



**PENGARUH PERBEDAAN METODE *SOLVENT EVAPORATION*
DAN *SLURRY* TERHADAP KELARUTAN KOKRISTAL
NARINGENIN-ASAM ADIPAT**

SKRIPSI

Oleh

**Nurul Aliyatul Aini
222210101117**

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS FARMASI
FARMASI
JEMBER
2026**



**PENGARUH PERBEDAAN METODE *SOLVENT EVAPORATION*
DAN *SLURRY* TERHADAP KELARUTAN KOKRISTAL
NARINGENIN-ASAM ADIPAT**

*diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan memperoleh gelar Sarjana pada
program studi Farmasi*

SKRIPSI

Oleh

**Nurul Aliyatul Aini
222210101117**

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS FARMASI
FARMASI
JEMBER
2026**

PERSEMBAHAN

Dengan segala rahmat dan karunia Tuhan Yang Maha Esa, skripsi ini saya persembahkan kepada:

1. Tuhan Yang Maha Esa, yang telah memberikan kekuatan pada penulis, sehingga proses penyelesaian skripsi menjadi lebih bermakna dan terselesaikan dengan baik.
2. Kedua orang tua, yaitu Bapak Huda dan Ibu Latifah atas segala doa dan semangatnya yang selalu menyertai penulis, serta Kakak Alfin dan keluarganya yang selalu memberikan dukungan pada penulis.
3. Dr. apt. Budipratiwi Wisudyaningsih. S.Farm. M.Sc, selaku DPA penulis yang selalu memberikan dukungan, ilmu, dan motivasi selama proses perkuliahan penulis.
4. Dosen pembimbing, Ibu apt. Kuni Zu'aimah Barikah, S.Farm., M.Farm atas segala ilmu, waktu, dan tenaga yang telah diberikan untuk penulis dalam penyusunan skripsi ini.
5. Segenap dosen dan civitas akademik Fakultas Farmasi Universitas Jember, guru-guru TK Tunas Harapan, SDN Wringin 1, MTS At-Taqwa, dan SMA Nurul Jadid, atas segala ilmu dan pengalaman yang telah diberikan.
6. Orang-orang yang telah memberikan dukungan, semangat, serta mendampingi penulis hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik.

MOTTO

“Ingatlah prinsip ketapel: Semakin kamu ditarik mundur, semakin kamu melenting dan melambung tinggi kedepan.”

“Merendahkan untuk meroket.”

“Success is in my veins.”



PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nurul Aliyatul Aini

NIM : 222210101117

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: *Pengaruh Perbedaan Metode Solvent Evaporation dan Slurry terhadap Kelarutan Kokristal Naringenin-Asam Adipat* 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, 13 Mei 2026

Yang menyatakan,


Nurul Aliyatul Aini
NIM. 22210101117



HALAMAN PERSETUJUAN

Skripsi berjudul "*Pengaruh Perbedaan Metode Solvent Evaporation dan Slurry terhadap Kelarutan Kokristal Naringenin-Asam Adipat*" karya Nurul Aliyatul Aini telah diuji dan disahkan pada:

Hari : Rabu

Tanggal : 13 Mei 2026

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tanda Tangan

Pembimbing

1. Pembimbing

Nama : apt. Kuni Zu'aimah Barikah, S.Farm., M.Farm

NIP : 199008152019032020

(.....)

Penguji

1. Penguji Utama

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

NIP : 198112272006042003

(.....)

2. Penguji Anggota

Nama : Dr. apt. Mikhania C. E., S.Farm, M.Si.

NIP : 1985082620242001

(.....)

Mengetahui,

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember



Prof. apt. Ari Satia Nugraha, S.F., GDipSc., MSc-res., Ph.D.

NIP. 197807212003121001

ABSTRACT

Naringenin is a flavonoid compound with diverse pharmacological effects. However, its therapeutic efficacy is significantly hindered by its classification as a BCS class II compound, characterized by low aqueous solubility. The solubility of naringenin in water is approximately 46 ± 6 $\mu\text{g/mL}$. This limitation necessitates the development of strategies to enhance its solubility, such as solid form modification, particularly through cocrystal formation. Cocrystals are solid-state modifications consisting of an active pharmaceutical ingredient (API) and a coformer, wherein the crystal arrangement is altered through non-covalent interactions. Cocrystal formation occurs via synthon interactions between the active ingredient and the coformer, either as homosynthons or heterosynthons. In this study, the coformer was selected through literature review and computational analysis (at a 1:1 ratio). Based on computational analysis, adipic acid was chosen as the coformer using a synthon-based approach, as it exhibited the lowest minimized energy of -35,7822 kcal/mol. Cocrystal formation was carried out using two methods: solvent evaporation and slurry. Characterization was performed using PXRD (Powder X-Ray Diffractometer), DSC (Differential Scanning Calorimeter), FTIR (Fourier Transform Infrared Spectrophotometer), and SEM (Scanning Electron Microscope) to distinguish the cocrystals from the pure compounds. Solubility testing was conducted in aqueous solution to determine the differences in solubility between the cocrystals and their individual components. Pure naringenin exhibited a solubility of $1,741 \pm 0,035$ mg/L. The naringenin-adipic acid cocrystals prepared via the solvent evaporation method showed a solubility of $9,463 \pm 0,299$ mg/L (5,435-fold increase), while those prepared via the slurry method exhibited a solubility of $6,532 \pm 0,200$ mg/L (3,743-fold increase).

Keywords: *naringenin, adipic acid, cocrystal, solvent evaporation, slurry.*

RINGKASAN

Pengaruh Perbedaan Metode *Solvent Evaporation* dan *Slurry* terhadap Kelarutan Kokristal Naringenin-Asam Adipat: Nurul Aliyatul Aini 22210101117; 2026; 70 Halaman; Fakultas Farmasi; Universitas Jember.

Naringenin adalah senyawa flavonoid dengan beragam efek farmakologis, namun menghadapi kendala signifikan pada efektivitas terapetikanya karena merupakan golongan BCS kelas II, yaitu senyawa dengan kelarutan air yang rendah. Kelarutan naringenin dalam air berkisar $46 \pm 6 \mu\text{g/mL}$ (Arafah dkk., 2020). Hambatan tersebut mendorong perlunya strategi untuk meningkatkan kelarutan naringenin seperti modifikasi bentuk padat, salah satunya pembentukan kokristal. Kokristal merupakan modifikasi bentuk padat yang terdiri atas bahan aktif farmasi (BAF) dan koformer dengan memodifikasi susunan kristalnya melalui pembentukan ikatan non kovalen, seperti ikatan hidrogen, interaksi π - π *stacking*, dan gaya Van der Waals, dimana ikatan hidrogen merupakan ikatan yang paling kuat dan sering terjadi (Xu dkk., 2024).

Pembentukan kokristal terjadi melalui interaksi *synthon* antara bahan aktif dan koformer, baik *homosynthon* ataupun *heterosynthon*. Interaksi ini disebabkan oleh adanya gugus fungsi (-COOH-, -CONH₂, -NH₂, -OH) yang berfungsi sebagai donor dan akseptor proton, sehingga berpotensi membentuk ikatan hidrogen antara bahan aktif dan koformer. Pada penelitian ini, pemilihan koformer dilakukan melalui studi literatur dan analisis komputasi (rasio 1:1). Berdasarkan analisis komputasi, asam adipat dipilih sebagai koformer melalui pendekatan *synthon* karena memiliki *energy minimize* terkecil, yaitu sebesar -35,7822 kcal/mol.

Pembentukan kokristal dilakukan melalui dua metode, yaitu *solvent evaporation* dan *slurry*. Kedua metode ini berbeda dalam jumlah pelarut yang digunakan. Metode *solvent evaporation* menggunakan pelarut yang cukup untuk melarutkan kedua komponen secara sempurna, sedangkan metode *slurry* hanya menggunakan sedikit pelarut sehingga koformer larut sempurna dan bahan aktif hanya larut sebagian. Kedua metode ini memanfaatkan kondisi *supersaturated* dalam pembentukan kokristal.

Karakterisasi kokristal dilakukan untuk membedakan kokristal tersebut dengan naringenin murni dan asam adipat. Hasil analisis PXRD menunjukkan bahwa kokristal memiliki pola difraksi yang berbeda dari komponen murninya, yang menandakan adanya pembentukan fase padatan baru. Hasil analisis DSC menunjukkan perbedaan titik lebur pada kokristal dengan komponen murninya, sehingga menandakan adanya interaksi antar komponen murni yang menyebabkan perubahan energi kisi. Perubahan energi kisi tersebut disebabkan oleh adanya ikatan hidrogen yang ditandai dengan pergeseran bilangan gelombang gugus fungsi pada analisis FTIR. Selanjutnya, analisis SEM menunjukkan bahwa pembentukan kokristal memiliki bentuk partikel yang berbeda dari komponen murninya, sehingga memvalidasi bahwa fase padat yang terbentuk merupakan kokristal. Selain itu, perbedaan metode pembentukan kokristal menghasilkan karakterisasi fase padat yang berbeda, sehingga berpengaruh pada kelarutan yang dihasilkan.

Uji kelarutan bertujuan mengetahui perbedaan kelarutan antara kokristal dengan naringenin murni dan asam adipat. Naringenin murni memiliki kelarutan sebesar $1,741 \pm 0,035$ mg/L. Kokristal naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation* menghasilkan kelarutan $9,463 \pm 0,299$ mg/L (5,435 kali), dan kokristal naringenin-asam adipat metode *slurry* sebesar $6,532 \pm 0,200$ mg/L (3,743 kali). Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa pembentukan kokristal naringenin-asam adipat dapat meningkatkan kelarutan naringenin murni berdasarkan hasil karakterisasi dan uji kelarutan. Selain itu, metode *solvent evaporation* merupakan metode yang optimal dalam pembentukan kokristal naringenin-asam adipat karena menghasilkan kelarutan yang lebih tinggi daripada metode *slurry*.

PRAKATA

Segala puji bagi Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan naskah skripsi berjudul “Pengaruh Perbedaan Metode *Solvent Evaporation* dan *Slurry* terhadap Kelarutan Kokristal Naringenin-Asam Adipat”. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar strata satu (S1) Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Dalam proses penyusunannya, penulis banyak mendapatkan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Allah SWT, yang telah memberikan kekuatan, ilmu, kemudahan, serta selalu menemani penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Alhamdulillah.
2. Kedua orang tua, Bapak Huda dan Ibu Latifah yang senantiasa mendoakan, berjuang, dan menyemangati penulis sehingga penulis dapat menjalani masa perkuliahan dengan baik tanpa kekurangan hal apapun. Kemudian kepada Kakak Alfin, Mbak Ica, Aluna, dan Alena yang selalu memberikan dukungan kepada penulis. Dan juga kepada Mbah Aya yang selalu mendoakan penulis.
3. Seluruh keluarga penulis yang tidak bisa disebutkan satu-persatu, yang telah membantu dan menyemangati penulis.
4. Ibu Dr. apt. Budipratiwi W., S.Farm., M.Sc., selaku DPA penulis, atas segala dukungan, motivasi, dan arahan bagi penulis. Terimakasih atas bimbingannya selama masa perkuliahan penulis.
5. Ibu apt. Kuni Zu'aimah Barikah, S.Farm., M.Farm., selaku dosen pembimbing skripsi penulis. Terimakasih atas semua ilmu, waktu, dan tenaga yang telah diluahkan untuk membimbing penulis.
6. Irodatus Sholihah, besti manis yang menjadi tempat pulang penulis, penyemangat, serta selalu mendoakan penulis. Terimakasih banyak untuk semuanya. Semoga kita sama-sama sukses ya!
7. Chika Dyah Fishanta, besti imut yang selalu membantu penulis dalam masa perkuliahan. Terimakasih banyak atas waktu dan tenaganya yang selalu ada ketika penulis butuh dan kesulitan.

8. Pick Me Girl (Chika, Elok, Ayu, dan Febi), yang selalu memberikan dukungan, semangat, dan menemani penulis selama masa perkuliahan. Semoga kita sama-sama sukses!
9. Sobat kokristal (Dini dan Vivi), yang selalu membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi. Terimakasih banyak karena telah menjadi teman dan guru yang baik bagi penulis. Tanpa kalian penulis tidak bisa menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
10. Teman-teman dekat, dan seluruh pihak yang tidak bisa disebutkan satu-persatu, yang selalu memberikan dukungan dan semangat.
11. Diri saya sendiri Nurul Aliyatul Aini, terimakasih sudah mau berjuang bersama melewati semua ini. Terimakasih untuk tidak menyerah. Terimakasih sudah mengambil resiko besar untuk tumbuh. Maaf telah mengambil waktu istirahatmu. Perjuangan tahap ini selesai. Kita hadapi tantangan yang ada didepan. Semangat terus. Always Proud of You!

Penulis menyadari segala keterbatasan dan kekurangan penulis dalam penyusunan naskah ini, sehingga penulis terbuka terhadap segala kritik dan saran sebagai upaya penyempurnaan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca.

Jember, 13 Mei 2026

Nurul Aliyatul Aini

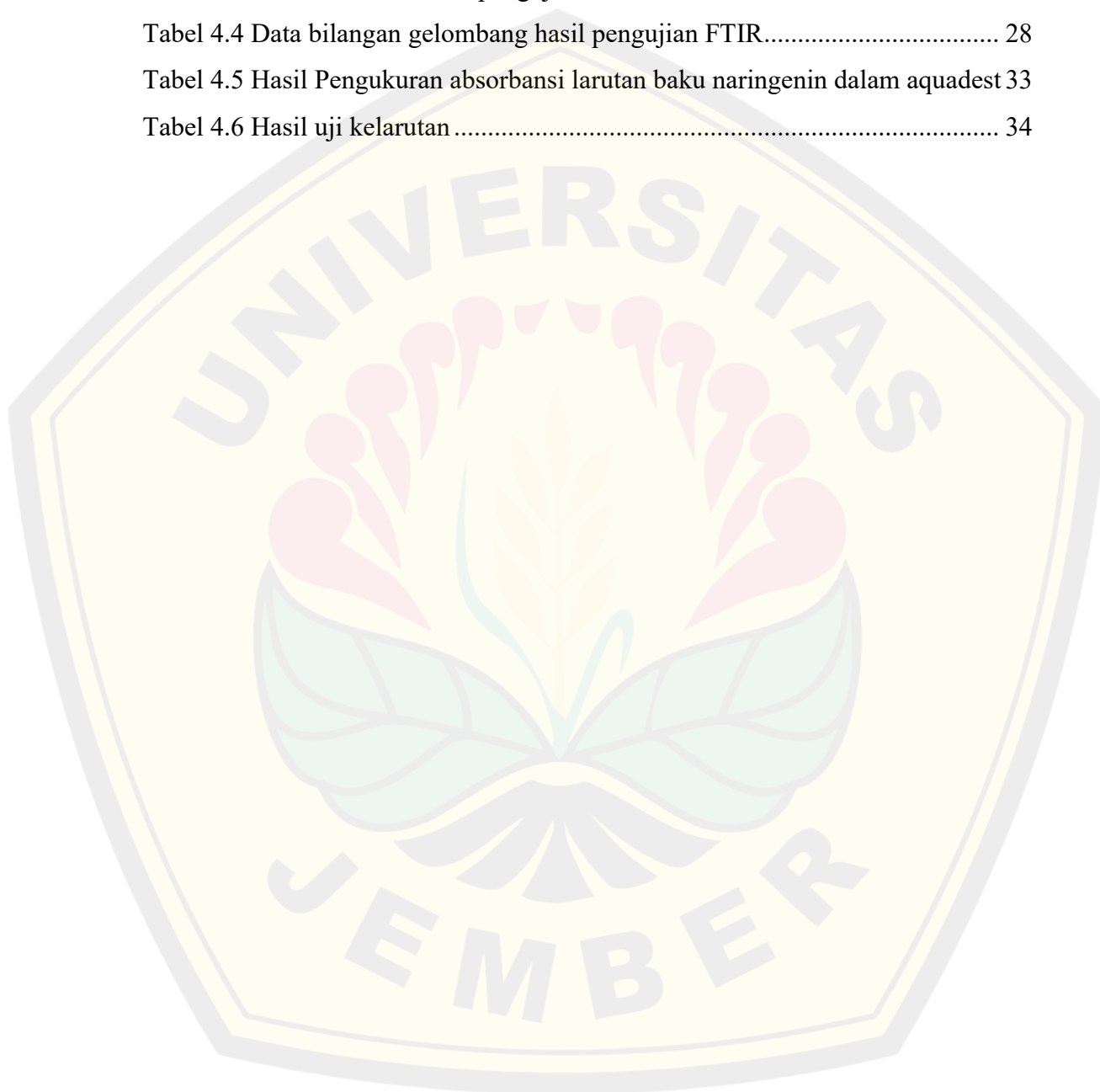
DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERSEMBAHAN.....	iii
MOTTO	iv
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	v
HALAMAN PERSETUJUAN	vi
ABSTRACT	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA.....	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Naringenin.....	5
2.2 Kokristal	6
2.3 Asam Adipat.....	7
2.4 Metode Pembuatan.....	8
2.4.1 Metode <i>Solvent Evaporation</i>	8
2.4.2 Metode <i>Slurry</i>	8
2.5 Karakterisasi Kokristal.....	9
2.5.1 Analisis <i>Powder X-Ray Diffraction (PXRD)</i>	9
2.5.2 Analisis <i>Differential Scanning Calorimetry (DSC)</i>	9
2.5.3 Analisis <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)</i>	10
2.5.4 Analisis <i>Scanning Electron Microscopy (SEM)</i>	10
2.6 Kelarutan	10
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	12
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian	12

3.2 Alat dan Bahan	12
3.2.1 Alat Penelitian	12
3.2.2 Bahan Penelitian.....	12
3.3 Desain Penelitian.....	12
3.4 Prosedur Penelitian.....	13
3.4.1 Pendekatan Komputasi pada Penentuan Koformer.....	13
3.4.2 Preparasi Kokristal Naringenin-Asam Adipat	14
3.4.3 Karakterisasi Sampel.....	15
3.4.4 Uji Kelarutan.....	16
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	19
4.1 Hasil Pendekatan Komputasi untuk Penentuan Koformer.....	19
4.2 Hasil Preparasi Kokristal Naringenin-Asam Adipat.....	21
4.3 Hasil Karakterisasi Kokristal Naringenin-Asam Adipat.....	23
4.3.1 Analisis <i>Powder X-Ray Diffraction</i> (PXRD)	23
4.3.2 Analisis <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC).....	24
4.3.3 Analisis <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> (FTIR)	28
4.3.4 Analisis <i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM)	30
4.4 Uji Kelarutan.....	32
4.4.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Naringenin	32
4.4.2 Hasil Pembuatan Kurva Baku Kelarutan	33
4.4.3 Hasil Pengujian Kelarutan Naringenin dalam Kokristal	34
BAB 5. PENUTUP.....	37
5.1 Kesimpulan	37
5.2 Saran.....	37
DAFTAR PUSTAKA.....	38
LAMPIRAN-LAMPIRAN	43

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Hasil analisis komputasi koformer dengan naringenin	20
Tabel 4.2 Data difraktogram sinar-x sudut 2θ	25
Tabel 4.3 Data titik lebur hasil pengujian DSC	26
Tabel 4.4 Data bilangan gelombang hasil pengujian FTIR.....	28
Tabel 4.5 Hasil Pengukuran absorbansi larutan baku naringenin dalam aquadest	33
Tabel 4.6 Hasil uji kelarutan	34



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Kimia Naringenin.....	5
Gambar 2.2 Interaksi <i>Synthon</i> pada Kokristal (Fukte dkk., 2014)	6
Gambar 2.3 Struktur Kimia Asam Adipat.....	7
Gambar 3.1 Skema Alur Penelitian.....	13
Gambar 4.1 Ikatan Hidrogen antara Naringenin dan Asam Adipat Rasio 1:1	21
Gambar 4.2 Kokristal Naringenin-Asam Malat Metode <i>Solvent Evaporation</i> (a) dan <i>Slurry</i> (b).....	23
Gambar 4.3 Difraktogram Sinar-X Naringenin (a), Asam Adipat (b), Kokristal Naringenin-Asam Adipat Metode <i>Solvent Evaporation</i> (c), dan Kokristal Naringenin-Asam Adipat Metode <i>Slurry</i> (d).....	24
Gambar 4.4 Termogram DSC Naringenin (a), Asam Adipat (b), Kokristal Naringenin-Asam Adipat Metode <i>Solvent Evaporation</i> (c), dan Kokristal Naringenin-Asam Adipat Metode <i>Slurry</i> (d).....	27
Gambar 4.5 Spektra FTIR Naringenin (a), Asam Adipat (b), Kokristal Naringenin-Asam Adipat Metode <i>Solvent Evaporation</i> (c), dan Kokristal Naringenin-Asam Adipat Metode <i>Slurry</i> (d).....	29
Gambar 4.6 Hasil SEM Naringenin (a), Asam Adipat (b), Kokristal Naringenin-Asam Adipat Metode <i>Solvent Evaporation</i> (c), dan Kokristal Naringenin-Asam Adipat Metode <i>Slurry</i> (d).....	31
Gambar 4.7 Kurva Serapan Naringenin dan Asam Adipat dalam Aquadest	32
Gambar 4.8 Kurva Baku Naringenin	33

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 4.1 Sertifikat Analisis Bahan Aktif Naringenin.....	43
Lampiran 4.2 Sertifikat Analisis Koformer Asam Adipat	44
Lampiran 4.3 Sertifikat Analisis Bahan Pelarut Etanol	45
Lampiran 4.4 Hasil Analisis Komputasi	46
Lampiran 4.5 Hasil Perhitungan Penimbangan Preparasi Sampel.....	47
Lampiran 4.6 Hasil Perhitungan Kelarutan Sampel.....	48
Lampiran 4.7 Hasil Rendemen Kokristal Naringenin-Asam Adipat	48
Lampiran 4.8 Hasil Karakterisasi PXRD	49
Lampiran 4.9 Data Pustaka PXRD.....	54
Lampiran 4.10 Hasil Karakterisasi DSC	55
Lampiran 4.11 Data Pustaka DSC.....	59
Lampiran 4.12 Hasil Karakterisasi FTIR	59
Lampiran 4.13 Data Pustaka FTIR.....	60
Lampiran 4.14 Hasil Karakterisasi SEM	61
Lampiran 4.15 Perhitungan dan Data Hasil <i>Scanning</i> Panjang Gelombang.....	62
Lampiran 4.16 Hasil Pengukuran Serapan Kurva Baku	65
Lampiran 4.17 Hasil Uji Kelarutan Jenuh Naringenin.....	67
Lampiran 4.18 Perhitungan Berat Kokristal untuk Uji Kelarutan	68
Lampiran 4.19 Hasil Uji Kelarutan.....	68
Lampiran 4.20 Hasil Uji Statistika Data Kelarutan	69

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Naringenin adalah senyawa flavonoid dengan beragam efek farmakologis, seperti efek antioksidan, antibakteri, antivirus, anti-adipogenik, antikanker, anti-inflamasi, dan kardioprotektif (Salehi dkk., 2019). Meskipun memiliki beragam potensi farmakologis yang menjanjikan, naringenin menghadapi kendala signifikan pada efektivitas terapetiknya karena merupakan golongan BCS kelas II, yaitu senyawa dengan kelarutan air yang rendah. Kelarutan naringenin dalam air berkisar 46 ± 6 $\mu\text{g/mL}$, sehingga bioavailabilitas naringenin dalam darah hanya sekitar 5,81%. Hal ini terjadi karena hanya sebagian kecil dosis naringenin yang dapat diserap oleh pembuluh darah (Arafah dkk., 2020). Hambatan tersebut mendorong perlunya strategi untuk meningkatkan kelarutan naringenin seperti modifikasi bentuk padat, salah satunya pembentukan kokristal (Xu dkk., 2020; Moseson dkk., 2024).

