

SKRIPSI SARJANA FARMASI

**PEMBENTUKAN DAN KARAKTERISASI MULTIKOMPONEN KRISTAL
KETOPROFEN – ASAM P-METOKSISINAMAT DENGAN METODE
*LIQUID ASSISTED GRINDING***



HABIB SHIDIQ AKBAR

NIM : 2211012039

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ANDALAS
KOTA PADANG**

2026

**PEMBENTUKAN DAN KARAKTERISASI MULTIKOMPONEN KRISTAL
KETOPROFEN – ASAM P-METOKSISINAMAT DENGAN METODE
*LIQUID ASSISTED GRINDING***



Oleh :

HABIB SHIDIQ AKBAR

NIM : 2211012039

Pembimbing 1 : Prof. Dr. apt. Erizal Zaini, M.Si

Pembimbing 2 : apt. Lili Fitriani, S.Si., M.Pharm., Sc.

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ANDALAS
KOTA PADANG**

2026

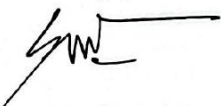
LEMBAR PENGESAHAN PEMBIMBING

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk menempuh Seminar Hasil
Penelitian Program Sarjana (S1) Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Andalas

Nama : Habib Shidiq Akbar
NIM : 2211012039
Judul Penelitian : Pembentukan dan Karakterisasi Multikomponen Kristal
Ketoprofen – Asam P-Metoksisinamat Dengan Metode
Liquid Assisted Grinding

Disetujui oleh:

Pembimbing 1,


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

Pembimbing 2,


apt. Lili Fithriani, S.Si., M.Pharm., Sc.
NIP. 198507172009122003

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji dan rasa syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat, nikmat, dan pertolongan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Atas izin dan kehendak-Nya, penulis mampu melalui berbagai proses, tantangan, serta hambatan selama pelaksanaan penelitian hingga penyusunan skripsi. Setiap kemudahan yang hadir di tengah kesulitan merupakan bentuk kasih sayang dan pertolongan Allah SWT kepada penulis. Skripsi yang berjudul "Pembentukan dan Karakterisasi Multikomponen Kristal Ketoprofen-Asam p-Metoksisinamat dengan Metode *Liquid Assisted Grinding*" ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Andalas.

Dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi ini, penulis memperoleh banyak bantuan, dukungan, doa, serta motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu Prof. Dr. apt. Fatma Sri Wahyuni, S.Si selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Andalas.
2. Ibu Dr. apt. Meri Susanti, S.Si., M.Farm selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi Universitas Andalas.
3. Bapak Prof. Dr. apt. Erizal Zaini, M.Si selaku dosen pembimbing I dan Ibu apt. Lili Fitriani_M.Pharm., Sc. selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan arahan, bimbingan, perhatian, serta dukungan kepada penulis dengan penuh kesabaran selama pelaksanaan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
4. Bapak Ibu dosen penguji yang telah memberikan kritik, saran, dan masukan yang membangun demi penyempurnaan skripsi ini.
5. Ibu Najmiatul Fitria, apt, M.Farm PhD. selaku dosen pembimbing akademik tempat penulis berkonsultasi terkait permasalahan akademik selama perkuliahan
6. Seluruh dosen, analis laboratorium, serta staf dan keluarga besar Fakultas

Farmasi Universitas Andalas yang telah memberikan ilmu, bantuan, serta dukungan kepada penulis selama menempuh pendidikan.

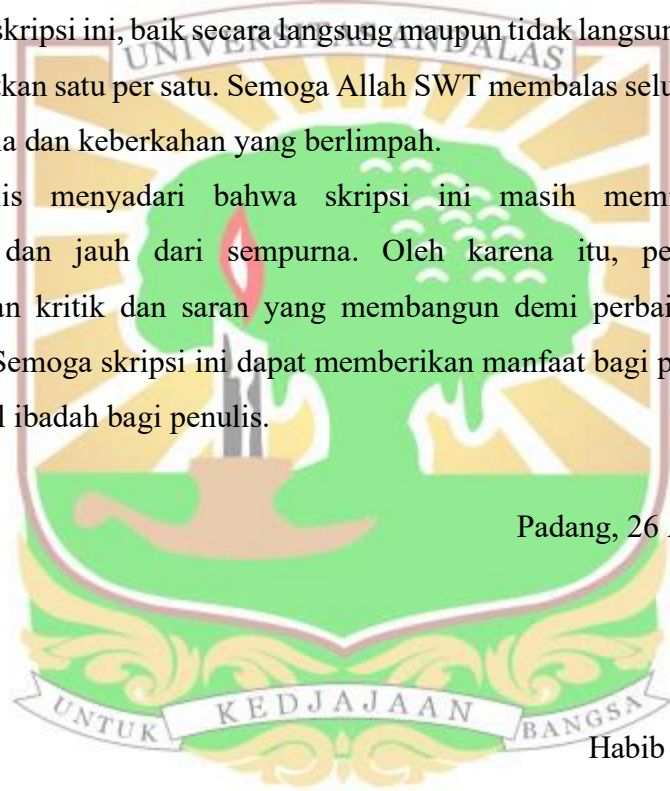
7. Kedua orang tua tercinta yang senantiasa memberikan doa, kasih sayang, dukungan, semangat, dan pengorbanan tanpa henti kepada penulis
8. Seluruh keluarga besar penulis yang selalu memberikan doa, dukungan, dan kepercayaan kepada penulis dalam setiap langkah yang ditempuh.

Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dan mendukung penulis selama proses penelitian maupun penyusunan skripsi ini, baik secara langsung maupun tidak langsung, yang tidak dapat disebutkan satu per satu. Semoga Allah SWT membalas seluruh kebaikan dengan pahala dan keberkahan yang berlimpah.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan dan jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi perbaikan di masa mendatang. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca serta menjadi amal ibadah bagi penulis.

Padang, 26 Agustus 2026

Habib Shidiq Akbar



ABSTRAK

PEMBENTUKAN DAN KARAKTERISASI MULTIKOMPONEN KRISTAL KETOPROFEN – ASAM P-METOKSISINAMAT DENGAN METODE *LIQUID ASSISTED GRINDING*

Oleh:

HABIB SHIDIQ AKBAR

(NIM: 2211012039)

(Program Studi Sarjana Farmasi)

Ketoprofen merupakan obat antiinflamasi non-steroid (NSAID) yang termasuk dalam *biopharmaceutics classification system* (BCS) kelas II, yaitu memiliki permeabilitas tinggi tetapi kelarutan rendah sehingga bioavailabilitas oralnya terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk membentuk dan mengkarakterisasi multikomponen kristal ketoprofen-asam p-metoksisinamat (PMCA) dengan metode *liquid assisted grinding* (LAG) menggunakan perbandingan mol 8:2 yang ditentukan melalui analisis diagram fasa berdasarkan hasil karakterisasi *differential scanning calorimetry* (DSC). Karakterisasi lanjutan dilakukan dengan *x-ray diffraction* (XRD) untuk melihat perubahan pola difraksi, *fourier transform infrared spectroscopy* (FTIR) untuk mengidentifikasi interaksi molekul, serta *scanning electron microscopy* (SEM) untuk mengamati morfologi partikel. Uji kelarutan dilakukan dalam medium akuabides menggunakan *orbital shaker* selama 24 jam pada suhu ruang, kemudian dianalisis dengan *high performance liquid chromatography* (HPLC) menggunakan kolom diamonsil C18 dengan fase gerak campuran asetonitril dan akuabides yang mengandung 1,96% asam asetat glasial dengan perbandingan 60:40. Hasil karakterisasi menunjukkan terbentuknya multikomponen kristal dengan penurunan titik leleh menjadi 92,53°C. Analisis XRD menunjukkan adanya peningkatan dan penurunan intensitas puncak difraksi XRD dibandingkan ketoprofen tunggal. Spektrum FT-IR memperlihatkan adanya pergeseran bilangan gelombang dari gugus fungsional ketoprofen tunggal, sekaligus mengonfirmasi terbentuknya ikatan hidrogen pada kristal multikomponen di sekitar 1.652 cm⁻¹. Analisis SEM menunjukkan morfologi dengan ukuran partikel lebih kecil. Seluruh karakterisasi ini mengindikasikan bahwa multikomponen kristal yang terbentuk merupakan campuran eutektik. Namun uji kelarutan menunjukkan bahwa pembentukan multikomponen kristal ketoprofen-PMCA tidak memberikan peningkatan kelarutan yang signifikan secara statistik ($p > 0,05$).

Kata Kunci: Ketoprofen, asam p-metoksisinamat, multikomponen kristal, kelarutan.

ABSTRACT

FORMATION AND CHARACTERIZATION OF KETOPROFEN-P-METHOXYCINNAMIC ACID MULTICOMPONENT CRYSTAL USING THE LIQUID ASSISTED GRINDING METHOD

By:

HABIB SHIDIQ AKBAR

(Student ID: 2211012039)

(Bachelor of Pharmacy Program)

Ketoprofen is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) classified as a Biopharmaceutics Classification System (BCS) class II compound, characterized by high permeability but low solubility, which limits its oral bioavailability. This study aimed to prepare and characterize a ketoprofen-p-methoxycinnamic acid (PMCA) multicomponent crystal using the liquid-assisted grinding (LAG) method at an 8:2 molar ratio, which was determined through phase diagram analysis based on differential scanning calorimetry (DSC) characterization. Further characterization was performed using X-ray diffraction (XRD) to evaluate changes in diffraction patterns, Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) to identify molecular interactions, and scanning electron microscopy (SEM) to observe particle morphology. Solubility testing was conducted in distilled water using an orbital shaker for 24 hours at room temperature, followed by analysis using high-performance liquid chromatography (HPLC) equipped with a Diamonsil C18 column and a mobile phase consisting of acetonitrile and distilled water containing 1.96% glacial acetic acid at a ratio of 60:40. The characterization results indicated the formation of a multicomponent crystal with a reduced melting point of 92.53°C. XRD analysis revealed both increases and decreases in diffraction peak intensities compared with pure ketoprofen. The FTIR spectra showed shifts in the characteristic functional group wavenumbers of pure ketoprofen and confirmed the formation of hydrogen bonding in the multicomponent crystal around 1,652 cm⁻¹. SEM analysis demonstrated a smaller particle size morphology. Collectively, these characterization results indicate that the resulting multicomponent crystal is a eutectic mixture. However, the solubility study showed that the formation of the ketoprofen-PMCA multicomponent crystal did not produce a statistically significant improvement in solubility ($p > 0.05$).

Keywords: Ketoprofen, p-methoxycinnamic acid, multicomponent crystal, solubility

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN PEMBIMBING Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.

KATA PENGANTAR iii

ABSTRAK vi

ABSTRACT vii

DAFTAR ISI viii

DAFTAR GAMBAR xi

DAFTAR TABEL xii

DAFTAR LAMPIRAN xiii

BAB I PENDAHULUAN 1

1.1 Latar Belakang 1

1.2 Rumusan Masalah 3

1.3 Tujuan Penelitian 4

1.4 Hipotesis Penelitian 4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA 5

2.1 Ketoprofen 5

2.2 Asam p-Metoksisinamat 6

2.3 Multikomponen Kristal 7

2.3.1 Definisi Multikomponen Kristal 7

2.3.2 Jenis Multikomponen Kristal 8

2.3.3 Metode Pembuatan Kristal Multikomponen 11

2.4 Karakterisasi Sifat Fisiko Kimia 14

2.4.1 X-Ray Diffraction (XRD) 14

2.4.2 *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) 15

2.4.3 *Fourier Transform Infrared* (FT-IR) 15

2.4.4 *Scanning Electron Microscope* (SEM) 17

2.5 Kelarutan 17

2.6 *High Performa Liquid Chromatography* (HPLC) 19

2.7 Validasi dan Verifikasi Metode Analisis 22

BAB III METODE PENELITIAN	24
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	24
3.2 Alat dan Bahan	24
3.2.1 Alat	24
3.2.1 Bahan	24
3.3 Prosedur Penelitian	24
3.3.1 Pemeriksaan Bahan Baku	24
3.3.2 Penentuan Titik Leleh dan Optimasi Perbandingan Ketoprofen – Asam <i>p</i> -Metoksisinamat	25
3.3.3 Pembuatan Multikomponen Kristal Ketoprofen - Asam <i>p</i> -Metoksisinamat dengan Metode <i>Liquid Assisted Grinding</i>	25
3.3.4 Pembuatan Campuran Fisik Ketoprofen - Asam <i>p</i> -Metoksisinamat	25
3.3.5 Karakterisasi Asam <i>p</i> -Metoksisinamat, Ketoprofen, Campuran Fisik, dan Multikomponen Kristal Asam <i>p</i> -Metoksisinamat - Ketoprofen	26
3.3.6 Optimasi dan Validasi HPLC	27
3.3.7 Uji Kelarutan	29
3.3.8 Analisis Data	30
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	31
4.1 Pemeriksaan Bahan Baku	31
4.2 Penentuan Titik Leleh dan Optimasi Perbandingan Zat Aktif dengan Koformer	32
4.3 Karakterisasi Asam <i>p</i> -Metoksisinamat, Ketoprofen, Campuran Fisik, dan Multikomponen Kristal Asam <i>p</i> -Metoksisinamat - Ketoprofen	33
4.3.1 Analisis <i>Differential Scanning Calorimetry</i>	33
4.3.2 Analisis <i>X-ray Diffraction</i> (XRD)	35
4.3.3 Analisis <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR)	38
4.3.4 Analisis dengan <i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM)	40
4.4 Optimasi HPLC	41
4.4.1 Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum	41
4.4.2 Penentuan Kondisi Optimum HPLC	42
4.5 Validasi Metode Analisis	43
4.5.1 Uji Linearitas	43

4.5.2	Uji Akurasi	45
4.5.3	Uji Presisi	46
4.5.4	Uji Selektivitas	46
4.5.4	Uji Penentuan Limit of Detection (LoD) dan Limit of Quantitation (LoQ)	47
4.5.6	Penetapan Kadar	48
4.6	Uji Kelarutan	49
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		51
5.1	Kesimpulan	51
5.2	Saran	51
DAFTAR PUSTAKA		52
LAMPIRAN		59
Lampiran 1. Data Hasil Penelitian		59
Lampiran 1. Lanjutan		61
Lampiran 1. Lanjutan		63
Lampiran 1. Lanjutan		64
Lampiran 1. Lanjutan		66
Lampiran 2. Contoh Perhitungan		75



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Ketoprofen	5
Gambar 2.2 Struktur Asam p-metoksi sinamat	6
Gambar 2.3 Skema Supramolecular Homosynthon (I, II, dan III) dan	10
Gambar 4. 1 Diagram Fasa Campuran Biner Ketoprofen-PMCA	32
Gambar 4. 2 Termogram Perbandingan Rasio Molar (A) Ketoprofen, (B) PMCA, (C) Multikomponen Ketoprofen - PMCA (D) Campuran Fisik	34
Gambar 4. 3 Difraktogram (A) Ketoprofen, (B) PMCA, (C) Multikomponen Ketoprofen - PMCA	36
Gambar 4. 4 Spektrum FTIR (A) Ketoprofen, (B) PMCA, (C) Multikomponen Ketoprofen - PMCA	38
Gambar 4. 5 (A) Ketoprofen, (B) PMCA, (C) Multikomponen Ketoprofen – PMCA40	
Gambar 4. 6 Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen	41
Gambar 4. 7 Kromatogram ketoprofen 18 µg/mL dalam etanol	42
Gambar 4. 8 Kromatogram Ketoprofen dengan PMCA	47



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kelarutan	18
Tabel 4. 1 Hasil pemeriksaan bahan baku ketoprofen berdasarkan Farmakope VI dan CoA	31
Tabel 4. 2 Hasil pemeriksaan asam p-metoksisinamat berdasarkan CoA	31
Tabel 4. 3 Data titik leleh dan energi fusi pada perbandingan zat aktif dengan koformer	33
Tabel 4. 4 Data titik lebur Ketoprofen, Asam p-Metoksisinamat, Campuran Fisik dan Multikomponen Kristal	35
Tabel 4. 5 Intensitas Puncak Spesifik Sampel Ketoprofen, Asam p-Metoksisinamat dan Campuran Eutetik pada Posisi [$^{\circ}$ 2Th.]	37
Tabel 4. 6 Data Optimasi Kondisi HPLC	42
Tabel 4. 7 Kondisi Analisis HPLC Ketoprofen	43
Tabel 4. 8 Hasil luas area kurva kalibrasi ketoprofen	44
Tabel 4. 9 Data Hasil Uji Akurasi Ketoprofen	45
Tabel 4. 10 Data Hasil Uji Presisi Ketoprofen	46
Tabel 4. 11 Data Hasil Uji LoD dan LoQ	48
Tabel 4. 12 Data Hasil Penetapan Kadar Ketoprofen	48
Tabel 4. 13 Data Hasil Uji Kelarutan	49



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Hasil Penelitian	59
Lampiran 1. Lanjutan	61
Lampiran 1. Lanjutan	63
Lampiran 1. Lanjutan	64
Lampiran 2. Skema kerja penelitian	70



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Perkembangan ilmu farmasi saat ini banyak berfokus pada aspek kualitas obat, khususnya dalam hal kelarutan, stabilitas, dan bioavailabilitas (1). Hal ini muncul karena banyak senyawa aktif farmasi yang memiliki potensi terapeutik tinggi, tetapi efektivitas klinisnya sering terhambat oleh keterbatasan sifat fisikokimianya (2). Kelarutan yang rendah merupakan salah satu contoh hambatan yang dapat membatasi penyerapan obat di saluran pencernaan sehingga bioavailabilitasnya menurun dan efek farmakologis yang diharapkan tidak tercapai secara optimal (3). Hambatan ini menjadi salah satu tantangan dalam pengembangan sediaan farmasi, khususnya untuk obat-obatan yang tergolong dalam *Biopharmaceutics Classification System Class II* (BCS) II. Salah satu strategi untuk mengatasi masalah ini adalah dengan pembentukan multikomponen kristal (4).

Multikomponen kristal merupakan sistem padatan yang terbentuk dari dua atau lebih komponen berbeda yang tersusun secara teratur dalam satu kisi kristal (5). Sebenarnya pembentukan multikomponen kristal tidak hanya dilakukan antara API (*Active Pharmaceutical Ingredients*) dengan koformer yang bersifat netral atau memiliki kemampuan membentuk ikatan hidrogen saja (6). Tetapi, beberapa penelitian menunjukkan bahwa dua molekul obat (*drug-drug*) juga dapat berperan sebagai pasangan dalam pembentukan multikomponen kristal (6). Pada penelitian ini digunakan ketoprofen dan asam p-metoksi sinamat sebagai API dan *coformer* yang akan membentuk multikomponen kristal.

Ketoprofen (2-(3-benzoylphenil) asam propionat) merupakan obat antiinflamasi non-steroid (NSAID) yang digunakan sebagai analgesik pada berbagai kondisi seperti rheumatoid arthritis, osteoarthritis, dan nyeri sedang (7). Namun, ketoprofen termasuk dalam kategori BCS Class II, yaitu obat dengan permeabilitas tinggi tetapi kelarutan rendah dalam air, sehingga bioavailabilitas oralnya terbatas (8). Berbagai metode telah dilakukan untuk meningkatkan

kelarutan ketoprofen, seperti pembentukan garam, *solid dispersion*, maupun mikronisasi, tetapi sering kali menghasilkan bentuk amorf yang kurang stabil secara termodinamik (8). Sebagai NSAID yang memberikan efek antiinflamasi, ketoprofen juga memiliki efek samping. Kelarutan yang buruk menyebabkan pelepasan obat tidak optimal dan memperpanjang kontak dengan mukosa gastrointestinal, sehingga meningkatkan risiko iritasi (9). Selain ketoprofen, terdapat metabolit sekunder dari alam yang juga memiliki efek farmakologis sebagai antiinflamasi, yaitu asam p-metoksi sinamat, yang akan digunakan sebagai pasangan multikomponen kristal (10).

Asam p-metoksisinamat (PMCA) merupakan turunan dari asam sinamat yang mengandung gugus asam karboksilat dan diketahui memiliki aktivitas farmakologis menyerupai Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), yaitu dengan menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX1 dan COX2) (11). Asam p-metoksisinamat dapat diperoleh secara lebih efisien melalui reaksi hidrolisis terhadap gugus ester dari etil p-metoksisinamat, yang dikenal sebagai senyawa penanda dalam tanaman *Kaempferia galanga* (12). Asam p-metoksi sinamat memiliki gugus fungsional karboksilat dan metoksi pada cincin aromatik yang mampu membentuk interaksi intermolekuler yaitu ikatan hidrogen dengan ketoprofen, sehingga berpotensi menghasilkan kokristal yang lebih stabil (13). Selain itu, asam p-metoksi sinamat merupakan turunan asam sinamat yang dikenal memiliki aktivitas biologis seperti antioksidan dan antiinflamasi, sehingga diharapkan dapat memberikan efek sinergis sekaligus meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas ketoprofen (10).

Berdasarkan prinsip desain kristal *supramolecular synthon* dan *salt-cocrystal continuum* pemilihan koformer yang sesuai sangat penting. Berdasarkan nilai pKa ketoprofen 5,94 dan asam p-metoksisinamat 4,45 memungkinkan terbentuknya *co-crystal*. Kokristal diharapkan mampu meningkatkan plastisitas, kelarutan, serta profil disolusi ketoprofen, yang telah dibuktikan pada sistem multikomponen lain (14). Ketoprofen dan p methoxy cinnamic acid (PMCA) memiliki aktivitas antiinflamasi, sehingga kombinasi keduanya dalam bentuk multikomponen kristal berpotensi menghasilkan efek sinergis yang tidak mengganggu sifat farmakologisnya. Sinergi farmakologis ini sekaligus

meningkatkan sifat fisikokimia ketoprofen melalui interaksi molekuler dengan koformer (14).

Pembentukan multikomponen kristal menggunakan metode *Liquid Assisted Grinding* (LAG) terbukti lebih efisien dibandingkan metode *grinding* kering. LAG melibatkan penggunaan sejumlah kecil pelarut sebagai *assist* selama proses penggilingan, yang berfungsi mempercepat difusi molekul dan meningkatkan peluang terbentuknya ikatan hidrogen antara API dan koformer (15). Dengan adanya pelarut proses pembentukan kokristal lebih cepat, lebih bersih, dan menghasilkan kristal dengan kualitas lebih baik (4). Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kombinasi ketoprofen dengan nikotinamide mampu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dibandingkan ketoprofen murni sebesar 1,3 kali (16). Studi lain melaporkan bahwa sistem ketoprofen–tromethamine menghasilkan kristal tipe garam dengan struktur berlapis yang mampu meningkatkan kelarutan hampir tiga kali lipat serta mempercepat disolusi 1,4 kali lebih cepat (12). Studi lain pembentukan multikomponen kristal yang serupa juga terlihat pada multikomponen kristal mefenamic acid–N-methyl-D-glucamine, yang tidak hanya meningkatkan laju disolusi tetapi juga menunjukkan stabilitas yang baik (17).

Oleh karena itu pada penelitian ini dilakukan pembentukan multikomponen kristal ketoprofen-asam p-metoksisinamat untuk mengetahui perubahan sifat fisikokimia yang akan meningkatkan kualitas sediaan farmasi khususnya kelarutan ketoprofen. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan solusi terhadap keterbatasan sifat fisikokimia ketoprofen, sekaligus memperluas pemanfaatan teknologi multikomponen kristal dalam pengembangan sediaan farmasi (17).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah multikomponen kristal ketoprofen dan asam p-metoksisinamat dapat terbentuk menggunakan metode LAG?
2. Apakah multikomponen kristal ketoprofen dengan asam p-metoksisinamat dapat meningkatkan kelarutan ketoprofen?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Membentuk multikomponen kristal antara ketoprofen dan asam p-metoksisinamat.
2. Meningkatkan kelarutan ketoprofen melalui pembentukan multikomponen kristal dengan asam p-metoksisinamat.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. H₀ : Tidak terbentuknya multikomponen kristal ketoprofen dan asam p-metoksisinamat.

H₁ : Terbentuknya multikomponen kristal ketoprofen dan asam p-metoksisinamat.

2. H₀ : Kelarutan ketoprofen dalam multikomponen kristal ketoprofen-asam p-metoksisinamat tidak meningkat.

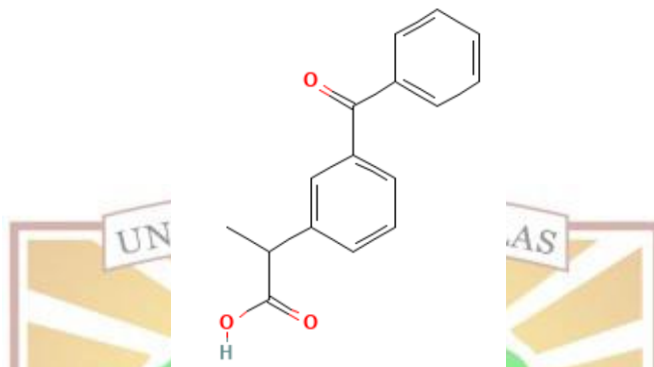
H₁ : Kelarutan ketoprofen dalam multikomponen kristal ketoprofen-asam p-metoksisinamat meningkat.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ketoprofen



Gambar 2.1 Struktur Ketoprofen

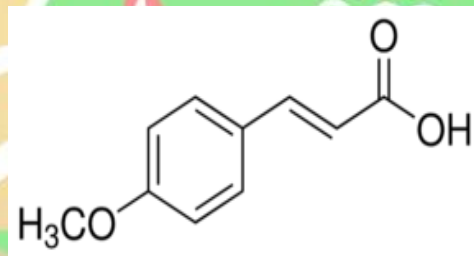
Ketoprofen merupakan senyawa golongan asam propionat dengan rumus molekul $C_{16}H_{14}O_3$ dan struktur kimia seperti yang terlihat pada **Gambar 2.1** yang memiliki berat molekul 254,28 g/mol. Senyawa ini berbentuk serbuk kristalin putih dengan titik leleh 93–96 °C dan pKa sekitar 5,9, yang menunjukkan sifat asam lemah. Ketoprofen memiliki logP 3,1, menandakan sifat lipofilik dengan ikatan protein plasma tinggi (~99%). Kelarutan ketoprofen dalam air relatif rendah, yaitu sekitar 209 mg/L pada suhu kamar, sehingga termasuk dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II (kelarutan rendah, permeabilitas tinggi). Keterbatasan kelarutan ini dapat menurunkan bioavailabilitas oral, sehingga strategi peningkatan seperti pembentukan kokristal dengan koformer dipertimbangkan. Gugus karboksilat pada ketoprofen memungkinkan terbentuknya ikatan hidrogen dengan koformer, yang dapat meningkatkan sifat fisikokimia seperti solubilitas, laju disolusi, dan stabilitas kristal (18).

