes RI, 2020), terdapat beberapa jenis tipe alat yang dapat digunakan dalam pengujian disolusi, yaitu:

1. Tipe Keranjang

Alat ini terdiri dari wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan inert, dilengkapi dengan motor yang menggerakkan batang logam, serta keranjang berbentuk silinder. Wadah tersebut sebagian tercelup dalam tangas air yang dirancang untuk menjaga suhu di dalam wadah tetap stabil pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama pengujian berlangsung, serta memastikan gerakan air dalam tangas air tetap halus dan stabil.

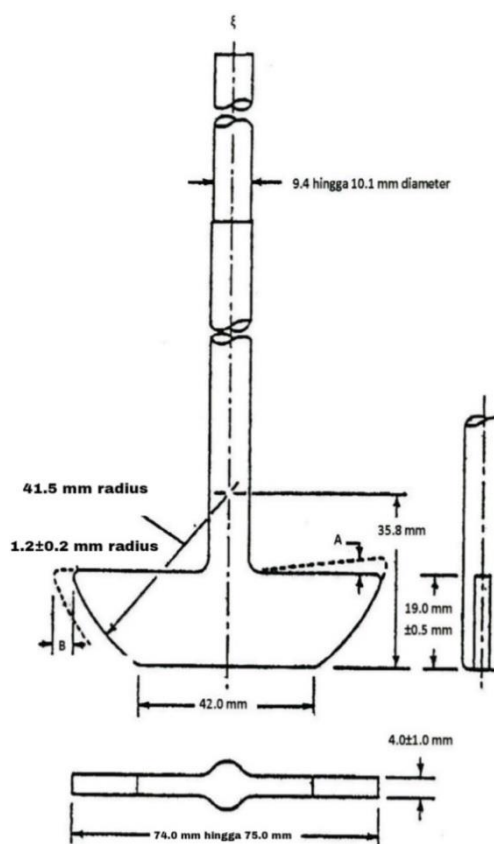


Gambar 9. Alat Disolusi Tipe Keranjang (Kumar *et al.*, 2016)

2. Tipe Dayung

Alat ini memiliki pengaduk yang terdiri dari daun dan batang yang digunakan sebagai pengaduk. Sediaan ditempatkan di dasar wadah

sebelum dayung mulai berputar. Untuk mencegah sediaan mengapung, dapat digunakan bahan kecil yang tidak bereaksi, seperti gulungan kawat spiral. Uji disolusi pada meloksikam dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe 2 dengan kecepatan 75 rpm selama 30 menit. Media disolusi yang digunakan sebanyak 900 mL dengan dapar fosfat pH 7,5.

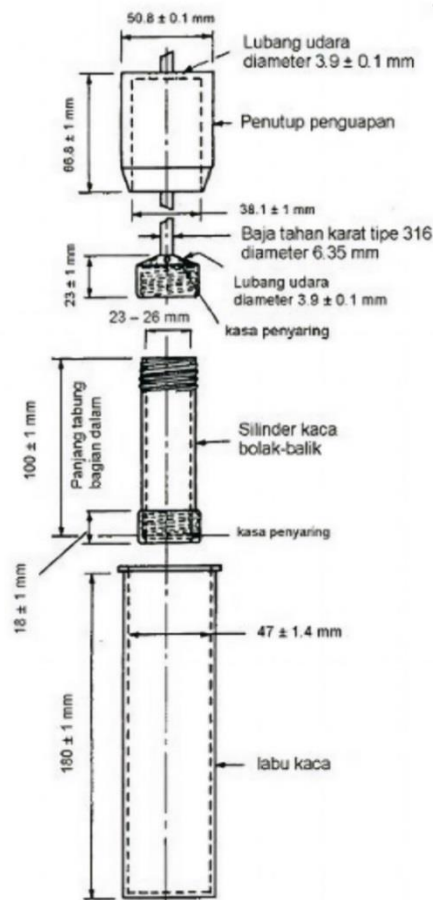


Gambar 10. Alat Disolusi Tipe Dayung (Kemenkes RI, 2020)

3. Tipe Silinder Kaca Bolak-Balik

Alat ini terdiri dari rangkaian labu kaca berbentuk silinder dengan dasar alas rata, silinder kaca yang bergerak bolak-balik, penyambung inert dari baja tahan karat dan kasa polipropilen yang terbuat dari bahan inert, tidak menyerap dan sesuai, serta dirancang untuk menghubungkan bagian atas dan dasar silinder yang bergerak bolak-balik. Alat ini juga dilengkapi

dengan motor dan kemudi untuk menggerakkan silinder secara vertikal di dalam labu. Labu tersebut sebagian tercelup dalam tangas air yang menjaga suhu tetap stabil pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama pengujian berlangsung. Wadah dilengkapi dengan penutup yang tetap di tempatnya untuk mencegah penguapan selama pengujian.

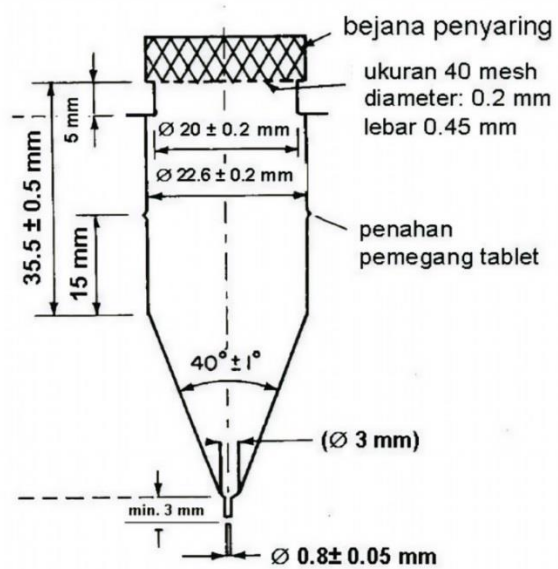


Gambar 11. Alat Disolusi Tipe Silinder Kaca Bolak-balik (Kemenkes RI, 2020)

