

Review Preparasi Padatan Kokristal Dengan Metode Berbasis Padatan

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Tugas Akhir

Aldi Budiargo

11171044



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

SKRIPSI

Review Preparasi Padatan Kokristal Dengan Metode Berbasis Padatan

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

Aldi Budiargo

11171044

Bandung, 22 Juni 2021

Pembimbing Utama,
Menyetujui,



(apt. Deny Puriyani Azhary, M.Si)
NIDN. 0416057103

Pembimbing Serta,



(apt. Garnadi Jafar, M.Si)
NIDN. 0420058004

ABSTRAK

Review Preparasi Padatan Kokristal Dengan Metode Berbasis Padatan

Oleh :

Aldi Budiargo

11171044

Kelarutan dan disolusi merupakan aspek yang penting yang berpengaruh terhadap absorpsi obat di dalam tubuh. Saat ini masih banyak bahan aktif farmasi yang beredar dipasaran memiliki kelarutan yang rendah di dalam air. Kajian pustaka ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pembentukan kokristal khususnya metode kokristal berbasis padatan terhadap perbaikan kelarutan dari bahan aktif farmasi yang memiliki kelarutan yang rendah. Keberhasilan pembentukan kokristal dapat diketahui dengan karakterisasi menggunakan *X-Ray Diffraction*, *Differential Scanning Calorimetry*, *Fourier Transform-Infrared*, dan *Scanning Electron Microscope*. Berdasarkan hasil kajian pustaka dari 13 artikel yang digunakan, metode kokristalisasi *dry grinding*, *solvent drop grinding*, dan *hot melt extrusion* berpotensi meningkatkan kelarutan dan disolusi dari bahan aktif farmasi. Peningkatan kelarutan terjadi karena adanya ikatan hidrogen antara bahan aktif farmasi dengan koformer pembentuk kokristal, adanya penurunan titik leleh dari bahan aktif farmasi, adanya pembentukan fase kristal baru.

Kata Kunci : *grinding*, *hot melt extrusion*, karakterisasi, kelarutan, kokristal

ABSTRACT

Review of Cocrystal Preparation Using Solids-Based Methods

By :

Aldi Budiargo

11171044

Solubility and dissolution are important aspects that affect drug absorption in the body. Currently, there are still many active pharmaceutical ingredients on the market that have low solubility in water. This literature review aims to determine the effect of cocrystal formation, especially the solid-based cocrystal method, on improving the solubility of pharmaceutical active ingredients that have low solubility. The success of cocrystal formation can be determined by characterization using X-Ray Diffraction, Differential Scanning Calorimetry, Fourier Transform-Infrared, and Scanning Electron Microscope. Based on the results of a literature review of 13 articles used, the dry grinding co-crystallization method, solvent drop grinding, and hot melt extrusion have the potential to increase the solubility and dissolution of active pharmaceutical ingredients. The increase in solubility occurs due to hydrogen bonds between the active pharmaceutical ingredients and co-crystal forming coformers, a decrease in the melting point of the pharmaceutical active ingredients, and the formation of a new crystalline phase.

Keywords: grinding, hot melt extrusion, characterization, solubility, cocrystal

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya, shalawat dan salam semoga senantiasa tercurah kepada junjungan kita Baginda Rasulullah SAW. Alhamdulillah, berkat pertolongan-Nyalah penulis dapat menyelesaikan laporan tugas akhir yang berjudul "REVIEW PREPARASI PADATAN KOKRISTAL DENGAN METODE BERBASIS PADATAN" sebagai salah satu syarat untuk mengikuti sidang Tugas Akhir II dan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Strata 1 Farmasi.

