

**PEMBENTUKAN KOKRISTAL TICAGRELOR
DENGAN KOFORMER ASAM OKSALAT
MENGUNAKAN METODE *SOLVENT DROP
GRINDING***

DRAFT PROPOSAL



Oleh:

**PUTRI SALSABILA
NIM: 1904049**

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

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ticagrelor adalah salah satu jenis antiplatelet yang termasuk ke dalam golongan *non-thienopyridines* dari *cyclopenthy triazolophyrimidines* dengan mekanisme kerja ikatan pada reseptor P2Y (Ramaraj *et al.*, 2011). Ticagrelor merupakan obat antiplatelet yang biasa digunakan dengan aspirin untuk mengurangi resiko infark miokard dan stroke pada pasien sindrom koroner akut (Weitz *et al.*, 2011). Ticagrelor termasuk ke dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas IV yang diklasifikasikan sebagai obat dengan kelarutan yang rendah dan permeabilitas rendah. Kelarutan ticagrelor dalam air sekitar 3,5 µg/ml (Divyah Goel., 2013).

Kelarutan dan bioavailabilitas yang rendah dari suatu zat aktif akan menjadi kendala utama selama pengembangan obat baru. Oleh karena itu, zat aktif yang memiliki kelarutan yang rendah terhadap air perlu ditingkatkan kelarutannya agar bioavailabilitasnya pun ikut meningkat, sehingga penyerapan obat tersebut menjadi lebih cepat. Penelitian yang banyak dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dari zat aktif yang sukar larut yaitu kokristalisasi untuk menghasilkan kokristal (Zaini E *et al.*, 2011).

Kokristal adalah molekul multikomponen yang terdiri dari suatu zat aktif dan koformer yang berinteraksi melalui interaksi nonkovalen (Chen Y *et al.*, 2016). Keuntungan dari kokristal yaitu meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas beberapa kali lipat lebih tinggi dari senyawa murninya (Periovich GL *et al.*, 2014). Kokristal yang mengandung satu komponen sebagai zat aktif dan komponen lainnya disebut sebagai koformer (Qiao N *et al.*, 2011). Koformer adalah pembentukan kokristal

dengan cara mencampurkan bahan aktif farmasi (BAF) bersama koformer dengan menggunakan berbagai metode (Thakuria R *et al.*, 2012).

Koformer yang pernah digunakan dalam pembuatan kokristal Ticagrelor yaitu Nikotinamid. Dari hasil penelitian tersebut didapat hasil bahwa terjadinya peningkatan kelarutan kokristal Ticagrelor dengan koformer Nikotinamid, dibandingkan dengan Ticagrelor murni (Muhammad I *et al.*, 2018).

Koformer yang akan digunakan harus memenuhi syarat yaitu tidak boleh beracun, tidak memiliki reaksi yang merugikan, bisa diterima secara farmasi, bisa berikatan secara nonkovalen dan dapat larut dalam air (Permatasari D *et al.*, 2016). Koformer yang memiliki kemampuan dalam pembentukan kokristal yaitu Asam Karboksilat, Amida, Asam Amino, dan alkohol (Haneef J *et al.*, 2019). Koformer turunan asam karboksilat banyak digunakan karena asam karboksilat mempunyai kemampuan sebagai donor maupun akseptor dalam pembentukan ikatan hidrogen dengan zat aktif yang bersifat basa, asam, maupun netral (Alatas F *et al.*, 2020).

Secara umum, metode yang sudah sering digunakan dalam pembentukan kokristal adalah metode penguapan (*evaporation*) dan metode penggilingan (*grinding*) (Permatasari D *et al.*, 2016). Dari kedua metode tersebut maka berkembanglah metode-metode lainnya seperti metode *Slurry*, metode reaksi kristalisasi, metode *dry grinding*, metode pendinginan dan metode *Solvent Drop Grinding* (SDG). Akan tetapi pada saat ini metode yang paling banyak digunakan dalam pembentukan kokristal untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas dari suatu zat aktif yang memiliki kelarutan yang rendah adalah metode *Solvent Drop Grinding* (SDG).

Metode SDG memiliki keuntungan yaitu sederhana, lebih ekonomis, mudah dilakukan, dan efisien (Permatasari D *et al.*, 2016).

Dari peneliti sebelumnya telah dilakukan pembuatan kokristal menggunakan asam oksalat sebagai koformer untuk BAF Triklabendazol. Kelarutan kokristal Triklabendazol-asam oksalat meningkat 6,4 kali dibandingkan senyawa murni (Fikri *et al.*, 2022). Dari penjelasan di atas maka saya tertarik untuk melakukan penelitian pembuatan kokristal Ticagrelor menggunakan koformer asam oksalat dengan metode *Solvent Drop Grinding* (SDG).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ticagrelor dapat dibuat menjadi kokristal dengan metode *Solvent Drop Grinding* dengan menggunakan koformer asam oksalat ?
2. Apakah kokristal ticagrelor dengan koformer asam oksalat dapat meningkatkan kelarutan ticagrelor dengan menggunakan metode *Solvent Drop Grinding* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui bahwa ticagrelor dapat dibuat menjadi kokristal dengan metode *Solvent Drop Grinding* menggunakan koformer asam oksalat.
2. Untuk mengetahui kelarutan kokristal ticagrelor dengan koformer asam oksalat menggunakan metode *Solvent Drop Grinding*.

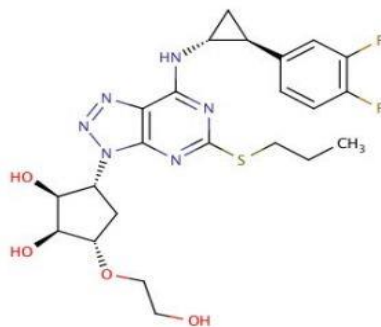
14. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang :

1. Ticagrelor dapat dibuat menjadi kokristal dengan metode *Solvent Drop Grinding* dengan menggunakan koformer asam oksalat.
2. Kokristal ticagrelor dengan koformer asam oksalat dapat meningkatkan kelarutan ticagrelor dengan menggunakan metode *Solvent Drop Grinding*.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ticagrelor



Gambar 1 Struktur kimia senyawa ticagrelor (Arbegg E., 2010)

Rumus molekul	: C ₂₃ H ₂₈ F ₂ N ₆ O ₄ S
Sinonim	: (1S,2S,3R,5S)-3-[7-(1R, 2R)-2-(3,4Difluorofenil)siklopropil amino]-5-(propylthio)-3H-1,2,3-triazolo [4,5-d] pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyethoxy)-1,2-cyclopentenediol.
Berat molekul	: 522,6 g/mol
Pemerian	: Serbuk berwarna putih atau hampir putih sampai merah muda pucat.
Kelarutan	: Praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam methanol, dan larut dalam etanol.

