



Pembentukan dan Karakterisasi Multikomponen Kristal Aseklufenak – Asam Suksinat dengan Metode Solvent Drop Grinding

(Formation and characterization of multicomponent crystals of aceclofenac – succinic acid using solvent drop grinding method)

Adhitya Jessica, Annisa Agustina, Lili Fitriani, & Erizal Zaini*

Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Limau Manis, Pauh, Padang, Indonesia

ABSTRACT: Aceclofenac is a phenylacetic acid derivative belonging to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which has the main pharmacological effects as anti-inflammatory and analgesic. However, aceclofenac has low solubility, which affects its bioavailability. This study aimed to increase the dissolution rate of aceclofenac by forming multicomponent crystals with succinic acid using the solvent drop grinding method. Characterization of multicomponent crystals using Powder X-ray Diffractor (PXRD), Differential Scanning Calorimeter (DSC), Fourier Transform Infrared (FT-IR) spectrometer, and Scanning Electron Microscope (SEM). A UV-Vis spectrophotometer determined dissolved amount of aceclofenac. The results of the characterization of multicomponent crystals: decrease in peak intensity and new diffraction patterns on the diffractogram, reduction in melting point on the thermogram, the insignificant shift in the wave number of the FT-IR spectroscopic spectrum, and new crystal habit in the SEM results. Dissolution test of intact aceclofenac, physical mixture, and crystal multicomponent in phosphate buffer medium pH 6.8 with 0.1% sodium lauryl sulfate at 60 minutes, respectively, were 8.43%, 26.60%, and 34.14%. From the results of this study, it can be concluded that the multicomponent crystal of aceclofenac- succinic acid formed is a type of eutectic mixture and can increase the dissolution rate of aceclofenac by 4.09 times.

Keywords: aceclofenac; succinic acid; multicomponent crystal; solvent drop grinding; dissolution.

ABSTRAK: Aseklufenak merupakan obat golongan antiinflamasi nonsteroid (OAINS) yang mempunyai efek farmakologi utama sebagai antiinflamasi dan analgesik, turunan asam fenil asetat. Namun, aseklufenak memiliki kelarutan yang rendah sehingga mempengaruhi bioavailabilitasnya. Penelitian ini bertujuan untuk memperbaiki laju disolusi aseklufenak melalui pembentukan multikomponen kristal dengan metode pembuatan *solvent drop grinding* dan asam suksinat sebagai koformer. Multikomponen kristal yang terbentuk dikarakterisasi menggunakan instrumen *Powder X-ray Diffractor* (PXRD), *Differential Scanning Calorimeter* (DSC), *Fourier Transform Infrared* (FT-IR) spectrometer, dan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Aseklufenak yang terlarut dan terdisolusi ditentukan dengan spektrofotometer UV-Vis. Hasil karakterisasi dari multikomponen kristal: penurunan intensitas puncak pada difraktogram, penurunan titik lebur dan nilai entalpi peleburan pada termogram, pergeseran yang tidak signifikan pada bilangan gelombang spektrum spektroskopi FT-IR, dan habit kristal baru pada hasil SEM. Hasil uji disolusi aseklufenak murni, campuran fisik dan multikomponen kristal aseklufenak-asam suksinat dalam medium dapar fosfat pH 6,8 dengan sodium lauril sulfat 0,1 % pada menit ke-60 secara berturut-turut adalah 8,43 %, 26,60 % dan 34,14 %. Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa multikomponen kristal aseklufenak- asam suksinat yang terbentuk merupakan tipe campuran eutektik dan dapat meningkatkan laju disolusi aseklufenak 4,09 kali dibandingkan aseklufenak murni.

Kata kunci: aseklufenak; asam suksinat; multikomponen kristal; solvent drop grinding; disolusi.

Pendahuluan

Aseklufenak, 2-[2,6-dichlorophenyl] amino] phenyl acetoxyacetic acid, adalah turunan senyawa asam fenilasetat yang tergolong obat antiinflamasi nonsteroidal (OAINS) [1]. Aseklufenak secara klinis dimanfaatkan dalam pengobatan *ankylosis spondylitis*, *osteoarthritis*, dan *rheumatoid arthritis*, karena diketahui memiliki efek farmakologi sebagai antiinflamasi, analgesic, dan antipiretik [2,3]. Aceklufenak bekerja dengan cara menghambat enzim

cyclooxygenase (COX) 1 dan 2 sehingga memiliki efek samping negatif terhadap saluran gastrointestinal. Akan tetapi, efek samping aseklufenak lebih dapat ditoleransi apabila dibandingkan dengan OAINS lainnya sehingga dapat menghasilkan kepatuhan dalam pengobatan [2,4].

Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetikal, aseklufenak termasuk ke dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification*

Article history

Received: 15 Nov 2022

Accepted: 13 Des 2022

Published: 30 Des 2022

Access this article



*Corresponding Author: Erizal Zaini

Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Limau Manis, Pauh, Padang, Indonesia 25175 | Email: erizal@phar.unand.ac.id

System) kelas II. Kelarutan aseklofenak dalam air adalah praktis tidak larut, sedangkan memiliki kemampuan permeabilitas yang relatif tinggi [5]. Aseklofenak memiliki nilai pK_a 4,7 dan titik lebur 149–153 °C [6,7]. Rendahnya kelarutan dan disolusi aseklofenak menjadi *rate limiting step* yang cukup berdampak negatif terhadap bioavailabilitasnya apabila diberikan secara oral. Oleh karena itu, peningkatan kelarutan dan disolusi aseklofenak penting dilakukan agar tercapai bioavailabilitas dan efek terapeutik yang optimal [8].

Penelitian mengenai usaha perbaikan kelarutan dan disolusi aseklofenak sudah banyak dilaporkan. Dispersi padat dengan beberapa polimer [9], kompleks inklusi dengan siklodekstrin- β [10], pembentukan nanokarier (nanoemulsi dan nanosuspensi) [11]. Pembentukan kompleks inklusi dengan siklodekstrin mengalami kendala terkait bobot molekul. Bobot molekul yang cukup besar mengakibatkan dosis total hasil kompleksasi juga menjadi besar sehingga cukup mempengaruhi bobot sediaan [12]. Peningkatan kelarutan aseklofenak dengan teknik pembentukan dispersi padat aseklofenak-poloxamer 407 yang menghasilkan peningkatan disolusi hingga 3,75 kali. Akan tetapi, sistem dispersi ini dalam masa penyimpanan yang relatif singkat menunjukkan penurunan laju disolusi karena perubahan kristalinitasnya. Sistem dispersi tersebut tidak stabil terhadap suhu dan kelembapan, sehingga cukup sulit untuk diproduksi secara komersial [9].

Metode lain yang dapat digunakan untuk memperbaiki kelarutan dan laju disolusi adalah modifikasi fisika dengan pembentukan multikomponen kristal. Beberapa studi telah dilaporkan antara lain: kokristal aseklofenak dengan koformer asam salisilat dapat meningkatkan kelarutan aseklofenak menjadi 7 kali zat murninya [13], dan kokristal aseklofenak dengan koformer urea berhasil dibuat dengan menggunakan metode *solvent drop grinding* [2].

Secara garis besar, multikomponen kristal dapat dikategorikan menjadi: garam, kokristal, hidrat, dan solvat [14]. Pembentukan multikomponen kristal dengan molekul organik kecil sebagai koformer dapat menjadi solusi terkait bobot molekul [12]. Fase padat yang masih berbentuk kristal juga dapat dijadikan solusi terkait ketidakstabilan fisik pada dispersi padat. Pembentukan multikomponen kristal merubah sifat fisikokimia suatu zat aktif (kelarutan, disolusi, stabilitas, permeabilitas dan lain-lain) tanpa mengubah aktivitas farmakologi zat aktif tersebut [15].

Pada penelitian ini, multikomponen kristal aseklofenak dibuat dengan asam suksinat sebagai koformer. Asam suksinat dinyatakan sebagai bahan tambahan aman, termasuk dalam daftar *Generally Recognize as Safe* (GRAS) oleh *Food and Drug Administration* (FDA) dan diprediksi dapat

membentuk kokristal dengan aseklofenak berdasarkan nilai ΔpK_a . Apabila selisih pK_a antara bahan aktif farmasi (BAF) dan koformer ≥ 3 maka akan cenderung terbentuk garam, sedangkan apabila nilai selisih $pK_a < 3$ maka akan berpotensi terbentuk kokristal. Aseklofenak ($pK_a = 4,70$) dan asam suksinat ($pK_{a1}=4,18$ dan $pK_{a2}=5,23$) memiliki nilai ΔpK_a 0,52 dan 0,53 [16]. Terbentuknya kokristal juga dapat diprediksi dengan rekayasa *synthon*, asam suksinat merupakan *dicarboxylic acid* dengan 2 gugus donor ikatan hidrogen (-COOH) sedangkan aseklofenak mempunyai gugus hidroksil yang berperan sebagai reseptor untuk membentuk ikatan hydrogen [12,17]. Selain itu, asam suksinat sebagai koformer telah terbukti mampu membentuk kokristal dengan beberapa BAF lainnya [12]. Asam suksinat telah dilaporkan dapat membentuk kokristal ketokonazol-asam suksinat (1:1) dengan metode penggilingan (*Grinding*) [18].

Multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat dibuat dengan metode *solvent drop grinding* (SDG). Sedikit pelarut ditambahkan sebagai katalisator dalam difusi molekular sehingga meningkatkan interaksi antara BAF-koformer dan mempercepat terbentuknya multikomponen kristal [19]. Karakterisasi sifat fisikokimia dari multikomponen kristal yang terbentuk dilakukan dengan *Powder X-ray Diffractor* (PXRD), *Differential Scanning Calorimeter* (DSC), spektroskopi *Fourier Transform Infrared* (FT-IR), *Particle Size Analyzer* (PSA), dan *Scanning Electron Microscop* (SEM), serta dilakukan uji disolusi.