Penulis menyadari bahwa selama proses penelitian hingga penyelesaian laporan tugas akhir, tidak terlepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Orang tua tercinta dan keluarga yang turut memberikan motivasi, nasihat, doa-doa, serta dukungan moril maupun materil.
2. Apt. Deny Puriyani Azhari, M.Si sebagai pembimbing utama yang telah memberikan ilmu, arahan, waktu, serta keikhlasannya dalam menyelesaikan laporan tugas akhir ini.
3. Apt. Garnadi Jafar, M.Si sebagai pembimbing serta yang telah memberikan bimbingan serta berbagai masukan
4. Teman-teman FA 2 Angkatan 2017 yang telah menjadi teman belajar sekaligus rekan seperjuangan..

Penulis menyadari bahwa dalam menyusun Karya Tulis Ilmiah ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis memohon maaf atas kekurangan tersebut serta mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi perbaikan Karya Tulis Ilmiah pada masa yang akan datang. Penulis juga mengharapkan supaya Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi penulis maupun yang membacanya.

Bandung, Juni 2021

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
ABSTRAK	ii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian	2
1.4 Hipotesis Penelitian	2
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Bahan Padatan Farmasi	3
2.2 Kokristal	3
2.3 Metode Pembentukan Kokristal Berbasis Padatan	4
2.3.1 Metode penggilingan (<i>grinding</i>)	4
2.3.2 Metode peleburan (<i>hot melt extrusion / HME</i>)	5
2.4 Karakterisasi Kokristal	5
2.4.1 <i>X-Ray Diffraction (XRD)</i>	6
2.4.2 <i>Differential Scanning Calorimetry (DSC)</i>	6
2.4.3 <i>Spektrometer Fourier Transform-Infrared (FTIR)</i>	6
2.4.4 <i>Scanning Electron Microscope (SEM)</i>	6
2.5 Kelarutan	7
2.6 Disolusi	7
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	9
3.1. Rancangan Strategi Pencarian Literatur Review	9
3.2. Kriteria Literatur Review	9
3.3. Tahapan Artikel Ilmiah	10
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	11
BAB V. Hasil dan Pembahasan	12
BAB VI. Simpulan dan Saran	33
6.1 Simpulan	33
6.2 Saran	33
DAFTAR PUSTAKA	34

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Istilah Kelarutan	7
Tabel 3. 1 Data Based Literatur.....	9
Tabel 5. 1 Hasil review artikel kokristal dengan metode berbasis padatan.....	12
Tabel 5. 2 Nilai kelarutan albendazol murni dengan kokristal albendazol asam malat..	28

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 (a) Susunan Atom Kristal, (b) Susunan Atom Amorf	3
Gambar 5. 1 Pola XRD (a) asiklovir, (d) kokristal asiklovir-asam fumarat, (e) asam fumarat.....	16
Gambar 5. 2 Kurva DSC (a) asiklovir, (b) kokristal asiklovir-asam fumarat, (c) asam fumarat.....	16
Gambar 5. 3 SEM (a) asiklovir, (c) asam fumarat, (e) kokristal asiklovir-asam fumarat.	17
Gambar 5. 4 Profil disolusi (A) asiklovir, (AFA) asiklovir-asam fumarat dalam media air.....	17
Gambar 5. 5 Pola difraksi (a) piroksikam, (b) natrium asetat, (c) kokristal piroksikam-natrium asetat.....	18
Gambar 5. 6 Spektrum IR a) Piroksikam b) Natrium Asetat c) Kokristal Piroksikam ..	19
Gambar 5. 7 Profil disolusi kokristal piroksikam.....	20
Gambar 5. 8 XRD kokristal prazikuantel-asam malat.....	21
Gambar 5. 9 Profil disolusi prazikuantel dan kokristal prazikuantel-asam malat.....	21
Gambar 5. 10 Pola difraksi a) nebivolol murni b) nebivolol-asam hidroksibenzoat.....	22
Gambar 5. 11 Termogram DSC (a) nebivolol murni (b) nebivolol-asam hidroksibenzoat	22
Gambar 5. 12 Spektrum FTIR (a) nebivolol murni (b) nebivolol-asam hidroksibenzoat	23
Gambar 5. 13 Difraktogram (a) kalsium atorvastatin (b) isonikotinamid (c) kokristal kalsium atorvastatin isonikotinamid.....	24
Gambar 5. 14 SEM (a) kalsium atorvastatin (b) isonikotinamid (c) Kokristal kalsium atorvastatin isonikotinamid	25
Gambar 5. 15 Pola difraksi sinar x kokristal flukonazol-resorsinol dan komponen penyusunnya.....	26
Gambar 5. 16 Termogram DSC kokristal flukonazol-resorsinol dan komponen penyusunnya.....	26
Gambar 5. 17 Profil disolusi flukonazol murni dan kokristal flukonazol-resorsinol di dalam media pH 1,2; 4,5 dan 6,8.....	27
Gambar 5. 18 Pola difraksi kokristal albendazol-asam malat dengan komponen penyusunnya.....	28

