



**PENINGKATAN KOMPAKTIBILITAS PARASETAMOL
MELALUI KOKRISTALISASI DENGAN KOFORMER
ASAM DIPIKOLINAT**

SKRIPSI

Oleh

**Qurrata Akyuni
202210101152**

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET, DAN
TEKNOLOGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS FARMASI
JEMBER
2024**



**PENINGKATAN KOMPAKTIBILITAS PARASETAMOL
MELALUI KOKRISTALISASI DENGAN KOFORMER
ASAM DIPIKOLINAT**

*diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan memperoleh gelar Sarjana pada
Program Studi Farmasi.*

SKRIPSI

Oleh

**Qurrata Akyuni
202210101152**

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET, DAN
TEKNOLOGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS FARMASI
JEMBER
2024**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT. yang memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada penulis sehingga skripsi dapat diselesaikan dengan lancar;
2. Bapak dan Ibu tercinta yaitu Bapak Hairudin dan Ibu Munawaroh yang selalu memberikan dukungan secara moral dan doa, serta kasih sayang kepada penulis;
3. Saudara-saudara tersayang, Muhammad Aji Wibowo dan Muhammad Luqman yang telah membeikan dukungan dan semangat kepada penulis;
4. Bapak Dr. apt. Yudi Wicaksono, S.Si., M.Si. dan Ibu apt. Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, S.F., M.Sc. yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik;
5. Bapak dan Ibu guru dari TK Islam Babussalam Durenan, SDN Pandean, SMP Negeri 1 Durenan, SMAN 1 Durenan, dan Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah mendidik dan memberikan ilmu yang bermanfaat kepada penulis;
6. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Rumpun bambu terkuat tumbuh di atas tanah yang keras” - MPA Pring Kuning

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan, sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan.” – Q.S. Al-Insyirah 5-6

“Despite everything, this too will pass”

“Siapapun adalah guru, dimanapun adalah kelas, dan kapanpun adalah waktu belajar”

PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Qurrata Akyuni

NIM : 202210101152

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: *Peningkatan Kompaktibilitas Parasetamol melalui Kokristalisasi dengan Koformer Asam Dipikolinat* adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 24 Juli 2024

Yang menyatakan,



Qurrata Akyuni

NIM 202210101152

HALAMAN PERSETUJUAN

Skripsi berjudul *Peningkatan Kompaktibilitas Parasetamol melalui Kokristalisasi dengan Koformer Asam Dipikolinat* telah diuji dan disetujui oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada

Hari : Rabu

Tanggal : 24 Juli 2024

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Pembimbing

1. Pembimbing Utama

Nama : Dr. apt. Yudi Wicaksono, S.Si., M.Si.

NIP : 197607242001121006

2. Pembimbing Anggota

Nama : apt. Lusia Oktora R. K. S., S.F., M.Sc.

NIP : 197910032003122001

Penguji

1. Penguji Utama

Nama : Dr. apt. Budipratiwi W., S.Farm., M.Sc.

NIP : 198112272006042003

2. Penguji Anggota

Nama : apt. Viddy Agustian R., S.Farm., M.Sc.

NIP : 198608302009121007

Tanda Tangan

(.....)

(.....)

(.....)

(.....)



Mengesahkan
Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

Dr. apt. Nuri, S.Si., M.Si
NIP 196904122001121007

ABSTRAK

Paracetamol is one of the antipyretic and analgesic drugs indicated as pain and fever relievers. Paracetamol form I is often used in the pharmaceutical industry because it is thermodynamically stable at room temperature and pressure but has poor compactibility properties when compressed. Therefore, improvements are needed to make it easier to form into tablets with hardness and friability that meet the requirements. This study was conducted by forming paracetamol cocrystals with dipicolinic acid as the cofomer using the slow solvent evaporation method in a stoichiometric ratio of 1:1, and ethanol 98% as a solvent. This study aimed to improve the compactibility properties of paracetamol to form better tablets. Cocrystal formation was characterized by PXRD, FTIR, DSC, and SEM. The compactibility properties were evaluated by testing the tensile strength and elasticity recovery. The data obtained was analyzed using SPSS 26 for Windows to discover whether there were significant differences. The characterization results of paracetamol with dipicolinic acid cofomer from slow solvent evaporation showed that cocrystals were formed. The results of the compactibility evaluation conducted, paracetamol-dipicolinic acid cocrystals showed a greater TS value and a lower %ER value than paracetamol. The conclusion obtained from paracetamol cocrystals with dipicolinic acid cofomer from slow solvent evaporation showed an improvement in compactibility properties compared to paracetamol.

Keywords: Cocrystal, Paracetamol, Dipicolinic acid, Compactibility Evaluation.

RINGKASAN

Peningkatan kompaktilitas Parasetamol melalui Kokristalisasi dengan Koformer Asam Dipikolinat; Qurrata Akyuni: 202210101152; 2024; 67 halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember

Parasetamol terdapat 3 jenis berdasarkan bentuk polimorfnya, salah satunya adalah bentuk I (monoklinik). Bentuk I memiliki sifat kompaktilitas yang buruk saat dikempa sehingga membentuk tablet yang mudah rapuh. Kompaktilitas adalah kemampuan serbuk dalam membentuk masa yang kompak setelah diberikan suatu tekanan dan merupakan salah satu syarat dalam pembuatan tabletasi. Pembentukan kokristal diketahui dapat meningkatkan sifat kompaktilitas jika dibandingkan dengan bentuk murninya. Kokristal adalah campuran 2 atau lebih bahan senyawa yang berbeda dalam rasio stoikiometri pada satu kisi kristal yang sama.

Penelitian ini menggunakan bahan aktif farmasi parasetamol bentuk I dan bahan koformer asam dipikolinat dalam rasio stoikiometri 1:1. Metode preparasi yang digunakan adalah *slow solvent evaporation* dalam pelarut etanol. Pembentukan kokristal dapat diketahui dengan cara dilakukan karakterisasi berupa FTIR, PXRD, DSC, dan SEM. Evaluasi kompaktilitas dilakukan dengan pengujian *tensile strength* dan persentase *elastic recovery*.

Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa terbukti dapat membentuk kokristal dalam pembuatan kokristal parasetamol-asam dipikolinat dengan metode *slow solvent evaporation* dengan ditunjukkan dari hasil karakterisasi. Hasil karakterisasi PXRD menunjukkan terbentuknya puncak difraksi baru, hasil FTIR menunjukkan pergeseran bilangan gelombang, hasil karakterisasi DSC menunjukkan puncak endotermik yang baru, dan hasil karakterisasi SEM menunjukkan morfologi kokristal yang berbeda jika dibandingkan dengan bahan aktif parasetamol dan koformer asam dipikolinat. Hasil evaluasi kompaktilitas menunjukkan peningkatan nilai *tensile strength* dan penurunan persentase *elastic recovery* dibandingkan dengan parasetamol sehingga diindikasikan terbentuknya tablet yang lebih baik dibandingkan parasetamol.

PRAKATA

Puji syukur atas kehadiran Allah Swt. yang telah memberikan nikmat, rahmat, serta hidayah-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Peningkatan Kompaktibilitas Parasetamol melalui Kokristalisasi dengan Koformer Asam Dipikolinat”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Terima kasih penulis sampaikan kepada:

1. Allah SWT yang telah senantiasa memberikan hidayah dan rahmat- Nya kepada penulis sehingga penelitian ini berjalan dengan lancar dan baik;
2. Bapak dan Ibu tercinta, Bapak Hairudin dan Ibu Munawaroh yang selalu mendukung secara moral maupun doa serta kasih sayang kepada penulis;
3. Saudara tersayang, Muhammad Aji Wibowo dan Muhammad Luqman yang telah memberikan semangat dan dukungan kepada penulis;
4. Bapak Dr. apt. Yudi Wicaksono, S.Si., M.Si. dan Ibu apt. Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, S.F., M.Sc., selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi dengan baik;
5. Ibu Dr. apt Budipratiwi Wisudyaningsih, S. Farm., M. Sc. dan Bapak apt. Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk memberikan kritik dan saran kepada penulis sehingga skripsi disusun dengan baik;
6. Bapak dan ibu guru penulis dari TK sampai SMA serta seluruh dosen dan civitas akademik Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan dan membantu selama penulis melaksanakan penelitian;
7. Teman-teman kelompok Riset Modifikasi Bahan Aktif Farmasi 2023;
8. Keluarga besar MPA Pring Kuning angkatan 19, 20, 21, dan 22 yang telah berproses bersama dalam menjalankan organisasi serta senantiasa memberikan semangat dan dukungan, menghibur, dan menjadi tempat pulang bagi penulis;

9. Saudara-saudara PK 20 Kunir, Lada, Pala, Kencur, dan Kapulaga terimakasih telah menjadi saudara, teman, dan *partner healing*, berbagi cerita dan pengalaman;
10. Teman-teman kelas C Fakultas Farmasi angkatan 20 dan teman-teman “Melaleuca” angkatan 20 yang telah bersama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Jember;
11. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu atas bantuan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Penyusunan dan penulisan skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Penulis menerima kritik dan saran yang diberikan semua pihak demi kesempurnaan skripsi. Penulis mengharapkan dalam skripsi ini dapat berguna dan bermanfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan di masa yang akan datang.

Jember, 24 Juli 2024

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
PERSEMBAHAN	iii
MOTTO	iv
PERNYATAAN ORISINALITAS	v
HALAMAN PERSETUJUAN	vi
ABSTRAK	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR NOTASI	xvi
DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN TEORI	4
2.1 Parasetamol	4
2.2 Kokristal.....	5
2.3 Asam Dipikolinat	7
2.4 Metode Preparasi Kokristal.....	7
2.5 Karakterisasi Kokristal.....	8
2.6 Evaluasi Sifat Kompaktibilitas	10

BAB 3. METODE PENELITIAN.....	12
3.1 Rancangan Penelitian.....	12
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	12
3.3 Variabel Penelitian.....	12
3.4 Bahan dan Alat Penelitian.....	12
3.5 Alur Penelitian	13
3.6 Prosedur Penelitian	14
3.7 Analisis Data.....	16
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	18
4.1 Hasil Preparasi Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat.....	18
4.2 Hasil Karakterisasi Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat.....	19
4.2.1 Hasil Karakterisasi dengan PXRD	19
4.2.2 Hasil Karakterisasi dengan FTIR.....	20
4.2.3 Hasil Karakterisasi dengan DSC.....	23
4.2.4 Hasil Karakterisasi dengan SEM	24
4.3 Hasil Evaluasi Sifat Kompaktibilitas	25
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	30
5.1 Kesimpulan	30
5.2 Saran	30
DAFTAR PUSTAKA.....	31
LAMPIRAN	36

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Data Posisi 2θ pada Karakterisasi PXRD	20
Tabel 4.2 Interpretasi Perbandingan Puncak Serapan Hasil Karakterisasi FTIR	21
Tabel 4.3 Data Termodinamik Karakterisasi DSC	24
Tabel 4.4 Data Hasil Pengujian <i>Tensile Strength</i>	26
Tabel 4.5 Data Hasil Pengujian % <i>Elastic Recovery</i>	28

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Kimia Parasetamol.....	4
Gambar 2.2 Interaksi Bahan Aktif Farmasi dengan Koformer menjadi Kokristal	6
Gambar 2.3 Struktur Kimia Asam Dipikolinat.....	7
Gambar 3.1 Alur Penelitian	13
Gambar 4.1 Hasil Preparasi Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat.....	18
Gambar 4.2 Hasil <i>overlay</i> Karakterisasi <i>X-Ray</i> Difraktogram	19
Gambar 4.3 Hasil <i>overlay</i> Karakterisasi FTIR	21
Gambar 4.4 Interaksi Parasetamol dengan Asam Dipikolinat.....	22
Gambar 4.5 Hasil <i>Overlay</i> Karakterisasi DSC	23
Gambar 4.6 Hasil Karakterisasi SEM dengan Perbesaran 500x.....	25
Gambar 4.7 Kurva Hasil Pengujian <i>Tensile Strength</i>	26
Gambar 4.8 Kurva Hasil Pengujian % <i>Elastic Recovery</i>	28

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 2.1 Sertifikat Analisis Parasetamol	36
Lampiran 2.2 Sertifikat Analisis Asam Dipikolinat	38
Lampiran 2.3 Struktur Kisi dan Sumbu α , β , γ Parasetamol.....	39
Lampiran 4.1 Perhitungan Penimbangan Sampel.....	40
Lampiran 4.2 Hasil Karakterisasi PXRD.....	41
Lampiran 4.3 Hasil Karakterisasi FTIR.....	47
Lampiran 4.4 Hasil Karakterisasi DSC.....	49
Lampiran 4.5 Hasil Karakterisasi SEM dengan Beberapa Perbesaran	52
Lampiran 4.6 Data Pengujian <i>Tensile Strength</i>	55
Lampiran 4.7 Data Pengujian Persentase <i>Elastic Recovery</i>	59
Lampiran 4.8 Hasil Uji Analisis Statistik	63
Lampiran 4.9 Bentuk Tablet Setelah Dikompak.....	67

DAFTAR NOTASI

- d : Diameter tablet
- h : Ketebalan tablet segera setelah kompresi
- h_{24} : Ketebalan tablet setelah 24 jam penyimpanan
- F : Kekerasan tablet (mm)
- %ER : Persentase *elastic recovery*
- TS : *Tensile Strength*

DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN

Singkatan/Istilah	Arti dan Keterangan
ER	<i>Elastic Recovery</i>
TS	<i>Tensile strength</i>
FTIR	<i>Fourier Transform Infra-Red</i>
PXRD	<i>Powder X-Ray Diffraction</i>
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
SEM	<i>Scanning Electron Microscope</i>
TGA	<i>Thermogravimetric Analysis</i>

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Parasetamol merupakan salah satu golongan obat antipiretik dan analgesik yang biasanya diindikasikan sebagai obat pereda nyeri dan demam dengan menghambat prostaglandin di saraf pusat dan menurunkan mediator pro-inflamasi di jaringan (Ayoub, 2021). Parasetamol dibagi dalam 3 jenis berdasarkan bentuk polimorfnya, yaitu bentuk I (monoklinik), bentuk II (ortorombik), dan bentuk III (Ahmed dkk., 2017; Islam dkk., 2021). Bentuk I sering digunakan dalam industri farmasi dan tersedia secara komersial karena stabil secara termodinamika pada suhu dan tekanan kamar (Rose dan Kaialy, 2019). Parasetamol telah banyak tersedia dalam berbagai sediaan, salah satunya dalam bentuk sediaan tablet (WHO, 1990).

Tablet merupakan bentuk sediaan padat yang paling populer di bidang industri farmasi karena memiliki beberapa keuntungan dibanding sediaan farmasi yang lain. Keuntungan sediaan tablet, yaitu memiliki stabilitas yang tinggi, dosis yang tepat, kandungan yang seragam, proses produksinya mudah, biayanya lebih murah, serta bentuknya kompak dan ringan (Tungadi, 2018; Rose dan Kaialy, 2019; Ubhe dan Gedam, 2020). Syarat bahan aktif yang dapat dikempa menjadi tablet harus mempunyai sifat alir dan kompaktilitas yang baik (Haeria dkk., 2017). Kompaktilitas merupakan kemampuan serbuk bahan aktif saat dikempa untuk membentuk massa yang kompak dengan tekanan tertentu (Sonnergaard, 2006). Parasetamol bentuk I merupakan salah satu bahan aktif yang memiliki sifat kompaktilitas yang buruk saat dikempa sehingga menghasilkan tablet yang rapuh (Rose dan Kaialy, 2019). Kekurangan tersebut perlu dilakukan perbaikan kompaktilitasnya sehingga lebih mudah dibentuk menjadi tablet dengan kekerasan dan kerapuhan yang memenuhi persyaratan.

Kompaktilitas bahan aktif yang buruk dapat ditingkatkan melalui beberapa metode, salah satunya melalui pembentukan kokristal. Kokristal merupakan suatu padatan yang berupa kristal fase tunggal yang terdiri dari dua atau lebih senyawa molekul yang berbeda dengan perbandingan stoikiometri yang ditentukan (Karimi-Jafari dkk., 2018). Bahan penyusun dalam kokristal akan

berinteraksi antar molekul secara non-kovalen dan non-ionik lemah, seperti ikatan hidrogen, penumpukan π - π , dan gaya Van der Waals. Kokristalisasi diketahui dapat meningkatkan kompaktibilitas bahan aktif melalui mekanisme peningkatan pergeseran antar bidang kristal dengan adanya bidang slip dalam kisi kokristal dengan penambahan koformer (Singh dkk., 2023).

Koformer adalah salah satu bahan penting yang digunakan dalam pembentukan kokristal. Persyaratan senyawa yang digunakan sebagai koformer adalah memiliki gugus fungsi yang dapat berikatan secara non kovalen dengan senyawa lainnya, tidak menimbulkan efek farmakologis, dan bersifat tidak beracun (Patole dan Deshpande, 2014; Kumar dan Nanda, 2017). Asam dipikolinat merupakan salah satu senyawa yang terbukti dapat digunakan sebagai koformer. Parasetamol dengan koformer asam dipikolinat dapat membentuk ikatan hidrogen antara C=O dari asam dipikolinat dengan N-H dari parasetamol menggunakan rasio stoikiometri 1:1 dari preparasi dengan metode superkritikal anti-solvent dan *rapid solvent evaporation* (Hiendrawan dkk., 2016a).

Berdasarkan studi literatur, sampai saat ini belum terdapat penelitian mengenai peningkatan sifat kompaktibilitas dengan pembentukan kokristal parasetamol dengan koformer asam dipikolinat menggunakan metode *slow solvent evaporation*. Metode *slow solvent evaporation* dipilih karena tahapannya relatif lebih mudah dan kokristal yang dihasilkan lebih stabil secara termodinamika.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- 1.2.1 Bagaimanakah karakterisasi kokristal parasetamol dengan koformer asam dipikolinat hasil metode *slow solvent evaporation*?
- 1.2.2 Bagaimanakah pengaruh kokristalisasi parasetamol dengan koformer asam dipikolinat hasil metode *slow solvent evaporation* terhadap sifat kompaktibilitas?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang dibuat, tujuan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- 1.3.1 Menganalisis karakterisasi kokristal parasetamol dengan koformer asam dipikolinat hasil metode *slow solvent evaporation*
- 1.3.2 Menganalisis pengaruh kokristalisasi parasetamol dengan koformer asam dipikolinat hasil metode *slow solvent evaporation* terhadap sifat kompaktibilitas

1.4 Manfaat Penelitian

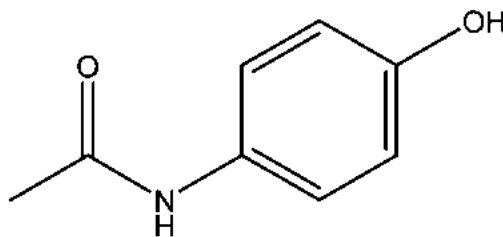
Berdasarkan tujuan penelitian di atas, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah adalah sebagai berikut.

- 1.4.1 Data hasil karakterisasi kokristal parasetamol dengan asam dipikolinat dengan metode *slow solvent evaporation*.
- 1.4.2 Data sifat kompaktibilitas kokristal parasetamol dengan asam dipikolinat hasil metode *slow solvent evaporation*.

BAB 2. TINJAUAN TEORI

2.1 Parasetamol

Parasetamol merupakan salah satu golongan obat antipiretik dan analgesik. Parasetamol biasanya digunakan sebagai obat pereda nyeri dan demam dengan menghambat prostaglandin di saraf pusat dan menurunkan mediator pro-inflamasi di jaringan (Ayoub, 2021; Freo dkk., 2021). Parasetamol ($C_8H_9NO_2$) memiliki nama lain, yaitu asetaminofen, p-hidroksiasetanilida, p-asetil aminofenol, akamol, dan abensanil memiliki berat molekul 151,16 g/mol, titik leleh antara 168-172°C (monoklinik) dan 157°C (ortorombik), serta nilai pKa 9-9.5 (Martino dkk., 1996). Parasetamol memiliki tingkat kelarutan 1:7 dengan etanol dan 1:70 dalam air. Hal ini menunjukkan parasetamol sangat sukar larut dalam air, tetapi mudah larut dalam etanol (Ogemdi, 2019; Pubchem, 2024a). Parasetamol mengandung inti cincin benzena, tersubstitusi oleh satu gugus hidroksil dan atom nitrogen dari gugus asetamida pada posisi para. Gugus N-H pada asetamida pada parasetamol akan berperan dalam pembentukan kokristal melalui ikatan hidrogen (Hiendrawan dkk., 2016a). Struktur kimia parasetamol tampak pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Struktur Kimia Parasetamol (sumber: Elbagerma dkk., 2011)

Parasetamol dibagi dalam 3 jenis berdasarkan bentuk polimorfnya: bentuk I (monoklinik) merupakan bentuk yang stabil secara termodinamika dan memiliki struktur *herringbone*, bentuk II (ortorombik) memiliki bentuk yang metastabil berstruktur lapis, serta bentuk III merupakan bentuk yang sangat tidak stabil dan belum sepenuhnya dikarakterisasi (Karki dkk., 2009; Ahmed dkk., 2017; Islam dkk., 2021). Perbedaan monoklinik dan ortorombik dapat dilihat dari struktur kisi kristal dan 3 sumbu yang terikat (α , β , γ), yang dapat dilihat di lampiran 2.3.

