

**PEMBENTUKAN KOKRISTAL TICAGRELOR
MENGUNAKAN KOFORMER SAKARIN DENGAN
METODE *SOLVENT DROP GRINDING***

DRAFT PROPOSAL



Oleh:

ANNISA ULFADHILAH

NIM: 1904048

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA
2023**

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Laju pelarutan obat merupakan tahapan yang membatasi atau tahap yang mengontrol laju absorpsi obat-obatan yang mempunyai kelarutan yang rendah. Kelarutan adalah faktor fisikokimia yang penting dimana dapat mempengaruhi bioavailabilitas dan efektivitas terapi obat sekitar 40% atau lebih dari kandidat obat yang tersedia memiliki kelarutan yang rendah dalam air. Salah satu contoh obat yang mempunyai kelarutan yang rendah dalam air yaitu ticagrelor (Martin & Cammarata, 1990).

Ticagrelor merupakan salah satu jenis obat antiplatelet antagonis P2Y *non-thienopyridine* yang mempunyai sifat kelarutan yang buruk dan permeabilitas yang buruk. Menurut *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) ticagrelor diklasifikasikan termasuk BCS kelas IV. Efek yang tidak diinginkan apabila obat yang memiliki kelarutan yang rendah adalah penyerapan buruk dan efektivitas obat tersebut yang akan berkurang (Williams *et al.*, 2013).

Perkembangan terkait ticagrelor terus dilakukan untuk menemukan metode yang optimal. Salah satu cara yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat yang sukar larut atau kelarutan yang rendah dalam penelitian ini yaitu digunakan metode kokristal. Kokristal didefinisikan sebagai kompleks dari dua senyawa atau lebih yang saling terikat dalam suatu kisi kristal melalui ikatan nonkovalen yang biasanya ikatan hidrogen. Kokristal dapat memperbaiki kelarutan dari bahan aktif tanpa mengubah efek farmakologinya (Bakhtiar *et al.*, 2015).

Berbagai metode dapat dilakukan dalam pembuatan kokristal seperti *Hot Melt Extrusion*, *Solvent Evaporation*, *Solvent Drop Grinding*, *Dry Grinding*.

Teknologi kokristalisasi dapat digunakan dengan keuntungan yang ramah lingkungan serta kelarutan dan bioavailabilitas yang beberapa kali lipat yang lebih tinggi. Metode yang paling umum digunakan dalam pembuatan kokristal yaitu metode *Solvent Drop Grinding* (SDG) (Tomaszweska *et al.*, 2013).

Solvent Drop Grinding (SDG) adalah salah satu metode dengan cara penggilingan yang diikuti dengan penambahan sedikit pelarut. Metode ini dilakukan dengan mencampurkan secara bersamaan bahan aktif farmasi dan koformernya yang ekuivalen serta sedikit pelarut untuk meningkatkan laju pembentukan kokristal (Weyna *et al.*, 2009; Myz *et al.*, 2009).

Agen kokristal atau koformer berguna sebagai peningkatan laju kelarutan dan harus memenuhi syarat. Syarat salah satunya sebagai koformer yaitu mudah larut dalam air dan mampu berikatan secara nonkovalen sehingga dapat meningkatkan kelarutan obat dalam air (Alatas *et al.*, 2020). Salah satu contoh koformer yang banyak digunakan dalam pembentukan kokristal adalah sakarin. Sakarin mempunyai persyaratan yang baik sebagai koformer yaitu dapat larut dalam air. Sakarin memiliki gugus amida yang dapat berikatan secara nonkonvalen yang dapat membentuk ikatan hidrogen sehingga terbentuk kokristal (Basavoju *et al.*, 2007).

Pada penelitian ini digunakan koformer yaitu sakarin karena terbukti dapat meningkatkan kelarutan laju bahan aktif farmasi (BAF) seperti karbamazepin yang meningkat 60% dalam 5 jam daripada karbamazepin murni hanya 40% dan glibenklamid dimana meningkat sebanyak 91,9% daripada glibenklamid murni (Budiman *et al.*, 2019; Pagire *et al.*, 2017).

Berdasarkan dengan hal diatas maka penelitian ini bertujuan untuk melihat kelarutan dari kokristal ticagrelor dengan menggunakan koformer sakarin yang diharapkan dapat meningkatkan kelarutan dengan menggunakan metode *solvent drop grinding*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ticagrelor dapat dibuat kokristal menggunakan koformer sakarin dengan metode *solvent drop grinding*?
2. Apakah kokristal ticagrelor dengan koformer sakarin dapat meningkatkan kelarutan ticagrelor menggunakan metode *solvent drop grinding*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui ticagrelor dapat dibuat menjadi kokristal menggunakan koformer sakarin dengan metode *solvent drop grinding*.
2. Untuk mengetahui peningkatan kelarutan kokristal ticagrelor menggunakan koformer sakarin dengan metode *solvent drop grinding*.

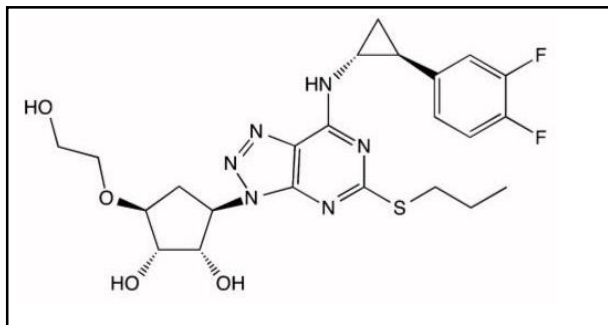
1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang kokristal ticagrelor menggunakan koformer sakarin dapat meningkatkan kelarutan ticagrelor dengan menggunakan metode *solvent drop grinding*.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ticagrelor

2.1.1 Sifat Fisiko Kimia



(Sumber: The Department Of Health and Social Care, 2021)

Gambar 1. Struktur Kimia Senyawa Ticagrelor

Rumus molekul : $C_{23}H_{28}F_2N_6O_4S$

Sinonim : (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[[[(1R,2S)-2-(3,4-Difluorofenil)siklopropil]amino]-5-(propylthio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyethoxy)-1,2-cyclopentane-1,2-diol.

Berat molekul : 522,6 g/mol.

Pemerian : Serbuk putih atau hampir putih sampai merah muda pucat.

Kelarutan : Praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam metanol, larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam heptan.

Bentuk ticagrelor yang tersedia di pasaran yaitu berbentuk padat dengan nama dagang seperti Brilinta®. Kelarutan dari ticagrelor hanya 3,5 µg/mL yang paling mudah diperoleh dengan metode kristalisasi ulang yang umum (Paul & Julie, 2014).

Ticagrelor adalah salah satu jenis obat antiplatelet antagonis P2Y₁₂ *nonthienopyridine* yang terbaru dengan klasifikasi menurut BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas IV, ticagrelor sebagai obat dengan kelarutan rendah dan permeabilitas yang rendah juga. Bioavailabilitas absolut dari ticagrelor yaitu berada dalam kisaran 30-42%. Metode kokristalisasi bahan aktif farmasetik dengan persetujuan analisis dari FDA (*Food dan Drug Administration*) adalah metode yang biasa digunakan dalam meningkatkan kelarutan bahan aktif farmasetika (Williams *et al.*, 2013).