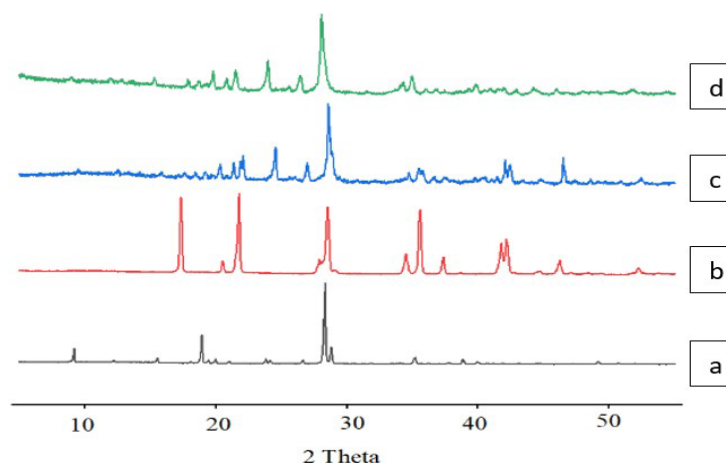
Metode Penelitian

Bahan

Aseklofenak (TCI, Jepang), asam suksinat (Merck, Jerman), etanol *pro analysis* (Merck, Jerman), aquades, air suling bebas CO₂, Kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), natrium hidroksida (NaOH), texapon (Brataco, Indonesia).

Pembuatan Multikomponen Kristal Aseklofenak dan Asam Suksinat

Multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat dan campuran fisik (CF) aseklofenak-asam suksinat dibuat dengan perbandingan mol (1:1) Multikomponen kristal dibuat dengan metode *solvent drop grinding*, terdapat penambahan etanol dalam jumlah kecil pada suhu kamar dan kemudian etanol diuapkan secara perlahan pada suhu kamar selama 24 jam. CF disiapkan dalam botol kaca dan dicampur menggunakan vortex selama 5 menit. Semua sampel kemudian disimpan di dalam desikator.



Gambar 1. Overlay difraktogram a. aseklofenak, b. asam suksinat, c. campuran fisik, dan d. multikomponen kristal

Powder X-ray diffraction (PXRD)

Analisis PXRD aseklofenak murni, asam suksinat murni, CF dan multikomponen kristal dianalisis dengan difraktometer Panalytical XPERT PRO (Belanda) pada suhu kamar ± 20 hingga 25°C . Kondisi pengukuran sebagai berikut dengan $\text{CuK}\alpha$ sebagai sumber radiasi, tegangan generator 40 kV, dan arus 40 mA. Instrumen diatur pada rentang 2θ dari 5° hingga 50° .

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Analisis DSC (SETARAM tipe EVO-131, Lyon, Prancis) dilakukan terhadap aseklofenak murni, asam suksinat murni, CF dan multikomponen kristal. Sekitar 1 sampai 4 mg aseklofenak murni, asam suksinat murni, CF dan multikomponen kristal dari masing-masing sampel ditempatkan dalam panci aluminium, dan suhu pengukuran

diatur $30\text{--}250^{\circ}\text{C}$ dengan aliran panas $10^{\circ}\text{C}/\text{menit}$.

Fourier Transform Infrared (FT-IR) Spectroscopy

Analisis FT-IR (Perkin Elmer, USA) dilakukan terhadap aseklofenak murni, asam suksinat murni, CF dan multikomponen kristal. Sampel diletakkan pada kristal ATR, dan kemudian diratakan hingga seluruh permukaan kristal tertutupi. Spektrum serapan bilangan gelombang pada rentang $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$.

Scanning Electron Microscopy (SEM)

SEM dari aseklofenak murni dan multikomponen kristal diperoleh dengan menggunakan peralatan SEM. Serbuk sampel ditempatkan pada pemegang sampel aluminium dan lapisan tipis paladium. Pengukuran dilakukan dengan kondisi sebagai berikut: tegangan 20 kV

Tabel 1. Intensitas puncak spesifik aseklofenak, asam suksinat, CF, dan multikomponen kristal SDG (1:1) pada difraktogram sinar-X

Posisi 2θ (o)	Intensitas puncak			
	Aseklofenak	Asam Suksinat	Campuran Fisik	Multikomponen Kristal
16,10	425,68	15049,46	367,84	257,00
17,53	5303,74	1025,12	337,78	264,56
20,07	318,49	15433,68	372,50	253,50
22,10	483,51	855,13	329,96	718,13
22,60	256,17	814,34	1050,21	244,2
25,75	1130,63	2690,28	385,94	1738,15
26,01	10700,37	5618,95	628,82	745,62
26,19	641,48	12245,37	2033,41	396,94
26,22	668,77	11323,63	2019,67	384,80
26,40	3152,96	1494,38	885,21	237,98

Tabel 2. Data termogram aseklofenak, asam suksinat, CF dan multikomponen kristal SDG

Sampel	Titik lebur (°C)	ΔH Fusi (J/g)
Aseklofenak	154,77	76,07
Asam suksinat	189,74	243,73
CF	148,70	91,63
Multikomponen kristal	147,70	89,15

dan arus 12 mA.