Monoklinik memiliki tiga sumbu yang tidak sama panjang dimana sumbu α tegak lurus dengan sumbu β dan γ , tetapi β dan γ tidak saling tegak lurus, sedangkan ortorombik ketiga sumbunya sama panjang dan saling tegak lurus (Britannica, 2018).

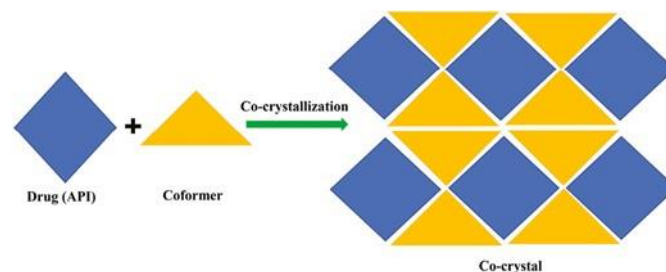
Parasetamol bentuk I sering digunakan dalam industri farmasi dan tersedia secara komersial karena bentuknya yang stabil secara termodinamika pada suhu dan tekanan kamar, tetapi menunjukkan sifat tablet yang buruk saat dikempa dan mengalami penurunan deformasi plastis selama kompresi sehingga kelemahan ini menghasilkan tablet yang rapuh (Rose dan Kaialy, 2019). Penurunan deformasi plastis pada parasetamol bentuk I disebabkan karena bentuk struktur kisi kristal dari parasetamol bentuk I. Parasetamol bentuk II memiliki struktur kisi kristal yang berbentuk datar sehingga menunjukkan kemampuan tablet yang lebih baik, tetapi parasetamol bentuk II bersifat kurang stabil secara termodinamika sehingga kurang ideal untuk formulasi dan komersial obat (Bučar dkk., 2015).

2.2 Kokristal

Kokristal adalah struktur kristal yang terdiri dari dua atau lebih jenis molekul yang berbeda dalam rasio stoikiometri tertentu dalam kisi kristal yang sama. Salah satu jenis molekul terkait dengan pembentukan kokristal disebut sebagai koformer. Molekul koformer dihubungkan bersama melalui interaksi non kovalen seperti ikatan hidrogen atau halogen (Pawar dkk., 2021). Kokristal farmasi merupakan komponen yang satu komponennya merupakan bahan aktif obat dan komponen lainnya sebagai koformer dalam rasio stoikiometri. Kokristal adalah bahan kristal fase tunggal yang tidak termasuk dalam solvat dan garam sederhana dan dibuat dengan rasio stoikiometri tertentu dari dua atau lebih senyawa ionik dan/atau molekul (Chettri dkk., 2023).

Struktur kokristal didasarkan pada interaksi nonkovalen antara bahan aktif dan koformer. Interaksi yang terlibat adalah interaksi antarmolekul, seperti interaksi van der Waals, penumpukan π , ikatan hidrogen, interaksi elektrostatik, dan ikatan halogen antara jumlah stoikiometri berbagai molekul. Secara umum, istilah yang digunakan untuk merujuk pada kesatuan struktural dasar dalam supermolekul

adalah sinton supramolekul. Sinton supramolekul dibagi menjadi dua kelompok: homosinton, yang terdiri dari kombinasi gugus fungsi yang serupa dan, heterosinton, yang tersusun oleh gugus fungsi yang berbeda tetapi saling melengkapi. Gugus fungsi yang digunakan untuk pembentukan sinton supramolekul melalui ikatan hidrogen adalah gugus asam dari asam karboksilat (asam asetat, asam benzoat, asam fumarat, asam maleat, asam malonat, asam sitrat), gugus amino (nikotinamida dan urea), gugus amina (benzamida, pikolinamid, adenin), dan gugus alkohol. Kedua jenis sinton supramolekul yang paling mendukung terbentuknya kokristal adalah heterosinton (Elbagerma dkk., 2011; Douroumis dkk., 2017; Rodrigues dkk., 2018). Interaksi kokristalisasi bahan aktif farmasi dengan koformer dapat ditunjukkan pada gambar 2.2.

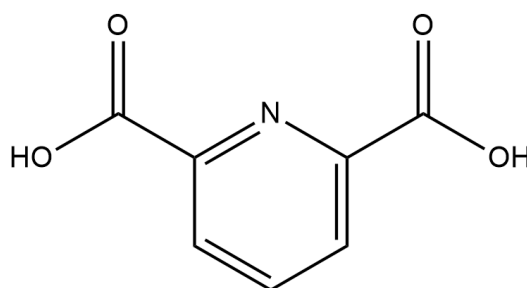


Gambar 2.2 Interaksi Bahan Aktif Farmasi dengan Koformer menjadi Kokristal (sumber: Chettri dkk., 2023)

Kokristalisasi dapat meningkatkan kompatibilitas bahan aktif melalui mekanisme peningkatan pergeseran antar bidang kristal dengan adanya bidang slip dalam struktur kokristal dengan penambahan koformer (Singh dkk., 2023). Kisi kristal ditunjukkan dengan lapisan bidang datar yang berikatan hidrogen dimana lapisan tersebut berfungsi sebagai bidang slip dalam kisi kristal. Ketika terjadi pergeseran, lapisan yang berdekatan dapat bergeser satu sama lain dengan mudah karena rendahnya penghalang energi sehingga akan terbentuk kristal yang memiliki sifat plastisitas yang lebih baik dan menghasilkan tablet yang tidak mudah rapuh (Sun dan Hou, 2008; Roy dan Ghosh, 2020).

2.3 Asam Dipikolinat

Koformer adalah salah satu bahan penting yang digunakan dalam pembentukan kokristal. Persyaratan senyawa yang digunakan sebagai koformer adalah memiliki gugus fungsi yang dapat berikatan secara non kovalen dengan senyawa lainnya, tidak menimbulkan efek farmakologis, dapat larut dalam air, kompatibel secara kimia, dan bersifat tidak beracun (Patole dan Deshpande, 2014; Kumar dan Nanda, 2017). Salah satu senyawa yang dapat digunakan sebagai koformer adalah asam dipikolinat. Asam dipikolinat merupakan asam aromatik yang berasal dari endospora bakteri. Asam dipikolinat memiliki berat molekul 167,12 g/mol, titik leleh 252 °C, pKa 4,76, dan larut dalam air sejumlah 5 mg/mL pada suhu 25°C (Bankiewicz dan Wojtulewski, 2019; Pubchem, 2024b). Struktur kimia asam dipikolinat dilihat pada gambar 2.3.



Gambar 2.3 Struktur Kimia Asam Dipikolinat (Sumber: Chemdraw)

Asam dipikolinat atau asam piridin-2,6-dikarboksilat memiliki rumus molekul $C_7H_5NO_4$. Turunan asam karboksilat ini memiliki dua gugus karboksilat pada posisi 2 dan 6, serta memiliki satu gugus fungsi cincin piridin sehingga diperoleh kondisi yang ideal dalam pembentukan interaksi nonkovalen, seperti ikatan hidrogen. Hal tersebut menyebabkan asam dipikolinat dapat digunakan sebagai agen koformer yang sesuai dalam pembentukan kokristal (Hiendrawan dkk., 2016a; Bankiewicz dan Wojtulewski, 2019; Pubchem, 2024b).

2.4 Metode Preparasi Kokristal

Pemilihan metode preparasi merupakan salah satu aspek untuk mengubah struktur kristal dengan menambahkan koformer. Metode preparasi terdapat

berbagai macam untuk pembentukan kokristal, seperti metode *slow solvent evaporation*.

2.4.1 Metode Penguapan Pelarut Lambat (*Slow Solvent Evaporation*)

Metode penguapan pelarut merupakan metode penguapan pelarut dari campuran bahan aktif farmasi dan koformer dengan pelarut tertentu (Hairunnisa dkk., 2019). Metode ini memiliki prinsip kerja yaitu campuran serbuk bahan aktif dan koformer dilarutkan pada pelarut yang sesuai kemudian dibiarkan menguap sehingga akan terbentuk masa padatan. Masa padatan yang diperoleh selanjutnya dilakukan pengayakan untuk memperkecil ukuran padatan. Kelebihan dari metode ini adalah prosedur yang dilakukan relatif sederhana sehingga mudah dilakukan dan kokristal yang dihasilkan homogen dan lebih stabil secara termodinamika karena kokristal yang didapatkan mempunyai energi yang stabil dibandingkan dengan bahan aktif murni dengan struktur homogen yang terpisah dari komponen penyusunnya (Qiao dkk., 2011). Namun, kelemahan metode ini, yaitu memerlukan pelarut yang banyak dan kurang sesuai dalam pembuatan skala besar (Rodrigues dkk., 2018).

2.5 Karakterisasi Kokristal

Karakterisasi kokristal bertujuan untuk membuktikan bahwa preparasi bahan aktif farmasi dengan koformer menghasilkan kokristal yang sesuai. Karakterisasi kokristal yang dilakukan adalah *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *Fourier Transform Infra-Red* (FTIR), dan *Scanning Electron Microscope* (SEM).

2.5.1 *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD)

Powder X-Ray Diffraction (PXRD) digunakan untuk menganalisis struktur kisi kokristal dari bahan aktif farmasi dan koformer, serta mengetahui presipitasi kokristal. Struktur kokristal diamati melalui perbandingan pola difraktogram pada sudut 2θ untuk menganalisis struktur kisi kristal. Kokristal terbentuk ketika terjadi perbedaan pola difraksi dengan komponen pembentuknya (Izutsu dkk., 2016; Wicaksono dkk., 2018). Hal ini disebabkan karena interaksi intermolekuler pada

kokristal yang membentuk puncak difraktogram baru (Patole dan Deshpande, 2014).

2.5.2 *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*

Differential Scanning Calorimetry (DSC) digunakan untuk mengidentifikasi sifat termal suatu kokristal dengan menggambarkan fase termodinamik atau entalpi peleburan dan titik leleh kokristal secara kuantitatif. Titik leleh adalah perubahan temperatur padatan menjadi cairan yang mana semakin rendah titik leleh akan memiliki kelarutan yang baik. Pembentukan kokristal ditandai dengan kemunculan puncak endotermik tunggal yang berbeda dengan bahan aktif farmasi dan koformer penyusunnya, sehingga dapat mengetahui titik leleh dari kokristal. Entalpi peleburan adalah suatu energi yang dibutuhkan untuk suatu fase padat dapat berubah menjadi fase cair. Karakteristik DSC banyak digunakan karena sampel pengujian yang dibutuhkan relatif kecil dan hasil pengujian dapat diambil secara cepat (Qiao dkk., 2011; Wicaksono dkk., 2017).

2.5.3 *Fourier Transform Infra-Red (FTIR)*

Fourier Transform Infra-Red (FTIR) digunakan untuk menganalisis interaksi intermolekular dan gugus fungsi kokristal. Analisis ini dilakukan pada panjang gelombang tertentu untuk menganalisis kokristal, koformer, dan bahan aktif murni. Hasil karakterisasi FTIR akan menunjukkan panjang gelombang dan transmitan gugus fungsi yang dihasilkan oleh masing-masing sampel sehingga dilakukan identifikasi dengan membandingkan pergeseran puncak serapan spektra kokristal dengan komponen penyusunnya. Pergeseran puncak serapan spektra pada sampel menunjukkan adanya interaksi intermolekuler sehingga terdeteksi terbentuknya kokristal. Kelebihan FTIR digunakan sebagai karakterisasi karena gugus fungsi dapat terdeteksi, tidak merusak sampel, dan waktu lebih singkat dibanding karakterisasi lain (Izutsu dkk., 2016; Buddhadev dan Garala, 2020).

2.5.4 *Scanning Electron Microscope (SEM)*

SEM adalah karakterisasi yang digunakan untuk mengetahui sifat fase padat, seperti ukuran, bentuk, dan sifat permukaan kristal. Cara melakukan karakteristik menggunakan SEM adalah sampel yang akan dianalisis ditembak dengan elektron energi tinggi dan dianalisis, kemudian akan memberikan informasi

mengenai morfologi, topografi, dan kristalografi dari suatu bahan. Umumnya, alasan pemilihan teknik ini karena kemampuan dalam menggambarkan struktur dan materi sampai dengan resolusi submikron. Kelebihan utama dari SEM dibanding mikroskop lain adalah memberikan hasil gambar dengan resolusi tinggi (Inkson, 2016; Shaikh dkk., 2018).

2.6 Evaluasi Sifat Kompaktibilitas

2.6.1 *Tensile Strength* (TS)

Tensile Strength (kekuatan tarik) merupakan kekuatan maksimal yang sementara sebelum patah akibat tegangan tarik (Sun dkk., 2018). TS bertujuan untuk menentukan kekuatan tarik antar partikel dan sifat kompaktibilitas suatu tablet (Roy dan Ghosh, 2020). Faktor yang mempengaruhi nilai *tensile strength* adalah diameter tablet, ketebalan tablet, massa tablet, volume tablet, tekanan kompresi, dan kekerasan tablet. Semakin tinggi tingkat kekuatan kompresi maka nilai TS semakin meningkat (Podczeck, 2012; Roy dan Ghosh, 2020). TS dapat ditentukan melalui perhitungan dengan persamaan *Fell Newton* sebagai berikut.

$$Tensile\ Strength = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} \dots\dots\dots (1)$$

Keterangan:

- F : Kekerasan tablet (N)
- h : Ketebalan tablet (mm)
- d : Diameter tablet (mm)

2.6.2 *Persentase Elastic Recovery*

Persentase *elastic recovery* (%ER) adalah nilai persentase tablet yang telah dikompresi dipulihkan keelastisan serbuknya (Krivokapić dkk., 2020). Pemulihan keelastisan tablet menjadi serbuk disebabkan karena ikatan antar partikel tablet putus sehingga tablet kembali pada ukuran serbuk. Nilai %ER semakin tinggi maka tablet semakin mudah rapuh dan tidak stabil, sebaliknya semakin rendah %ER maka semakin bersifat deformasi plastis dan lebih mudah dibentuk sediaan tablet

(Alatas dkk., 2022). Persentase *elastic recovery* dapat dihitung dengan persamaan sebagai berikut.

$$\% \text{ Elastic recovery} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% \dots\dots\dots (2)$$

Keterangan:

h : Ketebalan tablet segera setelah kompresi (mm)

h₂₄ : Ketebalan tablet 24 jam setelah kompresi (mm)

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan bersifat eksperimental laboratorium. Tahapan dari penelitian yang dilakukan adalah 1) preparasi kokristal parasetamol dengan koformer asam dipikolinat, 2) karakterisasi kokristal parasetamol dengan koformer asam dipikolinat, 3) uji sifat kompartibilitas, serta 4) analisis data.

3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Jember. Penelitian yang dilakukan dimulai bulan Maret sampai Juli 2024.

3.3 Variabel Penelitian

3.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah tekanan kompresi pada pengujian *tensile strength* dan *elastic recovery*.

3.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah hasil evaluasi dari presentase *elastic recovery*, dan *tensile strength*.

3.3.3 Variabel Kontrol

Variabel kontrol pada penelitian ini adalah perbandingan stoikiometri parasetamol dan asam dipikolinat, serta waktu penyimpanan tablet dalam desikator untuk pengukuran presentase *elastic recovery*.

3.4 Bahan dan Alat Penelitian

3.4.1 Bahan

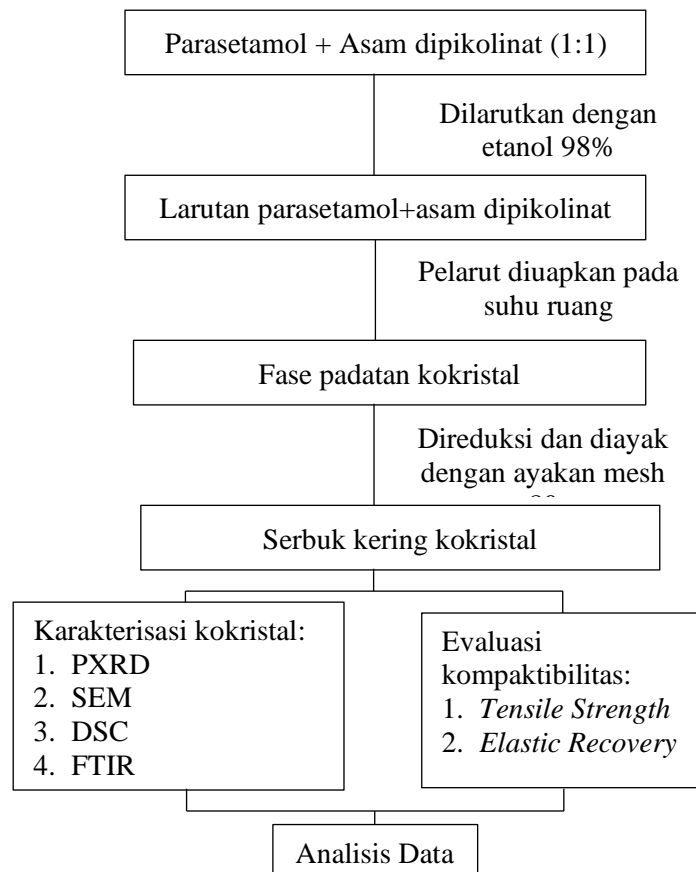
Bahan yang digunakan, yaitu parasetamol (Anqiu Lu'an Pharmaceutical CO., LTD.), asam dipikolinat (Sigma Aldrich), etanol 98% (Smart-Lab), dan magnesium stearat.

3.4.2 Alat

Alat yang digunakan adalah *beaker glass*, gelas ukur, batang pengaduk, pinset, pipet tetes, *hotplate*, mortir, stamper, vial coklat, mikrometer, spatel, desikator, *magnetic stirrer*, timabangan analitik, ayakan *mesh* nomor 80, *Powder X-Ray Diffractometer* (Panalytical Xpert Pro PW3373/00), *Differential Scanning Calorimeter* (Thermo Plus EVO DSC 8230), *Fourier Transform Infra-Red Spechtrophotometer* (ThermoScientific Nicolet iS10), *Scanning Elelectron Microscope* (Hitachi Model TM3000), *Tablet Hardness Tester* (Erweka TBH 125), alat kompresi hidrolik, perangkat lunak Origin2024, dan *software* IBM SPSS Statistic 26.0.

3.5 Alur Penelitian

Alur Penelitian yang dilakukan ditunjukkan pada gambar 3.1.



Gambar 3.1 Alur Penelitian

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Preparasi Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat Menggunakan Metode *Slow Solvent Evaporation*.

Preparasi kokristal parasetamol-asam dipikolinat dengan metode *slow solvent evaporation* dilakukan pada perbandingan molar parasetamol dan asam dipikolinat (1:1) dengan jumlah total 15 gram. Parasetamol dan asam dipikolinat ditimbang dengan sejumlah tertentu. Parasetamol dan asam dipikolinat yang telah ditimbang dilarutkan dalam pelarut etanol 390 mL dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* (kecepatan 250 rpm selama 30 menit). Kemudian, wadah ditutup dengan aluminium foil yang sudah diberi beberapa lubang kecil. Pelarut dibiarkan menguap pada suhu ruang. Padatan kokristal yang dihasilkan direduksi dengan ayakan *mesh* nomor 80 untuk mendapatkan serbuk kokristal. Selanjutnya, serbuk kokristal yang didapatkan dipindahkan ke dalam vial coklat dan diletakkan ke dalam desikator. Serbuk kokristal dapat dilakukan karakterisasi PXRD, SEM, DSC, dan FTIR, serta evaluasi kompaktibilitas (Hiendrawan dkk., 2016a; Wicaksono dkk., 2017).