2.1.2 Tinjauan Farmakologi

Ticagrelor adalah golongan antiplatelet *non-thienopyridine* dari *cyclopentyl triazolopyrimidines*. Mekanisme kerja ticagrelor yaitu ikatan pada reseptor P2Y₁₂ ditempat yang berbeda dengan golongan *thienopyridine* seperti clopidogrel atau prasugrel. Sehingga reseptor tersebut inaktif dan terjadi hambatan pada aktivasi ADP (*adenosine difosfat*) yang berperan dalam agregasi platelet tanpa harus dimetabolisme terlebih dahulu menjadi metabolit aktif (Cheng, 2012).

Selain itu juga ikatan yang terjadi dengan reseptor P2Y₁₂ oleh ticagrelor ini yaitu ikatan hidrogen yang lebih lemah. Pada golongan seperti *thienopyridine* dapat mengakibatkan adanya sifat ikatan yang reversibel oleh ticagrelor, ikatan yang reversibel ini menyebabkan ticagrelor mempunyai *offset* atau waktu yang diperlukan oleh obat untuk menjadi inaktif. Setelah obat dihentikan yang lebih cepat daripada golongan *thienopyridine* ticagrelor memiliki *onset* aksi yang cepat dan menunjukkan efek biologis yang lebih besar dibandingkan dengan clopidogrel (Ramaraj *et al.*, 2011).

2.1.3 Tinjauan Farmakokinetik

Pada ticagrelor ini ditinjau farmakokinetik nya dapat dibagi menjadi seperti berikut:

a. Absorpsi

Absorpsi ticagrelor memiliki *onset of action* sebesar 30 menit setelah penggunaan oral dan juga memiliki *duration of action* hingga 3-4 hari, sedangkan waktu untuk mencapai kadar puncak ticagrelor yaitu 1,5 jam (*range* 1-4 jam). Pembentukan metabolit utama dalam sirkulasi AR-C124910XX menjadi aktif terjadi dengan waktu 2,5 jam (*range* 1,5-5 jam). Ticagrelor ini memiliki bioavailabilitas 36% (*range* 30-42%) (Burgess *et al.*, 2012).

b. Distribusi

Volume distribusi ticagrelor yaitu sebanyak 88L. Ticagrelor dan metabolitnya banyak terikat dengan protein plasma (>99%) (Burgess *et al.*, 2012).

c. Metabolisme

Metabolisme ticagrelor terutama terjadi pada hati oleh sitokrom P450 enzim CYP3A4 dan eliminasi metabolitnya melalui sekresi bilier. Proses metabolisme dengan CYP3A4 maka penggunaan bersama dengan obat yang menghambat enzim CYP3A seperti ketokonazole, itrakonazole dan obat yang menginduksi enzim CYP3A seperti rifampisin dan dexamethason harus hati-hati (Burgess *et al.*, 2012).

d. Eksresi

Rute utama eliminasi ticagrelor adalah metabolisme hepatic ketika ticagrelor radiolabeled diberikan. Rekoveri atau penemuan kembali ticagrelor yaitu

sekitar 84% (58% pada feses dan 26% pada urin). Ticagrelor memiliki waktu paruh 7 jam dan metabolitnya mempunyai waktu paruh yaitu 9 jam (Burgess *et al.*, 2012).

2.1.4 Tinjauan Farmakodinamik

Pada ticagrelor ini ditinjau farmakodinamik nya dapat dibagi menjadi 5 yaitu sebagai berikut:

a. Indikasi

Ticagrelor digunakan untuk mengurangi kejadian kardiovaskular (kematian atau serangan jantung). Diakibatkan dari thrombosis pada pasien dengan sindrom koroner akut yaitu angina tidak stabil dan infark miokard, baik NSTEMI atau STEMI (Burgess *et al.*, 2012).

b. Dosis

Dosis awal pada penggunaan ticagrelor yaitu *loading dose* 180 mg, kemudian dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 90 mg dengan 2x sehari. Ticagrelor ditujukan untuk penggunaan bersama aspirin dengan dosis 75-100 mg. Penggunaan dosis aspirin yang tinggi (>100 mg) dapat menghambat sintesis prostaglandin vaskular sehingga mengurangi manfaat keseluruhan dari antagonis P2Y (Wijeyeratne *et al.*, 2012).

c. Kontraindikasi

Ticagrelor dikontraindikasikan untuk pasien seperti riwayat pendarahan intracranial dan pendarahan aktif. Ticagrelor juga dikontraindikasikan untuk pasien dengan riwayat tukak lambung, gangguan fungsi hati yang berat seperti angioedema (Burgess *et al.*, 2012).

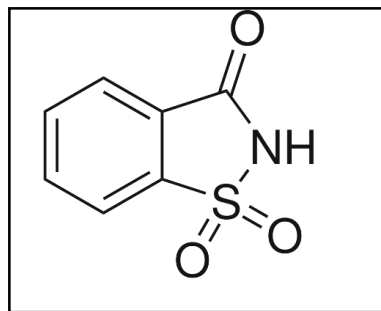
d. Efek Samping

Ticagrelor ini memiliki beberapa efek samping yang mungkin terjadi pada beberapa pasien. Efek samping dari ticagrelor ini seperti mual, dispnea, pusing, diare dan fibrilasi atrium (Burgess *et al.*, 2012).

e. Interaksi Obat

Penggunaan ticagrelor dengan bersamaan obat-obatan penghambat kuat CYP3A (ketokonazole, clarithromycin, telithromycin) dapat meningkatkan resiko dispnea serta pendarahan. Penggunaan ticagrelor bersamaan dengan obat-obatan penginduksi CYP3A (rifampisin, phenitoin, phenobarbital) dapat menurunkan efek ticagrelor. Selain itu, ticagrelor tidak direkomendasikan untuk diberikan bersamaan dengan obat simvastatin atau lovastatin karena dapat meningkatkan konsentrasi plasma dari kedua obat tersebut (Sulemen, 2013).

2.2 Sakarin



(Sumber: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020)

Gambar 2. Struktur Kimia Sakarin (Saccharin)

Rumus molekul	: $C_7H_5NO_3S$
Sinonim	: 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide.
Berat molekul	: 183,2 g/mol.
Pemerian	: Serbuk kristal putih, tidak berbau atau agak aromatik.

Kelarutan : Mudah larut dalam air dan etanol, sedikit larut dalam air dingin, larut dalam larutan encer alkali hidroksida dan karbonat.

Sakarin atau *saccharin* banyak digunakan dalam pembentukan kokristal. Sakarin mempunyai titik leleh pada suhu 226°-230°C. Sakarin biasa digunakan sebagai pemanis dengan konsentrasi pada 0,02%-0,5%. Stabilitas sakarin terjadi dekomposisi hanya pada suhu 125°C dalam pH yang terendah (Perry & Chilton, 1973).

2.3 Kelarutan

Kelarutan adalah salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting. Dalam derajat absorpsi obat dalam saluran cerna, obat-obat yang mempunyai kelarutan yang kecil dalam air sering menunjukkan bioavailabilitas yang rendah dan kecepatan disolusi bertindak sebagai tahap penentu pada proses absorpsi obat. Kelarutan merupakan kesetimbangan termodinamik bahan terlarut antara dua fase. Tingkat dari kelarutan dan disolusi merupakan faktor kunci dalam menentukan efektifitas dan aktivitas obat yang baik (Gozali *et al.*, 2012; Thakuria *et al.*, 2013).