4. Tipe Sel yang Dapat Dialiri

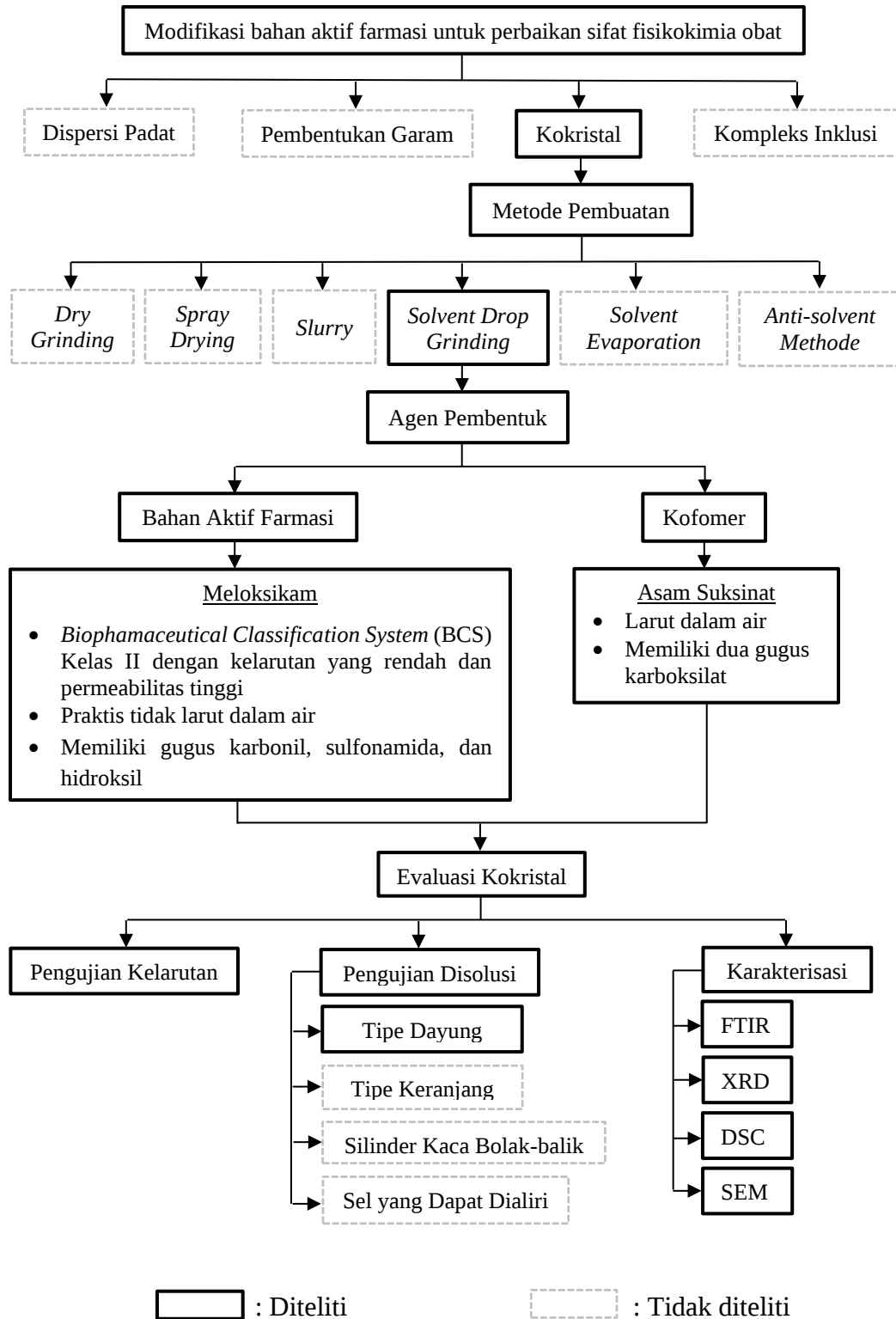
Alat ini terdiri dari wadah dan pompa untuk media disolusi, serta sel yang dapat dialiri. Tangas air digunakan untuk mempertahankan suhu media disolusi pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Cara kerja dari alat ini yaitu pompa mendorong media disolusi ke atas melalui sel dengan kapasitas aliran antara 240 mL

hingga 960 mL per jam, dengan laju alir standar 4 mL, 8 mL, dan 16 mL per menit.



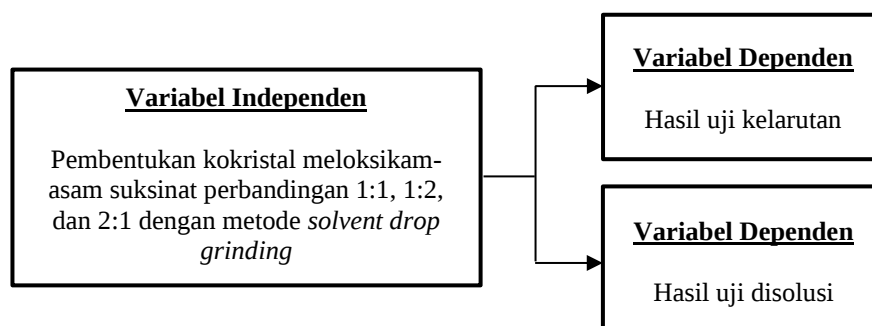
Gambar 12. Alat Disolusi Tipe Sel yang Dapat Dialiri (Kemenkes RI, 2020)

2.12. Kerangka Teori



Gambar 13. Kerangka Teori

2.13. Kerangka Konsep



Gambar 14. Kerangka Konsep

2.14. Hipotesis

2.14.1. Hipotesis Null (H_0)

Tidak terdapat perbedaan signifikan pada kelarutan dan laju disolusi meloksikam sebelum dan setelah pembentukan kokristal meloksikam-asam suksinat dengan metode *solvent drop grinding*.

2.14.2. Hipotesis Alternatif (H_1)

Terdapat perbedaan signifikan pada kelarutan dan laju disolusi meloksikam sebelum dan setelah pembentukan kokristal meloksikam-asam suksinat dengan metode *solvent drop grinding*.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah eksperimental laboratorium dengan membentuk kokristal meloksikam-asam suksinat menggunakan metode *solvent drop grinding* sebagai upaya terhadap peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari meloksikam.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1. Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di:

1. Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk pembuatan kokristal meloksikam-asam suksinat.
2. Laboratorium Kimia Farmasi Analisis Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk pengujian disolusi dan karakterisasi dengan *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR).
3. Laboratorium Biokimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengatahuan Alam Universitas Lampung untuk pengujian kelarutan.
4. Laboratorium Sentral Universitas Andalas untuk karakterisasi kokristal dengan *Differential Scanning Calorymetry* (DSC) dan *X-Ray Diffraction* (XRD).
5. Laboratorium Terpadu Universitas Negeri Padang untuk karakterisasi kokristal dengan *X-Ray Diffraction* (XRD)
6. Laboratorium Terpadu Universitas Sumatera Utara untuk karakterisasi kokristal dengan *Scanning Electron Microscope* (SEM).

3.2.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dari bulan Oktober 2024 sampai dengan Januari 2025.

3.3. Alat dan Bahan Penelitian

3.3.1. Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik, *hot plate*, spektrofotometer UV-Vis (SHIMADZU Double Beam UV-1900i), *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (SHIMADZU IRSpirit-X), *X-Ray Diffraction* (Bruker S6 Jaguar), *Differential Scanning Calorimetry* (Perkin Elmer 4000 dan Metteler Teledo 1), *Scanning Electron Microscope* (Jeol JSM-6510), perangkat lunak SPSS *for windows* 25.0, perangkat lunak ImageJ, perangkat lunak OriginLab, alat laju uji disolusi (tipe dayung), *orbital shaker*, labu ukur, erlenmeyer, *beaker glass*, pipet tetes, pipet ukur, bulb, kertas saring Whatman No.42, kertas label, *aluminium foil*, mortir dan alu, batang pengaduk, spatula, vial, sendok tanduk, dan *handscoon*.

3.3.2. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah meloksikam BPFI (BPOM), asam suksinat (merk EMSURE[®]ACS), etanol *pro analysis* (merk EMSURE[®]ACS), air suling bebas CO₂, aquadest, natrium hidroksida (merk EMSURE[®]ACS), dan kalium fosfat monobasa (merk EMSURE[®]ACS).

3.4. Variabel Penelitian

3.4.1. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah pembentukan kokristal meloksikam-asam suksinat perbandingan 1:1, 1:2, dan 2:1 dengan metode *solvent drop grinding*.

3.4.2. Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah hasil uji kelarutan dan hasil uji disolusi.

3.5. Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah meloksikam murni, asam suksinat, campuran fisik meloksikam-asam suksinat dan kokristal meloksikam-asam suksinat perbandingan 1:1, 1:2, dan 2:1.