(*British Pharmacopeia Volume II*)

2.1.2 Tinjauan Farmakologi

Ticagrelor merupakan obat antiplatelet dengan aspirin yang digunakan secara oral pada dosis rendah untuk mengurangi resiko infark miokard dan stroke pada pasien sindrom koroner akut atau *acute coronary syndrome* (Weitz *et al.*, 2011). Ticagrelor merupakan pilihan terapi pertama pada pasien risiko sedang (seperti peningkatan serum troponin). Apabila ticagrelor dan pasugrel tidak dapat digunakan maka dapat menggunakan clopidogrel (Hamm CW *et al.*, 2011).

2.1.2.1 Farmakokinetik

Ticagrelor berikatan langsung dengan reseptor P2Y tanpa memerlukan aktivasi metabolit, walaupun ticagrelor memiliki metabolit aktif AR-C124910XX, dimana keduanya memiliki efektivitas yang sama sehingga kerjanya lebih cepat sebagai antiplatelet (Ramaraj R., 2011). Durasi dari efek obat yang ditimbulkan yaitu 30 menit setelah pemberian oral dan efek tersebut berlangsung selama 3-4 hari. Ticagrelor memiliki bioavailabilitas 36% (dalam rentang 30-42%). Ticagrelor dan metabolitnya banyak terikat pada protein plasma (>99%) dan mempunyai volume distribusi 88L (Ramaraj R., 2011).

Metabolisme ticagrelor terjadi di hati oleh sitokrom P450. enzim sitokrom P3A4 dan eliminasi metabolitnya melalui sekresi bilier sehingga pasien gangguan pada renal tidak perlu dalam menyesuaikan dosis nya. Ticagrelor memiliki waktu paruh 7 jam, sedangkan metabolitnya memiliki waktu paruh 9 jam (Marzio, HD *et al.*, 2013, Weitz *et al.*, 2011).

2.1.2.2 Farmakodinamik

1. Mekanisme kerja

Ticagrelor merupakan golongan antiplatelet non-thienopyridine dengan mekanisme kerja berikatan pada reseptor P2Y (Van Giezen Jj *et al.*, 2009). Pada golongan thienopyridine (clopidogrel atau prasugrel) reseptor tersebut inaktif dan terjadinya hambatan pada aktivasi ADP yang berperan dalam agregasi platelet tanpa harus dimetabolisme terlebih dahulu untuk menjadi metabolit aktif (Dobesh PP., 2009, Butler K., 2007).

2. Indikasi

Indikasi dari ticagrelor yaitu mengurangi kejadian kardiovaskular seperti kematian atau serangan jantung akibat thrombosis pada pasien dengan sindrom coroner akut dimana tidak stabilnya angina dan infark miokard, baik NSTEMI atau STEMI (Brilinta., 2013).

3. Dosis

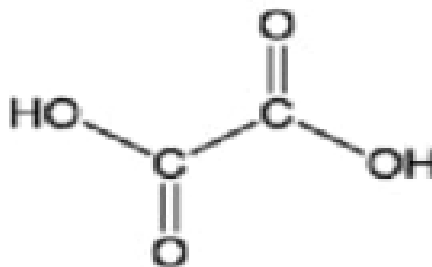
Dosis awal penggunaan ticagrelor adalah 180 mg, kemudian dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 90mg 2xsehari. Apabila ticagrelor digunakan bersamaan dengan aspirin dosis yang ditujukan yaitu 75-100 mg. dosis yang diberikan bersamaan dengan aspirin tidak boleh lebih dari 100 mg, karena dapat menghambat sintesis prostaglandin vascular sehingga dapat mengurangi manfaat keseluruhan dari antagonis P2Y (Ramaraj R *et al.*, 2011, Wijeyeratne YD *et al.*, 2012).

4. Kontraindikasi

Penggunaan ticagrelor dikontraindikasikan pada pasien (Brilinta., 2013).

- a. Pendarahan aktif seperti tukak lambung atau pendarahan intrakranial.
- b. Gangguan fungsi hati yang berat karena dapat meningkatkan risiko pendarahan akibat dari penurunan sintesis protein koagulasi.
- c. Hipersensitivitas terhadap ticagrelor seperti angioedema.

2.2 Asam oksalat



Gambar 2. Rumus Struktur Asam Oksalat (Budiman *et al.*, 2019)

Nama resmi	: Asam oksalat (C ₂ H ₂ O ₄)
Nama latin	: Acidum oksalat
Pemerian	: Serbuk berbentuk kristal putih
Kelarutan	: Larut dalam air, dan larut dalam etanol (96%)
Indikasi	: Murni pereaksi (Depkes RI, 1995)
Berat molekul	: 126, 07 g/mol (Depkes RI, 1995)
Penyimpanan	: Dalam wadah tertutup rapat.
(Depkes RI, 1979)	

Asam oksalat termasuk kedalam asam karboksilat yang bermatabat dua yang disebut sebagai asam etanadioat atau asam dikarboksilat (Fessenden., 1999). Asam oksalat disintesa pertama kali pada tahun 1776 oleh schleete dengan metode oksidasi gula dengan asam nitrat. Sintesa pada asam oksalat secara komersial dilakukan dengan empat teknologi yaitu peleburan alkali dan selulosa, oksidasi asam nitrat terhadap karboksilat seperti gula, fermentasi larutan gula dengan jamur, zat tepung atau selulosa dengan katalis vanadium pentaoksida, dan sintesa dari sodim format (Kirk and Othmer., 2004). Asam oksalat biasanya digunakan sebagai bahan regreasi dilaboraturium (Fessenden., 1999). Asam oksalat dihidrat mengandung 71,42% asam oksalat anhidrat dan mengandung 28,58% air (Kirk and Othmer., 2004).