Particle Size Analysis

Analisis PSA aseklofenak murni, asam suksinat murni, CF dan multikomponen kristal dilakukan dengan menggunakan DLS (*Dynamic Light Scattering*). Sampel dilarutkan terlebih dahulu dalam 10 mL akuades, kemudian dimasukkan ke dalam wadah sampel dan dianalisis pada suhu 25°C.

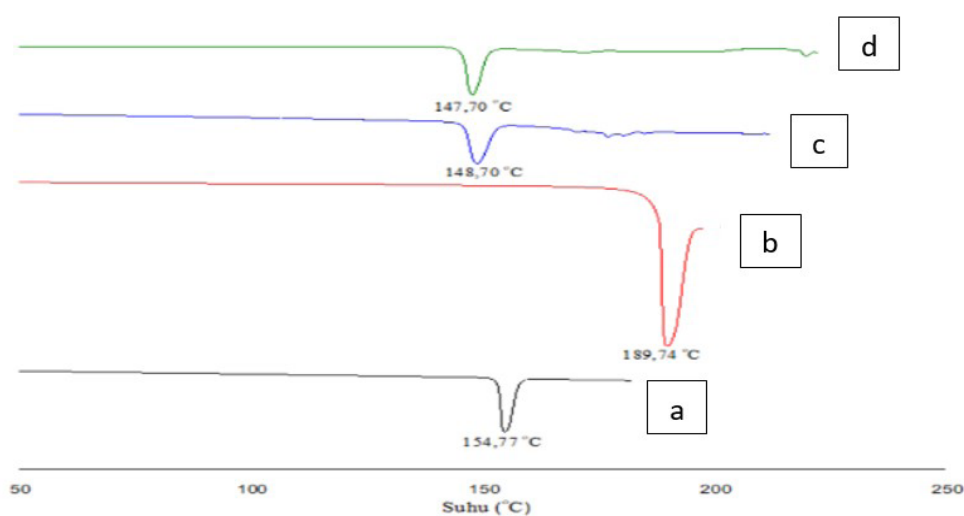
Laju Disolusi

Laju disolusi in vitro aseklofenak murni, asam suksinat murni, CF dan multikomponen kristal ditentukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe II USP (Hanson ResearchSR08Plus, USA). Peralatan diatur pada kecepatan 50 rpm dalam 900 mL media disolusi larutan dapar fosfat (pH 6,8) dengan penambahan 0,1% sodium lauril sulfat (SLS). Suhu dipertahankan pada $37 \pm 0,5$ °C. Pada waktu yang telah ditentukan (0, 5, 10, 15, 30, 45 dan 60 menit), kira-kira 5 mL alikuot diambil dan disaring. Konsentrasi aceclofenak dalam medium ditentukan menggunakan

spektrofotometer UV-vis (Genesys 10S, Madison, USA) pada panjang gelombang serapan maksimum.

Hasil dan Diskusi

Pada penelitian ini analisis PXRD bertujuan untuk menentukan derajat kristalinitas dan untuk mengamati ada tidaknya puncak baru yang terbentuk pada sampel multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat relatif terhadap difraktogram aseklofenak murni [20]. Hasil analisis difraksi sinar-X aseklofenak murni, asam suksinat murni, CF, dan multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat adalah berupa difraktogram yang menunjukkan puncak yang tajam dan khas, yang artinya semua sampel berada fasa kristalin [20] (*gambar 1*). Akan tetapi, tidak ditemukan adanya puncak baru pada multikomponen kristal. Hal ini mengindikasikan bahwa aseklofenak dan asam suksinat hanya membentuk konglomerasi, yaitu bergabungnya dua fase kristalin komponen penyusun yang dikenal dengan istilah campuran eutektik sederhana. Penurunan intensitas puncak spesifik (*tabel 1*) yang terjadi

**Gambar 2.** Overlay termogram (a). aseklofenak murni, (b). asam suksinat, (c). campuran fisik, dan (d). multikomponen kristal

Tabel 3. Perbandingan bilangan gelombang asklofenak, asam suksinat, campuran fisik, dan multikomponen kristal