3.6.2 Karakteristik Kokristal Parasetamol-asam dipikolinat

a. *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD)

PXRD dilakukan dengan tujuan untuk mengidentifikasi struktur kisi kokristal berdasarkan data difraktogram. Sampel yang dikarakterisasi dengan PXRD adalah parasetamol, asam dipikolinat, dan kokristal parasetamol-asam dipikolinat. Prosedur yang dilakukan yaitu sampel ditempatkan pada *holder X-ray diffractometer*. *X-ray tube* diatur pada 40 kV, 10 mA, dengan rentang $5^\circ - 40^\circ$ pada sudut 2θ , *step width* 0.005° , *1.5s step time*, *receiver slit* 1° , dan *0.2^\circ scatter slit* (Elbagerma dkk., 2011). Karakterisasi PXRD menggunakan alat Panalytical Xpert Pro PW3373/00. Hasil masing-masing sampel dibandingkan. Pembentukan kokristal ditunjukkan dengan perbedaan puncak spesifik pada difraktogram.

b. *Fourier Transform Infra-Red* (FTIR)

FTIR dilakukan dengan tujuan untuk menganalisis gugus fungsi dan adanya interaksi intermolekuler pada kokristal. Sampel parasetamol, asam dipikolinat, dan

kokristal parasetamol-asam dipikolinat dikarakteristik FTIR dengan alat ThermoScientific Nicolet iS10. Sampel sebanyak 5 mg diratakan pada papan sampel. Alat dijalankan pada rentang 4000-400 cm^{-1} dengan resolusi 4 cm^{-1} . Hasil yang diperoleh dibandingkan setiap kemungkinan terjadi perubahan puncak spektra (Wicaksono dkk., 2022).

c. *Differential Screening Calorimetry (DSC)*

Karakterisasi DSC bertujuan untuk mengidentifikasi titik leleh dari kokristal. Sampel parasetamol, asam dipikolinat, dan kokristal parasetamol-asam dipikolinat dikarakteristik DSC menggunakan alat Thermo Plus EVO DSC 8230. Sampel sebanyak 1-2 mg diletakkan dalam wadah aluminium kemudian ditutup rapat dan dimasukkan ke dalam alat DSC. Alat diatur pada rentang temperatur 50° hingga 300°C dengan laju pemanasan 10°C/menit (Elbagerma dkk., 2011; Hiendrawan dkk., 2016a). Puncak endotermik yang diperoleh dibandingkan, jika suhu leleh kokristal mempunyai puncak yang berbeda dari bahan penyusunnya maka terbentuk kokristal.

d. *Scanning Electron Microscope (SEM)*

Sampel parasetamol, asam dipikolinat, dan kokristal parasetamol-asam dipikolinat dikarakteristik SEM menggunakan alat Hitachi Model TM3000. Sampel dilapisi dengan ion sputter coater Hitachi E1045 selama 10 detik. Sampel diamati pada tegangan 15 kV dan perbesaran 500 kali (Wicaksono dkk., 2017). Gambar morfologi yang dihasilkan dibandingkan, jika terdapat perubahan maka terbentuk kokristal.

3.6.3 Evaluasi Sifat Kompaktibilitas

a. *Tensile Strength*

Pengujian *tensile strength* dilakukan dengan cara menimbang 500 mg serbuk parasetamol dan kokristal parasetamol-asam dipikolinat, lalu dimasukkan ke dalam alat kompresi hidrolik. Tiap serbuk tersebut dikompresi dengan tekanan 1 ton, 1,5 ton, 2 ton, 2,5 ton, dan 3 ton selama 30 detik yang dilakukan sebanyak 3 kali replikasi. Alat *punch* dan *die* dilumasi dengan magnesium stearat dahulu sebelum dilakukan kompresi. Tablet dikeluarkan dari alat dan disimpan dalam

desikator selama semalam. Setelah itu, tablet dilakukan pengukuran diameter dan ketebalan menggunakan alat jangka sorong, serta pengukuran kekerasan tablet dengan alat Erweka TBH 125 (Hiendrawan dkk., 2016b; Isaac dkk., 2021). Data diameter, ketebalan, dan kekerasan telah didapatkan, selanjutnya dilakukan perhitungan dengan persamaan (1). Nilai TS yang didapatkan kemudian dibuat kurva dengan sumbu x adalah tekanan kompresi dan sumbu y adalah nilai TS, kemudian dibandingkan. Nilai TS kokristal lebih tinggi dibandingkan bahan aktif dan memiliki nilai TS dalam rentang nilai 1-4 MPa menunjukkan perubahan tablet lebih baik (Asif dkk., 2016; Dewi dkk., 2022).

b. Presentase *Elastic Recovery*

Prosedur yang dilakukan yaitu menimbang 500 mg serbuk parasetamol dan kokristal parasetamol-asam dipikolinat, lalu dimasukkan ke dalam alat kompresi hidrolis. Tiap serbuk tersebut dikompresi dengan tekanan 1 ton, 1,5 ton, 2 ton, 2,5 ton, dan 3 ton selama 30 detik yang dilakukan sebanyak 3 kali replikasi, kemudian dilakukan pengukuran tablet. Ketebalan tablet diukur segera setelah proses kompresi dan setelah disimpan selama 24 jam setelah kompresi (Shamjuddin dkk., 2014). Data ketebalan tablet yang didapatkan selanjutnya digunakan untuk perhitungan dengan persamaan (2). Nilai %ER yang diperoleh dibuat kurva dengan sumbu x adalah tekanan kompresi dan sumbu y adalah %ER. Nilai %ER kokristal dibandingkan dengan bahan aktif, jika Nilai %ER kokristal lebih rendah maka dikatakan tablet tidak mudah *capping* dan rusak (Busignies dkk., 2013).

3.7 Analisis Data

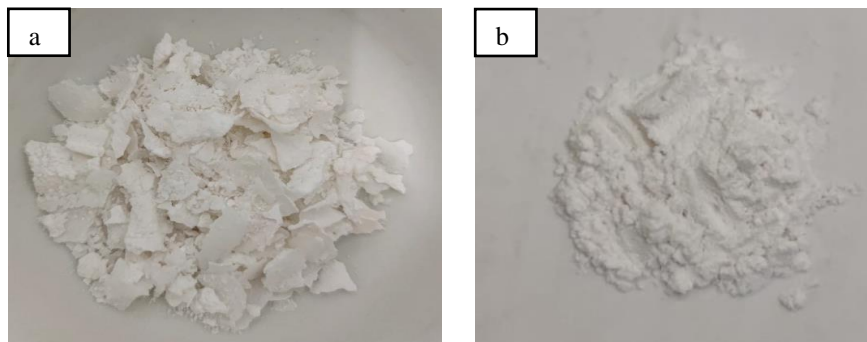
Analisis data secara statistik, yaitu menganalisis perbedaan data uji *tensile strength* dan *elastic recovery* yang telah dilakukan pada sampel parasetamol, asam dipikolinat, dan kokristal parasetamol-asam dipikolinat menggunakan perangkat lunak SPSS 26.0. Pendistribusian data dianalisis dengan uji *Shapiro-Wilk*. Jika hasil analisis distribusi data yang dihasilkan mempunyai nilai p lebih dari 0,05, maka dapat dilanjutkan uji *t-independent* dengan rentang kepercayaan 95%. Hasil data uji *t-independent* perbedaan dianggap bermakna apabila nilai $p < 0,05$, sebaliknya

apabila nilai $p > 0,05$, perbedaan data yang dihasilkan tidak bermakna (Wicaksono dkk., 2017; Persson dkk., 2022).

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Preparasi Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat

Pembentukan kokristal parasetamol dengan koformer asam dipikolinat menggunakan metode preparasi *slow solvent evaporation* dengan rasio stoikiometri bahan aktif dan koformer masing-masing 1:1 (Hiendrawan dkk., 2016a). *Slow solvent evaporation* memiliki prinsip kerja yang sama dengan *rapid solvent evaporation* yaitu dengan menguapkan pelarut dari campuran bahan aktif farmasi dengan koformer. Penguapan pada *rapid solvent evaporation* dilakukan dengan pemanasan pada suhu tertentu sehingga lama waktu penguapan lebih singkat dibandingkan *slow solvent evaporation* (Hiendrawan dkk., 2016b). Lamanya waktu penguapan pada *slow solvent evaporation* memberikan lebih banyak waktu untuk molekul berinteraksi menjadi kisi kristal dan memiliki stabilitas yang lebih baik (Karimi-Jafari dkk., 2018). Penimbangan parasetamol dan asam dipikolinat sebanyak 15 gram dilakukan sesuai dengan perhitungan pada Lampiran 4.1. Parasetamol dan asam dipikolinat dicampur dan dilarutkan dalam pelarut etanol 98%. Penggunaan pelarut etanol 98% karena parasetamol dan asam dipikolinat dapat larut dengan baik. Larutan parasetamol dan asam dipikolinat dibiarkan menguap hingga terbentuk masa padatan. Masa padatan direduksi dengan mortir dan stemper, kemudian serbuk diayak dengan ayakan mesh 80 agar ukuran partikel lebih kecil dan seragam, seperti pada gambar 4.1 (Wicaksono dkk., 2017).



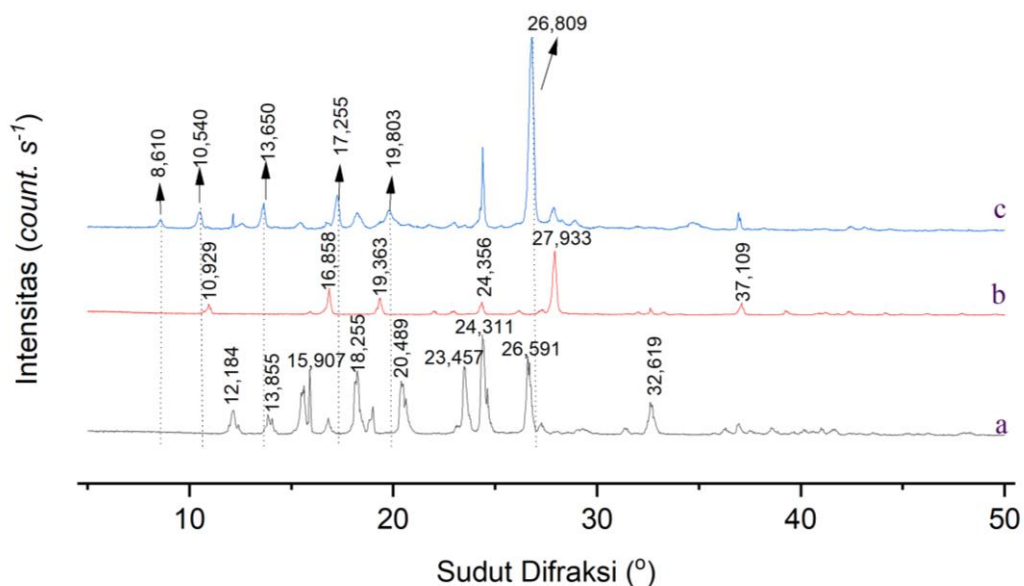
Gambar 4.1 Hasil Preparasi Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat a) sebelum direduksi dan b) sesudah reduksi

Serbuk kokristal yang dihasilkan sebanyak 8,9844 g dengan bentuk serbuk kering dan berwarna putih. Serbuk dimasukkan ke vial coklat. Serbuk yang dihasilkan kemudian disimpan didesikator selanjutnya dapat dilakukan karakterisasi PXRD, FTIR, DSC, dan SEM, serta evaluasi kompaktibilitas.

4.2 Hasil Karakterisasi Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat

4.2.1 Hasil Karakterisasi dengan PXRD

Powder X-Ray Diffraction (PXRD) digunakan untuk menganalisis struktur kisi kokristal dari bahan aktif farmasi dan koformer. Struktur kisi kokristal dianalisis melalui perbandingan pola difraktogram pada sudut 2θ . Kokristal terbentuk ketika terjadi perbedaan pola difraksi dengan komponen pembentuknya (Izutsu dkk., 2016; Wicaksono dkk., 2018). Sampel yang dikarakterisasi PXRD adalah parasetamol, asam dipikolinat, dan kokristal parasetamol-asam dipikolinat. Hasil karakterisasi PXRD dapat diamati pada gambar 4.2 dan data termodinamik dapat dilihat pada tabel 4.1.



Gambar 4.2 Hasil *overlay* Karakterisasi X-Ray Difraktogram a) Parasetamol, b) Asam Dipikolinat, dan c) Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat

Tabel 4.1 Data Posisi 2θ pada Karakterisasi PXRD

Posisi 2θ		
Parasetamol	Asam Dipikolinat	Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat
12,184	10,929	8,610
13,855	16,858	10,540
15,907	19,363	13,650
18,255	24,356	17,255
20,489	27,933	19,803
23,457	37,109	26,809
24,311		
26,591		
32,619		

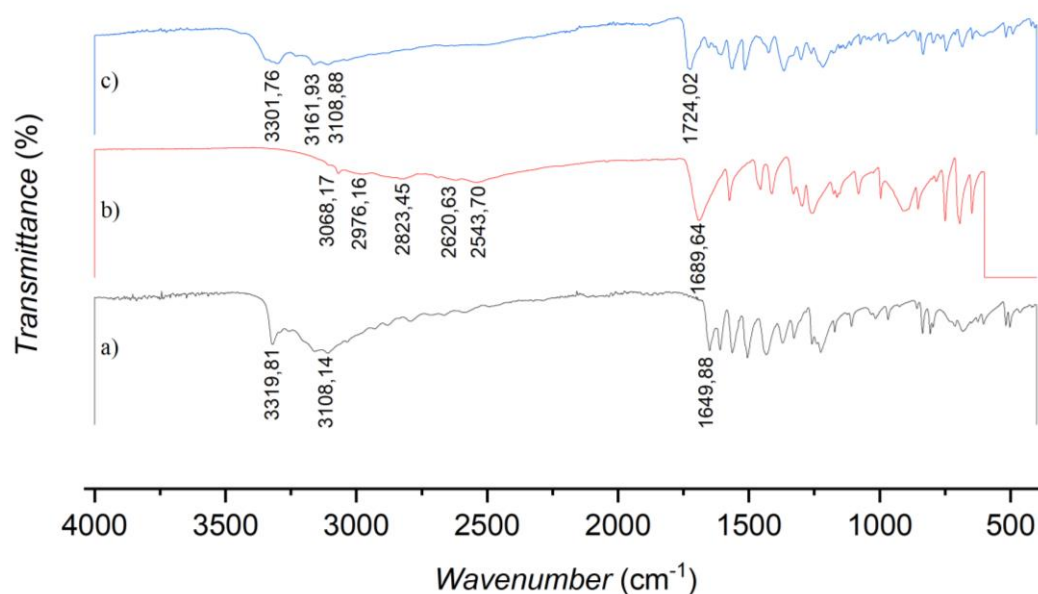
Hasil karakterisasi PXRD parasetamol terdapat pada puncak difraksi 2θ 12,184°; 15,907°; 18,255°; 20,489°; 23,457°; 24,311°; 26,591°; dan 32,619°, sedangkan puncak difraksi 2θ asam dipikolinat adalah 10,929°; 16,858°; 19,363°; 24,356°; 27,933°; dan 37,109°. Posisi 2θ pada sampel parasetamol dan asam dipikolinat sudah sesuai dengan literatur (Hiendrawan dkk., 2016b; Hiendrawan dkk., 2016a). Kokristal parasetamol-asam dipikolinat memiliki puncak difraksi 2θ spesifik pada 8,584°; 10,506°; 13,648°; 17,257°; 19,781°; dan 26,799°, yang merupakan puncak baru jika dibandingkan dengan bahan penyusunnya sehingga dapat diindikasikan bahwa terjadi pembentukan fase kristalin baru.

Pembentukan fase kristalin baru disebabkan karena interaksi pada molekul-molekul parasetamol dan asam dipikolinat sehingga menunjukkan perbedaan susunan molekul yang berbeda. Susunan molekul yang berbeda akan menyebabkan perubahan pola susunan pada kristal dan menghasilkan kemasan kristal baru dengan energi kisi yang berbeda sehingga terbentuk puncak difraksi baru pada sampel kokristal parasetamol-asam dipikolinat (Wicaksono dkk., 2022).

4.2.2 Hasil Karakterisasi dengan FTIR

Fourier Transform Infra-Red (FTIR) digunakan untuk menganalisis interaksi intermolekular dan gugus fungsi kokristal. Hasil karakterisasi FTIR akan menunjukkan panjang gelombang dan transmittan gugus fungsi yang dihasilkan oleh

masing-masing sampel sehingga dilakukan identifikasi dengan membandingkan pergeseran puncak serapan spektra kokristal dengan komponen penyusunnya. Jika sampel mengalami pergeseran puncak serapan spektra maka menunjukkan pembentukan interaksi intermolekuler dan kokristal (Izutsu dkk., 2016; Buddhadev dan Garala, 2020). Hasil dan data karakterisasi FTIR pada sampel parasetamol, asam dipikolinat, dan kokristal parasetamol-asam dipikolinat dapat diamati pada gambar 4.3 dan tabel 4.2.

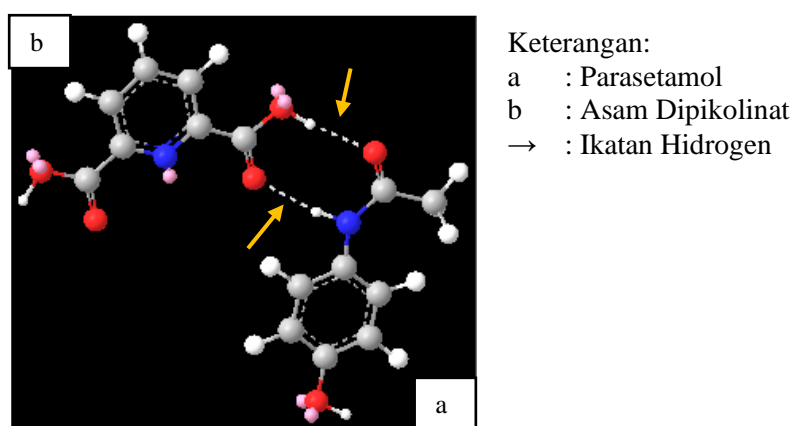


Gambar 4.3 Hasil overlay Karakterisasi FTIR a) Parasetamol, b) Asam Dipikolinat, dan c) Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat

Tabel 4.2 Interpretasi Perbandingan Puncak Serapan Hasil Karakterisasi FTIR

Posisi Bilangan Gelombang Puncak (cm ⁻¹)			Interpretasi Gugus Fungsi
Parasetamol	Asam Dipikolinat	Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat	
3.319,81	-	3.301,76	Regangan Amida (N-H)
3.108,14	3.068,17 2.976,16	3.161,93 3.108,88	Regangan O-H
1.649,88	1.689,64	1.724,02	C=O

Parasetamol menghasilkan puncak serapan yang spesifik pada $3.319,81\text{ cm}^{-1}$ (regangan N-H), $3.108,14\text{ cm}^{-1}$ (regangan O-H), dan $1.649,88\text{ cm}^{-1}$ (regangan N-H), sedangkan asam dipikolinat menghasilkan puncak serapan yang spesifik pada $3.068,17\text{ cm}^{-1}$ (regangan O-H) dan $1.689,64\text{ cm}^{-1}$ (C=O). Puncak serapan parasetamol dan asam dipikolinat telah sesuai dengan literatur (Pavia dkk., 2009; Hiendrawan dkk., 2016a; Latif dkk., 2018). Puncak spektra dari kokristal parasetamol-asam dipikolinat dibandingkan dengan spektra parasetamol dan asam dipikolinat menunjukkan pergeseran puncak serapan, yaitu pada bilangan gelombang $3.301,76\text{ cm}^{-1}$ regangan N-H dari $3.319,81\text{ cm}^{-1}$ regangan N-H pada spektra parasetamol. Pergeseran puncak serapan juga terjadi pada bilangan gelombang $3.161,93\text{ cm}^{-1}$ regangan O-H dibandingkan dengan spektra asam dipikolinat, yaitu bilangan gelombang $3.068,17\text{ cm}^{-1}$ regangan O-H. Pergeseran puncak spektra pada kokristal parasetamol-asam dipikolinat menunjukkan terjadinya ikatan hidrogen antara atom H pada gugus amida dari parasetamol dengan atom O pada gugus asam karboksilat dari asam dipikolinat dan atom O pada gugus hidroksil dari parasetamol dengan atom H pada gugus asam karboksilat dari asam dipikolinat, seperti yang ditunjukkan pada gambar 4.4.