Ketoprofen adalah salah satu jenis obat non-steroidal *anti-inflammatory drugs* (NSAID). Berdasarkan sifat kimianya ketoprofen dianggap sebagai turunan asam propionat. Ketoprofen adalah NSAID yang paling banyak digunakan karena efeknya yang cepat dan efektif. Ketoprofen dimanfaatkan dalam penatalaksanaan

berbagai kondisi seperti rematik yang ditandai oleh gejala perubahan inflamasi dan degeneratif. Selain itu, ketoprofen digunakan untuk mengobati nyeri pascaoperasi dan traumatis, serta berbagai jenis sindrom nyeri lainnya (18). Ketoprofen juga memiliki aktivitas antipiretik, antiinflamasi, dan analgesik, serta secara luas digunakan dalam terapi berbagai kondisi seperti nyeri muskuloskeletal, dismenore, artritis, demam, gout, dan migrain (19).

Salah satu parameter fisikokimia yang sangat berpengaruh terhadap tingkat absorpsi zat aktif di saluran gastrointestinal adalah kelarutan. Zat aktif dengan kelarutan yang sangat rendah dalam medium air umumnya menunjukkan bioavailabilitas yang terbatas. Oleh karena itu, laju pelarutan menjadi tahap kritis yang menentukan efisiensi proses absorpsi obat di dalam tubuh (20).

2.2 Asam p-Metoksisinamat



Gambar 2.2 Struktur Asam p-metoksi sinamat

Asam para-metoksisinamat (PMCA), dengan nama lain 3-(4-Methoxy-phenyl)-acrylic acid, dengan struktur kimia seperti yang terlihat di Gambar 2.2 merupakan senyawa berbentuk bubuk kristalin berwarna putih hingga keputihan. Asam p-metoksisinamat memiliki rumus molekul $C_{10}H_{10}O_3$ dan massa molekul sebesar 178,19 g/mol. Senyawa ini tergolong sebagai asam lemah dengan nilai pKa 4,11, serta memiliki kelarutan rendah dalam air yaitu sekitar 0,711 mg/mL pada suhu 25 °C. Titik leleh asam p-metoksisinamat berada pada rentang 173–175 °C, yang menunjukkan stabilitas termal relatif tinggi. Karakteristik fisikokimia ini penting karena keterbatasan kelarutan air dapat memengaruhi bioavailabilitas,

sehingga strategi kokristal digunakan untuk meningkatkan sifat solubilitas dan laju disolusi (21).

Secara farmakologis, Asam p-metoksisinamat dikenal sebagai agen anti-inflamasi yang bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX), sehingga mengganggu konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin (22). Selain itu, asam p-metoksisinamat merupakan senyawa alami yang dapat diekstrak dari berbagai sumber tanaman, termasuk kencur (*Kaempferia galanga*), kunyit, beras merah, dan dedak padi. Berbagai penelitian juga melaporkan aktivitas farmakologis lain dari asam p-metoksisinamat, seperti antihiperglikemik, hepatoprotektif, neuroprotektif, nematisida, dan vasorelaksan. Aktivitas farmakologis yang beragam menjadikan asam p-metoksisinamat berpotensi menarik sebagai koformer dalam sistem kokristal. Selain berperan dalam meningkatkan sifat fisikokimia senyawa utama, keberadaan asam p-metoksisinamat juga dapat memberikan kontribusi tambahan terhadap efek terapi yang dihasilkan (23).

2.3 Multikomponen Kristal

2.3.1 Definisi Multikomponen Kristal

Multikomponen kristal merupakan sistem kristalin yang tersusun dari dua atau lebih molekul dengan perbedaan jenis atau kiralitas, namun tetap kompatibel secara struktural. Molekul-molekul tersebut berinteraksi melalui ikatan non-kovalen dalam suatu kisi kristal dengan perbandingan stoikiometri tertentu. Berdasarkan komposisinya, kristal multikomponen dapat diklasifikasikan menjadi beberapa tipe, seperti solvat, hidrat, garam, dan kokristal. Pembentukan kristal jenis ini memungkinkan terjadinya modifikasi terhadap sifat fisikokimia tanpa mengubah karakteristik kimiawi dari masing-masing komponen penyusunnya (24).

Multikomponen kristal dari zat aktif farmasi telah terbukti mampu meningkatkan kelarutan serta bioavailabilitas obat. Proses pembentukannya dikenal sebagai kokristalisasi, yaitu teknik yang melibatkan pencampuran zat aktif farmasi dengan koformer yang sesuai. Beberapa metode yang umum digunakan dalam sintesis kristal multikomponen antara lain teknik penggilingan dengan pelarut dan metode evaporasi pelarut. Berdasarkan hasil kajian, kristal multikomponen

menunjukkan potensi peningkatan kelarutan zat aktif hingga 115 kali lipat dibandingkan bentuk murninya dalam media air (25).

Multikomponen kristal merupakan salah satu pendekatan yang semakin banyak diteliti dalam pengembangan bahan aktif farmasi. Kokristal dibuat dengan menggabungkan bahan aktif farmasi dan koformer melalui berbagai metode, seperti pelarutan, penggilingan, maupun teknik mekanokimia. Metode mekanokimia dinilai efektif karena mampu menghasilkan kristal dengan kemurnian tinggi tanpa penggunaan pelarut berlebih, sehingga sesuai dengan prinsip *green chemistry* (26).

Selain aspek kelarutan, kokristal juga berperan penting dalam meningkatkan stabilitas obat. Stabilitas bahan aktif farmasi (API) merupakan faktor krusial karena memengaruhi efektivitas, keamanan, dan kualitas produk. Kokristal dapat melindungi API dari degradasi akibat kelembaban, cahaya, maupun suhu, sehingga memperpanjang umur simpan obat. Kokristal mampu memberikan perlindungan tambahan terhadap API yang rentan terhadap kondisi lingkungan (5).

2.3.2 Jenis Multikomponen Kristal

1. Solvat/Hidrat

Solvat merupakan senyawa kompleks yang terbentuk dari satu atau lebih molekul pelarut yang terikat secara stoikiometrik dalam kisi kristal. Jika pelarut yang terlibat adalah air, maka senyawa tersebut disebut sebagai hidrat. Keberadaan pelarut dalam struktur kristal menyebabkan sifat stabilitas solvat berbeda dibandingkan bentuk anhidrat. Selama proses penyimpanan, solvat dan hidrat dapat mengalami ketidakstabilan akibat penguapan pelarut, terutama pada suhu tinggi atau kondisi kelembaban rendah (27).

2. Garam

Garam merupakan hasil dari reaksi perpindahan proton antara dua senyawa, biasanya melibatkan interaksi antara asam dan basa. Perbedaan mendasar antara garam dan kokristal terletak pada mekanisme pembentukannya. Garam terbentuk melalui transfer proton dari bahan aktif farmasi (BAF) ke senyawa pembentuk garam, sedangkan kokristal terbentuk melalui interaksi non-kovalen seperti ikatan hidrogen antara BAF dan koformer. Penggunaan garam dalam formulasi farmasi

bertujuan untuk menggantikan bentuk asam atau basa bebas guna meningkatkan kelarutan, stabilitas kristal, dan kestabilan sediaan (28).

3. Kokristal

Kokristal merupakan bentuk kristal multikomponen yang tersusun dari minimal dua jenis entitas, seperti atom, ion, atau molekul, yang berikatan dalam fase padat pada suhu ruang dengan rasio stoikiometri tertentu. Interaksi antar komponen dalam kokristal terjadi melalui gaya nonkovalen, termasuk ikatan hidrogen, gaya van der Waals, ikatan ionik dalam kisi kristal, interaksi π - π antar sistem aromatik, serta ikatan halogen (29).

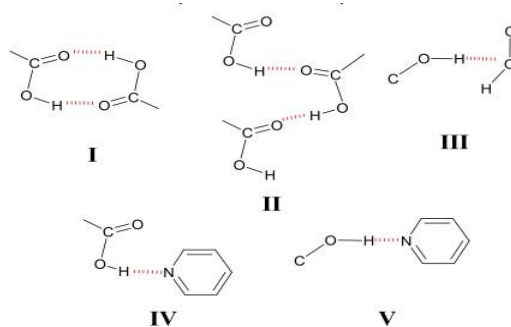
Menurut USFDA kokristal merupakan padatan kristal yang terdiri dari dua atau lebih molekul dalam kisi kristal yang sama. Kokristal dalam konteks farmasi biasanya kokristal yang mengandung API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) sebagai satu komponen dan komponen satunya lagi menjadi koformer dalam stoikiometri rasio. Menurut *Food and Drug Administration* (FDA), kokristal didefinisikan sebagai sistem kristal padat supramolekul multikomponen yang terdiri atas dua atau lebih senyawa netral yang tersusun dalam satu kisi kristal dan saling berinteraksi melalui gaya non-ionik. Secara umum, kokristal diklasifikasikan menjadi dua tipe utama, yaitu kokristal molekuler dan kokristal ionik (27). Kokristal molekuler terbentuk dari dua atau lebih komponen netral yang berikatan melalui interaksi seperti ikatan hidrogen atau ikatan halogen. Sementara itu, kokristal ionik melibatkan paling sedikit satu komponen bermuatan, dan stabilitasnya biasanya diperoleh melalui ikatan hidrogen yang diperkuat oleh muatan atau melalui ikatan koordinasi, terutama jika melibatkan kation logam (30).

Koformer merupakan molekul yang memiliki peran penting dalam proses pembentukan kokristal. Pemilihannya didasarkan pada kemampuannya membentuk interaksi reversibel atau nonkovalen dengan bahan aktif farmasi (BAF), yang bertujuan untuk meningkatkan kelarutan senyawa tersebut. Koformer yang ideal harus bersifat tidak toksik, tidak memiliki aktivitas farmakologis, larut dalam air, mampu menjalin ikatan nonkovalen seperti ikatan hidrogen dengan BAF, serta tidak membentuk kompleks yang dapat mengganggu stabilitas obat. Berdasarkan analisis nilai pKa, pembentukan garam lebih mungkin terjadi apabila selisih ΔpK_a

antara basa dan asam melebihi 3, sedangkan kokristal cenderung terbentuk jika selisih ΔpK_a kurang dari 3 (31).

Prediksi terbentuknya kokristal dapat dilakukan melalui pendekatan perhitungan menggunakan persamaan ΔpK_a . Nilai pK_a sendiri merepresentasikan kemampuan suatu asam dalam melepaskan proton. Apabila ΔpK_a , yang dihitung dari selisih pK_a basa akseptor farmasi (BAF) dengan pK_a koformer, bernilai negatif, maka proses transfer proton tidak terjadi sehingga kemungkinan besar yang terbentuk adalah kokristal. Sebaliknya, jika $\Delta pK_a > 3$, maka kecenderungan pembentukan garam lebih dominan. Menurut ketentuan *Food and Drug Administration* (FDA), garam dapat terbentuk apabila $\Delta pK_a \geq 1$, sedangkan kokristal lebih mungkin terbentuk bila $\Delta pK_a \leq 1$. Selain itu, pada rentang $\Delta pK_a \geq 2,7-3$, peluang terbentuknya garam lebih tinggi dibandingkan kokristal (13).

Selain menggunakan pendekatan perhitungan melalui persamaan ΔpK_a , prediksi pembentukan kokristal juga dapat dilakukan dengan mempertimbangkan interaksi *supramolecular synthons*. Istilah ini merujuk pada interaksi intra- maupun intermolekuler yang diketahui atau berpotensi terjadi dalam rangkaian kokristal. Berdasarkan kajian yang berfokus pada identifikasi sinthon, interaksi tersebut diklasifikasikan menjadi dua kelompok utama, yaitu *homosynthon* dan *heterosynthon* seperti yang terlihat pada **Gambar 2.3**. *Homosynthon* terbentuk dari interaksi antar molekul yang sejenis, sedangkan *heterosynthon* muncul dari interaksi antar molekul yang berbeda. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pembentukan *heterosynthon* supramolekuler lebih sering terjadi dan lebih disukai dibandingkan dengan *homosynthon* (32).



Gambar 2.3 Skema *Supramolecular Homosynthon* (I, II, dan III) dan *Supramolecular Heterosynthon* (IV dan V) (33).

4. Campuran Eutektik

Campuran eutektik merupakan sistem multikomponen yang terdiri atas dua atau lebih padatan kristalin yang tidak saling bercampur dalam fase padat dan tidak berikatan membentuk senyawa kimia baru. Pada perbandingan tertentu, komposisi eutektik dapat menghasilkan titik leleh atau titik beku yang lebih rendah dibandingkan masing-masing komponen penyusunnya. Proses pembentukan campuran eutektik terjadi melalui interaksi nonkovalen, seperti ikatan hidrogen, gaya van der Waals, maupun interaksi aromatik. Pendekatan ini digunakan untuk meningkatkan kelarutan serta bioavailabilitas obat-obatan dengan kelarutan terbatas dalam air, khususnya golongan BCS kelas II dan IV. Secara umum, campuran eutektik memiliki karakteristik termodinamika yang tinggi, termasuk energi bebas, entalpi, dan entropi, yang berkontribusi terhadap peningkatan kelarutan (34).

Dalam proses karakterisasi sistem eutektik, retensi struktur kristal dari masing-masing komponen diharapkan tetap terjaga. Oleh karena itu, pola PXRD pada sistem eutektik biasanya menunjukkan tumpang tindih puncak difraksi dari komponen asal tanpa munculnya puncak difraksi baru. Analisis DSC, sebagai salah satu metode penting untuk mempelajari perilaku fase padat suatu material maupun campurannya, digunakan untuk mendeteksi sifat eutektik. Hal ini penting karena campuran eutektik umumnya memiliki titik leleh yang lebih rendah dibandingkan salah satu komponen induknya, dan fenomena pelelehan eutektik dapat diidentifikasi melalui peristiwa pelelehan yang teramati (34).

2.3.3 Metode Pembuatan Kristal Multikomponen

Proses pembentukan kokristal secara umum diklasifikasikan menjadi dua pendekatan utama, yaitu metode berbasis pelarut (*solvent-based*) dan metode tanpa pelarut (*solvent-free*). Metode berbasis pelarut meliputi evaporasi pelarut, kristalisasi *slurry*, dan kristalisasi pendinginan. Sementara itu, metode tanpa pelarut mencakup *Liquid-Assisted Grinding*, *Neat Grinding*, dan *Hot Melt Extrusion*. Pemilihan metode yang digunakan dalam sintesis kristal multikomponen ditentukan berdasarkan karakteristik kristal yang dihasilkan, seperti ukuran partikel, tingkat kemurnian, dan morfologi kristal (35). *Liquid-Assisted Grinding* adalah metode yang dipakai pada penelitian ini.

2.3.3.1 *Solvent-based Method*

Metode berbasis pelarut merupakan pendekatan yang paling umum digunakan, khususnya pada skala laboratorium, karena prosedurnya yang sederhana serta memungkinkan pemantauan dan pengendalian proses secara efektif. Penyesuaian terhadap parameter seperti jenis pelarut dan suhu dapat dilakukan untuk mengoptimalkan mutu produk akhir. Pemilihan pelarut menjadi tahap krusial dalam metode ini dan harus dilakukan secara cermat serta berdasarkan pertimbangan ilmiah. Jenis pelarut yang digunakan dapat memengaruhi berbagai karakteristik kokristal, termasuk kemurnian, ukuran dan morfologi kristal, bentuk polimorfik, serta kemungkinan terbentuknya solvat (36).

a. *Solvent Evaporation*

Metode ini dilakukan dengan melarutkan bahan aktif farmasi dan koformer ke dalam pelarut tunggal atau campuran pelarut dalam perbandingan stoikiometrik tertentu. Setelah proses pelarutan selesai, pelarut akan diuapkan untuk memperoleh kristal multikomponen. Apabila pelarut yang digunakan tidak sesuai, maka komponen dengan kelarutan lebih rendah cenderung mengalami pengendapan sebelum terbentuknya kokristal (32).

b. *Slurry Cocrystallization*

Metode ini dilakukan dengan mencampurkan zat aktif farmasi dan koformer dalam pelarut dengan rasio molar yang tetap, sehingga membentuk suspensi. Prosesnya dimulai dengan penambahan zat aktif ke dalam larutan atau suspensi koformer dalam pelarut yang sesuai. Ketika kedua komponen berkontak dengan pelarut, masing-masing akan larut secara terpisah sesuai dengan tingkat kelarutannya. Kokristal kemudian diperoleh melalui pelarutan koformer dalam volume pelarut yang terbatas hingga terbentuk suspensi. Keunggulan dari teknik ini adalah penggunaan alat yang sederhana serta kemudahan dalam penerapan skrining pada skala laboratorium (37).

c. *Cooling*

Metode ini mengandalkan perubahan suhu dan biasanya melibatkan penggunaan reaktor untuk mencampurkan komponen serta pelarut. Campuran tersebut dipanaskan terlebih dahulu guna melarutkan kedua komponen, kemudian suhu diturunkan secara bertahap untuk mencapai kondisi jenuh. Pendekatan ini

dapat dikombinasikan dengan analisis diagram fase sebagai alat untuk mengidentifikasi wilayah yang stabil secara termodinamika serta memprediksi kemungkinan terbentuknya kokristal. Selain itu, dengan mengevaluasi jalur kinetik dan tingkat kejenuhan sistem, kondisi optimal untuk sintesis kokristal dapat ditentukan secara lebih akurat (38).

2.3.3.2 Solid-based Method

Metode ini memanfaatkan jumlah pelarut yang sangat sedikit atau bahkan tanpa pelarut sama sekali. Keunggulan dari pendekatan ini terletak pada sifatnya yang ramah lingkungan karena menghindari penggunaan pelarut, mengurangi risiko terbentuknya solvat, serta memungkinkan proses sintesis yang lebih cepat. Namun, metode ini memiliki keterbatasan, antara lain sulitnya pengendalian karakteristik kristal yang dihasilkan dan ketidakcocokannya untuk senyawa aktif yang sensitif terhadap suhu tinggi (39).

a. Liquid Assisted Grinding

Metode ini menggabungkan teknik evaporasi pelarut dengan proses penggilingan kering, di mana dua komponen pembentuk kristal digerus dalam rasio stoikiometrik tertentu dengan penambahan sedikit pelarut selama tahap penggilingan. Pendekatan ini bertujuan untuk memfasilitasi interaksi antar molekul guna membentuk kristal multikomponen secara lebih efisien (40).

Metode ini memiliki sejumlah keunggulan, antara lain peningkatan efisiensi proses, kemampuan untuk mengontrol pembentukan polimorf, peningkatan kristalinitas produk, serta fleksibilitas dalam pemilihan koformer yang sesuai. Teknik ini juga mampu mempercepat laju pembentukan kokristal, terutama pada sistem yang menunjukkan penurunan performa setelah dilakukan penggilingan kering (*neat grinding*). Selain itu, penggunaan pelarut dalam jumlah minimal dapat mengurangi gesekan dan panas selama proses sintesis, sehingga lebih aman bagi senyawa yang sensitif terhadap suhu tinggi. Dengan demikian, *liquid-assisted grinding* menjadi pilihan alternatif yang efektif untuk menghasilkan kokristal dengan tingkat kemurnian tinggi melalui prosedur yang sederhana dan cepat (40).

b. Neat Grinding

Metode ini dikenal sebagai teknik penggilingan kering, di mana campuran stoikiometrik antara bahan aktif dan koformer digerus dalam bentuk padat

menggunakan alat seperti lumpang dan alu, *ball mill*, atau *vibratory mill*. Keunggulan dari pendekatan ini adalah sifatnya yang ramah lingkungan karena tidak melibatkan penggunaan pelarut, serta mampu menghasilkan kokristal dengan tingkat kemurnian dan kualitas yang tinggi. Namun, metode ini memiliki keterbatasan, seperti potensi terbentuknya fase amorf, kestabilan kokristal yang rendah, dan ketidaksesuaian untuk senyawa yang sensitif terhadap panas karena risiko degradasi akibat peningkatan suhu selama proses penggilingan (36).

c. *Hot Melt Extrusion*

Metode ini awalnya banyak diterapkan dalam industri plastik, karet, dan pangan. Dalam bidang farmasi, teknik ini dimanfaatkan untuk memodifikasi karakteristik bahan aktif, seperti meningkatkan kelarutan, laju disolusi, bioavailabilitas, serta profil pelepasan obat. Prinsip kerjanya melibatkan proses peleburan dan ekstrusi campuran antara zat aktif dan koformer. Selama proses pelelehan, kedua komponen bercampur secara homogen, dan kokristal terbentuk dari campuran lelehan tersebut. Produk akhir berupa ekstrudat kokristal murni kemudian diisolasi dari alat ekstruder. Keunggulan utama dari metode ini adalah tidak memerlukan pelarut, waktu sintesis yang relatif singkat, serta menghindari pembentukan bentuk solvat atau hidrat. Namun demikian, metode ini memiliki keterbatasan, seperti potensi degradasi termal pada senyawa yang sensitif terhadap panas dan kompleksitas dalam proses produksinya (41).

2.4 Karakterisasi Sifat Fisiko Kimia

2.4.1 X-Ray Diffraction (XRD)

X-Ray Diffraction (XRD) merupakan instrumen yang banyak dimanfaatkan dalam bidang penelitian maupun industri, terutama untuk analisis fase kristal secara kualitatif dan kuantitatif. Selain itu, teknik ini juga mampu memberikan informasi lebih mendalam melalui interpretasi pola difraksi atau pengaturan XRD tertentu, seperti karakterisasi larutan padat, penentuan ukuran dan bentuk kristalit, orientasi kristal, analisis regangan atau tekanan elastis internal pada berbagai tingkat, pengaruh suhu, serta karakterisasi permukaan. XRD terbagi menjadi dua jenis utama, yaitu *Single X-Ray Diffraction (SXRD)* dan *Powder X-Ray Diffraction (PXRD)*. SXRD biasanya digunakan untuk karakterisasi struktur bentuk padat dari

kokristal pada tingkat atom, seperti dimensi sel satuan dan kelompok ruang kristalografi (42).

2.4.2 Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Differential Scanning Calorimetry (DSC) merupakan teknik yang digunakan untuk mengkarakterisasi kokristal dengan menganalisis perubahan sifat fisik maupun kimiawi sampel akibat variasi suhu terhadap waktu. Metode ini berfungsi sebagai alat skrining awal dalam pembentukan kokristal dengan menilai kompatibilitas antara zat aktif dan koformer. Keunggulan DSC terletak pada kecepatan analisis, kebutuhan sampel yang minimal, serta tidak memerlukan penggunaan pelarut, sehingga dikenal sebagai metode ramah lingkungan atau *green technique*. Namun demikian, teknik ini kurang sesuai untuk senyawa yang mudah terdegradasi oleh panas atau bersifat mudah menguap, karena prosesnya melibatkan pemanasan (31).

Analisis termal seperti *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) sering dimanfaatkan untuk mengidentifikasi karakteristik fisikokimia kristal, termasuk titik leleh, proses kristalisasi, sublimasi, dekomposisi, transisi antar bentuk padatan, serta kuantifikasi senyawa yang mudah menguap. Dalam studi kokristal, DSC digunakan untuk mendeteksi keberadaan puncak eksotermik yang diikuti oleh puncak endotermik pada spektrum termogram, yang menjadi indikator pembentukan kokristal. Teknik ini juga berfungsi untuk menentukan titik leleh, sifat polimorfik, entalpi fusi, serta respons termal eksotermik dan endotermik dari suatu senyawa. *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) bekerja dengan mengukur aliran panas yang melewati sampel, kemudian membandingkannya dengan bahan referensi. Hasil analisis DSC disajikan dalam bentuk termogram, yang menunjukkan hubungan antara daya terhadap suhu atau kapasitas panas terhadap suhu. Nilai kapasitas panas ini diperoleh dengan membagi daya yang terukur dengan laju pemanasan selama proses analisis (31).

2.4.3 Fourier Transform Infrared (FT-IR)

Fourier Transform Infrared (FTIR) merupakan teknik karakterisasi kokristal yang dilakukan dengan memaparkan radiasi inframerah ke sampel, di mana sebagian energi diserap dan sebagian lainnya diteruskan. Spektrum yang dihasilkan mencerminkan pola penyerapan dan transmisi molekul, sehingga

menghasilkan *fingerprint region* khas dari senyawa yang dianalisis. Puncak-puncak dalam spektrum inframerah menunjukkan frekuensi getaran yang berkaitan dengan jenis ikatan antar atom dalam struktur molekul (43).

Instrumen *Fourier Transform Infrared* (FTIR) menghasilkan spektrum berdasarkan frekuensi energi dari masing-masing ikatan dalam molekul. Detektor dalam sistem ini mengukur jumlah energi pada setiap frekuensi yang berhasil melewati sampel, lalu menyusun spektrum inframerah sebagai hasilnya. Ketika radiasi inframerah dengan frekuensi tertentu diarahkan ke sampel, sebagian energi akan diserap oleh molekul, sementara sisanya diteruskan. Detektor kemudian mencatat frekuensi yang tidak diserap oleh sampel, dan nilai ini dinyatakan sebagai persen transmittan (43).