3.6. Definisi Operasional

Tabel 3. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Variabel Independen					
1.	Kokristal meloksikam-asam suksinat perbandingan 1:1, 1:2, dan 2:1 dengan metode <i>solvent drop grinding</i> .	Pembuatan kokristal dengan metode <i>solvent drop grinding</i> dilakukan dengan cara bahan aktif farmasi dan kofomer digerus secara bersama lalu ditambahkan sedikit pelarut sebagai katalis dengan perbandingan	Analisis FTIR dilakukan dengan mengukur spektrum serapan pada bilangan gelombang 4000-400 cm ⁻¹ (Najih <i>et al.</i> , 2018). Analisis XRD dilakukan pada rentang sudut difraksi 2 θ dari 5-50°. Tegangan dan arus masing-masing diatur	FTIR: pergeseran bilangan gelombang pada spektrum kokristal dibandingkan spektrum meloksikam murni dan asam suksinat. XRD: penurunan derajat kristalinitas dari	Rasio

Tabel 3. Definisi Operasional (Lanjutan)

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
.		yang telah ditentukan (Imanto <i>et al.</i> , 2023).	pada 40 kV dan 40 mA dengan filter K α dan target logam Cu (Najih <i>et al.</i> , 2021).	kokristal dibandingkan dengan meloksikam murni dan asam suksinat.	
			Analisis termal menggunakan DSC dengan kecepatan pemanasan 10°C/menit dan pada rentang suhu 30°C-300°C dan dalam kondisi aliran gas nitrogen 50 mL/menit (Najih <i>et al.</i> , 2018; Fernandes <i>et al.</i> , 2019).	DSC: penurunan titik lebur kokristal dibandingkan dengan meloksikam murni dan asam suksinat.	
			Analisis mikroskopis menggunakan SEM dilakukan dengan cara sampel diamati pada berbagai perbesaran menggunakan instrumen SEM dan tegangan diatur sebesar 20 kV dan arus 12 mA (Winantari <i>et al.</i> , 2017).	SEM: perbedaan morfologi kokristal dibandingkan dengan meloksikam murni dan asam suksinat.	
Variabel Dependen					
2.	Hasil uji kelarutan	Uji yang digunakan untuk menentukan kemampuan meloksikam untuk larut dalam suatu pelarut.	Uji kelarutan dan spektrofotometer UV-Vis.	Konsentrasi meloksikam yang terlarut dalam pelarut.	Rasio
3.	Hasil uji disolusi	Uji yang digunakan untuk menentukan	Apparatus disolusi (tipe dayung) dan	Konsentrasi meloksikam yang terlarut	Rasio

Tabel 3. Definisi Operasional (Lanjutan)

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
		kecepatan meloksikam yang terlarut dalam media disolusi pada waktu tertentu.	spektrofotometer UV-Vis.	pada interval waktu tertentu.	

3.7. Prosedur Penelitian

3.7.1. Pemeriksaan Bahan Baku

Pemeriksaan bahan baku dilakukan pada meloksikam dan asam suksinat yang meliputi pemeriksaan organoleptis (bentuk, warna, bau, dan rasa), identifikasi panjang gelombang serapan maksimum menggunakan spektrofotometer UV-Vis, pemeriksaan kelarutan dan titik lebur bahan baku. Hasil pemeriksaan bahan baku harus sesuai dengan literatur, sehingga dapat memastikan bahwa bahan baku yang digunakan merupakan zat murni yang sesuai (Erlianti *et al.*, 2015).

3.7.2. Pembuatan Campuran Fisik Meloksikam-Asam Suksinat

Campuran fisik dibuat dengan perbandingan 1:1 yaitu meloksikam ditimbang sebanyak 0,0491 gram dan asam suksinat sebanyak 0,0169 gram. Kemudian meloksikam dan asam suksinat dicampurkan di dalam vial hingga homogen.

3.7.3. Pembuatan Kokristal Meloksikam-Asam Suksinat

Kokristal dibuat dengan metode *solvent drop grinding* dengan perbandingan 1:1, 1:2, dan 2:1:

1. Kokristal formula 1 dengan perbandingan 1;1 dibuat dengan cara menimbang meloksikam sebanyak 0,0491 gram dan asam suksinat sebanyak 0,0165 gram.

2. Kokristal formula 2 dengan perbandingan 1:2 dibuat dengan cara menimbang meloksikam sebanyak 0,0491 gram dan asam suksinat sebanyak 0,0330 gram.
3. Kokristal formula 3 dengan perbandingan 2:1 dibuat dengan cara menimbang meloksikam sebanyak 0,0983 gram dan asam suksinat sebanyak 0,0165 gram.

Masing-masing formula dibuat dengan mencampurkan meloksikam dan asam suksinat dengan perbandingan yang telah ditentukan pada mortir dan ditambahkan dengan etanol *pro analysis* sampai seluruh bagian bahan terbasahi. Kemudian digerus sedikit demi sedikit selama 15 menit hingga semua bahan homogen dan pelarut menguap. Kokristal yang dihasilkan dimasukan ke dalam wadah yang tertutup.

3.7.4. Evaluasi Kokristal Meloksikam-Asam Suksinat

1. Karakterisasi Kokristal Meloksikam-Asam Suksinat

a. Analisis *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR)

Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) merupakan metode yang digunakan untuk menganalisis gugus fungsi pada suatu senyawa. Spektrum yang dihasilkan pada analisis ini akan menggambarkan adanya gugus fungsional pada sampel (Imanto *et al.*, 2023). Sampel yang diukur pada FTIR yaitu meloksikam murni, asam suksinat, campuran fisik meloksikam-asam suksinat dan kokristal meloksikam-asam suksinat perbandingan 1:1, 1:2, dan 2:1. Masing-masing sampel ditimbang sebanyak 5-10 mg lalu sampel didispersikan pada plat KBr dan kemudian kempa dengan penekan hidrolik (tekanan tinggi) (Fadhila *et al.*, 2020). Ukur spektrum serapan pada bilangan gelombang $4000-400\text{ cm}^{-1}$ (Najih *et al.*, 2018).

b. Analisis *X-Ray Diffraction* (XRD)

X-Ray Diffraction (XRD) merupakan analisis yang dilakukan untuk mengetahui perubahan simetri struktur kokristal yang dapat menimbulkan pola difraksi baru. Perubahan puncak difraksi pada difraktogram dihasilkan karena adanya interaksi molekul pada kokristal (Imanto *et al.*, 2023). Analisis difraksi sinar-X dilakukan dengan menimbang tiap sampel sebanyak 5-10 mg lalu dimasukkan ke *holder* kaca sampai penuh dan ratakan dengan menggunakan lempeng kaca. Kemudian sampel yang terdapat di *holder* kaca dimasukan ke alat pada suhu ruang. Analisis dilakukan pada rentang sudut difraksi 2θ dari 5-50°. Tegangan dan arus masing masing diatur pada 40 kV dan 40 mA dengan *filter* $K\alpha$ dan target logam Cu (Najih *et al.*, 2021). Analisis ini dilakukan pada meloksikam murni, asam suksinat, campuran fisik meloksikam-asam suksinat dan kokristal meloksikam-asam suksinat perbandingan 1:1, 1:2, dan 2:1 (Najih *et al.*, 2018).

c. Analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dilakukan terhadap meloksikam murni, asam suksinat, campuran fisik meloksikam-asam suksinat dan kokristal meloksikam-asam suksinat perbandingan 1:1, 1:2, dan 2:1. Analisis termal sampel dilakukan dengan mengkalibrasi suhu pada alat DSC menggunakan indium. Masing-masing sampel ditimbang sebanyak 5-10 mg lalu dipindahkan ke dalam panci alumunium. Kemudian panci alumunium dimasukkan ke alat DSC. DSC diprogram dengan kecepatan pemanasan 10°C/menit dan pada rentang suhu 30°C-300°C (Najih *et al.*, 2018). Sampel dipindai dalam kondisi aliran gas nitogen 50 mL/menit (Fernandes *et al.*, 2019). Titik lebur dari kokristal merupakan parameter dari alat

ini. Penurunan titik lebur dapat menunjukkan terbentuknya kokristal akibat dari terjadinya interaksi fisik antara Bahan Aktif Farmasi (BAF) dengan koformer (Triyana *et al.*, 2021).

d. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM) dapat dimanfaatkan untuk membandingkan morfologi kokristal yang dihasilkan dengan morfologi material awal serta memberikan indikasi adanya pembentukan fase baru (Bandaru *et al.*, 2021). Analisis SEM dilakukan terhadap meloksikam murni, asam suksinat, campuran fisik meloksikam-asam suksinat, dan kokristal perbandingan 1:1, 1:2, dan 2:1. Proses analisis ini dimulai dengan menempatkan sampel pada *holder* dan melapisinya dengan lapisan emas-aluminium setebal 10 nm. Selanjutnya, sampel diamati pada berbagai perbesaran menggunakan instrumen SEM dengan tegangan sebesar 20 kV dan arus 12 mA (Winantari *et al.*, 2017).