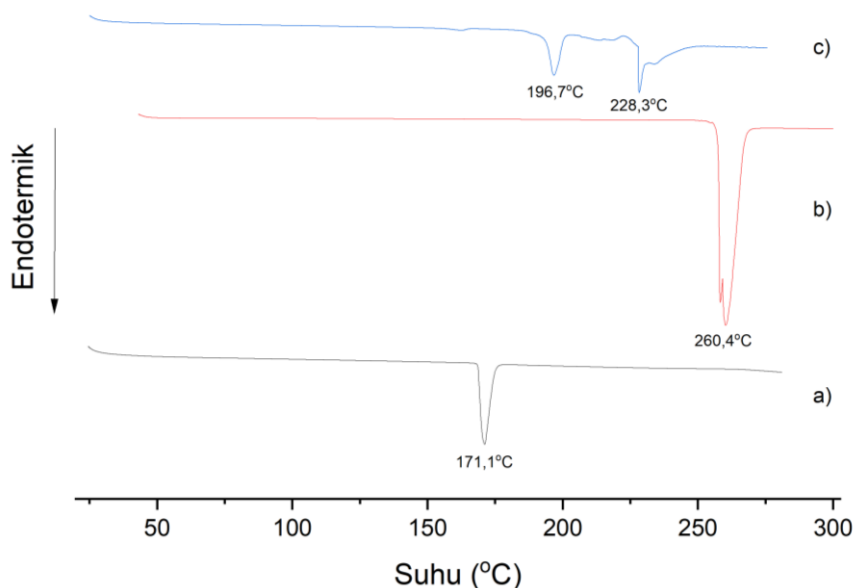
Gambar 4.4 Interaksi Parasetamol dengan Asam Dipikolinat (sumber: chembio3D ultra)

Hasil karakterisasi FTIR juga menunjukkan terjadinya transfer proton yang dapat diamati pada spektra gugus karbonil (C=O) jika terjadi pergeseran kecil ke arah energi yang lebih tinggi dengan bilangan serapan antara $1.730\text{--}1.700\text{ cm}^{-1}$ artinya tidak terjadi transfer proton sehingga diindikasikan terbentuk kokristal

(Brittain, 2010). Spektra serapan karbonil pada kokristal parasetamol-asam dipikolinat menunjukkan pergeseran bilangan serapan ke $1.724,02\text{ cm}^{-1}$ sehingga diindikasikan bahwa parasetamol dan asam dipikolinat tidak mengalami transfer proton.

4.2.3 Hasil Karakterisasi dengan DSC

Differential Screening Calorimetry (DSC) digunakan untuk mengidentifikasi sifat termal suatu kokristal dengan menggambarkan fase termodinamik atau entalpi peleburan dan titik leleh kokristal secara kuantitatif. Pembentukan kokristal parasetamol-asam dipikolinat ditandai dengan adanya puncak endotermik yang berbeda dengan parasetamol dan asam dipikolinat, sehingga dapat mengetahui titik leleh dari kokristal (Wicaksono dkk., 2017). Sampel yang dikarakterisasi DSC adalah parasetamol, asam dipikolinat, dan kokristal parasetamol-asam dipikolinat. Hasil karakterisasi DSC dapat dilihat pada gambar 4.5 dan data termodinamik dapat dilihat pada tabel 4.3.



Gambar 4.5 Hasil *Overlay* Karakterisasi *Differential Screening Calorimetry* (DSC) a) Parasetamol, b) Asam Dipikolinat, dan c) Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat

Tabel 4.3 Data Termodinamik Karakterisasi DSC

Bahan	T _m (°C)	Keterangan
Parasetamol	171,1	-
Asam Dipikolinat	260,4	-
Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat	196,7 228,3	- Pengujian lebih lanjut

Keterangan : T_m = titik leleh

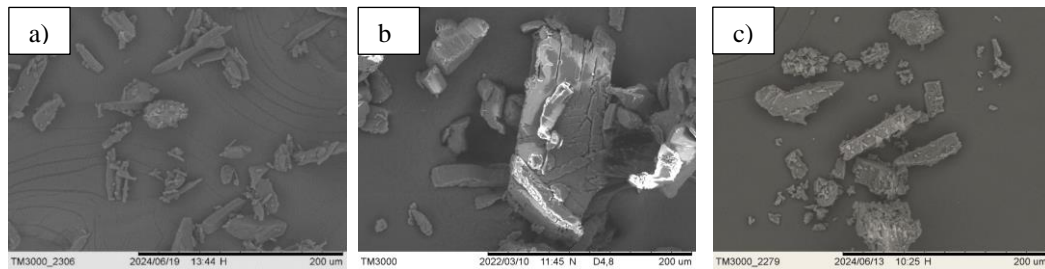
Hasil karakterisasi DSC sampel parasetamol memiliki puncak endotermik pada suhu 171,1°C dan hasil tersebut sesuai dengan rentang titik leleh pada literatur (Pubchem, 2024a). Sampel asam dipikolinat memiliki puncak endotermik pada suhu 260,4°C dan hasil tersebut sesuai dengan rentang titik leleh pada literatur (Hiendrawan dkk., 2016b). Hasil karakterisasi DSC kokristal parasetamol-asam dipikolinat menunjukkan dua puncak endotermik, yaitu puncak endotermik pertama pada suhu 196,7°C dan puncak endotermik kedua pada suhu 228,3°C. Puncak endotermik yang pertama merupakan titik leleh dari kokristal parasetamol-asam dipikolinat, kemudian puncak endotermik yang kedua diduga merupakan degradasi termal atau dekomposisi. Degradasi termal terjadi karena adanya proses kinetik di dalam senyawa kokristal sesuai tingkat pemanasan (Izdebska, 2015). Degradasi termal atau dekomposisi dapat diketahui lebih lanjut dengan pengujian TGA (*Thermogravimetric Analysis*) (Kalogeras, 2016; Chettri dkk., 2023).

Perubahan titik leleh pada sampel kokristal parasetamol-asam dipikolinat diketahui berhubungan dengan perubahan energi kisi kristal pada kemasan kristal baru. Titik leleh pada sampel kokristal parasetamol-asam dipikolinat berbeda dengan bahan aktif parasetamol dan koformer asam dipikolinat, sehingga dapat diindikasikan bahwa terjadinya pembentukan fase kristal yang baru, yaitu kokristal parasetamol-asam dipikolinat (Volodin dkk., 2020; Ejarque dkk., 2021).

4.2.4 Hasil Karakterisasi dengan SEM

Karakterisasi SEM (*Scanning Electron Microscope*) digunakan untuk melihat bentuk morfologi dari suatu sampel (Permatasari dkk., 2016). Penelitian ini menggunakan karakterisasi SEM pada sampel parasetamol, asam dipikolinat, dan

kokristal parasetamol-asam dipikolinat. Hasil karakterisasi dengan perbesaran 500x ditunjukkan pada gambar 4.6.



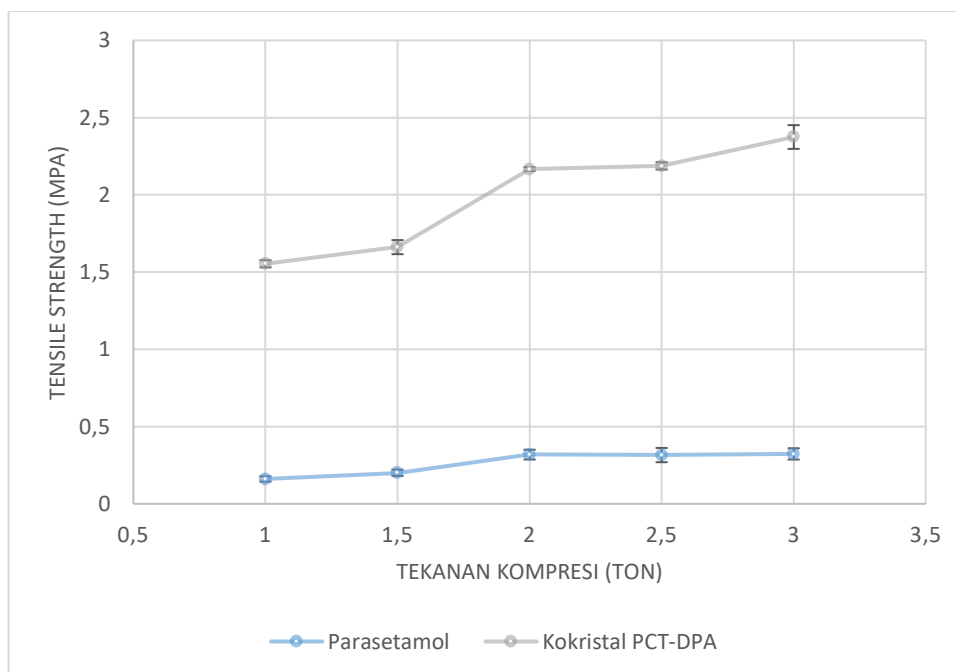
Gambar 4.6 Hasil Karakterisasi SEM dengan Perbesaran 500x a) Parasetamol, b) Asam Dipikolinat, dan c) Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat

Hasil karakterisasi SEM bahan aktif parasetamol memiliki bentuk batang dengan permukaan cukup halus. Bentuk morfologi dari koformer asam dipikolinat menunjukkan bentuk seperti lempengan tipis dengan permukaan yang kasar. Bentuk morfologi dari bahan aktif parasetamol dan asam dipikolinat telah sesuai dengan literatur (Hiendrawan dkk., 2016a). Hasil karakterisasi SEM pada kokristal parasetamol dengan koformer asam dipikolinat menunjukkan bentuk batang atau silinder yang tidak beraturan dengan permukaan kasar. Berdasarkan hasil pengamatan bentuk morfologi dan topografi permukaan, pada sampel kokristal parasetamol-asam dipikolinat menunjukkan perubahan bentuk dan permukaan topografi dari bahan aktif parasetamol dan koformer asam dipikolinat.

4.3 Hasil Evaluasi Sifat Kompaktibilitas Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat

4.3.1 Hasil Pengujian *Tensile Strength* (TS)

Tensile Strength (kekuatan tarik) merupakan kekuatan maksimal yang sementara sebelum patah akibat tegangan tarik (Sun dkk., 2018). TS bertujuan untuk menentukan kekuatan tarik antar partikel dan sifat kompaktibilitas suatu tablet (Roy dan Ghosh, 2020). Semakin tinggi tingkat kekuatan kompresi maka nilai TS semakin meningkat. Rentang nilai *tensile strength* dikatakan baik adalah 1-4 MPa (Podczeck, 2012; Roy dan Ghosh, 2020; Dewi dkk., 2022). Kurva dan data hasil pengujian TS dari parasetamol dan kokristal parasetamol-asam dipikolinat ditunjukkan pada gambar 4.7 dan tabel 4.4.

Gambar 4.7 Kurva Hasil Pengujian *Tensile Strength*Tabel 4.4 Data Hasil Pengujian *Tensile Strength*

Tekanan Kompresi (Ton)	<i>Tensile Strength</i> ±SD	
	Parasetamol	Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat
1	0,1610±0,0169	1,5538±0,0232
1,5	0,2006±0,0201	1,6616±0,0455
2	0,3187±0,0316	2,1666±0,0123
2,5	0,3155±0,0461	2,1874±0,0233
3	0,3231±0,0364	2,3744±0,0768

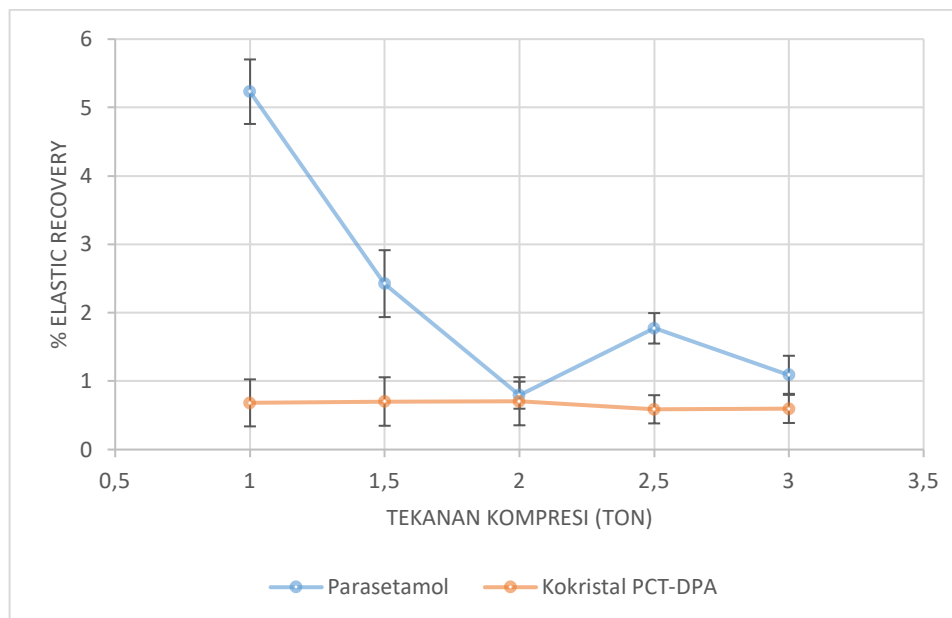
Hasil TS pada parasetamol tekanan kompresi 1; 1,5; 2; 2,5; dan 3 ton cenderung meningkat. Hasil TS pada kokristal parasetamol-asam dipikolinat pada setiap tekanan kompresi terjadi peningkatan seiring meningkatnya tekanan kompresi. Perbandingan antara TS kokristal parasetamol-asam dipikolinat dengan parasetamol murni terdapat perubahan, yaitu peningkatan nilai TS. Perubahan TS dapat terjadi karena pada kokristal terdapat interaksi ikatan hidrogen antara parasetamol dan asam dipikolinat sehingga terjadinya perubahan kisi kristal. Perubahan kisi kristal yang terjadi akan menyebabkan pergeseran optimal saat serbuk diberikan tekanan kompresi sehingga akan terjadi deformasi plastis dan

menyebabkan ikatan antar molekul yang kuat saat pemadatan sehingga pada proses tabletasi akan membentuk tablet yang kompak dan tidak mudah rapuh (Roy dan Ghosh, 2020; Isaac dkk., 2021). Nilai TS pada kokristal parasetamol-asam dipikolinat pada semua tekanan telah sesuai dengan rentang nilai pada literatur, yaitu 1-4 MPa, sehingga tablet kokristal parasetamol-asam dipikolinat tidak mudah mengalami permasalahan *capping* pada tablet (Asif dkk., 2016).

Analisis statistik pada TS parasetamol dan kokristal parasetamol-asam dipikolinat pada semua tekanan, yaitu 1 ton; 1,5 ton; 2; 2,5; dan 3 ton, menghasilkan distribusi normal yang diamati pada hasil analisis *Shapiro-Wilk* yang memiliki nilai signifikansi $>0,05$. Hasil statistik pada *t-test independent* menunjukkan nilai signifikansi $<0,05$ pada semua tekanan yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara parasetamol dan kokristal parasetamol-asam dipikolinat. Hasil analisis statistik tersebut dapat diindikasikan bahwa nilai TS kokristal parasetamol-asam dipikolinat lebih tinggi daripada nilai TS parasetamol. Nilai TS kokristal parasetamol-asam dipikolinat yang lebih tinggi dapat disimpulkan bahwa sifat kompaktibilitas dari parasetamol mengalami peningkatan sehingga akan membentuk tablet yang lebih baik dibandingkan parasetamol murni.

4.3.2 Hasil Pengujian Presentase *Elastic Recovery*

Persentase *elastic recovery* (%ER) adalah nilai persentase tablet yang telah dikompresi dipulihkan keelastisan serbuknya (Krivokapić dkk., 2020). Pengujian %ER dilakukan dengan membandingkan parasetamol dan kokristal parasetamol-asam dipikolinat dengan mengukur ketebalan tablet segera setelah proses kompresi dan setelah tablet disimpan selama 24 jam. Nilai %ER semakin tinggi maka tablet semakin mudah rapuh dan tidak stabil, begitupun sebaliknya semakin rendah %ER maka semakin bersifat deformasi plastis dan lebih mudah dibentuk sediaan tablet (Alatas dkk., 2022). Kurva dan data hasil %ER dari parasetamol dan kokristal parasetamol-asam dipikolinat ditunjukkan pada gambar 4.8 dan tabel 4.5.

Gambar 4.8 Kurva Hasil Pengujian % *Elastic Recovery*Tabel 4.5 Data Hasil Pengujian % *Elastic Recovery*

Tekanan Kompresi (Ton)	% <i>Elastic Recovery</i> ± SD	
	Parasetamol	Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat
1	5,2317±0,4716	0,6826±0,3436
1,5	2,4256±0,4891	0,7026±0,3546
2	0,7950±0,1976	0,7063±0,3515
2,5	1,7725±0,2225	0,5889±0,2062
3	1,0920±0,2784	0,5944±0,2055

Kurva pada parasetamol menunjukkan penurunan pada tekanan kompresi 1-2 ton, namun mengalami kenaikan kurva di tekanan 2,5 ton. Hal ini disebabkan karena pada tekanan yang lebih tinggi menyebabkan udara terjebak dalam partikel serbuk sehingga energi elastik yang terjebak lebih banyak pada partikel (Chang dan Sun, 2017). Hasil pengujian %ER menunjukkan bahwa kokristal parasetamol-asam dipikolinat memiliki nilai yang lebih kecil dibandingkan parasetamol. Nilai %ER kokristal parasetamol-asam dipikolinat menunjukkan nilai yang lebih kecil dibandingkan parasetamol. Hal ini dapat disebabkan karena mempunyai sifat plastisitas yang lebih baik dan menurunkan sifat elastisitas dari parasetamol sehingga ikatan antarpartikel permanen setelah kompresi semakin tinggi dan meningkatkan sifat kompaktibilitas. Ikatan antar partikel yang kuat pada kokristal

parasetamol-asam dipikolinat tersebut dapat disimpulkan bahwa kokristal parasetamol-asam dipikolinat membentuk tabletasi yang lebih kuat dan tidak mudah rapuh dibandingkan parasetamol (Alatas dkk., 2022).

Hasil analisis statistik %ER menunjukkan pada semua tekanan, yaitu 1 ton; 1,5 ton; 2; 2,5; dan 3 ton, menghasilkan distribusi normal yang diamati pada hasil analisis *Shapiro-Wilk* yang memiliki nilai signifikansi $>0,05$. Hasil statistik pada *t-test independent* menunjukkan nilai signifikansi $<0,05$ pada tekanan 1; 1,5; dan 3 ton sehingga dapat diindikasikan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara parasetamol dan kokristal parasetamol-asam dipikolinat. Hasil analisis statistik tersebut menyimpulkan bahwa nilai %ER kokristal parasetamol-asam dipikolinat lebih rendah secara signifikan. Nilai %ER kokristal parasetamol-asam dipikolinat yang lebih rendah dapat disimpulkan bahwa terjadi penurunan deformasi elastis sehingga sifat kompaktilitas dari parasetamol mengalami peningkatan dan akan membentuk tablet yang lebih baik dibandingkan parasetamol murni.

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat diambil kesimpulan, yaitu:

1. Hasil karakterisasi dari kokristal parasetamol-asam dipikolinat hasil metode *slow solvent evaporation* menunjukkan puncak PXRD 8,584°; 10,506°; 13,648°; 17,257°; 19,781°; dan 26,799°, yang diindikasikan terbentuk puncak baru jika dibandingkan dengan bahan penyusunnya. Spektra FTIR yang menunjukkan pergeseran puncak serapan mengindikasikan terjadinya interaksi intermolekuler ikatan hidrogen antar komponen dalam padatan kokristal. Kokristal parasetamol-asam dipikolinat menunjukkan puncak endotermik yang mengindikasikan titik leleh berbeda dibandingkan bahan penyusunnya, yaitu pada suhu 196,7°C.
2. Kokristal parasetamol-asam dipikolinat menunjukkan peningkatan kompaktibilitas yang ditunjukkan dari nilai TS yang lebih tinggi dan %ER yang lebih rendah dibandingkan parasetamol.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang diperoleh maka saran untuk penelitian selanjutnya adalah sebagai berikut:

1. Pengujian sifat kompaktibilitas pada kokristal parasetamol-asam dipikolinat dengan menggunakan metode preparasi yang berbeda.
2. Pengujian TGA dan stabilitas kokristal parasetamol dengan koformer asam dipikolinat.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, H., M. R. Shimpi, dan S. P. Velaga. 2017. Relationship between mechanical properties and crystal structure in cocrystals and salt of paracetamol. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 43(1):89–97.
- Alatas, F., T. H. Sutarna, R. Fakhrona Salman, dan S. Nuroso Soewandhi. 2022. Mechanical properties improvement of dexibuprofen through dexibuprofen-caffeine co-crystal formation by ultrasound assisted solution co-crystallization method. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 9(1):46–56.
- Asif, U., A. K. Sherwani, N. Akhtar, M. H. Shoaib, M. Hanif, M. I. Qadir, dan M. Zaman. 2016. Formulation development and optimization of febuxostat tablets by direct compression method. *Advances in Polymer Technology*. 35(2):1–7.
- Ayoub, S. S. 2021. Paracetamol (acetaminophen): a familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature*. 8(4):351–371.
- Bankiewicz, B. dan S. Wojtulewski. 2019. Two new cocrystals of the dipicolinic acid. hirshfeld atom refinement of crystal structures and quantum theory of atoms in molecules analysis of molecular complexes. *Crystal Growth and Design*. 19(1):6860–6872.
- Britannica, T. editors og E. 2018. Monoclinic System. <https://www.britannica.com/science/monoclinic-system> [Diakses pada June 26, 2024].
- Brittain, H. G. 2010. Vibrational spectroscopic studies of cocrystals and salts. 3. cocrystal products formed by benzenecarboxylic acids and their sodium salts. *Crystal Growth and Design*. 10(4):1990–2003.
- Bučar, D. K., J. A. Elliott, M. D. Eddleston, J. K. Cockcroft, dan W. Jones. 2015. Sonocrystallization yields monoclinic paracetamol with significantly improved compaction behavior. *Angewandte Chemie - International Edition*. 54(1):249–253.
- Buddhadev, S. dan K. Garala. 2020. Pharmaceutical co-crystals - a review. *Ars Pharmaceutica*. 50(3):99–117.
- Busignies, V., V. Mazel, H. Diarra, dan P. Tchoreloff. 2013. Role of the elasticity of pharmaceutical materials on the interfacial mechanical strength of bilayer tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 457(1):260–267.
- Chang, S. Y. dan C. C. Sun. 2017. Superior plasticity and tabletability of theophylline monohydrate. *Molecular Pharmaceutics*. 14(6):2047–2055.
- Chettri, A., A. Subba, G. P. Singh, dan P. P. Bag. 2023. Pharmaceutical co-crystals: a green way to enhance drug stability and solubility for improved therapeutic efficacy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 76(1):1–12.