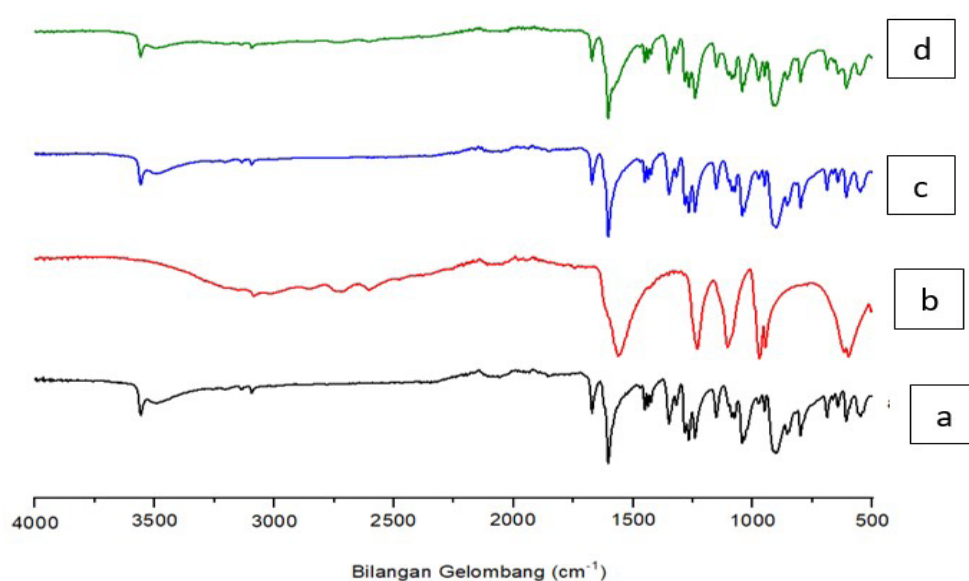
Gugus Fungsional	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)			
	Aseklofenak	Asam Suksinat	Campuran Fisik	Multikomponen Kristal
N-H	3.317,56	-	3.317,56	3.317,56
O-H	3.263,56	2.929,87	-	3.030,17
C-H	2.937,59	2.735,06	2.937,59	2.937,59
C=O	1.714,72	1.681,93	1.714,72	1.714,72
C=C Aromatik	1.589,34	-	1.589,34	1.589,34
C-N Aromatik	1.280,73	-	1.280,73	1.290,38
C-H Aromatik	748,39	-	748,38	748,39

pada difraktogram multikomponen kristal dibandingkan senyawa murninya menandakan bahwa terjadi penurunan derajat kristalinitas pada multikomponen kristal tersebut [20].

Analisis termal menggunakan metode DSC merupakan skrining awal untuk pembentukan fasa multikomponen kristal antara asklofenak dan asam suksinat [21]. Berdasarkan analisis DSC, dapat diamati titik lebur dan nilai entalpi peleburan asklofenak, asam suksinat, CF, dan multikomponen kristal (tabel 2). Penurunan titik lebur terjadi pada multikomponen kristal (147,70 °C) dan CF (148,70 °C) dibandingkan terhadap senyawa penyusunnya: Aseklofenak (154,77 °C) dan asam suksinat (189,74 °C). Interaksi fisika yang terjadi antara asklofenak dan asam suksinat salah satunya menyebabkan

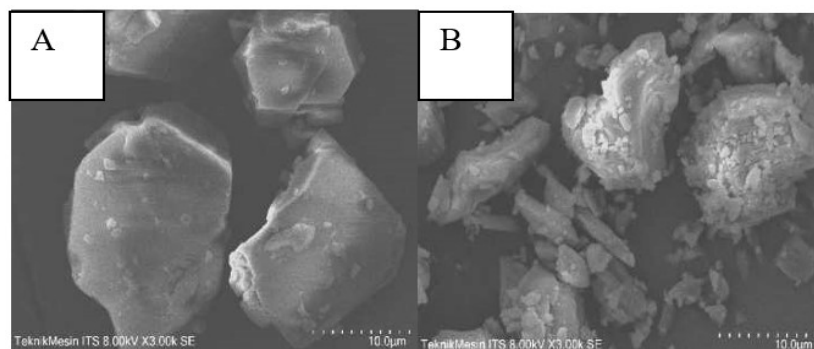
penurunan titik lebur. Penurunan titik lebur berhubungan dengan melemahnya energi kisi kristal, sehingga energi yang diperlukan untuk memutus interaksi pembentuk kristal juga semakin kecil [22]. Titik lebur multikomponen kristal yang lebih rendah daripada titik lebur kedua senyawa penyusunnya dan termogram berupa puncak endotermik tunggal (gambar 2) sejalan dengan hasil PXRD, dimana multikomponen kristal yang terbentuk merupakan campuran eutektik.

Interaksi antara asklofenak dan asam suksinat pada CF dan multikomponen kristal dipelajari lebih lanjut dengan melakukan analisis FT-IR [23]. Hasil analisis dari spektrum FT-IR terdapat pada tabel 3. Ikatan O-H dengan rentang bilangan gelombang 3300-2500 cm⁻¹ dapat diamati pada asklofenak murni dengan serapan khas di bilangan

**Gambar 3.** Perbandingan bilangan gelombang asklofenak, asam suksinat, campuran fisik, dan multikomponen kristal

Tabel 4. Hasil pemeriksaan ukuran partikel dari aseklofenak, asam suksinat, campuran fisik dan multikomponen kristal