Kokristal merupakan modifikasi bentuk padat yang terdiri atas bahan aktif farmasi (BAF) dan koformer dengan memodifikasi susunan kristalnya melalui pembentukan ikatan non kovalen, seperti ikatan hidrogen, interaksi π - π *stacking*, dan gaya Van der Waals, dimana ikatan hidrogen merupakan ikatan yang paling kuat dan sering terjadi (Xu dkk., 2024). Modifikasi kokristal dapat digunakan pada senyawa asam, basa, baik yang terion maupun tidak terion, serta senyawa yang memiliki gugus fungsi untuk membentuk ikatan hidrogen, seperti asam karboksilat, amida, asam amino, dan fenolik (Barikah dkk., 2020; Nugrahani dan Jessica, 2021). Modifikasi susunan kristal ini dapat memperbaiki parameter penting suatu bahan aktif salah satunya kelarutan, tanpa mengubah efek farmakologis. Perubahan kelarutan pada kokristal dapat terjadi karena pembentukan ikatan non kovalen yang menyebabkan perubahan energi kisi kristal dan afinitas pelarut (Khandavilli dkk., 2018; Gaikwad dkk., 2017).

Koformer merupakan suatu komponen penting dalam pembentukan kokristal. Pembentukan kokristal terjadi melalui interaksi *synthon* antara bahan aktif dan koformer, baik *homosynthon* ataupun *heterosynthon*. Interaksi ini

disebabkan oleh adanya gugus fungsi (-COOH-, -CONH₂, -NH₂, -OH) yang berfungsi sebagai donor dan akseptor proton, sehingga berpotensi membentuk ikatan hidrogen antara bahan aktif dan koformer (Abdullah dkk., 2022; Fukte dkk., 2014). Pada penelitian ini, asam adipat dipilih sebagai koformer berdasarkan pendekatan *synthon*. Asam adipat memiliki 2 gugus asam karboksilat yang komplementer dengan gugus karbonil dan fenolik pada naringenin, sehingga berpotensi menyebabkan interaksi *synthon* antara asam karboksilat-karbonil atau asam karboksilat-fenolik melalui pembentukan ikatan hidrogen (Buscarini dkk., 2024).

Terdapat beberapa metode dalam pembuatan kokristal, di antaranya metode *solvent evaporation* dan *slurry* (Permatasari dkk., 2016). Metode *solvent evaporation* dilakukan dengan melarutkan bahan aktif dan koformer kedalam pelarut yang dapat melarutkan kedua komponen secara sempurna. Penguapan pelarut mengakibatkan kondisi *supersaturated* yang menjadi awal pembentukan inti dan diikuti dengan pembentukan struktur kokristal (Karimi-Jafari dkk., 2018). Pada metode *slurry* pembentukan kokristal dilakukan dengan mendispersikan bahan aktif dan koformer ke dalam sedikit pelarut, sehingga hanya komponen yang memiliki kelarutan lebih tinggi yang larut secara sempurna dan yang lainnya larut sebagian (Biscaia dkk., 2021). Pelarut akan membantu difusi antar komponen zat padat yang memudahkan pembentukan ikatan hidrogen. Kondisi *supersaturated* menyebabkan komponen yang larut perlahan akan berinteraksi dengan komponen yang tidak larut yang mengakibatkan pembentukan inti diikuti dengan pembentukan struktur kokristal (Haskins dan Zaworotko, 2021; Barikah dkk., 2020).

Berdasarkan uraian diatas, penelitian ini bertujuan membentuk kokristal naringenin-asam adipat yang hingga saat ini belum pernah diteliti, serta membandingkan metode *solvent evaporation* dan *slurry* dalam pembentukan kokristal. Penelitian ini diharapkan dapat membentuk kokristal naringenin-asam adipat yang memiliki kelarutan yang lebih baik dibandingkan dengan naringenin murni dan memberikan data komparatif mengenai metode yang lebih optimal, sehingga dapat berkontribusi dalam pengembangan sediaan naringenin yang lebih

berkualitas. Karakterisasi kokristal dilakukan untuk membedakan kokristal tersebut dengan senyawa murninya. Karakterisasi kokristal meliputi analisis *Powder X-ray Diffraction* (PXRD), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *Fourier Transform Infrared Spektroskopi* (FTIR), dan *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Selain itu, dilakukan uji kelarutan kokristal dan analisis data untuk mengetahui perubahan kelarutan kokristal.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka rumusan masalah pada penelitian ini, sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh perbedaan metode pembentukan kokristal naringenin-asam adipat rasio 1:1 (*solvent evaporation* dan *slurry*) terhadap hasil karakterisasi menggunakan analisis PXRD, DSC, FTIR, dan SEM.
2. Bagaimana pengaruh perbedaan metode pembentukan kokristal naringenin-asam adipat rasio 1:1 (*solvent evaporation* dan *slurry*) terhadap perubahan kelarutan naringenin?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, maka tujuan dari penelitian ini, sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh perbedaan metode pembentukan kokristal naringenin-asam adipat rasio 1:1 (*solvent evaporation* dan *slurry*) terhadap hasil karakterisasi menggunakan analisis PXRD, DSC, FTIR, dan SEM.
2. Membandingkan pengaruh perbedaan metode pembentukan kokristal naringenin-asam adipat rasio 1:1 (*solvent evaporation* dan *slurry*) terhadap perubahan kelarutan naringenin.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data komparatif tentang pengaruh metode pembuatan kokristal *solvent evaporation* dan *slurry* yang

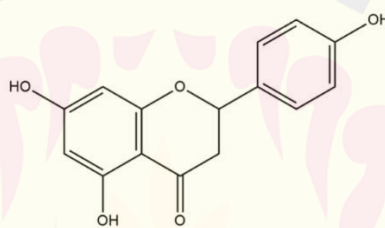
bermanfaat dalam hal pengembangan bentuk sediaan kokristal naringenin-asam adipat dengan kelarutan yang lebih baik dibandingkan dengan naringenin murni sehingga efektivitas terapetiknya dapat dimaksimalkan.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Naringenin

Naringenin merupakan senyawa flavonoid yang termasuk dalam subkelas flavon. Senyawa ini tersebar luas di berbagai buah citrus, bergamot, tomat, dan buah-buahan lainnya, serta ditemukan dalam bentuk glikosida. Secara kimia, naringenin memiliki nama IUPAC *2,3-dihidro-5,7-dihidroksi-2-(4-hidroksifenil)-4H-1-benzopiran-4-on* dengan rumus molekul $C_{15}H_{12}O_5$. Naringenin memiliki berbagai macam aktivitas biologis, seperti efek antioksidan, antivirus, antibakteri, anti-adipogenik, antikanker, anti-inflamasi, dan kardioprotektif (Salehi dkk., 2019).



Gambar 2.1 Struktur Kimia Naringenin

Secara fisikokimia, naringenin berbentuk serbuk putih dan tidak berbau, dengan berat molekul 272,256 g/mol, pKa 7,05 dan 8,84, log P 2,42, serta titik lebur sebesar 251°C. Naringenin memiliki kelarutan yang rendah sehingga termasuk dalam klasifikasi BCS II. Kelarutan naringenin berkisar 46 ± 6 µg/mL, sehingga dosis yang dapat diabsorpsi tubuh kecil yang menjadikan bioavailabilitas oral naringenin hanya sekitar 5,81% (Arafah dkk., 2020). Naringenin dapat larut dalam pelarut organik, seperti etanol dengan kelarutan sebesar 50 mg/mL (Zhang dkk., 2013). Naringenin memiliki 3 donor proton dan 5 akseptor proton yang berperan penting dalam pembentukan ikatan hidrogen kokristal. Gugus hidroksil (-OH) pada naringenin dapat terdeprotonisasi pada pH basa (pH 8,5) sehingga dapat menyebabkan terjadinya peningkatan kelarutan. Selain itu, kelarutan naringenin juga meningkat seiring dengan peningkatan suhu (Lucas-Abellán dkk., 2019).

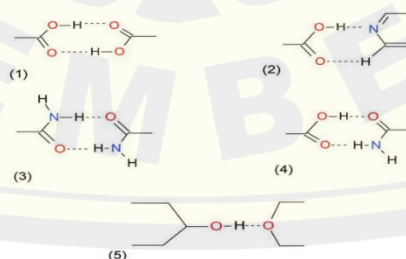
Naringenin stabil dalam larutan air pada rentang pH 3,5-8,5 selama 48 jam (Lucas-Abellán dkk., 2019). Namun, naringenin tidak stabil terhadap cahaya

dengan degradasi sebesar 12% pada paparan UV-C selama 76 jam. Oleh karena itu, naringenin harus disimpan dalam tempat gelap seperti botol kaca atau dengan lapisan aluminium foil untuk menghindari fotodegradasi (Cordenonsi dkk., 2020).

2.2 Kokristal

Kokristal merupakan teknik modifikasi bentuk padat yang terbentuk melalui pembentukan ikatan non-kovalen antara bahan aktif dan koformer dalam rasio stoikiometri. Kokristal terbentuk melalui berbagai ikatan non-kovalen, seperti ikatan hidrogen, interaksi π - π *stacking* pada sistem aromatik, maupun gaya Van der Waals. Dibandingkan dengan jenis ikatan non-kovalen lainnya, ikatan hidrogen bersifat relatif kuat (Xu dkk., 2024).

Koformer yang digunakan merupakan senyawa GRAS (*Generally Recognized as Safe*) yang menjamin keamanannya untuk pembentukan kokristal (Nanda, 2017). Kokristal dapat terbentuk karena adanya donor proton dan akseptor proton yang menjadi dasar terjadinya interaksi *synthon*, baik *heterosynthon* maupun *homosynthon* sehingga menyebabkan pembentukan ikatan hidrogen antara bahan aktif dan koformer (Xu dkk., 2024). Pada interaksi *heterosynthon*, kokristal terbentuk dari gugus fungsi yang berbeda, seperti pasangan asam karboksilat-amida, asam karboksilat-nitrogen aromatik, serta alkohol-piridin melalui ikatan non-kovalen. Sedangkan interaksi *homosynthon* melibatkan pasangan gugus fungsi yang sama, misalnya antara amida-amida atau asam karboksilat-asam karboksilat. Pola interaksi *synthon* tersebut terus berulang sehingga membentuk *supramolecular synthon* yang menjadi dasar pembentukan kokristal (Douroumis dkk., 2017).

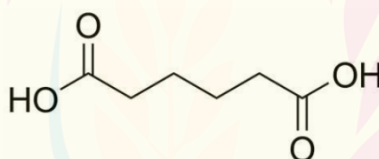


Gambar 2.2 Interaksi *Synthon* pada Kokristal (Fukte dkk., 2014)

Metode pembentukan kokristal dapat diklasifikasikan menjadi metode berbasis *solution* dan *grinding*. Metode berbasis *solution* menggunakan pelarut yang sesuai untuk melarutkan komponen pada pembuatan kokristal. Metode berbasis *solution*, diantaranya *solvent evaporation* dan *slurry conversion method*. Sedangkan metode berbasis *grinding* menggunakan bantuan penggilingan atau penggerusan dalam pembentukan kokristal. Metode berbasis *grinding*, yaitu *neat grinding* dan *solvent drop grinding*. Keuntungan pembentukan kokristal yaitu dapat memperbaiki sifat fisiko-kimia bahan aktif salah satunya kelarutan (Nanda, 2017).

2.3 Asam Adipat

Asam adipat atau biasa dikenal *1,4-butanedicarboxylic acid* dan *1,6-hexanediolic acid* memiliki rumus molekul $C_6H_{10}O_4$. Asam adipat merupakan asam dikarboksilat yang banyak digunakan sebagai koformer dan termasuk dalam daftar GRAS (*Generally Recognized as Safe*) (Buscarini dkk., 2024).



Gambar 2.3 Struktur Kimia Asam Adipat

Asam adipat berbentuk serbuk kristal putih dan tidak berbau (Luttrell dkk., 2016). Asam adipat memiliki berat molekul 146,14 g/mol, pH 2,7 (pada larutan jenuh 25°C), pKa 4,418 dan 5,412, massa jenis 1,360 g/cm³, titik leleh 107°C, sukar larut dalam air (0,2-0,4% pada suhu 20–30°C) dan dalam sikloheksana, namun larut dalam etanol (120,6 mg/mL) dan metanol (Gaivoronskii dan Granzhan, 2005; MAO dkk., 2009). Asam adipat memiliki 4 akseptor dan 2 donor proton yang berfungsi untuk membentuk ikatan hidrogen. Senyawa ini bersifat tidak higroskopis, tetapi terdekomposisi diatas titik didih sebesar 337,5°C (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

2.4 Metode Pembuatan

2.4.1 Metode *Solvent Evaporation*

Metode *solvent evaporation* merupakan metode pembentukan kokristal dengan cara melarutkan bahan aktif dan koformer dalam pelarut organik hingga terlarut sempurna. Pemilihan pelarut merupakan tahap kritis karena harus mempertimbangkan kemampuan melarutkan kedua komponen secara sempurna serta kemudahan penguapan. Pengadukan dalam kondisi konstan dilakukan untuk memfasilitasi interaksi molekuler antara obat dan koformer. Pelarut kemudian diuapkan perlahan sehingga meningkatkan konsentrasi zat terlarut. Hal ini menyebabkan kondisi *supersaturated* yang menjadi awal pembentukan inti kemudian diikuti dengan pembentukan susunan struktur kokristal (Karimi-Jafari dkk., 2018). Keunggulan metode ini yaitu mampu menghasilkan kokristal dengan homogenitas tinggi karena kedua komponen berada dalam bentuk molekulnya, sehingga meningkatkan potensi terjadinya ikatan hidrogen (Wathoni dkk., 2022; Rusdin dkk., 2024).

2.4.2 Metode *Slurry*

Metode *slurry* merupakan metode pembuatan kokristal dengan mendispersikan zat padat kedalam pelarut hingga terbentuk campuran suspensi. (Haskins dan Zaworotko, 2021). Metode ini menambahkan sedikit pelarut sehingga komponen dengan kelarutan lebih tinggi dapat larut sempurna dan komponen lainnya larut sebagian. Pelarut digunakan untuk membantu difusi fase padat yang mudah larut ke permukaan padatan lain. Komponen yang larut perlahan akan berinteraksi dengan komponen yang tidak larut dan seterusnya, sehingga memicu pembentukan inti dan diikuti dengan pembentukan susunan struktur kokristal. (Permatasari dkk., 2016; Barikah dkk., 2020). Metode ini sangat berguna pada bahan aktif dan koformer dengan kelarutan berbeda dalam suatu pelarut (inkongruen) (Nanda, 2017). Keunggulan metode *slurry*, yaitu kecilnya resiko residu pelarut yang tertinggal pada kokristal dan mencegah adanya komponen yang mengalami kristalisasi lebih awal (Haskins dan Zaworotko, 2021).

2.5 Karakterisasi Kokristal

2.5.1 Analisis *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD)

Analisis *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD) merupakan salah satu metode yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi fasa kokristal melalui perbedaan pola difraksi (Hollarek dkk., 2025). PXRD bekerja dengan cara menyinari sampel kristal menggunakan radiasi sinar-X yang kemudian akan terdifraksi ke berbagai arah. Karakteristik difraktogram dapat membedakan senyawa kristal dan amorf, dimana senyawa kristal menghasilkan puncak difraksi yang tajam, sedangkan senyawa amorf menampilkan pola difraksi berbentuk bukit dengan puncak yang lebih lebar. Pola difraksi yang dihasilkan akan menunjukkan perubahan signifikan pada fasa kokristal yang ditandai dengan munculnya puncak baru atau hilangnya puncak komponen murni (Aitipamula dan Vangala, 2017).

2.5.2 Analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) merupakan teknik termooanalitik yang dapat mengukur perbedaan titik lebur antara kokristal dan komponen murni sebagai fungsi suhu (T) (Zambrano dkk., 2024). Mekanisme kerja DSC, yaitu kokristal yang diteliti dan komponen murni dipanaskan atau didinginkan secara bersamaan dengan laju yang telah ditentukan. Jika suatu senyawa mengalami pergeseran fasa akibat suhu, maka panas akan diserap atau dilepaskan. Akibatnya, muncul perbedaan suhu (ΔT) antara kokristal dan komponen murninya. Hasil DSC dapat berupa puncak endoterm atau eksoterm. Puncak endoterm menunjukkan proses endotermik, dimana senyawa menyerap panas relatif terhadap standar. Sebaliknya, eksoterm muncul sebagai puncak yang menunjukkan proses eksotermik, dimana senyawa melepaskan panas (Kuril, 2024). Pembentukan kokristal dapat dideteksi melalui perbedaan titik lebur dengan adanya puncak baru dan hilangnya puncak dari komponen murni. DSC dapat digunakan untuk memeriksa kemurnian kokristal yang ditandai dengan terbentuknya fasa endotermik tajam di titik lebur kokristal (Saganowska dan Wesolowski, 2018).

2.5.3 Analisis *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR)

Spektroskopi adalah bidang ilmu yang mempelajari interaksi materi dengan cahaya dan radiasi elektromagnetik lainnya. Prinsip dasar FTIR memanfaatkan vibrasi ikatan periodik antar atom pada suatu senyawa melalui penguraian radiasi elektromagnetik menjadi komponen bilangan gelombang penyusunnya (spektrum) (Valente dkk., 2025). Pembentukan kokristal dapat menyebabkan pergeseran bilangan gelombang gugus fungsi suatu senyawa (Lu dkk., 2023). Gugus C-C, C-N, dan C-O menyerap pada rentang $1300\text{-}800\text{ cm}^{-1}$, gugus C=O, N=O, C=N dan C=C menyerap pada $1900\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$, gugus C $\equiv$ N dan C $\equiv$ C menyerap antara $2300\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$, sedangkan gugus C-H, O-H dan N-H menyerap pada daerah $3800\text{-}2700\text{ cm}^{-1}$ (Al-Kelani dan Buthelezi, 2024). Kokristal dapat diidentifikasi dengan membandingkan spektrum yang dihasilkan dengan spektrum komponen murninya.

2.5.4 Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM) adalah teknik yang mampu memberikan informasi kualitatif mengenai morfologi kokristal. Prinsip kerja SEM yaitu dengan menembakkan elektron ke permukaan molekul. Kemudian detektor akan memindai permukaan molekul dengan mendeteksi elektron sekunder yang dihasilkan dari interaksi elektron primer dengan atom permukaan molekul suatu senyawa. Hasil analisis berupa gambar fotografi yang dapat menunjukkan pembentukan kokristal dengan membandingkan morfologi kokristal dengan komponen murninya (Akhtar dkk., 2018).

2.6 Kelarutan

Kelarutan adalah proses larutnya suatu zat dalam pelarut tertentu untuk membentuk sistem yang homogen. Kelarutan merupakan salah satu parameter yang menentukan bioavailabilitas suatu bahan aktif farmasi (BAF). Kelarutan dipengaruhi oleh energi kisi fase padat dan afinitas pelarut. Semakin kecil energi kisi, maka semakin mudah pemutusan ikatan antar molekul. Sedangkan peningkatan afinitas pelarut dapat terjadi karena adanya ikatan hidrogen yang meningkatkan kemampuan pelarut untuk melarutkan zat padat. Proses kelarutan

meliputi pemutusan ikatan antarmolekul dalam solute, pemisahan ikatan antarmolekul dalam solvent, dan interaksi antara molekul solvent dan molekul solute (Gaikwad dkk., 2017). Berbagai modifikasi bentuk padat telah dilakukan sebagai strategi peningkatan kelarutan bahan aktif obat salah satunya pembentukan kokristal. Kokristal dapat menyebabkan penurunan energi kisi dan peningkatan afinitas pelarut sehingga kelarutan bahan aktif dapat meningkat (Banik dkk., 2016). Kelarutan juga dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti suhu, pH, tekanan, dan komposisi pelarut (Singh dkk., 2021).



BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Kimia Analisis Fakultas Farmasi, Universitas Jember. Waktu penelitian tersebut dilaksanakan sejak bulan November 2025-Februari 2026.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Spektrofotometer UV-Vis (Thermo Scientific Genesys 10S), *Powder X-Ray Diffractometer* (Philip Xpert Pro PW3373/00, Belanda), *Differential Scanning Calorimeter* (Rigaku 8230, Jepang), *Fourier Transform Infrared Spectrometer* (Jasco FT-IR/5300, Jepang), *Scanning Electron Microscope* (Hitachi TM3000, Jepang), perangkat lunak *ChemBioDraw Ultra 12.0* dan *ChemBio3D Ultra 12.0*, perangkat lunak SPSS 22.0 *for windows*, perangkat lunak Origin 2018, *magnetic stirrer* (IKA CMAG HS 7), *magnetic bar*, timbangan analitik (OHAUS), desikator, mikropipet, pipet volume, *syringe filter* 0,45 µm, chamber uji kelarutan, dan alat-alat gelas.

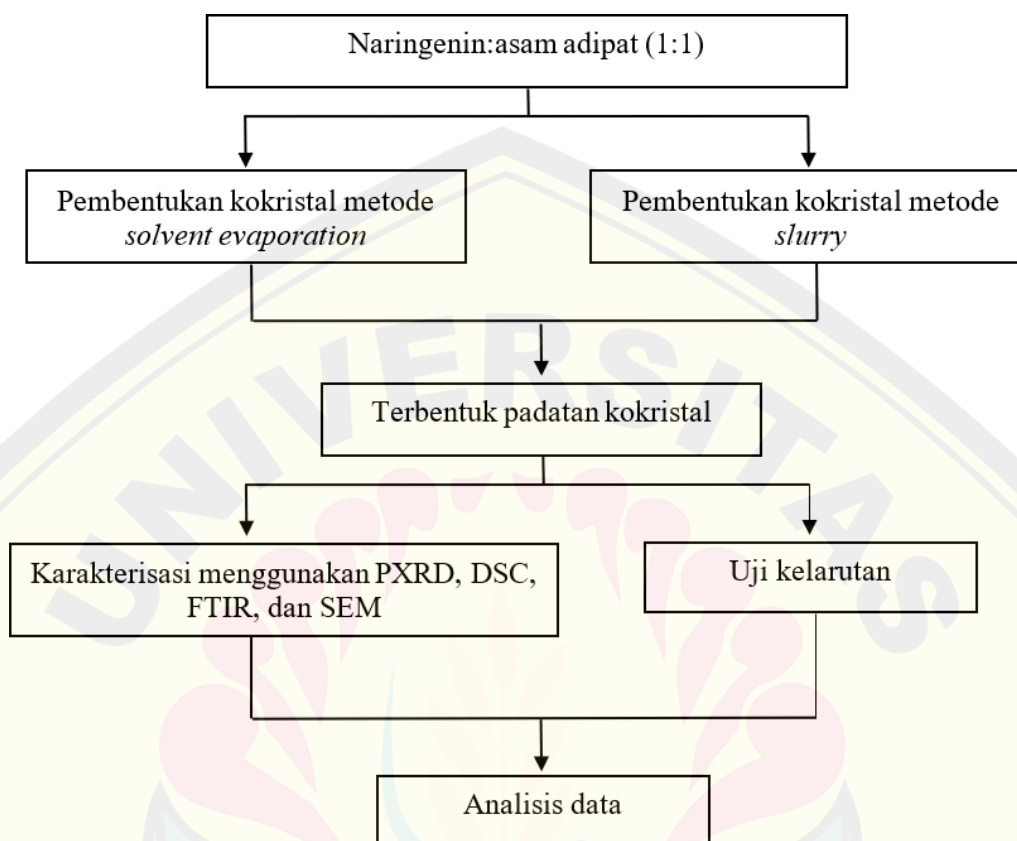
3.2.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi naringenin (Tokyo Chemical Industry), asam adipat (LOBA Chemie), etanol *pro analysis* (Merck, Jerman), dan aquadest (CV Inalab Utama).

3.3 Desain Penelitian

Penelitian ini diawali dengan pemilihan koformer melalui studi literatur. Kandidat koformer yang terpilih nantinya akan dilakukan pendekatan komputasi pada rasio molar 1:1 untuk mengetahui potensi pembentukan kokristal dengan naringenin. Koformer yang dipilih selanjutnya dibentuk menjadi kokristal dengan naringenin melalui metode *solvent evaporation* dan *slurry* dengan perbandingan rasio molar 1:1. Kemudian, dilakukan karakterisasi kokristal menggunakan analisis

PXRD, DSC, FTIR, dan SEM, serta uji kelarutan dan analisis data. Skema alur penelitian dapat dilihat pada gambar 3.1.