Molekul yang memiliki ikatan kovalen akan menyerap radiasi inframerah pada panjang gelombang tertentu ketika frekuensi getaran ikatannya sesuai dengan energi radiasi yang dipancarkan. Proses ini menyebabkan transisi energi dari keadaan dasar menuju keadaan tereksitasi. Frekuensi serapan tersebut dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti kekuatan ikatan, massa atom yang terlibat, jenis ikatan kimia, serta geometri molekul. Oleh karena itu, pola getaran molekul dapat merefleksikan karakteristik kimiawi dari senyawa tersebut, sehingga spektroskopi inframerah (IR) menjadi teknik penting dalam analisis struktur molekul (43).

Fourier Transform Infrared (FTIR) memiliki sejumlah keunggulan, di antaranya merupakan metode karakterisasi yang bersifat non-destruktif, mampu meningkatkan sensitivitas analisis, serta memiliki prosedur yang secara mekanis relatif sederhana. Setiap ikatan antar molekul menghasilkan spektrum inframerah yang unik dan spesifik. Ketika terjadi pembentukan ikatan baru antara zat aktif dan koformer, akan muncul pola spektrum inframerah yang berbeda sebagai hasil pengukuran. Dalam proses interpretasi spektrum, sering kali terdapat area serapan yang saling tumpang tindih, sehingga diperlukan beberapa syarat untuk memperoleh hasil yang akurat, yaitu: spektrum harus tajam dan memiliki intensitas yang sesuai, berasal dari senyawa murni, spektrofotometer harus dikalibrasi terlebih dahulu agar menghasilkan serapan pada bilangan gelombang yang tepat, serta metode persiapan sampel harus dicantumkan secara jelas (44).

2.4.4 *Scanning Electron Microscope (SEM)*

Scanning Electron Microscope (SEM) merupakan instrumen penting dalam karakterisasi kokristal, khususnya untuk mengidentifikasi ukuran partikel dan menganalisis morfologi permukaan. SEM mampu menghasilkan citra dengan resolusi spasial tinggi hingga 1 nanometer, sehingga memungkinkan pengamatan detail terhadap struktur partikel. Dalam studi kokristal, SEM digunakan untuk mengevaluasi aspek kristalografi, sifat magnetik dan elektrik, serta mendeteksi perubahan morfologi akibat modifikasi permukaan dengan molekul lain. Proses analisis dilakukan dengan menembakkan elektron berenergi tinggi ke permukaan sampel, yang kemudian menghasilkan sinar-X sebagai respons. Sinar-X ini memberikan informasi mengenai topografi (tekstur dan kekasaran permukaan), morfologi (bentuk dan ukuran kristal), komposisi (unsur dan senyawa penyusun), serta kristalografi (susunan atom dalam material) (45).

Prinsip kerja *Scanning Electron Microscope (SEM)* dimulai dengan pelepasan elektron primer dari sumbernya, yang kemudian memberikan energi pada elektron dalam atom spesimen dan menghasilkan elektron sekunder. SEM beroperasi dalam kondisi ruang hampa untuk mencegah interaksi antara elektron dengan molekul gas, sehingga dapat diperoleh citra dengan resolusi tinggi. Elektron primer yang dipancarkan akan dipercepat melalui pemanasan atau dengan penerapan energi tinggi dalam kisaran 1–40 keV. Elektron tersebut kemudian difokuskan dan diarahkan menjadi berkas monokromatik berdiameter sekitar ± 100 nm menggunakan lensa elektromagnetik dan celah logam dalam kolom vakum. Setelah melewati permukaan sampel, elektron primer berinteraksi dengan area di sekitar permukaan hingga kedalaman tertentu, dan proses ini berlangsung dengan energi kinetik yang tinggi (46).

2.5 **Kelarutan**

Kelarutan merupakan karakteristik suatu zat kimia, baik dalam bentuk padat, cair, maupun gas, yang menunjukkan kemampuannya untuk larut dalam pelarut padat, cair, atau gas hingga membentuk larutan homogen. Menurut definisi dari IUPAC, kelarutan adalah komposisi analitik dari larutan jenuh yang dinyatakan sebagai proporsi zat terlarut terhadap pelarut tertentu. Nilai kelarutan dapat dinyatakan dalam berbagai satuan, seperti konsentrasi, molalitas, fraksi mol, rasio

mol, dan satuan lainnya. Faktor-faktor yang memengaruhi kelarutan meliputi jenis pelarut yang digunakan, suhu, dan tekanan. Pelarut umumnya berupa cairan, baik dalam bentuk murni maupun campuran. Tingkat kelarutan suatu zat dalam pelarut tertentu diukur berdasarkan konsentrasi jenuh, yaitu titik di mana penambahan zat terlarut tidak lagi meningkatkan konsentrasi dalam larutan (47). Farmakope dan USP mengelompokkan kelarutan berdasarkan dari pelarut yang digunakan, hanya dalam hal kuantifikasi dan mendefinisikan kriteria seperti Tabel 2.1 dibawah ini.

Tabel 2.1 Kelarutan

Istilah Kelarutan	Jumlah Bagian Pelarut yang Diperlukan untuk Melarutkan 1 Bagian Zat
Sangat Mudah Larut	Kurang dari 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

Biopharmaceutics Classification System (BCS) merupakan sistem yang dikembangkan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk memprediksi tingkat absorpsi obat di saluran cerna. Sistem ini menggunakan dua parameter utama, yaitu kelarutan dan permeabilitas intestinal. Penentuan kelarutan didasarkan pada volume pelarut yang diperlukan untuk melarutkan dosis tertinggi dari suatu zat aktif. Menurut BCS, suatu senyawa dikategorikan sebagai sangat larut apabila dosis tertingginya dapat larut dalam 250 mL atau kurang dari media berair dengan rentang pH 1 hingga 7,5. Sebagai contoh, senyawa dengan dosis maksimum 1 mg dianggap larut apabila dapat terlarut dalam 250 mL air, meskipun kelarutan aktualnya hanya 4 mg/mL (47).

Kelarutan yang rendah dari obat dalam cairan gastrointestinal sering kali menjadi penyebab utama rendahnya bioavailabilitas. Pada obat yang termasuk dalam kategori *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II, yaitu

senyawa dengan kelarutan rendah namun permeabilitas tinggi, peningkatan bioavailabilitas dapat dicapai dengan cara meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat dalam lingkungan gastrointestinal. Dalam klasifikasi BCS kelas II, faktor utama yang menentukan bioavailabilitas bukanlah proses absorpsi, melainkan pelepasan obat dari bentuk sediaan serta kelarutannya dalam cairan lambung. Oleh karena itu, peningkatan kelarutan secara langsung berkontribusi terhadap peningkatan bioavailabilitas pada obat-obatan yang termasuk dalam kelas ini (48).

2.6 *High Performa Liquid Chromatography (HPLC)*

High Performa Liquid Chromatography (HPLC) merupakan metode analisis yang banyak digunakan dalam bidang farmasi untuk memastikan kemurnian senyawa hasil sintesis, memantau jalannya reaksi kimia, mengevaluasi formulasi baru, serta mendukung pengendalian mutu dan jaminan kualitas produk. Prinsip kerja teknik ini melibatkan penyuntikan larutan sampel ke dalam kolom sebagai fase diam, sementara fase gerak berupa cairan dipompa dengan tekanan tinggi sehingga terjadi pemisahan berdasarkan perbedaan afinitas masing-masing komponen terhadap fase diam (49). Keunggulan HPLC antara lain kecepatan analisis, kemampuan resolusi yang tinggi, penggunaan kolom berdiameter kecil, akurasi hasil, sensitivitas yang lebih baik, serta kesesuaiannya untuk pemisahan senyawa yang bersifat *non-volatile*, sehingga menjadikannya metode yang sangat relevan dalam penelitian farmasi modern (50).

High Performa Liquid Chromatography (HPLC) menghasilkan kromatogram yang menampilkan hubungan antara waktu retensi pada sumbu x dengan respons detektor pada sumbu y, yang digambarkan dalam bentuk tinggi atau luas puncak analit yang keluar dari kolom. Setiap analit memiliki waktu retensi (t_R), yaitu interval sejak sampel diinjeksikan hingga mencapai puncak maksimum pada detektor. Sementara itu, waktu retensi pelarut elusi (t_M) merupakan waktu yang dibutuhkan pelarut untuk melewati kolom tanpa berinteraksi dengan fase diam. Selisih antara waktu retensi analit (t_R) dan waktu retensi pelarut (t_M) disebut waktu retensi terkoreksi (t_R'), yang dapat dihitung menggunakan rumus (50).

$$t_R' = t_R - t_M$$

Waktu retensi dalam kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) dapat dipengaruhi oleh panjang kolom serta laju aliran fase gerak. Untuk mengidentifikasi puncak analit dengan lebih akurat, digunakan parameter faktor kapasitas atau faktor retensi (k'), yang menggambarkan posisi puncak analit relatif terhadap puncak fase gerak. Rentang nilai k' yang ideal berada antara 2 hingga 10. Nilai k' yang terlalu kecil menunjukkan bahwa analit hanya sedikit berinteraksi dengan fase diam sehingga terelusi hampir bersamaan dengan pelarut, yang berakibat pada pemisahan yang kurang memadai. Sebaliknya, nilai k' yang terlalu besar (misalnya 20–30) memang memberikan pemisahan yang baik, tetapi dapat memperpanjang waktu analisis secara signifikan (50).

Dalam mengevaluasi kualitas pemisahan pada *High Performa Liquid Chromatography* (HPLC), terdapat dua parameter utama yang digunakan, yaitu pelebaran puncak analit (efisiensi) dan kemampuan kolom untuk memisahkan puncak yang berdekatan (resolusi) (51). Efisiensi kolom dinyatakan dengan jumlah lempeng teoritis atau *plate number* (N), yang merepresentasikan banyaknya proses distribusi kesetimbangan dinamis yang terjadi sepanjang kolom. Semakin kecil ukuran partikel dalam kolom, umumnya efisiensi HPLC akan meningkat. Nilai N dapat dirumuskan sebagai (50).

$$N = 16 \frac{t_R^2}{W}$$

Keterangan:

t_R : waktu retensi analit

W : lebar pada dasar puncak

Resolusi puncak-ke-puncak (R_s) atau resolusi diukur sebagai selisih waktu retensi antara dua puncak yang berdekatan dibagi dengan rata-rata lebar puncak. Waktu retensi dan lebar puncak dari setiap analit berpengaruh pada pemisahan komponen (51). Waktu retensi serta lebar puncak masing-masing analit berperan penting dalam menentukan kualitas pemisahan komponen. Parameter yang digunakan untuk menilai kemampuan kolom dalam memisahkan dua puncak yang berdekatan adalah resolusi (R_s). Nilai R_s dapat dihitung menggunakan persamaan berikut (51):

$$R_s = \frac{2(t_{R2} - t_{R1})}{W_1 + W_2}$$

Kromatografi partisi dapat dibedakan menjadi dua jenis utama, yaitu kromatografi fase terbalik dan kromatografi fase normal. Pada kromatografi fase terbalik, fase gerak memiliki polaritas lebih tinggi dibandingkan fase diam yang bersifat nonpolar atau kurang polar, sehingga senyawa dengan polaritas lebih besar akan terelusi lebih dahulu. Sebaliknya, dalam kromatografi fase normal, fase gerak yang digunakan bersifat nonpolar atau kurang polar, sedangkan fase diam lebih polar, sehingga proses elusi dimulai dari senyawa yang memiliki polaritas rendah (51).

Pada kromatografi fase terbalik, fase diam yang umum digunakan adalah oktadesil silana (C18) maupun oktil silana (C8). Sebaliknya, dalam kromatografi fase normal, fase diam yang sering diaplikasikan meliputi alkil nitril dan alkil amina. Kolom dengan fase diam ODS atau C18 memiliki kemampuan untuk memisahkan senyawa dengan tingkat polaritas yang beragam, baik tinggi, sedang, maupun rendah. Selain itu, fase gerak memegang peranan penting dalam proses pemisahan pada HPLC. Pelarut yang digunakan harus memenuhi kriteria tertentu, yaitu bebas dari kontaminan, bersifat inert atau tidak bereaksi dengan material kolom, mampu melarutkan sampel dengan baik, memiliki viskositas rendah, serta kompatibel dengan detektor yang digunakan (52).

Penentuan komposisi fase gerak pada *High Performa Liquid Chromatography* (HPLC) umumnya dilakukan secara eksperimental hingga diperoleh kromatogram yang optimal. Fase gerak biasanya merupakan campuran pelarut organik, seperti asetonitril dan metanol, dengan tambahan buffer misalnya buffer fosfat atau tetrahidrofur (THF). Asetonitril sering digunakan karena memiliki reaktivitas kimia yang rendah, mudah bercampur dengan air, serta viskositasnya rendah sehingga mendukung efisiensi aliran. Sementara itu, penggunaan buffer dalam kromatografi fase terbalik diperlukan untuk sampel yang mengandung gugus asam maupun basa, sekaligus berfungsi menjaga kestabilan pH sistem agar pemisahan lebih konsisten (52).

2.7 Validasi dan Verifikasi Metode Analisis

Validasi metode analisis merupakan langkah penting dalam proses evaluasi kimia, yang bertujuan untuk menilai serta memastikan bahwa sistem pengujian yang digunakan sesuai dan mampu menghasilkan data analisis yang akurat serta dapat diandalkan. Parameter umum yang digunakan dalam validasi metode analisis meliputi selektivitas atau spesifisitas, batas deteksi, batas kuantifikasi, akurasi, dan presisi (53).

Verifikasi metode analisis merupakan proses konfirmasi untuk memastikan bahwa metode yang digunakan telah memenuhi kriteria yang ditetapkan dan mampu menghasilkan data yang valid. Verifikasi dilakukan apabila metode analisis berasal dari metode baku seperti Farmakope Indonesia, *United States Pharmacopeia* (USP), *Indian Pharmacopeia* (IP), atau kompendium resmi lainnya, serta tidak mengalami modifikasi. Sebaliknya, apabila metode tersebut mengalami perubahan atau merupakan metode baru yang dikembangkan, maka diperlukan validasi metode analisis. Parameter utama yang harus diuji dalam verifikasi meliputi presisi dan akurasi, sedangkan parameter tambahan yang dapat diuji mencakup linearitas, batas deteksi, batas kuantifikasi, dan spesifisitas (51)

a. Spesifisitas

Spesifisitas dalam metode analitik merujuk pada kemampuan metode tersebut untuk mengukur analit secara tepat meskipun terdapat interferensi yang mungkin muncul dalam matriks sampel. Evaluasi terhadap spesifisitas dilakukan dengan mengamati kromatogram dari sampel kosong yang dipastikan tidak mengandung analit pada rentang waktu yang sesuai dengan kemunculan puncak analit yang diharapkan (53).

b. Akurasi

Akurasi merupakan parameter yang menunjukkan tingkat kedekatan hasil pengujian suatu metode terhadap nilai sebenarnya. Pengukuran akurasi dilakukan dengan cara menambahkan sampel uji dengan konsentrasi analit standar yang telah diketahui, kemudian dianalisis menggunakan metode yang sedang divalidasi. Nilai akurasi dinyatakan dalam bentuk persentase *recovery* (% *recovery*) (53).

c. Presisi

Presisi merupakan indikator yang menunjukkan tingkat konsistensi hasil pengukuran terhadap suatu sampel atau analit melalui pengujian berulang. Penilaian presisi dilakukan dengan menganalisis sejumlah sampel yang bersifat homogen. Dari hasil pengukuran tersebut, dapat dihitung nilai rata-rata (*mean*) dan simpangan baku (standar deviasi). Presisi dinyatakan dalam bentuk simpangan baku relatif (*Relative Standard Deviation* atau *%RSD*), yang dapat dihitung menggunakan rumus tertentu (53).

d. Linearitas

Linearitas merupakan kemampuan suatu metode analisis untuk menghasilkan respons pengukuran yang proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel, dalam rentang konsentrasi tertentu (53).

e. Batas Deteksi dan Batas Kuantifikasi

Sensitivitas suatu metode analisis ditentukan melalui dua parameter utama, yaitu batas deteksi (*Limit of Detection*, LoD) dan batas kuantifikasi (*Limit of Quantitation*, LoQ). LoD mengacu pada konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dikenali, meskipun tidak perlu ditentukan secara kuantitatif. Sementara itu, LoQ merupakan konsentrasi analit terendah yang dapat diukur secara kuantitatif dengan tingkat presisi dan akurasi yang memadai. LoQ berfungsi sebagai indikator kuantitatif untuk mendeteksi kadar senyawa paling rendah dalam sampel, serta digunakan dalam identifikasi keberadaan pengotor (53).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian telah dilaksanakan pada bulan Agustus 2025 hingga Mei 2026 di Laboratorium Teknologi Sediaan Padat, Laboratorium Sentral Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Laboratorium Sentral Universitas Andalas dan Laboratorium Instrumen Jurusan Fisika FMIPA Universitas Negeri Padang.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan digital (OHAUS Analytical Balance tipe EX224, AS), *Orbital shaker* (Memmert, Jerman), *powder x-ray diffraction* (XRD X'pert Powder dy3688, Belanda), *scanning electron microscope* (HITACHI tipe S 3400N, Jepang), *differential scanning calorimetry* (Shimadzu DSC-60 Plus, Jepang), *High Performa Liquid Chromatography* (HPLC) dengan detektor DAD UV-VIS (Shimadzu LC-20, Jepang), *ATR-fourier transform infrared* (PerkinElmer FT-IR Spectrofotometer Frontier, AS), sonikator (Ultrasonic bath ultrasonic homogeniser, Jepang), mortir, stamper, kertas saring Whatman ukuran 0,45 μm , desikator, *aluminium foil*, dan alat gelas standar laboratorium lainnya.

3.2.1 Bahan

Ketoprofen (SIMS, Indonesia), Asam p-metoksisinamat (TCI, Jepang), etanol *pro analysis* (Merck, Jerman), asetonitril (Merck, Jerman), asam asetat glasial (Merck, Jerman) dan akuabides (Ikapharmindo, Indonesia).

3.3 Prosedur Penelitian

3.3.1 Pemeriksaan Bahan Baku

Evaluasi terhadap bahan baku ketoprofen dan asam p-metoksisinamat dilakukan berdasarkan referensi dari *certificate of analysis* (CoA). Pemeriksaan mencakup uji organoleptik yang meliputi pengamatan terhadap bentuk, warna, dan

aroma, serta penentuan titik leleh menggunakan alat *Differential Scanning Calorimetry* (DSC).

3.3.2 Penentuan Titik Leleh dan Optimasi Perbandingan Ketoprofen – Asam *p*-Metoksisinamat

Penentuan titik leleh sampel dilakukan dengan mencampurkan ketoprofen dan asam *p*-metoksisinamat secara homogen menggunakan metode *liquid assisted grinding* (LAG) pada rasio mol 1:9; 2:8 ; 3:7; 4:6; 5:5; 6:4; 7:3; 8:2; dan 9:1. Setiap campuran biner tersebut kemudian dianalisis menggunakan instrumen *Differential Scanning Calorimetry* (DSC).

3.3.3 Pembuatan Multikomponen Kristal Ketoprofen - Asam *p*-Metoksisinamat dengan Metode *Liquid Assisted Grinding*

Kristal multikomponen ketoprofen-asam *p*-metoksisinamat disiapkan dengan menimbang bahan secara cermat berdasarkan rasio mol sebagai contoh 8:2. Masing-masing bahan ditimbang sebanyak 2.032 mg untuk ketoprofen dan 356 mg untuk asam *p*-metoksisinamat. Campuran tersebut kemudian digerus selama 10 menit menggunakan lumpang dan alu, dengan penambahan etanol PA sebanyak 107 µL menggunakan mikropipet. Sampel hasil penggerusan disimpan dalam wadah tertutup rapat dan ditempatkan di dalam desikator.

$$\eta = V (\mu\text{L}) / m (\text{mg})$$

$$\begin{aligned} \text{jumlah etanol} &= \frac{0,25 \mu\text{L}}{\text{mg}} \times \text{massa campuran (mg)} \\ &= \frac{0,25 \mu\text{L}}{\text{mg}} \times 2388 \text{ mg} \\ &= 597 \mu\text{L} \end{aligned}$$

Keterangan :

- η : Rasio volume pelarut terhadap massa sampel (µL/mg)
 V (µL) : Volume pelarut yang digunakan, satuan mikroliter
 m (mg) : Massa campuran atau sampel, satuan miligram

3.3.4 Pembuatan Campuran Fisik Ketoprofen - Asam *p*-Metoksisinamat

Campuran fisik ketoprofen - asam *p*-metoksisinamat disiapkan dengan perbandingan molar 8:2. Masing-masing bahan ditimbang secara teliti sebanyak 2.032 mg untuk ketoprofen dan 356 mg untuk asam *p*-metoksisinamat. Kedua zat

kemudian dimasukkan ke dalam wadah tertutup dan dicampur hingga homogen. Sampel yang telah tercampur disimpan dalam wadah tertutup rapat dan ditempatkan di dalam desikator.

3.3.5 Karakterisasi Asam *p*-Metoksisinamat, Ketoprofen, Campuran Fisik, dan Multikomponen Kristal Asam *p*-Metoksisinamat - Ketoprofen

a. Analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Analisis dilakukan pada sampel ketoprofen, asam *p*-metoksisinamat, campuran fisik, dan multikomponen kristal ketoprofen-asam *p*-metoksisinamat dengan mengambil 5 mg sampel yang diletakkan pada plat aluminium tertutup dan menggunakan alat DSC yang telah dikalibrasi suhunya pada rentang 50 – 190°C dengan kecepatan pemanasan 10°C/menit (54).

b. Analisis Difraksi Sinar-X

Pengukuran difraksi sinar-X dilakukan menggunakan perangkat *Powder X-Ray Diffraction*. Sampel yang dianalisis meliputi ketoprofen, asam *p*-metoksisinamat, serta kristal multikomponen dari ketoprofen-asam *p*-metoksisinamat. Instrumen dioperasikan dengan kondisi pengukuran sebagai berikut: target logam tembaga (Cu), filter K α , tegangan 40 kV, arus 40 mA, dan rentang sudut 2 θ antara 5 hingga 50 derajat (54).

c. Analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR)

Analisis dilakukan terhadap sampel berupa ketoprofen, asam *p*-metoksisinamat, campuran fisik, serta kristal multikomponen dari ketoprofen-asam *p*-metoksisinamat. Masing-masing sampel ditimbang sebanyak 5 mg, kemudian dilakukan pengukuran spektrum serapan inframerah (IR) pada rentang bilangan gelombang 400 hingga 4000 cm⁻¹ (54).

d. Analisis *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Pengujian dilakukan terhadap sampel ketoprofen, asam *p*-metoksisinamat, serta kristal multikomponen ketoprofen–asam *p*-metoksisinamat dengan cara menempatkan 5 mg sampel padaudukan sampel yang telah dilapisi lapisan tipis paladium. Observasi kemudian dilakukan menggunakan mikroskop elektron (SEM) pada berbagai tingkat pembesaran, dengan kondisi operasi tegangan 20 kV dan arus 12 mA (54).

3.3.6 Optimasi dan Validasi HPLC

1. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Ketoprofen-asam p-metoksisinamat

Larutan induk ketoprofen disiapkan dengan konsentrasi 50 µg/ml menggunakan pelarut etanol, kemudian dilakukan pengukuran serapan pada rentang panjang gelombang 200–400 nm untuk menentukan panjang gelombang maksimum ketoprofen.