Kelarutan didefinisikan sebagai jumlah 1 bagian bobot zat padat atau 1 bagian volume zat cair larut dalam bagian volume tertentu pelarut. Jika kelarutan dari suatu zat tidak diketahui dengan pasti maka kelarutannya dapat ditunjukkan dengan istilah berikut (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015):

Tabel 1. Istilah Perkiraan Kelarutan

Istilah kelarutan	Jumlah bagian pelarut yang diperlukan untuk melarutkan 1 bagian zat
Sangat mudah larut	Kurang dari 1 bagian
Mudah larut	1 sampai 10 bagian
Larut	10 sampai 30 bagian
Agak sukar larut	30 sampai 100 bagian
Sukar larut	100 sampai 1000 bagian
Sangat sukar larut	1000 sampai 10000 bagian
Praktis tidak larut	Lebih dari 10000 bagian

(Sumber: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015)

Kelarutan adalah hal yang sangat penting dalam penemuan obat. Bahan yang tidak dapat larut akan menjadi suatu masalah baru dan dapat menyebabkan hal-hal seperti berikut (Kerns & Carter, 2008):

- Absorpsi dan bioavailabilitas yang kurang setelah pemberian oral.
- Daya larut yang rendah dibandingkan dosis IV (intravena).
- Aktivitas yang rendah serta formulasi yang mahal.

2.4 Kokristal

Kokristal didefinisikan sebagai kompleks dari dua atau lebih senyawa yang saling terikat dalam suatu kisi kristal melalui ikatan nonkovalen biasanya ikatan hidrogen. Pada saat ini kokristal menjadi alternatif yang terus dikembangkan sebagai sediaan padat farmasi. Kokristal terbentuk antara suatu zat aktif obat dengan koformer yang memiliki ikatan hidrogen dengan zat aktif tersebut untuk membentuk sebuah kristal yang baru (Bakhtiar *et al.*, 2015).

Pembentukan kokristal dengan melibatkan penggabungan zat aktif obat dan molekul lain yang dapat diterima secara farmasi dalam sebuah kisi kristal. Bahan aktif obat yang digunakan dalam kokristalisasi agar dapat membentuk suatu

kokristal harus memiliki gugusan yang mampu berikatan secara nonkovalen dengan koformer (Mirza *et al.*, 2008).

Kokristal banyak memiliki keuntungan seperti memperbaiki beberapa profil yang dimiliki oleh suatu zat seperti kelarutan, bioavailabilitas dan stabilitas fisik. Keuntungan dari pembentukan kokristal lainnya seperti dapat memperbaiki sifat fisikokimia seperti kelarutan dan disolusi dari zat aktif yang sukar larut dalam air (Schultheiss & Ann, 2009).

2.4.1 Metode Pembentukan Kokristal

a. Metode Solvent Drop Grinding

Metode *Solvent Drop Grinding* merupakan salah satu metode yang digunakan dalam pembentukan kokristal yang mudah, murah dan bersifat ramah lingkungan. Metode ini modifikasi dari teknik penggilingan padat dimana dengan metode ini dua bahan bisa digiling dengan menambahkan sejumlah pelarut yang kecil (Sopyan *et al.*, 2016).

Metode *Solvent Drop Grinding* ini melibatkan penggilingan sejumlah stoikiometri dari bahan obat dan koformer dengan bantuan kecil cairan atau pelarut yang digunakan sebagai katalis. Kegunaan dari metode ini ditunjukkan pertama kali dalam konteks peningkatan laju kristalisasi bersama dalam suatu sistem yang melibatkan beberapa kokristal dari basa nitrogen, metode ini dapat digunakan untuk menyiapkan fase kokristal murni dengan waktu yang singkat. Secara singkatnya, metode ini dapat dilakukan dengan mencampurkan bahan aktif farmasi dengan koformer digerus secara manual menggunakan lumpang dan stamper dan

ditambahkan sejumlah kecil dari pelarut dalam proses pencampurannya (Kotak *et al.*, 2015).

b. Metode *Solvent Evaporation*

Metode *Solvent Evaporation* ini secara luas digunakan untuk pembuatan kokristal dibidang farmasi, metode ini salah satu metode yang paling konvensional dalam pembuatan kokristal. Pada metode ini semua bahan dicampur dengan pelarut kemudian diuapkan, selama tahap penguapan larutan molekul diharapkan menjadi berbagai reaksi ikatan hidrogen. Dalam pembentukan kokristal yang terdiri dari koformer dan bahan aktif, jika kelarutannya tidak sama maka yang kelarutannya lebih rendah yang akan mengendap. Suatu molekul harus mempunyai kemampuan untuk berinteraksi antar molekul untuk membentuk kokristal. Kelemahan utama dari metode penguapan yaitu sulit dilakukan jika dalam skala besar (Kotak *et al.*, 2015).

c. Metode *Hot Melt Extrusion*

Metode *Hot Melt Extrusion* dapat digunakan untuk menghasilkan kokristal yang digunakan pada skala pabrik dengan mengendalikan suhu dan deformasi geser. Keunggulan yang didapatkan dari metode ini yaitu prosesnya yang tidak memerlukan pelarut, pengerjaan hanya dalam langkah tunggal dan proses pengerjaan yang mudah diskalakan. Teknologi dalam metode ini berkembang pesat di bidang farmasi dengan parameter yang perlu diperhatikan yaitu seperti suhu, kecepatan putaran sekrup dan *feed rate* yang memiliki signifikan pada *output* kristal (Fernandes *et al.*, 2018).

d. Metode *Dry Grinding*

Metode *Dry Grinding* adalah salah satu alternatif proses pembentukan kokristal. Metode ini dilakukan dengan cara mencampurkan secara bersamaan bahan aktif farmasi (BAF) dan koformernya yang ekuivalen lalu digerus manual dengan lumpang dan stamper atau menggiling dengan mekanik menggunakan *Ball Mill* atau *Vibratory Mill*. Metode *dry grinding* ini biasanya tidak memerlukan pelarut pada prosesnya. Metode ini memiliki keuntungan lebih sederhana (Lu & Rohani, 2009)

2.4.2 Karakterisasi Kokristal

a. *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Differential Scanning Calorimetry (DSC) merupakan suatu analisis yang melibatkan pengukuran aliran panas (*heat flow*) yaitu aliran energi termal yang diterima oleh sampel (endotermik) atau dilepaskan oleh sampel (eksotermik) sebagai fungsi dari waktu atau temperatur sistem. DSC merupakan metode karakteristik yang digunakan untuk menganalisis sifat termal suatu polimer, kopolimer, campuran polimer dan komposit. Pada alat DSC ini ada deprogram dalam rentang suhu 30-200°C dengan kecepatan pemanasan 10°C per menit. Perbedaan pada suhu fase transisi seperti titik lebur dapat menunjukkan adanya senyawa molekul atau kokristal baru (Gozali *et al.*, 2012).

b. *X-Ray Diffractions* (XRD)