Gambar 3.1 Skema Alur Penelitian

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Pendekatan Komputasi pada Penentuan Koformer

Pemilihan koformer dilakukan melalui studi literatur untuk memperoleh kandidat koformer yang berpotensi membentuk kokristal dengan naringenin. Didapatkan 10 kandidat koformer dari golongan asam karboksilat, asam amino, fenol, dan amida yang berpotensi membentuk ikatan hidrogen dengan naringenin. Selanjutnya, dilakukan analisis komputasi menggunakan *software ChemBioDraw Ultra 12.0* dan *ChemBio3D Ultra 12.0* untuk melihat potensi ikatan hidrogen koformer dengan naringenin dalam rasio 1:1. Semakin rendah *energy minimize* suatu senyawa, menunjukkan semakin kuat pula ikatan hidrogen dengan

naringenin. Berdasarkan hasil komputasi, asam adipat memiliki *energy minimize* yang terkecil dibandingkan dengan koformer lain, yaitu sebesar -35,7822 kcal/mol dalam perbandingan rasio molar 1:1 sehingga sangat berpotensi membentuk kokristal dengan naringenin.

3.4.2 Preparasi Kokristal Naringenin-Asam Adipat

Kokristal naringenin-asam adipat dibuat menggunakan metode *solvent evaporation* dan *slurry* pada rasio 1:1 dengan pelarut etanol.

1. *Solvent evaporation*

Pembuatan kokristal dimulai dengan menimbang naringenin sebanyak 195,213 mg dan asam adipat sebanyak 104,79 mg sesuai rasio stoikiometri. Penimbangan bahan masing-masing dilakukan menggunakan *beaker glass* dan dilarutkan dengan etanol (p.a) sebanyak 15 ml untuk naringenin dan 12 ml untuk asam adipat. Setelah larut, semua larutan dituangkan kedalam cawan porselen secara bersamaan. *Magnetic bar* dimasukkan kedalam cawan kemudian cawan ditutup dengan *aluminium foil*. Larutan diaduk dengan kecepatan 100 rpm menggunakan *magnetic stirrer* hingga pelarut menguap sempurna dan terbentuk serbuk kokristal. Kokristal yang terbentuk selanjutnya dimasukkan ke dalam vial gelap dan disimpan ke dalam desikator. Kemudian, dilakukan karakterisasi kokristal menggunakan analisis PXRD, DSC, FTIR, dan SEM. Selain itu, dilakukan pula uji kelarutan dan analisis data.

2. *Slurry*

Pembuatan kokristal dimulai dengan menimbang naringenin sebanyak 195,213 mg dan asam adipat 104,79 mg sesuai rasio stoikiometri. Kedua bahan dicampur dalam cawan porselen membentuk campuran fisik. Setelah homogen, ditambahkan 1,5 ml pelarut etanol (p.a) dan dimasukkan *magnetic bar* ke dalam cawan. Cawan kemudian ditutup menggunakan *aluminium foil*. Campuran diaduk pada kecepatan 100 rpm menggunakan *magnetic stirrer* hingga pelarut menguap sempurna dan terbentuk serbuk kokristal. Kokristal yang terbentuk selanjutnya dimasukkan ke dalam vial gelap dan disimpan ke dalam desikator.

Kemudian, dilakukan karakterisasi kokristal menggunakan analisis PXRD, DSC, FTIR, dan SEM. Selain itu, dilakukan pula uji kelarutan dan analisis data.

3.4.3 Karakterisasi Sampel

1. Analisis *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD)

Analisis PXRD bertujuan mengetahui pembentukan kokristal melalui perbedaan pola difraksi. Pengujian diawali dengan menempatkan sampel (naringenin murni, asam adipat, kokristal naringenin-asam adipat hasil *solvent evaporation* dan *slurry*) ke dalam wadah *X-ray diffractometer* kemudian diratakan dengan spatula. Pengujian dilakukan pada tegangan 40 kV, arus 30 mA, kecepatan pemindaian sebesar 10°/menit, serta pada sudut 2θ dalam rentang 5-50° (Wicaksono dkk., 2017). Analisis data dilakukan dengan melihat perbedaan pola difraksi antara komponen murni dan kokristal, seperti munculnya puncak baru dari kokristal naringenin-asam adipat dan hilangnya puncak dari komponen murni. (Lu dkk., 2023).

2. Analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Analisis DSC bertujuan mengetahui pembentukan kokristal melalui perbedaan titik lebur yang dilihat dari pola puncak endotermik. Analisis DSC diawali dengan menempatkan sampel (naringenin murni, asam adipat, kokristal naringenin-asam adipat hasil *solvent evaporation* dan *slurry*) ke dalam wadah sampel. Selanjutnya, analisis dilakukan dengan kecepatan pemanasan 10°C per menit pada rentang pemanasan 30-350°C (Barikah dkk., 2024). Analisis data dilakukan dengan membandingkan titik lebur antara naringenin murni dan kokristal naringenin-asam adipat. Munculnya puncak baru dan hilangnya puncak dari komponen murni menunjukkan pembentukan kokristal (Saganowska dan Wesolowski, 2018).

3. Analisis *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR)

Analisis FTIR bertujuan melihat pergeseran bilangan gelombang akibat pembentukan ikatan hidrogen. Pengujian diawali dengan menempatkan sampel (naringenin murni, asam adipat, kokristal naringenin-asam adipat hasil *solvent evaporation* dan *slurry*) ke dalam wadah sampel. Selanjutnya, pengujian

dilakukan pada bilangan gelombang $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ (Wicaksono dkk., 2017). Analisis data dilakukan dengan melihat adanya pergeseran spektrum bilangan gelombang kokristal dan dibandingkan dengan bilangan gelombang komponen murni serta munculnya spektrum bilangan gelombang baru dari kokristal. Semakin besar pergeseran spektrum bilangan gelombang, maka ikatan hidrogen yang terbentuk semakin kuat (Butreddy dkk., 2020).

4. Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Analisis SEM dilakukan untuk mengetahui morfologi partikel kokristal. Pengujian diawali dengan menempatkan sampel (naringenin murni, asam adipat, kokristal naringenin-asam adipat hasil *solvent evaporation* dan *slurry*) ke dalam *specimen stub*, lalu diletakkan pada wadah SEM. Pengujian dilakukan pada tegangan 15 kV dan arus 12 mA (Wicaksono dkk., 2017). Analisis data dilakukan dengan melihat adanya perbedaan morfologi kokristal dibandingkan komponen murni yang menunjukkan adanya interaksi antara bahan aktif dan koformer (Yuliandra dkk., 2018).

3.4.4 Uji Kelarutan

1. Penentuan Panjang Gelombang Sampel

Penentuan panjang gelombang sampel diawali dengan pembuatan larutan baku induk naringenin dan asam adipat dengan menimbang masing-masing bahan sebanyak 25,0 mg dan dilarutkan menggunakan etanol (p.a) hingga homogen dalam labu ukur 25,0 mL (1.000 ppm). Larutan baku kerja naringenin dan asam adipat konsentrasi 25 ppm dibuat dengan memipet 250 μL larutan baku induk, lalu dilarutkan dalam labu ukur dengan 10 mL aquadest. Larutan naringenin murni dan asam adipat selanjutnya dianalisis pada panjang gelombang 200-400 nm menggunakan Spektrofotometer UV-Vis. Data hasil pengujian di *overlay* antara panjang gelombang naringenin dan asam adipat kemudian ditentukan panjang gelombang maksimum. Hal ini dilakukan untuk memperoleh panjang gelombang maksimum naringenin yang dapat menghasilkan absorbansi optimal.

2. Pembuatan Kurva Baku Naringenin

Kurva baku naringenin dibuat dengan menimbang 25,0 mg naringenin, lalu dilarutkan dengan etanol (p.a) ke dalam labu ukur 25,0 mL (1.000 ppm). Selanjutnya, larutan induk diencerkan dengan aquadest hingga konsentrasi 2, 4, 6, 8, 10, 12, dan 14 ppm untuk menghasilkan larutan baku kerja. Larutan baku kerja kemudian diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum naringenin menggunakan Spektrofotometer UV-Vis. Selanjutnya, dibuat persamaan regresi linear menggunakan rumus $y = bx + a$.

3. Penetapan Waktu Kelarutan Jenuh Naringenin

Uji kelarutan jenuh bertujuan mengetahui waktu naringenin memiliki absorbansi yang konstan. Uji ini diawali dengan menimbang serbuk naringenin sebanyak 20,0 mg dan dilarutkan dengan 50,0 mL aquadest di dalam *chamber* uji kelarutan. Larutan kemudian diaduk dengan kecepatan 100 rpm menggunakan *magnetic stirrer* pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Selanjutnya, spuit injeksi digunakan untuk mengambil sampel sebanyak 5 mL pada menit ke-60, 120, 180, 240, 300, dan 360. Sampel didiamkan selama 5 menit dan disaring menggunakan membran filter 0,45 μm untuk mengukur absorbansinya menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum naringenin.

4. Pengujian Kelarutan Naringenin dalam Kokristal

Uji kelarutan naringenin dalam kokristal bertujuan mengetahui perbedaan kelarutan kokristal naringenin-asam adipat dengan naringenin murni. Uji ini diawali dengan menimbang serbuk kokristal naringenin-asam adipat yang setara dengan 20,0 mg naringenin murni dan dilarutkan dengan 50,0 mL aquadest di dalam *chamber* uji kelarutan. Larutan selanjutnya diaduk dengan kecepatan 100 rpm menggunakan *magnetic stirrer* pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Kemudian, dilakukan pengambilan sampel dengan bantuan spuit injeksi pada waktu kelarutan jenuh naringenin. Sampel yang diambil didiamkan selama 5 menit, lalu disaring dengan membran filter 0,45 μm . Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali replikasi.

5. Analisis Data

Analisis data bertujuan mengidentifikasi perbedaan signifikan dari hasil uji kelarutan naringenin murni, kokristal naringenin-asam adipat (1:1) metode *solvent evaporation*, dan kokristal naringenin-asam adipat (1:1) metode *slurry*. Analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS 22.0 *for windows*. Tahapan analisis data diawali dengan melakukan uji normalitas (*Shapiro-Wilk*) dan uji homogenitas untuk mengetahui apakah data yang diperoleh terdistribusi normal dan homogen. Data dinyatakan terdistribusi normal jika nilai $p > 0,05$ dan data dianggap homogen jika $p > 0,05$. Selanjutnya, dilakukan uji statistik menggunakan *One Way Anova* satu arah dengan tingkat kepercayaan 95%. Uji ini dilakukan karena terdapat lebih dari dua kelompok variabel. Hasil dianggap berbeda signifikan jika nilai $p < 0,05$, sebaliknya jika nilai $p > 0,05$ maka perbedaan dianggap tidak signifikan. Jika terdapat data yang berbeda signifikan, maka dilanjutkan dengan uji *post hoc* menggunakan metode LSD (*Least Significant Difference*) untuk menentukan perbedaan antar sampel uji. Sampel dianggap berbeda signifikan apabila $p < 0,05$, sebaliknya sampel tidak berbeda signifikan jika $p > 0,05$ (Wicaksono dkk., 2017).

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Pendekatan Komputasi untuk Penentuan Koformer

Naringenin merupakan senyawa flavonoid dengan berbagai macam efek farmakologis, namun memiliki kelarutan yang rendah dalam air, sehingga diperlukan modifikasi bentuk padat seperti kokristal untuk meningkatkan kelarutannya. Kokristal merupakan suatu modifikasi bentuk padat yang terbentuk karena adanya interaksi non kovalen antara bahan aktif dan koformer (Xu dkk., 2024). Pembentukan kokristal melibatkan interaksi *synthon* yang terjadi karena adanya gugus donor dan akseptor proton yang membentuk ikatan hidrogen. Interaksi *synthon* yang terbentuk dapat berupa *homosynthon* ataupun *heterosynthon*. Interaksi *homosynthon* terbentuk antara dua gugus fungsi yang sama, sedangkan interaksi *heterosynthon* terbentuk antara dua gugus fungsi yang berbeda (Abdullah dkk., 2022). Pembentukan kokristal dilakukan karena naringenin memiliki 3 gugus donor proton dan 5 akseptor proton yang dapat membentuk interaksi *synthon* dengan koformer. Pembentukan kokristal dapat menyebabkan memperbaiki sifat fisiko-kimia bahan aktif salah satunya kelarutan (Khandavilli dkk., 2018).

Pemilihan koformer merupakan hal yang sangat penting dalam pembentukan kokristal. Koformer yang digunakan harus dapat membentuk interaksi *synthon* dengan bahan aktif. Pada penelitian ini, pemilihan kandidat koformer dilakukan melalui studi literatur, seperti jenis koformer, sifat fisikokimia, dan belum pernah dilaporkannya pembentukan kokristal naringenin dengan koformer tersebut. Didapatkan 10 kandidat koformer dari golongan asam karboksilat, asam amino, fenol, dan amida yang berpotensi membentuk ikatan hidrogen dengan naringenin. Pemilihan koformer selanjutnya dilakukan melalui pendekatan *synthon* karena dapat memberikan prediksi desain rasional interaksi antar molekul yang menjadi dasar pembentukan kokristal. Pendekatan pKa juga dilakukan sebagai *skinning* awal pemilihan koformer. Namun, pendekatan pKa hanya menunjukkan kemungkinan terbentuknya kokristal melalui selisih pKa naringenin dengan koformer, sehingga perlu dilakukan pendekatan *synthon* untuk

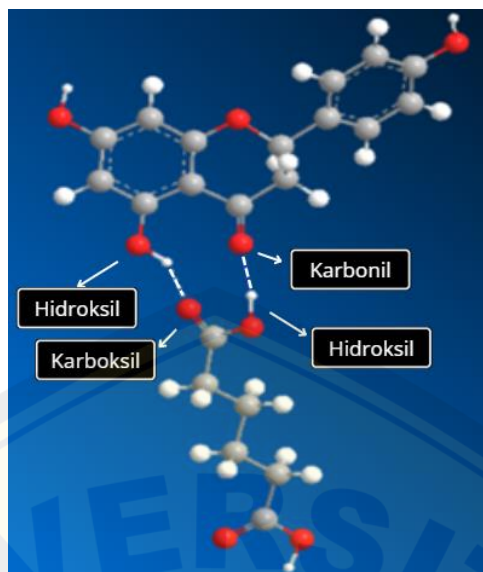
memastikan potensi pembentukan ikatan hidrogen yang menjadi dasar pembentukan kokristal (Sarsambi dkk., 2024).

Pendekatan *synthon* dilakukan dengan analisis komputasi antara naringenin dan koformer dalam rasio stoikiometri 1:1 menggunakan *ChemBioDraw Ultra* 12.0 dan *ChemBio3D Ultra* 12.0. Rasio 1:1 digunakan karena memungkinkan terjadinya paling tidak satu ikatan hidrogen antara gugus naringenin dan gugus asam adipat (Dhibar dkk., 2023). Hasil analisis komputasi berupa *energy minimize*, dimana semakin kecil *energy minimize* menunjukkan energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan hidrogen semakin kecil, sehingga ikatan hidrogen akan semakin mudah terbentuk. Hasil analisis komputasi dapat dilihat pada Tabel 4.1 dan Lampiran 4.4.

Tabel 4.1 Hasil analisis komputasi koformer dengan naringenin

Kandidat Koformer	<i>Energy Minimize</i> (kcal/mol)
Asam adipat	-35,7822
Asam tartrat	49,7537
Asam oksalat	50,7131
Asam stearat	-14,9984
Asam galat	3,0388
Asam salisilat	33,3598
Asam askorbat	85,2076
Asam aspartat	5,0925
Asam hipurat	37,1926
Resorsinol	12,0499

Berdasarkan hasil analisis komputasi, asam adipat memiliki *energy minimize* yang paling kecil dibandingkan dengan senyawa lainnya, yaitu sebesar -35,7822 kcal/mol. Hal ini menunjukkan bahwa asam adipat berpotensi membentuk ikatan hidrogen yang lebih kuat dengan naringenin dibandingkan dengan koformer lain. Ikatan hidrogen antara naringenin dan asam adipat dapat terjadi antara C=O karbonil (akseptor proton) pada naringenin dan O-H karboksilat (donor proton) pada asam adipat serta O-H fenolik (donor proton) pada naringenin dan C=O karboksilat (akseptor proton) pada asam adipat, sehingga dapat membentuk interaksi *heterosynthon*. Oleh karena itu, dipilih asam adipat sebagai koformer dalam pembentukan kokristal dengan naringenin dalam rasio 1:1.



Gambar 4.1 Ikatan Hidrogen antara Naringenin dan Asam Adipat Rasio 1:1

4.2 Hasil Preparasi Kokristal Naringenin-Asam Adipat

Metode pembentukan kokristal yang digunakan pada penelitian ini merupakan metode berbasis larutan, yaitu *solvent evaporation* dan *slurry*. Kedua metode tersebut dipilih untuk melihat pengaruh perbedaan mekanisme pembentukan kokristal yang didasarkan pada perbedaan jumlah pelarut terhadap kelarutan kokristal naringenin-asam adipat. Selain itu, kedua metode tersebut digunakan karena naringenin dan asam adipat stabil dalam larutan dibandingkan dalam panas seperti pada metode *heat-based* (*hot-melt extrusion* dan *spray drying technique*) yang dapat merusak komponen. Metode *grinding* (*neat grinding* dan *liquid-assisted grinding*) juga tidak digunakan karena banyaknya parameter yang harus dikontrol (ukuran bola, frekuensi getaran, dan waktu penggilingan), sehingga meningkatkan resiko kegagalan pembentukan kokristal (Biscaia dkk., 2021).

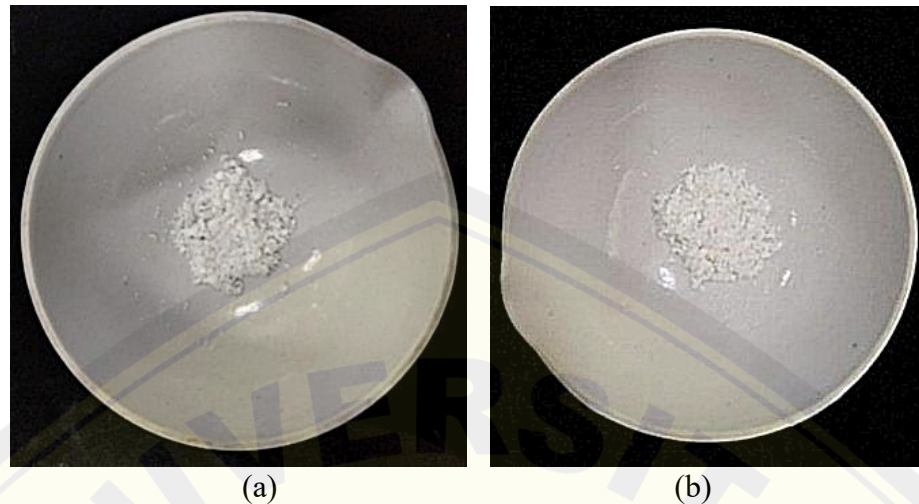
Metode *solvent evaporation* menggunakan jumlah pelarut yang cukup untuk melarutkan bahan aktif dan koformer secara sempurna, sehingga kedua komponen berada dalam bentuk molekulnya yang dapat meningkatkan potensi terjadinya ikatan hidrogen. Sedangkan metode *slurry* menggunakan sedikit pelarut yang hanya melarutkan koformer namun bahan aktif larut sebagian (inkongruen). Komponen yang larut perlahan akan berinteraksi dengan komponen yang tidak larut, sehingga

mencegah resiko adanya komponen yang mengalami kristalisasi lebih awal karena perbedaan kelarutan komponen dalam suatu pelarut (Karimi-Jafari dkk., 2018; Haskins dan Zaworotko, 2021). Pelarut yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu etanol *pro analysis* karena dapat melarutkan naringenin dan asam adipat serta mudah menguap, sehingga cocok digunakan dalam metode *solvent evaporation* dan *slurry*. Selain itu, etanol bersifat relatif tidak toksik, sehingga lebih aman dalam proses preparasi dan aman untuk penggunaan oral apabila terdapat residu etanol yang tersisa.

Preparasi kokristal menggunakan metode *solvent evaporation* dilakukan dengan menimbang naringenin sebanyak 195,213 mg dan asam adipat sebanyak 104,79 mg sesuai rasio stoikiometri. Perhitungan penimbangan bahan dapat dilihat pada Lampiran 4.5. Naringenin dilarutkan dalam 15 mL etanol dan asam adipat dilarutkan dalam 12 mL etanol. Perhitungan pelarut dapat dilihat pada Lampiran 4.6. Setelah homogen, kedua komponen dicampurkan ke dalam cawan porselen dengan bantuan *magnetic stirrer* pada kecepatan 100 rpm. Selanjutnya, pelarut dibiarkan menguap sehingga konsentrasi zat terlarut lebih tinggi daripada konsentrasi pelarut (*supersaturated*) yang menyebabkan pembentukan kokristal (Karimi-Jafari dkk., 2018). Kokristal yang terbentuk berupa serbuk kristalin putih yang kemudian dipindahkan ke dalam vial gelap dan disimpan dalam desikator untuk menghindari degradasi akibat sinar UV dan menjaga kelembaban. Rendemen yang didapatkan pada metode *solvent evaporation*, yaitu sebesar 99,16%. Perhitungan rendemen dapat dilihat pada lampiran 4.7.

Pada metode *slurry*, preparasi kokristal dilakukan dengan membuat campuran fisik antara naringenin (195,213 mg) dan asam adipat (104,79 mg) sesuai rasio stoikiometri, kemudian ditambahkan 1,5 mL etanol. Perhitungan bahan dan pelarut masing-masing dapat dilihat pada Lampiran 4.5 dan 4.6. Selanjutnya, diaduk pada kecepatan 100 rpm menggunakan *magnetic stirrer*. Kondisi *supersaturasted* akan menginisiasi pembentukan inti kokristal dan diikuti pembentukan struktur kokristal (Barikah dkk., 2020). Kokristal yang terbentuk berupa bentuk kristalin putih yang kemudian dipindahkan ke dalam vial gelap dan disimpan dalam desikator menghindari degradasi akibat sinar UV dan menjaga

kelembaban. Rendemen yang didapatkan pada metode *slurry*, yaitu sebesar 98,9%. Perhitungan rendemen dapat dilihat pada Lampiran 4.7.



Gambar 4.2 Kokristal Naringenin-Asam Adipat Metode *Solvent Evaporation* (a) dan *Slurry* (b)

4.3 Hasil Karakterisasi Kokristal Naringenin-Asam Adipat

4.3.1 Analisis *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD)

Analisis PXRD bertujuan melihat perbedaan pola difraksi antara kokristal dengan komponen murninya. Pada kokristal, pola difraksi yang dihasilkan merupakan puncak baru yang berbeda dari puncak komponen murni (Hollarek dkk., 2025). Pada penelitian ini, analisis PXRD dilakukan dengan melihat perbedaan pola difraksi antara naringenin murni, asam adipat, kokristal naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation*, dan kokristal naringenin-asam adipat metode *slurry*. Pola difraksi yang berbeda menandakan pembentukan fase kristalin baru, yaitu kokristal (Butreddy dkk., 2020). Hasil analisis PXRD dapat dilihat pada Tabel 4.2, Gambar 4.3, dan Lampiran 4.8.