Sampel	Rata-rata ukuran partikel $\pm$ SD (n=3)
Aseklofenak	54,338 $\pm$ 0,100
Asam suksinat	8,386 $\pm$ 0,117
Campuran fisik	48,326 $\pm$ 0,030
Multikomponen kristal	11,909 $\pm$ 0,615

**Gambar 4.** Morfologi SEM Perbesaran 3.000x A. aseklofenak murni dan B. multikomponen kristal

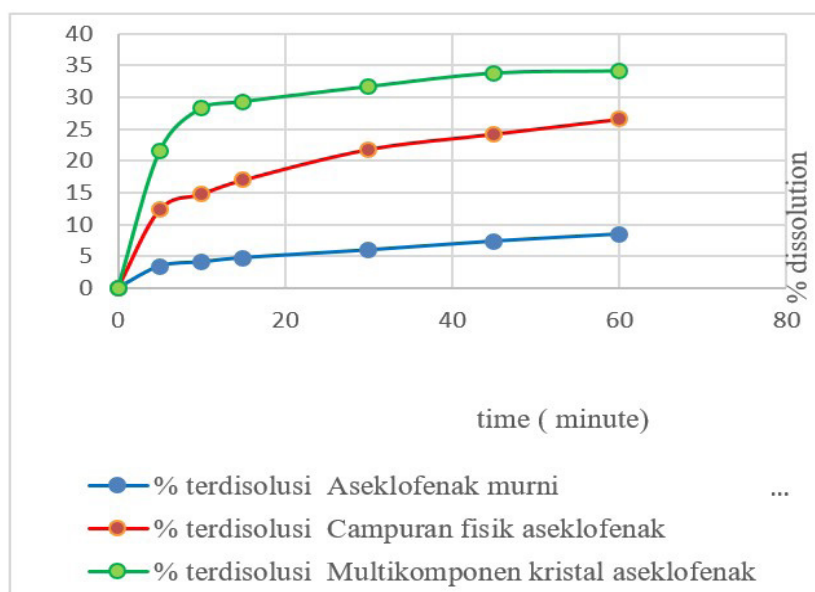
gelombang $3263,56\text{ cm}^{-1}$, pada asam suksinat di bilangan gelombang $2929,87\text{ cm}^{-1}$ sedangkan pada multikomponen kristal di $3030,17\text{ cm}^{-1}$. Untuk ikatan C-N aromatik dengan rentang bilangan gelombang $1350\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$, pada aseklofenak murni didapatkan pada bilangan gelombang $1280,73\text{ cm}^{-1}$, mirip dengan campuran fisik dan pada multikomponen kristal dimana terjadi sedikit pergeseran bilangan gelombang menjadi $1280,73$ dan $1290,38\text{ cm}^{-1}$. Berdasarkan analisis FT-IR ini dapat dilihat bahwa tidak terjadi perbedaan spektrum yang signifikan antara CF maupun multikomponen kristal dengan aseklofenak dan asam suksinat murni ([gambar 3](#)). Hal ini menandakan

bahwa tidak terjadi interaksi kimia baru antara aseklofenak dan asam suksinat, berkorelasi dengan hasil PXRD dan DSC yaitu multikomponen kristal aseklofenak-asam suksinat yang terbentuk adalah tipe campuran eutektik [\[24\]](#).

Sifat fisik kristal dapat dipengaruhi oleh morfologi dan ukuran partikel [\[25\]](#). Berdasarkan pengamatan morfologi menggunakan SEM ([gambar 4](#)) terlihat perbedaan morfologi yang nyata antara aseklofenak murni dan multikomponen kristal. Pada skala perbesaran yang sama (3.000 kali), aseklofenak murni terlihat memiliki morfologi berupa kristal kubus tak beraturan dengan

Tabel 5. Hasil disolusi aseklofenak pada masing-masing sampel dalam medium dapar fosfat pH 6,8 dengan penambahan 0,1% sodium lauryl sulfat

Waktu (Menit)	% Rata-rata terdisolusi $\pm$ SD		
	Aseklofenak murni	CF Aseklofenak	MK Aseklofenak
5	3,398 $\pm$ 0,459	12,311 $\pm$ 1,050	21,554 $\pm$ 1,669
10	4,057 $\pm$ 0,262	14,752 $\pm$ 1,606	28,294 $\pm$ 0,506
15	4,719 $\pm$ 0,265	16,982 $\pm$ 0,768	29,324 $\pm$ 0,583
30	5,935 $\pm$ 0,288	21,822 $\pm$ 1,270	31,688 $\pm$ 0,817
45	7,318 $\pm$ 0,391	24,240 $\pm$ 1,747	33,810 $\pm$ 2,870
60	8,428 $\pm$ 0,510	26,596 $\pm$ 0,980	34,144 $\pm$ 0,570



Gambar 5. Profil disolusi aseklufenak dalam medium dapar fosfat pH 6,8 0,1 % sodium lauril sulfat

tekstur permukaan kristal halus dan multikomponen kristal aseklufenak-asam suksinat terlihat berupa kristal yang tidak beraturan dengan tekstur permukaan kasar serta ukuran partikelnya relatif lebih kecil dibandingkan aseklufenak murni. Hasil ini sejalan dengan hasil analisis PSA ([tabel 4](#)), dimana terjadi penurunan ukuran partikel aseklufenak pada sampel multikomponen kristal menjadi 4,4 kali, yaitu $12,272 \pm 0,459 \mu\text{m}$. Perbedaan ukuran partikel ini kemungkinan disebabkan oleh proses penggerusan pada metode SDG. Sedangkan perbedaan habit kristal menunjukkan adanya interaksi fisika antara aseklufenak dan asam suksinat ([\[23\]](#)).