2. Pengujian Kelarutan

a. Pembuatan Larutan Induk Meloksikam

Meloksikam ditimbang sebanyak 10 mg lalu dilarutkan dengan air suling bebas CO₂ dan dicukupkan hingga 100 mL, sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 100 ppm.

b. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Meloksikam

Larutan analit meloksikam dengan konsentrasi 25 ppm dibuat dengan memasukkan 2,5 mL larutan induk meloksikam ke dalam labu ukur 10 mL lalu dicukupkan dengan air suling bebas CO₂ hingga tanda batas. Kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang 250-500 nm dengan spektrofotometer UV-Vis.

c. Pembuatan Kurva Baku Meloksikam

Seri larutan meloksikam dibuat dengan mengencerkan larutan induk meloksikam dengan air suling bebas CO₂ menjadi beberapa konsentrasi (20 ppm, 25 ppm, 30 ppm, 35 ppm, dan 40 ppm). Perhitungan larutan induk yang diambil dihitung dengan rumus:

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

Kemudian masing-masing larutan diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum meloksikam.

d. Uji Kelarutan

Pengujian kelarutan dilakukan dengan cara menimbang 12 mg dari tiap sampel meloksikam murni, campuran fisik meloksikam-asam suksinat, dan kokristal meloksikam-asam suksinat perbandingan 1:1, 1:2, dan 2:1 lalu dimasukkan ke dalam erlenmeyer 100 mL. Kemudian ditambahkan dengan air suling bebas CO₂ sebanyak 100 mL, sehingga diperoleh larutan yang jenuh. Uji kelarutan pada tiap sampel dilakukan selama 24 jam menggunakan alat *orbital shaker* pada suhu 25°C dengan kecepatan 100 rpm. Setelah itu, sampel disaring menggunakan kertas saring *Whatman* No.42. Analisis dilakukan pada hasil saringan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum meloksikam.

3. Pengujian Disolusi

a. Pembuatan Larutan Induk Meloksikam

Larutan induk meloksikam dibuat dengan konsentrasi 100 ppm yang dilakukan dengan menimbang meloksikam sebanyak 10 mg

lalu dilarutkan dengan media disolusi dan dicukupkan hingga 100 mL.

b. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Meloksikam

Penentuan panjang gelombang maksimum meloksikam dilakukan dengan membuat larutan analit meloksikam dengan konsentrasi 25 ppm dengan cara memasukkan 2,5 mL larutan induk meloksikam ke dalam labu ukur 10 mL lalu dicukupkan dengan penambahan media disolusi hingga tanda batas. Kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang 250-500 nm dengan spektrofotometer UV-Vis.

c. Pembuatan Kurva Baku Meloksikam

Larutan induk meloksikam diencerkan menjadi beberapa konsentrasi (20 ppm, 25 ppm, 30 ppm, 35 ppm, dan 40 ppm) dengan penambahan media disolusi. Perhitungan larutan induk yang diambil dihitung dengan rumus:

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

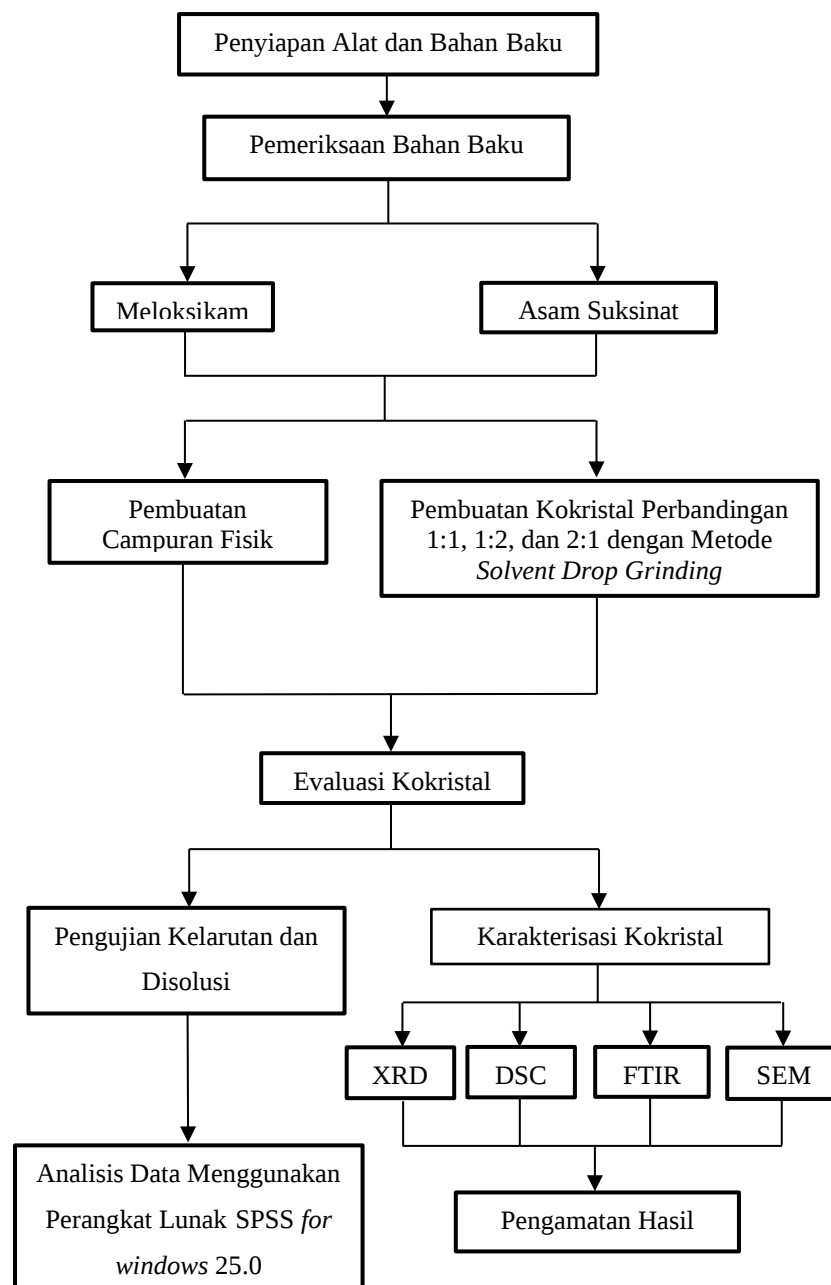
Kemudian masing-masing larutan diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum meloksikam.

d. Uji Disolusi

Media disolusi dibuat dengan cara membuat dapar fosfat pH 6,8 dengan melarutkan kalium fosfat monobasa sebanyak 6,81 g dalam 900 mL aquadest lalu atur pH dengan menambahkan natrium hidroksida 0,5 N hingga pH menjadi 6,8. Kemudian tambahkan aquadest hingga 1000 mL dan aduk hingga homogen (Kemenkes RI, 2020).