Berdasarkan hasil analisis PXRD, difraktogram naringenin menunjukkan puncak difraksi pada sudut 2θ 10,3999°; 15,4173°; 17,7408°; 20,0688°; dan 21,9581°, sedangkan difraktogram asam adipat menunjukkan puncak difraksi pada sudut 2θ 18,5625°; 25, 8551°; 28,7015°; dan 37,7951°. Puncak difraksi tersebut sesuai dengan literatur, sehingga dapat dipastikan bahwa kedua komponen merupakan komponen murni (Cui dkk., 2019; Butreddy dkk., 2020). Pembentukan

kokristal naringenin-asam adipat (*solvent evaporation* dan *slurry*) menghasilkan pola difraksi yang berbeda dengan komponen murninya. Pada kokristal naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation* menunjukkan puncak karakteristik pada sudut $33,0142^\circ$ dan $36,6646^\circ$, sedangkan kokristal naringenin-asam adipat metode *slurry* menunjukkan puncak karakteristik pada sudut $17,2417^\circ$; $33,1667^\circ$; $36,4851^\circ$; dan $36,7587^\circ$. Data literatur PXRD dapat dilihat pada Lampiran 4.9.

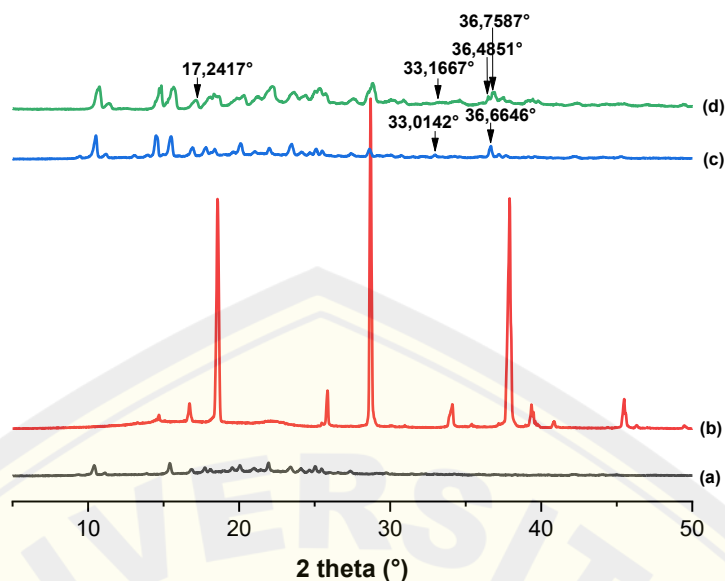
Berdasarkan hasil tersebut, dapat diketahui bahwa pembentukan kokristal naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation* dan *slurry* membentuk fase kristalin baru yang ditunjukkan dari puncak difraksi yang berbeda dari naringenin murni dan asam adipat. Selain itu, pola difraksi kokristal naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation* berbeda dengan kokristal metode *slurry*, sehingga membentuk fase kristalin baru yang berbeda. Perbedaan puncak difraksi kokristal naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation* dan *slurry* dapat disebabkan oleh perbedaan mekanisme pembentukan kokristal. Pada metode *solvent evaporation* kedua komponen terlarut sempurna sehingga berada dalam bentuk molekulnya yang meningkatkan potensi pembentukan ikatan hidrogen oleh gugus donor dan akseptor proton antara naringenin dan asam adipat. Sedangkan pada metode *slurry* komponen hanya larut sebagian, sehingga kemungkinan terjadinya ikatan hidrogen lebih kecil dibandingkan metode *solvent evaporation*. Hal tersebut dapat berpengaruh pada banyaknya ikatan hidrogen yang terbentuk dan posisi pembentukan ikatan hidrogen, sehingga perbedaan metode antara *solvent evaporation* dan *slurry* menghasilkan puncak difraksi yang berbeda (Lu dkk., 2023).

4.3.2 Analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Analisis DSC dilakukan untuk mengetahui perbedaan titik lebur antara kokristal dengan komponen murninya (Zambrano dkk., 2024). Titik lebur yang dihasilkan kokristal dapat lebih tinggi ataupun lebih rendah dari komponen murninya. Selain itu, kemurnian kokristal dapat terlihat dari ketajaman puncak endotermik yang terbentuk (Butreddy dkk., 2020). Hasil analisis DSC dapat dilihat pada Gambar 4.4, Tabel 4.3, dan Lampiran 4.10.

Tabel 4.2 Data difraktogram sinar-x sudut 2 θ

Naringenin	Asam Adipat	Kokristal Naringenin-Asam Adipat	
		<i>Solvent Evaporation</i>	<i>Slurry</i>
9,3921		9,4979	
10,3999		10,5400	10,7663
11,1410		11,2305	11,5166
			12,5495
	13,2094	13,0876	
13,8824		13,9539	
		14,4576	
	14,7004	14,6173	14,7120
			14,8597
15,4173		15,5399	15,5243
			15,8055
16,8172	16,7193	16,9472	
			17,2417
17,7408		17,8254	
18,1354			18,0635
	18,5625	18,4151	18,3315
18,9526			18,7077
19,5442		19,6155	19,8527
20,0688		20,1606	20,3512
21,0036		21,0362	21,1579
21,4358			
21,9581		21,9811	22,1575
			22,3235
23,4227		23,4955	23,6338
24,1002		24,1486	24,4202
24,6252		24,7035	
25,0489		25,1005	24,9992
25,4413	25,4752	25,4903	25,3558
26,5780	25,8551		25,8396
27,3875		27,4004	27,6864
	28,7015	28,5949	28,4890
29,1734			28,8217
29,7595			
	30,0940	30,0869	30,1851
31,4505	30,9832	30,7579	30,9180
32,2228		32,1052	32,3283
		33,0142	33,1667
	33,8904		
34,2328	34,1312	34,2556	34,6555
35,8714	35,4153	35,9560	
		36,6646	36,4851
			36,7587
37,0656	37,1685	37,2278	36,9216
	37,6807	37,6693	37,4862
	37,7951		
	37,9166		

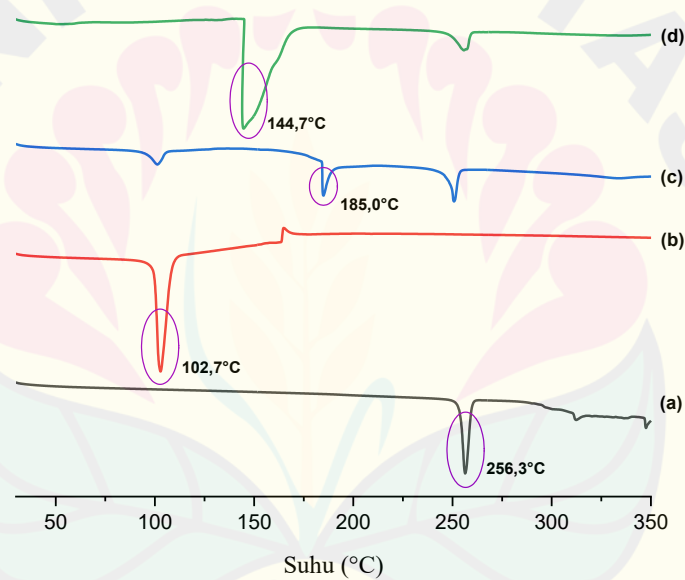


Gambar 4.3 Difraktogram Sinar-X Naringenin (a), Asam Adipat (b), Kokristal Naringenin-Asam Adipat Metode *Solvent Evaporation* (c), dan Kokristal Naringenin-Asam Adipat Metode *Slurry* (d)

Berdasarkan termogram tersebut diketahui bahwa naringenin memiliki puncak endotermik pada $256,3^\circ\text{C}$ dan asam adipat memiliki puncak endotermik pada $102,7^\circ\text{C}$. Hasil tersebut sesuai dengan literatur, sehingga memvalidasi kesesuaian identitas naringenin dan asam adipat yang digunakan (Cui dkk., 2019; Ntrivala dkk., 2025). Pembentukan kokristal menghasilkan titik lebur yang berbeda dari komponen murninya. Kokristal naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation* menunjukkan puncak endotermik pada suhu $185,0^\circ\text{C}$, sedangkan kokristal naringenin-asam adipat metode *slurry* puncak endotermik berada pada suhu $144,7^\circ\text{C}$. Data literatur DSC dapat dilihat pada Lampiran 4.11.

Berdasarkan hasil tersebut, dapat diketahui bahwa pembentukan kokristal naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation* dan *slurry* menghasilkan fase kristalin baru yang ditandai dengan munculnya titik lebur yang berbeda dari titik lebur naringenin murni dan asam adipat. Selain itu, titik lebur kokristal naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation* berbeda dengan kokristal metode *slurry* yang disebabkan oleh perbedaan mekanisme pembentukan kokristal, sehingga fase kristalin baru yang dihasilkan berbeda. Pada kokristal metode *solvent evaporation*

melarutkan komponen secara sempurna yang menyebabkan kedua komponen berada dalam bentuk molekulnya, sedangkan metode *slurry* menggunakan sedikit pelarut yang melarutkan sebagian komponen saja. Perbedaan mekanisme pembentukan ini menjadikan fase padatan baru yang terbentuk memiliki titik lebur yang berbeda. Selain itu, terdapat puncak endotermik komponen murni pada kokristal naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation* dan *slurry* yang menunjukkan pembentukan kokristal berhasil dilakukan, namun interaksi tersebut tidak sempurna karena terdapat molekul yang tidak ikut berinteraksi. Hal tersebut dimungkinkan terjadi karena penggunaan rasio stoikiometri yang kurang optimal, sehingga menyisakan beberapa komponen murni yang tidak ikut berinteraksi dan kokristal tidak terbentuk secara sempurna (Kuril, 2024).



Gambar 4.4 Termogram DSC Naringenin (a), Asam Adipat (b), Kokristal Naringenin-Asam Adipat Metode *Solvent Evaporation* (c), dan Kokristal Naringenin-Asam Adipat Metode *Slurry* (d)

Tabel 4.3 Data titik lebur hasil pengujian DSC

Sampel	Titih leleh (°C)
Naringenin	256,3°C
Asam adipat	102,7°C
Kokristal <i>solvent evaporation</i>	185,0°C
Kokristal <i>slurry</i>	144,7°C

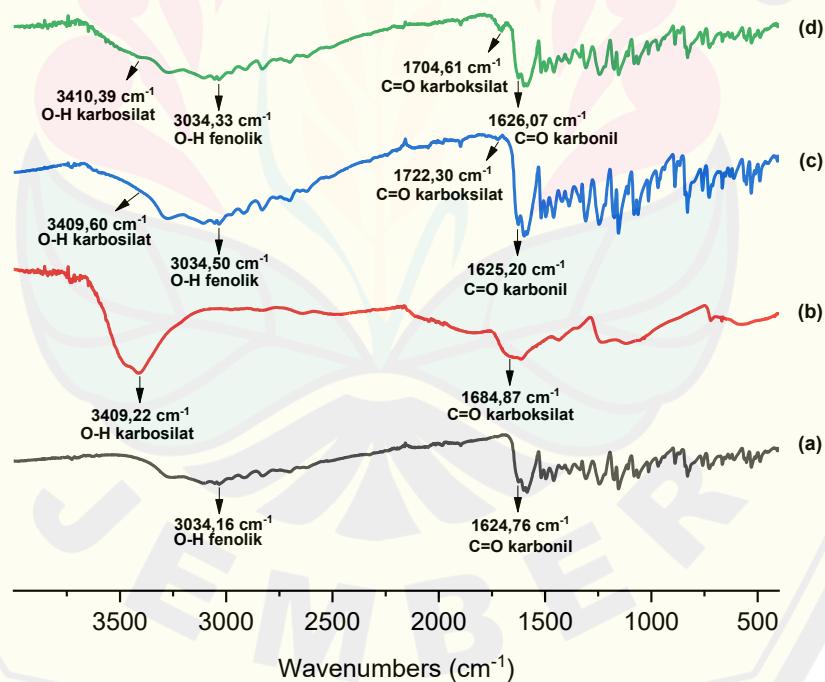
4.3.3 Analisis *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR)

Analisis FTIR dilakukan untuk mengetahui pembentukan kokristal dengan melihat pergeseran bilangan gelombang pada gugus yang dapat membentuk ikatan hidrogen (Valente dkk., 2025). Naringenin memiliki gugus fungsi O-H (fenolik) dan C=O (karbonil), sedangkan asam adipat memiliki gugus fungsi O-H (karboksilat) dan C=O (karboksilat). Gugus-gugus fungsi tersebut berperan sebagai donor dan akseptor proton yang dapat menyebabkan adanya interaksi *synthon*, sehingga berpotensi membentuk ikatan hidrogen. Pada analisis FTIR, interaksi tersebut menyebabkan pergeseran bilangan gelombang yang dapat diamati melalui pergeseran pita serapan. Hasil analisis FTIR dapat dilihat pada Gambar 4.5, Tabel 4.4, dan Lampiran 4.12.

Berdasarkan hasil analisis, naringenin memberikan serapan pada bilangan gelombang gugus O-H fenolik pada $3034,16\text{ cm}^{-1}$, sedangkan gugus C=O karbonil pada bilangan gelombang $1624,76\text{ cm}^{-1}$. Asam adipat memberikan serapan bilangan gelombang gugus O-H karboksilat pada $3409,22\text{ cm}^{-1}$, sedangkan gugus C=O karboksilat pada $1684,87\text{ cm}^{-1}$. Bilangan gelombang yang dihasilkan sesuai dengan literatur, sehingga dapat dipastikan bahwa kedua komponen merupakan komponen murni (Cui dkk., 2019; Buscarini dkk., 2024). Pada kokristal naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation*, gugus O-H fenolik, gugus C=O karbonil, dan O-H karboksilat tidak mengalami pergeseran bilangan gelombang, sedangkan gugus C=O karboksilat bergeser pada $1722,20\text{ cm}^{-1}$. Sementara itu, pada kokristal naringenin-asam adipat metode *slurry*, gugus O-H fenolik, gugus C=O karbonil, dan O-H karboksilat tidak mengalami pergeseran bilangan gelombang, sedangkan C=O karboksilat bergeser pada $1704,61\text{ cm}^{-1}$. Data literatur FTIR dapat dilihat pada Lampiran 4.13.

Berdasarkan hasil tersebut, Kokristal naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation* mengalami pergeseran panjang gelombang C=O karboksilat sebesar $+37,33\text{ cm}^{-1}$, sedangkan metode *slurry* hanya sebesar $+15,74\text{ cm}^{-1}$. Pergeseran bilangan gelombang disebabkan oleh interaksi antara gugus fungsi naringenin dan asam adipat yang menandakan pembentukan kokristal pada metode *solvent evaporation* dan *slurry*. Perbedaan pergeseran bilangan gelombang yang

dihasilkan oleh kokristal naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation* dan *slurry* disebabkan oleh perbedaan mekanisme pembentukan kokristal sehingga menghasilkan kokristal yang berbeda pula. Metode *solvent evaporation* menggunakan pelarut yang dapat melarutkan komponen murni secara sempurna, sehingga naringenin murni dan asam adipat berada dalam bentuk molekulnya, sedangkan metode *slurry* hanya menggunakan sedikit pelarut sehingga yang terlarut hanya sebagian komponen saja. Perbedaan mekanisme tersebut menyebabkan ikatan hidrogen yang terbentuk berbeda yang ditandai dengan perbedaan pergeseran pada gugus fungsi C=O karboksilat antara metode *solvent evaporation* dan *slurry*. Adanya pergeseran satu gugus fungsi tersebut dapat disebabkan oleh pembentukan ikatan hidrogen yang kurang optimal sehingga kokristal yang terbentuk tidak sempurna. Hal ini juga dibuktikan oleh hasil analisis DSC dan SEM yang menunjukkan adanya sisa komponen murni pada kokristal metode *solvent evaporation* dan *slurry* (Valente dkk., 2025).



Gambar 4.5 Spektra FTIR Naringenin (a), Asam Adipat (b), Kokristal Naringenin-Asam Adipat Metode *Solvent Evaporation* (c), dan Kokristal Naringenin-Asam Adipat Metode *Slurry* (d)

Tabel 4.4 Data bilangan gelombang hasil pengujian FTIR

Gugus Fungsi	Naringenin (cm ⁻¹)	Asam Adipat (cm ⁻¹)	Kokristal Naringenin- Asam Adipat (cm ⁻¹)	
			<i>Solvent Evaporation</i>	<i>Slurry</i>
O-H fenolik	3034,16	-	3034,50	3034,33
O-H karboksilat	-	3409,22	3409,60	3410,39
C=O karbonil	1624,76	-	1625,20	1626,07
C=O karboksilat	-	1684,87	1722,20	1704,61

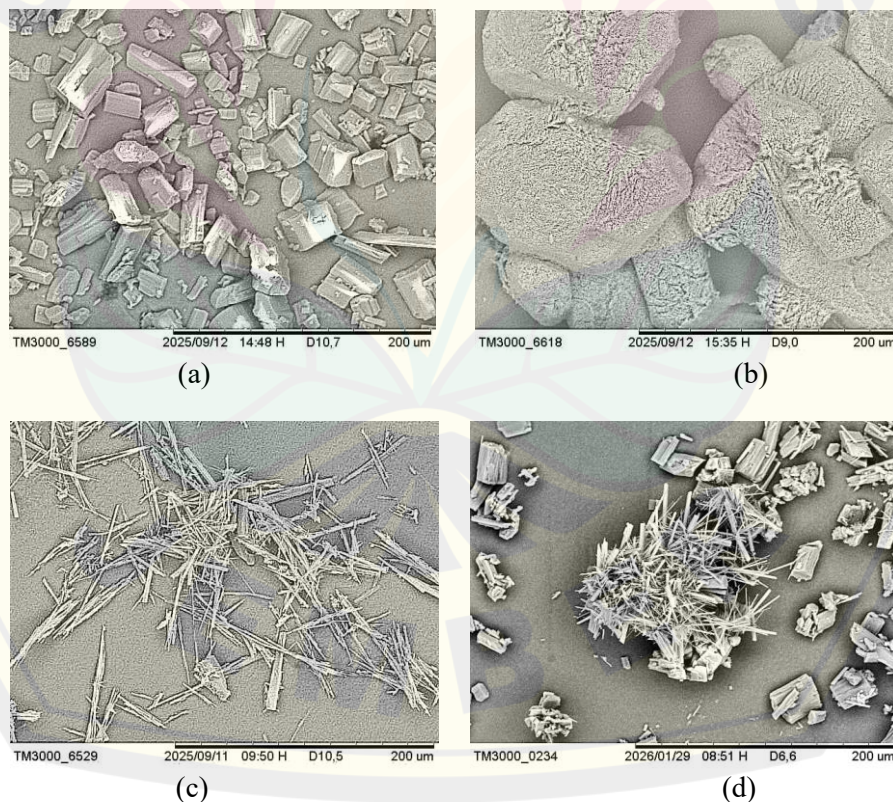
4.3.4 Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Analisis SEM dilakukan untuk mengetahui pembentukan kokristal melalui perbedaan morfologi permukaan molekul suatu senyawa. Pembentukan kokristal dilihat dengan membandingkan morfologi (bentuk dan ukuran), topografi (tekstur), distribusi ukuran, dan dispersi partikel kokristal dengan komponen murninya (Akhtar dkk., 2018). Pada penelitian ini, analisis SEM pada naringenin, asam adipat, serta kokristal naringenin asam adipat (metode *solvent evaporation* dan *slurry*) dilakukan pada perbesaran 500x. Hasil analisis dapat dilihat pada Gambar 4.6 dan Lampiran 4.14.

Berdasarkan hasil analisis, naringenin memiliki bentuk tiang (*columnar*), tekstur halus, dan ukuran partikel lebih kecil daripada asam adipat, sedangkan asam adipat memiliki bentuk tidak beraturan (*irregular*), tekstur kasar, dengan ukuran partikel yang lebih besar daripada naringenin. Bentuk tersebut sesuai dengan literatur, sehingga membuktikan kesesuaian identitas senyawa yang digunakan (Cui dkk., 2019; Buscarini dkk., 2024). Pembentukan kokristal menghasilkan bentuk morfologi yang berbeda dengan naringenin murni dan asam adipat. Pada kokristal naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation*, terlihat bentuk partikel jarum (*acicular*) yang tipis, panjang, dan tersebar merata, sedangkan kokristal naringenin-asam adipat metode *slurry* memiliki bentuk partikel jarum (*acicular*) yang tebal, pendek, dan bergerombol.

Berdasarkan hasil tersebut, perbedaan morfologi kokristal naringenin-asam adipat (*solvent evaporation* dan *slurry*) dibandingkan dengan naringenin murni dan asam adipat menunjukkan bahwa pembentukan kokristal berhasil dilakukan. Selain

itu, kokristal metode *solvent evaporation* dan *slurry* menghasilkan bentuk morfologi yang berbeda karena perbedaan mekanisme pembentukan kokristal, sehingga dapat disimpulkan bahwa kokristal yang dihasilkan berbeda (Yuliandra dkk., 2018). Hal ini menunjukkan bahwa pembentukan kokristal berhasil dilakukan karena terdapat perubahan bentuk yang disebabkan oleh adanya interaksi antara naringenin murni dan asam adipat. Pada hasil analisis SEM kokristal metode *solvent evaporation* dan *slurry* masih terdapat bentuk komponen murni, yang menunjukkan pembentukan kokristal tidak terjadi secara sempurna karena masih terdapat sisa bentuk komponen murni yang tidak ikut berinteraksi. Adanya komponen yang tidak ikut berinteraksi tersebut disebabkan karena penggunaan rasio stoikiometri yang kurang optimal. Hal tersebut sesuai dengan data hasil analisis DSC yang menunjukkan adanya puncak endotermik komponen murni pada kokristal naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation* dan *slurry* (Akhtar dkk., 2018).

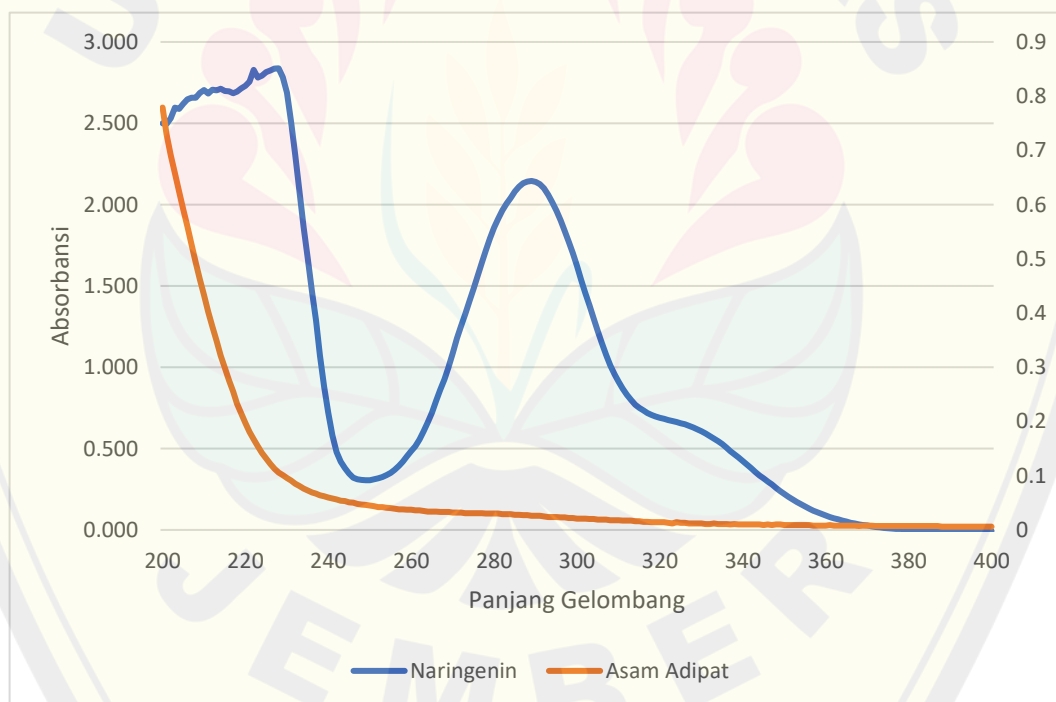


Gambar 4.6 Hasil SEM Perbesaran 500x Naringenin (a), Asam Adipat (b), Kokristal Naringenin-Asam Adipat Metode *Solvent Evaporation* (c), dan Kokristal Naringenin-Asam Adipat Metode *Slurry* (d)

4.4 Uji Kelarutan

4.4.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Naringenin

Penentuan panjang gelombang dilakukan untuk mendapatkan panjang gelombang maksimum naringenin yang memberikan absorbansi optimal. Penentuan panjang gelombang dilakukan dengan mengencerkan larutan baku induk naringenin dan asam adipat (1.000 ppm) dalam pelarut etanol menjadi konsentrasi 25 ppm dalam aquadest. Selanjutnya, dilakukan *scanning* pada panjang gelombang 200-400 nm menggunakan Spektrofotometer UV-Vis, sehingga didapatkan panjang gelombang maksimum naringenin, yaitu 289 nm. Panjang gelombang tersebut dipilih karena memberikan serapan optimal pada naringenin namun asam adipat tidak memberikan serapan, sehingga dapat digunakan untuk analisis kokristal naringenin-asam adipat. Perhitungan dan data hasil *scanning* dapat dilihat pada Lampiran 4.15.