Laju disolusi aseklufenak, CF, dan multikomponen kristal dilakukan pada medium disolusi dapar fosfat pH 6,8 dengan penambahan sodium lauril sulfat 0,1 % SLS. SLS ditambahkan sebagai agen pembasah karena aseklufenak yang bersifat hidrofob mengapung di permukaan medium disolusi (tanpa SLS) dan menghambat proses pengujian. Rata-rata persentase aseklufenak yang terdisolusi pada aseklufenak murni, campuran fisik dan multikomponen kristal aseklufenak-asam suksinat pada menit ke-60 masing-masing adalah $8,428 \% \pm 0,510$; $26,596 \% \pm 0,980$; dan $34,144 \% \pm 0,570$ ([tabel 5](#)). Persentase aseklufenak yang terdisolusi paling banyak terdapat pada sampel multikomponen aseklufenak-asam suksinat. Berdasarkan grafik profil disolusi ([gambar 5](#)), multikomponen kristal juga menunjukkan profil pelepasan aseklufenak yang paling baik daripada sampel lainnya. Peningkatan aseklufenak yang terdisolusi pada CF dan multikomponen kristal disebabkan oleh interaksi aseklufenak dan asam

suksinat yang membentuk konglomerasi. Konglomerasi mengakibatkan turunnya entalpi peleburan dan turunnya derajat kristalinitas.

Peningkatan laju disolusi pada sampel multikomponen kristal juga dipengaruhi oleh pengurangan ukuran partikel yang dapat dilihat pada hasil analisis dengan PSA. Peningkatan laju disolusi sebanding dengan peningkatan luas permukaan zat yang kontak dengan medium disolusi dan berbanding terbalik dengan ukuran partikel zat ([\[26\]](#)).

Kesimpulan

Pada penelitian ini, telah berhasil dibuat multikomponen kristal aseklufenak menggunakan asam suksinat sebagai koformer dengan perbandingan mol 1:1 yang dapat dibuktikan dari hasil karakterisasi. Berdasarkan karakterisasi dari DSC, PXRD, dan FT-IR, multikomponen kristal yang terbentuk adalah campuran eutektik. Multikomponen kristal yang terbentuk juga menunjukkan peningkatan disolusi sebesar 4,09 kali dibandingkan aseklufenak murni pada menit ke-60.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Andalas yang telah mendanai penelitian ini melalui Dana DIPA Fakultas Farmasi Skim Riset Dosen Pemula tahun 2022 dengan nomor kontrak 15/UN16.10.D/PJ.01./2022.