Pengujian disolusi dilakukan pada meloksikam murni, campuran fisik meloksikam-asam suksinat dan kokristal meloksikam-asam suksinat perbandingan 1:1, 1:2, dan 2:1. Alat yang digunakan dalam pengujian ini yaitu alat uji disolusi tipe 2 dengan pengaduk dayung. Prosedur pada pengujian ini yaitu bejana disolusi diisi dengan media disolusi sebanyak 900 mL dapar fosfat pH 6,8 lalu masing-masing sampel yang telah ditimbang sebanyak 25 mg dimasukkan ke dalam bejana disolusi (Najih *et al.*, 2022). Atur suhu pada $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan 100 rpm (Kemenkes RI, 2020). Larutan sebanyak 5 mL dipipet menggunakan spuit injeksi pada interval menit 5, 10, 15, 30, 45, dan 60. Media disolusi diganti pada setiap pengambilan sampel agar volume media tetap dalam kondisi yang disyaratkan (Najih *et al.*, 2022). Masing-masing cuplikan sampel yang telah diambil, lalu disaring menggunakan kertas *Whiteman* No.42. Kemudian setiap pengambilan cuplikan sampel, diamati absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum meloksikam.

3.8. Alur Penelitian



Gambar 15. Alur Penelitian

Keterangan :

XRD : *X-Ray Diffraction*

DSC : *Differential Scanning Calorimetry*

FTIR : *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*

SEM : *Scanning Electron Microscope*

3.9. Pengolahan dan Analisis Data

Pengolahan data dilakukan dengan memasukkan data yang diperoleh ke dalam tabel menggunakan aplikasi *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). Analisis data menjadi langkah penting karena menunjukkan bagaimana variabel-variabel dalam penelitian diolah dan dianalisis. Terdapat beberapa langkah pada penelitian kuantitatif yang biasa dilakukan dalam analisis data, meliputi (Adiputra *et al.*, 2021):

2. *Editing data*, yang bertujuan untuk mengevaluasi kelengkapan, konsistensi, dan kesesuaian data dengan kriteria yang dibutuhkan untuk pengujian hipotesis atau menjawab pertanyaan penelitian.
3. *Coding data*, yaitu proses pengkodean data yang bertujuan untuk mengubah data kualitatif menjadi data kuantitatif. Pengkodean ini dibutuhkan terutama dalam proses pengolahan data, baik secara manual maupun menggunakan program komputer.
4. Tabulasi data, yaitu proses memasukkan data ke dalam tabel-tabel yang telah disiapkan, baik untuk data mentah maupun untuk data yang digunakan dalam perhitungan spesifik.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak SPSS versi 25.0 *for windows* antar perlakuan meloksikam murni, campuran fisik meloksikam-asam suksinat dan kokristal meloksikam-asam suksinat perbandingan 1:1, 1:2, dan 2:1. Analisis data dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan hasil perlakuan pada sampel terhadap uji kelarutan dan uji disolusi. Data yang sudah diperoleh akan dianalisis secara statistik dengan uji normalitas data *Shapiro Wilk-Test*. Apabila sampel data yang diuji memiliki nilai signifikan *P-value* $>0,05$ maka dapat dinyatakan bahwa data terdistribusi normal (Najih *et al.*, 2022). Kemudian dianalisis dengan uji homogenitas menggunakan uji *Levene* untuk menguji kesamaan varian dari data sampel. Varian data yang memiliki distribusi normal dan homogen selanjutnya akan dianalisis dengan uji parametrik *One Way ANOVA* (*Analysis of Variance*). Namun, apabila varian

data memiliki distribusi data yang tidak normal maka akan digunakan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis*. Untuk pembuatan data grafik dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak OriginLab dan pengukuran ukuran partikel pada hasil mikrograf SEM dilakukan menggunakan ImageJ.

3.10. Etik Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Lampung selaku institut tempat penelitian dengan No.92/UN26.18/PP.05.02.00/2025. Surat persetujuan etik dapat dilihat pada **Lampiran 1**.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Pembentukan kokristal meloksikam-asam suksinat melalui metode *solvent drop grinding* terbukti mampu meningkatkan kelarutan dari meloksikam. Peningkatan kelarutan yang diamati adalah sebesar 6,45 kali pada perbandingan 1:1, 5 kali pada perbandingan 1:2, dan 8,37 kali pada perbandingan 2:1.
2. Kokristal meloksikam-asam suksinat yang dibuat dengan metode *solvent drop grinding* menunjukkan peningkatan yang signifikan pada persentase laju disolusi menit ke-60, yaitu sebesar 67,33% pada perbandingan 1:1, 56,47% pada perbandingan 1:2, dan 89,77% pada perbandingan 2:1. Hasil uji disolusi ini menunjukkan hubungan yang berbanding lurus dengan hasil uji kelarutan.
3. Berdasarkan hasil karakterisasi, kokristal meloksikam-asam suksinat perbandingan 1:1, 1:2, dan 2:1 yang dibuat menggunakan metode *solvent drop grinding* menunjukkan indikasi pembentukan kokristal. Hal tersebut ditandai dengan penurunan intensitas dan munculnya puncak difraksi baru pada difraktogram XRD, penurunan titik lebur pada termogram DSC, pergeseran bilangan gelombang pada spektrum FTIR, dan perbedaan morfologi partikel kokristal pada mikroskop SEM dibandingkan dengan komponen penyusunnya.

5.2. Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, penulis menyarankan:

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai variasi koformer atau metode pembuatan kokristal untuk mendukung peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari meloksikam.
2. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan melakukan uji stabilitas untuk mengevaluasi stabilitas dari kokristal meloksikam-asam suksinat dalam berbagai kondisi dan jangka waktu tertentu.
3. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan melakukan uji bioavailabilitas untuk mengetahui pengaruh pembentukan kokristal terhadap bioavailabilitas meloksikam di dalam tubuh.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, A., Mutmainnah, & Wikantyasning, ER. 2022. Cocrystals of Cefixime with Nicotinamide: Improved Solubility, Dissolution, and Permeability. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 33(3) : 394–400.
- Adiansyah, EEPS., Ariyani, H., & Hendera. Studi Literatur Efek Penggunaan Non-Steroid Anti Inflammantory Drugs (NSAID) pada Sistem Gastrointestinal. *Journal of Current Pharmaceutical Sceinces*. 5(1). 418–428.
- Adiputra, IMS., Trisnadewi, N. W., Oktaviani, NPW., & Munthe, SA. 2021. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Medan : Penerbit Yayasan Kita Menulis.
- Alatas, F., Hermanto, F., & Hanako, F. 2020. Kelarutan dan Aktivitas Antimalaria Ko-kristal Pirimetamin-Ibuprofen. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 17(2) : 415–424.
- Al-Dulaimi, AF., Al-Kotaji, M., & Abachi, FT. 2022. Co-crystals for Improving Solubility and Bioavailability of Pharmaceutical Products. *Egyptian Journal of Chemistry*. 65(1) : 81–89.
- 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.
- Anggraini, MS., Ramli, & Hidayati. 2017. Pengaruh Waktu Milling terhadap Struktur Kristal Magnet (Fe_3O_4) Berbahan Mineral Vulkanik dari Gunung Marapi Sumatera Barat. *Pillar of Physics*. 10 : 47–54.
- Apsari, K., & Chaerunisa, AY. 2020. Upaya Peningkatan Kelarutan Obat. *Farmaka*. 18(2) : 56–68.
- Arabi, M., Mortazavib, SA., Jafari azara, Z., Farhadnejad, H., Harisa, GA., & Fatahid, Y. 2020. Fabrication and In-vitro Evaluation of Buccal Mucoadhesive Tablet of Meloxicam. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 19(3) : 63-76.
- Arrunátegui, LB., Silva-Barcellos, NM., Bellavinha, KR., Da Ev, LSD., & Souza, JD. 2015. Biopharmaceutics Classification System: Importance and Inclusion in Biowaiver Guidance. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 51(1) : 143–154.