2. Pembuatan Fase Gerak

Analisis kuantitatif untuk ketoprofen menggunakan fase diam kolom diamonsil C18 ukuran 200 mm × 4,6 mm, dengan ukuran partikel 5 µm, fase geraknya adalah campuran asetonitril : akuabides (mengandung 1,96% asam asetat glasial) dan laju aliran 1 ml/menit. Semua dianalisis dalam kondisi isothermal pada suhu 25°C. Beberapa rasio fase gerak diuji (60:40, 70:30, 80:20). Dipilih rasio yang menunjukkan kondisi paling optimum yang memberikan puncak ketoprofen yang lebih murni, simetris, dan stabil.

a. Uji Linearitas

Uji linearitas dilakukan dengan membuat kurva kalibrasi dari larutan standar. Larutan induk dengan konsentrasi 50 µg/mL terlebih dahulu disiapkan, kemudian diencerkan menjadi lima seri konsentrasi yaitu 3, 6, 9, 12, dan 15 µg/mL. Pengenceran dilakukan dengan memipet masing-masing 0,6, 1,2, 1,8, 2,4 dan 3 mL larutan induk ke dalam labu ukur 25 mL, lalu ditambahkan etanol *pro analysis* hingga tanda batas. Selanjutnya, sebanyak 20 µL dari tiap larutan diinjeksikan menggunakan autosampler dengan tiga kali pengulangan. Nilai luas puncak rata-rata kemudian diplot terhadap konsentrasi, dan linearitas metode dievaluasi melalui kurva kalibrasi dengan menghitung koefisien korelasi serta nilai intersep.

b. Uji Akurasi

Pengujian akurasi dilakukan menggunakan metode akurasi baku dengan menghitung persentase *recovery*. Larutan standar dengan konsentrasi 50 µg/mL dipipet masing-masing sebanyak 0,6, 1,8, dan 3 mL, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 25 mL dan diencerkan dengan akuades hingga tanda batas sehingga diperoleh konsentrasi 3, 9, dan 15 µg/mL. Setiap larutan disaring menggunakan kertas saring Whatman berpori 0,45 µm sebelum diinjeksikan ke

sistem HPLC untuk dianalisis. Konsentrasi hasil pengukuran kemudian dibandingkan dengan konsentrasi teoritis dari seri larutan yang telah disiapkan, sehingga diperoleh nilai *recovery* pada masing-masing konsentrasi. Uji akurasi dilakukan dengan tiga kali pengulangan untuk setiap konsentrasi. Persentase *recovery* dihitung menggunakan persamaan:

$$\% \text{Recovery} = \frac{\text{Kadar terukur}}{\text{Kadar sebenarnya}} \times 100\%$$

c. Uji Presisi

Uji presisi dilakukan dengan cara mengencerkan larutan induk ketoprofen 50 µg/mL menjadi konsentrasi 18 µg/mL. Pengenceran diperoleh dengan memipet masing-masing 3 mL larutan induk ke dalam labu ukur 25 mL, kemudian ditambahkan etanol *pro analysis* hingga tanda batas. Larutan yang dihasilkan disaring menggunakan kertas saring Whatman berpori 0,45 µm, lalu sebanyak 20 µL diinjeksikan ke sistem HPLC yang telah disesuaikan dengan kondisi analisis. Pengujian dilakukan dengan tiga kali pengulangan pada setiap konsentrasi selama tiga hari berturut-turut. Presisi metode ditentukan melalui perhitungan simpangan baku relatif (*Relative Standard Deviation, RSD*), dengan persamaan:

$$\%RSD = \frac{\text{Standar Deviasi (SD)}}{\text{Rata-rata}} \times 100\%$$

d. Batas deteksi dan batas kuantifikasi (LoD dan LoQ)

Penentuan batas deteksi (*Limit of Detection, LOD*) dan batas kuantifikasi (*Limit of Quantification, LOQ*) dilakukan dengan menggunakan lima konsentrasi pada uji linearitas yang telah diuji sebelumnya untuk memperoleh kurva kalibrasi. Nilai LOD dan LOQ kemudian dihitung berdasarkan persamaan:

$$LOD = \frac{3,3 \times SD}{b}$$

$$LOQ = \frac{10 \times SD}{b}$$

Keterangan :

LOD : *Limit of Detection* (batas deteksi), konsentrasi terkecil analit yang masih dapat dideteksi instrumen

SD : *Standard Deviation* (simpangan baku) dari respon blank atau pengukuran berulang

b : Kemiringan (*slope*) dari kurva kalibrasi, menunjukkan sensitivitas metode analisis terhadap konsentrasi analit

3,3 : Konstanta statistik sesuai pedoman ICH untuk perhitungan LOD

e. Penetapan Kadar

Penentuan kadar dilakukan dengan menimbang multikomponen kristal ketoprofen-asam *p*-metoksisinamat yang setara dengan 8,5 mg ketoprofen. Ditimbang multikomponen kristal sebanyak 10 mg dan dimasukkan ke dalam labu ukur 25 mL, kemudian ditambahkan etanol hingga tanda batas. Larutan sampel yang diperoleh kemudian diinjeksikan ke alat HPLC dengan kondisi analisis yang telah ditetapkan. Penetapan kadar dilakukan berdasarkan nilai *Area Under Curve* (AUC) ketoprofen untuk menghitung kadar dalam masing-masing sampel, dan selanjutnya ditentukan persentase kadar rata-rata. Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan.

3.3.7 Uji Kelarutan

Pengujian dilakukan dengan menggunakan orbital shaker pada kecepatan 250 rpm selama 24 jam. Sampel disiapkan dalam bentuk larutan jenuh dari ketoprofen, campuran fisik, dan multikomponen kristal ketoprofen-asam *p*-metoksisinamat, dengan cara menimbang bahan secara berlebih sebanyak 50 mg dan melarutkannya dalam 50 mL akuabides. Larutan tersebut kemudian ditempatkan dalam orbital shaker pada suhu ruang. Setelah 24 jam, larutan disaring menggunakan kertas saring, dan filtrat yang diperoleh dianalisis menggunakan HPLC sesuai dengan kondisi pengukuran yang telah ditetapkan. Setiap pengujian dilakukan sebanyak tiga kali ulangan, dan data hasil uji kelarutan dianalisis secara statistik menggunakan perangkat lunak SPSS (55).

3.3.8 Analisis Data

Analisis hasil uji kelarutan ketoprofen murni, campuran fisik, serta kristal multikomponen ketoprofen-asam *p*-metoksisinamat dilakukan secara statistik menggunakan ANOVA satu arah dengan bantuan perangkat lunak SPSS versi 25. Data kelarutan diolah untuk memperoleh nilai rata-rata zat terlarut, kemudian digunakan sebagai dasar perbandingan rata-rata kelarutan di antara ketiga kelompok sampel. Tujuan dari pengujian ini adalah untuk memastikan bahwa pembentukan kristal multikomponen ketoprofen- asam *p*-metoksisinamat benar-benar memberikan peningkatan kelarutan yang signifikan dibandingkan dengan ketoprofen dalam bentuk murni.



BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pemeriksaan Bahan Baku

Prosedur pemeriksaan bahan baku ini bertujuan untuk memastikan kesesuaian karakteristik bahan dengan standar. Identifikasi bahan baku mengacu pada *Certificate of Analysis* (CoA) serta monografi ketoprofen. Hasil pengamatan organoleptis dan titik lebur disajikan pada Tabel 4.1 dan Tabel 4.2.

Tabel 4. 1 Hasil pemeriksaan bahan baku ketoprofen berdasarkan Farmakope VI dan CoA

Pemeriksaan	Persyaratan (Farmakope VI)	CoA	Hasil
Bentuk	Serbuk kristal	Serbuk kristal	Serbuk kristal
Warna	Putih	Putih	Putih
Bau	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau
Titik lebur	92-97°C	96°C	96°C

Berdasarkan tabel di atas ketoprofen sudah memenuhi seluruh persyaratan yang diberikan

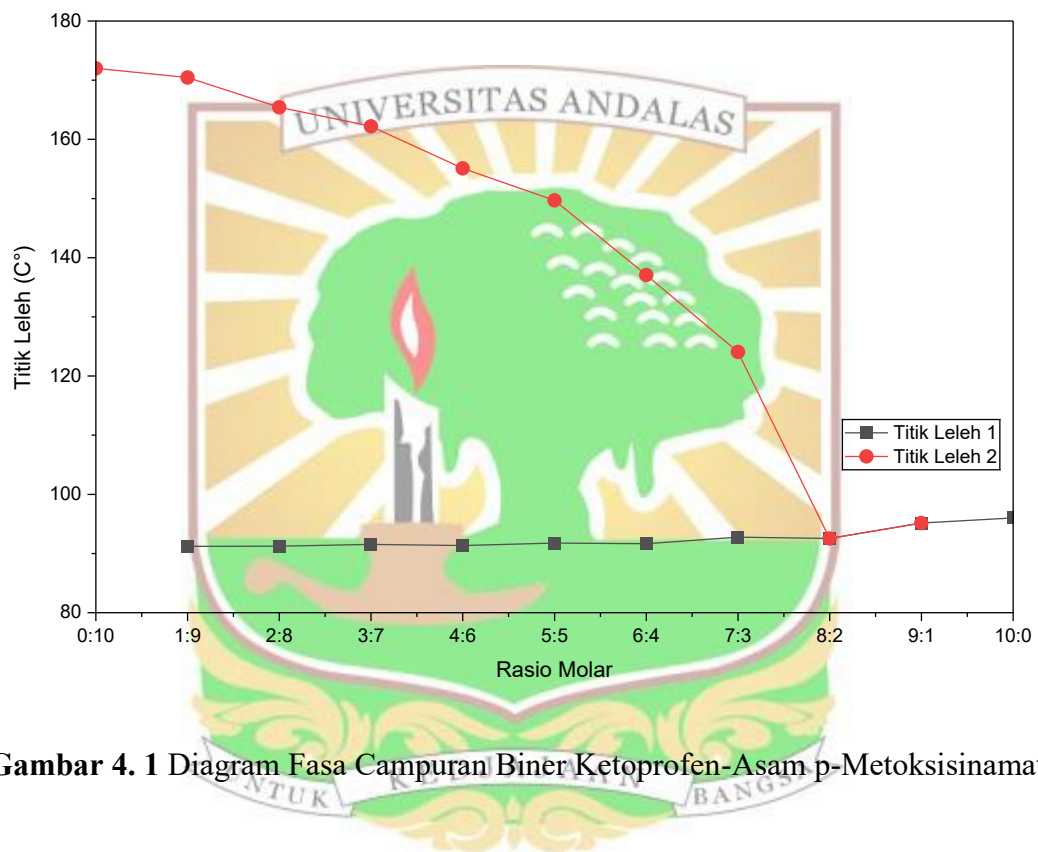
Tabel 4. 2 Hasil pemeriksaan bahan baku asam p-metoksisinamat berdasarkan CoA

Pemeriksaan	Persyaratan (CoA)	Hasil pengamatan
Bentuk	Serbuk kristal	Serbuk kristal
Warna	Putih	Putih
Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
Titik lebur	169-172°C	172°C

Hasil pemeriksaan bahan baku asam p-metoksisinamat dibandingkan dengan data yang diberikan telah sesuai dengan data pada CoA.

4.2 Penentuan Titik Leleh dan Optimasi Perbandingan Zat Aktif dengan Koformer

Penentuan titik leleh pada campuran biner ketoprofen-asam p-metoksisinamat dilakukan untuk mengidentifikasi rasio mol yang menghasilkan titik leleh terendah dan memiliki puncak tunggal. Analisis ini bertujuan untuk mengetahui komposisi optimal dari kedua komponen, dan data hasil pengukuran titik leleh disajikan pada gambar dan tabel berikut



Gambar 4. 1 Diagram Fasa Campuran Biner Ketoprofen-Asam p-Metoksisinamat

Tabel 4. 3 Data titik leleh dan energi fusi pada perbandingan zat aktif dengan koformer

Perbandingan Ketoprofen : Asam p-metoksisinamat	T1 (°C)	ΔH Fusi (J/g)	T2 (°C)	ΔH Fusi (J/g)
1:9	91,19	14,79	170,46	90,92
2:8	91,21	30,43	165,43	68,70
3:7	91,51	61,54	162,2	67,50
4:6	91,32	52,12	155,11	28,52
5:5	91,75	66,14	149,68	1,3
6:4	91,63	36,85	137,08	0,18
7:3	92,73	84,74	124,05	-
8:2	92,53	54,30	-	-
9:1	95,14	79,82	-	-

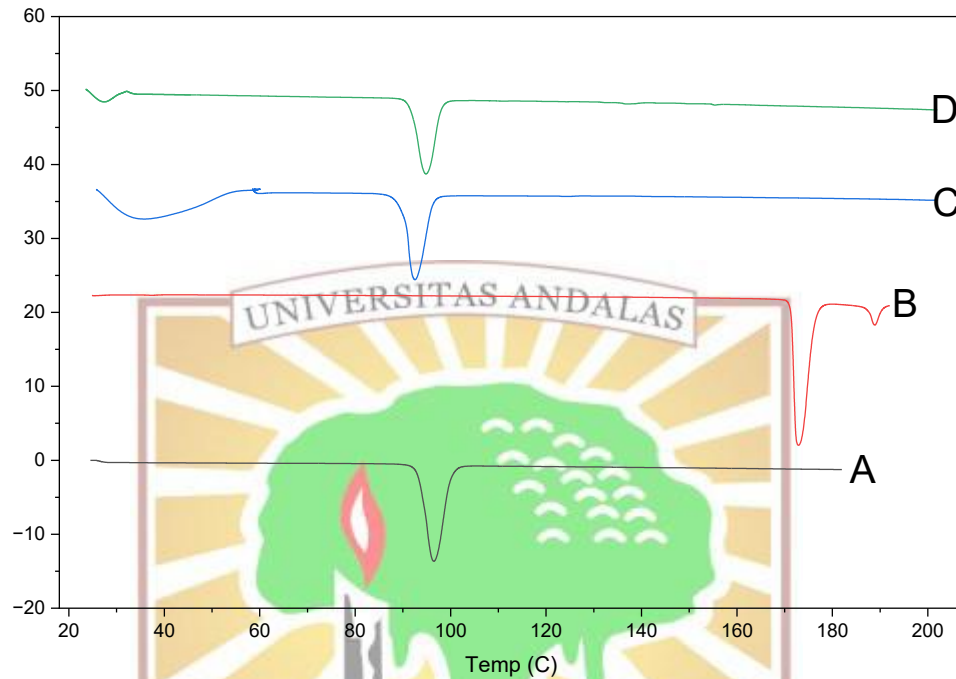
Dari sepuluh variasi perbandingan molar berdasarkan **Gambar 4.1** dan **Tabel 4.3** ketoprofen dan asam *p*-metoksisinamat (1:9; 2:8; 3:7; 4:6; 5:5; 6:4; 7:3; 8:2; dan 9:1), hasil analisis DSC menunjukkan bahwa pada rasio 8:2 diperoleh puncak endotermik tunggal dengan titik leleh paling rendah dibandingkan rasio lainnya, yaitu pada suhu 92,53 °C. Termogram yang dihasilkan pada rasio ini tampak tajam dan simetris menandakan adanya interaksi molekul yang paling optimal antara ketoprofen dan asam *p*-metoksisinamat. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa sistem kristal multikomponen pada rasio 8:2 memiliki stabilitas termodinamik terbaik dibandingkan rasio lain (56). Oleh karena itu, rasio ini dipilih untuk dilakukan karakterisasi lanjutan menggunakan difraksi sinar-X (XRD), spektrofotometri FTIR, dan mikroskop elektron pemindai (SEM) guna mengidentifikasi tipe multikomponen kristal yang terbentuk serta memastikan adanya perubahan struktur kristal dibandingkan komponen tunggal.

4.3 Karakterisasi Asam *p*-Metoksisinamat, Ketoprofen, Campuran Fisik, dan Multikomponen Kristal Asam *p*-Metoksisinamat - Ketoprofen

4.3.1 Analisis *Differential Scanning Calorimetry*

Analisis DSC dengan kurva termogram pada **Gambar 4.2** yang tajam dengan titik lebur yang jelas, menandakan kristal yang terbentuk memiliki kemurnian tinggi, homogenitas baik, serta stabilitas termal yang lebih optimal.

Rasio 8:2 dipilih sebagai komposisi multikomponen kristal karena pada perbandingan ini diperoleh karakteristik yang paling sesuai untuk dilakukan karakterisasi lainnya (57).



Gambar 4. 2 Termogram Perbandingan Rasio Molar (A) Ketoprofen, (B) Asam p-metoksisinamat, (C) Multikomponen Ketoprofen - Asam p-Metoksisinamat (D) Campuran Fisik

Termogram kristal multikomponen pada **Gambar 4.2** memperlihatkan adanya satu puncak endotermik dengan titik lebur yang lebih rendah dibandingkan masing-masing komponen tunggal dan campuran fisik. Hal ini menandakan bahwa zat aktif dan koformer melebur secara bersamaan sehingga terbentuk satu fase padatan (58). Penurunan titik lebur tersebut menunjukkan adanya interaksi fisik antara ketoprofen dan asam para metoksi sinamat, yang melemahkan energi kisi kristal sehingga energi yang diperlukan untuk memutuskan ikatan dalam struktur kristal menjadi lebih kecil. Sebaliknya, pada termogram campuran fisik tampak lebih dari satu puncak endotermik, yang berarti kedua komponen belum melebur serentak. Selain itu, puncak endotermik pada kristal multikomponen terlihat lebih tajam dibandingkan campuran fisik, menandakan peleburan berlangsung dalam

rentang suhu yang lebih sempit (59). Hal ini mengindikasikan adanya homogenitas serta keteraturan struktur pada fase kristalin.

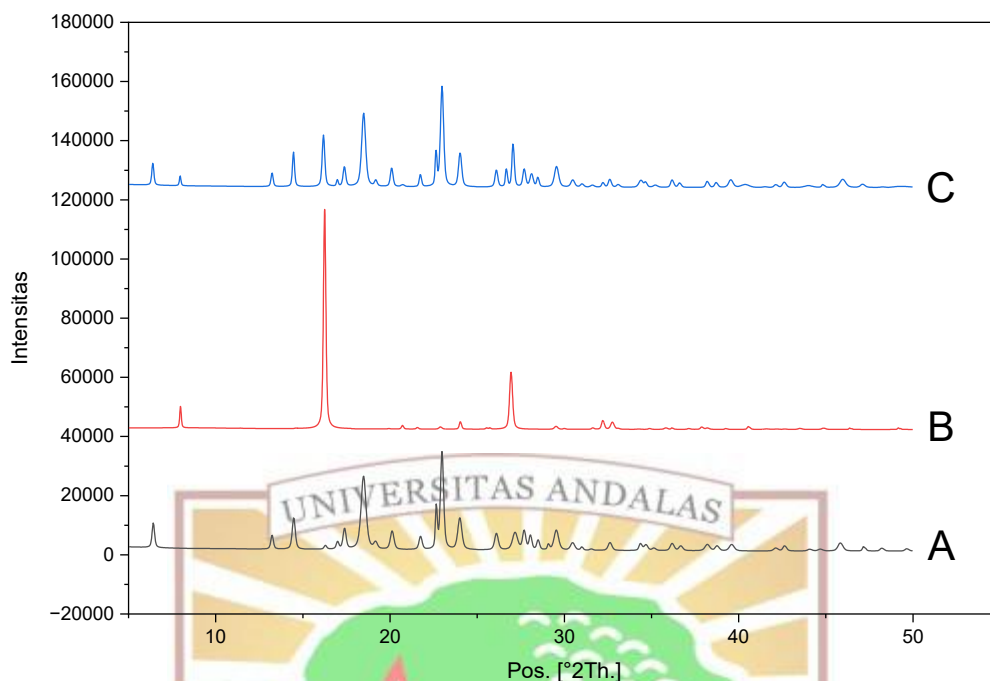
Tabel 4. 4 Data titik lebur Ketoprofen, Asam p-Metoksisinamat, Campuran Fisik dan Multikomponen Kristal

Sampel	Titik lebur (°C)	ΔH Fusi (J/g)
Ketoprofen	96	61,09
asam p-metoksisinamat	172	81,34
Campuran Fisik	94,51	47,21
Multikomponen Kristal	92,53	54,30

Kristal multikomponen ketoprofen-asam para metoksi sinamat dengan rasio 8:2 menunjukkan peleburan serentak pada suhu 92,53°C dengan satu puncak endotermik tunggal, serta titik lebur yang lebih rendah dibandingkan zat aktif maupun koformer. Hasil ini menegaskan bahwa kristal multikomponen membutuhkan energi lebih kecil untuk melebur. Selain itu, penurunan nilai entalpi berdasarkan Tabel 4.4 tersebut mengindikasikan berkurangnya tingkat kristalinitas dalam struktur kristal multikomponen, yang kemudian dapat dikonfirmasi melalui hasil analisis difraksi sinar-X (56).

4.3.2 Analisis *X-ray Diffraction* (XRD)

Analisis difraksi sinar-X (XRD) merupakan metode karakterisasi yang umum digunakan untuk mengevaluasi sifat kristalin suatu sampel. Teknik ini mampu memberikan informasi mengenai kemurnian, struktur, dan tekstur serbuk kristal, serta mengidentifikasi adanya puncak difraksi baru yang berbeda dari komponen murninya (60). Kehadiran puncak baru tersebut menjadi indikator terbentuknya fase kristal baru pada sistem multikomponen, sehingga XRD berperan penting dalam memastikan keberhasilan pembentukan kokristal.



Gambar 4. 3 Difraktogram (A) Ketoprofen, (B) Asam p-Metoksisinamat, (C) Multikomponen Ketoprofen - Asam p-Metoksisinamat

Berdasarkan **Gambar 4.3**, sumbu x menunjukkan posisi sudut 2θ dalam derajat, sedangkan sumbu y merepresentasikan intensitas difraksi dari masing-masing sampel. Pola XRD ini menggambarkan struktur kristalin dari setiap sampel, di mana setiap puncak yang muncul menandakan keberadaan fase kristalin tertentu dalam material. Variasi posisi maupun intensitas puncak memberikan indikasi adanya interaksi antar komponen atau perubahan sifat kristalinitas dalam system (61). Penurunan intensitas pada multikomponen kristal ketoprofen–asam paracetamol kemungkinan besar disebabkan oleh penataan ulang atau keteraturan kisi kristal yang lebih rendah akibat aktivitas termodinamika. Data intensitas puncak dapat dilihat pada **Tabel 4.5**.

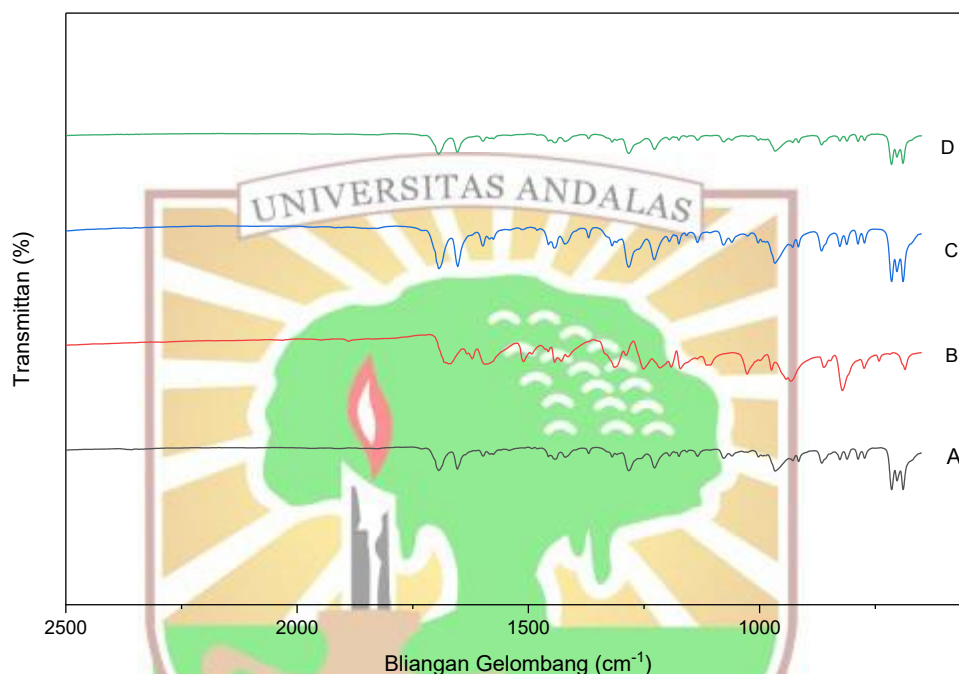
Tabel 4. 5 Intensitas Puncak Spesifik Sampel Ketoprofen, Asam p-Metoksisinamat dan Campuran Eutetik pada Posisi [$^{\circ}2\theta$.]

Pos [$^{\circ}2\theta$.]	Intensitas puncak		
	Ketoprofen	PMCA	Multikomponen
6,416	10782		9179
7,9134	-	7978	-
7,9667	-	5346	5506
13,214	6480	-	6340
14,4677	12476	-	13535
16,2364	-	74723	19351
17,3717	8866	-	8638
18,4607	26443	-	26697
20,1437	7940	-	-
21,7607	6289	-	-
22,6517	17222	-	14146
22,9817	34938	-	35827
24,0047	12512	-	13246
26,0837	7209	-	7455
26,6447	-	7564	7616
26,9506	-	19557	-
27,0407	-	15987	16290
27,1397	7508	-	-
27,6677	8219	-	-
27,7007	-	7745	7913
28,0637	6702	-	-
29,5157	8296	-	-
29,5487	-	8573	8739

Berdasarkan **Tabel 4.5**, difraktogram setiap sampel menunjukkan puncak khas. Ketoprofen memperlihatkan serangkaian puncak pada rentang 2θ antara $6,41^{\circ}$ hingga $29,51^{\circ}$. Pada difraktogram multikomponen kristal ketoprofen-asam p-metoksisinamat, puncak yang muncul merupakan hasil superimposisi dari puncak kedua zat penyusunnya. Misalnya, puncak pada $6,480^{\circ}$ sesuai dengan ketoprofen, sedangkan puncak $6,340^{\circ}$ pada multikomponen kristal mengalami penurunan intensitas. Data intensitas ini memperkuat bahwa multikomponen kristal ketoprofen-asam p-metoksisinamat merupakan campuran eutektik, karena tidak terbentuk fase kristalin baru melainkan hanya terjadi penurunan intensitas akibat superimposisi puncak (62). Selain itu, Penurunan intensitas puncak XRD

mengindikasikan berkurangnya keteraturan struktur kristal, sehingga material menjadi lebih amorf dan energi kisi melemah. Kondisi ini sejalan dengan hasil DSC yang memperlihatkan penurunan titik leleh, yang menandakan stabilitas kristal berkurang dan molekul lebih mudah terlepas ke dalam medium (63).