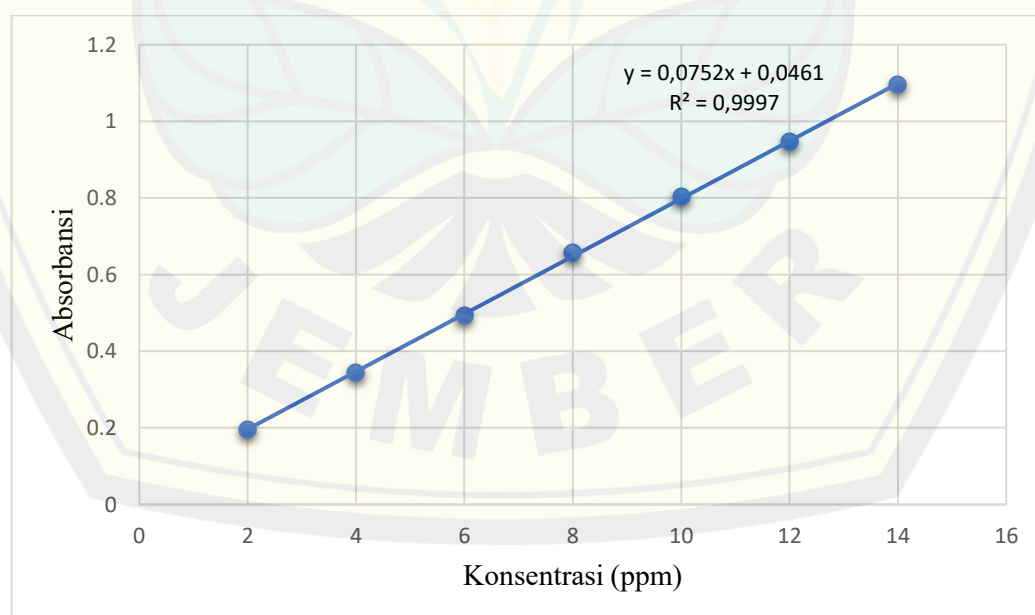
Gambar 4.7 Kurva Serapan Naringenin dan Asam Adipat dalam Aquadest

4.4.2 Hasil Pembuatan Kurva Baku Kelarutan

Pembuatan kurva baku bertujuan memperoleh persamaan regresi linear yang berguna dalam penentuan kelarutan kokristal naringenin. Pembuatan kurva baku dilakukan dengan mengencerkan larutan naringenin konsentrasi 1.000 ppm dalam etanol menjadi konsentrasi 2, 4, 6, 8, 10, 12, dan 14 ppm dalam aquadest. Larutan kemudian diukur absorbansinya menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum naringenin (289 nm). Absorbansi yang diperoleh digunakan untuk membuat persamaan regresi linear antara konsentrasi dan absorbansi. Hasil pengukuran absorbansi dapat dilihat pada Tabel 4.5 dan Gambar 4.8. Berdasarkan hasil absorbansi yang diperoleh, didapatkan persamaan regresi linear $y = 0,0752x + 0,0461$, dengan nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,9997. Perhitungan konsentrasi larutan baku dapat dilihat pada Lampiran 4.16.

Tabel 4.5 Hasil Pengukuran absorbansi larutan baku naringenin dalam aquadest

Konsentrasi larutan baku (ppm)	Absorbansi
2,0	0,195
4,0	0,345
6,0	0,493
8,0	0,657
10,0	0,803
12,0	0,947
14,0	1,094



Gambar 4.8 Kurva Baku Naringenin

4.4.3 Hasil Pengujian Kelarutan Naringenin dalam Kokristal

Pengujian kelarutan dilakukan untuk mengetahui perbedaan kelarutan antara naringenin murni, kokristal naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation*, dan kokristal naringenin-asam adipat metode *slurry*. Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali replikasi dan pengambilan sampel dilakukan pada jam ke-6 (waktu kelarutan jenuh naringenin). Hasil uji kelarutan jenuh naringenin dapat dilihat pada Lampiran 4.17. Sampel selanjutnya diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum naringenin. Data absorbansi yang diperoleh selanjutnya dimasukkan dalam persamaan regresi, sehingga diperoleh hasil kelarutan naringenin dalam satuan mg/L. Perhitungan uji kelarutan kokristal dapat dilihat pada Lampiran 4.18.

Hasil pengujian menunjukkan rata-rata kelarutan naringenin murni, yaitu sebesar $1,741 \pm 0,035$ mg/L, kokristal naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation* sebesar $9,463 \pm 0,299$ mg/L, dan kokristal naringenin-asam adipat metode *slurry* sebesar $6,532 \pm 0,200$ mg/L. Berdasarkan hasil tersebut, diketahui bahwa terjadi peningkatan kelarutan dalam pembentukan kokristal. Metode *solvent evaporation* menghasilkan peningkatan kelarutan sebesar 5,435 kali, sedangkan metode *slurry* menghasilkan peningkatan sebesar 3,743 kali. Data hasil uji kelarutan dapat dilihat pada Tabel 4.6 dan Lampiran 4.19.

Tabel 4.6 Hasil uji kelarutan

Replikasi	Kelarutan (mg/L)		
	Naringenin	Kokristal Naringenin-Asam Adipat <i>Solvent Evaporation</i>	Kokristal Naringenin-Asam Adipat <i>Slurry</i>
1	1,754	9,374	6,262
2	1,701	9,148	6,741
3	1,767	9,866	6,594
Rata-rata $\pm$ SD	1,741 $\pm$ 0,035	9,463 $\pm$ 0,299	6,532 $\pm$ 0,200

Analisis statistik menggunakan *software* SPSS 22.0 for windows selanjutnya dilakukan untuk mengetahui perbedaan signifikan hasil uji kelarutan pada sampel naringenin murni, kokristal naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation*, dan kokristal naringenin-asam adipat metode *slurry*. Analisis statistik

diawali dengan uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* karena sampel yang diuji kurang dari 50 sampel. Hasil uji normalitas pada seluruh sampel menunjukkan nilai signifikansi $p > 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa data terdistribusi normal. Setelah itu, dilakukan uji homogenitas yang menunjukkan nilai signifikansi seluruh sampel, yaitu $p > 0,05$ yang berarti data seluruh sampel homogen. Data yang homogen memenuhi syarat uji ANOVA, sehingga dilakukan uji *one way* ANOVA untuk melihat apakah ada perbedaan signifikan pada seluruh sampel. Pada uji *one way* ANOVA didapatkan nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$), sehingga menunjukkan terdapat perbedaan signifikan pada sampel uji. Sampel yang berbeda signifikan dapat diketahui dengan melakukan uji lanjutan, yaitu uji *post hoc* (LSD). Hasil uji *post hoc* (LSD) seluruh sampel menunjukkan nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$), yang berarti sampel berbeda secara signifikan (Wicaksono dkk., 2017). Hasil analisis uji statistika kelarutan dapat dilihat pada Lampiran 4.20.

Berdasarkan hasil uji *post hoc* (LSD), terdapat perbedaan signifikan antara kelarutan naringenin murni dan kelarutan kokristal naringenin-asam adipat (*solvent evaporation* dan *slurry*). Hal tersebut disebabkan oleh pembentukan kokristal mengakibatkan pembentukan fase kristalin baru yang dibuktikan dengan adanya perbedaan pola difraksi pada analisis PXRD antara kokristal dengan komponen murninya. Fase kristalin tersebut mengakibatkan perubahan susunan kisi sehingga energi kisi juga ikut berubah yang ditandai dengan adanya perubahan titik lebur kokristal dengan komponen murninya pada analisis DSC. Energi kisi merupakan energi yang diperlukan untuk memutus ikatan antar molekul suatu senyawa. Perubahan energi kisi pada kokristal terjadi karena fase kristalin baru terbentuk melalui ikatan hidrogen yang dibuktikan dengan adanya pergeseran bilangan gelombang antara kokristal dan komponen murninya pada analisis FTIR. Perubahan energi kisi menjadikan kelarutan kokristal lebih tinggi dibandingkan naringenin murni. Selain itu, perubahan kelarutan juga disebabkan oleh peningkatan afinitas bahan aktif terhadap pelarut. Pada kokristal, afinitas bahan aktif terhadap pelarut lebih tinggi dibandingkan naringenin murni karena adanya pembentukan ikatan hidrogen yang mempermudah pelarutan kokristal oleh air (H_2O) berdasarkan prinsip *like dissolve like*, sehingga kelarutan naringenin dalam

kokristal meningkat (Banik dkk., 2016). Keberhasilan pembentukan kokristal juga ditandai dengan hasil analisis SEM yang menunjukkan bentuk morfologi kokristal yang berbeda dibandingkan dengan bentuk komponen murninya (Akhtar dkk., 2018).

Hasil analisis *post hoc* (LSD) juga memberikan perbedaan signifikan pada kelarutan kokristal naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation* dan kokristal naringenin-asam adipat metode *slurry*. Kokristal dengan metode *solvent evaporation* menghasilkan kelarutan yang lebih tinggi signifikan daripada kokristal dengan metode *slurry*. Hal ini dapat terjadi karena perbedaan mekanisme pembentukan kokristal yang disebabkan oleh perbedaan jumlah pelarut yang digunakan. Pada metode *solvent evaporation*, menggunakan jumlah pelarut yang dapat melarutkan bahan aktif dan koformer secara sempurna. Hal ini dapat mengakibatkan kedua komponen berada dalam bentuk molekulnya, sehingga potensi interaksi antar molekul untuk membentuk ikatan hidrogen semakin besar (Wathoni dkk., 2022). Sementara itu, pada metode *slurry* menggunakan sedikit pelarut yang dapat melarutkan koformer secara sempurna, namun bahan aktif hanya larut sebagian. Adanya komponen yang tidak larut tersebut menyebabkan berkurangnya potensi interaksi antar molekul untuk membentuk ikatan hidrogen yang menjadi dasar pembentukan kokristal (Rusdin dkk., 2024). Hal tersebut dapat dilihat pada hasil analisis SEM yang menunjukkan banyaknya bentuk komponen murni pada kokristal metode *slurry* dibandingkan kokristal metode *solvent evaporation*. Oleh karena itu, peningkatan kelarutan kokristal naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation* lebih tinggi dibandingkan metode *slurry*.

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilaksanakan, maka dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Perbedaan metode pembentukan kokristal (*solvent evaporation* dan *slurry*) menyebabkan perbedaan hasil karakterisasi analisis PXRD, DSC, FTIR, dan SEM antara kokristal dan komponen murninya yang menandakan bahwa pembentukan kokristal berhasil dilakukan. Selain itu, kedua metode tersebut (*solvent evaporation* dan *slurry*) menghasilkan kokristal dengan karakteristik yang berbeda, sehingga menyebabkan perbedaan fase padat yang terbentuk.
2. Perbedaan metode pembentukan kokristal (*solvent evaporation* dan *slurry*) menyebabkan perbedaan yang signifikan pada kelarutan naringenin. Pembentukan kokristal naringenin-asam adipat dengan metode *solvent evaporation* meningkatkan kelarutan naringenin sebesar 5,435 kali. Hasil ini lebih besar daripada kokristal naringenin-asam adipat metode *slurry* yang memberikan peningkatan kelarutan sebesar 3,743 kali. Perbedaan peningkatan kelarutan yang dihasilkan disebabkan oleh perbedaan kokristal yang terbentuk.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, maka disarankan kepada peneliti selanjutnya untuk melakukan optimasi rasio stoikiometri dan optimasi metode *solvent evaporation* dan *slurry* dalam pembentukan kokristal naringenin-asam adipat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, A., Mutmainnah, M., & Wikantyasning, E. R. 2022. Cocrystals of cefixime with nicotinamide: improved solubility, dissolution, and permeability. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 394-400.
- Aitipamula, S. dan V. R. Vangala. 2017. X-ray crystallography and its role in understanding the physicochemical properties of pharmaceutical cocrystals. *Journal of the Indian Institute of Science*. 97(2):227-243.
- Akhtar, K., S. A. Khan, S. B. Khan, dan A. M. Asiri. 2018. Scanning electron microscopy: Principle and applications in nanomaterials characterization. *Handbook of materials characterization* (pp. 113-145). Cham: Springer International Publishing.
- Al-Kelani, M. dan N. Buthelezi. 2024. Advancements in medical research: exploring fourier transform infrared (ftir) spectroscopy for tissue, cell, and hair sample analysis. *Skin Research and Technology*. 30(6):13733.
- Arafah, A., M. U. Rehman, T. M. Mir, A. F. Wali, R. Ali, W. Qamar, R. Khan, A. Ahmad, S. S. Aga, S. Alqahtani, dan N. M. Almatroudi. 2020. Multi-therapeutic potential of naringenin (4',5,7-trihydroxyflavonone): experimental evidence and mechanisms. *Plants*. 9(12):1784.
- Banik, M., S. P. Gopi, S. Ganguly, dan G. R. Desiraju. 2016. Cocrystal and salt forms of furosemide: solubility and diffusion variations. *Crystal Growth and Design*. 16(9):5418–5428.
- Barikah, K. Z., R. Nawatila, A. N. Winantari, S. Siswodihardjo, dan D. Setyawan. 2020. Karakterisasi kokristal asiklovir-nikotinamida yang dibuat dengan tiga metode kokristalisasi. *SCIENTIA : Jurnal Farmasi Dan Kesehatan*. 10(2):166.
- Barikah, K. Z., Y. Wicaksono, B. Wisudyaningsih. 2024. Quercetin-glycolic acid cocrystalization using solvent evaporation and slurry methods. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 11(3): 305-312.
- Biscaia, I. F. B., P. R. Oliveira, S. N. Gomes, dan L. S. Bernardi. 2021. Obtaining cocrystals by reaction crystallization method: pharmaceutical applications. *Pharmaceutics*. 13(6):898.
- Buscarini, A., M. J. Zaworotko, C. R. M. O. Matos, F. Grepioni, L. Contini, D. Capsoni, V. Friuli, L. Maggi, dan G. Bruni. 2024. Pimozide and adipic acid: a

new multicomponent crystalline entity for improved pharmaceutical behavior. *Molecules*. 29(23):5610.

Butreddy, A., S. Sarabu, S. Bandari, N. Dumpa, F. Zhang, dan M. A. Repka. 2020. Polymer-assisted aripiprazole-adipic acid cocrystals produced by hot melt extrusion techniques. *Crystal Growth and Design*. 20(7):4335-4345.

Cordenonsi, L. M., R. M. Sponchiado, J. R. Bandeira, R. C. V. Santos, R. P. Raffin, dan E. E. S. Schapoval. 2020. Polymeric nanoparticles loaded naringin and naringenin: effect of solvent, characterization, photodegradation and stability studies. *Drug Analytical Research*. 4(2):64-71.

Cui, W., Z. He, Y. Zhang, Q. Fan, dan N. Feng. 2019. Naringenin cocrystals prepared by solution crystallization method for improving bioavailability and anti-hyperlipidemia effects. *AAPS: PharmSciTech*. 20(115):1–12.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2020. *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.

Dhibar, M., S. Chakraborty, S. Basak, P. Pattanayak, T. Chatterjee, B. Ghosh, M. Raafat, dan M. A. S. Abourehab. 2023. Critical analysis and optimization of stoichiometric ratio of drug-coformer on cocrystal design: molecular docking, in vitro and in vivo assessment. *Pharmaceuticals*. 16(2):1–25.

Douroumis, D., S. A. Ross, dan A. Nokhodchi. 2017. Advanced methodologies for cocrystal synthesis. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 117:178–195.

Fukte, S. R., M. P. Wagh, dan S. Rawat. 2014. Coformer selection: an important tool in cocrystal formation. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci*. 6(7):9-14.

Gaikwad, E. R., S. S. Khabade, T. B. Sutar, M. R. Bhat, dan S. Ambadas Payghan. (2017). Three-dimensional Hansen solubility parameters as predictors of miscibility in cocrystal formation. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*. 11(4):302-318.

Gaivoronskii, A. N., & Granzhan, V. A. 2005. Physicochemical studies of systems and processes solubility of adipic acid in organic solvents and water. In *Russian Journal of Applied Chemistry*. 78(3):403-407.

Haskins, M. M. dan M. J. Zaworotko. 2021. Screening and preparation of cocrystals: a comparative study of mechanochemistry vs slurry methods. *Crystal Growth and Design*. 21(7):4141–4150.

- Hollarek, D., H. Schopmans, J. Östreicher, J. Teufel, B. Cao, A. Alwen, S. Schweidler, M. Singh, T. Kodalle, H. Hu, G. Heymans, M. Abdelsamie, A. Hardiagon, A. Wieczorek, S. Zhuk, R. Schwaiger, S. Siol, F. Coudert, M. Wolf, C. M. Sutter-Fella, B. Breitung, A. M. Hodge, T. Zhang, dan P. Friederich. 2025. OpXRD: open experimental powder x-ray diffraction database. *Advanced Intelligent Discovery*. 2500044.
- 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.
- Khandavilli, U. B. R., E. Skořepová, A. S. Sinha, B. R. Bhogala, N. M. Maguire, A. R. Maguire, dan S. E. Lawrence. 2018. Cocrystals and a salt of the bioactive flavonoid: naringenin. *Crystal Growth and Design*. 18(8):4571-4577.
- Kuril, A. K. 2024. Differential scanning calorimetry: a powerful and versatile tool for analyzing proteins and peptides. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 36(7):179-187.
- Lu, Z., H. Chen, J. Mo, X. Yuan, D. Wang, X. Zheng, dan W. Zhu. 2023. Cocrystal of phloretin with isoniazid: preparation, characterization, and evaluation. *RSC Advances*. 13(16):10914–10922.
- Lucas-Abellán, C., M. Pérez-Abril, J. Castillo, A. Serrano, M. T. Mercader, M. I. Fortea, J. A. Gabaldón, dan E. Núñez-Delicado. 2019. Effect of temperature, pH, β - and hp- β -cids on the solubility and stability of flavanones: naringenin and hesperetin. *LWT*. 108:233-239.
- MAO, Z., X. SUN, X. LUAN, Y. WANG, dan G. LIU. 2009. Measurement and correlation of solubilities of adipic acid in different solvents. *Chinese Journal of Chemical Engineering*. 17(3):473–477.
- Moseson, D. E., T. B. Tran, B. Karunakaran, R. Ambardekar, dan T. N. Hiew. 2024. Trends in amorphous solid dispersion drug products approved by the u.s. food and drug administration between 2012 and 2023. *International Journal of Pharmaceutics*. 10(7):100259.
- Nanda, A. 2017. Pharmaceutical cocrystals: an overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 79(6):858-871.
- Nugrahani, I. dan M. A. Jessica. 2021. Amino acids as the potential co-former for co-crystal development: a review. *Molecules*. 26(11):3279.

- Ntrivala, M. A. G., E. D. Balla, P. A. Klonos, A. Kyritsis, & D. N. Bikiaris. 2025. Synthesis and characterization of novel non-isocyanate polyurethanes derived from adipic acid: a comprehensive study. *Polymers*. 17(6).
- Permatasari, D., S. Ramadhani, dan I. Sopyan. 2016. Ko-kristal: teknik pembuatan ko-kristal. *Farmaka*. 14(4):98-115.
- Rusdin, A., A. Mohd Gazzali, N. Ain Thomas, S. Megantara, D. L. Aulifa, A. Budiman, dan M. Muchtaridi. 2024. Advancing drug delivery paradigms: polyvinyl pyrrolidone (PVP)- based amorphous solid dispersion for enhanced physicochemical properties and therapeutic efficacy. *Polymers*. 16(2):286.
- Saganowska, P. dan M. Wesolowski. 2018. DSC as a screening tool for rapid co-crystal detection in binary mixtures of benzodiazepines with co-formers. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 133(1):785-795.
- Salehi, B., P. V. T. Fokou, M. Sharifi-Rad, P. Zucca, R. Pezzani, N. Martins, dan J. Sharifi-Rad. 2019. The therapeutic potential of naringenin: a review of clinical trials. *Pharmaceuticals*. 12(1):11.
- Sarsambi, P. B., V. Choudhary, A. Joseph, & P. Gupta. 2024. Screening and formation thermodynamics of co-crystal: salicylic acid-benzamide co-crystal system case study. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 14(4).
- Singh, N., Amar Pal Singh, dan Ajeet Pal Singh. 2021. Solubility: an overview. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*. 7(4):166–171.
- Valente, P. A., S. I. Mota, A. Teixeira, E. Ferreiro, H. Sarmento, I. Cipriano, J. R. Campos, L. Rama, dan P. J. Oliveira. 2025. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy as a tool to characterize exercise and physical activity: a systematic review. *Sports Medicine*. 55(2):459-472.
- Wathoni, N., W. A. Sari, K. M. Elamin, A. F. A. Mohammed, dan I. Suharyani. 2022. A review of coformer utilization in multicomponent crystal formation. *Molecules*. 27(24):8693.
- Wicaksono, Y., D. Setyawan, dan Siswandono. 2017. Formation of ketoprofen-malonic acid cocrystal by solvent evaporation method. *Indonesian Journal of Chemistry*. 17(2):161–166.
- Xu, D., G. Q. Zhang, T. T. Zhang, B. Jin, dan C. Ma. 2020. Pharmacokinetic comparisons of naringenin and naringenin-nicotinamide cocrystal in rats by lc-ms/ms. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*. 2020(1):8364218.

- Xu, W., G. Huang, Z. Yang, Z. Deng, C. Zhou, J. A. Li, M. De Li, T. Hu, B. Z. Tang, dan D. L. Phillips. 2024. Nucleic-acid-base photofunctional cocrystal for information security and antimicrobial applications. *Nature Communications*. 15(1):2561.
- Yuliandra, Y., E. Zaini, S. Syofyan, W. Pratiwi, L. N. Putri, Y. S. Pratiwi, dan H. Arifin. 2018. Cocrystal of ibuprofen–nicotinamide: solid-state characterization and in vivo analgesic activity evaluation. *Scientia Pharmaceutica*. 86(2):23.
- Zambrano, P., M. Manrique-Moreno, K. Petit, J. R. Colina, M. Jemiola-Rzeminska, M. Suwalsky, dan K. Strzalka. 2024. Differential scanning calorimetry in drug-membrane interactions. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 709:149806.
- Zhang, P., R. Lin, G. Yang, J. Zhang, L. Zhou, dan T. Liu. 2013. Solubility of naringenin in ethanol and water mixtures. *Journal of Chemical and Engineering Data*. 58(9):2402-2404.

LAMPIRAN-LAMPIRAN

Lampiran 4.1 Sertifikat Analisis Bahan Aktif Naringenin



Certificate of Analysis

08/19/2025(JST)

TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO.,LTD.
T-PLUS Nihonbashi-Kodemmacho
16-12 Nihonbashi-Kodemmacho, Chuo-ku, Tokyo 103-0001, Japan

Exp. Date : Jul 22, 2027

Chemical Name: Naringenin

Product Number: N0072
CAS RN: 67604-48-2

Lot: I38HE

Tests	Results	Specifications
Appearance	Almost white powder	White to Light yellow to Light orange powder to crystal
Purity(HPLC)	98.7 area%	min. 93.0 area%
Purity(Neutralization titration)	99.6 %	min. 93.0 %

TCI Lot numbers are 4-5 characters in length. Characters listed after the first 4-5 characters are control numbers for internal purpose only.