Gambar 5. 19 Spektrum FTIR kokristal albendazol-asam malat dengan komponen penyusunnya	28
Gambar 5. 20 Morfologi kokristal meloksikam- asam paraaminobenzoat (1:2).....	29
Gambar 5. 21 Termogram DSC piperazin, diosgenin, kokristal diosgenin-piperazin ...	30
Gambar 5. 22 Kelarutan diosgenin dan kokristal diosgenin-piperazin	31

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
BAF	Bahan Aktif Farmasi
<i>DG</i>	<i>Dry Grinding</i>
<i>DSC</i>	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
<i>FTIR</i>	<i>Fourier Transform-Infrared</i>
<i>HME</i>	<i>Hot Melt Extrusion</i>
<i>SDG</i>	<i>Solvent Drop Grinding</i>
<i>SEM</i>	<i>Scanning Electron Microscope</i>
<i>XRD</i>	<i>X-Ray Diffraction</i>

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kelarutan obat dalam air merupakan salah satu aspek yang penting di dalam dunia farmasi karena merupakan salah satu faktor yang penting terhadap efek farmakologis dari suatu obat. Obat yang diberikan per oral harus memiliki kelarutan dalam air yang baik agar mudah diserap dalam saluran cerna (Williams et al., 2013).

Saat ini terdapat sekitar 40% obat yang beredar dipasaran memiliki kelarutan dalam air yang rendah (Karagianni et al., 2018). Apabila suatu obat memiliki kelarutan dalam air yang rendah maka obat tersebut memiliki kecepatan disolusi dan ketersediaan hayati yang rendah, dimana hal tersebut dapat berdampak terhadap absorpsi obat. Perbaikan kelarutan merupakan salah satu langkah yang dapat meningkatkan kecepatan disolusi dan ketersediaan hayati obat.

Salah satu metode yang dapat digunakan untuk memperbaiki sifat fisikokimia dari bahan aktif farmasi adalah dengan pembentukan kokristal (Zaini et al., 2011). Pembentukan kokristal dapat meningkatkan kecepatan disolusi dan meningkatkan ketersediaan hayati dengan memperbaiki kelarutan dari bahan aktif farmasi yang digunakan untuk membuat suatu formula obat tanpa mengubah aktivitas farmakologinya (Alatas, Ratih, et al., 2020). Selain itu, teknik kokristalisasi dapat digunakan pada semua bahan aktif farmasi baik yang bersifat asam, basa maupun molekul yang tidak terionisasi, hal tersebut menjadi salah satu kelebihan dari teknik kokristalisasi (Zaini et al., 2011).

Secara umum, metode pembentukan kokristal terbagi 2 yaitu metode berbasis padatan seperti *dry grinding*, *solvent drop grinding*, *hot melt extrusion* dan metode berbasis cairan seperti *solvent evaporation*, *slurry*, *cooling crystallization*. Metode berbasis padatan memiliki beberapa kelebihan dibandingkan metode berbasis cairan diantaranya lebih ekonomis, reaksi relatif singkat, tidak menggunakan banyak pelarut sehingga lebih ramah lingkungan (Islami et al., 2020).