2.3 Kokristal

Kokristal adalah perkembangan baru dalam bidang farmasetika yang dapat mengubah sifat fisikokimia dalam suatu zat aktif obat seperti titik leleh, ketersediaan hayati, kelarutan, kestabilan dan bioavailabilitas. Bioavailabilitas adalah jumlah zat aktif dan ukuran kecepatan yang berbeda dalam sirkulasi sistemik (Siswanto A *et al.*, 2017). Syarat zat aktif dalam pembentukan kokristal adalah memiliki gugus yang mampu berikatan secara nonkovalen dengan koformer. Diantara ikatan nonkovalen, ikatan hidrogen merupakan ikatan yang paling umum dalam pembentukan kokristal (Qiao N *et al.*, 2011). Keuntungan dari pembentukan kokristal yaitu dapat memperbaiki sifat fisikokimia seperti kelarutan dan disolusi dari suatu zat aktif yang sukar larut air. Kokristal juga memiliki potensi untuk meningkatkan bioavailabilitas yang beberapa kali lipat lebih tinggi dari pada senyawa murninya (Tomaszewska *et al.*, 2013).

2.3.1 Teknik Pembentukan Kokristal

Teknik pembuatan kokristal dapat dibagi menjadi :

1. Metode *Solvent Evaporation*

Metode *solvent evaporation* merupakan metode yang umum digunakan pada kokristalisasi. Metode *Solvent Evaporation* dilakukan dengan melarutkan zat aktif dan koformer dengan pelarut yang sesuai, kemudian diuapkan hingga keadaan lewat jenuh dan menghasilkan kokristal (Permatasari D *et al.*, 2016).

2. Metode *Solid State Grinding*

Metode *Solid State Grinding* merupakan proses alternatif dalam proses pembuatan kokristal. Metode *State Grinding* dilakukan dengan cara penggilingan mekanis, dengan mengambil sejumlah bahan obat dan koformer pada perbandingan stoikometri tertentu, kemudian lakukan nya penggilingan manual menggunakan lumpang dan alu atau dengan cara mekanik menggunakan Ball Mill (Chandramouli *et al.*, 2012., Vitthalrao *et al.*, 2013).

3. Metode *Solvent Drop Grinding*

Metode *Solvent Drop Grinding* dilakukan dengan cara mencampurkan zat aktif dan koformer dengan menambahkan pelarut selama poses penggilingan (Qiao N *et al.*, 2011) keuntungan dari metode ini yaitu hemat biaya karena hanya memerlukan beberapa tetes pelarut.

4. Metode *Melting*

Metode *Melting* yaitu metode yang dilakukan dengan cara melelehkan kedua komponen bahan dan koformer secara bersamaan sehingga menghasilkan kokristal, kemudian dilakukan pendinginan (Chandramouli *et al.*, 2012).

2.3.2 Evaluasi Kokristal

1. *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*

Differential Scanning Calorimetry (DSC) merupakan teknik analisis termal yang paling luas penggunaannya untuk mengetahui sifat dermal kokristal, dengan mempelajari sifat termal suatu polimer, kopolimer, campuran polimer dan komposit. Suhu dari alat DSC dalam rentang 30-200°C dengan kecepatan pemanasan 10°C permenit (Gozali *et al.*, 2012). DSC dalam pembuatan kokristal berfungsi untuk mengetahui titik leleh dari suatu senyawa (chieng NT *et al.*, 2011).

2. *X-Ray Diffraction (XRD)*

X-Ray Diffraction (XRD) merupakan karakterisasi kokristal yang menjadi hal paling pokok dalam mengkonfirmasi pembuatan kokristal, karena dapat mendeteksi struktur kristal dan ukuran kristal dari suatu bahan padat (Haeria *et al.*, 2018). Semua bahan padat yang mengandung kristal jika dianalisa menggunakan XRD akan muncul puncak-puncak yang spesifik (Dewi R *et al.*, 2014). Jika cahaya dibiarkan mengenai permukaan yang terdiri dari suatu seri lempengan atau garis-garis yang jaraknya kurang lebih sama dengan panjang gelombang tersebut, maka cahaya tersebut akan difraksikan dan radiasinya akan didispersikan menjadi suatu seri spektrum (Dewi *et al.*, 2014). Karakterisasi utama dalam pembentukan kokristal dengan menggunakan difraksi sinar-X, jika pola serbuk dari sinar-X dalam pembuatan kokristal berbeda dengan pola difraksi campuran fisik dan komponen pembentuknya, maka dapat disimpulkan bahwa terbentuknya fasa kristalin baru (Gozali *et al.*, 2012).

3. *Fourier Transform Infrared* (FTIR)

Fourier Transform Infrared (FTIR) adalah suatu alat yang digunakan dalam mengidentifikasi sampel yang tidak diketahui, menentukan kualitas pada sampel, dan menentukan jumlah komponen dalam suatu campuran (Roni *et al.*, 2011). FTIR sering digunakan untuk mengkarakterisasi interaksi pada suatu obat-koformer didalam kokristal. Hal yang menyebabkan perubahan pada spectrum serapan yaitu adanya ikatan hidrogen pada kokristal. Spektrum serapan dapat dilihat dengan cara membandingkan spectrum serapan dari masing-masing zat obat dan koformer dengan kokristal yang dihasilkan (Erlianti *et al.*, 2015).

4. *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Scanning Electron Microscopy (SEM) adalah suatu instrument yang berfungsi untuk melihat morfologi dari kokristal. Penerimaan signal dari berkas elektron dan interaksi dari sampel akan mempengaruhi gambar yang di bentuk oleh SEM (Zhou *et al.*, 2007). Dalam penggunaannya, SEM memiliki keuntungan dapat menghasilkan perbesaran > 100.000 kali, dan memiliki kedalaman pengamatan pada permukaan yang lebih besar hingga 100 kali (Zhou W *et al.*, 2007).