- Dewi, I. R., F. Alatas, N. C. P. Ananda, D. A. Lestari, A. R. Ludin, E. Wahyuni, dan H. Ratih. 2022. Perbaikan flowability dan tabletability furosemid melalui ko-kristalisasi dengan kafein. *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. 7(3):583–594.
- Douroumis, D., S. A. Ross, dan A. Nokhodchi. 2017. Advanced methodologies for cocrystal synthesis. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 117:178–195.
- Ejarque, D., T. Calvet, M. Font-Bardia, dan J. Pons. 2021. Cocrystals based on 4,4'-bipyridine: influence of crystal packing on melting point. *Crystals*. 11(2):1–16.
- Elbagerma, M. A., H. G. M. Edwards, T. Munshi, dan I. J. Scowen. 2011. Identification of a new cocrystal of citric acid and paracetamol of pharmaceutical relevance. *CrystEngComm*. 13(6):1877–1884.
- Freo, U., C. Ruocco, A. Valerio, I. Scagnol, dan E. Nisoli. 2021. Paracetamol: a review of guideline recommendations. *Journal of Clinical Medicine*. 10(15):1–22.
- Haeria, N. S. Dhuha, dan A. R. Azhariyani. 2017. Potensi pati umbi tire (amorphopallus onchopyllus) pregelatinasi paut silang sebagai bahan tambahan tablet kempa langsung. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*. 1(1):52–61.
- Hairunnisa, I. Sopyan, dan D. Gozali. 2019. Cocrystal: nicotinamide as the cofomer. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*. 10(2):113–122.
- Hiendrawan, S., B. Veriansyah, E. Widjojokusumo, S. N. Soewandhi, S. Wikarsa, dan R. R. Tjandrawinata. 2016a. Simultaneous cocrystallization and micronization of paracetamol-dipicolinic acid cocrystal by supercritical antisolvent (sas). *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 8(2):89–98.
- Hiendrawan, S., B. Veriansyah, E. Widjojokusumo, S. N. Soewandhi, S. Wikarsa, dan R. R. Tjandrawinata. 2016b. Physicochemical and mechanical properties of paracetamol cocrystal with 5-nitroisophthalic acid. *International Journal of Pharmaceutics*. 497(1–2):106–113.
- Inkson, B. J. 2016. *Scanning Electron Microscopy (SEM) and Transmission Electron Microscopy (TEM) for Materials Characterization*. Dalam *Materials Characterization Using Nondestructive Evaluation (NDE) Methods*. Sheffield: Elsevier Ltd.
- Isaac, J. A., K. E. Ekere, E. Ezekiel, I. H. Galadima, R. Abdulahi, dan A. Samali. 2021. Compressional physics of binary mixture of dried andrographis paniculata and moringa oleifera leaves. *Borneo Journal of Pharmacy*. 4(4):333–344.
- Islam, N. U., E. Khan, M. N. Umar, A. Shah, M. Zahoor, R. Ullah, dan A. Bari. 2021. Enhancing dissolution rate and antibacterial efficiency of azithromycin

- through drug-drug cocrystals with paracetamol. *Antibiotics*. 10(8):939–955.
- Izdebska, J. 2015. *Aging and Degradation of Printed Materials*. Dalam *Printing on Polymers: Fundamentals and Applications*. Warsaw: Elsevier Inc.
- Izutsu, K., T. Koide, N. Takata, Y. Ikeda, dan M. Ono. 2016. Characterization and quality control of cocrystals. *Chem. Pharm. Bull.* 64(10):1421–1430.
- Kalogerias, I. M. 2016. Glass-Transition phenomena in polymer blends. *Encyclopedia of Polymer Blends*. 3(1):1–134.
- Karimi-Jafari, M., L. Padrela, G. M. Walker, dan D. M. Croker. 2018. Creating cocrystals: a review of pharmaceutical cocrystal preparation routes and applications. *Crystal Growth and Design*. 18(10):6370–6387.
- Karki, S., T. Frišćić, L. Fabián, P. R. Laity, G. M. Day, dan W. Jones. 2009. Improving mechanical properties of crystalline solids by cocrystal formation: new compressible forms of paracetamol. *Advanced Materials*. 21(38–39):3905–3909.
- Krivokapić, J., J. Ivanović, J. Djuriš, D. Medarević, Z. Potpara, Z. Maksimović, dan S. Ibrić. 2020. Tableting properties of microcrystalline cellulose obtained from wheat straw measured with a single punch bench top tablet press. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 28(6):710–718.
- Kumar, S. dan A. Nanda. 2017. Pharmaceutical cocrystals: an overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 79(6):858–871.
- Latif, S., N. Abbas, A. Hussain, M. S. Arshad, N. I. Bukhari, H. Afzal, S. Riffat, dan Z. Ahmad. 2018. Development of paracetamol-caffeine co-crystals to improve compressional, formulation and in vivo performance. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 44(7):1099–1108.
- Martino, P. Di, A. M. Guyot-Hermann, P. Conflant, M. Drache, dan J. C. Guyot. 1996. A new pure paracetamol for direct compression: the orthorhombic form. *International Journal of Pharmaceutics*. 128(1–2):1–8.
- Ogemdi, I. K. 2019. A review on the properties and uses of paracetamol. *International Journal of Pharmacy and Chemistry*. 5(3):31–35.
- Patole, T. dan A. Deshpande. 2014. Co-crystallization a technique for solubility enhancement. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 5(9):3566–3576.
- Pavia, D. L., G. M. Lampman, G. S. Kriz, dan J. R. Vyvyan. 2009. *Introduction to Spectroscopy*. Edisi 4. Bellingham: Cengage Learning.
- Pawar, N., A. Saha, N. Nandan, dan J. V. Parambil. 2021. Solution cocrystallization: a scalable approach for cocrystal production. *Crystals*. 11(3):303–321.
- Permatasari, D., S. Ramadhani, I. Sopyan, dan Muchtaridi. 2016. KO-kristal: teknik

- pembuatan ko-kristal. *Farmaka*. 14(4):98–115.
- Persson, A. S., S. Pazesh, dan G. Alderborn. 2022. Tableability and compactibility of α -lactose monohydrate powders of different particle size. i. experimental comparison. *Pharmaceutical Development and Technology*. 27(3):319–330.
- Podczeczek, F. 2012. Methods for the practical determination of the mechanical strength of tablets - from empiricism to science. *International Journal of Pharmaceutics*. 436(1–2):214–232.
- Pubchem. 2024a. Paracetamol. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1983> [Diakses pada July 6, 2024].
- Pubchem. 2024b. Asam 2,6-Piridin Dikarboksilat. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10367> [Diakses pada February 8, 2024].
- Qiao, N., M. Li, W. Schlindwein, N. Malek, A. Davies, dan G. Trappitt. 2011. Pharmaceutical cocrystals: an overview. *International Journal of Pharmaceutics*. 419(1–2):1–11.
- Rodrigues, M., B. Baptista, J. A. Lopes, dan M. C. Sarraguça. 2018. Pharmaceutical cocrystallization techniques. advances and challenges. *International Journal of Pharmaceutics*. 547(1–2):404–420.
- Rose, A. A. dan W. Kaialy. 2019. Improved tableting behavior of paracetamol in the presence of polyvinylpyrrolidone additive: effect of mixing conditions. *Particuology*. 43:9–18.
- Roy, P. dan A. Ghosh. 2020. Mechanochemical cocrystallization to improve the physicochemical properties of chlorzoxazone. *CrystEngComm*. 22(27):4611–4620.
- Shaikh, R., R. Singh, G. M. Walker, dan D. M. Croker. 2018. Pharmaceutical cocrystal drug products: an outlook on product development. *Trends in Pharmacological Sciences*. 39(12):1033–1048.
- Shamjuddin, A., M. S. Anuar, dan S. M. Tahir. 2014. Characteristics of tableted roselle (*hibiscus sabdariffa* linn.) with addition of sodium starch glycolate. *Particulate Science and Technology*. 32(4):384–391.
- Singh, M., H. Barua, V. G. S. S. Jyothi, M. R. Dhondale, A. G. Nambiar, A. K. Agrawal, P. Kumar, N. R. Shastri, dan D. Kumar. 2023. Cocrystals by design: a rational cofomer selection approach for tackling the api problems. *Pharmaceutics*. 15(4):1161–1204.
- Sonnergaard, J. M. 2006. Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 63(3):270–277.
- Sun, C. C. dan H. Hou. 2008. Improving mechanical properties of caffeine and methyl gallate crystals by cocrystallization. *Crystal Growth and Design*.


8(5):1575–1579.

- Sun, W. J., S. Kothari, dan C. C. Sun. 2018. The relationship among tensile strength, young's modulus, and indentation hardness of pharmaceutical compacts. *Powder Technology*. 331(1):1–6.
- Tungadi, R. 2018. *Teknologi Sediaan Solid*. Ponorogo: Wade Group National Publishing.
- Ubhe, T. S. dan P. Gedam. 2020. A brief overview on tablet and it's types. *Journal of Advancement in Pharmacology*. 1(1):21–31.
- Volodin, A. D., A. A. Korlyukov, dan A. F. Smol'yakov. 2020. Organoelement compounds crystallized in situ: weak intermolecular interactions and lattice energies. *Crystals*. 10(1)
- WHO. 1990. *Monographs On The Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Edisi 50. Lyon: IARC.
- Wicaksono, Y., D. Setyawan, dan S. Siswodihardjo. 2018. Phase diagram and thermodynamic properties of ketoprofen-succinic acid binary mixtures. *Jurnal Ilmu Dasar*. 19(2):99–104.
- Wicaksono, Y., S. F. Tsaniyah, B. Wisudyaningsih, K. Z. aimah Barikah, dan L. O. R. Kumala Sari. 2022. Preparation of atorvastatin calcium-dipicolinic acid multicomponent solids by liquid-assisted grinding method to increase solubility. *Molekul*. 17(3):365–372.
- Wicaksono, Y., B. Wisudyaningsih, dan T. A. Siswoyo. 2017. Enhancement of solubility and dissolution rate of atorvastatin calcium by co-crystallization. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 16(7):1497–1502.

LAMPIRAN

Lampiran 2.1 Sertifikat Analisis Parasetamol

PT. Kimia Farma Tbk
Plant Banjaran
Batunaras, Arjasari Bandung 40378
Telp. 022- 4204043 Fax. 022-4237079





INSPECTION REPORT

Bahan aktif

Inspection Lot : 90000022819 Start Inspection Date : 21.07.2023
Material Document : 4000322924/0001/2023-GB01 End Inspection Date : 25.07.2023
Material Number : 31000311 Inspected By : DESI
Material Description : ACETAMINOPHENUM, POWDER Production Date : 19.11.2021
Batch Number : 0000103773 Expiration Date : 19.11.2025
Vendor Batch : 2110620 Next Inspection Date : 19.11.2025
Lot Size : 674,938 KG Manufacturer : ANQIU LU'AN PHARMA, CHINA
27 ZAK Sampling Date : 13.07.2023
Sample Size : 0,012 KG Sampling By : ANANG
7 ZAK
Vendor : TIGAKA DISTRINDO PERKASA,
PT

Characteristic	Result	Unit	Specification	Method
Pemerian - Bentuk	Serbuk hablur		Serbuk hablur	FI VI (2020)
Pemerian - Warna	Putih		Putih	FI VI (2020)
Pemerian - Bau	Tidak berbau		Tidak berbau	FI VI (2020)
Identifikasi Serapan Inframerah	Spektrum IR sesuai standar baku		Spektrum IR zat uji sesuai zat baku	FI VI (2020)
Identifikasi-Metoda HPLC	Waktu retensi zat uji sesuai zat baku		Waktu retensi lar.uji sesuai lar.baku	FI VI (2020)
Susut Pengeringan (%)	0,04	%	max 0,50	FI VI (2020)
4 - Aminofenol Bebas	0,00	%	max 0,005	Modifikasi FI VI Tahun 2020
Kadar (dihitung terhadap zat kering)	99,68	%	98,00 - 102,00	Modifikasi FI VI Tahun 2020

Usage Decision : DILULUSKAN
Note :

Authorization	In Charge/Position	Signature	Date/Time	Note
Prepared By	<u>Dinne Nurpeni, S.Farm</u> Spv. Pemeriksaan Bahan Baku		28 Jul 2023	
Approve	<u>Prof. Petrus Wicaksono, S.Farm</u> Assistant Manager Pengawas Mutu		28 Jul 2023	



安丘市鲁安药业有限责任公司

ANQIU LU'AN PHARMACEUTICAL CO., LTD.
No. 33, Weifu North Road, Anqiu City, Shandong Province, 262100 China
Tel: 86-536-4390033 Fax: 86-536-4390033
E-mail: luan@luanpharm.com Http://www.luanpharm.com

Certificate of Analysis

Product:	Paracetamol	COA No.:	2320210845
Batch No.	2110620	Manufacturing Date:	2021.11.19
Quantity:	6000kg	Expiry Date:	2025.11.19
Packing:	25kg /woven bag	Standard:	USP36
Tests	Specification	Test Reference	Results
Appearance:	A white, crystalline or crystalline powder, odorless; slightly bitter taste.	USP monograph for Acetaminophen	Conforms
Solubility**:	1g of the specimen dissolves in 20ml boil water, 15ml 1mol/L sodium Hydroxide solution, freely soluble in alcohol.	USP monograph for Acetaminophen	Conforms
Identification	IR spectrum conforms to that of the reference standard. UV spectrum conforms to that of the reference standard. TLC spectrum conforms to that of the reference standard.	USP Monograph for Acetaminophen	Conforms Conforms Conforms
Melting point:	168-172°C	USP <741>	169-170°C
Free p-Aminophenol:	≤ 0.005%	EP monograph for Paracetamol, HPLC method	2.5ppm
Related Substances (4-Chloroacetanilide):	≤ 0.001%	EP monograph for Paracetamol, HPLC method	ND*
Chloride**:	≤ 0.014%	USP <221>	Conforms
Sulfate**:	≤ 0.02%	USP <221>	Conforms
Sulfide**:	No coloration or spotting of the test paper occurs.	USP Monograph for Acetaminophen	Conforms
Loss on Drying:	≤ 0.5%	EP 2.2.32	0.10%
Residue on Ignition:	≤ 0.1%	USP <281>	0.02%
Heavy Metals**:	≤ 10ppm	USP <231> method II	Conforms
Readily carbonizable substances:	The solution has no more color than Matching Fluid A	USP <271>	Conforms
Assay:	98.0-101.0%	USP monograph for Acetaminophen, method UV	99.7%
Particle Size:	Min.80% pass through 100 mesh	Air Jet Sieve Method	Conforms
Residual Solvents	Glacial acetic acid is used in Acetaminophen production, and it can be determined by Loss on Drying not more than 0.5%.		
Conclusion:	It conforms to USP36.		
QA Manager:		Analyst:	
		Checker:	

*: ND means not detected.

** : Skip test. Items will be tested once every month.

Manufacturer: Anqiu Lu'an Pharmaceutical Co., Ltd.

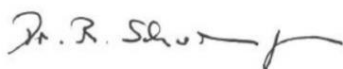


Lampiran 2.2 Sertifikat Analisis Asam Dipikolinat

SIGMA-ALDRICH®3050 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103 USA
Email USA: techserv@sial.com Outside USA: eurtechserv@sial.com**Certificate of Analysis**

Product Name: 2,6-PYRIDINEDICARBOXYLIC ACID
99 %
Product Number: P63808
Batch Number: BCBW8792
Brand: Aldrich
CAS Number: 499-83-2
Formula: C₇H₅NO₄
Formula Weight: 167.12
Quality Release Date: 13 APR 2018

TEST	SPECIFICATION	RESULT
APPEARANCE (COLOR)	WHITE	WHITE
APPEARANCE (FORM)	POWDER OR CRYSTALS	POWDER
TITRATION (T) NAOH 0.1M	98.5 - 101.5 %	100.2 %
PURITY (GC AREA %)	≥ 98.5 %	100.0 %
SOLUBILITY (COLOR)	COLORLESS	COLORLESS
SOLUBILITY (TURBIDITY)	CLEAR	CLEAR
SOLUBILITY (METHOD)	25 MG/ML IN ETHANOL	25 MG/ML IN ETHANOL
INFRARED SPECTRUM	CONFORMS TO STRUCTURE	CONFORMS

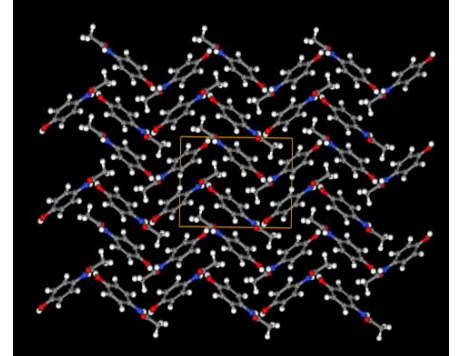
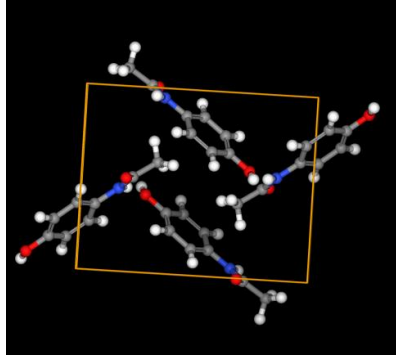
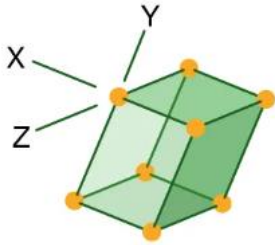


Dr. Reinhold Schwenninger
Quality Assurance
Buchs, Switzerland

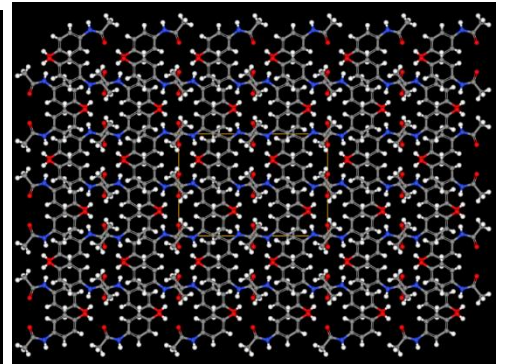
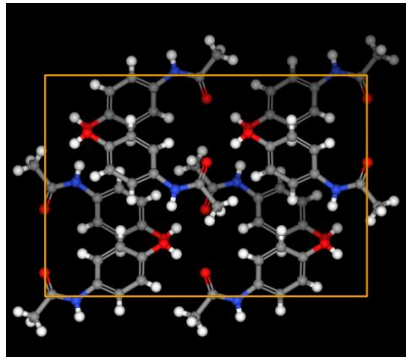
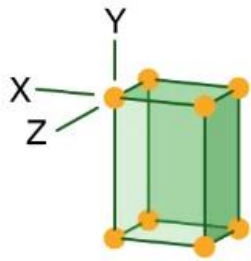
Sigma-Aldrich warrants that at the time of the quality release or subsequent retest date this product conformed to the information contained in this publication. The current specification sheet may be available at Sigma-Aldrich.com. For further inquiries, please contact Technical Service. Purchaser must determine the suitability of the product for its particular use. See reverse side of invoice or packing slip for additional terms and conditions of sale.