Pada prinsip dasar difraksi sinar X ini yaitu berkas sinar X monokromatis yang terdifraksi dalam berbagai arah bila jatuh pada hablur yang berotasi atau serbuk hablur yang berorientasi acak. Difraksi sinar X adalah alat yang digunakan untuk mengkarakterisasi suatu struktur kristal, ukuran kristal dari suatu bahan

padat. Jika suatu cahaya dibiarkan mengenai suatu permukaan yang terdiri dari suatu seri lempengan atau garis-garis satu sama lainnya berjarak kurang lebih sama dengan panjang gelombang cahaya tersebut maka berkas cahaya akan didifraksikan dan berbagai radiasinya akan didispersikan menjadi suatu seri dari spektrum. Metode ini biasanya digunakan untuk identifikasi dan karakterisasi pada fase padat, difraksi sinar X ini metode pilihan untuk mengidentifikasi bentuk polimorfis yang berbeda pada suatu senyawa (Dewi *et al.*, 2014).

c. *Fourier Transform-Infra Red* (FT-IR)

Fourier Transform-Infra Red (FT-IR) adalah suatu alat yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi sampel yang tidak diketahui, menentukan kualitas sampel, serta menentukan jumlah komponen dalam suatu campuran. Pada FT-IR ini adanya perubahan bentuk spektrum serapan dapat dilihat dengan membandingkan antara spektrum serapan masing-masing zat obat dan koformer dengan kokristal yang dihasilkan yang dapat menyebabkan perubahan spektrum serapan adalah adanya ikatan hidrogen pada kokristal (Erlianti *et al.*, 2015).

Pada FT-IR ini daerah inframerah dapat dibagi menjadi 3 sub daerah yaitu sebagai berikut (Roni *et al.*, 2011):

1. Sub daerah IR dekat (λ 780 nm - 2,5 μ m atau ν 14290 - 4000 cm^{-1})
2. Sub daerah IR sedang (λ 2,5 μ m - 15 μ m atau ν 4000 - 666 cm^{-1})
3. Sub daerah IR jauh (λ 15 μ m - 50 μ m atau ν 666 - 200 $^{-1}$)

FT-IR dapat digunakan sebagai karakterisasi interaksi obat dan koformer di dalam kokristal. Interaksi dari radiasi elektromagnetik dengan resonansi vibrasi atau rotasi dalam struktur molekul yaitu mekanisme kerja alat. Hal yang dapat menyebabkan perubahan spektrum serapan yaitu munculnya ikatan hidrogen pada

kokristal, terutama pada konfirmasi dari kokristal yang dihasilkan dimana ikatan hidrogen pada gugus karbonil akan memperpanjang ikatan C=O, akibatnya kekuatan ikatan C=O dapat berkurang sehingga menyebabkan pita vibrasinya muncul pada frekuensi yang lebih rendah (Roni *et al.*, 2011).

d. *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Scanning Electron Microscopy (SEM) merupakan suatu instrumen yang dapat digunakan untuk karakteristik mikroskopik atau analisis morfologi dari kokristal. Penerimaan signal dari berkas elektron dan interaksi sampel akan mempengaruhi gambar yang dibentuk dalam SEM. Dalam penggunaannya SEM ini memiliki keuntungan yaitu dapat menghasilkan perbesaran >100.000 kali lalu memiliki kedalaman pengamatan pada permukaan yang lebih besar hingga 100 kali (Zhou *et al.*, 2007).

2.4.3 Disolusi

Disolusi atau pelarutan merupakan salah satu proses dimana suatu zat padat menjadi terlarut dalam medium pelarutannya yang dikontrol dengan afinitas antara zat padat dengan medium. Disolusi adalah salah satu cara pendekatan untuk dapat meramalkan ketersediaan hayati obat didalam tubuh. Laju disolusi adalah tahapan yang menentukan laju absorpsi, apapun faktor yang mempengaruhi laju disolusi juga dapat mempengaruhi laju absorpsi (Ansel, 1990).

Faktor-faktor dibawah ini dapat mempengaruhi dari disolusi yaitu sebagai berikut (Martin, 1993):

- a. Ukuran partikel yang solut, semakin kecil ukuran partikel maka semakin besar luas permukaannya sehingga hasilnya akan meningkatkan laju disolusi.

- b. Kondisi pada permukaan partikel, absorpsi gas pada permukaan serbuk partikel dapat mencegah pembahasan dan mengurangi laju disolusi.
- c. Viskositas pelarut, pelarut yang memiliki viskositas yang tinggi maka laju difusi molekul terlarut dari permukaan partikel ke pertengahan bulk dikurangi serta laju disolusi mungkin terpengaruhi.
- d. Suhu meningkatkan energi kinetik pelarut dan molekul terlarut, mengurangi viskositas dan mempercepat proses difusi.
- e. Kelarutan zat aktif.

Ada beberapa metode resmi untuk melakukan uji disolusi yaitu sebagai berikut (Shargel & Andrew, 2005):

1. Metode *Rotating Basket* (Alat 1)

Metode ini terdiri dari keranjang silindrik dimana ditahan oleh tangkai motor. Keranjang akan menahan cuplikan dan berputar dalam suatu labu bulat yang berisi media pelarutan. Keseluruhan labu tercelup dalam suatu wadah yang bersuhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap.

2. Metode *Paddle* (Alat 2)

Metode *paddle* terdiri dengan suatu dayung yang dilapisi khusus yang berfungsi sebagai memperkecil tubulensi yang disebabkan oleh pengadukan. Dayung yang diikat secara vertikal ke suatu motor yang berputar dengan kecepatan yang terkendali. Sediaan akan dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum dayung mulai berputar.

Salah satu parameter yang digunakan pada evaluasi uji disolusi yaitu efisiensi disolusi (*Dissolution Efficiency/DE*). Efisiensi disolusi ditentukan dengan

cara menghitung luas area dibawah kurva disolusi pada waktu (t) diukur dengan metode trapesium dan luas segi empat yang diartikan 100% obat terdisolusi diwaktu yang sama. Semakin tinggi efisiensi disolusi maka bioavailabilitas obat semakin baik (Junior *et al.*, 2014).

Untuk mengetahui perhitungan efisiensi disolusi (*dissolution efficiency*) dapat dihitung menggunakan persamaan berikut (Junior *et al.*, 2014):

$$DE_t (\%) = \int_0^t \frac{y \cdot dt}{y_{100} \cdot t} \times 100\%$$

Keterangan dari perhitungan efisiensi disolusi:

$y \cdot dt$ = Luas dibawah kurva pada waktu t

$y_{100} \cdot t$ = Luas bidang pada kurva yang menunjukkan 100% obat terlarut pada waktu (t)

2.4.4 Kinetika Pelepasan Obat

Mekanisme dan kinetika pelepasan dari ticagrelor dalam tablet di dalam tubuh dapat dilakukan dengan cara memplotkan hasil disolusi dengan persamaan kinetika orde nol, orde satu, model higuchi serta model *korsmeyer-peppas*.