Pada penelitian ini, bertujuan untuk mengetahui macam-macam metode kokristalisasi dengan berbasis padatan pada teknik kokristalisasi serta pengaruhnya terhadap peningkatan kelarutan dan kecepatan disolusi bahan aktif farmasi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana macam-macam metode kokristalisasi dengan berbasis padatan?
2. Bagaimana pengaruh teknik kokristalisasi berbasis padatan terhadap kelarutan dan kecepatan disolusi bahan aktif farmasi?

1.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian

1. Mengetahui macam-macam metode kokristalisasi berbasis padatan pada teknik kokristalisasi.
2. Mengetahui pengaruh teknik kokristalisasi berbasis padatan terhadap kelarutan dan kecepatan disolusi bahan aktif farmasi.

1.4 Hipotesis Penelitian

Macam-macam metode kokristalisasi berbasis padatan pada teknik kokristalisasi dapat meningkatkan kelarutan dan kecepatan disolusi bahan aktif farmasi.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Bahan Padatan Farmasi

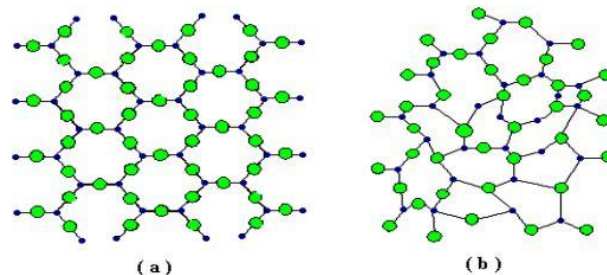
Berdasarkan struktur internalnya, bahan padatan terdiri dari 2 bentuk :

a. Kristal

Kristal merupakan bahan padat yang memiliki struktur dimana atom atau molekulnya tersusun secara teratur dalam susunan tiga dimensi (Chairunnisa & Wardhana, 2016).

b. Amorf

Amorf merupakan bahan padat yang memiliki struktur dimana atom atau molekulnya tersusun secara acak dan tidak teratur (Chairunnisa & Wardhana, 2016). Untuk bahan aktif farmasi, padatan amorf menawarkan berbagai keuntungan, karena padatan amorf memiliki kelarutan yang lebih tinggi, laju disolusi yang lebih tinggi, dan terkadang karakteristik kompresi yang lebih baik dari pada padatan kristal. Namun, keadaan amorf tidak stabil secara termodinamika, dan ini menyebabkan ketidakstabilan fisik dan kimia yang lebih tinggi dibandingkan dengan keadaan kristal (Karagianni et al., 2018).



Gambar 2. 1 (a) Susunan Atom Kristal, (b) Susunan Atom Amorf

2.2 Kokristal

a. Definisi Kokristal

Kokristal adalah padatan kristalin dimana komponen-komponen yang saling terkait dalam rasio stoikiometri, dengan struktur berbeda, dibentuk sebagai fasa kristal tunggal (Khan et al., 2020).

Dalam dunia farmasi, kokristal dalam bentuk padatan kristal memberikan perubahan pada sifat fisikokimia obat tanpa mengubah aktivitas farmakologisnya. Kokristal didefinisikan sebagai campuran stoikiometri kristal padat dari BAF

dengan koformer, yang terikat melalui interaksi non-kovalen seperti ikatan hidrogen dan ikatan *Van der Waals* di dalam kisi kristal (Barmapalexis et al., 2018).

Hal yang sama dikatakan oleh Rahman dkk: bahwa kokristal merupakan sistem multikomponen, dimana dua atau lebih komponen mengkristal dalam suatu kisi kristal melalui ikatan hidrogen antara BAF dengan koformer (Rahman et al., 2011).

b. Komponen Kokristal

Pembentukan kokristal terjadi akibat penggabungan dua atau lebih komponen molekul dengan perbandingan stoikiometri melalui ikatan non-kovalen seperti ikatan hidrogen. Dimana dalam hal ini terjadi penggabungan antara BAF dengan suatu koformer (Alatas, Ratih, et al., 2020).