4.3.3 Analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR)



Gambar 4. 4 Spektrum FTIR (A) Ketoprofen, (B) Asam p-Metoksisinamat, (C) Multikomponen Ketoprofen - Asam p-Metoksisinamat, (D) Campuran Fisik

Analisis FTIR bertujuan untuk memperoleh informasi mengenai gugus fungsional, jenis ikatan, serta interaksi kimia yang terdapat dalam sampel melalui pengamatan pergeseran pita transmisi pada spektrum, sekaligus mendukung hasil karakterisasi menggunakan XRD dan DSC. Pada sistem multikomponen kristal ketoprofen–asam para-metoksi sinamat (PMCA), metode ini digunakan untuk memastikan tidak terbentuk gugus fungsi baru karena proses kokristalisasi bersifat fisika, bukan kimia. Pergeseran spektrum yang muncul pada kristal multikomponen dengan rasio tertentu menunjukkan adanya perubahan ikatan akibat interaksi antara ketoprofen dan asam p-metoksisinamat, yang dapat berupa peregangan (*stretching*) maupun pengerutan pada ikatan tertentu. Interaksi ini berimplikasi terhadap sifat fisikokimia senyawa, termasuk kelarutan, sehingga FTIR tidak hanya

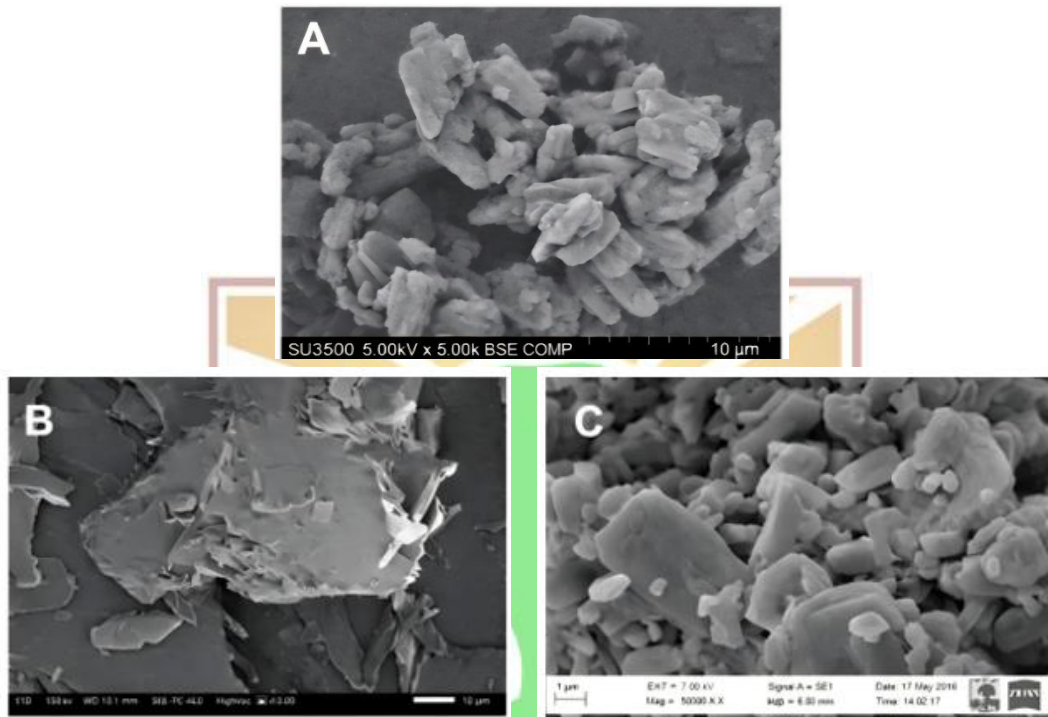
mengkonfirmasi terbentuknya kristal multikomponen tetapi juga memberikan bukti adanya interaksi molekuler yang memengaruhi performa farmasetik. **Gambar 4.4** menampilkan spektrum FTIR dari masing-masing komponen tunggal (ketoprofen dan asam p-metoksisinamat), kristal multikomponen, serta campuran fisik, sehingga dapat dibandingkan pergeseran pita dan perubahan intensitas yang terjadi.

Berdasarkan pada **Gambar 4.4** (FTIR ketoprofen, asam p-metoksisinamat, dan multikomponen kristal), terdapat beberapa kesamaan dan perbedaan penting dalam gugus fungsi yang terdeteksi. Spektrum ketoprofen, asam p-metoksisinamat, dan multikomponen kristal menunjukkan adanya pita serapan kuat pada bilangan gelombang sekitar $1600\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$, yang mengindikasikan keberadaan gugus karbonil ($\text{C}=\text{O}$) khas dari asam karboksilat maupun derivat aromatiknnya. Selain itu, pita lebar di sekitar $3200\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$ muncul pada semua spektrum, yang menandakan keberadaan gugus hidroksil ($-\text{OH}$) baik dari gugus karboksilat maupun kemungkinan adanya ikatan hidrogen antar komponen.

Hasil analisis FTIR ketoprofen, asam p-metoksisinamat, dan multikomponen kristal juga terdapat perbedaan khas yang mencerminkan identitas masing-masing komponen. Spektrum ketoprofen selain menunjukkan gugus-OH dan $\text{C}=\text{O}$, juga menampilkan pita khas dari struktur aromatik ($1540\text{--}1575\text{ cm}^{-1}$) serta kemungkinan gugus eter ($\text{C}-\text{O}$) di bawah 1300 cm^{-1} . Pada spektrum asam p-metoksisinamat, terlihat pita khas dari senyawa aromatik dan substituen metoksi, seperti pita $\text{C}-\text{O}$ pada kisaran $1250\text{--}1288\text{ cm}^{-1}$ dan pita $\text{C}=\text{C}$ aromatik pada $1600\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$. Spektrum multikomponen kristal ketoprofen-asam p-metoksisinamat menunjukkan kombinasi pita dari kedua komponen, namun dengan intensitas yang bervariasi. Pergeseran pita karbonil dari 1693 cm^{-1} (ketoprofen) menjadi sekitar 1652 cm^{-1} pada multikomponen, serta perubahan intensitas pita $\text{C}-\text{O}$ di bawah 1300 cm^{-1} , menandakan adanya interaksi molekuler berupa ikatan hidrogen antara gugus $-\text{COOH}$ ketoprofen dan gugus $-\text{OCH}_3/-\text{COOH}$ asam p-metoksisinamat. Perubahan ini menunjukkan bahwa multikomponen kristal ketoprofen-asam p-metoksi sinamat merupakan campuran eutektik.

4.3.4 Analisis dengan *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Analisis SEM dilakukan untuk mengamati secara mikroskopis morfologi permukaan dari ketoprofen, asam para metoksi sinamat kristal multikomponen, serta campuran fisik yang ditampilkan pada **Gambar 4.5**.



Gambar 4. 5 (A) Ketoprofen, (B) asam p-metoksisinamat, (C) Multikomponen Ketoprofen-asam p-metoksisinamat

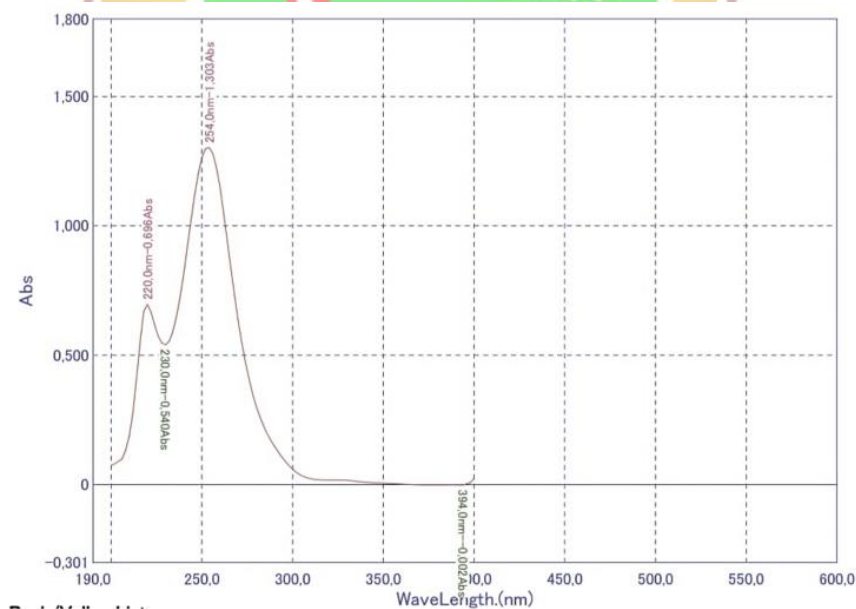
Berdasarkan hasil pengamatan mikroskopis pada Gambar morfologi permukaan Ketoprofen tampak tidak beraturan, menyerupai agregat atau kristal berlapis. Sementara itu, asam para metoksi sinamat menunjukkan bentuk kristalin yang juga tidak teratur. Pada multikomponen kristal permukaan yang diamati menunjukkan morfologi yang berbeda signifikan dari komponen tunggal. Kristal tampak lebih beragam, berukuran lebih kecil, dan tidak beraturan. Perubahan ini kemungkinan besar dihasilkan dari proses penggilingan basah yang dilakukan selama pembentukan kristal multikomponen. Proses penggerusan tersebut menurunkan ukuran partikel, sehingga meningkatkan luas permukaan spesifik. Peningkatan luas permukaan kristal memberikan keuntungan karena memperbesar area kontak dengan pelarut. Hal ini berpotensi memperbaiki kelarutan zat aktif (12). Dengan demikian, kristal multikomponen tidak hanya menampilkan morfologi

yang berbeda dibandingkan ketoprofen, tetapi juga membawa dampak penting terhadap sifat fisikokimia, terutama dalam meningkatkan bioavailabilitas

4.4 Optimasi HPLC

4.4.1 Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dilakukan karena nilai λ maks suatu senyawa bervariasi. Panjang gelombang serapan maksimum merupakan titik di mana senyawa menyerap cahaya paling kuat sehingga memberikan nilai absorbansi tertinggi (64). Pengukuran λ maks ketoprofen dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis, sebuah teknik analisis yang umum digunakan dalam bidang farmasi untuk menentukan konsentrasi zat berdasarkan jumlah radiasi ultraviolet atau cahaya tampak yang diserap oleh larutan. Berdasarkan hasil pengukuran, panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam pelarut etanol yang digunakan terdeteksi pada 254 nm.



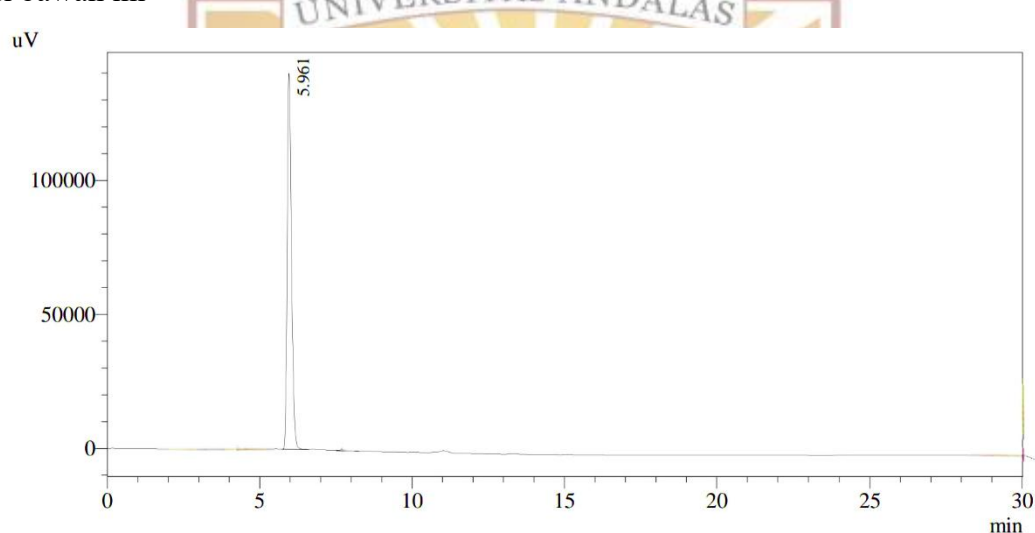
Gambar 4. 6 Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen

Spektrum UV-Vis ketoprofen dalam pelarut etanol menunjukkan adanya dua puncak serapan utama seperti yang terlampir pada Gambar 4.6, masing-masing pada panjang gelombang sekitar 220 nm dan 254 nm. Fenomena ini merupakan karakteristik normal dari struktur molekul ketoprofen yang mengandung cincin aromatik dan gugus karbonil. Puncak pertama pada 220 nm berasal dari transisi

$\pi \rightarrow \pi^*$ pada sistem aromatik, di mana elektron π dari ikatan rangkap terkonjugasi tereksitasi menuju orbital π yang lebih tinggi. Puncak kedua pada 254 nm berkaitan dengan transisi $n \rightarrow \pi^*$ dari gugus karbonil, yaitu eksitasi elektron bebas (non-bonding, n) pada atom oksigen menuju orbital π^* dari ikatan C=O (65).

4.4.2 Penentuan Kondisi Optimum HPLC

Fase diam yang digunakan memiliki Panjang kolom 200 mm, dengan diameter kolom 4,6 mm dan ukuran partikel 5 μm . Perbandingan fase gerak ini telah disesuaikan dengan *Japanese Pharmacopoeia 18th edition*. Kromatogram ketoprofen dalam kondisi yang sudah dijelaskan diatas dapat dilihat pada Gambar di bawah ini



Gambar 4. 7 Kromatogram ketoprofen 18 $\mu\text{g/mL}$ dalam etanol

Waktu retensi larutan standar ketoprofen pada **Tabel 4.6** tercatat 5,961 menit. Nilai jumlah plat teoritis (N) sebesar 7719,030 menunjukkan efisiensi kolom dalam memisahkan analit. Semakin kecil ukuran partikel kolom, biasanya efisiensi meningkat, sehingga nilai N yang tinggi diharapkan untuk menghasilkan kromatogram yang baik (49).

Selain itu, parameter HETP (*Height Equivalent to a Theoretical Plate*) menggambarkan panjang kolom yang diperlukan agar terjadi distribusi seimbang analit antara fase gerak dan fase diam. Nilai HETP berkaitan langsung dengan jumlah plat teoritis (N); semakin besar N, semakin kecil HETP, dan semakin efisien kolom dalam proses pemisahan (49).

Tabel 4. 6 Data Optimasi Kondisi HPLC

Fase Gerak	Waktu Retensi (menit)	Jumlah Pelat Teoritis (N)	HETP (mm)	<i>Tailing Factor</i> (TF)
Asetonitril : Asam asetat dalam akuabides(1,96%) 60:40	5,961	7719,030	0,194	1,360

Nilai *tailing factor* sebesar 1,360 menandakan bahwa puncak kromatogram memiliki bentuk yang simetris. Parameter ini digunakan untuk menilai kesempurnaan bentuk puncak. Berdasarkan pedoman validasi metode kromatografi, *tailing factor* yang baik berada pada rentang tidak lebih dari 2, dan nilai yang mendekati 1 menunjukkan simetri puncak yang semakin ideal (66). Berdasarkan **Tabel 4.6**, TF untuk kromatogram ketoprofen adalah 1,089, yang berarti masih memenuhi. Dengan demikian, kondisi HPLC menggunakan fase gerak campuran asetonitril dan asam asetat 1,96% dalam akuabides dapat dikatakan optimal untuk analisis sampel. Hasil optimasi metode ditampilkan pada **Tabel 4.7**.

Tabel 4. 7 Kondisi Analisis HPLC Ketoprofen

Parameter	Kondisi
Fase gerak	Asetonitril:Asam asetat 1,96% dalam akuabides
Laju Alir	1 mL/min
Teknik	isokratik
Kolom	C18
Volume injeksi	20 µL
Waktu akuisisi	30 menit

4.5 Validasi Metode Analisis

4.5.1 Uji Linearitas

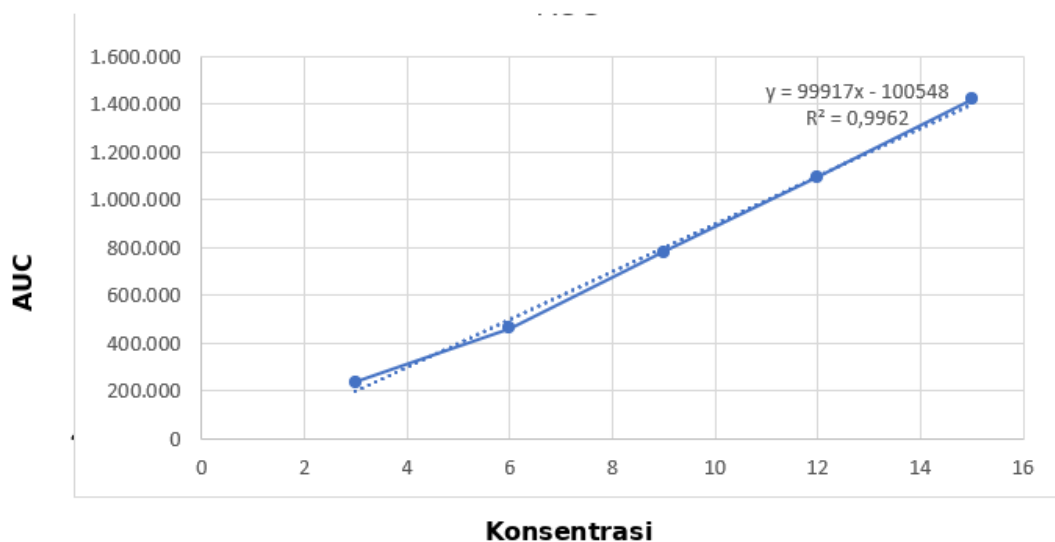
Linearitas merupakan kemampuan metode analisis dalam menghasilkan pengujian yang baik, yaitu proporsional terhadap konsentrasi analit dalam suatu sampel pada rentang tertentu dengan minimal lima konsentrasi berbeda (71). Linearitas dapat ditentukan dengan pembuatan kurva kalibrasi dengan persamaan y

= $bx+a$. Linearitas antara dua variabel dinyatakan dalam koefisien relasi (r), 46 dimana semakin baik jika nilai r mendekati satu. Hasil uji linearitas dan kurva kalibrasi dimuat pada

Tabel 4. 8 Hasil luas area kurva kalibrasi ketoprofen

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Luas Area			Rata-rata
	Pengulangan 1	Pengulangan 2	Pengulangan 3	
3	233.903	234.952	239.681	236.179
6	452.572	465.139	472.431	463.381
9	765.861	790.103	784.600	780.188
12	1.079.550	1.100.529	1.102.830	1.094.303
15	1.386.079	1.420.144	1.452.197	1.419.473

Berdasarkan hasil pengukuran AUC dari lima konsentrasi larutan ketoprofen, diperoleh persamaan regresi linear $y = 99917x - 100548$ dengan nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,9962, sebagaimana ditunjukkan pada **Gambar 4.9**. Nilai koefisien korelasi yang mendekati satu menunjukkan bahwa hubungan antara konsentrasi dan respon instrumen sangat kuat serta konsisten. Dengan demikian, metode analisis yang digunakan memiliki linearitas yang sangat baik, sehingga dapat diandalkan untuk penetapan kadar ketoprofen secara kuantitatif sesuai prinsip validasi analisis.



4.5.2 Uji Akurasi

Akurasi adalah tingkat kedekatan antara hasil analisis yang didapat dengan

Analit yang sebenarnya yang dinyatakan dalam persen perolehan kembali (*recovery*). Umumnya senyawa obat, memiliki persen akurasi dalam rentang 98-102%. Pengujian akurasi ketoprofen (Tabel 4. 9) dengan konsentrasi 3, 9, dan 15 µg/mL sebanyak 3 kali pengulangan. Diperoleh hasil persen akurasi yang masih masuk dalam rentang akurasi yang baik dan akurat.

Tabel 4. 9 Data Hasil Uji Akurasi Ketoprofen

Konsentrasi (µg/mL)	Luas Area	Konsentrasi Terukur (ppm)	<i>Recovery</i> (%)	Rata-rata <i>recovery</i> ± SD
3	233.903	3,03	101,00	101,06 ± 0,59
	234.952	3,05	101,67	
	239.681	3,06	102,00	
9	765.861	8,97	99,67	100,50 ± 0,66
	790.103	9,08	100,89	
	784.600	9,05	100,56	
15	1.386.079	14,8	98,67	100,17 ± 0,29
	1.420.144	15,2	101,33	
	1.452.197	15,3	102,00	

4.5.3 Uji Presisi

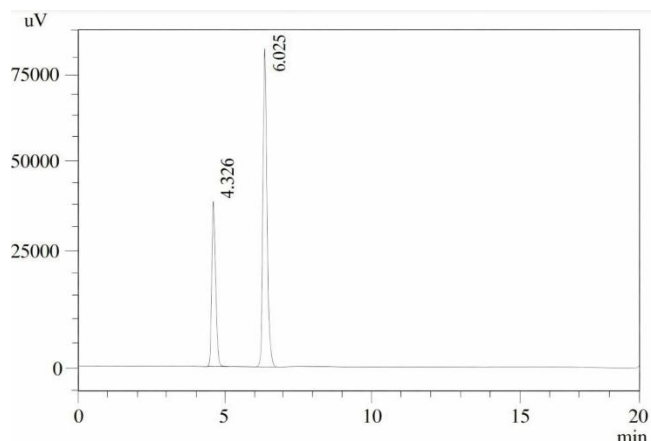
Presisi menggambarkan tingkat kedekatan hasil analisis yang diperoleh dari beberapa kali pengukuran sampel dengan metode serta kondisi analisis yang sama. Kriteria presisi ditentukan melalui nilai koefisien variasi (KV), di mana untuk bahan baku obat disyaratkan $KV < 2\%$. Uji presisi yang dilakukan berupa presisi keterulangan (*repeatability*), yaitu enam kali pengukuran pada sampel dengan konsentrasi yang sama, yakni 18 $\mu\text{g/mL}$. Semakin kecil nilai KV yang diperoleh, semakin tinggi tingkat presisi dari analisis yang dilakukan

Tabel 4. 10 Data Hasil Uji Presisi Ketoprofen

Pengulangan	Luas Area
1	1.763.884
2	1.768.130
3	1.737.362
4	1.747.011
5	1.793.344
6	1.715.196
Rata-rata	1.754.154
SD	28,201
KV(%)	1,61

4.5.4 Uji Selektivitas

Selektivitas merupakan kemampuan metode analisis untuk mengukur zat target secara akurat meskipun terdapat komponen lain dalam sampel, yang ditentukan berdasarkan daya resolusi puncak pada kromatogram. Pada penelitian ini, uji selektivitas dilakukan terhadap multikomponen kristal ketoprofen–asam p-metoksi sinamat dengan konsentrasi 18 $\mu\text{g/mL}$. Hasil kromatogram yang diperoleh menunjukkan pemisahan puncak yang jelas, sehingga dapat digunakan sebagai dasar penilaian selektivitas. Data hasil pengujian ditampilkan pada gambar berikut.



Gambar 4. 8 Kromatogram Ketoprofen dengan Asam p-Metoksisinamat

Berdasarkan hasil kromatogram pada Gambar 4.8, diperoleh waktu retensi untuk ketoprofen sebesar 6,025 menit dan asam p-metoksi sinamat sebesar 4,326 menit. Perhitungan menunjukkan nilai resolusi (R_s) sebesar 4,8, yang jauh melebihi batas minimal 1,5 sebagai indikator pemisahan yang baik. Dengan demikian, pemisahan antar senyawa dalam sampel multikomponen kristal ketoprofen–asam p-metoksi sinamat berlangsung optimal dan memenuhi kriteria selektivitas yang dipersyaratkan. Nilai resolusi yang memadai ini menegaskan bahwa metode analisis yang digunakan mampu memisahkan komponen secara akurat, sehingga hasil pengujian selektivitas dapat dinyatakan valid.

4.5.4 Uji Penentuan Limit of Detection (LoD) dan Limit of Quantitation (LoQ)

Batas deteksi adalah jumlah terkecil dari suatu zat kimia dalam sampel yang masih bisa terdeteksi, tetapi belum cukup untuk diukur secara akurat. Sementara itu, batas kuantifikasi adalah jumlah terkecil dari zat tersebut yang bisa diukur dengan tepat untuk menentukan kadarnya (67). Hasil perhitungan LoD dan LoQ dapat di lihat pada **Tabel 4.11**.

Berdasarkan hasil perhitungan LoD dan LoQ pada Tabel 4.11 hasil pengujian menunjukkan bahwa nilai LoD adalah 3,7 $\mu\text{g/mL}$, yang berarti ketoprofen masih bisa terdeteksi pada konsentrasi tersebut. Sedangkan, nilai LoQ yang didapatkan adalah 11,3 $\mu\text{g/mL}$, yang berarti pada konsentrasi ini ketoprofen sudah dapat diukur dengan akurat dan presisi sesuai standar.

Tabel 4. 11 Data Hasil Uji LoD dan LoQ

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$) (x)	AUC (y)	AUC Regresi (yi)	(y-yi) ²
3	236.179	237.000	672,00
6	463.381	469.000	31,809,00
9	780.188	781.000	662,00
12	1.094.303	1.093.000	1.697,00
15	1.419.473	1.420.000	277,00
$\Sigma(y-\hat{y})^2$			61,691,00
S(y/x)			143,40
LoD ($\mu\text{g/mL}$)			3,7
LoQ ($\mu\text{g/mL}$)			11,3

4.5.6 Penetapan Kadar

Penetapan kadar ketoprofen dalam multikomponen kristal dengan asam p-metoksisinamat dilakukan melalui pengukuran luas area kromatogram dari sampel yang dilarutkan dalam etanol. Nilai luas area tersebut kemudian dimasukkan ke dalam persamaan linear kurva kalibrasi untuk menghitung kadar, dengan analisis dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan. Hasil perhitungan kadar selanjutnya dibandingkan dengan massa awal sampel yang ditimbang guna menilai kesesuaian antara kadar teoritis dan kadar hasil analisis.

Tabel 4. 12 Data Hasil Penetapan Kadar Ketoprofen

Sampel	Kandungan ketoprofen rata-rata (mg)	Rata-rata Penetapan Kadar
Multikomponen Kristal Ketoprofen-asam- metoksisinamat	8,55	100,63 $\pm$ 2,43

Mengacu pada **Tabel 4.12** kadar rata-rata multikomponen kristal ketoprofen-asam p-metoksisinamat tercatat sebesar 100,63. Berdasarkan standar yang ditetapkan dalam *Japanese Pharmacopoeia* edisi ke-18, kadar ketoprofen

yang memenuhi persyaratan berada dalam rentang 98–102% (68). Dengan demikian, hasil analisis menunjukkan bahwa multikomponen kristal yang dihasilkan telah sesuai dengan kriteria mutu yang berlaku dan dapat dinyatakan memenuhi syarat.