Tabel 2. Rumus Perhitungan Kinetika Obat

Persamaan	$y = a + b\lambda$
Orde nol	$Q_t = Q_0 + K_0 \cdot t$
Orde satu	$\ln Q_t/Q_0 = k_1 t$
Model higuchi	$Q_t/Q_0 = K_H \cdot t^{1/2}$
Model <i>korsmeyer-peppas</i>	$\ln Q_t/Q_0 = n \ln t + \ln k$

(Sumber: Koester *et al.*, 2004)

Keterangan dari rumusan diatas adalah sebagai berikut:

Q_t = jumlah obat terlarut pada waktunya

Q_0 = jumlah awal obat dalam larutan

K_0, K_H, K = konstanta pelepasan obat

t = waktu (menit)

n = eksponen pelepasan

1. Orde nol

Suatu sistem dimana kecepatan pelepasan zat aktif yang konstan dari waktu ke waktu tanpa dipengaruhi oleh konsentrasi dari zat aktif.

2. Orde satu

Kinetika pada orde satu menggambarkan sistem pelepasan zat aktif bergantung pada konsentrasi zat aktif didalamnya.

3. Model Higuchi

Pelepasan obat suatu matriks yang tidak larut berbanding langsung pada akar waktu dapat diartikan sebagai pelepasan zat aktif dipengaruhi oleh waktu.

4. Model Korsmeyer-Peppas

Pada persamaan ini harus diperhatikan nilai n atau eksponen pelepasan yang menggambarkan mekanisme pelepasan.

2.5 Koformer

Agan kokristal sering disebut juga koformer *Co-Crystal Former* (CCF). Koformer kokristal dalam upaya peningkatan kelarutan obat yang harus memiliki sifat seperti tidak toksik dan inert secara farmakologi, dapat mudah larut dalam air, mampu berikatan secara nonkovalen contohnya seperti ikatan hidrogen, mampu meningkatkan kelarutan obat dalam air, kompatibel secara kimia dengan obat serta tidak membentuk ikatan kompleks dengan obat (Mirza *et al.*, 2008).

Beberapa cara untuk menemukan bentuk kokristal antara *active pharmaceutical ingredient* (API) dan koformer. Pemilihan koformer juga terbatas hanya yang ditetapkan oleh FDA (*Food and Drug Administration*) yang mempunyai fleksibilitas yang terbatas dan hanya mengandung karbon, hidrogen, oksigen atau nitrogen dalam gugus fungsionalnya (Alatas *et al.*, 2020).

BAB III. METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari - Juni 2023 di Laboratorium Penelitian Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia (UPERTIS), Laboratorium Sediaan Padat Fakultas Farmasi Universitas Andalas (UNAND), Laboratorium FMIPA Universitas Negeri Padang (UNP), Laboratorium SEM Teknik Mesin ITS.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Alat yang akan digunakan pada penelitian ini yaitu Timbangan Digital Analitik (PrecisaXB 220A), Lumpang, Stamper, SEM (*Scanning Electron Microscopy*) (Hitachi Flexsem 1000), Difraktometer Sinar-X (XRD) (X'Pert Pro PANalytical), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) (Shimadzu DSC-60 plus), Spektrofotometer FT-IR (*Fourier Transformasi-Infra Red*) (Perkin Elmer, USA), *Orbital Shaker* (Amtast AMT-M10), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) (Shimadzu DSC-60 plus), alat uji disolusi (Copley, Scientific Type NE4-COPD), spuit injeksi 10 ml, *syringe filter*, erlemeyer, peralatan gelas standar laboratorium, pipet mikro dan alat-alat penunjang penelitian.

3.2.2 Bahan

Bahan yang akan digunakan untuk penelitian ini yaitu bahan baku ticagrelor (Astrazanecca), etanol 96% (Novalindo), sakarin (Nitra Kimia), tween 80 (Nitra Kimia) dan aquadest (Novalindo).

3.3 Prosedur Penelitian

3.3.1 Pemeriksaan Bahan Baku

Pemeriksaan bahan yaitu bahan aktif ticagrelor dengan koformer sakarin. Pemeriksaan bahan meliputi pemeriksaan pemerian dari setiap bahan.

3.3.2 Formula Kokristal Ticagrelor dengan Koformer Sakarin

Kokristal Ticagrelor dengan koformer sakarin dibuat dengan metode *solvent drop grinding* dengan perbandingan 0,0023 mol : 0,0023 mol.

Tabel 3. Perhitungan Ticagrelor - Sakarin

Bahan	Perhitungan bahan
Ticagrelor	$0,0023 \text{ mol} \times 522,6 \text{ g/mol} = 1,2019 \text{ g}$
Sakarin	$0,0023 \text{ mol} \times 183,2 \text{ g/mol} = 0,4213 \text{ g}$
Total	1,6232 g

3.3.3 Pembuatan Kokristal Ticagrelor dengan Metode *Solvent Drop Grinding*

Ditimbang ticagrelor dengan sakarin masing-masing dengan perbandingan 0,0023 mol : 0,0023 mol yaitu sebanyak 1,2019 gram : 0,4213 gram. Ticagrelor dengan sakarin dicampurkan lalu ditetesi dengan etanol 96% digerus dengan lumpang dan stamper sampai homogen. Hasil penggilingan yang diperoleh nanti disimpan pada wadah tertutup rapat dalam desikator (Hashib *et al.*, 2015).

3.3.4 Perolehan Kembali Kokristal Ticagrelor

3.3.4.1 Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Ticagrelor

Dibuat larutan induk dengan konsentrasi 500 µg/ml dengan cara melarutkan 25 mg ticagrelor ditetesi terlebih dahulu dengan etanol 96% sampai larut lalu dicukupkan volume dengan air suling bebas CO₂ sampai 50 ml di dalam labu ukur 50 ml. Dari larutan induk dipipet 10 ml ke dalam labu ukur 50 ml dan dicukupkan dengan air suling bebas CO₂ sampai tanda batas kocok homogen didapatkan

konsentrasi 100 µg/ml. Dari larutan 100 µg/ml dipipet 10 ml ke dalam labu ukur 50 ml, didapatkan konsentrasi 20 µg/ml. Diukur serapannya pada panjang gelombang serapan maksimum antara 200-400 nm sampai diperoleh panjang gelombang serapan maksimum ticagrelor (Rao *et al.*, 2010).

3.3.4.2 Pembuatan Kurva Kalibrasi

Dibuat seri larutan ticagrelor dalam larutan etanol 96%, dengan cara 25 mg ticagrelor dilarutkan dalam labu ukur 50 ml dan cukupkan volume dengan etanol 96% sampai tanda batas didapatkan 500 µg/ml. Dibuat berbagai konsentrasi 5; 10; 15; 20; 25; 30 µg/ml dengan cara dipipet sebanyak 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6 ml dari larutan konsentrasi 500 µg/ml dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml dan dicukupkan dengan air suling bebas CO₂ hingga tanda batas. Kemudian diukur serapan masing-masing larutan pada panjang gelombang serapan maksimum ticagrelor. Lalu ditentukan persamaan kurva kalibrasi dengan menggunakan regresi linear (Rao *et al.*, 2010).