The contents of the specifications are subject to change without advance notice. The specification values displayed here are the most up to date values. There may be cases where the product labels display a different specification, however, the product quality still meets the latest specification.

Customer Service:

TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD
E-mail: globalbusiness@TCIchemicals.com

Takuya Nishioka
Quality Assurance Department Manager

Lampiran 4.2 Sertifikat Analisis Koformer Asam Adipat



CERTIFICATE OF ANALYSIS

LOBA
Chemie
LABORATORY REAGENTS
& FINE CHEMICALS

ISO 9001-2015 CERTIFIED

Product Name : ADIPIC ACID 99% Extra Pure Confirms to IP, BP, USP/NF
 Lot No. : Sample COA Release Date : 07-May-2025
 Mol. Formula : C₆H₁₀O₄ Mol. Weight : 146.14
 Code No. : 00710 CAS No. : 124-04-9
 Mfg. Date : May-2025 Exp. Date : Apr-2030
 HAZ. / P.G. : - UN No. : -

Sr.	Tests	Specifications	Results
1	Appearance	White powder or crystalline powder	White crystalline powder
2	Assay (by titration)	99.0-101.0% (on dried substance)	100.12%
3	Assay (by HPLC; on dried basis)	98.0 -102.0%	101.62%
4	Solubility	Sparingly soluble in water, soluble in boiling water, freely soluble in ethanol (96 per cent) and in methanol, soluble in acetone	Passes test
5	Infrared spectrum	Conforms	Conforms
6	Identification as per USP	The retention time of the adipic acid peak of the Sample solution corresponds to that of the Standard solution, as obtained in the Assay	Complies
7	Melting point	151-154 °C	152.0 °C
8	Appearance of solution	Passes test	Passes test
9	Chloride (Cl)	Max 0.02%	0.01%
10	Nitrate (NO ₃)	Max 0.003%	0.0018%
11	Sulphate (SO ₄)	Max 0.05%	0.024%
12	Iron (Fe)	Max 0.001%	0.0001%
13	Heavy metal (as Pb)	Max 0.0001%	Not Detected
14	Loss on drying (1 g, 105°C, 3 hrs)	Max 0.2%	0.06%
15	Sulphated ash	Max 0.1%	0.087%
16	Related Substances	-	-
17	Individual impurity	Max 0.1%	Not Detected
18	Total impurities	Max 0.5%	Not Detected

Lampiran 4.3 Sertifikat Analisis Bahan Pelarut Etanol



Specification

1.00983.2500 Ethanol absolute for analysis EMSURE® ACS,ISO,Reag. Ph Eur

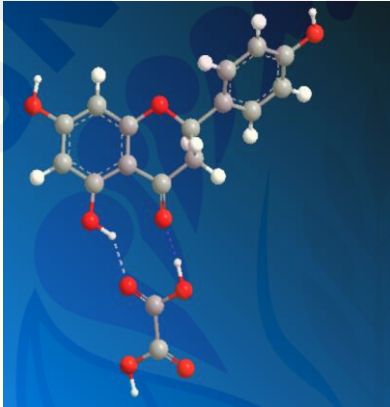
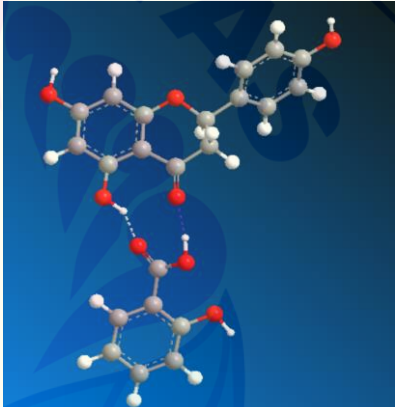
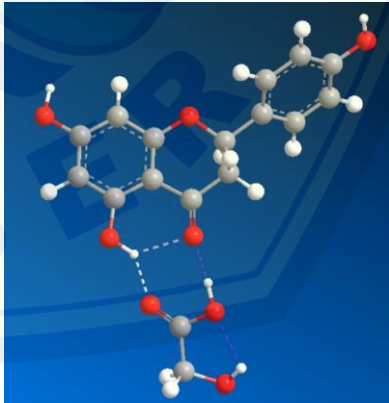
Specification		
Purity (GC)	≥ 99.9	%
Identity (IR)	conforms	
Appearance	conforms	
Color	≤ 10	Hazen
Solubility in water	conforms	
Acidity or alkalinity	≤ 30	ppm
Titration acid	≤ 0.0002	meq/g
Titration base	≤ 0.0002	meq/g
Density (d 20 °C/20 °C)	0.790 - 0.793	
UV absorption	conforms	
Aldehydes (as Acetaldehyd)	≤ 0.001	%
Fusel oils	conforms	
Substances reducing potassium permanganate (as O)	≤ 0.0002	%
Substances reducing permanganate (ACS)	conforms	
Carbonyl compounds (as CO)	≤ 0.003	%
Readily carbonizable substances	conforms	
Acetone, Isopropyl Alcohol (ACS)	conforms	
Acetone (GC)	≤ 0.001	%
Ethylmethylketone (GC)	≤ 0.02	%
Isoamyl alcohol (GC)	≤ 0.05	%
2-Propanol (GC)	≤ 0.01	%
Higher alcohols (GC)	≤ 0.01	%
Volatile impurities (GC) (Acetaldehyde and Acetal)	≤ 10	ppm
Volatile impurities (GC) (Benzene)	≤ 2	ppm
Volatile impurities (GC) (Methanol)	≤ 100	ppm
Volatile impurities (GC) (Total of other impurities)	≤ 300	ppm
Volatile impurities (GC) (disregard limit)	≤ 9	ppm
Chloride (Cl)	≤ 0.3	ppm
Nitrate (NO ₃)	≤ 0.3	ppm
Phosphate (PO ₄)	≤ 0.3	ppm
Sulfate (SO ₄)	≤ 0.3	ppm
Ag (Silver)	≤ 0.000002	%
Al (Aluminium)	≤ 0.00005	%
As (Arsenic)	≤ 0.000002	%
Au (Gold)	≤ 0.000002	%
Ba (Barium)	≤ 0.00001	%
Be (Beryllium)	≤ 0.000002	%
Bi (Bismuth)	≤ 0.000002	%
Ca (Calcium)	≤ 0.00005	%

Merck KGaA
Corporation with General Partners
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt, Germany

The life science business of Merck KGaA, Darmstadt, Germany operates as MilliporeSigma in the U.S. and Canada.

Page 1 of 2

Lampiran 4.4 Hasil Analisis Komputasi

Asam Adipat  Nilai: -35,7822 kcal/mol	Asam Tartrat  Nilai: 49,7537 kcal/mol
Asam Oksalat  Nilai: 50,7131 kcal/mol	Asam Salisilat  Nilai: 33,3598 kcal/mol
Asam Askorbat  Nilai: 85,2076 kcal/mol	Asam Glikolat  Nilai: 23,7273 kcal/mol

Asam Galat	Asam Aspartat
 Nilai: 3,0388 kcal/mol	 Nilai: 5,0925 kcal/mol
Asam Hipurat	Resorsinol
 Nilai: 37,1926 kcal/mol	 Nilai: 12,0499 kcal/mol

Lampiran 4.5 Hasil Perhitungan Penimbangan Preparasi Sampel

Perhitungan bobot naringenin dan asam adipat pada rasio 1:1 sebanyak 300 mg, yaitu:

- BM naringenin = 272,25 g/mol
- BM asam adipat = 146,14 g/mol
- Bobot naringenin = $\frac{272,25 \text{ g/mol}}{272,25 \text{ g/mol} + 146,14 \text{ g/mol}} \times 300 \text{ mg}$
= 195,213 mg
- Bobot asam adipat = $\frac{146,14 \text{ g/mol}}{272,25 \text{ g/mol} + 146,14 \text{ g/mol}} \times 300 \text{ mg}$
= 104,79 mg

Lampiran 4.6 Hasil Perhitungan Kelarutan Sampela. Metode *Solvent Evaporation*

- Kelarutan naringenin dalam etanol (kelarutan teoritis = 50 mg/mL)

$$\frac{195,213 \text{ mg}}{50 \text{ mg/mL}} \times 1 \text{ mL} = 3,9 \text{ mL}$$

- Kelarutan asam adipat dalam etanol (kelarutan teoritis = 120,6 mg/mL)

$$\frac{104,79 \text{ mg}}{120,6 \text{ mg/mL}} \times 1 \text{ mL} = 1,16 \text{ mL}$$

b. Metode *Slurry*

Kelarutan bahan dalam etanol hasil percobaan:

- Naringenin (50 mg/mL)

$$\frac{195,213 \text{ mg}}{50 \text{ mg/mL}} \times 1 \text{ mL} = 3,9 \text{ mL}$$

- Asam adipat (500 mg/mL)

$$\frac{104,79 \text{ mg}}{500 \text{ mg/mL}} \times 1 \text{ mL} = 0,21 \text{ mL}$$

- Dalam 1,5 mL etanol

- Sebanyak 0,21 mL etanol dapat melarutkan 104,79 mg asam adipat secara sempurna.
- Sebanyak 1,29 mL etanol dapat melarutkan 64,572 mg naringenin (33,077% dari jumlah naringenin yang digunakan)

Lampiran 4.7 Hasil Rendemen Kokristal Naringenin-Asam Adipata. Metode *Solvent Evaporation*

$$\begin{aligned} \% \text{ rendemen} &= \frac{(\text{cawan berisi kokristal} - \text{cawan kosong})}{300 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= \frac{(67,4161 - 67,1186)}{300 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= \frac{0,2975 \text{ g}}{300 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= \frac{297,5 \text{ mg}}{300 \text{ mg}} \times 100\% = 99,16\% \end{aligned}$$

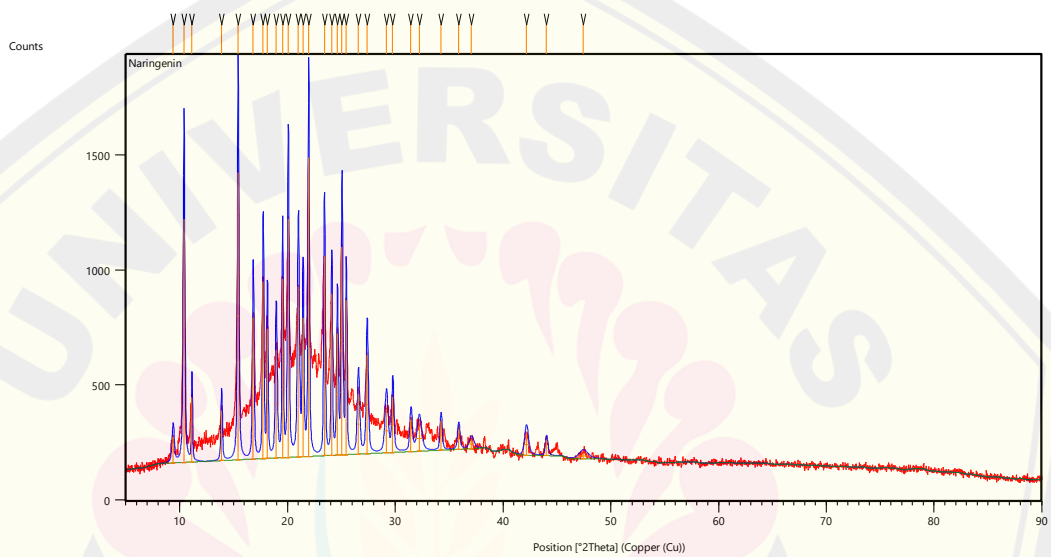
b. Metode *Slurry*

$$\% \text{ rendemen} = \frac{(\text{cawan berisi kokristal} - \text{cawan kosong})}{300 \text{ mg}} \times 100\%$$

$$\begin{aligned}
 &= \frac{(42,7459 - 42,4490)}{300 \text{ mg}} \times 100\% \\
 &= \frac{0,2969 \text{ g}}{300 \text{ mg}} \times 100 \% \\
 &= \frac{296,9 \text{ mg}}{300 \text{ mg}} \times 100 \% = 98,9\%
 \end{aligned}$$

Lampiran 4.8 Hasil Karakterisasi PXRD

a. Naringenin

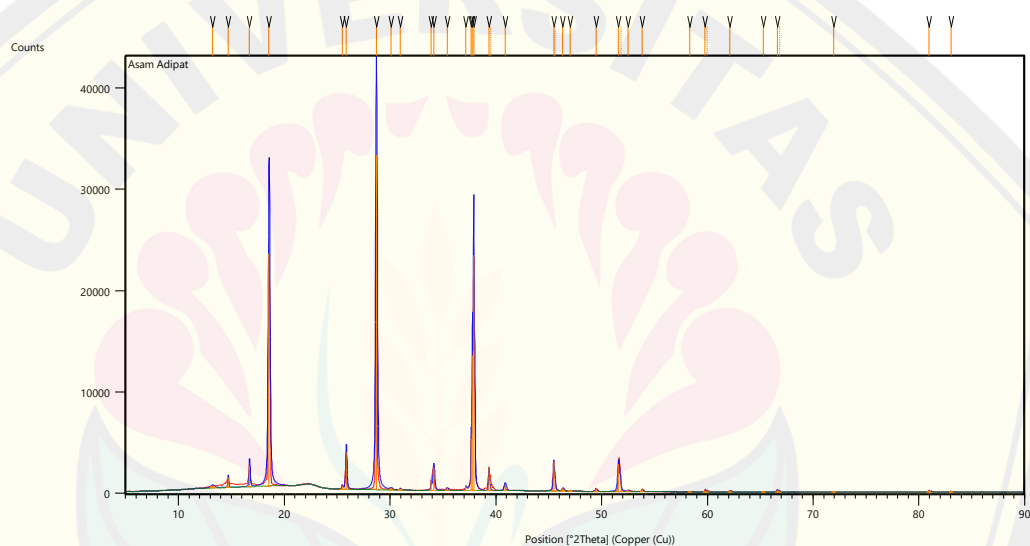


Peak List:

Pos. [°2Th.]	Height [cts]	FWHM Left [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
9.3921	114.10	0.2362	9.41660	8.78
10.3999	1059.24	0.1771	8.50624	81.47
11.1410	282.06	0.0984	7.94203	21.69
13.8824	217.57	0.1574	6.37926	16.74
15.4173	1250.76	0.1574	5.74743	96.20
16.8172	613.87	0.1574	5.27202	47.22
17.7408	770.62	0.1378	4.99961	59.27
18.1354	562.94	0.1181	4.89168	43.30
18.9526	469.51	0.1968	4.68257	36.11
19.5442	778.46	0.1181	4.54214	59.88
20.0688	1036.91	0.1574	4.42457	79.76
21.0036	740.80	0.1968	4.22973	56.98
21.4358	603.77	0.1574	4.14541	46.44
21.9581	1300.11	0.1378	4.04798	100.00
23.4227	869.20	0.1378	3.79807	66.86
24.1002	702.41	0.1181	3.69281	54.03
24.6252	528.83	0.1574	3.61526	40.68
25.0489	903.49	0.1574	3.55506	69.49

25.4413	672.71	0.1181	3.50111	51.74
26.5780	262.36	0.2362	3.35390	20.18
27.3875	428.20	0.1968	3.25658	32.94
29.1734	190.89	0.3149	3.06116	14.68
29.7595	239.49	0.1968	3.00219	18.42
31.4505	137.92	0.2362	2.84453	10.61
32.2228	108.47	0.4723	2.77810	8.34
34.2328	126.74	0.1968	2.61944	9.75
35.8714	88.33	0.2362	2.50345	6.79
37.0656	39.05	0.4723	2.42550	3.00
42.1571	94.39	0.3936	2.14359	7.26
44.0237	68.16	0.2362	2.05694	5.24
47.4194	27.25	0.9446	1.91726	2.10

b. Asam Adipat

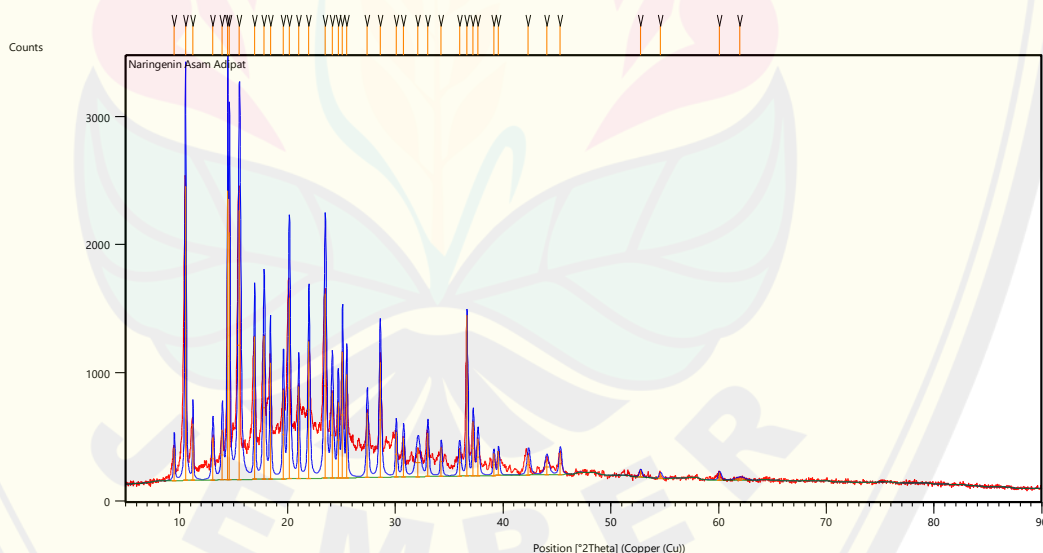


Peak List:

Pos. [°2Th.]	Height [cts]	FWHM Left [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
13.2094	211.77	0.4723	6.70274	0.64
14.7004	992.89	0.0787	6.02605	3.00
16.7193	2118.69	0.0984	5.30267	6.41
18.5625	22925.19	0.1771	4.78008	69.36
25.4752	346.94	0.0984	3.49653	1.05
25.8551	3637.39	0.1181	3.44601	11.01
28.7015	33050.43	0.1574	3.11040	100.00
30.0940	131.47	0.2362	2.96958	0.40
30.9832	136.11	0.1181	2.88635	0.41
33.8904	1023.50	0.0590	2.64512	3.10
34.1312	2269.19	0.1378	2.62700	6.87
35.4153	333.65	0.0787	2.53464	1.01
37.1685	405.22	0.0590	2.41902	1.23
37.6807	5078.02	0.0720	2.38532	15.36
37.7951	13366.46	0.0720	2.37837	40.44

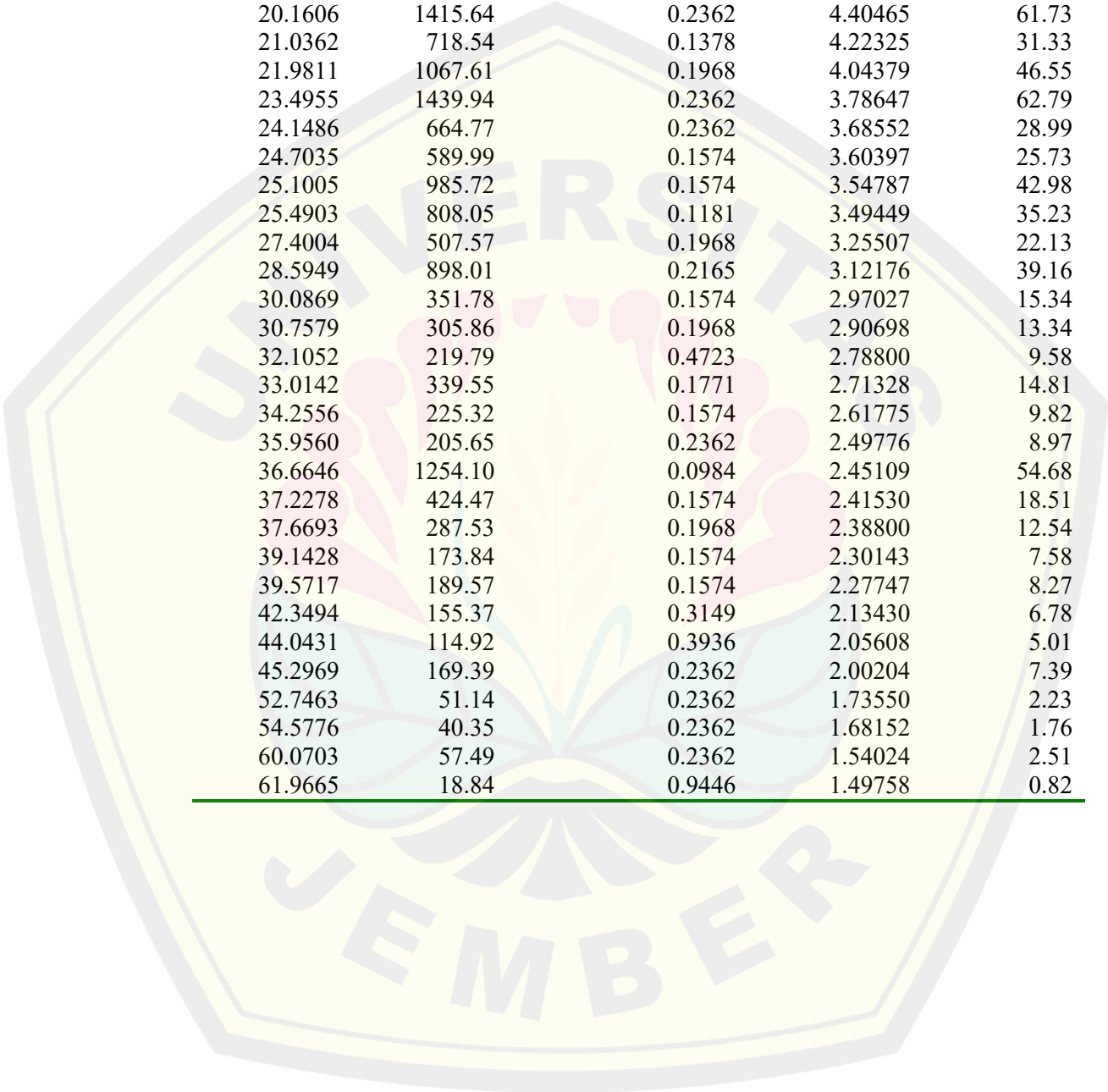
37.9166	23228.46	0.0984	2.37299	70.28
39.3555	2339.55	0.0720	2.28759	7.08
39.4908	1583.77	0.0720	2.28573	4.79
40.8734	635.97	0.1920	2.20607	1.92
45.4803	2912.19	0.1200	1.99274	8.81
45.6136	1325.26	0.0720	1.99217	4.01
46.3353	298.00	0.1680	1.95794	0.90
47.0481	53.18	0.2880	1.92993	0.16
49.4708	311.34	0.1200	1.84093	0.94
51.6002	2726.51	0.1920	1.76986	8.25
51.8228	1455.67	0.0720	1.76716	4.40
52.5021	157.57	0.1200	1.74156	0.48
53.8377	280.35	0.0960	1.70146	0.85
58.3135	41.06	0.2880	1.58107	0.12
59.7880	262.78	0.0720	1.54555	0.80
59.9553	191.92	0.0720	1.54547	0.58
62.1007	155.80	0.0960	1.49343	0.47
65.3010	23.28	0.2880	1.42777	0.07
66.6181	248.05	0.1680	1.40270	0.75
66.8167	117.41	0.0960	1.40249	0.36
71.9537	45.98	0.2400	1.31124	0.14
80.9409	199.86	0.0960	1.18680	0.60
83.0293	128.81	0.0960	1.16217	0.39

c. Kokristal Naringenin-Asam Adipat Rasio 1:1 Metode *Solvent Evaporation*

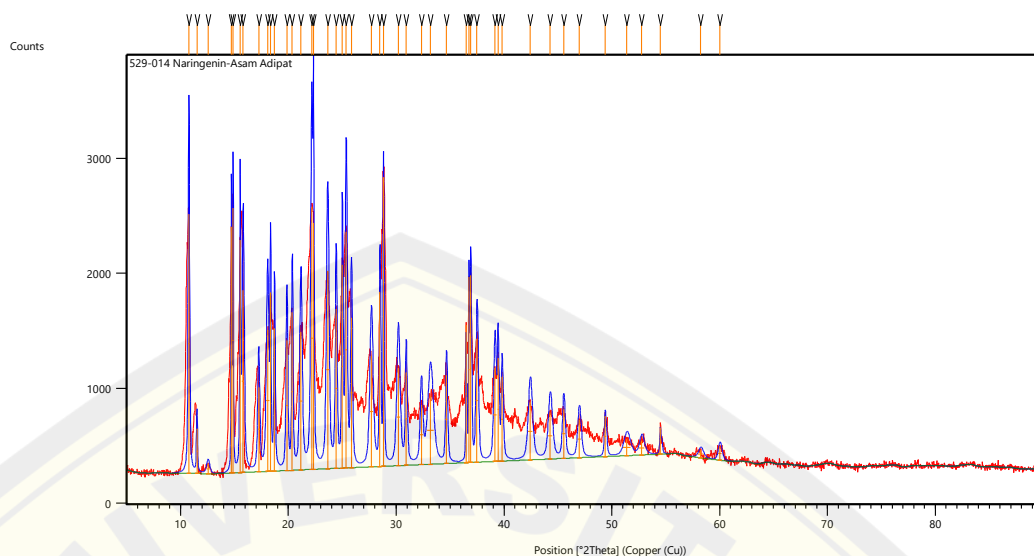


Peak List:

Pos. [$^{\circ}2\text{Th.}$]	Height [cts]	FWHM Left [$^{\circ}2\text{Th.}$]	d-spacing [$\text{\AA}$]	Rel. Int. [%]
9.4979	256.18	0.1378	9.31196	11.17
10.5400	2293.34	0.1378	8.39352	100.00
11.2305	440.36	0.0984	7.87891	19.20
13.0876	333.11	0.2362	6.76481	14.52



13.9539	390.04	0.1968	6.34671	17.01
14.4576	2254.35	0.1181	6.12671	98.30
14.6173	1930.50	0.1181	6.06013	84.18
15.5399	2099.60	0.2755	5.70236	91.55
16.9472	1116.13	0.1181	5.23189	48.67
17.8254	1119.40	0.2165	4.97606	48.81
18.4151	908.69	0.1378	4.81802	39.62
19.6155	693.01	0.1574	4.52579	30.22
20.1606	1415.64	0.2362	4.40465	61.73
21.0362	718.54	0.1378	4.22325	31.33
21.9811	1067.61	0.1968	4.04379	46.55
23.4955	1439.94	0.2362	3.78647	62.79
24.1486	664.77	0.2362	3.68552	28.99
24.7035	589.99	0.1574	3.60397	25.73
25.1005	985.72	0.1574	3.54787	42.98
25.4903	808.05	0.1181	3.49449	35.23
27.4004	507.57	0.1968	3.25507	22.13
28.5949	898.01	0.2165	3.12176	39.16
30.0869	351.78	0.1574	2.97027	15.34
30.7579	305.86	0.1968	2.90698	13.34
32.1052	219.79	0.4723	2.78800	9.58
33.0142	339.55	0.1771	2.71328	14.81
34.2556	225.32	0.1574	2.61775	9.82
35.9560	205.65	0.2362	2.49776	8.97
36.6646	1254.10	0.0984	2.45109	54.68
37.2278	424.47	0.1574	2.41530	18.51
37.6693	287.53	0.1968	2.38800	12.54
39.1428	173.84	0.1574	2.30143	7.58
39.5717	189.57	0.1574	2.27747	8.27
42.3494	155.37	0.3149	2.13430	6.78
44.0431	114.92	0.3936	2.05608	5.01
45.2969	169.39	0.2362	2.00204	7.39
52.7463	51.14	0.2362	1.73550	2.23
54.5776	40.35	0.2362	1.68152	1.76
60.0703	57.49	0.2362	1.54024	2.51
61.9665	18.84	0.9446	1.49758	0.82

d. Kokristal Naringenin-Asam Adipat Rasio 1:1 Metode *Slurry**Peak List:*

Pos. [°2Th.]	Height [cts]	FWHM Left [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
10.7663	2261.91	0.1515	8.21757	89.81
11.5166	389.48	0.1082	7.68386	15.47
12.5495	85.18	0.3464	7.05364	3.38
14.7120	2145.16	0.0649	6.02136	85.18
14.8597	2309.66	0.0649	5.96185	91.71
15.5243	2025.49	0.0866	5.70805	80.43
15.8055	1586.75	0.2165	5.60713	63.01
17.2417	738.54	0.2165	5.14316	29.33
18.0635	1233.18	0.2598	4.91101	48.97
18.3315	1559.95	0.0866	4.83980	61.94
18.7077	1244.69	0.1299	4.74331	49.42
19.8527	1133.43	0.1732	4.47226	45.01
20.3512	1378.81	0.1299	4.36383	54.75
21.1579	1201.86	0.2598	4.19923	47.72
22.1575	2285.71	0.2165	4.01200	90.76
22.3235	2147.97	0.0866	3.98254	85.29
23.6338	1722.43	0.2598	3.76462	68.39
24.4202	1390.85	0.1732	3.64514	55.23
24.9992	1772.76	0.1299	3.56201	70.39
25.3558	2059.62	0.1732	3.51273	81.78
25.8396	1307.31	0.1732	3.44805	51.91
27.6864	966.55	0.3464	3.22210	38.38
28.4890	1520.88	0.1299	3.13312	60.39
28.8217	2518.43	0.0866	3.09771	100.00
30.1851	852.90	0.3464	2.96083	33.87
30.9180	809.79	0.1732	2.89229	32.15
32.3283	518.48	0.2598	2.76927	20.59
33.1667	595.36	0.6061	2.70116	23.64

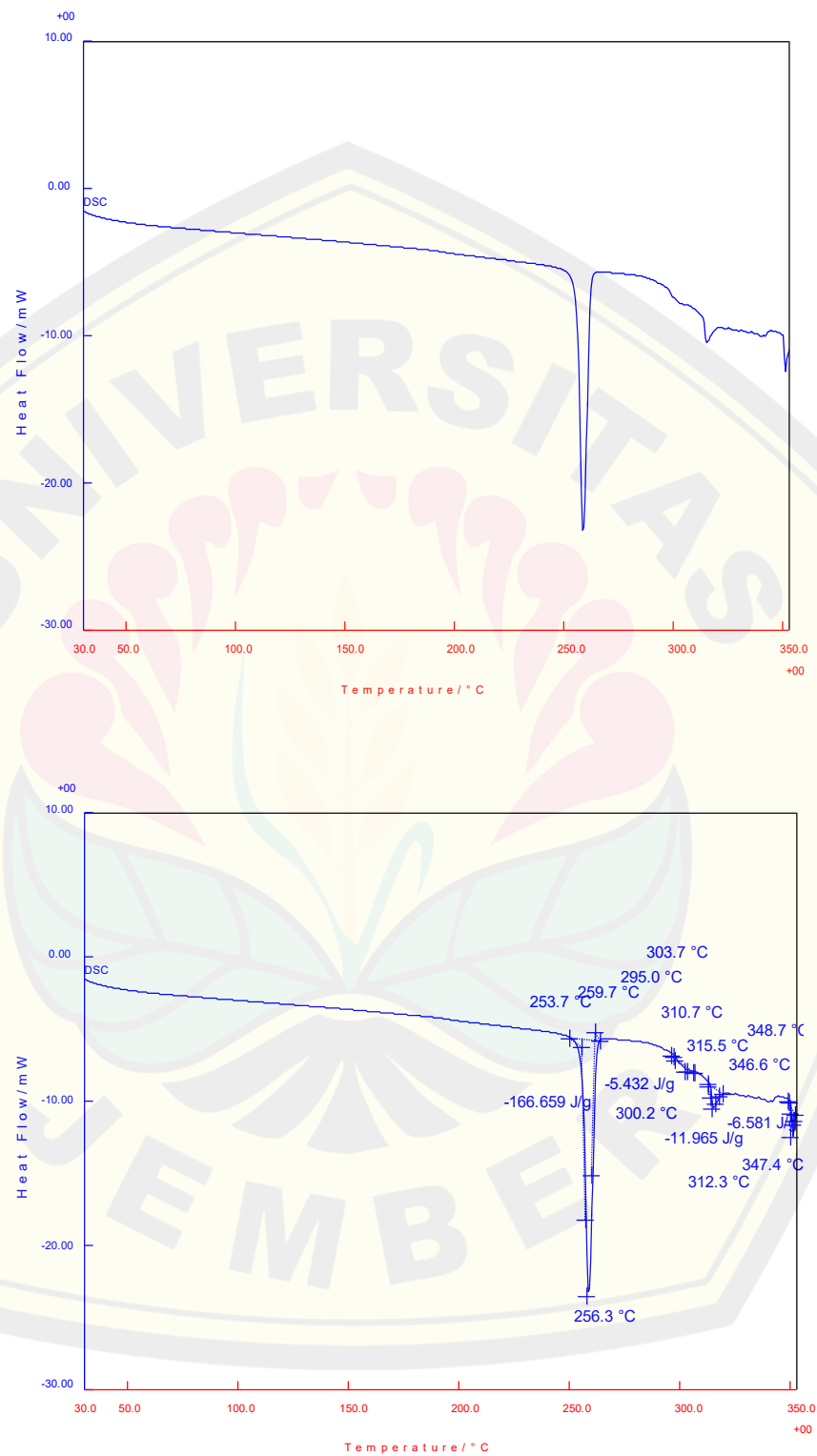
34.6555	769.11	0.1732	2.58845	30.54
36.4851	1202.01	0.0649	2.46274	47.73
36.7587	1619.30	0.0792	2.44301	64.30
36.9216	1632.83	0.0866	2.43462	64.84
37.4862	1073.77	0.2165	2.39924	42.64
39.1467	815.59	0.2598	2.30121	32.38
39.4421	899.58	0.1299	2.28466	35.72
39.8124	734.77	0.1732	2.26426	29.18
42.4203	504.03	0.4330	2.13090	20.01
44.2683	404.31	0.4330	2.04614	16.05
45.5228	425.32	0.2598	1.99263	16.89
46.9683	330.34	0.3464	1.93462	13.12
49.3790	355.07	0.1732	1.84567	14.10
51.3829	142.68	0.6927	1.77830	5.67
52.7602	123.60	0.5196	1.73508	4.91
54.5035	231.49	0.1299	1.68363	9.19
58.2266	68.33	0.5196	1.58454	2.71
60.0011	122.42	0.3464	1.54185	4.86

Lampiran 4.9 Data Literatur PXRD

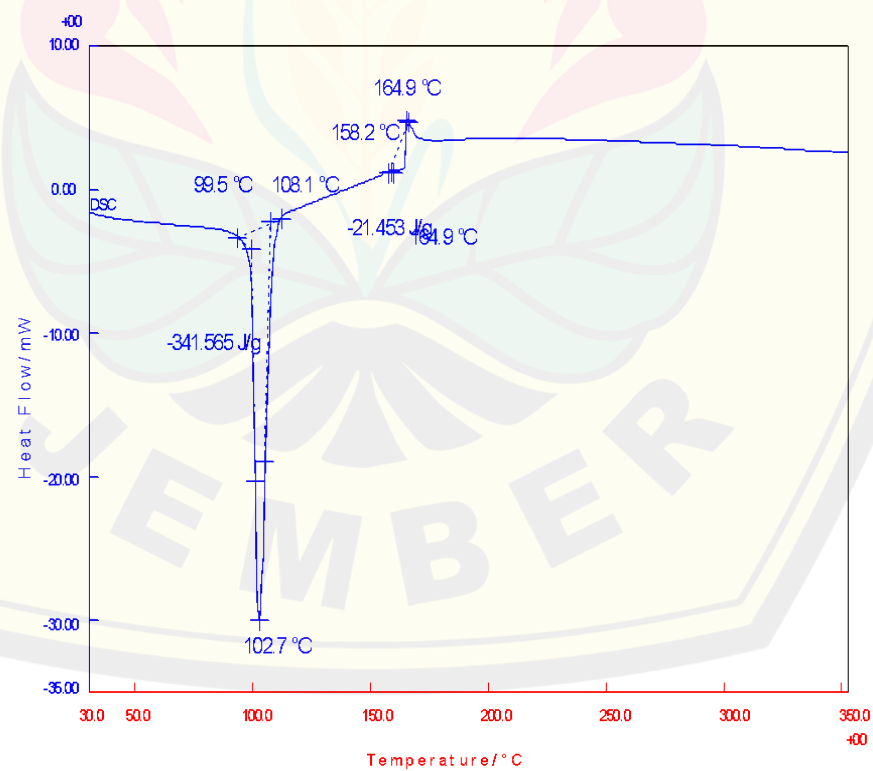
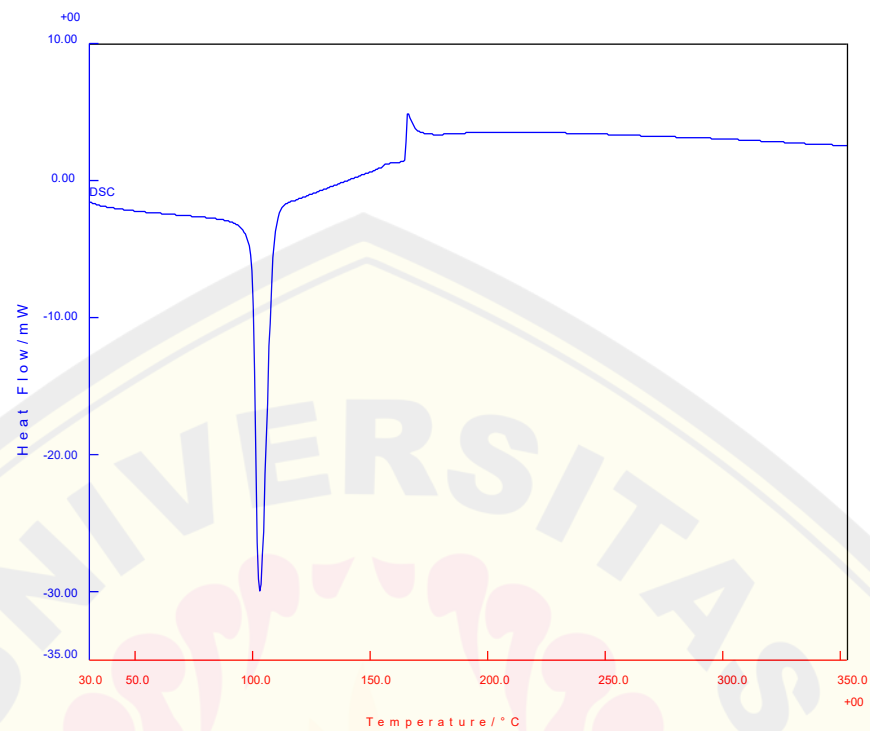
Naringenin	Asam Adipat
10,89°	20,42°
15,91°	26,18°
17,33°	29,51°
20,02°	36,03°
22,41°	

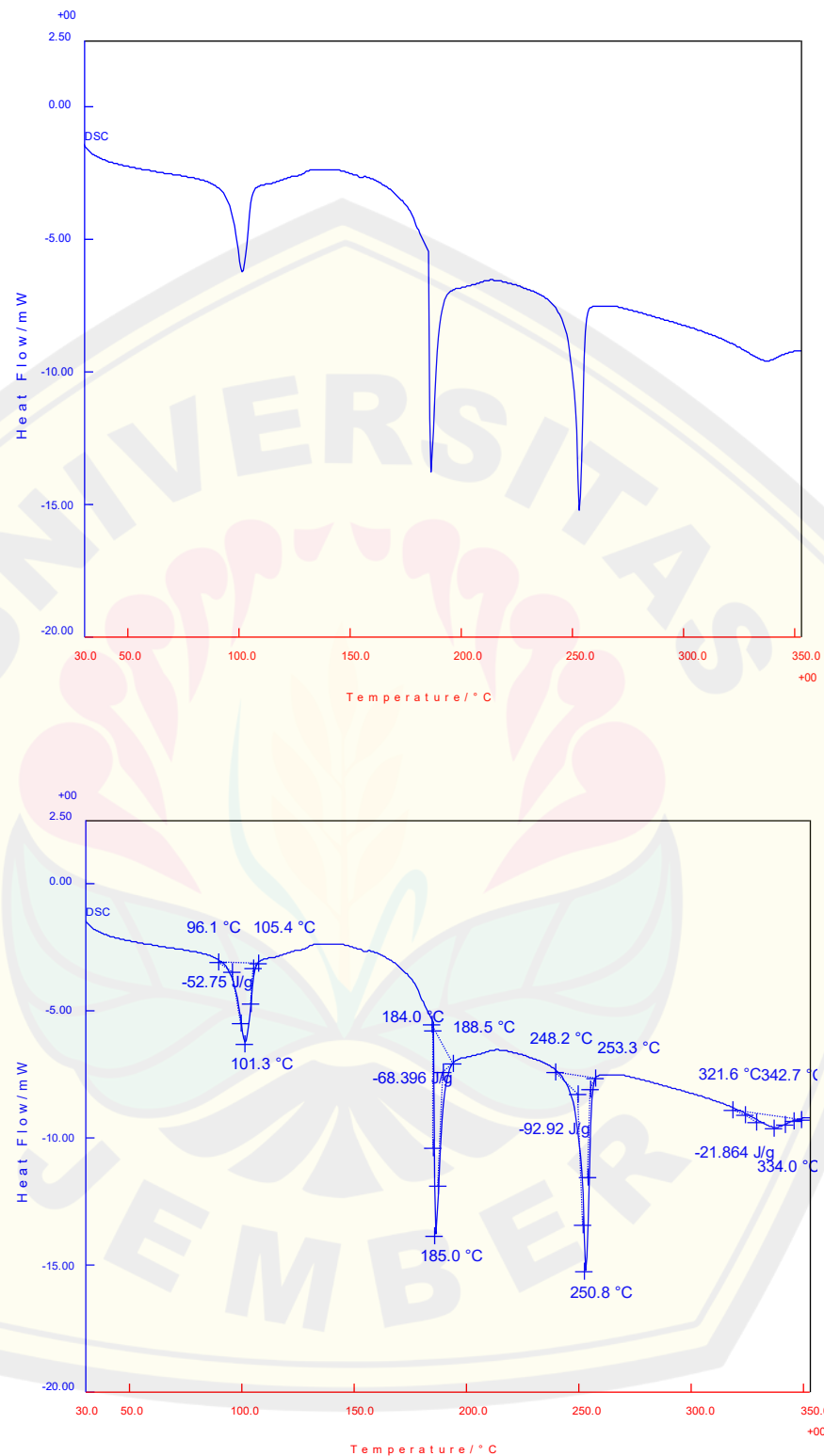
Lampiran 4.10 Hasil Karakterisasi DSC

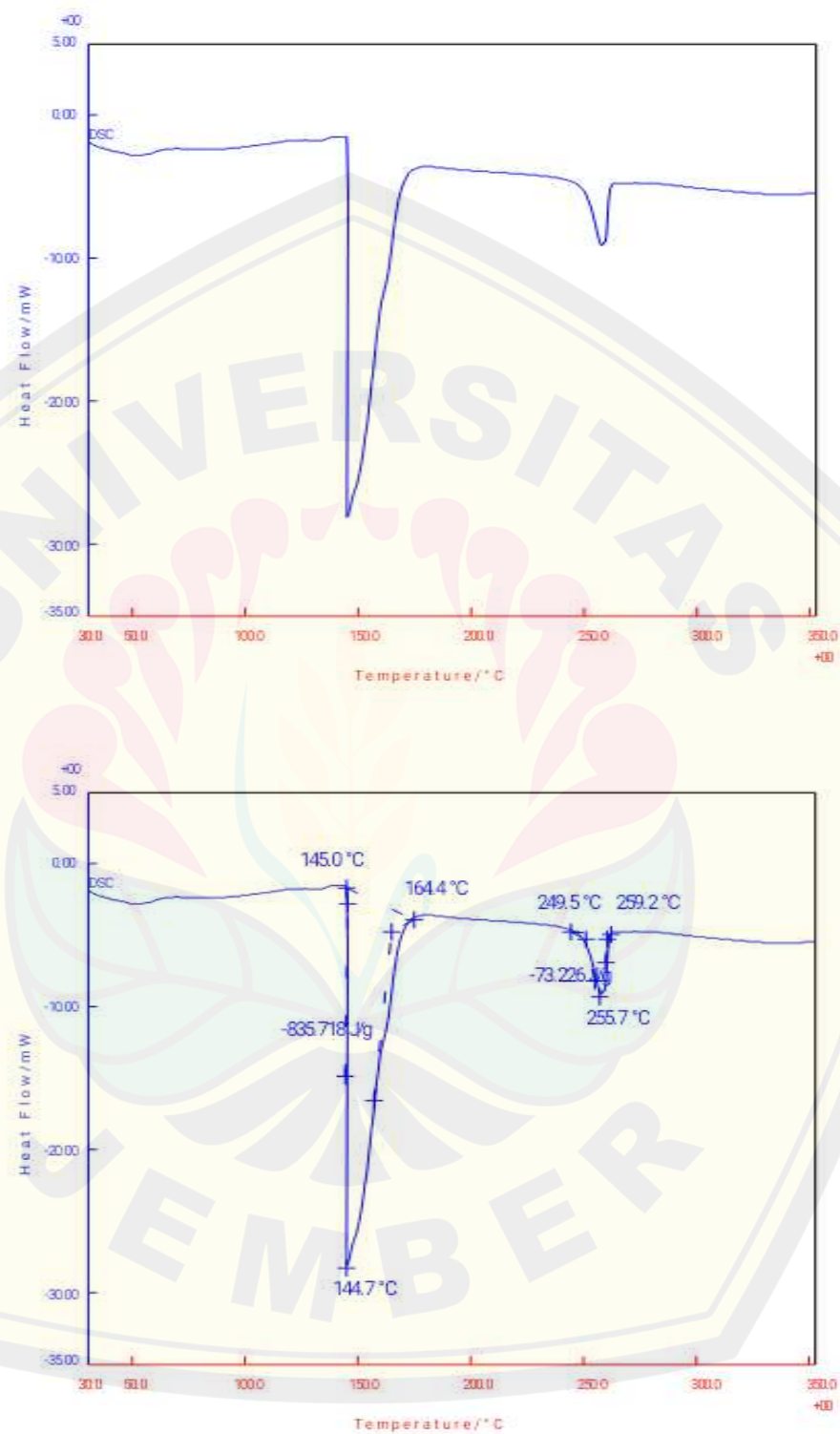
a. Naringenin



b. Asam Adipat

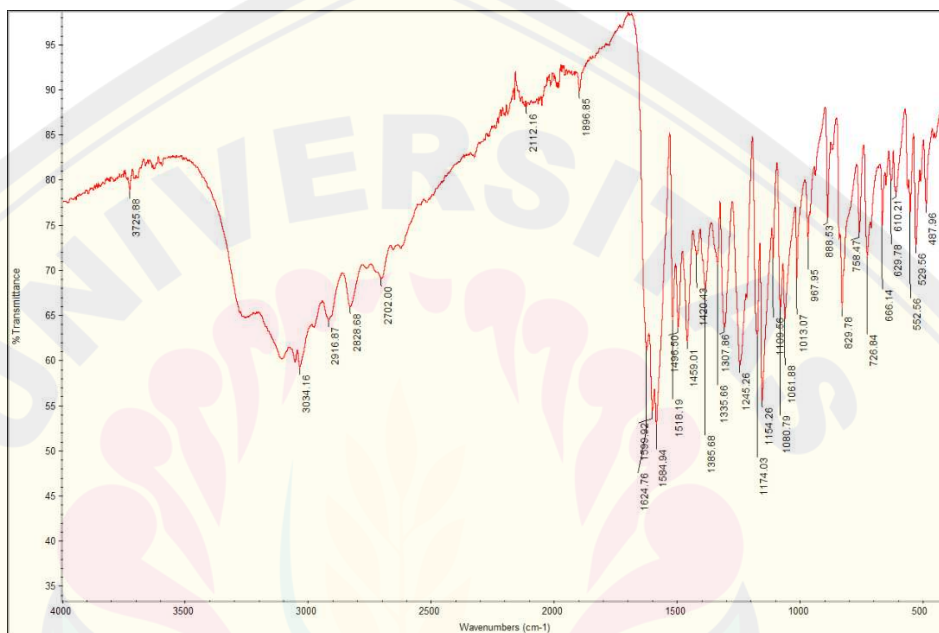
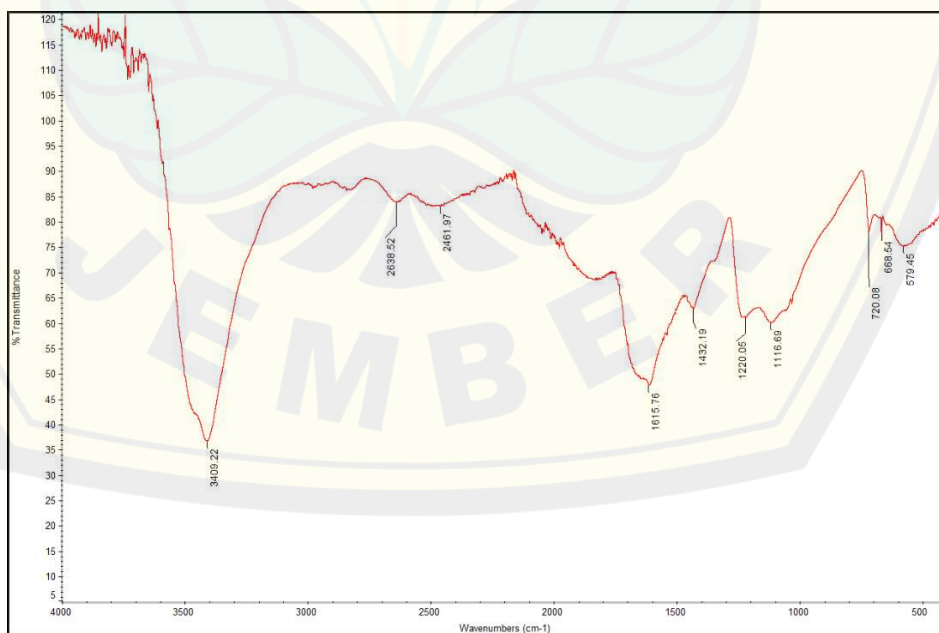