4.6 Uji Kelarutan

Tabel 4. 13 Data Hasil Uji Kelarutan

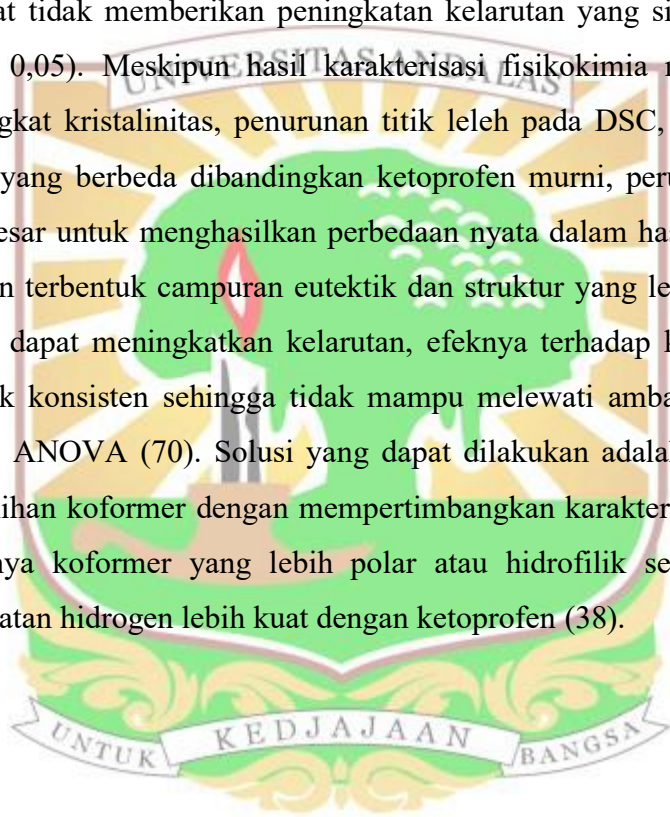
Sampel	AUC (y)	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Kandungan (mg)	Rata-rata Kadar (mg)	Peningkatan Kelarutan x
Ketoprofen	13.819.841	139,3	1,39	1,36	-
	13.653.679	137,6	1,38	$\pm$	
	12.975.214	130	1,30	0,05	
Multikomponen	13.359.725	135	1,35	1,37	1,007
	13.477.304	136	1,36	$\pm$	
	13.780.206	139	1,39	0,02	
Campuran Fisik	13.208.419	133	1,33	1,34	0,986
	13.045.984	132	1,32	$\pm$	
	13.634.916	137	1,37	0,03	

Hasil uji kelarutan yang tercantum pada Tabel 4.13 menunjukkan bahwa rata-rata kadar ketoprofen yang larut dalam air suling bebas CO_2 adalah 13,6 $\mu\text{g/mL}$. Pada bentuk multikomponen kristal, kadar ketoprofen terlarut meningkat menjadi 13,7 $\mu\text{g/mL}$, sedangkan pada campuran fisik kadar larutannya menurun 13, $\mu\text{g/mL}$. Data ini menegaskan bahwa pembentukan multikomponen kristal hanya mampu meningkatkan kelarutan ketoprofen sekitar 1,007 kali, dan pada campuran fisik menunjukkan sedikit penurunan dibandingkan ketoprofen murni.

Penurunan kelarutan 0,986 kali yang diperoleh pada campuran fisik menunjukkan bahwa tidak terjadi perubahan struktur kristal yang signifikan dibandingkan ketoprofen murni. Campuran fisik hanya merupakan pencampuran mekanis antara ketoprofen dan asam p-metoksisinamat tanpa adanya proses *grinding* dan penambahan pelarut, sehingga tidak terjadi perubahan yang signifikan. Akibatnya, tingkat kristalinitas tetap tinggi, energi kisi dalam struktur kristal tidak melemah, dan kelarutan tidak mengalami peningkatan (12). Hal ini

berbeda dengan multikomponen kristal, di mana interaksi molekuler menghasilkan bentuk yang lebih amorf, ditandai dengan penurunan titik leleh pada DSC dan intensitas puncak XRD yang lebih rendah. Oleh karena itu, nilai mendekati 1 pada campuran fisik (0,986) hanya mencerminkan simetri puncak kromatogram, tetapi tidak diikuti oleh peningkatan kelarutan karena struktur kristal ketoprofen masih utuh dan stabil.

Data analisis kelarutan tersebut dianalisis menggunakan uji ANOVA yang menunjukkan bahwa pembentukan multikomponen kristal ketoprofen-asam p-metoksisinamat tidak memberikan peningkatan kelarutan yang signifikan secara statistik ($p > 0,05$). Meskipun hasil karakterisasi fisikokimia memperlihatkan penurunan tingkat kristalinitas, penurunan titik leleh pada DSC, serta intensitas puncak XRD yang berbeda dibandingkan ketoprofen murni, perubahan tersebut tidak cukup besar untuk menghasilkan perbedaan nyata dalam hasil uji kelarutan (69). Meskipun terbentuk campuran eutektik dan struktur yang lebih amorf yang secara teoritis dapat meningkatkan kelarutan, efeknya terhadap kelarutan relatif kecil dan tidak konsisten sehingga tidak mampu melewati ambang signifikansi dalam analisis ANOVA (70). Solusi yang dapat dilakukan adalah mengevaluasi kembali pemilihan koformer dengan mempertimbangkan karakteristik yang lebih sesuai, misalnya koformer yang lebih polar atau hidrofilik sehingga mampu membentuk ikatan hidrogen lebih kuat dengan ketoprofen (38).



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Multikomponen kristal ketoprofen-asam p-metoksisinamat dibentuk pada perbandingan 8:2 dan dibuktikan dengan karakterisasi DSC, FTIR, XRD serta SEM.
2. Multikomponen kristal ketoprofen-asam p-metoksisinamat tidak menghasilkan peningkatan kelarutan yang berpengaruh signifikan secara statistik dibandingkan dengan ketoprofen ($p > 0,05$).

5.2 Saran

1. Disarankan untuk penelitian selanjutnya melanjutkan uji disolusi dan stabilitas fisik terhadap multikomponen kristal ketoprofen-asam p-metoksisinamat.



DAFTAR PUSTAKA

1. Pahlevi MR, Jafar G, Sagita ND. Teknologi Dispersi Padat dan Kokristalisasi Dalam Pengembangan Farmasi: Strategi Efektif Untuk Stabilitas dan Kelarutan Bahan Aktif. 2025;9(1):79–87.
2. Rizal Nurfadillah, Ahmad Syarfa, Teguh Pradinata Wijaya, Muhamad Reza Pahlevi, Garnadi Jafar NDS. Dispersi Padat Sebagai Pendekatan Inovatif Untuk Stabilitas API: Menjawab Tantangan Farmasi Modern. 2024;22:443–51.
3. Winokan HG, Sopyan I. Review: Karakteristik Disolusi Tablet Immediate Release Dengan API Bcs Kelas II Sebagai Biowaiver Serta Pendekatan Untuk Meningkatkan Kelarutannya. 2019;17:442–54.
4. Qiao N, Li M, Schlindwein W, Malek N, Davies A, Trappitt G. Pharmaceutical cocrystals: An overview. *Int J Pharm*. 2011;419(1–2):1–11.
5. Pernadi ZD, Pahlevi MR. Peran Kokristal Pada Bahan Aktif Farmasi dalam Meningkatkan Stabilitas Obat. 2025;3(1).
6. Choquesillo-lazarte D. Multicomponent Pharmaceutical Solids. 2023;1–3.
7. Kuczynska J, Nieradko-iwanicka B. New Uses of ketoprofen – a Review of Studies from 2015 to 2021. 2022;35(1):16–20.
8. Shohin IE, Kulinich II, Ramenskaya G V, Vasilenko GF. Evaluation of In Vitro Equivalence for Drugs Containing BCS Class II Compound Ketoprofen. 2011;(February):26–9.
9. Yasuhiro Tsume, Peter Langguth AGA and GLA. In Silico Prediction of Drug Dissolution and Absorption with variation in Intestinal pH for BCS Class II Weak Acid Drugs: Ibuprofen and Ketoprofen. 2012;
10. Indriyanti E, Masduqi AF, Purwaningsih Y. Synthesis Of PMCA (p-Methoxy Cinnamic Acid) Using Perkin Reaction and its Activity As Photo Protective and Antifungal Agent. 2022;7(2):138–49.
11. Asam M, Ekowati J, Diyah NW. Antinociceptiv In Silico Cyclooxygenase Dari Asam p -Metoksisinamat dan Asam m -Metoksisinamat. 2013;1:33–40.
12. Fitriani L, Firdaus WA, Sidadang W, Rosaini H, Putra OD. Improved Solubility and Dissolution Rate of Ketoprofen by the Formation of

- Multicomponent Crystals with Tromethamine. 2022;
13. Melanny Ika Sulistyowaty, Suciati Fitri, Ninis Yuliati TA, Abdullah CAC, Setyawan & D. Solubility and Dissolution Improvement of Paramethoxycinnamic Acid (PMCA) Induced by Cocrystal Formation using Caffeine as a Coformer. 2024;53(10):3445–54.
 14. Khadse Riya, Valate Mansi GSD. A Brief Review on History , Synthesis , Structure Activity Relationship , Application , and Mechanism Action of P Methlycinnamic Acid. Int J Pharm Pharm Res Vol 31, Issue 6, June 2025 ijppr.humanjournals.com ISSN 2349-7203 A. 2025;31(6):106–11.
 15. Florian F, Noonpakdee W, Loretz B, Joojuntr S, Salvenmoser W, Thaler M, et al. Inhibition of Malarial Topoisomerase II in Plasmodium falciparum by Antisense Nanoparticles. 2006;319:139–46.
 16. Wicaksono Y, Setyawan D, Siswandono S. Multicomponent Crystallization of Ketoprofen-Nicotinamide for Improving the Solubility and Dissolution Rate. 2018;13(2):74–81.
 17. Zaini E, Fitriani L, Sari RY, Rosaini H, Horikawa A, Uekusa H. Multicomponent Crystal of Mefenamic Acid and N-Methyl- D -Glucamine : Crystal Structures and Dissolution Study. J Pharm Sci. 2019;108(7):2341–8.
 18. Kuczyńska J, Nieradko-Iwanicka B. Future Prospects of Ketoprofen in Improving the Safety of the Gastric Mucosa. Biomed Pharmacother. 2021;139.
 19. Kumar B. Review on Ketoprofen (Anti-Inflammatory Drug). 2024;
 20. Alatas F, Ratih H, Kurnia H, Soewandhi SN. Solubility Enhancement of Clozapine Through Co-Crystal Formation with Isonicotinamide. Indones J Pharm. 2019;2(1):1–6.
 21. Isadiartuti D, Ekowati J, Noorma, Rosita, Amalia NR. The Dissolution of p-methoxycinnamic acid- β -Cyclodextrin Inclusion Complex Produced with Microwave Irradiation. J Public Health Africa. 2023;14(S1):14–20.
 22. Setyawan D, Sulistyowaty MI, Sari IP, Yusuf H, Zaini E. The Formation of p-Methoxycinnamic Acid-Caffeine Co-Crystal by the Solution Evaporation Method and its Physicochemical Characterization. AIP Conf Proc. 2023;2536(May).

23. Gunasekaran S, Venkatachalam K, Namasivayam N. Anti-inflammatory and Anticancer Effects of p-methoxycinnamic Acid, an Active Phenylpropanoid, Against 1,2-dimethylhydrazine-Induced Rat Colon Carcinogenesis. *Mol Cell Biochem.* 2019;451(1–2):117–29.
24. Putri D. Review: Multi-Component Crystals: Cinnamic Acid As A Co-Former. *Int J Pharm Sci Med.* 2021;6(1):92–8.
25. Zaini E, Haq AD, Umar S. Literature Review: Multicomponent Crystal of Active Pharmaceutical Ingredients to Improve the Solubility: A Literature Review. *J Prot Kesehat.* 2023;12(2):114–20.
26. Revi Yenti, Zulhadjri, Mai Efdi EZ. Review Pembuatan Kokristal Farmasi dengan Metode Mekanokimia. 2024;9(1):1–23.
27. Kumar S, Nanda A. Pharmaceutical Cocrystals: An Overview. *Indian J Pharm Sci.* 2017;79(6):858–71.
28. Nurismi E, Rosaini H, Octavia dan MD. Review: Effect of Different Methods on the Multicomponents Crystal Formation from Medicinal Natural Ingredient Compounds. *Int J Pharm Sci Med.* 2021;6(5):32–9.
29. Singh M, Barua H, Jyothi VGSS, Dhondale MR, Nambiar AG, Agrawal AK, et al. Cocrystals by Design: A Rational Coformer Selection Approach for Tackling the API Problems. *Pharmaceutics.* 2023;15(4).
30. Nugrahani I, Jessica MA. Amino Acids As the Potential Co-former for Co-crystal Development: A Review. *Molecules.* 2021;26(11).
31. Chettri A, Subba A, Singh GP, Bag PP. Pharmaceutical co-crystals: A green way to enhance drug stability and solubility for improved therapeutic efficacy. *J Pharm Pharmacol.* 2024;76(1):1–12.
32. Karagianni A, Malamataris M, Kachrimanis K. Pharmaceutical Cocrystals: New Solid Phase Modification Approaches for the Formulation of APIs. *Pharmaceutics.* 2018;10(1):1–30.
33. Haskins MM, Zaworotko MJ. Screening and Preparation of Cocrystals: A Comparative Study of Mechanochemistry vs Slurry Methods. 2021;
34. Saikia B, Seidel-morgenstern A, Lorenz H. Multicomponent Materials to Improve Solubility : Eutectics of Drug Aminoglutethimide. 2022;
35. Pawar N, Saha A, Nandan N, Parambil J V. SolutionCocrystallization: A

- Scalable Approach for Cocrystal Production. *Crystals*. 2021;11(3).
36. Rodrigues M, Baptista B, Lopes JA, Sarraguça MC. Pharmaceutical Cocrystallization Techniques. Advances and Challenges. *Int J Pharm*. 2018;547(1–2):404–20.
 37. Thayyil AR, Juturu T, Nayak S, Kamath S. Pharmaceutical Cocrystallization: Regulatory Aspects, Design, Characterization, and Applications. *Adv Pharm Bull*. 2020;10(2):203–12.
 38. Suharyani I. Crystal Formation. *Nature*. 1925;115(2884):208.
 39. Duarte Í, Andrade R, Pinto JF, Temtem M. Green Production of Cocrystals Using a New Solvent-Free Approach by Spray Congealing. *Int J Pharm*. 2016;506(1–2):68–78.
 40. Guo M, Sun X, Chen J, Cai T. Pharmaceutical Cocrystals: A Review of Preparations, Physicochemical Properties and Applications. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2021;11(8):2537–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.030>
 41. Patil H, Tiwari R V., Repka MA. Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation. *AAPS PharmSciTech*. 2016;17(1):20–42.
 42. Saini BS, Kaur R. X-ray diffraction. 2021. 85–141 p.
 43. Fiore T, Pellerito C. Infrared Absorption Spectroscopy. 2021;129–67.
 44. Dachriyanus. Analisis Struktur Senyawa Organik Secara Spektroskopi. Komunikasi LPTI dan, editor. Padang: Lembaga Pengembangan Teknologi Informasi dan Komunikasi (LPTIK) Universitas Andalas; 2004.
 45. Sharma SK, Verma DS, Khan LU, Kumar S, Khan SB. Handbook of Materials Characterization.
 46. Can J Chem Eng - 2022 - Davies - Experimental Methods in Chemical Engineering Scanning Electron Microscopy and X-ray.
 47. Savjani KT, Gajjar AK, Savjani JK. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. 2012;2012(100 mL).
 48. Kumar A, Sahoo SK, Padhee K, Pal P, Kochar S, Satapathy A, et al. Review On Solubility Enhancement Techniques for Hydrophobic International Journal of Comprehensive Pharmacy. 2014;(January 2011).

49. Mehta DK. HPLC Method Development and Validation : A Review. 2024;10(1):233–41.
50. Meri Susanti D. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi. Andalas CPU, editor. Padang; 2017.
51. Ramadhan SA, Musfiroh I, Farmasi F, Padjadjaran U. Review Artikel: Verifikasi Metode Analisis Obat. 2021;19:87–92.
52. Aulia SS, Sopyan I, Farmasi F, Padjadjaran U. Penetapan Kadar Simvastatin Menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) :Review. 1997;14:70–8.
53. Rao TN. Validation of Analytical Methods. Calibration Valid Anal Methods. 2018;
54. Sulistyowaty MI, Setyawan D, Sari R, Paramanandana A, Maharani NA. Preparation and Physicochemical Characterizations of p- Methoxycinnamic acid – Succinic Acid Cocrystal by Solvent Evaporation Technique. 2022;10:1444–9.
55. Alatas F. Identifikasi Pembentukan Ko-Kristal Triklabendazol-Asam Oksalat dan Uji Kelarutannya. 2022;5(1):1–13.
56. Ghanbari E, Picken SJ, Esch JH Van. Analysis of differential scanning calorimetry (DSC): determining the transition temperatures , and enthalpy and heat capacity changes in multicomponent systems by analytical model fitting. J Therm Anal Calorim. 2023;148(22):12393–409.
57. Magdalena S, Jes J, Montejo M. Fourier Transform Infrared Spectroscopy and Vibrational Circular Dichroism Assisted Elucidation of the Solution-State Supramolecular Speciation in Racemic and Enantiopure Ketoprofen. 2022;76(2):216–27.
58. Haeria, Nurshalati Tahar AZ. Pembentukan, Karakterisasi, dan Uji Disolusi Kokristal Meloksikam dengan Asam Paraaminobenzoat. Farm Jur Kedokteran, Fak Kesehatan, Ilmu Alauddin, U I N Jl, Makassar Limpo, Yasin Gowa, Samata Email, Indones. 2018;6(36):17–24.
59. Godse SD, Mohare RB, Zambre VP, Bhusari VK, Ghante M. Preparation , characterization , and evaluation of bedaquiline fumarate : ascorbic acid co - crystals with enhanced pharmaceutical and physicochemical properties.

- Futur J Pharm Sci. 2025;
60. Dwiputra RR, Saputri JR, Rahmawati M. Applications and Future Potential of X-ray Diffraction in Pharmaceutical Polymorphism : A Literature Review. 2024;7(2).
 61. Dinnebier RE, Billinge SJL. Overview and Principles of Powder Diffraction. 2019;2–23.
 62. Cerreia Vioglio P, Chierotti MR, Gobetto R. Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges. Adv Drug Deliv Rev. 2017;117:86–110.
 63. Kihara K. Powder X-ray Diffraction Basic Course Eighth Installment: Crystallinity. Rigaku J. 2025;41(2):2025.
 64. Dhammadip C. Nandgaye, Abhijit N. Daf2, Mr. Upadesh B. Lade MDWM. Woodward Fisher Regulation for Calculating Absorption Maxima. Int J Pharm Bio-Medical Sci. 2023;
 65. Gavati C. Ultraviolet (UV) Spectrophotometric Analysis of Ketoprofen in Tablets – Statistical Validation of Proposed Method †. 2023;
 66. Yadav NK, Raghuvanshi A, Sharma G, Beg S, Katore OP, Nanda S. QbD-based development and validation of a stability-indicating HPLC method for estimating ketoprofen in bulk drug and proniosomal vesicular system. J Chromatogr Sci. 2016;54(3):377–89.
 67. Team BTS. A Researcher ' s Guide to Quantifying Detection and Quantification Limits (LOD & LOQ) Defining the Limits : A Conceptual Overview. 2026;(April):1–8.
 68. Quote G. A Comparative Guide to Analytical Methods for Ketoprofen Quantification : UV-Vis Spectrophotometry vs . HPLC Performance Comparison : UV-Vis Spectrophotometry vs . HPLC. 2026;1–10.
 69. Imanto T, Wikantyasning ER, Nurwaini S, Amalia M, Sambudi NS, Harun NY. Preparation and Solid-State Characterization of Ketoprofen-Succinic Acid-Saccharin Co-Crystal With Improved Solubility. Int J Appl Pharm. 2024;16(1):275–9.
 70. Volodin AD, Korlyukov AA, Smol'yakov AF. Organoelement compounds crystallized in situ: Weak intermolecular interactions and lattice energies.

Crystals. 2020;10(1).



LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Hasil Penelitian

Kimia Farma Tbk
Wahidulaton
Jl. Jombok Kecamatan Kesambi Jombang 61484
Telp. 0321-3973002 Fax. 0321-397303

kimia farma

INSPECTION REPORT

Bahan aktif

Inspection Lot:	: 10000121354	Start Inspection Date:	: 27.05.2024
Material Document:	: 5002319170/0001/2024	End Inspection Date:	: 28.05.2024
Material Number:	: 31000285	Inspected By:	: ENDANG
Material Description:	: KETOPROFEN	Production Date:	: 30.05.2023
Batch Number:	: 0000134571	Expiration Date:	: 00.00.0000
Vendor Batch:	: 203201	Next Inspection Date:	: 27.05.2025
Lot Size:	: 75 KG	Purchase Order:	: 6000025172
	: 3 DRM	Manufacturer:	: S.I.M.S
Sample Size:	: 0 KG	Sampling Date:	: 27.05.2024
	: 3 DRM	Sampling By:	: ADI
Vendor:	: MENJANGAN SAKTI		

Characteristic	Result	Unit	Specification	Method
Bentuk	Serbuk hablur		Serbuk hablur	FI IV
Warna	Putih atau hampir putih		Putih atau hampir putih	FI IV
Bau	Tidak atau hampir tidak berbau		Tidak atau hampir tidak berbau	FI IV
Identifikasi	Ketoprofen		Ketoprofen	FI IV
Kelarutan dalam etanol	Mudah larut dalam etanol		Mudah larut dalam etanol	FI IV
Kelarutan dalam pelarut organik	mudah larut dalam chloroform dan eter		Mudah Larut dalam Chloroform dan eter	FI IV
Kelarutan dalam air	Praktis tidak larut dalam air		Praktis tidak larut dalam air	FI IV
Jarak lebur	95,9	°C	92,0 - 97,0	FI IV
Sisa pemijaran	0,1	%	0,0 - 0,1	FI IV
Kadar	100,17	%	98,5 - 100,5	FI IV

Usage Decision : DILULUSKAN

Note :

Authorization	In Charge/Position	Signature	Date/Time	Note
Prepared By	Analisis QC Endang		28/5/24	
Approve	ASMAN PENGAWASAN MUTU		28/5/24	

1 of 1

Gambar 1 *Certificate of Analysis* ketoprofen



Certificate of Analysis

12/08/2025(JST)

TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO.,LTD.
T-PLUS Nihonbashi-Kodemmacho
16-12 Nihonbashi-kodemmacho, Chuo-ku, Tokyo 103-0001, Japan

Chemical Name: <i>trans</i> -4-Methoxycinnamic Acid		
Product Number: M0576	Lot: ZQ2MN	Quality release date : 10/19/2017 (JST)
CAS RN: 943-89-5		Recommended retest date : 10/2027
Tests	Results	Specifications
Appearance	White crystal	White to Almost white powder to crystal
Purity(GC)	99.9 %	min. 98.0 %
Purity(Neutralization titration)	99.9 %	min. 98.0 %
Mesomorphic range	174.6 to 192.2	168.0 to 193.0 deg-C

TCI Lot numbers are 4-5 characters in length. Characters listed after the first 4-5 characters are control numbers for internal purpose only.
The contents of the specifications are subject to change without advance notice. The specification values displayed here are the most up to date values. There may be cases where the product labels display a different specification, however, the product quality still meets the latest specification.