Koformer merupakan agen pembentuk kokristal yang umumnya bersifat mudah larut dalam air. Koformer yang digunakan harus aman dikonsumsi oleh manusia, dengan kata lain tidak toksik.

c. Manfaat Kokristal

BAF yang memiliki kelarutan dan laju disolusi yang rendah dapat diperbaiki dengan menggunakan teknik kokristal. Selain dapat digunakan pada obat-obatan yang bersifat asam maupun basa, kokristal juga dapat digunakan pada obat-obat yang tidak terionisasi (Alatas, Ratih, et al., 2020).

Kokristal telah diselidiki berkenaan dengan peningkatan bioperformance, dan pengaruhnya terhadap ketersediaan hayati suatu obat. Kokristal sekarang menjadi konsep yang menjanjikan untuk meningkatkan kelarutan suatu obat (Khan et al., 2020). Kristal telah terbukti berguna dalam meningkatkan stabilitas, kelarutan, laju disolusi, ketersediaan hayati, dan sifat mekanik dari BAF (Paradkar et al., 2010).

2.3 Metode Pembentukan Kokristal Berbasis Padatan

Secara umum terdapat beberapa metode yang dapat digunakan dalam pembuatan kokristal berbasis padatan, yaitu sebagai berikut :

2.3.1 Metode penggilingan (*grinding*)

Proses penggilingan bertujuan untuk memperkecil ukuran partikel, selain itu pemberian energi mekanik pada proses penggilingan dapat mengubah sifat fisikokimia suatu BAF terutama kelarutannya (Novita et al., 2014).

a. Penggilingan kering (*dry grinding / DG*)

Metode ini dilakukan dengan mencampurkan komponen penyusun kokristal dengan perbandingan stoikiometri ke dalam mortir atau alat penggilingan secara bersamaan selama waktu tertentu (Khan et al., 2020). Tiga mekanisme yang diyakini terlibat dalam pembentukan kokristal dengan metode ini yaitu difusi molekuler, pembentukan eutektik, dan pembentukan yang diperantarai oleh fase amorf (Rehder et al., 2011).

Kokristal yang berhasil diperoleh dari metode ini adalah piracetam dengan koformer asam tartat dan asam sitrat (Rehder et al., 2011) dan kokristal asiklovir dengan koformer asam fumarat (Bruni et al., 2013).

b. Penggilingan basah (*solvent drop grinding / SDG*)

Metode ini sama seperti pada metode *dry grinding*, tetapi pada metode ini dilakukan penambahan pelarut dalam jumlah kecil pada proses pencampurannya (Khan et al., 2020). Pelarut yang umum digunakan yaitu pelarut metanol, etanol.

Kokristal yang dapat dibentuk dari metode ini adalah kokristal flukonazol-resorsinol (Alatas, Ratih, et al., 2020) dan kokristal atorvastatin-isonikotinamida (Gozali et al., 2012)

2.3.2 Metode peleburan (*hot melt extrusion / HME*)

Metode ini dilakukan dengan mencampurkan komponen penyusun kokristal dengan perbandingan molar, kemudian dilakukan proses peleburan pada suhu yang sangat tinggi dengan memasukkan campuran bahan ke dalam sekrup *extruder*. Proses peleburan membuat setiap komponen semakin tercampur dan menyebabkan proses nukleasi kokristal (Paradkar et al., 2010). Salah satu keunggulan dari metode ini yaitu tidak perlu menggunakan pelarut organik dengan waktu pengoperasian yang cukup cepat.