2.3.3 Uji Kelarutan

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisiko kimia obat yang menjadi parameter penting dari lajunya absorpsi kedalam sirkulasi sistemik untuk mendapatkan respon farmakologi (Zaini E *et al.*, 2011). Obat dengan kelarutan yang baik akan menunjukkan absorpsi yang baik pula sehingga ketersediaan hayati obat akan menjadi baik, namun sebaliknya jika obat-obat yang memiliki kelarutan yang rendah, maka ketersediaan hayati obat akan menjadi buruk (Haeria *et al.*, 2018).

2.3.4 Uji Disolusi

Disolusi adalah salah satu penedekatan untuk dapat meramalkan ketersediaan hayati obat didalam tubuh dimana bahan padat melarut ke dalam medium pelarutannya yang dikontrol oleh afinitas antara zat pada dan medium (Abdou., 1989). Laju disolusi merupakan kecepatan melarutnya suatu obat yang diberikan secara oral. Proses disolusi dipengaruhi oleh karakteristik pembasahan sediaan padat, kemampuan dalam penetrasi medium pada sediaan padat, desintegrasi dan deagregasi (Abdou., 1989).

Uji disolusi terdiri dari dua tipe, yaitu :

a. Alat 1 (Tipe keranjang)

Alat yang terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain. Inert, suatu motor, dan suatu batang logam digerakkan oleh motor dan keranjang yang berbentuk silinder. Wadah dicelupkan sebagian ke dalam suatu penangas air yang berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu dalam wadah 37°C selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap (Abdou., 1989).

b. Alat 2 (Tipe dayung)

Alat ini terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk (Abdou., 1989). Alat tersebut berfungsi untuk memperkecil turbulensi yang disebabkan oleh pengadukan. Batang berada pada posisi sedemikian sehingga sumbuhnya tidak lebih dari 2 mm pada setiap titik dari sumbu vertikal, wadah berputar dengan halus tanpa adanya goyang. Daun melewati batang sehingga dasar pada daun dan batang rata. Jarak antara daun dan bagian dalam dasar wadah berkisaran 2 mm,

dan memperertahankan nya selama pengujian berlangsung. Daun dan batang logam dapat disalut menggunakan penyalut inert yang sesuai. Sediaan dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum dayung berputar. Sepotong kecil bahan yang tidak dapat bereaksi seperti gulungan kawat berbentuk spiral dapat digunakan untuk mencegah mengapungnya suatu sediaan (Abdou., 1989).

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi laju disolusi padat : (Abdou., 1989).

1. Faktor lingkungan

- a. Kecepatan pengadukan

Kecepatan dalam pengadukan akan mempengaruhi tebal lapisan difusi, jika pengadukan dilakukan dengan cepat maka lapisan difusi kecil sehingga kecepatan disolusi akan bertambah.

- b. Suhu dan viskositas medium

Kelarutan dari suatu zat aktif akan mempengaruhi suhu medium disolusi, jika suhu tinggi maka viskositas akan turun, maka koefisien difusi akan naik. Kenaikan koefisien difusi akan meningkatkan disolusi pada zat aktif.

- c. pH medium

Lapisan disolusi senyawa yang bersifat asam lemah atau basah lemah dapat mempengaruhi pH medium disolusi. Zat yang kelarutannya tidak tergantung pada pH, maka perubahan pH medium tidak mempengaruhi laju disolusi. Pemilihan pH pada percobaan in vitro sangat penting, karena kondisi pH akan berbeda lokasi pada saluran cerna sehingga dapat mempengaruhi kelarutan dan laju disolusi.

d. Tegangan permukaan bahan obat dengan medium disolusi

Jika surfaktan ditambahkan pada senyawa hidrofobik maka kecepatan disolusi akan menaik. Hal tersebut disebabkan karena surfaktan dapat menurunkan tegangan permukaan senyawa tersebut dan laju disolusi menjadi meningkat.

e. Metode yang digunakan

Metode penentuan laju disolusi yang berbeda akan mempengaruhi laju disolusi tersebut.

2. Sifat fisikokimia zat aktif

a. Ukuran partikel

Semakin kecil ukuran partikel maka luas permukaan akan semakin besar sehingga laju disolusi akan meningkat.

b. Kelarutan zat aktif

Menurut *Noyes-Whitney* menyebutkan bahwa kelarutan suatu zat berbanding lurus dengan laju disolusinya.

3. Faktor formulasi dan teknik pembuatan

a. Faktor formulasi

Kecepatan pelepasan suatu bahan obat dari bentuk sediaan sangat berperan penting dalam penentuan laju disolusi, karena dalam formulasi tambahan suatu bahan obat akan mempengaruhi laju disolusi dari bahan obat tersebut. Jika bahan tambahan yang digunakan bersifat hidrofilik maka kecepatan disolusi akan bertambah, sebaliknya apabila bahan tambahan obat tersebut bersifat hidrofobik maka kecepatan disolusi akan berkurang.

b. Faktor teknik pembuatan

Prosedur dari sediaan padat dapat memperlambat atau mempercepat laju disolusi dari zat aktif apabila dibuat dalam bentuk sediaan padat.

2.3.5 Kinetika Pelepasan Obat

Untuk mengetahui mekanisme dan kinetika pelepasan Ticagrelor dari tablet didalam tubuh dilakukan dengan cara memplotkan hasil disolusi dengan persamaan kinetika orde nol, orde satu, Higuchi, dan Korsmeyer-Peppas.

Tabel 1. Rumus Perhitungan Kinetika Obat (Koester., 2004)

Persamaan	$y = a + bx$
Orde nol	$C_t = C_0 + Kt$
Orde satu	$\text{Log } C_t / \text{log } C_0 = k_1 \cdot t$
Higuchi	$C_t = k_1 \cdot \sqrt{t}$
Korsmeyer-Peppas	$\text{Log } C_t = \text{log } k + n \text{ log } t$

Keterangan C_t = Jumlah obat terlarut pada waktunya
 C_0 = Jumlah awal obat dalam larutan
 K, K = Konstanta pelepasan obat
 t = Waktu (menit)
 n = Eksponen pelepasan

1. Orde nol

Kinetika ini menggambarkan suatu sistem dimana kecepatan pelepasan zat aktif yang konstan dari waktu ke waktu tanpa dipengaruhi oleh konsentrasi zat aktif.