Lampiran 2.3 Struktur Kisi dan Sumbu α , β , γ Parasetamol

a) Parasetamol Bentuk I (Monoklinik)

Sumbu α , β , γ : α 90° β $115.52(3)^\circ$ γ 90° 

b) Parasetamol Bentuk II (Ortorombik)

Sumbu α , β , γ : α 90° β 90° γ 90° 

Lampiran 4.1 Perhitungan Penimbangan Sampel

- Parasetamol ($C_8H_9NO_2$)

$$\text{Berat Molekul} = 151,16 \text{ g/mol}$$

$$\begin{aligned} \text{Massa} &= \text{mol} \times \text{berat molekul} \\ &= 1 \text{ mol} \times 151,16 \text{ g/mol} \\ &= 151,16 \text{ g} \end{aligned}$$

- Asam Dipikolinat

$$\text{Berat Molekul} = 167,12 \text{ g/mol}$$

$$\begin{aligned} \text{Massa} &= \text{mol} \times \text{berat molekul} \\ &= 1 \text{ mol} \times 167,12 \text{ g/mol} \\ &= 167,12 \text{ g} \end{aligned}$$

- Perhitungan preparasi sampel untuk menghasilkan 15 gram jumlah total sampel

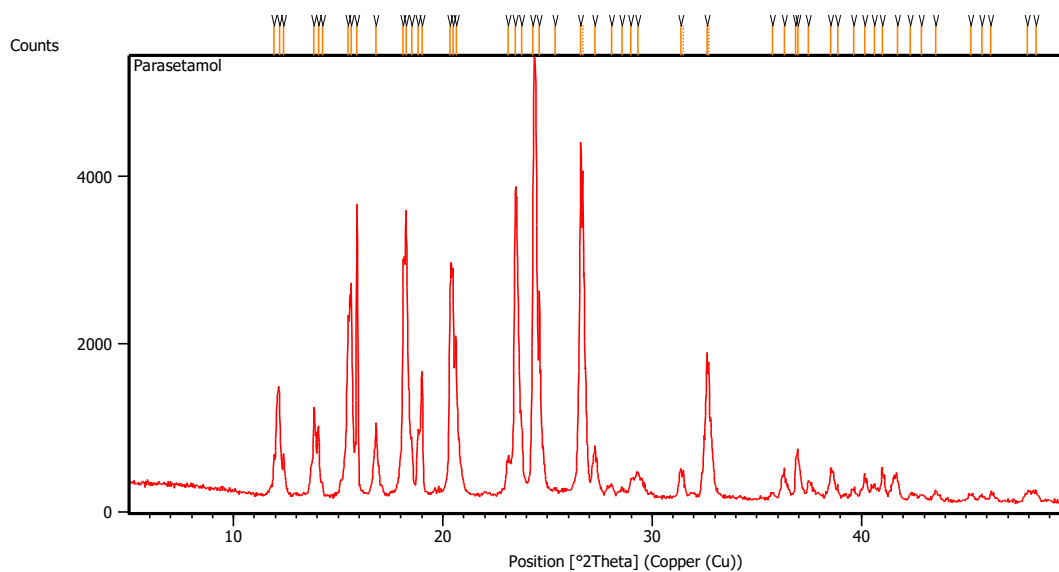
$$\text{Jumlah bahan yang ditimbang} = \frac{\text{massa bahan A}}{\text{massa bahan A} + \text{massa bahan B}} \times \text{total}$$

$$\begin{aligned} \text{Jumlah parasetamol yang ditimbang} &= \frac{151,16 \text{ g}}{151,16 \text{ g} + 167,12 \text{ g}} \times 15 \text{ g} \\ &= 7,1239 \text{ g} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Jumlah asam dipikolinat yang ditimbang} &= \frac{167,12 \text{ g}}{151,16 \text{ g} + 167,12 \text{ g}} \times 15 \text{ g} \\ &= 7,8761 \text{ g} \end{aligned}$$

Lampiran 4.2 Hasil Karakterisasi PXRD

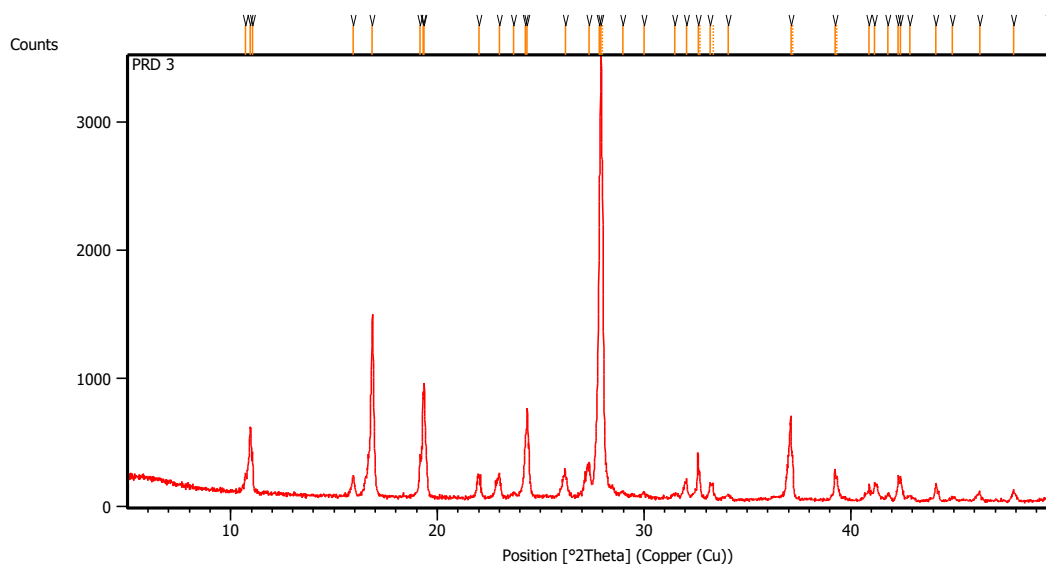
4.2.1 Hasil Karakterisasi PXRD Parasetamol



Pos. [$^{\circ}$ 2Th.]	Height [cts]	FWHM Left [$^{\circ}$ 2Th.]	d-spacing [\AA]	Rel. Int. [%]
11.9378	464.31	0.0502	7.41369	11.32
12.1839	1199.37	0.1673	7.26449	29.23
12.3967	482.22	0.0502	7.14023	11.75
13.8550	1053.57	0.0502	6.39180	25.68
14.0562	810.77	0.0669	6.30075	19.76
14.2483	160.95	0.0669	6.21623	3.92
15.4762	2093.36	0.0669	5.72570	51.03
15.6230	2528.53	0.1004	5.67224	61.63
15.9070	3464.89	0.0836	5.57158	84.46
16.8173	866.63	0.0669	5.27199	21.12
18.1136	2782.74	0.0669	4.89754	67.83
18.2554	3268.68	0.0836	4.85980	79.67
18.5178	652.58	0.0502	4.79152	15.91
18.8116	722.60	0.0836	4.71734	17.61
19.0034	1469.08	0.0836	4.67018	35.81
20.3250	2054.27	0.0502	4.36940	50.07
20.4890	2666.25	0.0502	4.33478	64.99
20.6288	1858.27	0.0502	4.30571	45.30
23.1028	423.92	0.1338	3.84993	10.33
23.4576	3429.57	0.0836	3.79249	83.60
23.7621	801.05	0.0502	3.74459	19.53

24.3109	3866.11	0.1840	3.66128	94.24
24.6141	2441.52	0.0502	3.61686	59.51
25.3545	89.39	0.2007	3.51290	2.18
26.5907	4102.54	0.0816	3.34955	100.00
26.6884	3841.77	0.0408	3.34581	93.64
27.2691	569.48	0.0612	3.26775	13.88
28.0757	139.47	0.1224	3.17566	3.40
28.5650	92.98	0.2448	3.12238	2.27
28.9945	222.60	0.1632	3.07709	5.43
29.3094	283.14	0.1632	3.04474	6.90
31.3754	338.94	0.1224	2.84880	8.26
31.4862	328.75	0.0612	2.84609	8.01
32.6193	1741.92	0.0816	2.74295	42.46
32.7108	1595.75	0.0612	2.74228	38.90
35.7488	73.91	0.2448	2.50968	1.80
36.3179	376.42	0.0612	2.47165	9.18
36.8668	480.18	0.0612	2.43610	11.70
36.9552	609.92	0.0612	2.43047	14.87
37.4468	198.09	0.1020	2.39968	4.83
38.5449	381.68	0.0612	2.33381	9.30
38.8652	186.44	0.0612	2.31531	4.54
39.6229	113.51	0.2448	2.27277	2.77
40.1513	319.89	0.0816	2.24407	7.80
40.6324	185.00	0.2448	2.21860	4.51
40.9915	399.62	0.0612	2.19999	9.74
41.7178	245.41	0.2448	2.16335	5.98
42.3448	86.87	0.1632	2.13275	2.12
42.8776	61.07	0.3264	2.10748	1.49
43.5507	119.32	0.1632	2.07645	2.91

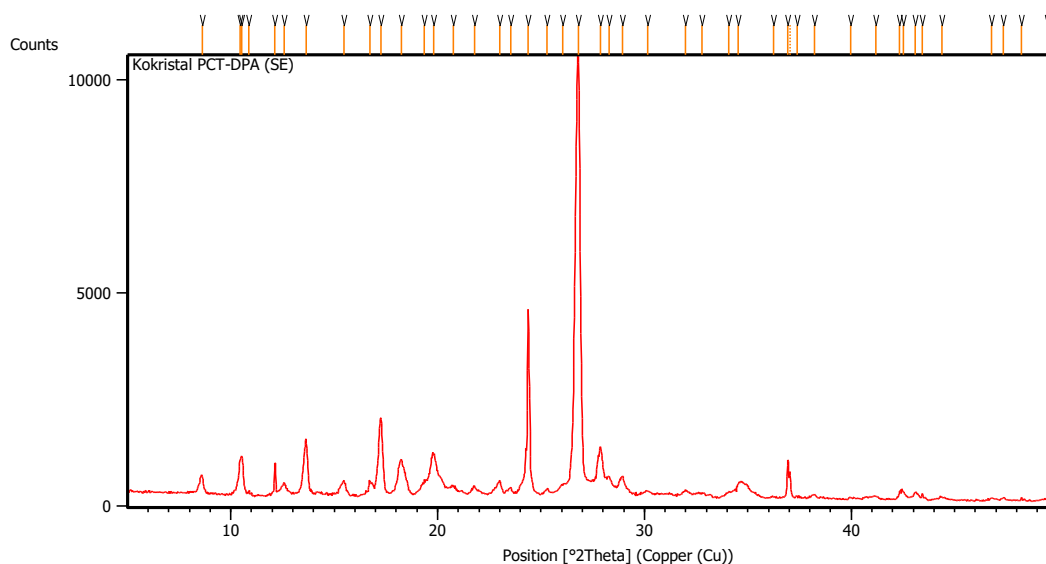
4.2.2 Hasil Karakterisasi PXRD Asam Dipikolinat



Pos. [$^{\circ}2\text{Th.}$]	Height [cts]	FWHM Left [$^{\circ}2\text{Th.}$]	d-spacing [\AA]	Rel. Int. [%]
10.7119	143.32	0.0472	8.25918	4.14
10.9294	477.81	0.0394	8.09531	13.80
11.0534	299.88	0.0236	8.00481	8.66
15.9269	165.09	0.0630	5.56467	4.77
16.8584	1428.73	0.0394	5.25922	41.26
19.1705	335.24	0.0394	4.62984	9.68
19.3049	761.97	0.0384	4.59411	22.00
19.3633	897.84	0.0315	4.58417	25.93
22.0029	178.93	0.0945	4.03984	5.17
23.0095	193.67	0.0551	3.86533	5.59
23.7007	41.13	0.1889	3.75414	1.19
24.2446	402.06	0.0768	3.66810	11.61
24.3558	702.28	0.0394	3.65464	20.28
26.1897	224.27	0.0472	3.40274	6.48
27.3547	289.86	0.0288	3.25771	8.37
27.8394	2382.48	0.0288	3.20208	68.80
27.9330	3462.86	0.0672	3.19157	100.00
28.0039	2353.94	0.0480	3.19156	67.98
28.9830	63.50	0.1920	3.07828	1.83
30.0271	44.00	0.3072	2.97358	1.27
31.4922	41.78	0.2304	2.83851	1.21
32.0647	135.75	0.0576	2.78912	3.92
32.6185	355.95	0.0480	2.74302	10.28
32.7055	200.69	0.0576	2.74271	5.80

33.2081	127.57	0.0576	2.69565	3.68
33.3442	132.72	0.0288	2.69163	3.83
34.0695	43.56	0.1152	2.62944	1.26
37.1093	651.66	0.0384	2.42073	18.82
37.2041	305.13	0.0480	2.42078	8.81
39.2464	245.26	0.0672	2.29370	7.08
39.3427	185.95	0.0576	2.29399	5.37
40.9063	123.41	0.0288	2.20438	3.56
41.1687	126.70	0.0960	2.19093	3.66
41.8194	45.91	0.1152	2.15833	1.33
42.3064	170.78	0.0576	2.13460	4.93
42.4309	170.29	0.0576	2.12863	4.92
42.8574	39.90	0.1536	2.10843	1.15
44.1317	122.74	0.0576	2.05046	3.54
44.9432	27.98	0.3072	2.01530	0.81
46.2493	73.07	0.0768	1.96138	2.11
47.8857	74.18	0.2304	1.89811	2.14
49.5773	35.80	0.1152	1.83723	1.03

4.2.3 Hasil Karakterisasi PXRD Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat

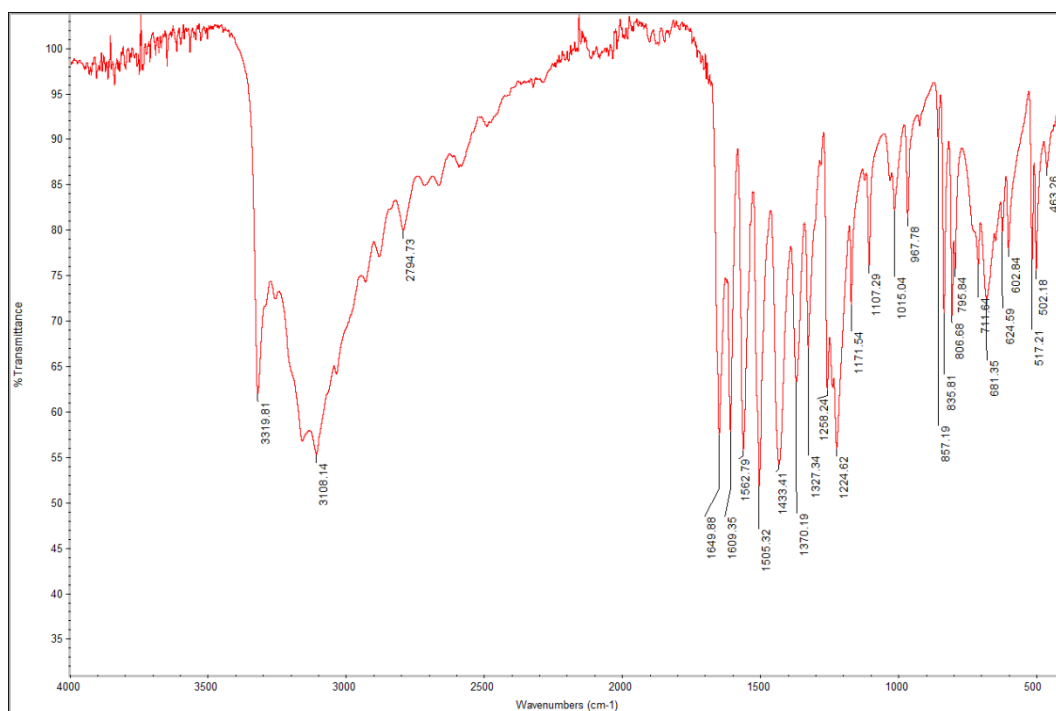


Pos. [°2Th.]	Height [cts]	FWHM Left [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
8.6104	414.60	0.1506	10.26962	4.03
10.4341	753.47	0.0669	8.47847	7.32
10.5404	903.11	0.1004	8.39322	8.77
10.8771	114.50	0.0502	8.13415	1.11
12.1366	777.22	0.0502	7.29267	7.55
12.5900	298.16	0.1673	7.03105	2.90
13.6506	1321.84	0.1171	6.48705	12.84
15.4601	372.80	0.1004	5.73162	3.62
16.7102	383.05	0.0669	5.30555	3.72
17.2548	1835.80	0.2007	5.13930	17.83
18.2677	843.82	0.1338	4.85656	8.20
19.3638	361.57	0.2342	4.58406	3.51
19.8030	1005.00	0.2342	4.48336	9.76
20.7627	257.31	0.2007	4.27826	2.50
21.7777	251.41	0.1673	4.08110	2.44
23.0017	370.04	0.2007	3.86663	3.59
23.5383	224.61	0.1338	3.77967	2.18
24.3827	4368.74	0.1004	3.65067	42.43
25.2979	199.74	0.2007	3.52063	1.94
26.0443	305.50	0.3011	3.42140	2.97
26.8099	10295.15	0.2509	3.32542	100.00
27.8596	1174.92	0.1171	3.20245	11.41
28.2828	512.91	0.1338	3.15549	4.98
28.9486	513.16	0.0836	3.08442	4.98

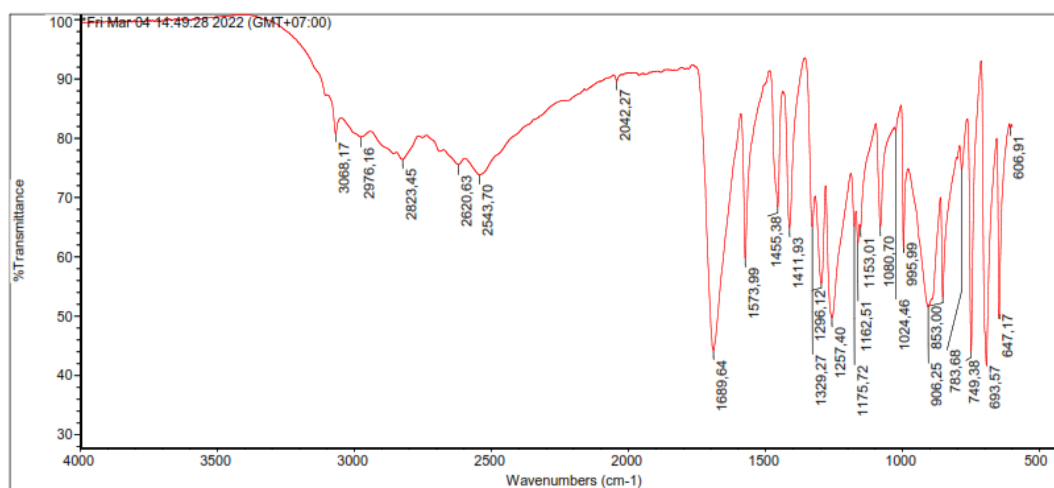
30.1526	165.41	0.2676	2.96394	1.61
31.9764	191.84	0.1673	2.79894	1.86
32.7919	125.11	0.4015	2.73117	1.22
34.0852	159.18	0.2007	2.63044	1.55
34.5507	353.59	0.1004	2.59606	3.43
36.2287	57.05	0.2676	2.47958	0.55
36.9322	903.09	0.0612	2.43193	8.77
37.0436	623.10	0.0612	2.43090	6.05
37.3963	56.14	0.2040	2.40281	0.55
38.2283	108.61	0.2448	2.35241	1.05
39.9903	41.73	0.2448	2.25273	0.41
41.1956	84.38	0.3264	2.18956	0.82
42.3466	184.83	0.1632	2.13267	1.80
42.5097	194.99	0.1224	2.12486	1.89
43.0986	176.19	0.2448	2.09718	1.71
43.4380	140.96	0.0612	2.08158	1.37
44.3763	68.10	0.3264	2.03972	0.66
46.7846	55.53	0.3264	1.94018	0.54
47.3706	55.03	0.2040	1.91754	0.53
48.2230	53.94	0.1224	1.88561	0.52
49.4798	39.40	0.3264	1.84062	0.38