Kokristal karbamazepine-nikotinamid dan kokristal ibuprofen-nikotinamid merupakan beberapa contoh kokristal yang dibentuk pada metode *hot melt extrusion* (Barmplexis et al., 2018)

2.4 Karakterisasi Kokristal

Karakterisasi kokristal dilakukan untuk memastikan bahwa kokristal yang telah terbentuk telah sesuai dengan yang diharapkan. Beberapa instrumen yang umum digunakan untuk karakterisasi kokristal diantaranya :

2.4.1 X-Ray Diffraction (XRD)

Suatu senyawa yang memiliki bentuk hablur akan memiliki pola difraksi sinar-x yang khas. Difraksi sinar-X sekarang menjadi teknik umum untuk mempelajari struktur kristal dan jarak atom. Pembentukan kokristal ditunjukkan dengan perbedaan pola XRD pada kokristal dengan komponen penyusunnya. Difraksi sinar-X didasarkan pada interferensi konstruktif sinar-X monokromatik dari sampel kristal (Bunaciu et al., 2015).

Pengumpulan data dari difraksi sinar-x serbuk dilakukan dengan alat *X-Ray Powder Diffractometer*. Sampel diuji pada rentang sudut 2θ dengan tegangan dan arus tertentu selama waktu tertentu. Kemudian dilanjutkan dengan penentuan indeks kristalinitas relatif dengan membandingkan luas dibawah puncak setelah penggilingan dengan luas dibawah puncak sebelum penggilingan (Novita et al., 2014).

2.4.2 Differential Scanning Calorimetry (DSC)

DSC berguna untuk menentukan diagram fase biner dalam penyaringan pembentukan kristal dan keberadaan campuran eutektik atau pengotor eutektik, yang mengurangi titik leleh. Ketika suatu campuran bahan penyusun kokristal dipanaskan, akan terdeteksi adanya puncak endotermik yang kemudian diikuti terbentuknya puncak eksotermik yang menandakan pembentukan kokristal. DSC dapat digunakan untuk membuktikan keberadaan kokristal dengan membaca suhu lebur yang berada diantara dua titik lebur komponen-komponen senyawa murninya (Karagianni et al., 2018).

2.4.3 Spektrometer Fourier Transform-Infrared (FTIR)

Spektrofotometri inframerah umumnya digunakan untuk mengidentifikasi gugus fungsi dari bahan aktif farmasi, eksipien, atau suatu senyawa. Pada kokristal, FTIR digunakan untuk mendeteksi ada atau tidaknya ikatan hidrogen yang terbentuk pada pembentukan kokristal. Biasanya diukur pada bilangan gelombang $400-4000\text{ cm}^{-1}$ (Indra, 2017).

2.4.4 Scanning Electron Microscope (SEM)

SEM dapat menunjukkan morfologi dari suatu bentuk kristal yang mengalami perubahan bentuk dengan melakukan pengamatan pada perbesaran 5000 kali (Gozali et al., 2012)

2.5 Kelarutan

Kelarutan didefinisikan sebagai kemampuan zat atau bahan aktif farmasi untuk larut dalam suatu pelarut sehingga membentuk suatu larutan yang homogen. Kelarutan merupakan salah satu faktor yang menentukan aktifitas dan efektivitas suatu obat, terutama kelarutan didalam air (Thakuria et al., 2013). Obat-obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air (*poorly soluble drugs*) seringkali menunjukkan ketersediaan hayati yang rendah pula.

Tabel 2. 1 Istilah Kelarutan

Istilah kelarutan	Jumlah bagian pelarut yang diperlukan untuk melarutkan 1 bagian zat
Sangat mudah larut	Kurang dari 1
Mudah larut	1 sampai 10
Larut	10 sampai 30
Agak sukar larut	30 sampai 100
Sukar larut	100 sampai 1.000
Sangat sukar larut	1.000 sampai 10.000
Praktis tidak larut	Lebih dari 10.000

(Kemenkes RI, 2014)

Uji kelarutan di dalam air dapat dilakukan pada suhu ruang untuk mendapatkan informasi awal dari suatu obat yang diperlukan saat praformulasi sediaan farmasi. Sedangkan untuk memperoleh informasi kelarutan obat pada bagian-bagian saluran pencernaan, uji kelarutan di lakukan pada suhu tubuh yaitu 37°C dan dalam larutan dapar pada tiga nilai pH yang berbeda yaitu pH 1,2; pH 4,5; dan pH 6,8 yang berhubungan dengan proses absorpsi obat ketika diberikan secara oral (Plöger et al., 2018).