2. Orde satu

Kinetika ini menggambarkan sistem dimana pelepasan zat aktif bergantung pada konsentrasi zat aktif di dalamnya.

3. Model Higuchi

Menurut model ini, pelepasan obat dari suatu matriks yang tidak larut berbanding langsung dengan akar waktu dan berdasarkan difusi Fickian, diartikan bahwa pelepasan zat aktif dipengaruhi oleh waktu. Semakin lama, zat aktif akan dilepaskan dengan kecepatan yang rendah. Hal tersebut disebabkan jarak difusi zat aktif semakin panjang.

4. Model Korsmeyer-Peppas

Pada persamaan Korsmeyer-Peppas, harus diperhatikan nilai n (eksponen pelepasan) yang menggambarkan mekanisme pelepasan.

BAB III. METODE PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Januari-Juni 2023 di Laboratorium Sentral Fakultas Farmasi Universitas Andalas (UNAND), 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 digunakan pada penelitian ini : Timbangan Digital Analitik, Lumpang dan Stamper, DSC (*Differential Scanning Calorimetry*), Spektrofotometer FT-IR (*Fourier Transformasi-Infra Red*), Spektrofotometer UV-VIS, *orbitol shaker*, Difraktometer Sinar-X, SEM (*Scanning Electron Microscopy*), Alat uji disolusi, pH-meter, spuit injeksi 10 ml, *syringe filter*, erlemeyer, peralatan gelas standar laboratorium, pipet mikro dan alat-alat penunjang peneliti.

3.2.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini : bahan baku ticagrelor (Astrazeneca), etanol 96% (Novalindo), asam oksalat (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 asam oksalat. Pemeriksaan bahan meliputi pemeriksaan pemerian dari setiap bahan.

3.3.2 Formula Kokristal Ticagrelor – Asam Oksalat

Kokristal Ticagrelor – Asam Oksalat dibuat dengan metode *Solvent Drop Grinding* dengan perbandingan Ticagrelor – Asam Oksalat 0,0023 : 0,0023.

Tabel 2. Perhitungan Ticagrelor – Asam Oksalat

BAHAN	PERHITUNGAN BAHAN (MOL/BM)
Ticagrelor	$0,0023 \text{ mol} \times 552,6 \text{ g/mol} = 1,201 \text{ g}$
Asam oksalat	$0,0023 \text{ mol} \times 126,07 \text{ g/mol} = 0,289 \text{ g}$
Total	1,49 g

3.3.3 Pembuatan Kokristal Ticagrelor-Asam oksalat dengan Metode Solvent Drop Solvent (SDG)

Ditimbang ticagrelor dan asam oksalat masing-masing dengan perbandingan 0,0023 : 0,0023 mol (1,201 gram : 0,289 gram). Ticagrelor – Asam Oksalat dicampurkan, lalu ditetesi dengan etanol 96% dan digerus menggunakan lumpang dan alu sampai homogen. Hasil dari penggerusan disimpan pada wadah tertutup rapat dalam desikator (Hasbib *et al.*, 2015).

3.3.4 Karakterisasi dengan *Differential Scanning Calory* (DSC)

Analisis termal sampel dilakukan dengan menggunakan alat DSC (Setara 131-Evo). Sampel dengan jumlah 3 mg diletakkan pada panicle aluminium yang tertutup. Alat DSC deprogram dengan rentang suhu 50-300°C dengan kecepatan pemanasan 10°C per menit. Analisis ini memperlihatkan sifat termal ticagrelor, Asam Oksalat, dan kokristal ticagrelor-asam oksalat (Ghozali *et al.*, 2014).

3.3.5 Difraksi Sinar-X/X-Ray Diffraction (XRD)

Analisis dilakukan terhadap ticagrelor murni, asam oksalat murni, dan kokristal ticagrelor-asam oksalat. Analisis difraksi sinar-X serbuk sampel dilakukan pada suhu ruang menggunakan alat tipe difraktometer, kondisi pengukuran sebagai berikut : target logam Cu, filter $K\alpha$, Voltase 40 kV, arus 30 mA, analisis pengukuran pada rentang 2 theta 5 - 50°. Sampel diletakkan pada holer (kaca) dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel (Octavia *et al.*, 2015).

3.3.6 Analisis dengan spektrofotometri infra merah (FT-IR)

Uji dilakukan terhadap senyawa tunggal ticagrelor, asam oksalat murni, dan kokristal ticagrelor-asam oksalat. Sekitar 1-2 mg serbuk sampel dicampurkan dengan 10 mg Kbr di dalam lumpang kemudian digerus hingga homogen lalu dipindahkan ke cetakan *die* dan sampel tersebut kemudian dikempa ke dalam suatu cakram pada kondisi hampa udara dengan tekanan 800 kPa. Spektrum serapan direkam pada bilangan gelombang 400-4000 cm^{-1} . Diambil spectrum serapan IR sampel. Analisis ini akan memperlihatkan spectra yang menggambarkan gugus fungsional dari senyawa tunggal ticagrelor, asam oksalat, dan kokristal ticagrelor-asam oksalat (Octavia *et al.*, 2015).

3.3.7 Scanning Electron Microscopy (SEM)

Sejumlah serbuk sampel diletakkan pada *specimen stub* yang telah diberi perekat lalu sampel disalutkan dengan platina selama 20 detik menggunakan ion sputter Hitachi E-1054, kemudian dimasukkan kedalam *holder base* SEM, serta tegangan dan arus pemeriksaan diatur pada 15 kV dan 12 mA. Analisis ini akan

memperlihatkan morfologi bentuk partikel ticagrelor murni, asam oksalat murni, dan kokristal ticagrelor-asam oksalat (Zhou, W *et al.*, 2007).

3.3.8 Perolehan Kembali Ticagrelor

3.3.8.1 Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Ticagrelor

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

3.3.8.2 Pembuatan Kurva Kalibrasi

Dibuat seri larutan ticagrelor dalam larutan etanol 96% dengan cara 25 mg ticagrelor dilarutkan dalam labu ukur 50 ml dan dicukupkan 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 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).