- Bandaru, KR., Rout, SR., Kenguva, G., Gorain, B., Alhakamy, NA., Kesharwani, P., & Dandela, R. 2021. Recent Advances in Pharmaceutical Cococrystals: From Bench to Market. *Frontiers in Pharmacology*. 12 : 1–16.
- Barikah, KZ. 2018. Traditional and Novel Methods for Cococrystal 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-operation Pain: Narrative Review. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 34(4) : 450–457.
- Bunaciu, AA., Udristioiu, EG., dan Aboul-Enein, HY. 2015. X-Ray Diffraction: Instrumentation and Application. *Critical Review in Analytical*. 45 : 289–299.
- Chettri, A., Subba, A., Singh, GP., & Bag, PP. 2024. Pharmaceutical Co-crystals: A Green Way to Enhance Drug Stability and Solubility for Improved Therapeutic Efficacy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 76(1) : 1 – 12.
- Chicade, A., Saputri, R., Aryzki, S., & Anggoro, YM. 2023. Analisis Bioekivalen Obat Secara in Vitro (Uji Disolusi) Terhadap Obat Vitamin C, Merek Dagang a Dan Merek Dagang B. *Prosiding Penelitian Dan Pengabdian Karya Cendekia*. 1(2023) : 29–34.
- Dewi, FA., 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.
- El-Gizawy, SA., Osman, MA., Arafa, MF., & Maghraby, GME. 2015. Aerosil as a Novel Co-crystal Eo-former Improving the Dissolution Rate of Hydrichlorothiazide. *International Journal of Pharmaceutics*. 478 : 773–778.
- Erlianti, R., Darusman, F., & Herawati, D. 2015. Praperlakuan Bahan Baku Glimepirid Melalui Metode Kokristalisasi Untuk Meningkatkan Kelarutan dan Laju Disolusi. *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba* 2015. 1(2) : 671–680.
- 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.
- Ferdiansyah, R., Ardiansyah, SA., & Rachmaniar, R. 2021. Review : Pengaruh Pembentukan Kokristal Menggunakan Kofomer Asam Karbosilat dengan Metode Solvent Evaporation dan Solvent Drop Grinding Terhadap

Bioavailbilitas Zat Aktif. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*. 12(1) : 28–38.

Fernandes, RP., Nascimento, ALCSD., Carvalho, ACS., Teixeira, JA., Ionashiro, M., & Caires, FJ. Mechanochemical Synthesis, Characterization and Thermal Behavior of Meloxicam with Salicylic Acid, Fumaric Acid, and Malic Acid. *Journal Of Analysis and Calorimetry*. 138 : 765–777

Fitriana, M., Riyanta, AB., Wilda, A., Hariyanto, YA., Kusnadi, Khoiriyah, M., Kusumaningtyas, FA., Mahardika, MP., Hutahean, TA., Sueni, NMDS., Nurcahyo, H., Maimunah, S., & Suradnyana, IGM. 2022. *Fisika Farmasi: Sains dan Terapan*. Bandung : Kaizen Media Pubslishing.

Gadade, DD., & Pekamwar, SS. 2016. Pharmaceutical Cocrystals: Regulatory and Strategic Aspects, Design and Development. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 6(4) : 479–494.

Ghlichloo, I., & Gerriet, V. 2023. *Nonsteroidal Antiinflammatory Drug (NSAID)*. Teasure Island : StatPearls Pusblishing.

Goldberg, I., & Roskem, JS. 2009. *Organic and Fatty Acid Production, Microbial*. Jerusalem : Elsevier.

Hadi, FS., Pribadi, F., Saputri, AD., Pratiwi, NLSE., & Fadika, U. 2022. Menggagas Pengaruh Nsaid Terhadap Keberhasilan Penyembuhan dari Asam Urat (Gout) dan Covid-19. *Jurnal Ilmiah Permas: Jurnal Ilmiah STIKES Kendal*. 12(4) : 785–794.

Haeria, Tahar, N., & Zakir, A. 2018. Pembentukan, Karakterisasi, Dan Uji Disolusi Kokristal Meloksikam Dengan Asam Paraaminobenzoat. *Jf Fik Uinam*. 6(36) : 17–24.

Hairunnisa, Sopyan, I., & Gozali, D. 2019. Cocrystal Nicotinamide As the Coformer. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*. 10(2) : 113–122.

Hakim, L., Dirgantara, M., & Nawir, M. 2019. Karakterisasi Struktur Material Pasir Bongkahan Galian Golongan C Dengan Menggunakan X-Ray Difrraction (X-RD) Di Kota Palangkaraya. *Jurnal Jejaring Matematika dan Sains*. 1(1) : 44–51.

Hardani, Pertiwi, AD., Hartanto, FAD., Ghozaly, MR., Rahim, A., Idawati, S., Dewi, IK., Ningrum, DM., & Ulya, T. 2021. *Buku Ajar Farmasi Fisika*. Yogyakarta : Penerbit Samudra Biru.

Hashary, AR., & Wahyuni, DF. 2023. *Modul Praktikum Farmasi Fisika*. Jawa Tengah : Penerbit NEM.

Haskins, MM., & Zawarotko, MJ. 2021. Screening and Preparation of Cocrystal : A Comparative Study of Mechanochemistry vs Slurry Methods. *Crystal*

Growth and Design. 21(7) : 4141–4150.

- Healy, AM., Worku, ZA., Kumar, D., & Madi, AM. 2017. Pharmaceutical Solvent, Hydrate and Amorphous Forms: A Special Emphasis on Cocrystal. *Advanced Drug Delivery Review*. 117(1) : 25–46.
- 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.
- Ihwani, SA. 2022. Pengaruh Fraksi-X Selenium pada Struktur dan Parameter Kisi Pb(S, Se) Masif Preparasi Teknik Bridgman. *Jurnal Ilmu Fisika dan Terapannya*. 9(2) : 1–13.
- Imanto, T., Pertiwi, HK., & Wikantyasning, ER. 2023. Pembentukan Dan Karakterisasi Fisika Kimia Ko-Kristal Piroxicam-Asam Tartrat-Sakarin Dengan Metode Solvent Drop Grinding. *Journal of Islamic Pharmacy*. 8(2) : 89–95.
- Imtihani, HN., Wahyuono, RA., & Permatasari, SN. 2020. Biopolimer Kitosan dan Penggunaannya dalam Formulasi Obat. Gresik : Graniti.
- Indra, Aini, N., Yulianti, R., Wulandari, WT., & Idacahyati, K. 2021. Kokristalisasi Aspirin Dan Asam Tartrat Dengan Metode Penguapan Pelarut. *Journal of Pharmacopolium*. 4(3) : 152–161.
- Indra, I., Janah, FM., & Aryani, R. 2019. Enhancing the Solubility of Ketoconazole Via Pharmaceutical Cocrystal. *Journal of Physics: Conference Series*. 1179(1) : 1–5.
- 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.
- James, G. 2023. *Pereda Nyeri*. Gilad James Mystery School.
- Jayram, P., & Sudheer, P. 2020. Pharmaceutical Co-crystals: A Systematic Review. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 10(3) : 246–252.
- 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.
- Joshi, V., Raut, P., & Bhosale, N. 2023. A Review on Co-Crystals New Approach to Modify the Physicochemical Characteristics of API. *Asian Journal of*