3.3.4.3 Perolehan Kembali Kokristal

Serbuk kokristal ticagrelor-sakarín ditimbang setara dengan 25 mg ticagrelor. Serbuk dimasukkan ke dalam labu ukur, dilarutkan dengan 50 ml etanol 96%. Dicukupkan volume sampai tanda batas sehingga didapatkan konsentrasi 500 µg/ml. Kemudian dari larutan tersebut diambil 0,4 ml dimasukkan kedalam labu ukur 10 ml dan dicukupkan volume sampai tanda batas didapatkan konsentrasi 20 µg/ml lalu diukur serapan maksimum larutan tersebut pada panjang gelombang serapan maksimum. Kadar ticagrelor dalam serbuk dan kokristal ticagrelor-sakarín ditentukan menggunakan persamaan kurva kalibrasi dengan menggunakan regresi linear dan perolehan kembali (Rao *et al.*, 2010).

3.3.5 Penentuan Uji Kelarutan

3.3.5.1 Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Ticagrelor

Dibuat larutan induk dengan konsentrasi 500 µg/ml dengan cara melarutkan 25 mg ticagrelor ditetesi terlebih dahulu dengan etanol 96% sampai larut lalu dicukupkan volume dengan air suling bebas CO₂ sampai 50 ml di dalam labu ukur 50 ml. Dari larutan induk dipipet 10 ml ke dalam labu ukur 50 ml dan dicukupkan dengan air suling bebas CO₂ sampai tanda batas kocok homogen didapatkan konsentrasi 100 µg/ml. Dari larutan 100 µg/ml dipipet 10 ml ke dalam labu ukur 50 ml, didapatkan konsentrasi 20 µg/ml. Diukur serapannya pada panjang gelombang serapan maksimum antara 200-400 nm sampai diperoleh panjang gelombang serapan maksimum ticagrelor (Rao *et al.*, 2010).

3.3.5.2 Pembuatan Kurva Kalibrasi

Dibuat seri larutan ticagrelor, dengan ditetesi ticagrelor terlebih dahulu dengan etanol 96% lalu dicukupkan volume dengan air suling bebas CO₂ sampai tanda batas dengan berbagai konsentrasi 20; 30; 40; 50; 60 µg/ml. Dengan cara dipipet sebanyak 0,4; 0,6; 0,8; 1; 1,2 ml dari larutan konsentrasi 500 µg/ml masukkan ke dalam labu ukur 10 ml dan cukupkan dengan air suling bebas CO₂ hingga tanda batas. Kemudian diukur serapan masing-masing larutan pada panjang gelombang serapan maksimum ticagrelor. Lalu tentukan persamaan kurva kalibrasi dengan menggunakan regresi linear (Rao *et al.*, 2010).

3.3.5.3 Uji Kelarutan

Kelarutan dilakukan pada ticagrelor murni dan kokristal ticagrelor-sakarin yang dibuat menjadi larutan jenuh dengan menggunakan air suling bebas CO₂. Masing-masing ditimbang setara 25 mg ticagrelor dengan cara timbang ticagrelor

murni 25 mg dan kokristal ticagrelor 0,021 g masing-masing dimasukkan dalam erlenmeyer 100 ml, kemudian tambahkan air suling bebas CO₂ sampai tanda batas. Pengujian dilakukan selama 24 jam menggunakan alat *orbital shaker* dalam suhu ruang. Setelah itu sampel disaring dan dihitung kadar ticagrelor terlarut dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang serapan maksimum (Rao *et al.*, 2010).

3.3.6 Karakterisasi dengan Differential Scanning Calory (DSC)

Analisis termal sampel dilakukan dengan menggunakan alat DSC. Sampel sejumlah 3 mg diletakkan pada panci aluminium yang tertutup. Alat DSC ini diprogram dengan rentang suhu 50-300°C dengan kecepatan pemanasan 10°C per menit. Analisis ini akan memperlihatkan sifat termal ticagrelor, sakarin dan kokristal ticagrelor-sakarin (Ghozali, 2014).

3.3.7 Difraksi Sinar-X atau X-Ray Diffraction (XRD)

Analisis dilakukan terhadap ticagrelor murni, sakarin murni dan kokristal ticagrelor-sakarin. Pada analisis difraksi sinar-X serbuk sampel dilakukan pada suhu ruang dengan menggunakan alat tipe difraktometer. Kondisi pengukuran yaitu target logam Cu, filter *ka*, voltase 40 kV, arus 30 mA, analisis pengukuran pada rentang 2 theta 5 - 50°. Sampel diletakkan pada sampel holder (kaca) dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel (Octavia *et al.*, 2015).

3.3.8 Analisis dengan Spektrofotometri Infra Merah (FT-IR)

Uji dilakukan terhadap senyawa tunggal ticagrelor murni, sakarin murni dan kokristal ticagrelor-sakarin. Sekitar 1-2 mg serbuk sampel dicampurkan dengan 10 mg KBr di dalam lumpang kemudian digerus hingga homogen lalu dipindahkan

kecetakan *die* dan sampel tersebut kemudian dikempa ke dalam suatu cakram pada kondisi hampa udara dengan tekanan 800 kPa. Spektrum serapan maksimum direkam pada bilangan gelombang 400-4000 cm^{-1} , lalu diambil spektrum serapan IR sampel. Analisis ini akan memperlihatkan spektra yang menggambarkan gugus fungsional dari senyawa tunggal ticagrelor, sakarin dan kokristal ticagrelor-sakarin (Octavia *et al.*, 2015).

3.3.9 Analisis dengan Scanning Electron Microscopy (SEM)

Analisis ini dilakukan pada sebuah pistol elektron memproduksi sinar elektron yang dipercepat dengan anoda. Lensa magnetik memfokuskan elektron menuju ke sampel. Sinar elektron yang terfokus memindai atau *scan* keseluruhan sampel dengan diarahkan oleh koil pemindai. Ketika elektron mengenai sampel maka sampel akan mengeluarkan elektron baru yang akan diterima oleh detektor dan dikirim ke monitor (CRT). Analisis ini akan memperlihatkan morfologi bentuk partikel ticagrelor murni, sakarin murni dan kokristal ticagrelor-sakarin (Zhou *et al.*, 2007).

3.3.10 Penentuan Uji Disolusi

3.3.10.1 Pembuatan Larutan Medium Disolusi

Dimasukkan 2 gram tween 80 dalam labu ukur, dilarutkan dengan 1000 ml aquades sampai tanda batas, dikocok hingga homogen (The Department Of Health and Social Care, 2021).

3.3.10.2 Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Ticagrelor dalam Larutan Medium Disolusi

Larutan dibuat dengan konsentrasi 500 µg/ml, dengan cara melarutkan 25 mg ticagrelor dalam 50 ml larutan medium disolusi di dalam labu ukur 50 ml. Kemudian dari larutan tersebut dipipet 10 ml menggunakan pipet ukur masukkan kedalam labu ukur 50 ml dilarutkan dengan larutan medium disolusi cukupkan sampai tanda batas labu ukur hingga didapatkan konsentrasi 100 µg/ml. Dari larutan 100 µg/ml dipipet 10 ml ke dalam labu ukur 50 ml, didapatkan konsentrasi 20 µg/ml. Diukur serapannya pada panjang gelombang serapan maksimum antara 200-400 nm sampai diperoleh panjang gelombang serapan maksimum ticagrelor (Mohammed & Ghareeb, 2018).