3.3.8.3 Perolehan Kembali Kokristal Ticagrelor

Pada serbuk Ticagrelor ditimbang setara dengan 25 mg asam oksalat. Serbuk dimasukkan ke dalam labu ukur, dilarutkan dengan 50 ml etanol 96%, di cukupkan volume sampai tanda batas sehingga didapatkan konsentrasi 500 µg/ml. Kemudian dari larutan tersebut dipipet 0,4 ml dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml sehingga didapatkan konsentrasi 20 µg/ml. Diukur serapan larutan tersebut pada panjang gelombang maksimum. Kadar Ticagrelor dalam serbuk, kokristal ticagrelor dan asam oksalat ditentukan menggunakan persamaan kurva kalibrasi dengan menggunakan regresi linear dan perolehan kembali (Rao *et al.*, 2010).

3.3.9 Penentuan Uji Kelarutan

3.3.9.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ticagrelor

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

3.3.9.2 Kurva Kalibrasi Ticagrelor

Dibuat seri larutan ticagrelor dalam etanol 96% lalu di cukupkan 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; 1,0; 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 ticagrelor. Lalu di tentukan persamaan kurva kalibrasi dengan menggunakan regresi linier (Rao *et al.*, 2010).

3.3.9.3 Uji Kelarutan

Kelarutan dilakukan pada ticagrelor murni dan kokristal ticagrelor-asam oksalat yang dibuat menjadi larutan jenuh dengan menggunakan air suling bebas CO₂ . Masing-masing ditimbang setara 25 mg ticagrelor dengan cara di timbang ticagrelor murni 25 mg dan masing-masing kokristal ticagrelor 21 mg masing-masing dimasukkan dalam Erlenmeyer 100 ml, kemudian di 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 dan kokristal ticagrelor-asam oksalat telarut dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang serapan maksimum (Rao *et al.*, 2010).

3.3.10 Penentuan Uji Disolusi

3.3.10.1 Pembuatan Larutan Medium Disolusi

Di masukkan 2 gram tween 80 dalam labu ukur, dilarutkan dengan 1000 ml aquadest sampai tanda batas kocok hingga homogen (The Departement 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 $\mu\text{g/ml}$, dengan cara melarutkan 25 mg ticagrelor dalam 50 ml larutan medium disolusi didalam labu ukur 50 ml. Kemudian dari larutan tersebut dipipet 10 ml menggunakan pipet ukur dimasukkan ke dalam labu ukur 50 ml, di larutkan dengan larutan medium disolusi, di cukupkan sampai tanda batas hingga didapatkan konsentrasi 100 $\mu\text{g/ml}$. Serapan maksimum ticagrelor dalam larutan medium disolusi diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang serapan maksimum 200-400 nm (Mohammad & Graheeb, 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 $\mu\text{g/ml}$. Dengan cara dipipet sebanyak 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5 dari larutan konsentrasi 500 $\mu\text{g/ml}$, di masukkan ke dalam labu ukur 10 ml dan di cukupkan dengan larutan medium disolusi hingga tanda batas. Kemudian diukur serapan masing-masing larutan pada panjang gelombang serapan maksimum ticagrelor lalu di tentukan persamaan kurva kalibrasi dengan menggunakan regresi linear (Mohammed & Ghareeb, 2018).

3.3.11 Uji Disolusi

Uji disolusi ticagrelor murni dan kokristal ticagrelor-asam oksalat dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi alat 2 (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, dimasukkan ke dalam wadah disolusi yang diputar dengan kecepatan 75 ± 2 rpm. Proses pengambilan sampel dilakukan pada menit ke- 5, 10, 15, 30, 45, 60 menit sebanyak 5 ml dan disaring melalui 0,45 mm filter milipori. Setelah pengambilan sampel, dilakukan penggantian medium disolusi yaitu dengan mengganti 5 ml medium segar ke dalam wadah disolusi. Masing-masing pengambilan tersebut 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 (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.

b. Kinetika orde satu

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

c. Kinetika model Higuchi

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

d. Kinetika model *Korsmeyer-Peppas*

Persamaan garis lurus dapat dibentuk untuk pelepasan model *Korsmeyer-Peppas* dengan cara memplotkan presentase obat yang dilepas sebagai fungsi waktu.

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

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H. M. 1989. *Dissolution, Bioavailability, and Bioequivalence*. Pennsylvania: Mark Publishing Company Easton.
- Arbegg, E., Nikolsky, E. 2010. Ticagrelor: an investigational oral antiplatelet treatment for reduction of major adverse Cardiac event in patients with Acute Coronary syndrome. *Vase Health Risk Manag.*
- Alatas, F., et al. 2020. Improve the Solubility of Albendazole Through The Formation of Multicomponent Crystal With Malic Acid. *Galenica J Pharm.* Vol 6(1), 114-23.
- Budiman, A., Megantara, S., & Apriliani, A. 2019. Solid Dosage Form Development of Glibenclamide Aspartate Cocrystal using The Solvent Evaporation Method to Increase The Solubility of Glibenclamide. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. Vol.11, 150-154.
- Butler, K., Teng, R. 2010. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Multiple Ascending Doses of Ticagrelor in Healthy Volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. Vol 70, 65-77.
- Brilinta [Internet]. 2013 [updated 2013 March; cited 2013 April 29]. Available from: <http://www1.astrazeneca-us.com/pi/brilinta.pdf>.
- Chandramouli, Y., et al. 2012. Review on Cocrystal as An Approach With Newer Implication in Pharmaceutical Field. *International Journal of Medical Chemistry & Analysis*. Vol 2(2), 91-100.
- Chen, Y., et al. 2016. Improving the Solubility and Bioavailability of Apixaban via Apixaban-Oxalic Acid Cocrystal. *Cristal Growth & Design*. Vol 16, 2923-2930.
- Cherukuvada, S., Nangia, A. 2014. Eutectics As Improved Pharmaceutical Materials: Design, Properties and Characterization. *Chem. Commun*. Vol 50, 906-923.
- Chieng, N. T., Rades, J., Aaltonen. 2011. An Overview of Recent Studies On The Analysis of Pharmaceutical Polymorphs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Vol 55(4), 618-644.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta.