Lampiran 4.3 Hasil Karakterisasi FTIR

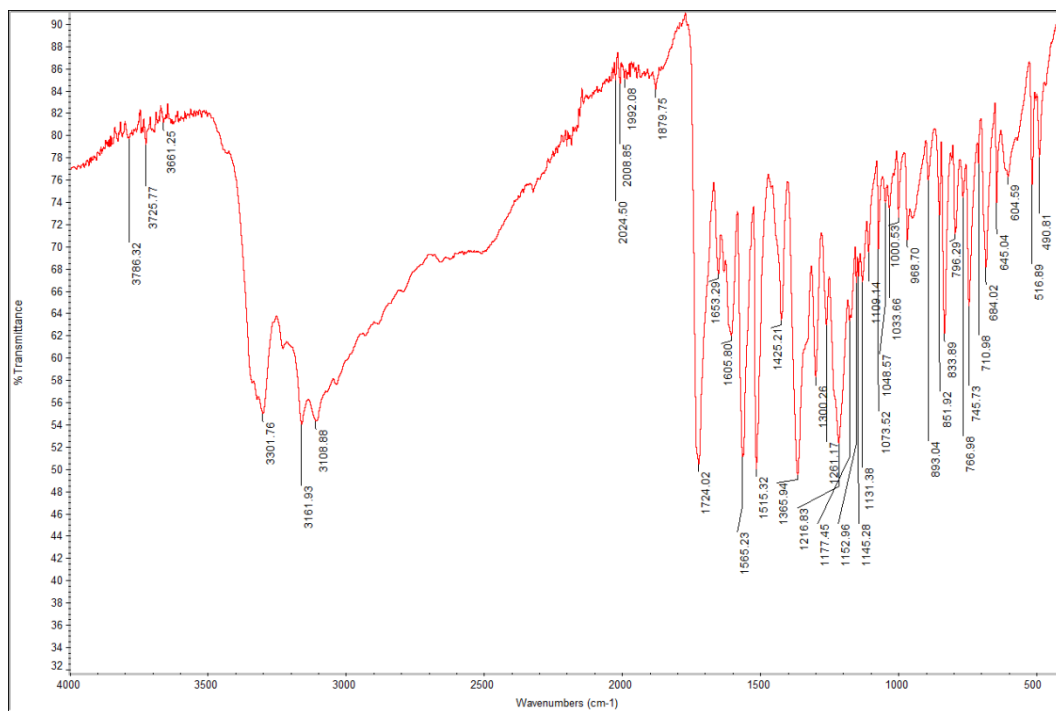
4.3.1 Hasil Karakterisasi FTIR Parasetamol



4.3.2 Hasil Karakterisasi FTIR Asam Dipikolinat

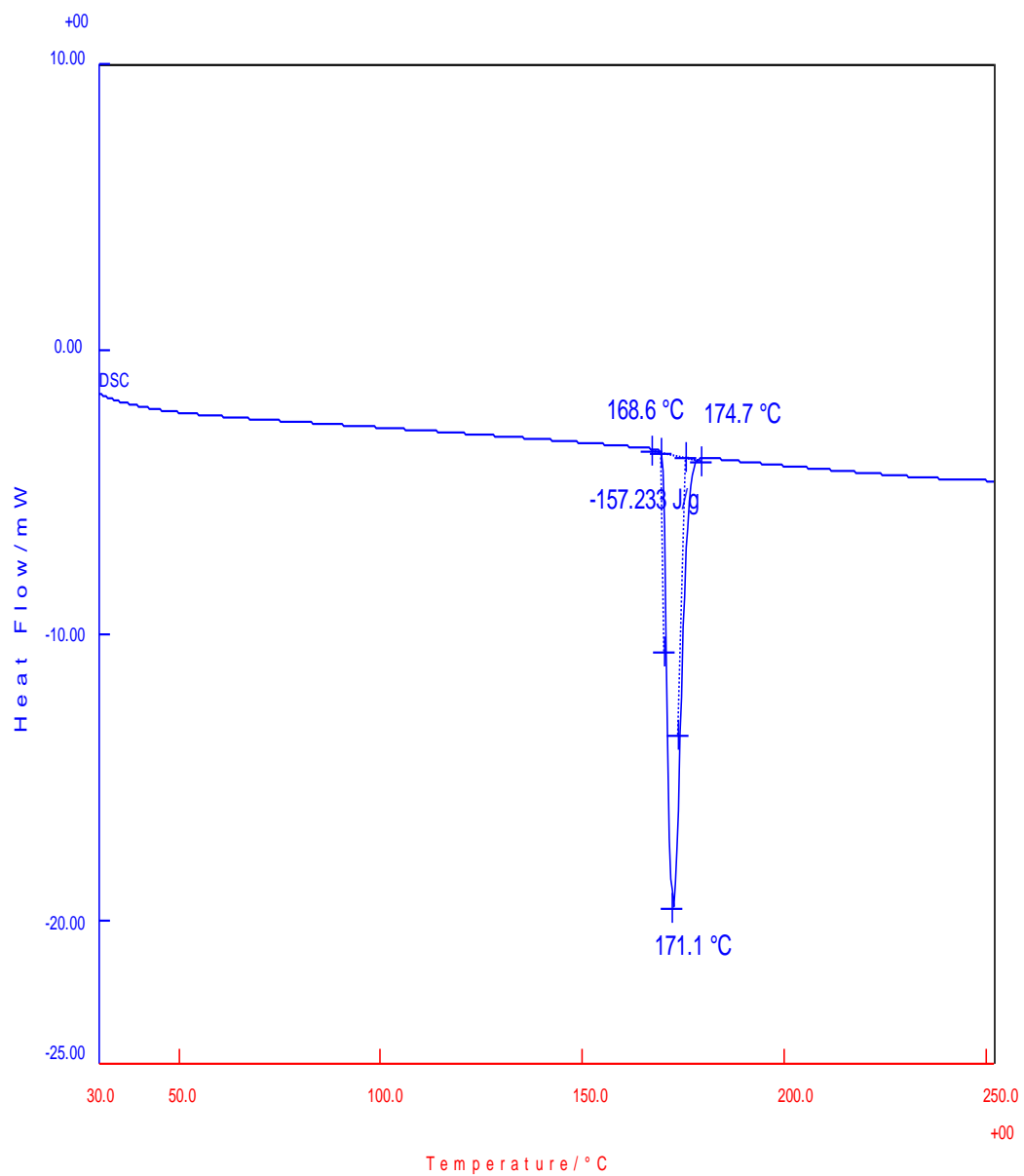


4.3.3 Hasil Karakterisasi FTIR Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat

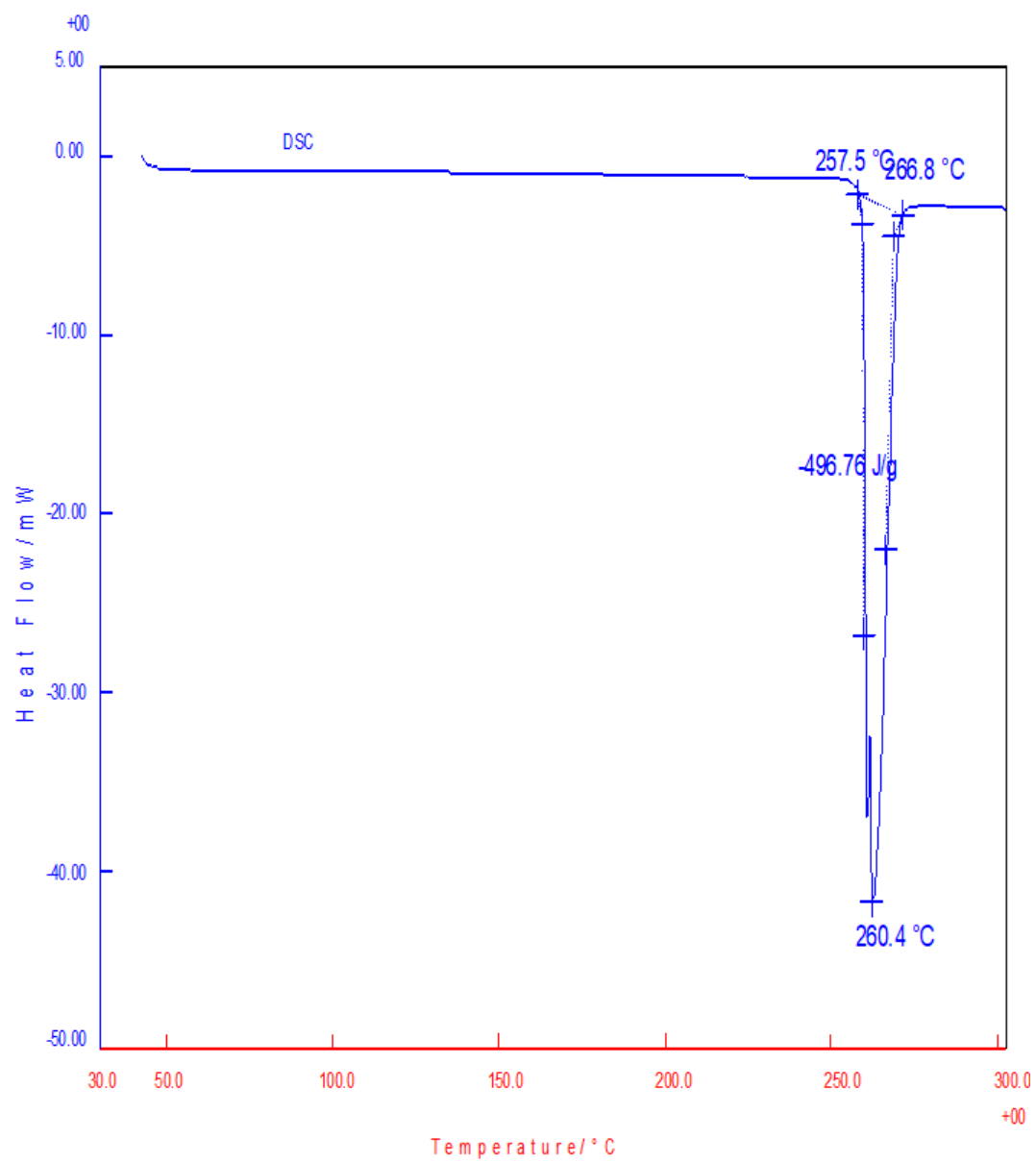


Lampiran 4.4 Hasil Karakterisasi DSC

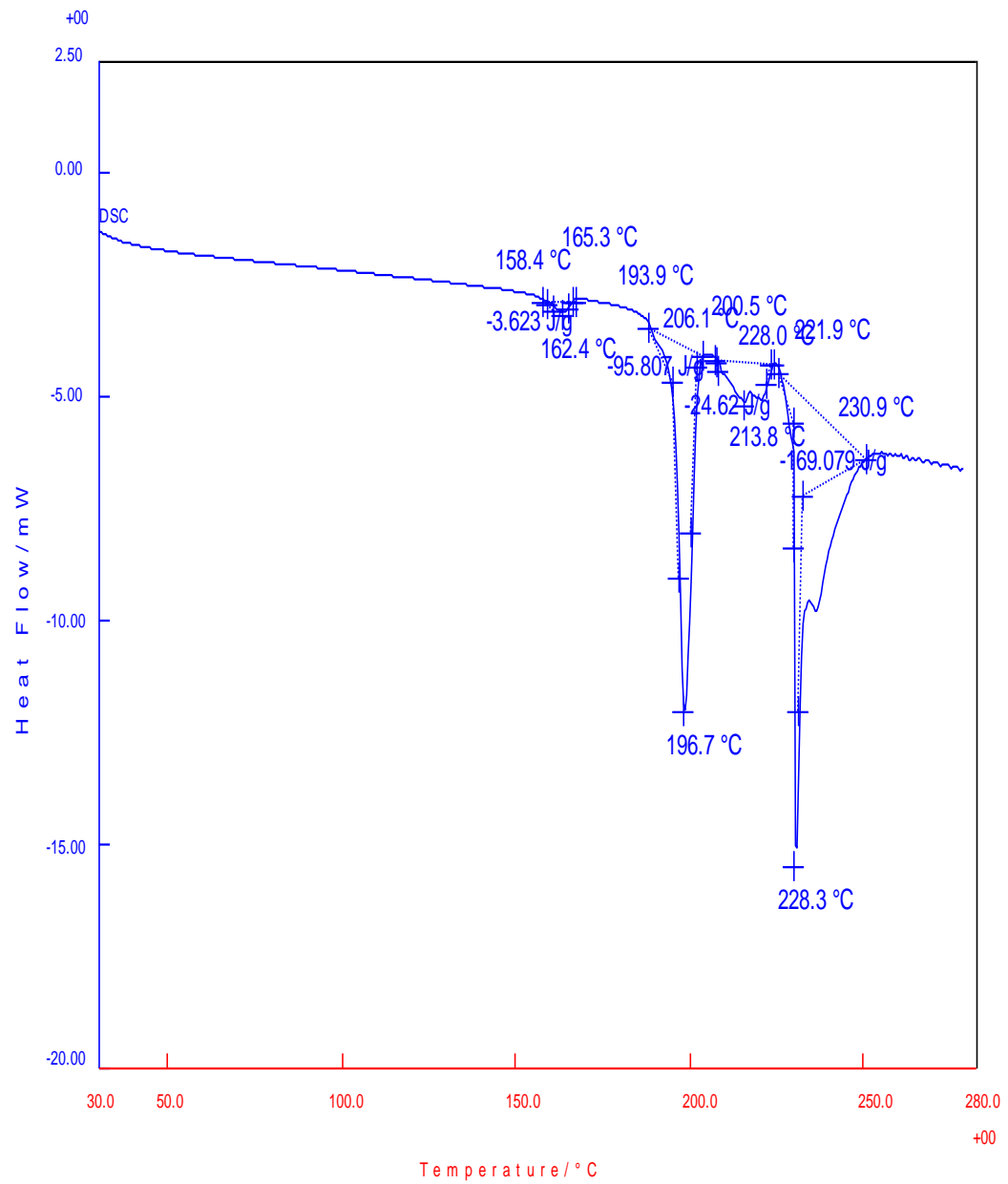
4.4.1 Hasil Karakterisasi DSC Parasetamol



4.4.2 Hasil Karakterisasi DSC Asam Dipikolinat

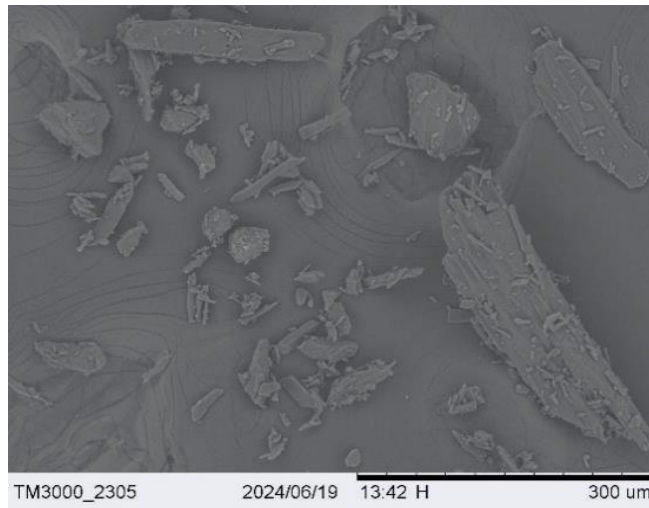


4.4.3 Hasil Karakterisasi DSC Parasetamol-Asam Dipikolinat

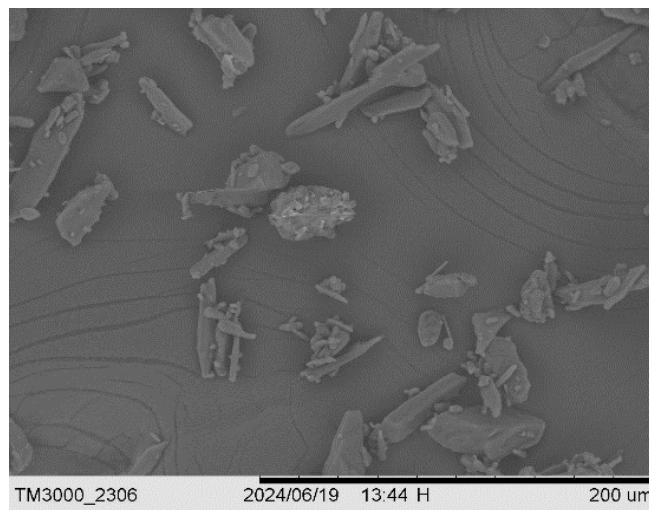


Lampiran 4.5 Hasil Karakterisasi SEM dengan Beberapa Perbesaran

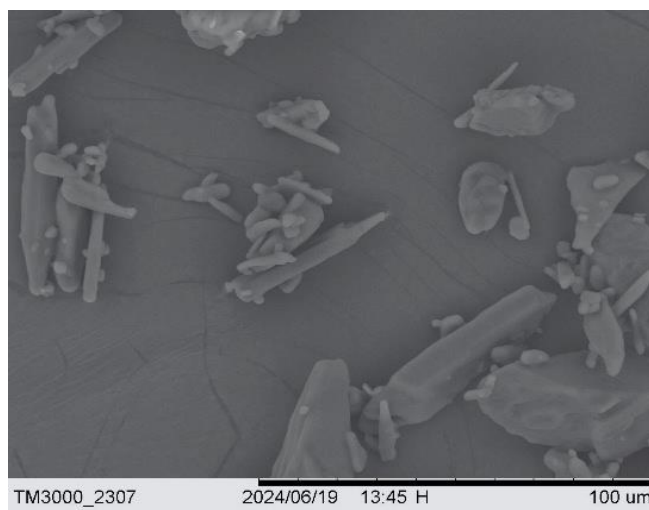
4.5.1 Hasil Karakterisasi SEM Parasetamol



Perbesaran 250x

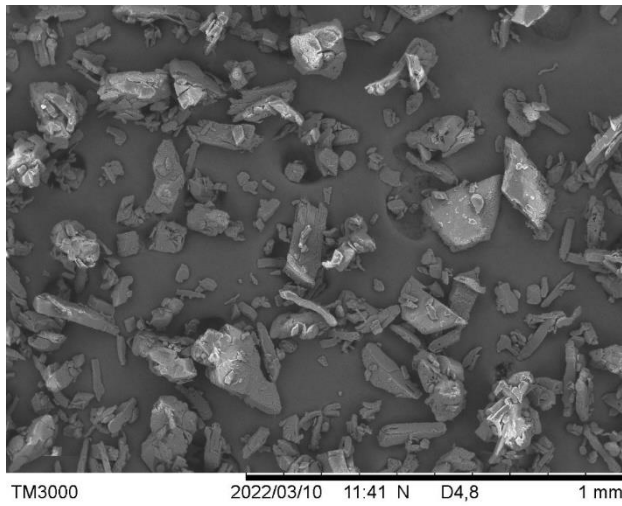


Perbesaran 500x

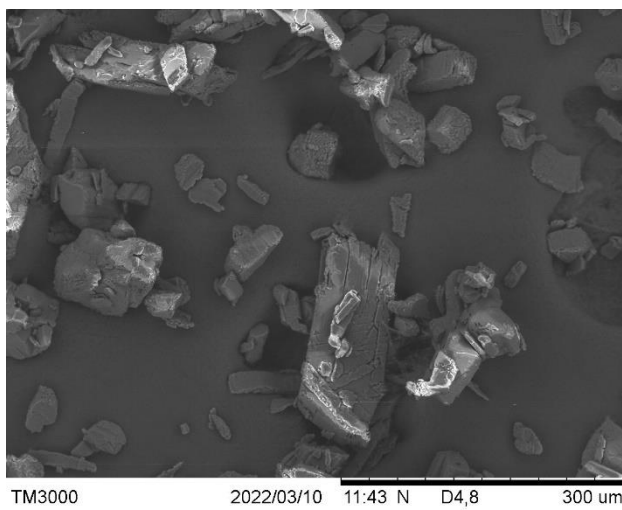


Perbesaran 1000x

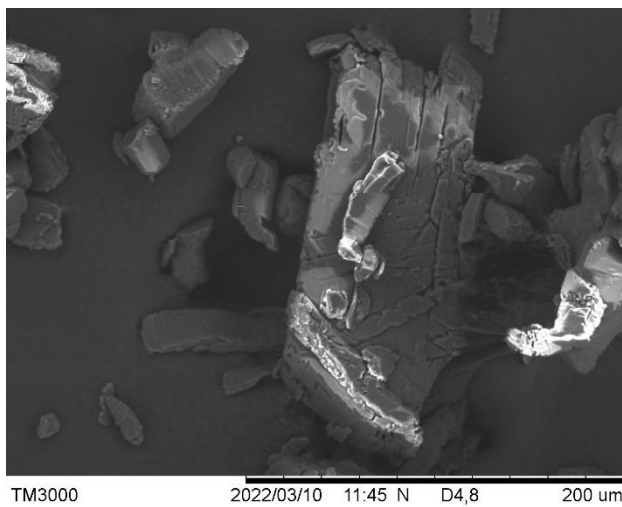
4.5.2 Hasil Karakterisasi SEM Asam Dipikolinat