3.3.10.3 Pembuatan Kurva Kalibrasi Ticagrelor dalam Larutan Medium Disolusi

Dibuat seri larutan ticagrelor dalam larutan medium disolusi dengan berbagai konsentrasi 5; 10; 15; 20; 25 µg/ml. Dengan cara dipipet sebanyak 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5 ml dari larutan konsentrasi 500 µg/ml masukkan kedalam labu ukur 10 ml dan cukupkan dengan larutan medium disolusi hingga tanda batas. Kemudian diukur serapan masing-masing larutan pada panjang gelombang serapan maksimum ticagrelor lalu tentukan persamaan kurva kalibrasi dengan menggunakan regresi linear (Mohammed & Ghareeb, 2018).

3.3.11 Uji Disolusi

Uji disolusi ticagrelor murni dan kokristal ticagrelor-sakarin dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung pada suhu 37°C dengan kecepatan 75 ± 2 rpm selama 60 menit. Uji disolusi dilakukan pada medium larutan

disolusi dalam 900 ml. Ditimbang kokristal setara dengan 90 mg ticagrelor dimasukkan kedalam wadah disolusi yang diputar dengan kecepatan 75 ± 2 rpm. Proses pengambilannya cuplikan sampel dilakukan pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45 dan 60 menit sebanyak 5 ml dan disaring melalui 0,45-mm filter milipori. Setelah pencuplikan sampel dilakukan penggantian medium disolusi, yaitu dengan mengganti dengan 5 ml medium disolusi segar ke dalam wadah disolusi. Masing-masing cuplikan kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang serapan maksimum yang diperoleh (The Department Of Health and Social Care, 2021).

Dilakukan evaluasi uji disolusi yaitu efisiensi disolusi. Efisiensi disolusi digunakan untuk membandingkan jumlah zat aktif dalam medium disolusi dari ticagrelor murni dan kokristal ticagrelor. Perhitungan yang digunakan untuk efisiensi disolusi adalah $DE_t (\%) = \int_0^t \frac{y \cdot dt}{y_{100 \cdot t}} \times 100\%$ (Junior *et al.*, 2014).

3.3.12 Analisa Kinetika Pelepasan Obat

Untuk mengetahui mekanisme dan kinetika pelepasan ticagrelor dengan menggunakan persamaan kinetika orde nol, kinetika orde satu, Higuchi, dan *korsmeyer-peppas*.

a. Kinetika orde nol

Persamaan garis lurus dapat dibentuk untuk pelepasan orde nol dengan cara memplotkan presentase jumlah obat yang dilepaskan sebagai fungsi waktu. Rumus perhitungan pada kinetika orde nol yaitu $Q_t = Q_0 + K_0 \cdot t$.

b. Kinetika orde satu

Persamaan garis lurus dapat dibentuk untuk pelepasan orde satu dengan cara memplotkan $\ln$ presentase jumlah obat yang tersisa sebagai fungsi waktu.

Rumus perhitungan pada kinetika orde satu yaitu $\ln Q_t/Q_0 = k_1 t$.

c. Kinetika model higuchi

Persamaan garis lurus dapat dibentuk untuk pelepasan model higuchi dengan cara memplotkan presentase jumlah obat yang dilepas sebagai fungsi akar waktu.

Rumus perhitungan pada kinetika model higuchi yaitu $Q_1/Q_0 = K_H \cdot t^{1/2}$.

d. Kinetika model *korsmeyer-peppas*

Persamaan garis lurus dapat dibentuk untuk pelepasan model *korsmeyer-peppas* dengan cara memplotkan $\ln$ presentase jumlah obat yang dilepaskan sebagai fungsi $\ln$ waktu. Rumus perhitungan pada kinetika model *korsmeyer-peppas* yaitu $\ln Q_t/Q_0 = n \ln t + \ln k$.

Untuk menentukan kinetika pelepasan suatu obat dapat dilihat dari harga R^2 dari persamaan regresi linear yang didapatkan dari masing-masing sampel. Apabila R^2 mendekati satu maka dianggap kinetiknya mengikut pelepasan dari persamaan regresi dari orde yang bersangkutan (Wicaksono *et al.*, 2005).

DAFTAR PUSTAKA

- Alatas, F. 2013. Co-crystal Formation between Didanosine and Two Aromatic Acid. *Int J Pharm Pharm Sci.* 5, 3.
- Alatas, F., Azizsidiq, F. A., Sutarna, T. H., Ratih, H. & Soewandhi, S. N. 2020. Perbaikan Kelarutan Albendazol Melalui Pembentukan Kristal Multikomponen dengan Asam Malat. *Galenica J Pharm.* 6(1), 114-23.
- Ansel, C. 1990. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Jakarta: UI Press.
- Bakhtiar, A., Gaesari, S. R. & Zaini, E. 2015. Pembentukan Kokristal Katekin dengan Nikotinamida. *J Farm Sains dan Terapi.* 2, 2.
- Basavoju, S., Boström, D. & Velaga, S. P. 2007. Indomethacin-Saccharin Cocrystal: Design, Synthesis and Preliminary Pharmaceutical Characterization. *Pharmaceutical Research.* 23(30), 530-541.
- Budiman, A., Husni, P. & Shafira, A. Q. 2019. The Development of Glibenclamide-Saccharin Cocrystal Tablet Formulations to Increase The Dissolution Rate of The Drug. *International Journal of Applied Pharmaceutics.* 11(4), 360-362.
- Burgess, S. Mallard, T. A. & Juergens, C. F. 2012. Review of Ticagrelor in The Management of Acute Coronary Syndromes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 8(10), 1315-25.
- Cheng, J. 2012. Ticagrelor: Oral Reversible P2Y₁₂ Receptor Antagonist for The Management of Acute Coronary Syndromes. *J. clinthera.* 34(6), 1209-20.
- Dewi, R., Krisman, K. & Fauziana. 2014. Karakterisasi Mikrostruktur Material Feroelektrik Ba_{0.8}Sr_{0.2}TiO₃ (BST) dengan Variasi Suhu Annealing. *Jurnal Fisika Indonesia UGM.* XVIII, 70-72.
- Erlianti, R., Darusalam, F. & Herawati, D. 2015. Praperlakuan Bahan Baku Glimepirid Melalui Metode Kokristalisasi Untuk Meningkatkan Kelarutan dan Laju Disolusi. *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba.* 3, 671-680.
- Fernandes, G. J., Rathnanand, M. & Kulkarni, V. 2018. Mechanochemical Synthesis of Carvedilol Cocrystals Utilizing Hot Melt Extrusion Technology. *J Pharm Innov.* 1, 9.
- Ghozali. 2014. *Aplikasi Analisis Multivariate dengan Program SPSS*. Semarang: Badan Penerbit UNDIP.
- Gozali, D., Dewi, R. & Priyanka, U. 2012. *Formulasi dan Uji Stabilitas Mikroemulsi Ketokonazol sebagai Antijamur Candida albicans dan Tricophyton mentagrophytes*. Jatinangor: Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran.
- Hashib, S. A., Anuar, N., Jamburi, N., Ahmad, N. F. & Rahim, S. A. 2015. Screening for Ibuprofen-Saccharin Co-Crystal Formulation In Wet Milling. *Applies Mechanics and Materials.* 755, 1002-1006.