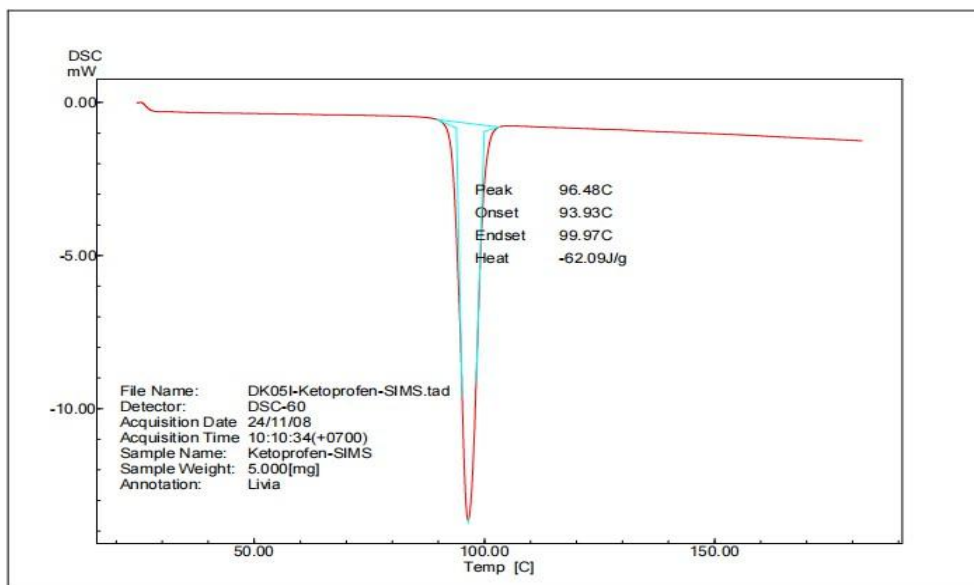
Customer Service:

TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD
E-mail: globalbusiness@TCIchemicals.com

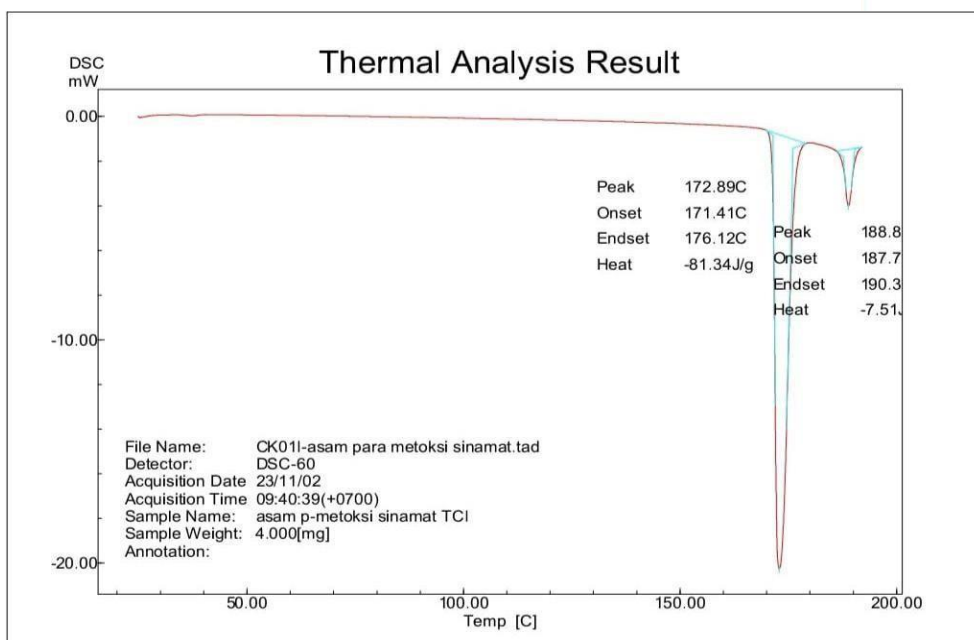

Takuya Nishioka
Quality Assurance Department Manager

Gambar 2 *Certificate of Analysis* Asam p-metoksisinamat

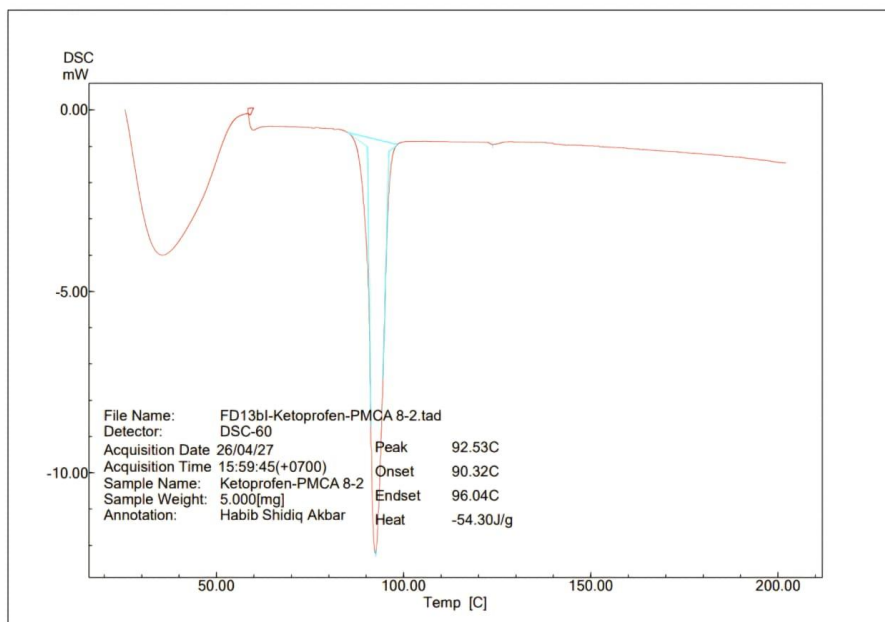
Lampiran 1. Lanjutan



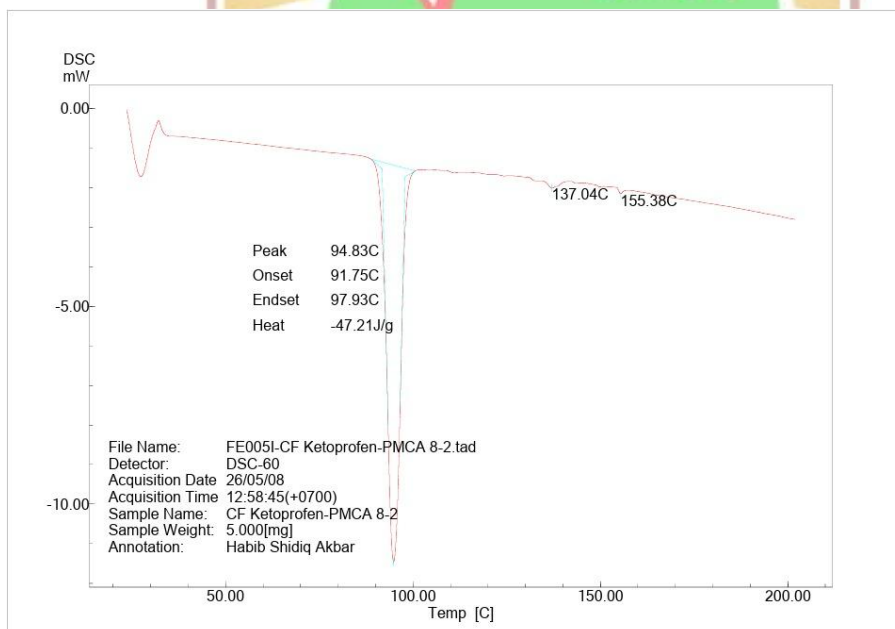
Gambar 1 Termogran Ketoprofen



Gambar 2 Termogram Asam p-metoksisinamat

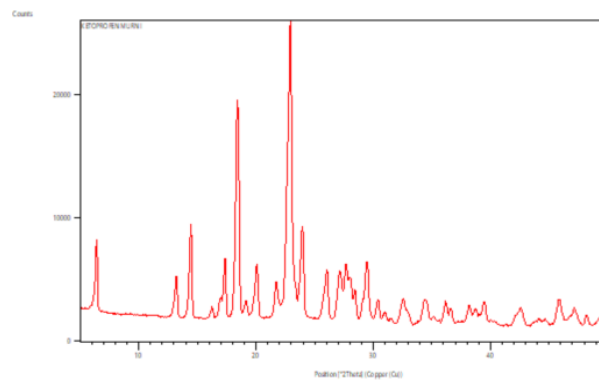


Gambar 3 Termogram Multikomponen

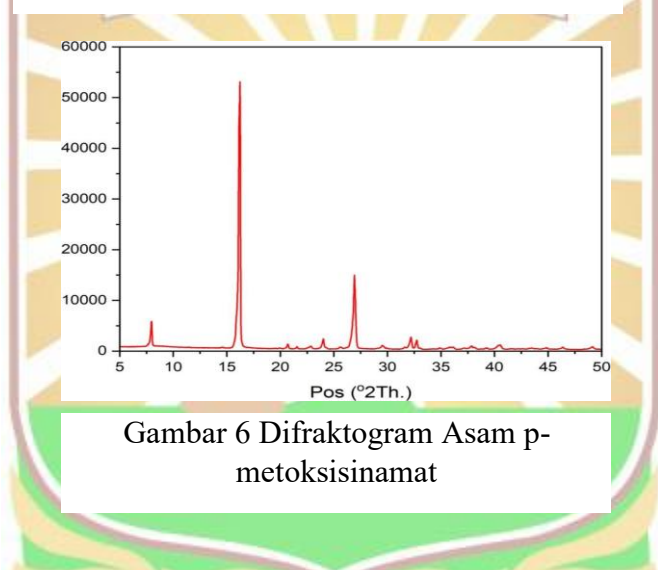


Gambar 4 Termogram Campuran Fisik

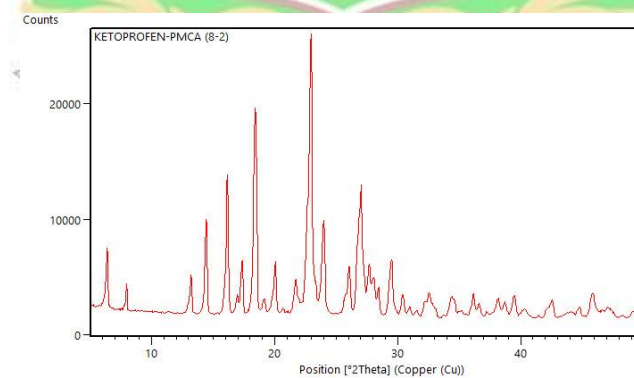
Lampiran 1. Lanjutan



Gambar 5 Difraktogram Ketoprofen

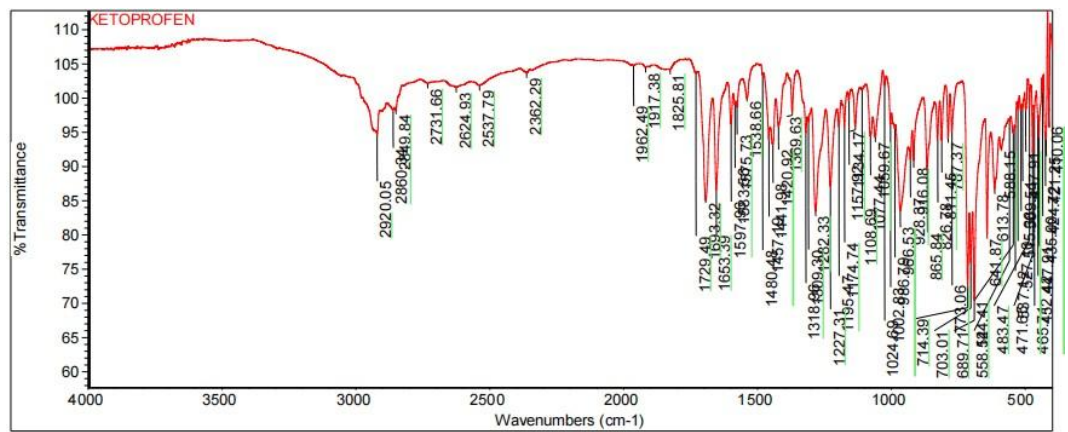


Gambar 6 Difraktogram Asam p-metoksisinamat

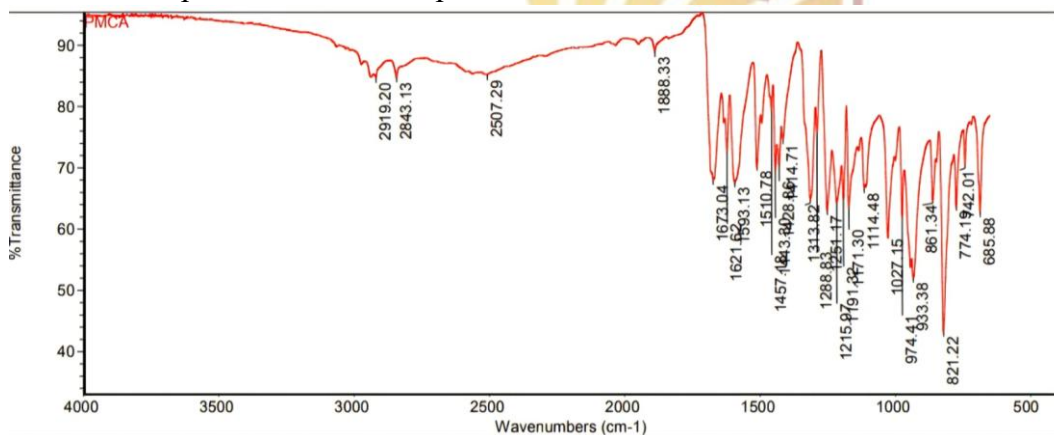


Gambar 7 Difraktogram Multikomponen

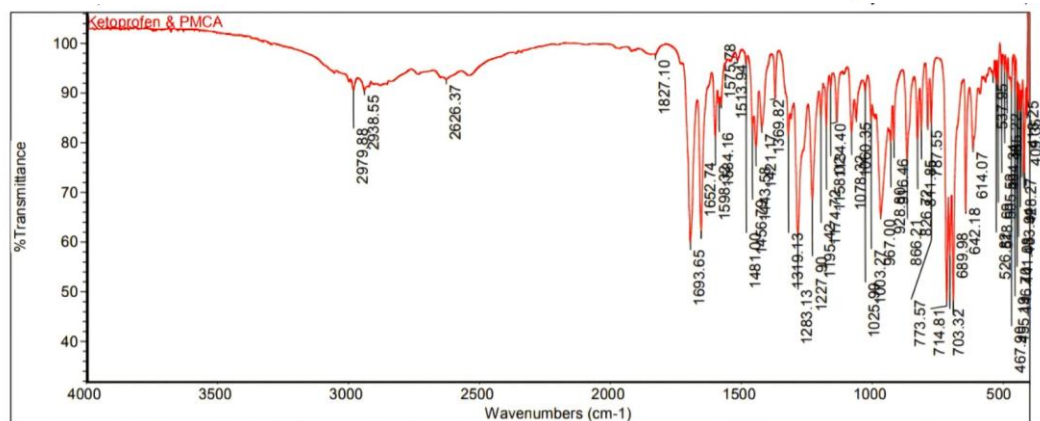
Lampiran 1. Lanjutan



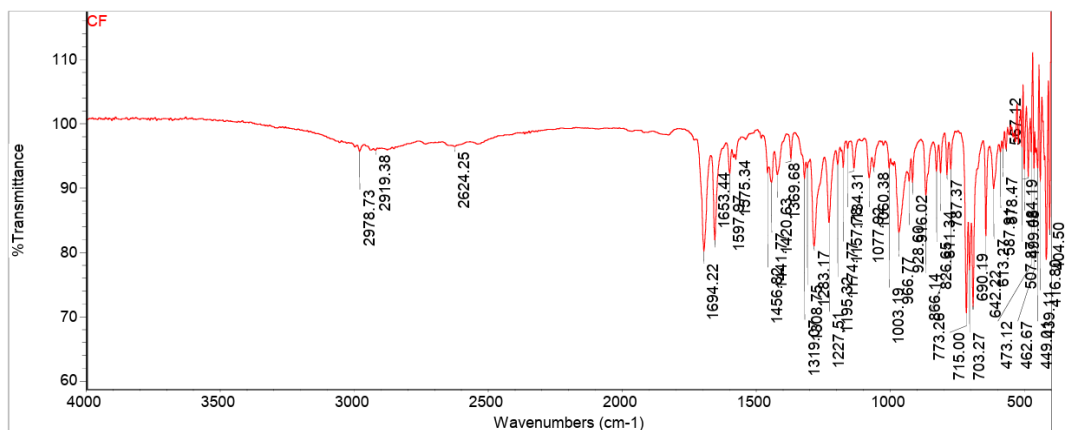
Gambar 8 Spektrum FTIR Ketoprofen



Gambar 9 Spektrum FTIR Asam p-metoksisisinamat



Gambar 10 Spektrum FTIR Multikomponen



Gambar 11 Spektrum FTIR Campuran Fisik

Tests of Normality							
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Nilai	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
aucc	KETOPROFEN	.315	3	.	.891	3	.357
	MK	.279	3	.	.939	3	.524
	CF	.281	3	.	.937	3	.516

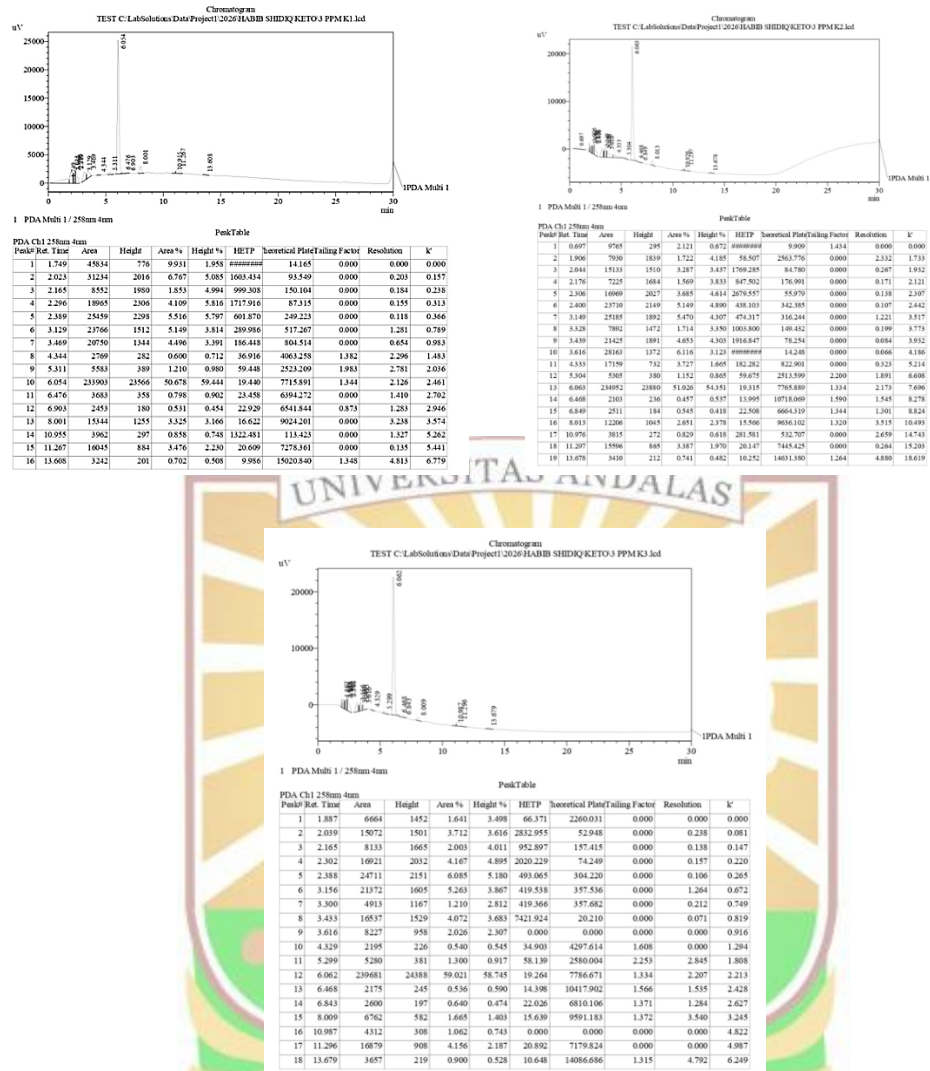
Gambar 12 Hasil uji normalitas data uji kelarutan

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
aucc	Based on Mean	1.378	2	6	.322
	Based on Median	.234	2	6	.798
	Based on Median and with adjusted df	.234	2	4.137	.801
	Based on trimmed mean	1.229	2	6	.357

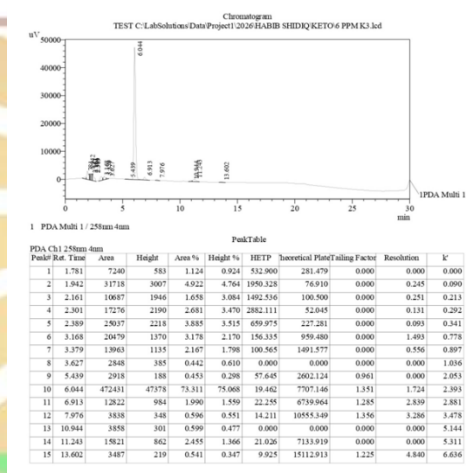
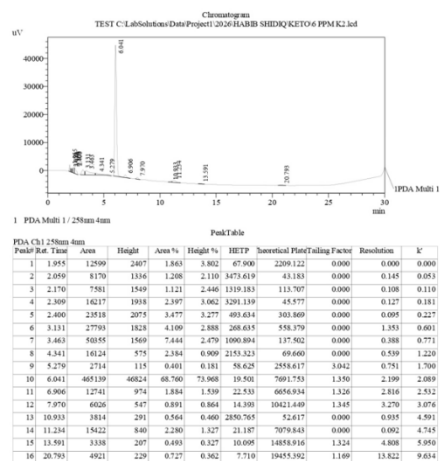
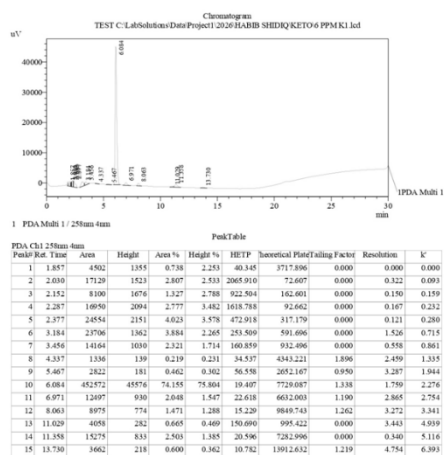
ANOVA					
aucc					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	9.680E+10	2	4.840E+10	.427	.671
Within Groups	6.796E+11	6	1.133E+11		
Total	7.764E+11	8			

Gambar 13 Hasil Analisis Terhadap Uji Kelarutan Menggunakan Analisis Varians Satu Arah Pada Pengaruh Pembentukan Multikomponen kristal Dan Campuran Fisik Terhadap Kelarutan ketoprofen

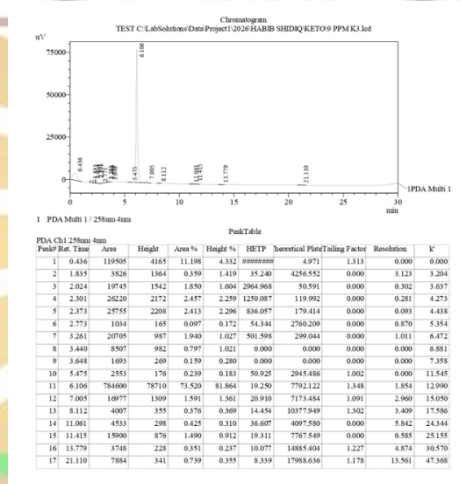
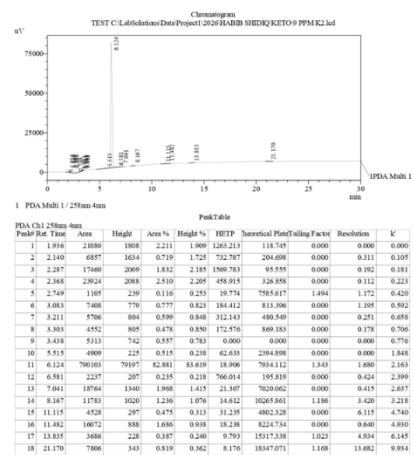
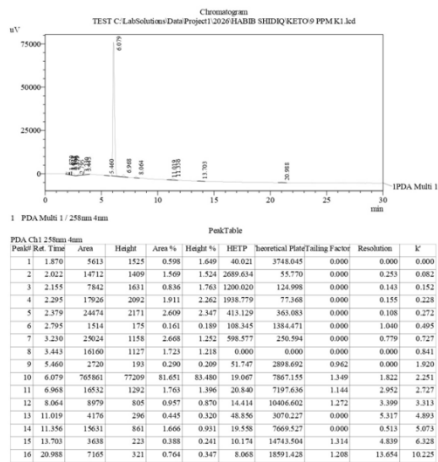
Lampiran 1. Lanjutan



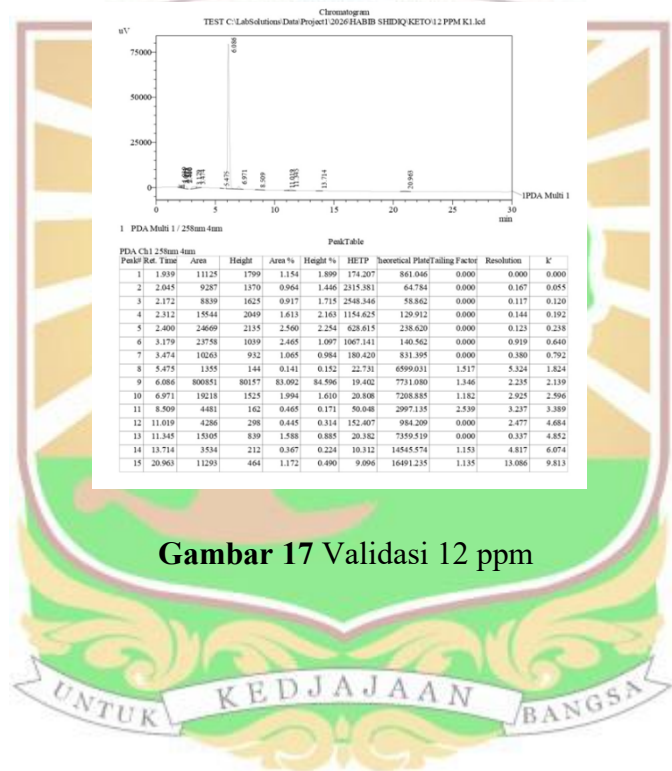
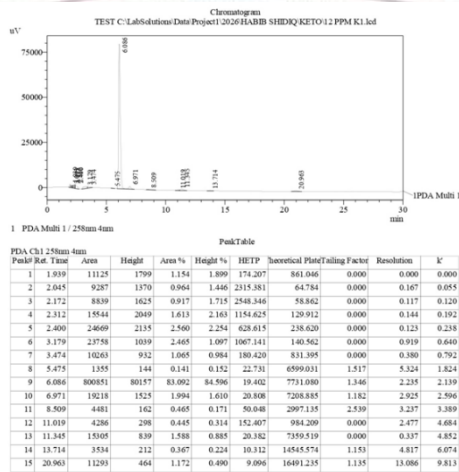
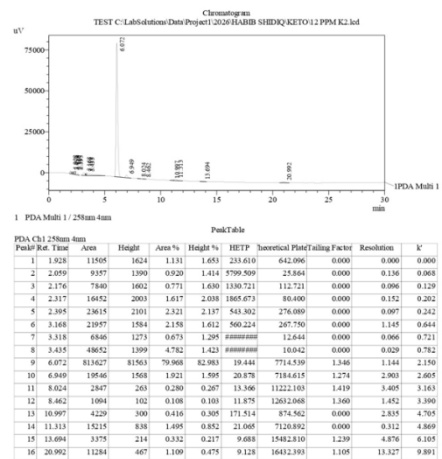
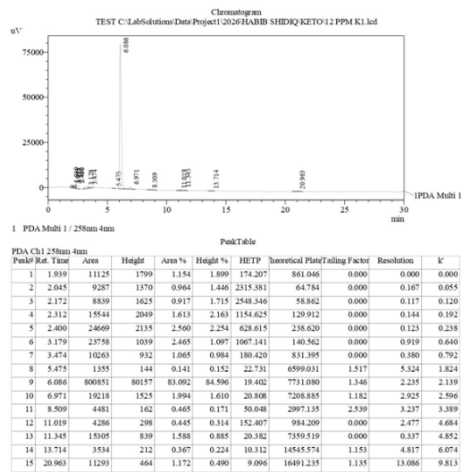
Gambar 14 Validasi 3 ppm