- Pharmaceutical Research and Development. 11(3) : 103–111.
- Karagianni, A., Malamatar, M., & Kachrimanis, K. 2018. Pharmaceutical Cocrystals: New Solid Phase Modification Approaches for the Formulation of APIs. *Pharmaceutics*. 10(1) : 1–30.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2020. *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khalil, NY., & Aldosari, KF. 2020. *Meloxicam*. Riyadh : Elsevier.
- Kumar, D., Singh, J., Antil, M., & Kumar, V. 2016. Quality Control of Tablets: A Review. *International Standard Serial Number*. 5(4) : 53–67.
- Kumar, S., & Nanda, A. 2017. Pharmaceutical Cocrystals: An Overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 79(6) : 858–871.
- Kuminek, G., Cao, F., Rocha, ABDOR., Cardos, SG., & Hornedo, NR. 2016. Cocrystal to Facilitate Delivery of Poorly Soluble Compound Beyond Rule of 5. *Advance Drug Delivery Review*. 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.
- Luo, M., Heng, W., Dai, J., Wei, Y., Gao, Y., & Zhang, J. 2021. Crystallization of Amorphous Drugs and Inhibiting Strategies. *Progress in Chemistry*. 33(11) : 2116–2127.
- Macasoi, C., Meltzer, V., Stanculescu, I., Romanitan, C., & Pincu, E. 2024. Binary Mixtures of Meloxicam and L-Tartaric Acid for Oral Bioavailability Modulation of Pharmaceutical Dosage Forms. *Journal of Functional Biomaterials*. 15(4) : 1-12.
- Mahaswari, AAIR., Putra, IGNA., & Setyawan, EP. 2022. Review: Profil Disolusi dan Media Disolusi yang Baik pada Tablet Rifampicin. *Humantech*. 2(3) : 448–454.
- Masta, N. 2020. *Buku Materi Pembelajaran: Scanning Electron Microscopy*. Jakarta: Universitas Kristen Indonesia.
- Muttaqin, R., Prayitno, WSW., & Nurbaiti, U. 2023. Pengembangan Buku Panduan Teknik Karakterisasi Material : X-ray Diffractometer (XRD) Panalytical Xpert3 Powder. *Indonesian Journal of Laboratory*. 1(1) : 9–16.
- Mwangi, AN., Njogu, PM., Maru, SM., Njuguna, NM., Njaria, PM., Kiriri, GK., & Mathenge, AW. 2021. Meloxicam Emulgels for Topical Management of

- Rheumatism : Formulation Development, In Vitro and In Vivo Characterization. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 29 (2021) : 351–360.
- Najih, YA., Izazi, F., Siswandono, S., & Putri, BA. 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, YA., Nailufa, Y., Nurlita Rakhma, D., Widjaja, B., & Dzariasil, MWF. 2021. Karakterisasi Dispersi Padat Meloksikam dengan Matriks Campuran PEG 6000 dan Poloxamer 188 yang Dibuik Menggunakan Metode Kombinasi. *Journal of Islamic Pharmacy*. 6(2) : 113–117.
- Najih, YA., Widjaja, B., Rakhma, DN., & Satrio, A. 2022. Uji Disolusi Kokristal Meloksikam dan Asam Malonat Sebagai Koformer Dibuik dengan Metode Slurry. 5(1) : 25–36.
- Najih, YA., Widjaja, B., Riwanti, P., & Mu'alim, AI. 2018. Characterization of Meloxicam and Malonic Acid Cocrystal Prepared With Slurry Method. *Journal of Islamic Pharmacy*. 3(2) : 51–58.
- Onyeacha, VO., & Onuchukwu, AI. 2023. Beneficiation of Solutes from Solvents: A Case of Ocalix Acud, Succinic Acid and Ethylenediaminetetraacetic Acid in Carbon Tetrachloride. *Journal of Material Sciences & Manufacturing Research*. 4(2) : 1–5.
- O'Sullivan, A., Long, B., Verma, V., Ryan, KM., & Padrela, L. 2022. Solid-state and Particle Size Control of Pharmaceutical Cocrystals Using Atomizationbased Techniques. *International Journal of Pharmaceutics*. 621(2022) : 1–24.
- Patil, AR., Kshirsagar, RV, Tamboli, FA., & Patrakar, R. 2023. *Pharmaceutics; Design or Dosage Forms and Drug Development*. India : Literaturslight Publishing House.
- Pasaribu, RF., Daulay, AS., Ridwanto, & Yuniarti, R. 2023. Penentuan Kadar Meloksikam Sediaan Tablet Dari Berbagai Apotek Yang Terdapat Di Rantau Prapat Secara Spektrofotometri – UV. *Usada Nusantara : Jurnal Kesehatan Tradisional*. 1(2) : 122-129.
- Pawar, N., Saha, A., Nandan, N., & Parambil, JV. 2021. Solution Cocrystallization: A Scalable Approach for Cocrystal Production. *Crystals*. 11(3) : 1–28.
- Peratiwi, RP., 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.

- Permatasari, D., Ramadhani, S., & Sopyan, I. 2016. Ko-Kristal: Teknik Pembuatan Ko-Kristal. *Farmaka*. 14(4) : 98–115.
- Rachmaniar, R., Deby, T., & Dewi, YS. 2020. Pengaruh Koformer Nikotinamid Dan Metode Pembentukan Kokristal Terhadap Kelarutan Zat Aktif tidak Larut Air. *Jurnal Sains Dan Teknologi Farmasi Indonesia*. 9(1) : 27–40.
- Rachmaniar, R., Warya, S., & Nurgeofani, PP. 2023. Karakterisasi Kokristal Krud MANGOSTIN (*Garcinia mangostana*, L.) Hasil Metode Liquid Assisted Grinding Menggunakan Koformer Asam Sitrat. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi Indonesia*. 7(1) : 15–29.
- Radhi, AA., & Jaafar, IS. 2022. Factors Influencing the Dissolution Behavior of Meloxicam Dispersions. *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*. 12(3) : 9–14.
- Radiah, N., Pratama, IA., & Pahmi, K. 2023. Studi Penggunaan NSAID (Non-Steroid Anti Inflammatory Drugs) Pasien Osteoarthritis Usia Lanjut di Rumah Sakit X Sumbawa Barat. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research (JSSCR)*. 5(3) : 423–428.
- Rajabi, A., Idrees, M., Rahman, A., Iyire, A., Wyatt, D., Koner, J., & Mohammed, AR. 2024. Evaluating the Role of Amino Acids and Isothermal Dry Particle Coating in Modulating Buccal Permeation of Large Molecule Drug Vancomycin. *Scientific Reports*. 14(1) : 1–16.
- Rani, SRA. 2022. Studi Analisis Data Difraksi Sinar-X pada Material Zircon Pasir Alam melalui Metode Rietveld. *Jurnal Fisika dan Terapannya*. 9(1) : 16–22.
- Rehatta, MN., Hanindito, E., Tantri, AR., Redjeki, IS., Soenarto, RF., Bisri, DY., Musba, AMT., & Lestari, MI. 2019. *Anestesiologi dan Terapi Intensif*. Jakarta : PT Gramedia Pustaka Utama.
- Rizqi, SM., & Chabib, L. 2023. Comparative Methods Of Increasing Drug Dissolution Rate. *Jurnal Farmasi Udayana*. 12(2) : 88–93.
- Sagala, RJ. 2019. Review: Metode Peningkatan Kecepatan Disolusi Dikombinasi Dengan Penambahan Surfaktan. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*. 5(1) : 84–92.
- Sakhiya, DC., & Borkhataria, CH. 2024. A Review on Advancement of Cocrystallization Approach and a Brief on Screening, Formulation and Characterization of the Same. *Heliyon*. 10(7) : 1–13.
- Samineni, R., Chimakurthy, J., & Konidala, S. 2022. Emerging Role of Biopharmaceutical Classification and Biopharmaceutical Drug Disposition System in Dosage form Development: A Systematic Review. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 19(6) : 706–713.