- Inam, M., Wu, J., Shen, J., Phan, C. U., Tang, G. & Hu, X. 2018. Preparation and Characterization of Novel Pharmaceutical Co-Crystals: Ticagrelor with Nicotinamide. *Crystals*. 8, 336.
- Jessica, A., Agustina, A., Fitriani, L. & Zaini, E. 2022. Pembentukan dan Karakterisasi Multikomponen Kristal Aseklufenak–Asam Suksinat dengan Metode Solvent Drop Grinding. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*. 09, No. Suplemen.
- Junior, A. Barbosa, I. S., Santos, V. L., Silva, R. L. & Junior, E. C. 2014. Test of Dissolution and Comparison of In Vitro Dissolution Profiles of Coated Ranitidine Tablets Marketed in Bahia, Brazil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 50 (1).
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2015. *Farmakope Indonesia, Edisi V*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020. *Farmakope Indonesia, Edisi VI*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kerns, E. & Carter, G. 2008. *In Vitro Solubility Assays in Drug discovery*. USA: Wyeth Research.
- Koester, L. S., Ortega, G. G., Mayorga, P. & Bassani, V. L. 2004. Mathematical Evaluation of In Vitro Release Profiles of HPMC Matrix Tablet Containing Carbamazepine Associated to β -cyclodextrin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 58(1), 177-179.
- Kotak, U., Prajapati, V., Solanki, H., Jani, G. & Jha, P. 2015. Co-crystallization Technique Its Rationale and Recent Progress. *World J Pharm Pharm Sci*. 4(4), 1484–508.
- Lu, J. & Rohani, S. 2009. Preparation and Characterization of Theophylline–Nicotinamide Cocystal. *Organic Process Research & Development*. 13(6) 1269-1275.
- Martin, A. 1993. *Farmasi Fisika edisi Ketiga*. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Martin, A. & Cammarata, A. 1990. *Physical Pharmacy 1st and 2nd edition*. Philadelphia: Lea and Fabriger.
- Mirza, S., Miroshnyk, I., Heinamaki, J. & Ylirussi, J. 2008. Co-crystal: An Emerging Approach for Enhancing Properties of Pharmaceutical Solid. *Journal Dosis Farmaseuttinen Aikakauskirja*. 24, 90-96.
- Mohammed, I. & Ghareeb, M. 2018. Investigation of Solubility Enhancement Approach of Ticagrelor. *Iraqi J Pharm Sci*. 27(1).
- Muzaffar, M. 2020. Prediksi Kelarutan dan Laju Disolusi Pada Pembentukan Kokristal APMS-Sakarin dengan Metode Penguapan Pelarut. *Skripsi*. Surabaya: Universitas Airlangga.

- Myz, S. A., Shakhtshneider, T. P., Fucke, K., Fedotov, A. P., Boldyreva, E. V. & Boldyrev, V. V. 2009. Synthesis of Cocrystals of Meloxicam with Carboxylic Acids by Grinding. *Mendeleev Commun.* 19(5), 272–4.
- Octavia, M. D., Halim, A. & Afrinda, M. 2015. Karakterisasi Kompleks Inklusi Simvastatin- β -Siklodekstrin. *Jurnal Farmasi Higea*. 7, 1.
- Pagire, S. K., Jadav, N., Vangala, V. R. & Whiteside, B. 2017. Thermodynamic Investigation of Carbamazepine-Saccharin Co-crystal Polymorphs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 106, 2009-2014.
- Paul, P. & Julie, H. 2014. Ticagrelor: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Efficacy, and Safety. *Journal Pharmacotherapy*. 34, 10.
- Perry, R. & Chilton, C. 1973. *Chemical Engineers Handbook*, 5th ed. Kogakusha: Mc. Grawhill.
- Rachmaniar, R., Warya. S. & Nurgeofani, P. 2023. Karakterisasi Kokristal Krud Mangostin (*Garcinia mangostana*, L.) Hasil Metode Liquid Assisted Grinding Menggunakan Koformer Asam Sitrat. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi Indonesia*. XII(1).
- Ramaraj, R., Movahed, M. R. & Hashemzadeh, M. 2011. Novel Antiplatelet Agent Ticagrelor In The Management of Acute Coronary Syndrome. *J Interv Cardiol*. 24(3), 199-207.
- Rao, K. S., Anand, S. & Venkateswarlu, P. 2010. Adsorption of Cadmium (II) Ions From Aqueous Solution by *Tectona grandis* L.f. (Teak Leaves Powder). *Bioresources*. 5(1), 438-454.
- Roni, M. A., Dipu, M. H., Kibria, G., Rahman, F., Rony, M. D. R. & Jalil, R. 2011. Dissolution Enhancement of Poorly Soluble Carbamazepine By Using. *Ijpsr*. 2(1), 49-57.
- Schultheiss, N. & Ann, N. 2009. Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties. *Journal Crystal and Growth Design*. 9(6), 2950-2967.
- Shargel, L. & Andrew, B. 2005. *Applied Biopharmaceutics and Pharmaceutics 3rd Edition*. New York: Appleton & Lange.
- Sopyan, I., Fudholi, A. & Muchtaridi, M. 2016. A Novel of Cocrystalization to Improve Solubility and Dissolution rate of Simvastatin. *Int J PharmTech Res*. 9(6), 483–91.
- Sulemen, B. 2013. Rasional Tentang Kajian Obat Baru, Ticagrelor: Antagonis P2Y₁₂. *Medikamen*. 20, 1411-8750.
- Thakuria, R., Deloria, A., Jonesa, W., Lipertb, M. P., Royb, L. & Hornedo, N. R. 2013. *Pharmaceutical Cocrystals and Poorly Soluble Drugs*. US: Elsevier.
- The Department Of Health and Social Care. 2021. *British Pharmacopoeia 2022 Volume II*. London: The Stationery Office.

- The Department Of Health and Social Care. 2021. *British Pharmacopoeia 2022 Volume III*. London: The Stationery Office.
- Tomaszewska, I., Karki, S., Shur, J., Price, R. & Fotaki, N. 2013. Pharmaceutical Characterisation and Evaluation of Cocrystals: Importance of In Vitro Dissolution Conditions and Type of Coformer. *Int J Pharm.* 453(2), 380.
- Weyna, D. R., Shattock, T., Vishweshwar, P. & Zaworotko M. J. 2009. Synthesis and Structural Characterization of Cocrystals and Pharmaceutical Cocrystals: Mechanochemistry vs Slow Evaporation from Solution. *Journal Cryst Growth.* 9(2), 1106–23.
- Wicaksono, Y., Hendradi, E. & Radjaram, A. 2005. *Analisis Proses Lepas Lambat Na diklofenak dari Tablet Matrik Berbasis Etilselulosa-Pliviniipirolidon K-30*. Surabaya: Univeristas Airlangga.
- Wijeyeratne, Y. D., Joshi, R. & Heptinstall, S. 2012. Ticagrelor: a P2Y₁₂ Antagonist for Use In Acute Coronary Syndromes. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 5(3), 257-69.
- Williams, H. D., Trevaskis, N. L., Charman, S. A., Shanker, R. M., Charman, W. N., Pouton, C. W. & Porter, C. J. 2013. Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development. *Pharmacol.* 65, 315–499.
- Zhou, W., Apkarian, R., Wang, Z. L. & Joy, D. 2007. *Scanning Microscopy for Nanotechnology: Techniques and Applications*. New York: Springer.