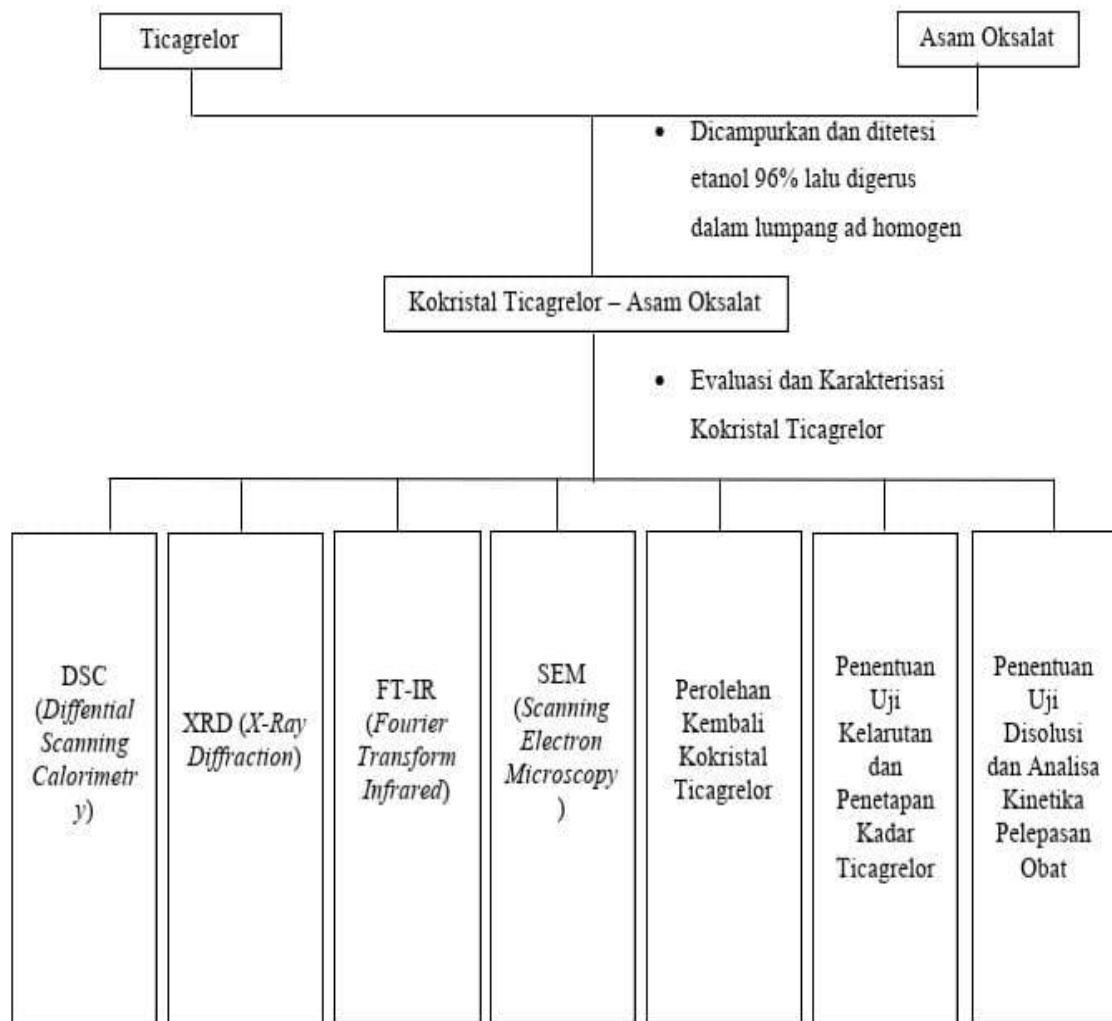
- Dewi, R., Krisman., Khaironiati., Fauziana. 2014. *Karakterisasi Mikrostruktur Material Ferolektrik dengan Variasi Suhu Annealing, XVIII*. 70-72.
- Divyah, Goel. 2013. Ticagrelor: The First Approved Reversible Oral Antiplatelet Agent. *Int J Appl Basic Med Res*. Vol 3(1), 19-21.
- Dobesh, P. P. 2009. Farmakokinetik dan Farmakodinamik Prasugrel, Inhibitor Thienopyridine P2Y₁₂. *Farmakoterapi*. Vol 29, 1089-1092.
- Erlianti, R., Darusalam, F., Herawati, D. 2015. Praperlakuan Bahan Baku Glimepirid Melalui Metode Kokristalisasi Untuk Meningkatkan Kelarutan dan Laju Disolusi. *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba*. Vol 3, 671-680.
- Fessenden, R. J., Fessenden, J. S. 1999. *Kimia Organik*. Edisi ke-3. Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Fikri, A. 2022. Identifikasi Pembentukan Ko-Kristal Triklabendazol-Asam Oksalat Dan Uji Kelarutannya. *Pharmacoscript*. Vol.5, 1-13.
- Ghozali. 2014. *Aplikasi Analisis Multivariate dengan Program SPSS*. Badan Penerbit UNDIP. Semarang.
- Ginting, A., Indrariyati, S., Setiawan, J. 2005. Penentuan Parameter Uji dan Ketidakpastian Pengukuran Kapasitas Panas pada Differential Scanning Calorimeter. *J. Tek. Bhn. Nukl*. Vol 1(1), 1-57.
- Gressy, N., et al. 2014. Pengaruh Penggilingan Terhadap Padatan Nimodipin. *Jurnal Sains Materi Indonesia*. Vol 15, 166-170.
- Haeria., Nurshalati. 2018. Pembentukan Karakterisasi dan Uji Disolusi Kokristal Meloksikam Dengan Asam Paraaminobenzoat. Vol 6(36), 17-24.
- Haneef, J., Arora, P., Chadha, R. 2019. Implication of Coformer Structural Diversity on Cocrystallization Outcome of Telmisartan with Improved Biopharmaceuticals Performance. *American Association Pharm Sci*. Vol 21(10), 1-11.
- Hamm, C. W., et al. 2011. ESC Guideline For The Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation. *Eur Heart J*. Vol 32(23), 2999-3054.
- Hasbib, S. A., et al. 2015. Screening For Ibuprofen-Sacharine Co-crystal Formation In Wet Milling. *Applied Mechanis and Materials*. Vol 755, 1002-1006.