Referensi

- [1]. G. Sharma et al., "Aceclofenac cocrystal nanoliposomes for rheumatoid arthritis with better dermatokinetic attributes: A preclinical study," *Nanomedicine*, vol. 12, no. 6, pp. 615–638, 2017, doi: 10.2217/nnm-2016-0405.
- [2]. S. Kumar, A. Gupta, C. Mishra, and S. Singh, "Synthesis, characterization and performance evaluation of aceclofenac-urea cocrystals," *Indian J Pharm Sci*, vol. 82, no. 5, pp. 881–890, 2020, doi: 10.36468/pharmaceutical-sciences.717.
- [3]. J. Patel, B. Basu, A. Dharamsi, K. Garala, and M. Raval, Solubility of aceclofenac in polyamidoamine dendrimer solutions, vol. 1, no. 3. 2011. doi: 10.4103/2230-973x.85962.
- [4]. R. N. Brogden and L. R. Wiseman, "Aceclofenac," *Drugs*, vol. 52, no. 1, pp. 113–124, Jul. 1996, doi: 10.2165/00003495-199652010-00008.
- [5]. B. O'Malley, *European Pharmacopoeia*, vol. 4, no. 5790. 1971. doi: 10.1136/bmj.4.5790.815-b.
- [6]. "National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 71771, Aceclofenac. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aceclofenac>. Accessed Feb. 8, 2022," Feb. 2022.
- [7]. M. Sevukarajan, B. Thanuja, R. Sodanapalli, and R. Nair, "Synthesis and characterization of a pharmaceutical co-crystal:(Aceclofenac:Nicotinamide)," *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, vol. 3, no. 6, pp. 1288–1293, 2011.
- [8]. J. Varshosaz, R. Talari, S. A. Mostafavi, and A. Nokhodchi, "Dissolution enhancement of gliclazide using in situ micronization by solvent change method," *Powder Technol*, vol. 187, no. 3, pp. 222–230, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.powtec.2008.02.018.
- [9]. N. B. Shaik, M. Toleti, D. Kanaru, and L. Kukati, "Solubility Enhancement of Aceclofenac by Solid Dispersion".
- [10]. K. Dua, K. Pabreja, M. v Ramana, and V. Lather, "Dissolution behavior of β -cyclodextrin molecular inclusion complexes of aceclofenac," *J Pharm Bioallied Sci*, vol. 3, no. 3, p. 417, 2011.
- [11]. F. Shakeel, W. Ramadan, and S. Shafiq, "Solubility and dissolution improvement of aceclofenac using different nanocarriers," *J Bioequiv Availab*, vol. 1, no. 02, pp. 39–43, 2009.
- [12]. E. Zaini, L. Fitriani, F. Ismed, A. Horikawa, and H. Uekusa, "Improved solubility and dissolution rates in novel multicomponent crystals of piperine with succinic acid," *Sci Pharm*, vol. 88, no. 2, p. 21, 2020.
- [13]. S. S. Pekamwar and D. A. Kulkarni, "Development and evaluation of bicomponent cocrystals of aceclofenac for efficient drug delivery with enhanced solubility and improved dissolution," *Indian Drugs*, vol. 58, no. 8, pp. 54–60, 2021, doi: 10.53879/id.58.08.12691.
- [14]. P. C. Vioglio, M. R. Chierotti, and R. Gobetto, "Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges," *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 117, pp. 86–110, 2017.
- [15]. N. Eldya, "Effect of Different Methods on the Multicomponents Crystal Formation from Medicinal Natural Ingredient Compounds," *Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine (JPSM)*, vol. 6, pp. 32–39, 2021.
- [16]. G. Thoukis, M. Ueda, and D. Wright, "The formation of succinic acid during alcoholic fermentation," *Am J Enol Vitic*, vol. 16, no. 1, pp. 1–8, 1965.
- [17]. C. Jelsch, R. N. Devi, B. C. Noll, B. Guillot, I. Samuel, and E. Aubert, "Aceclofenac and interactions analysis in the crystal and COX protein active site," *J Mol Struct*, vol. 1205, p. 127600, 2020.
- [18]. Y. A. Najih, D. Setyawan, and A. Radjaram, "Pembentukan Kokristal Ketokonazol-Asam Suksinat Yang Dibuat Dengan Metode Penggilingan (Grinding)," *Journal of Pharmacy Science and Technology*, vol. 1, no. 1, p. 8, 2018, doi: 10.30649/pst.v1i1.30.
- [19]. M. Guo, X. Sun, J. Chen, and T. Cai, "Pharmaceutical cocrystals: A review of preparations, physicochemical properties and applications," *Acta Pharm Sin B*, vol. 11, no. 8, pp. 2537–2564, 2021.
- [20]. S. Fatimah, R. Ragadhita, D. F. al Husaeni, and A. B. D. Nandiyanto, "How to calculate crystallite size from x-ray diffraction (XRD) using Scherrer method," *ASEAN Journal of Science and Engineering*, vol. 2, no. 1, pp. 65–76, 2010.
- [21]. H. Yamashita, Y. Hirakura, M. Yuda, T. Teramura, and K. Terada, "Detection of cocrystal formation based on binary phase diagrams using thermal analysis," *Pharm Res*, vol. 30, no. 1, pp. 70–80, 2013.
- [22]. I. Budziak-Wieczorek and U. Maciolek, "Synthesis and Characterization of a (–)-Epicatechin and Barbituric Acid Cocrystal: Single-Crystal X-ray Diffraction and Vibrational Spectroscopic Studies," *ACS Omega*, vol. 6, no. 12, pp. 8199–8209, 2021.
- [23]. Y. N. Sari, E. Zaini, and F. Ismed, "Peningkatan Laju Disolusi Piperine dengan Pembentukan Multikomponen Kristal Menggunakan Asam Nikotinat," *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, vol. 6, no. 2, pp. 180–185, 2019.
- [24]. E. Zaini, Y. S. Wahyuni, A. Halim, and Y. Yuliandra, "Preparation of eutectic mixture of ketoprofen and nicotinamide for enhanced dissolution rate," *Int J Pharm Sci Rev Res*, vol. 35, no. 1, pp. 161–164, 2015.
- [25]. Y. Wicaksono, D. Setyawan, and S. Siswandono, "Formation of ketoprofen-malonic acid cocrystal by solvent evaporation method," *Indonesian Journal of Chemistry*, vol. 17, no. 2, pp. 161–166, 2017.
- [26]. G. C. Bazzo, B. R. Pezzini, and H. K. Stulzer, "Eutectic mixtures as an approach to enhance solubility, dissolution rate and oral bioavailability of poorly water-soluble drugs," *Int J Pharm*, vol. 588, p. 119741, 2020.



Copyright © 2022 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)