2.6 Disolusi

Disolusi didefinisikan sebagai suatu proses masuknya zat padat ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Atau secara sederhana dapat diartikan sebagai suatu proses dimana zat padat melarut (Siregar & Wikarsa, 2010).

Uji disolusi dilakukan bertujuan untuk menentukan kesesuaian persyaratan disolusi dengan masing-masing monografi dari suatu sediaan yang diberikan secara oral (Kemenkes RI, 2014)

Alat yang digunakan untuk melakukan uji disolusi (Kemenkes RI, 2014):

a. Alat 1 (Tipe Keranjang)

Alat terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert; sebuah motor, suatu bahan logam yang digerakkan oleh motor; dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai, berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap.

b. Alat 2 (Tipe Dayung)

Sama seperti Alat 1, kecuali pada alat ini digunakan dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Batang berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa goyangan yang berarti. Daun melewati diameter batang sehingga dasar daun dan batang rata. Jarak antara daun dan bagian dalam dasar wadah sekitar 25 ± 2 mm dipertahankan selama pengujian berlangsung.

c. Alat 3 (Silinder Kaca Bolak-balik)

Alat terdiri dari satu rangkaian labu kaca beralas rata berbentuk silinder; rangkaian silinder kaca yang bergerak bolak balik; penyambung inert dari baja tahan karat dan kasa polipropilen yang terbuat dari bahan yang sesuai; dan sebuah motor serta sebuah kemudi untuk menggerakkan silinder bolak balik secara vertikal dalam labu dan, jika perlu silinder dapat digeser secara horizontal dan diarahkan ke deretan labu yang lain. Labu tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai dengan ukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama pengujian berlangsung.

d. Alat 4 (Sel yang Dapat Dialiri)

Alat terdiri dari sebuah wadah dan sebuah pompa untuk media disolusi; sebuah sel yang dapat dialiri; sebuah tangas air yang dapat mempertahankan suhu media disolusi pada $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Ukuran sel dinyatakan dalam masing - masing monografi. Pompa mendorong media disolusi ke alas melalui pompa sel.

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Rancangan Strategi Pencarian Literatur Review

Metode yang digunakan dalam review jurnal ini dilakukan melalui penelusuran pustaka baik secara nasional maupun internasional. Strategi pencarian literatur yang digunakan yaitu dengan mencari langsung artikel melalui database seperti Dovepress, Elsevier, Google Scholar, MDPI, NCBI, Portal Garuda, ResearchGate, Springer, dan Taylor & Francis dengan kata kunci kokristal, kelarutan, disolusi, *grinding*, *hot melt extrusion*. Dan literatur yang digunakan sudah terakreditasi baik untuk jurnal nasional maupun jurnal internasional.

3.2. Kriteria Literatur Review

Kriteria literatur yang digunakan disaring berdasarkan judul literatur, abstrak dan kata kunci atau keyword. Jurnal atau artikel kemudian disaring kembali dengan melihat keseluruhan teks. Selain itu, artikel yang dipilih merupakan artikel dengan terbitan minimal 10 tahun terakhir (2010-2020). Hasil temuan dapat disajikan dalam bentuk tabel sebagai berikut:

Tabel 3. 1 Data Based Literatur

Data Based	Temuan	Literatur Terpilih
Dovepress	1	0
Elsevier	11	2
Google Scholar	18	4
MDPI	2	0
NCBI	1	1
Portal Garuda	11	4
ResearchGate	5	0
Springer	5	2
Taylor & Francis	2	0
Jumlah	56	13

3.3. Tahapan Artikel Ilmiah