- Hiendrawan, S., et al. 2015. Solubility Enhancement of Ketoconazole Via Salt and Cocrystal Formation. *Int J Pharm Sci*. Vol 7(7), 160-164.
- Indra., Rika, Y. 2017. Karakterisasi Padatan Hasil Proses Kokristalisasi Asam Mefenamat Menggunakan Metode Penguapan Pelarut. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*. Vol, 17.
- Junior, A., et al. 2014. Test of Dissolution and Comparison of in vitro Dissolution Profiles of Coated Ranitidin Tablet Marketed in Bahia, Brazil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol 50 (1).
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020. *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 1979. *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Koester, L. S., et al. 2004. Mathematical Evaluation of In Vitro Release Profiles of HPMC Matrix Tablet Containing Carbamazepin Associated to β -Cyclodextrin. *European Journal of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals*. Vol 51(1), 177-179.
- Kirk, R. E., Orthmer. 2007. *Encyclopedia of Chemical Technology*. (5th edition). Hoboken, N.J: Wiley-Intersciens.
- Leonardi, D., et al. 2007. Development of prednisone:polyetilenglikol 6000 Fast-Release Tablets Solid Dispersions: Solid-state Characterization, Dissolution Behavior, and Formulation Parameters. *AAPS PharmSciTech*. Vol 8(4), E1-E8.
- Marzio, H. D., Navarro, V. J. 2013. Hepatoksitas Obat Kardiovaskular dan Antidiabetes. *Penyakit Hati dan Diabetes*. New York. Vol 29, 519-540.
- Mohammed, A. I., Ghareeb, M. M. 2018. Investigation of Solubility Approach of Ticagrelor. *Iraqi J Pharm Sci*, Vol. 27(1).
- Muhammad, I., et al. 2018. *Preparation and Characterization of New Pharmaceutical Co-Crystal: Ticagrelor with Nicotinamid*.
- Octavia, M. D., Halim, A., Afrinda, M. 2015. Karakterisasi Kompleks Inklusi Simvastatin Siklodeskrin. *Jurnal Farmasi Higes*.
- Pharm [Internet]. 2011;419(1-2): 1-11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.iipharma.2011.07.037>.

- Perlovich, G. L., Manin, A. N. 2014. Design of Pharmaceutical Cocrystal for Drug Solubility Improvement. *Russian J General Chem.* Vol 4(2), 407-414.
- Permatasari, D., et al. 2016. *Kokristal: Teknik Pembuatan Kokristal Farmaka*. Vol 14(4), 98-115.
- Qiao, N., et al. 2011. Pharmaceuticals Cocrystals: An Overview. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol 419(1-2), 1-11.
- Ramaraj, R., Movahed, M. R., Hashemzadeh, M. 2011. Novel Antiplatelet Agent Ticagrelor in the Management of Acute Coronary Syndrome. *J Ineterv Cardiol*. Vol 24(3), 199-207.
- Rao, K. S., Anand, S., Venkatesarlu, P. 2010. Adsorption of Camidiumfl Lons From Aqueous Solution by Tectona Grandis L. *BioResources*. Vol 5(1), 438-454.
- Roni, M. A., et al. 2011. *Dissolution Enhancement of Poorly Soluble Carbamazepin By Using*. Vol 2(1), 49-57.
- Setyawan, D., et al. 2014. Solubility, Dissolution Test And Antimalarial Activity Of Artesunate Nicotinamide Co-crystal Prepared By Solvent Evaporation And Slurry Methods. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. Vol 7(1), 62-65.
- Siswanto, A., et al. 2017. Uji Biovaibilitas Tablet Floating Aspirin. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. Vol 7(2), 112-9.
- Thakuria, R., et al. 2012. Pharmaceutical Cocrystal and Poorlysoluble Drugs. *Int J Pharm*. Vol 453(1), 380-388.
- 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., et al. 2013. Pharmaceuticals Characterization and Evaluation of Coformer. *Int J Pharm*. Vol 453(2), 380-388.
- Van, G. J. J., Nilsson, L., Berntsson, P. 2009. Ticagrelor Mengikat P2Y12 Manusia secara Independen dari ADP Tetapi Memusuhi Pensinyalan Reseptor yang Diinduksi ADP dan Agregasi Trombosit. *J Thromb Haemost*. Vol 7, 1556-1565.

- Viltthalrao, M. A., Kumar, F. N., Radhesyhan, B. K. 2013. Riview Article Cocrysalization: An Alternative Approach For Solid Modification. *Journal Of Drug Delivery & Therapeutics*. Vol 3(4), 166-172.
- Weitz, J. I. 2011. Blood Clotting Drugs and Fibrinolytic and Antiplatelet Anticoagulants. *DiGoodman dan Gilman's The Pharmacological Basic of Therapeutics Edisi-12*. New York. Vol 30, 849-877.
- Wicaksono, Y., Hendradi, E., Radjaram, A. 2005. Analisis Proses Lepas Lambat Na Diklofenak dari Tablet Matrik Berbasis Etilselulosa-Provinilpirolidon K-30. Seminar Nasional MI.
- Wijeyeratne, Y. D., Joshi, R., Heptinstall, S. 2012. Ticagrelor: a P2Y₁₂ Antagonist For Use in Acute Coronary Syndromes. *Expert Rev Clin Pharmacol*. Vol 5(3), 257-269.
- Williams, H. D., et al. 2013. Strategi Untuk Mengatasi Kelarutan Obat yang Rendah Dalam Penemuan dan Pengembangan. *Farmasi Putaran*. Vol 65, 315-499.
- Yamashita, H., et al. 2013. Detection of Cocrysal Formation Based on Binary Phase Diagrams Using Thermal Analysis. *Pharm. Res*. Vol 30, 70-80.
- Zhou, W. R., Apkarian, Z. L., Wang. 2007. Fundamentals of Scanning Electron Microscopy (SEM). *Dalam Scanning Microscopy for Nanotechnology: Techniques and Applications*. Springer New York.

Lampiran 1. Skema Kerja



Gambar 3. Skema Kerja