- Sari, YN., Zaini, E., & Ismed, F. 2019. Peningkatan Laju Disolusi Piperin dengan Pembentukan Multikomponen Kristal Menggunakan Asam Nikotinat. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 6(2) : 180–185.
- 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.
- Setyawan, D., Paramanandana, A., Erfadrin, VE., Sari, R., & Paramita, DP. 2020. Compression Force Effect on Characteristics of Loratadine-succinic Acid Cocrystal Prepared by Slurry Method. *Journal of Research in Pharmacy*. 24(3) : 410–415.
- Setyawan, D., & Paramita, DP. 2020. Strategi Peningkatan Kelarutan Bahan Aktif Farmasi. Surabaya : Airlangga University Press.
- Shilpa, C., Sarika, N., Neetu, K., & Shubham, W. 2018. Co Crystals - A Review. *Journal of Comprehensive Pharmacy*. 8(6-s) : 350–358.
- 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.
- Shukla, T., Upmanyu, N., Sudheesh, M., & Shukla, T. 2017. The Biopharmaceutical Classification System (BCS): Past and Present Scenario of Scientific framework for Bio-waiver Extension and Need of it's Validation. *J Pharma and NDDS*. 1(1) : 7–12.
- Simorangkir, TPH. 2020. Study of Possibility Physical Interactions Antimalaria Combination Drugs. *Infectious Disease Reports*. 12(s1) : 117–120.
- Singh, M., Barua, H., Jyothi, VGSS., Dhondale, MR., Nambiar, AG., Agrawal, AK., Kumar, P., Shastri, NR., & Kumar, D. 2023. Cocrystals by Design: A Rational Coformer Selection Approach for Tackling the API Problems. *Pharmaceutics*. 15(4) : 1–43.
- Sopyan, I., Fudholi, A., Muchtaridi, M., & Sari, IP. 2017. Simvastatin-nicotinamide Co-crystal Design, Preparation and Preliminary Characterization. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 16(2) : 297–303.
- 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.
- Thakuria, R., & Sarma, B. 2018. Drug-drug and Drug-nutraceutical Cocrystal/salt

- as Alternative Medicine for Combination Therapy: A Crystal Engineering Approach. *Crystals*. 8(2) : 1–39.
- Thayyil, AR., Juturu, T., Nayak, S., & Kamath, S. 2020. Pharmaceutical Cococrystallization: Regulatory Aspects, Design, Characterization, and Applications. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 10(2) : 203–212.
- Trianggani, DF., & Sulistiyaningsih. 2018. Artikel Tinjauan: Dispersi Padat. *Farmaka*. 16(1) : 93–102.
- Triyana, R., Nurhabibah, & Sopyan, I. 2021. Artikel Review : Kokristal, Kokristal Ibuprofen dengan Berbagai Koformer. *Majalah Farmasetika*. 6(1) : 23–37.
- Tungadi, R. 2018. *Teknologi Sediaan Solid*. Ponorogo : Wade Group.
- Vimalson, DC., Parimalakrishnan, S., Jeganathan, NS., & Anbazhagan, S. 2016. Techniques to Enhance Solubility of Hydrophobic Drugs: An Overview. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 10(2) : 67–75.
- Wahyuni, R., Halim, A., Oktavia, S., & Purwaningsih, R. 2017. Pembuatan dan karakterisasi Dispersi Padat Nifedipin Poloxamer 88 Menggunakan Metode Peleburan. *Jurnal Farmasi Higea*. 8(2) : 200–218.
- Walsh, D., Serrano, DR., Worku, ZA., Madi, AM., O’Connell, P., Twamley, B., & Healy, AM. 2018. Engineering of Pharmaceutical Cococrystal in an Excipient Matrix: Spray Drying Versus Hot Melt Extrusion. *Internasional Journal Pf Pharmaceutic*. 551(1–2) : 241–256.
- Warota, W., Saifullah, TN., & Murrukmihadi, M. 2018. Optimasi Formula Fast Disintegrating Tablet (FDT) Kompleks Inklusi Meloksikam B-Siklodekstrin Dengan Kombinasi Superdisintegrant Primellose®, Filler Binder Pearlitol® Dan Komponen Effervescent. *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia*. 1(1) : 51–59.
- Wicaksono, Y., Setyawan, D., & Siswandono. 2017. Formation of Ketoprofen Malonic Acid Cococrystal by Solvent Evaporation Method. *Indonesian Journal of Chemistry*. 17(2) : 161–166.
- Wicaksono, Y., Setyawan, D., & Siswodihardjo, S. 2018. Phase Diagram and Thermodynamic Properties of Ketoprofen-Succinic Acid Binary Mixtures. *Jurnal Ilmu Dasar*. 19(2) : 99–104.
- Wicaksono, Y., Setyawan, D., & Siswoyo, TA. 2019. Preparation and Characterization of a Novel Cococrystal of Atorvastatin Calcium with Succinic Acid Coformer. *Indones. J.Chem*. 19(3) : 660–667.
- Wijaya, H., Syamsul, ES., Octavia, DR., Mardiana, L., Sentat, T., Rusnaeni, Mayefis, D., Helmidanora, R., Mentari, IA., Hanifa, DNC., Kurniawan,

- Soemarie, YB., Basir, N., Juliaynti, Praditasari, AL., Sawiji, RT., Sa'adh, H., Febriana, A., Erianti, K., & Retno, EK. 2023. *Farmasetika: Dasar-dasar Ilmu Farmasi*. Jambi : PT. Sonpedia Publishing Indonesia.
- Winantari, AN., Setyawan, D., Siswodihardjo, S., & Soewandhi, SN. 2017. Cocrystallization Acyclovir-succinic Acid Using Solvent Evaporation Methods. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 10(6) : 91– 94.
- Winara, AN., Setyawan, D., & Siswandono. 2016. Identification of Physical Interaction in Binary System of Acyclovir-Succinic Acid. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 3(1) : 27–31.
- Yadav, BK., Khursheed, A., & Rattan, DS. 2019. Cocrystals: a Complete Review on Conventional and Novel Methods of Its Formation and Its Evaluation. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 12 : 68–74.
- Yenti, R., Siregar, ED., & Ben, ES. 2021. Pembuatan Sistem Dispersi Padat Asam Mefenamat Menggunakan PVA sebagai Pembawa dengan Metode Penguapan Pelarut. *Prosiding Seminar Kesehatan Perintis*. 4(2) : 37–43.
- Yenti, R., Zulhadjri, Efdi, M., & Zaini, E. 2024. Review Pembuatan Kokristal Farmasi dengan Metode Mekanokimia. *Majalah Farmasetika*. 9(1) : 1–23.
- Yoga, WPAP., & Hendriani, R. 2016. Review: Teknik Peningkatan Kelarutan Obat. *Farmaka* .14(2) : 288 –297.