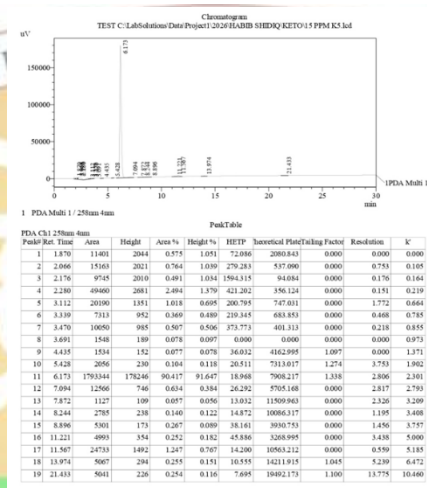
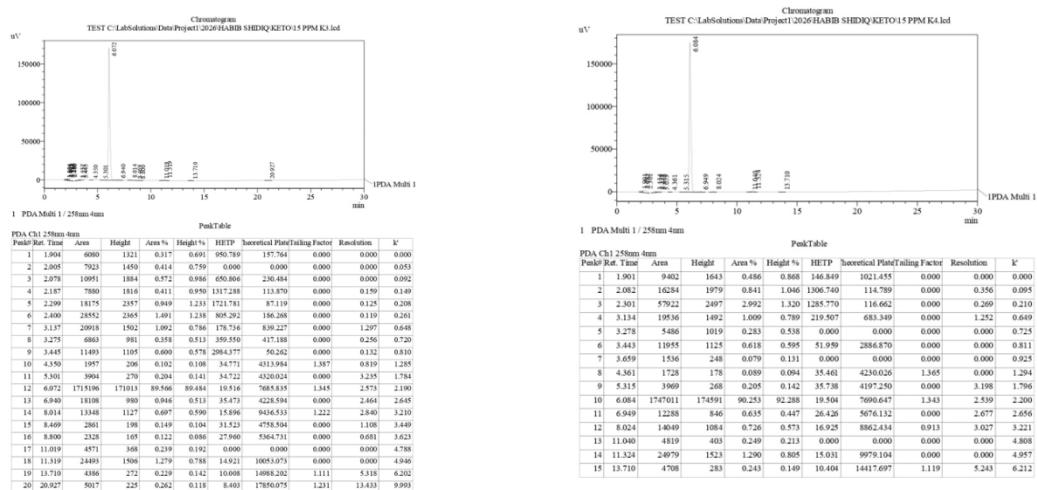
Gambar 15 Validasi 6 ppm



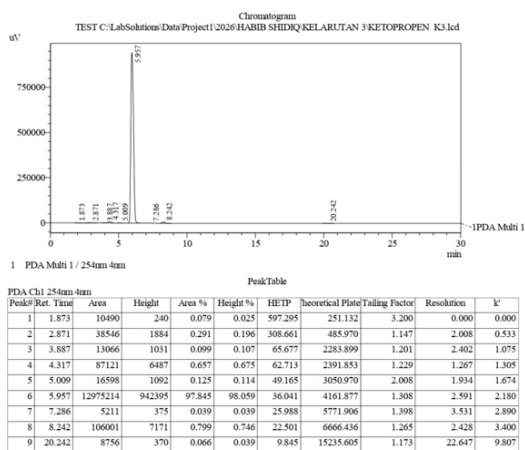
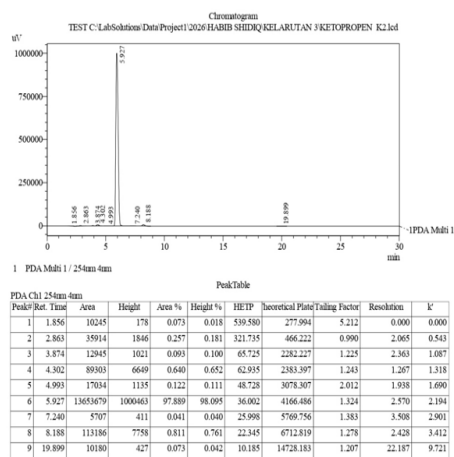
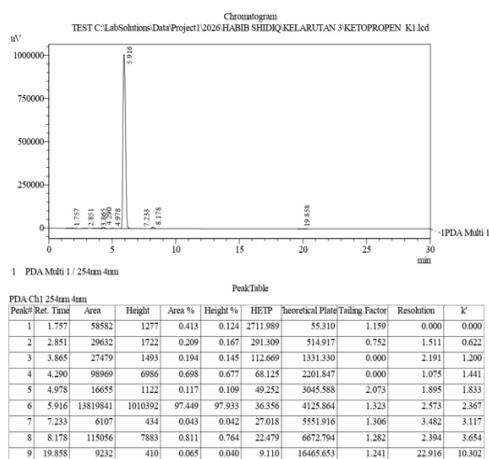
Gambar 16 Validasi 9 ppm



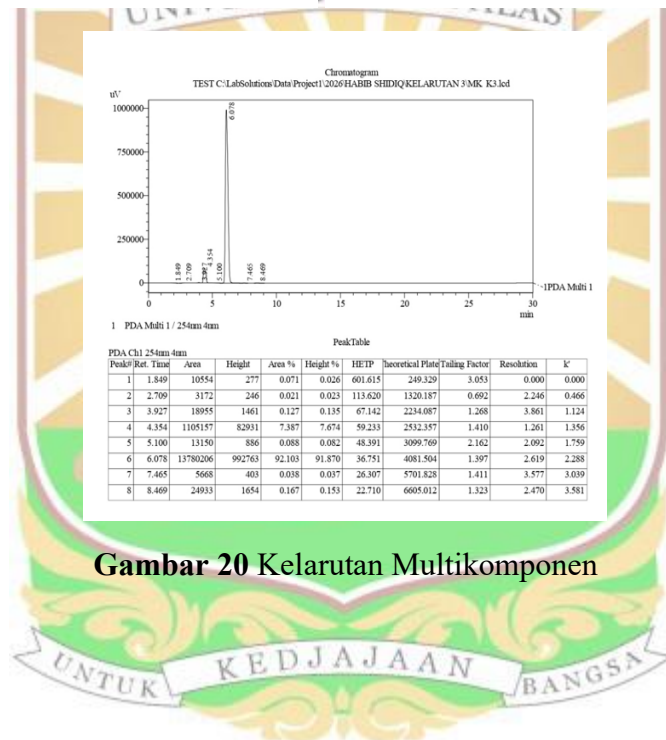
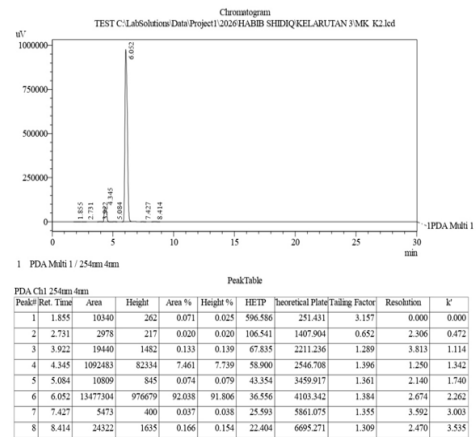
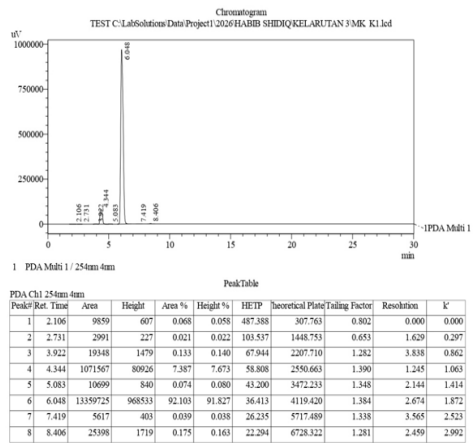
Gambar 17 Validasi 12 ppm



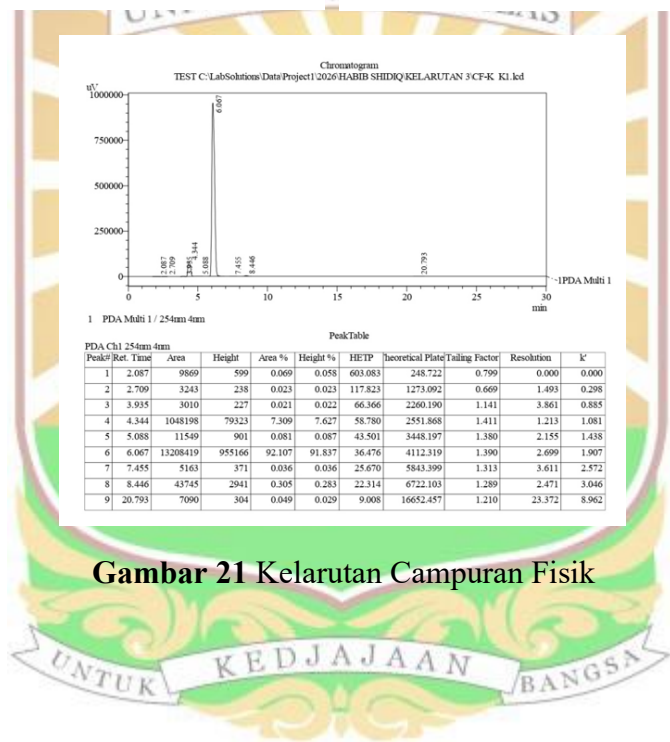
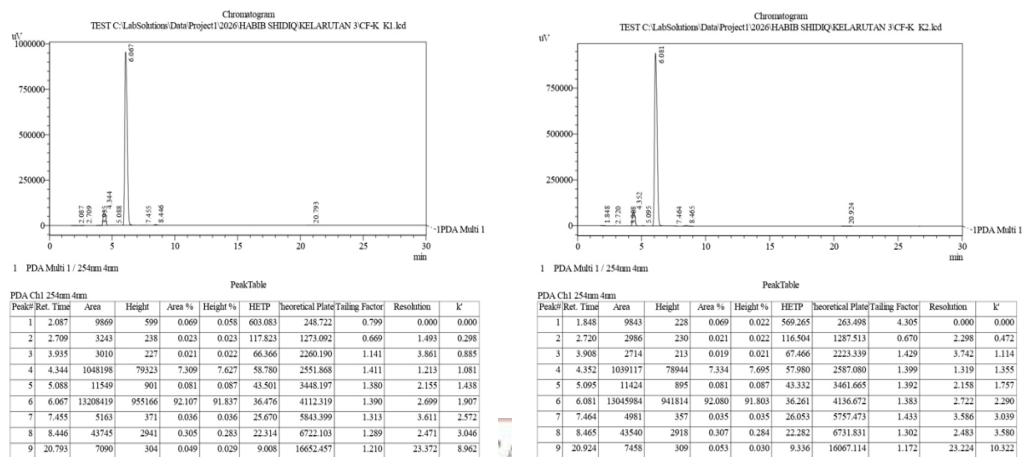
Gambar 18 Validasi 15 ppm



Gambar 19 Kelarutan ketoprofen



Gambar 20 Kelarutan Multikomponen



Gambar 21 Kelarutan Campuran Fisik

Lampiran 2 Contoh Perhitungan

1. Data pembuatan Multikomponen ketoprofen-asam p-metoksisinamat dengan metode *liquid assisted grinding* (LAG)

Zat	Jumlah Zat (mol)	Berat
Ketoprofen	0,008	2,032
Asam p-metoksisinamat	0,002	0,356

- a. Berat ketoprofen yang ditimbang (g)

$$\begin{aligned}\text{Massa zat (g)} &= \text{jumlah zat (mol)} \times \text{berat molekul zat (g/mol)} \\ &= 0,008 \times 254,28 \\ &= 2,032\end{aligned}$$

- b. Berat asam p-metoksisinamat yang ditimbang

$$\begin{aligned}\text{Massa zat (g)} &= \text{jumlah zat (mol)} \times \text{berat molekul zat (g/mol)} \\ &= 0,002 \times 178,19 \\ &= 0,356\end{aligned}$$

- c. Jumlah etanol pro analysis untuk metode liquid assisted grinding
Massa zat (g) = 0,25 $\mu\text{L/mg}$ x massa campuran (mg)

$$\begin{aligned}&= 0,25 \mu\text{L/mg} \times 2388 \text{ mg} \\ &= 597 \mu\text{L} = 0,6 \text{ ml}\end{aligned}$$

2. Perhitungan validasi metode analisis

a. Data perhitungan uji linearitas

Tabel 3 Hasil AUC Larutan Baku Ketoprofen

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Luas Area			Rata-rata
	Pengulangan 1	Pengulangan 2	Pengulangan 3	
3	233.903	234.952	239.681	236.179
6	452.572	465.139	472.431	463.381
9	765.861	790.103	784.600	780.188
12	1.079.550	1.100.529	1.102.830	1.094.303
15	1.386.079	1.420.144	1.452.197	1.419.473

b. Perhitungan Uji Akurasi

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Luas Area	Konsentrasi terukur	Recovery (%)	Rata-rata recovery $\pm$ SD
6	452.572	6,03	100,50	101,06 $\pm$ 0,59
	465.139	6,10	101,67	
	472.431	6,12	101,00	
9	765.861	8,97	99,67	100,50 $\pm$ 0,66
	790.103	9,08	100,89	
	784.600	9,05	100,94	
12	800.851	11,98	99,83	100,17 $\pm$ 0,29
	813.627	12,05	100,42	
	831.890	12,10	100,26	

Didapatkan nilai AUC = 452.572 , masukkan ke dalam persamaan kurva

kalibrasi :

$$y = 99917x - 100548$$

$$452,572 = 99917x - 100548$$

$$X = 6,03 \mu\text{g/mL}$$

$$\begin{aligned}\% \text{Recovery} &= \frac{\text{Kadar terukur}}{\text{Kadar sebenarnya}} \times 100\% \\ &= \frac{6,03}{6} \times 100\% \\ &= 100,50\%\end{aligned}$$

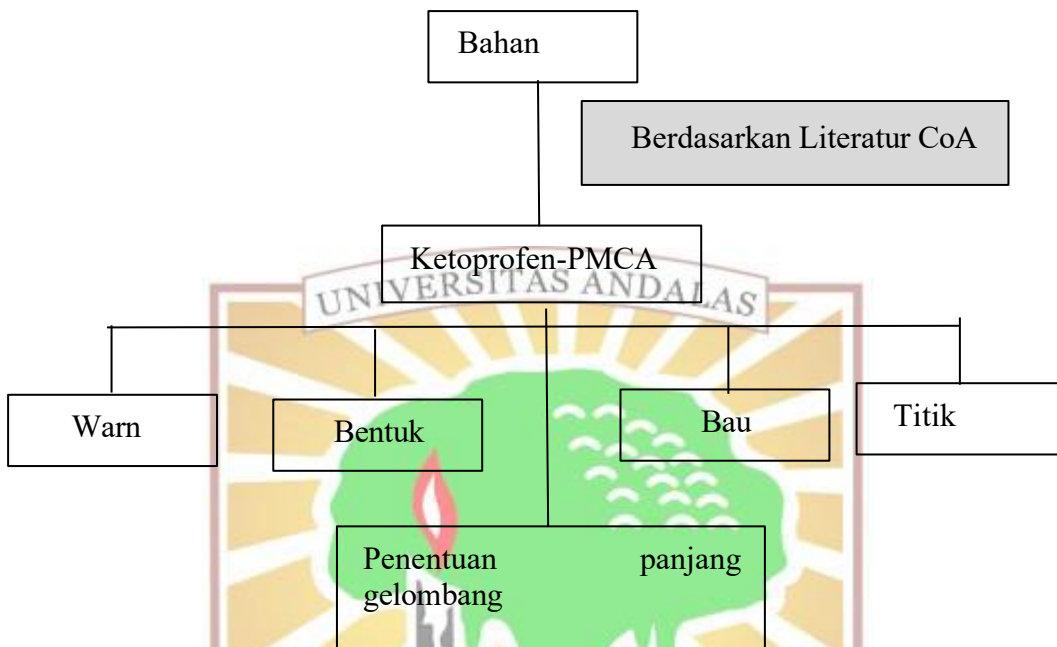
3. Perhitungan Sampel Penetapan Kadar Perolehan Kembali

$$\begin{aligned}&\frac{\text{masa zat aktif} + \text{masa koformer}}{\text{masa zat aktif}} \times 8,5 \text{ mg} \\ &= \frac{2388}{2032} \times 8,5 \text{ mg} \\ &= 10 \text{ mg}\end{aligned}$$

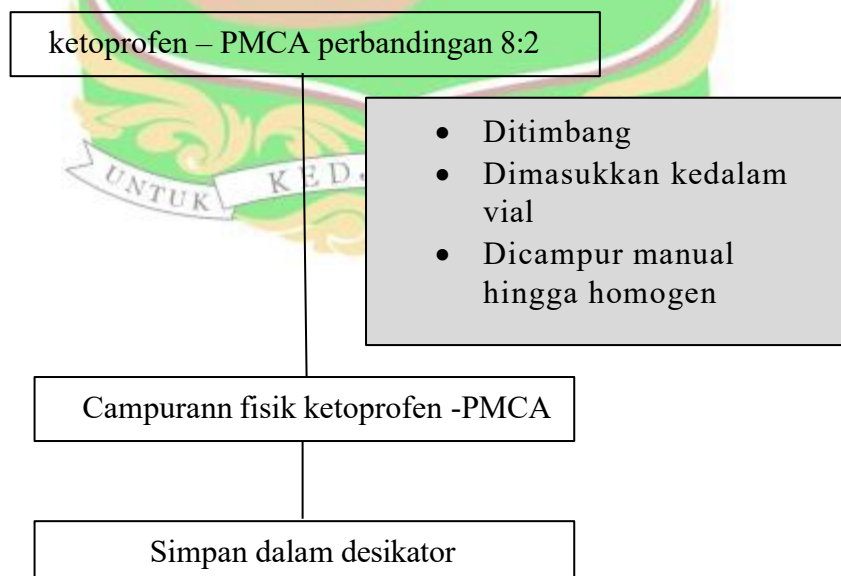
Sampel	AUC	konsentrasi (µg/mL)	Kandungan (mg)	penetapan kadar (%)
Multikomponen Ketoprofen dan asam p- metoksisinamat	33.142.975	333	8,33	98,00
	34.217.920	343	8,59	101,1
	34.830.080	349	8,72	102,5
Rata -rata Penetapan kadar (%) ± SD				100,63 ± 2,43

Lampiran 2. Skema kerja penelitian

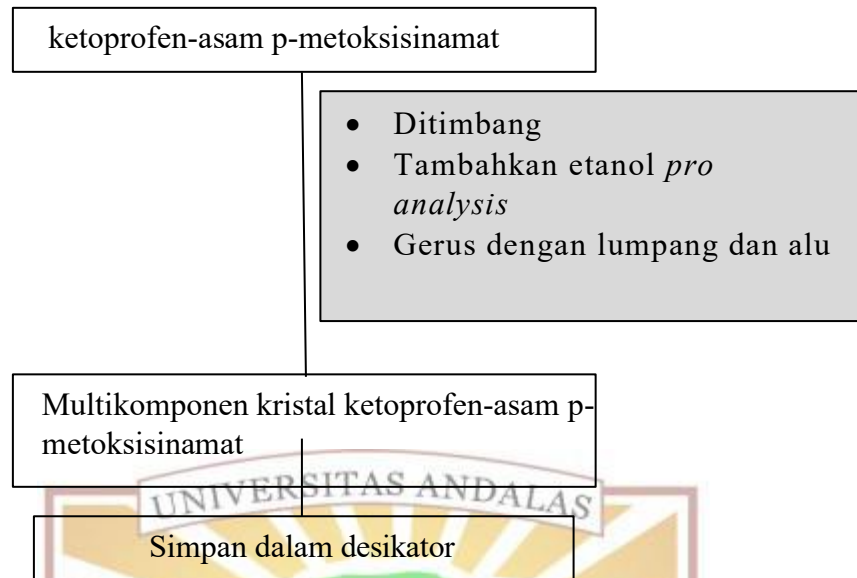
1. Pemeriksaan bahan baku



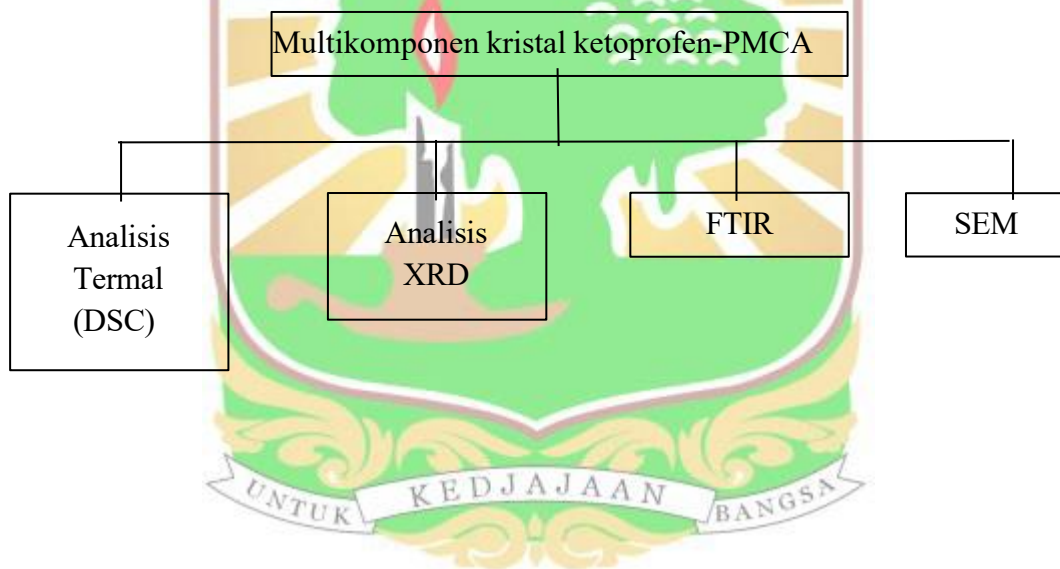
2. Pembuatan campuran fisik ketoprofen- asam p-metoksisinamat



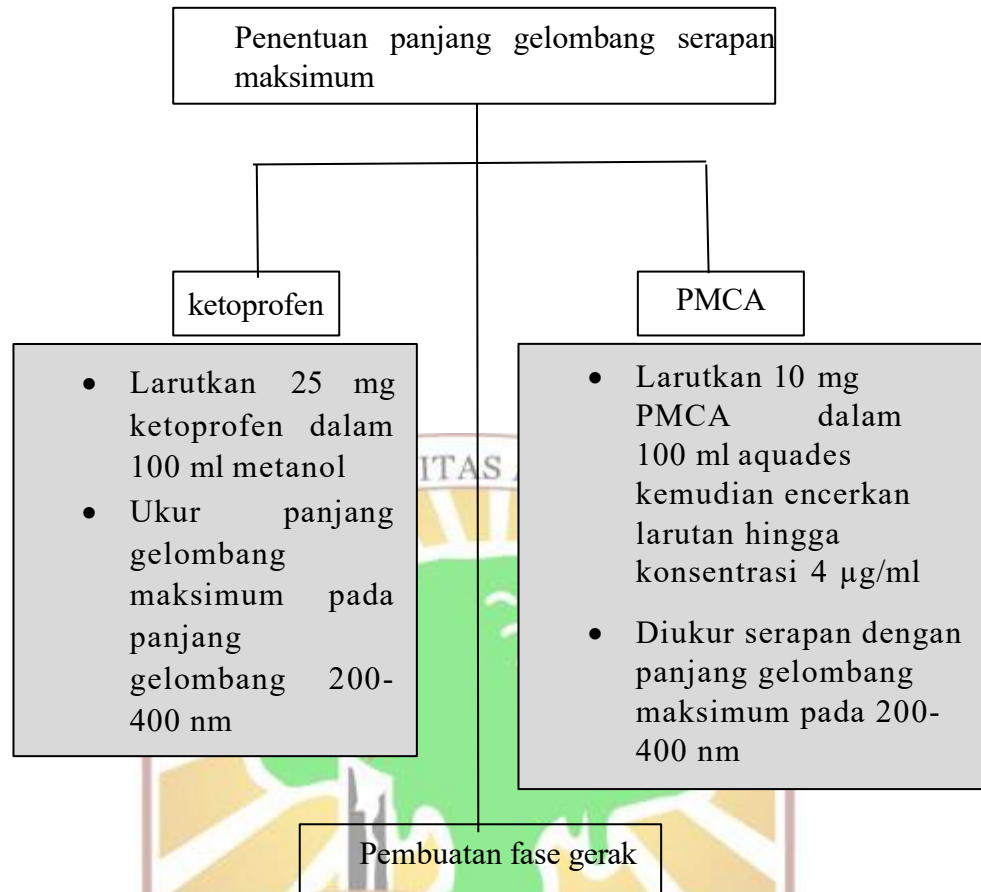
3. Pembuatan multikomponen kristal ketoprofen-asam p-metoksisinamat



4. Validasi multikomponen kristal ketoprofen asam p-metoksisinamat



5. Optimasi *High Performa Liquid Chromatography* (HPLC)



6. Validasi Metode *High Performa Liquid Chromatography* (HPLC)



7. Evaluasi multikomponen kristal ketoprofen-PMCA