Perbesaran 100x

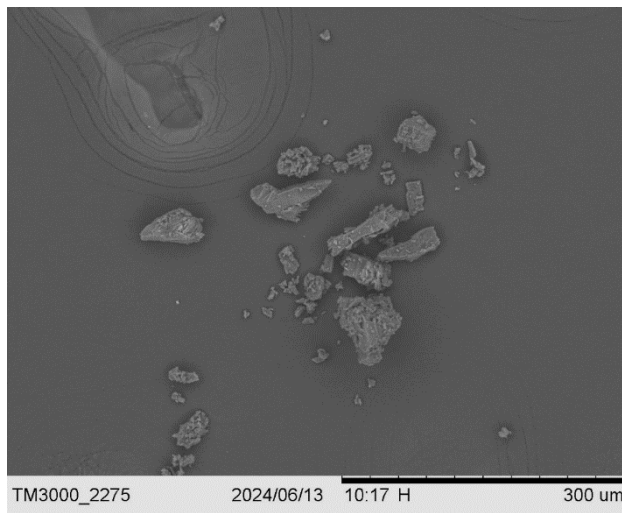


Perbesaran 250x

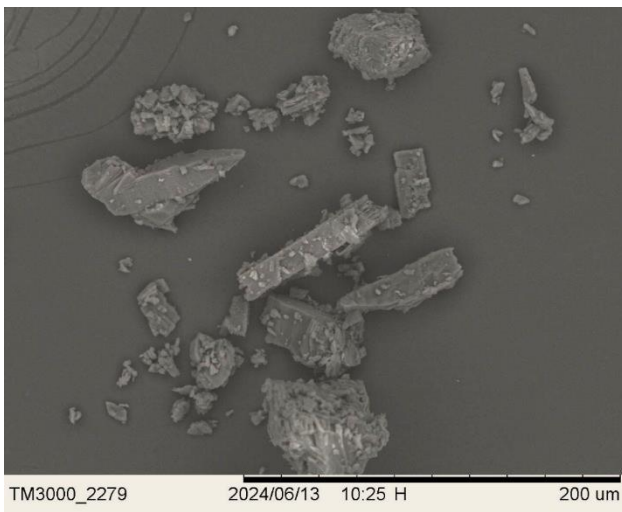


Perbesaran 500x

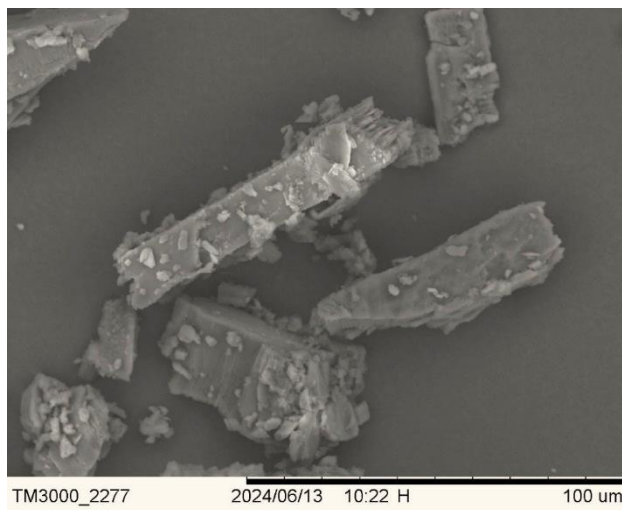
4.5.3 Hasil Karakterisasi SEM Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat



Perbesaran 250x



Perbesaran 500x



Perbesaran 1000x

Lampiran 4.6 Data Pengujian *Tensile Strength*4.6.1 Data Pengujian *Tensile Strength* Parasetamol

Tekanan Kompresi (Ton)	Replikasi	F (N)	h (mm)	d (mm)	Ts	\bar{x} Ts \pm SD
1	1	12	3,94	12,74	0,1523	0,1610 \pm 0,0169
	2	11	3,67	12,71	0,1502	
	3	14	3,88	12,73	0,1805	
1,5	1	14	3,52	12,73	0,1990	0,2006 \pm 0,0201
	2	17	3,83	12,77	0,2214	
	3	13	3,58	12,76	0,1813	
2	1	21	3,2	12,70	0,3291	0,3187 \pm 0,0316
	2	20	3,52	12,78	0,2832	
	3	24	3,49	12,74	0,3438	
2,5	1	21	3,25	12,70	0,3241	0,3155 \pm 0,0461
	2	25	3,49	12,79	0,3567	
	3	19	3,56	12,79	0,2658	
3	1	23	3,69	12,76	0,3111	0,3231 \pm 0,0364
	2	27	3,7	12,77	0,3640	
	3	22	3,72	12,80	0,2943	

Keterangan:

F : Kekerasan tablet (N)

h : Ketebalan tablet (mm)

d : Diameter tablet (mm)

Perhitungan Nilai *Tensile Strength*

Tekanan Kompresi 1 Ton

$$\text{Replikasi 1} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 12}{3,14 \times 3,94 \times 12,74} = 0,1523$$

$$\text{Replikasi 2} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 11}{3,14 \times 3,67 \times 12,71} = 0,1502$$

$$\text{Replikasi 3} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 14}{3,14 \times 3,88 \times 12,73} = 0,1805$$

Tekanan Kompresi 1,5 Ton

$$\text{Replikasi 1} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 14}{3,14 \times 3,52 \times 12,73} = 0,1990$$

$$\text{Replikasi 2} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 17}{3,14 \times 3,83 \times 12,77} = 0,2214$$

$$\text{Replikasi 3} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 13}{3,14 \times 3,58 \times 12,76} = 0,1813$$

Tekanan Kompresi 2 Ton

$$\text{Replikasi 1} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 21}{3,14 \times 3,20 \times 12,70} = 0,3291$$

$$\text{Replikasi 2} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 20}{3,14 \times 3,52 \times 12,78} = 0,2832$$

$$\text{Replikasi 3} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 24}{3,14 \times 3,49 \times 12,74} = 0,3438$$

Tekanan Kompresi 2,5 Ton

$$\text{Replikasi 1} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 21}{3,14 \times 3,25 \times 12,70} = 0,3241$$

$$\text{Replikasi 2} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 25}{3,14 \times 3,49 \times 12,79} = 0,3567$$

$$\text{Replikasi 3} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 19}{3,14 \times 3,56 \times 12,79} = 0,2658$$

Tekanan Kompresi 3 Ton

$$\text{Replikasi 1} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 23}{3,14 \times 3,69 \times 12,76} = 0,3111$$

$$\text{Replikasi 2} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 27}{3,14 \times 3,70 \times 12,77} = 0,3640$$

$$\text{Replikasi 3} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 22}{3,14 \times 3,72 \times 12,8} = 0,2943$$

4.6.2 Data Pengujian *Tensile Strength* Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat

Tekanan Kompresi (Ton)	Replikasi	F (N)	h (mm)	d (mm)	Ts	\bar{x} Ts \pm SD
1	1	90	2,95	12,72	1,5277	1,5538 \pm 0,0232
	2	92	2,95	12,72	1,5616	
	3	93	2,96	12,73	1,5720	
1,5	1	98	2,86	12,74	1,7131	1,6616 \pm 0,0455
	2	95	2,89	12,73	1,6447	
	3	93	2,86	12,73	1,6270	
2	1	123	2,84	12,74	2,1653	2,1666 \pm 0,0123
	2	124	2,87	12,77	2,1550	
	3	124	2,84	12,76	2,1795	
2,5	1	124	2,86	12,74	2,1676	2,1874 \pm 0,0233
	2	126	2,86	12,68	2,2130	
	3	123	2,83	12,69	2,1815	
3	1	129	2,82	12,68	2,2979	2,3744 \pm 0,0768
	2	138	2,83	12,67	2,4514	
	3	135	2,81	12,89	2,3740	

Keterangan:

F : Kekerasan tablet (N)

h : Ketebalan tablet (mm)

d : Diameter tablet (mm)

Perhitungan Nilai *Tensile Strength*

Tekanan Kompresi 1 Ton

$$\text{Replikasi 1} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 90}{3,14 \times 2,95 \times 12,72} = 1,5277$$

$$\text{Replikasi 2} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 92}{3,14 \times 2,95 \times 12,72} = 1,5616$$

$$\text{Replikasi 3} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 93}{3,14 \times 2,96 \times 12,73} = 1,5720$$

Tekanan Kompresi 1,5 Ton

$$\text{Replikasi 1} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 98}{3,14 \times 2,86 \times 12,74} = 1,7131$$

$$\text{Replikasi 2} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 95}{3,14 \times 2,89 \times 12,73} = 1,6447$$

$$\text{Replikasi 3} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 93}{3,14 \times 2,86 \times 12,73} = 1,6270$$

Tekanan Kompresi 2 Ton

$$\text{Replikasi 1} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 123}{3,14 \times 2,84 \times 12,74} = 2,1653$$

$$\text{Replikasi 2} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 131}{3,14 \times 2,87 \times 12,77} = 2,2767$$

$$\text{Replikasi 3} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 124}{3,14 \times 2,84 \times 12,76} = 2,1795$$

Tekanan Kompresi 2,5 Ton

$$\text{Replikasi 1} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 21}{3,14 \times 3,25 \times 12,70} = 0,3241$$

$$\text{Replikasi 2} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 25}{3,14 \times 3,49 \times 12,79} = 0,3567$$

$$\text{Replikasi 3} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 19}{3,14 \times 3,56 \times 12,79} = 0,2658$$

Tekanan Kompresi 3 Ton

$$\text{Replikasi 1} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 23}{3,14 \times 3,69 \times 12,76} = 0,3111$$

$$\text{Replikasi 2} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 27}{3,14 \times 3,70 \times 12,77} = 0,3640$$

$$\text{Replikasi 3} = \frac{2 \times F}{\pi \times h \times d} = \frac{2 \times 22}{3,14 \times 3,72 \times 12,8} = 0,2943$$

Lampiran 4.7 Data Pengujian Persentase *Elastic Recovery*4.7.1 Data Pengujian Persentase *Elastic Recovery* Parasetamol

Tekanan Kompresi (Ton)	Replikasi	h (mm)	h ₂₄ (mm)	%ER	\bar{x} %ER \pm SD
1	1	3,75	3,94	5,0667	5,2317 \pm 0,4716
	2	3,47	3,67	5,7637	
	3	3,70	3,88	4,8649	
1,5	1	3,44	3,52	2,3256	2,4256 \pm 0,4891
	2	3,72	3,83	2,9570	
	3	3,51	3,58	1,9943	
2	1	3,17	3,20	0,9464	0,7950 \pm 0,1976
	2	3,50	3,52	0,5714	
	3	3,46	3,49	0,8671	
2,5	1	3,20	3,25	1,5625	1,7725 \pm 0,2225
	2	3,43	3,49	1,7493	
	3	3,49	3,56	2,0057	
3	1	3,65	3,69	1,0959	1,0929 \pm 0,2784
	2	3,65	3,70	1,3699	
	3	3,69	3,72	0,8130	

Keterangan:

h : Ketebalan tablet segera setelah kompresi (mm)

h₂₄ : Ketebalan tablet 24 jam setelah kompresi (mm)

Tekanan Kompresi 1 Ton

$$\text{Replikasi 1} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(3,94-3,75)}{3,75} \times 100\% = 5,0667\%$$

$$\text{Replikasi 2} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(3,67-3,47)}{3,47} \times 100\% = 5,7637\%$$

$$\text{Replikasi 3} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(3,88-3,70)}{3,70} \times 100\% = 4,8649\%$$

Tekanan Kompresi 1,5 Ton

$$\text{Replikasi 1} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(3,52-3,44)}{3,44} \times 100\% = 2,3256\%$$

$$\text{Replikasi 2} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(3,83-3,72)}{3,72} \times 100\% = 2,9570\%$$

$$\text{Replikasi 3} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(3,58-3,51)}{3,51} \times 100\% = 1,9943\%$$

Tekanan Kompresi 2 Ton

$$\text{Replikasi 1} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(3,20-3,17)}{3,17} \times 100\% = 0,9464\%$$

$$\text{Replikasi 2} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(3,52-3,5)}{3,5} \times 100\% = 0,5714\%$$

$$\text{Replikasi 3} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(3,49-3,46)}{3,46} \times 100\% = 0,8671\%$$

Tekanan Kompresi 2,5 Ton

$$\text{Replikasi 1} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(3,25-3,20)}{3,20} \times 100\% = 1,5625\%$$

$$\text{Replikasi 2} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(3,49-3,43)}{3,43} \times 100\% = 1,7493\%$$

$$\text{Replikasi 3} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(3,56-3,49)}{3,49} \times 100\% = 2,0057\%$$

Tekanan Kompresi 3 Ton

$$\text{Replikasi 1} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(3,69-3,65)}{3,65} \times 100\% = 1,0959\%$$

$$\text{Replikasi 2} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(3,70-3,65)}{3,65} \times 100\% = 1,3699\%$$

$$\text{Replikasi 3} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(3,72-3,69)}{3,69} \times 100\% = 0,8130\%$$

4.7.2 Data Pengujian Persentase *Elastic Recovery* Kokristal Parasetamol-Asan Dipikolinat

Tekanan Kompresi (Ton)	Replikasi	h (mm)	h ₂₄ (mm)	%ER	\bar{x} %ER \pm SD
1	1	2,92	2,95	1,0274	0,6826 \pm 0,3436
	2	2,94	2,95	0,3401	
	3	2,94	2,96	0,6803	
1,5	1	2,83	2,86	1,0601	0,7026 \pm 0,3546
	2	2,87	2,89	0,6969	
	3	2,85	2,86	0,3509	
2	1	2,83	2,84	0,3534	0,7063 \pm 0,3515
	2	2,84	2,87	1,0563	
	3	2,82	2,84	0,7092	
2,5	1	2,85	2,86	0,3509	0,5889 \pm 0,2062
	2	2,84	2,86	0,7042	
	3	2,81	2,83	0,7117	
3	1	2,80	2,82	0,7143	0,5944 \pm 0,2055
	2	2,81	2,83	0,7117	
	3	2,80	2,81	0,3571	

Keterangan:

h : Ketebalan tablet segera setelah kompresi (mm)

h₂₄ : Ketebalan tablet 24 jam setelah kompresi (mm)

Tekanan Kompresi 1 Ton

$$\text{Replikasi 1} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(2,95-2,92)}{2,92} \times 100\% = 1,0274\%$$

$$\text{Replikasi 2} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(2,95-2,94)}{2,94} \times 100\% = 0,3401\%$$

$$\text{Replikasi 3} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(2,96-2,94)}{2,94} \times 100\% = 0,6803\%$$

Tekanan Kompresi 1,5 Ton

$$\text{Replikasi 1} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(2,86-2,83)}{2,83} \times 100\% = 1,0601\%$$

$$\text{Replikasi 2} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(2,89-2,87)}{2,87} \times 100\% = 0,6969\%$$

$$\text{Replikasi 3} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(2,86-2,85)}{2,85} \times 100\% = 0,3509\%$$

Tekanan Kompresi 2 Ton

$$\text{Replikasi 1} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(2,84-2,83)}{2,83} \times 100\% = 0,3534\%$$

$$\text{Replikasi 2} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(2,87-2,84)}{2,84} \times 100\% = 1,0563\%$$

$$\text{Replikasi 3} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(2,84-2,82)}{2,82} \times 100\% = 0,7092\%$$

Tekanan Kompresi 2,5 Ton

$$\text{Replikasi 1} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(2,86-2,85)}{2,85} \times 100\% = 0,3609\%$$

$$\text{Replikasi 2} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(2,86-2,84)}{2,84} \times 100\% = 0,7042\%$$

$$\text{Replikasi 3} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(2,83-2,81)}{2,81} \times 100\% = 0,7117\%$$

Tekanan Kompresi 3 Ton

$$\text{Replikasi 1} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(2,82-2,80)}{2,80} \times 100\% = 0,7143\%$$

$$\text{Replikasi 2} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(2,83-2,81)}{2,81} \times 100\% = 0,7117\%$$

$$\text{Replikasi 3} = \frac{(h_{24}-h)}{h} \times 100\% = \frac{(2,81-2,80)}{2,80} \times 100\% = 0,3571\%$$

Lampiran 4.8 Hasil Uji Analisis Statistik

4.8.1 Analisis Statistik *Tensile Strength*

1. Tekanan Kompresi 1 Ton

Tests of Normality

Sampel	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
TS Tekanan 1 ton	Parasetamol	,363	3	.	,802	3	,119
	Kokristal PCT-DPA	,299	3	.	,914	3	,432

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
TS Tekanan 1 ton	Equal variances assumed	,494	,521	-84,092	4	,000	-1,3927667	,0165623	-1,4387511	-1,3467822
	Equal variances not assumed			-84,092	3,661	,000	-1,3927667	,0165623	-1,4404792	-1,3450542

2. Tekanan Kompresi 1,5 Ton

Tests of Normality

Sampel	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
TS 1,5 Ton	Parasetamol	,198	3	.	,995	3	,871
	Kokristal PCT-DPA	,312	3	.	,896	3	,374

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
TS 1,5 Ton	Equal variances assumed	3,030	,157	-50,904	4	,000	-1,4610333	,0287016	-1,5407219	-1,3813448
	Equal variances not assumed			-50,904	2,753	,000	-1,4610333	,0287016	-1,5571995	-1,3648672

3. Tekanan Kompresi 2 Ton

Tests of Normality

sampel	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
TS Tekanan 2 Ton	Parasetamol	,296	3	.	,919	3	,448
	Kokristal PCT-DPA	,209	3	.	,992	3	,825

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
TS Tekanan 2 Ton	Equal variances assumed	3,415	,138	-94,360	4	,000	-1,8479000	,0195835	-1,9022725	-1,7935275
	Equal variances not assumed			-94,360	2,592	,000	-1,8479000	,0195835	-1,9161543	-1,7796457

4. Tekanan Kompresi 2,5 Ton

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
sampel		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TS Tekanan 2,5 Ton	Parasetamol	,240	3	.	,974	3	,691
	Kokristal PCT-DPA	,266	3	.	,952	3	,579

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
TS Tekanan 2,5 Ton	Equal variances assumed	1,347	,310	-62,840	4	,000	-1,8718333	,0297873	-1,9545361	-1,7891306
	Equal variances not assumed			-62,840	2,958	,000	-1,8718333	,0297873	-1,9673918	-1,7762748

5. Tekanan Kompresi 3 Ton

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
sampel		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TS Tekanan 3 Ton	Parasetamol	,296	3	.	,918	3	,445
	Kokristal PCT-DPA	,175	3	.	1,000	3	,991

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
TS Tekanan 3 Ton	Equal variances assumed	,808	,420	-41,832	4	,000	-2,0513000	,0490368	-2,1874480	-1,9151520
	Equal variances not assumed			-41,832	2,855	,000	-2,0513000	,0490368	-2,2119280	-1,8906720

4.8.2 Analisis Statistik Persentase *Elastic Recovery*

1. Tekanan Kompresi 1 Ton

Tests of Normality

sampel		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ER Tekanan 1 Ton	Parasetamol	,304	3	.	,908	3	,412
	Kokristal PCT-DPA	,175	3	.	1,000	3	,989

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ER Tekanan 1 Ton	Equal variances assumed	,643	,468	13,503	4	,000	4,5491667	,3368951	3,6137959	5,4845374
	Equal variances not assumed			13,503	3,657	,000	4,5491667	,3368951	3,5781471	5,5201862

2. Tekanan Kompresi 1,5 Ton

Tests of Normality

sampel		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ER Tekanan 1,5 ton	Parasetamol	,248	3	.	,969	3	,660
	Kokristal PCT-DPA	,177	3	.	1,000	3	,973

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ER Tekanan 1,5 ton	Equal variances assumed	,440	,543	4,940	4	,008	1,7230000	,3487925	,7545968	2,6914032
	Equal variances not assumed			4,940	3,648	,010	1,7230000	,3487925	,7165619	2,7294381

3. Tekanan Kompresi 2 Ton

Tests of Normality

sampel		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ER Tekanan 2 ton	Parasetamol	,309	3	.	,900	3	,386
	Kokristal PCT-DPA	,176	3	.	1,000	3	,986

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances					t-test for Equality of Means		95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
ER Tekanan 2 ton	Equal variances assumed	,482	,526	,381	4	,723	,0886667	,2327961	-,5576789	,7350123
	Equal variances not assumed			,381	3,150	,728	,0886667	,2327961	-,6326490	,8099823

4. Tekanan Kompresi 2,5 Ton

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
sampel		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ER Tekanan 2 ton	Parasetamol	,309	3	.	,900	3	,386
	Kokristal PCT-DPA	,176	3	.	1,000	3	,986

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances					t-test for Equality of Means		95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
ER Tekanan 2 ton	Equal variances assumed	,482	,526	,381	4	,723	,0886667	,2327961	-,5576789	,7350123
	Equal variances not assumed			,381	3,150	,728	,0886667	,2327961	-,6326490	,8099823

5. Tekanan Kompresi 3 Ton

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
sampel		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ER Tekanan 3 Ton	Parasetamol	,176	3	.	1,000	3	,982
	Kokristal PCT-DPA	,178	3	.	,999	3	,956

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances					t-test for Equality of Means		95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
ER Tekanan 3 Ton	Equal variances assumed	4,093	,113	4,585	4	,010	,7370667	,1607716	,2906930	1,1834403
	Equal variances not assumed			4,585	2,000	,044	,7370667	,1607716	,0453488	1,4287845

Lampiran 4.9 Bentuk Tablet Setelah Dikompak

4.9.1 Parasetamol



4.9.2 Kokristal Parasetamol-Asam Dipikolinat