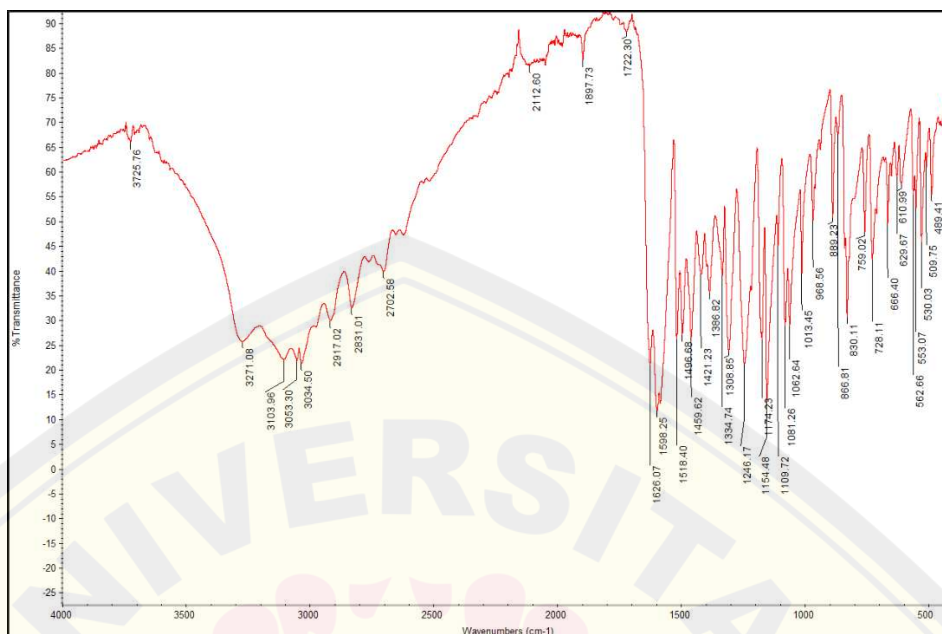
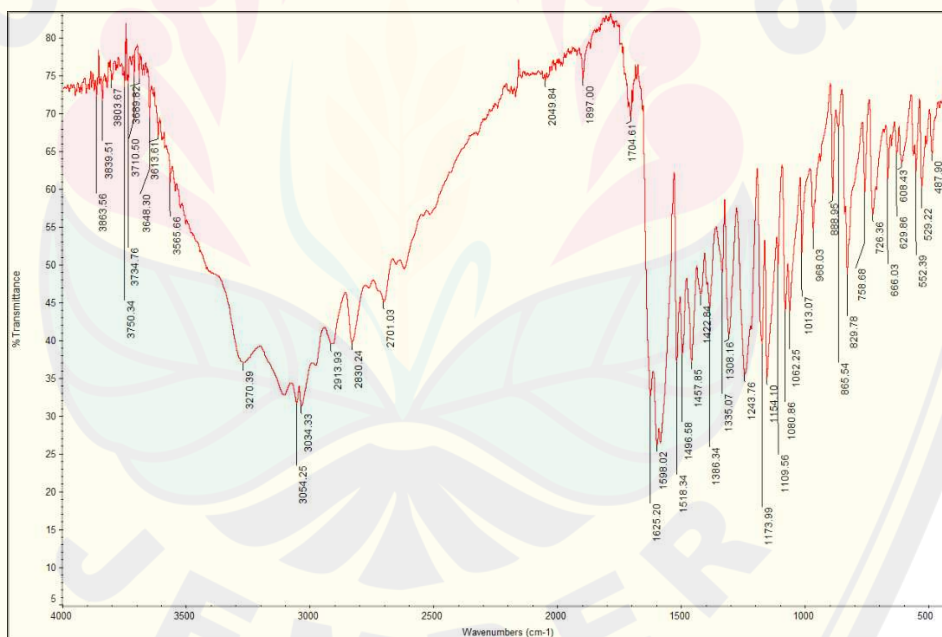
c. Kokristal Naringenin-Asam Adipat Rasio 1:1 Metode *Solvent Evaporation*

d. Kokristal Naringenin-Asam Adipat Rasio 1:1 Metode *Slurry*

Lampiran 4.11 Data Literatur DSC

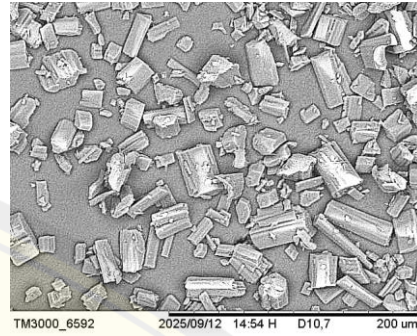
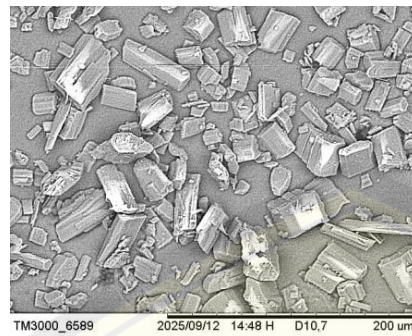
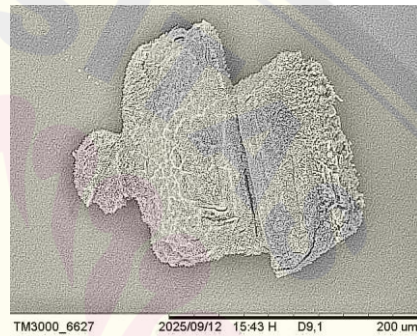
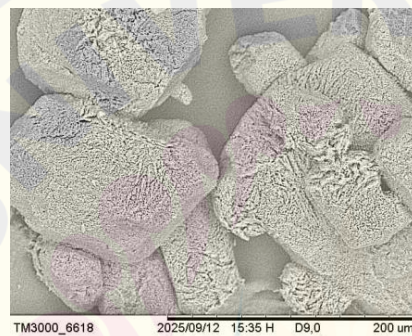
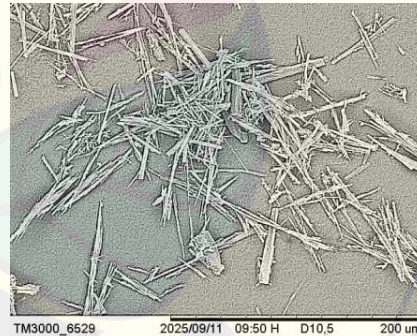
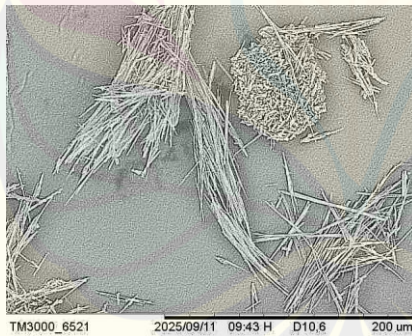
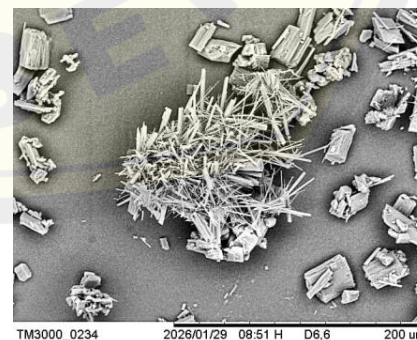
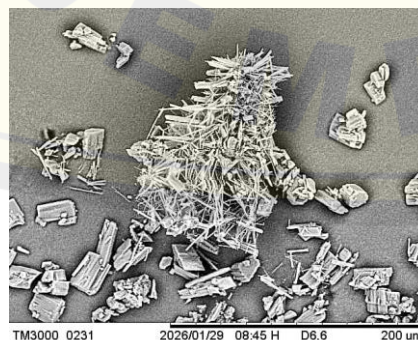
Sampel	Titik Leleh (°C)
Naringenin	252,4°C
Asam Adipat	107,0°C

Lampiran 4.12 Hasil Karakterisasi FTIR**a. Naringenin****b. Asam Adipat**

c. Kokristal Naringenin-Asam Adipat Rasio 1:1 Metode *Solvent Evaporation*d. Kokristal Naringenin-Asam Adipat Rasio 1:1 Metode *Slurry*

Lampiran 4.13 Data Literatur FTIR

Gugus Fungsi	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)
O-H fenolik	3035
O-H karboksilat	3500-2500
C=O karbonil	1628
C=O karboksilat	1684,9

Lampiran 4.14 Hasil Karakterisasi SEM**a. Naringenin****b. Asam Adipat****c. Kokristal Naringenin-Asam Adipat Rasio 1:1 Metode *Solvent Evaporation*****d. Kokristal Naringenin-Asam Adipat Rasio 1:1 Metode *Slurry***

Lampiran 4.15 Perhitungan dan Data Hasil *Scanning* Panjang Gelombang

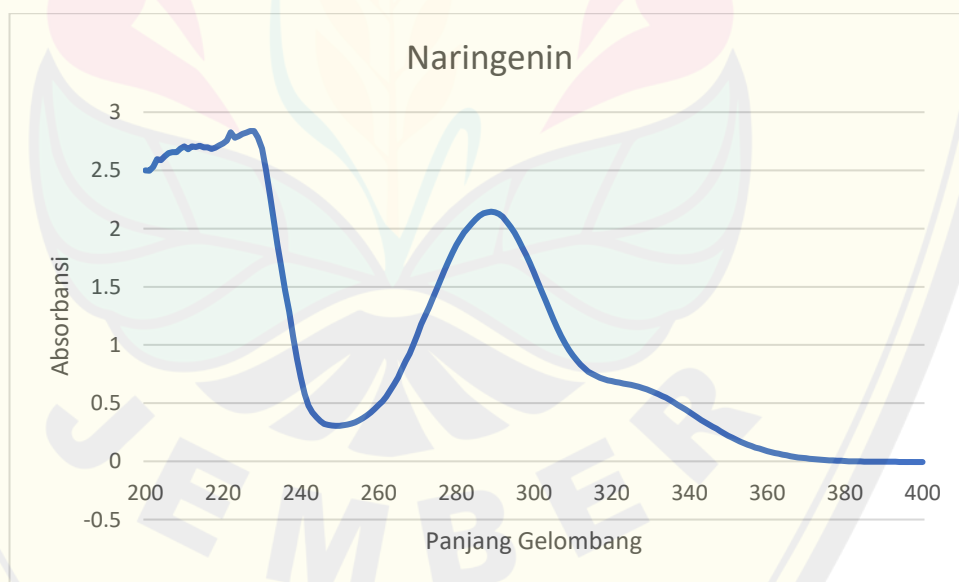
a. Naringenin

- $\frac{25 \text{ mg}}{25 \text{ mL}} \times 1.000 = 1.000 \text{ ppm}$
- $\frac{0,25 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 1.000 \text{ ppm} = 25 \text{ ppm}$

Dibuat larutan baku induk 1.000 ppm dengan melarutkan 25 mg naringenin dengan etanol *pro analysis* dalam labu ukur 25 mL. Selanjutnya, larutan baku induk dipipet sebanyak 0,25 mL ke dalam labu ukur 10 mL dan ditambahkan aquadest sampai tanda batas, sehingga diperoleh larutan baku kerja 25 ppm. Berikut merupakan data dan kurva hasil scanning naringenin pada panjang gelombang 200–400 nm:

200	2,500	250	0,306	300	1,624	350	0,22
201	2,496	251	0,311	301	1,537	351	0,204
202	2,531	252	0,317	302	1,457	352	0,188
203	2,597	253	0,325	303	1,381	353	0,171
204	2,589	254	0,336	304	1,301	354	0,157
205	2,62	255	0,351	305	1,222	355	0,143
206	2,648	256	0,371	306	1,147	356	0,131
207	2,658	257	0,394	307	1,077	357	0,119
208	2,658	258	0,42	308	1,012	358	0,109
209	2,687	259	0,452	309	0,958	359	0,099
210	2,705	260	0,485	310	0,911	360	0,088
211	2,682	261	0,514	311	0,868	361	0,079
212	2,707	262	0,555	312	0,83	362	0,071
213	2,702	263	0,607	313	0,799	363	0,065
214	2,713	264	0,661	314	0,77	364	0,058
215	2,699	265	0,721	315	0,75	365	0,051
216	2,697	266	0,794	316	0,735	366	0,044
217	2,685	267	0,863	317	0,719	367	0,039
218	2,694	268	0,925	318	0,707	368	0,034
219	2,715	269	1,003	319	0,697	369	0,029
220	2,73	270	1,086	320	0,689	370	0,027
221	2,756	271	1,177	321	0,683	371	0,021
222	2,828	272	1,253	322	0,676	372	0,018
223	2,781	273	1,326	323	0,669	373	0,016
224	2,793	274	1,406	324	0,663	374	0,013
225	2,814	275	1,482	325	0,656	375	0,01
226	2,825	276	1,563	326	0,649	376	0,008
227	2,837	277	1,643	327	0,64	377	0,007
228	2,838	278	1,716	328	0,63	378	0,006

229	2,784	279	1,792	329	0,619	379	0,004
230	2,688	280	1,858	330	0,606	380	0,002
231	2,507	281	1,914	331	0,592	381	0,001
232	2,303	282	1,965	332	0,577	382	0
233	2,083	283	2,005	333	0,562	383	-0,001
234	1,863	284	2,042	334	0,546	384	-0,001
235	1,669	285	2,08	335	0,527	385	-0,002
236	1,469	286	2,11	336	0,507	386	-0,003
237	1,285	287	2,131	337	0,485	387	-0,003
238	1,072	288	2,141	338	0,465	388	-0,003
239	0,882	289	2,146	339	0,445	389	-0,004
240	0,72	290	2,14	340	0,424	390	-0,003
241	0,581	291	2,126	341	0,402	391	-0,004
242	0,479	292	2,1	342	0,38	392	-0,004
243	0,42	293	2,06	343	0,356	393	-0,004
244	0,38	294	2,014	344	0,335	394	-0,005
245	0,346	295	1,963	345	0,317	395	-0,005
246	0,322	296	1,903	346	0,298	396	-0,006
247	0,312	297	1,837	347	0,279	397	-0,005
248	0,307	298	1,773	348	0,259	398	-0,006
249	0,306	299	1,703	349	0,238	399	-0,006
						400	-0,006



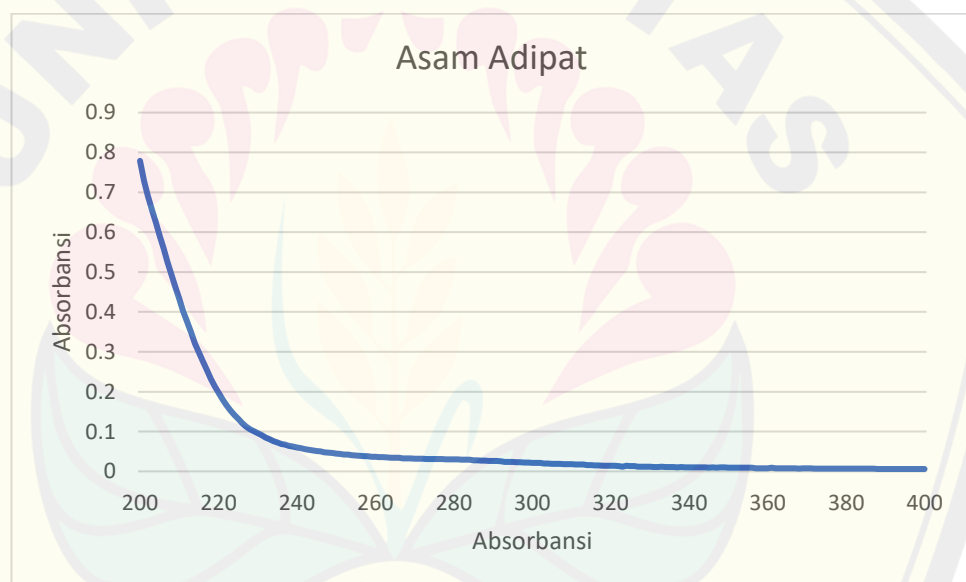
b. Asam Adipat

- $\frac{25 \text{ mg}}{25 \text{ mL}} \times 1.000 = 1.000 \text{ ppm}$
- $\frac{0,25 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 1.000 \text{ ppm} = 25 \text{ ppm}$

Dibuat larutan baku induk 1.000 ppm dengan melarutkan 25 mg asam adipat dengan etanol *pro analysis* dalam labu ukur 25 mL. Selanjutnya, larutan baku induk dipipet sebanyak 0,25 mL ke dalam labu ukur 10 mL dan ditambahkan aquadest sampai tanda batas, sehingga diperoleh larutan baku kerja 25 ppm. Berikut merupakan data dan kurva hasil scanning naringenin pada panjang gelombang 200-400 nm:

200	0,779	250	0,045	300	0,021	350	0,009
201	0,729	251	0,044	301	0,021	351	0,009
202	0,691	252	0,042	302	0,21	352	0,009
203	0,658	253	0,042	303	0,02	353	0,009
204	0,624	254	0,041	304	0,02	354	0,009
205	0,591	255	0,04	305	0,019	355	0,009
206	0,56	256	0,039	306	0,019	356	0,009
207	0,526	257	0,038	307	0,019	357	0,008
208	0,493	258	0,038	308	0,018	358	0,008
209	0,462	259	0,037	309	0,018	359	0,008
210	0,433	260	0,037	310	0,018	360	0,008
211	0,402	261	0,036	311	0,017	361	0,009
212	0,375	262	0,036	312	0,017	362	0,008
213	0,349	263	0,035	313	0,017	363	0,008
214	0,321	264	0,034	314	0,016	364	0,008
215	0,299	265	0,034	315	0,016	365	0,008
216	0,276	266	0,034	316	0,015	366	0,008
217	0,255	267	0,033	317	0,015	367	0,008
218	0,233	268	0,033	318	0,014	368	0,007
219	0,215	269	0,033	319	0,014	369	0,008
220	0,197	270	0,032	320	0,014	370	0,008
221	0,181	271	0,032	321	0,014	371	0,008
222	0,167	272	0,032	322	0,013	372	0,007
223	0,154	273	0,031	323	0,012	373	0,007
224	0,142	274	0,031	324	0,014	374	0,007
225	0,132	275	0,031	325	0,013	375	0,007
226	0,122	276	0,031	326	0,013	376	0,007
227	0,113	277	0,031	327	0,012	377	0,007
228	0,106	278	0,03	328	0,012	378	0,007
229	0,101	279	0,03	329	0,012	379	0,007
230	0,096	280	0,03	330	0,012	380	0,007
231	0,091	281	0,03	331	0,011	381	0,007
232	0,085	282	0,029	332	0,011	382	0,007
233	0,081	283	0,029	333	0,012	383	0,007
234	0,076	284	0,029	334	0,011	384	0,007
235	0,073	285	0,028	335	0,011	385	0,007

236	0,069	286	0,028	336	0,011	386	0,007
237	0,067	287	0,027	337	0,01	387	0,007
238	0,064	288	0,027	338	0,011	388	0,006
239	0,062	289	0,026	339	0,01	389	0,006
240	0,06	290	0,026	340	0,01	390	0,006
241	0,058	291	0,026	341	0,01	391	0,006
242	0,056	292	0,025	342	0,01	392	0,006
243	0,054	293	0,024	343	0,01	393	0,006
244	0,053	294	0,024	344	0,01	394	0,006
245	0,051	295	0,024	345	0,009	395	0,006
246	0,05	296	0,023	346	0,01	396	0,006
247	0,048	297	0,023	347	0,009	397	0,006
248	0,047	298	0,022	348	0,01	398	0,006
249	0,046	299	0,022	349	0,01	399	0,006
						400	0,006



Lampiran 4.16 Hasil Pengukuran Serapan Kurva Baku

Larutan baku induk 1.000 ppm dibuat dengan melarutkan 25 mg naringenin dengan etanol *pro analysis* dalam labu ukur 25 mL. Kemudian, diencerkan hingga konsentrasi 2, 4, 6, 8, 10, 12, dan 14 ppm.

a. 2 ppm

$$\frac{0,1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 1.000 = 2 \text{ ppm}$$

Larutan baku induk 1.000 ppm dipipet 100 μL ke dalam labu ukur 50 mL, lalu ditambahkan aquadest sampai tanda batas dan dihomogenkan.

b. 4 ppm

$$\frac{0,2 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 1.000 = 4 \text{ ppm}$$

Larutan baku induk 1.000 ppm dipipet 200 μL ke dalam labu ukur 50 mL, lalu ditambahkan aquadest sampai tanda batas dan dihomogenkan.

c. 6 ppm

$$\frac{0,3 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 1.000 = 6 \text{ ppm}$$

Larutan baku induk 1.000 ppm dipipet 300 μL ke dalam labu ukur 50 mL, lalu ditambahkan aquadest sampai tanda batas dan dihomogenkan.

d. 8 ppm

$$\frac{0,4 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 1.000 = 8 \text{ ppm}$$

Larutan baku induk 1.000 ppm dipipet 400 μL ke dalam labu ukur 50 mL, lalu ditambahkan aquadest sampai tanda batas dan dihomogenkan.

e. 10 ppm

$$\frac{0,5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 1.000 = 10 \text{ ppm}$$

Larutan baku induk 1.000 ppm dipipet 500 μL ke dalam labu ukur 50 mL, lalu ditambahkan aquadest sampai tanda batas dan dihomogenkan.

f. 12 ppm

$$\frac{0,6 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 1.000 = 12 \text{ ppm}$$

Larutan baku induk 1.000 ppm dipipet 600 μL ke dalam labu ukur 50 mL, lalu ditambahkan aquadest sampai tanda batas dan dihomogenkan.

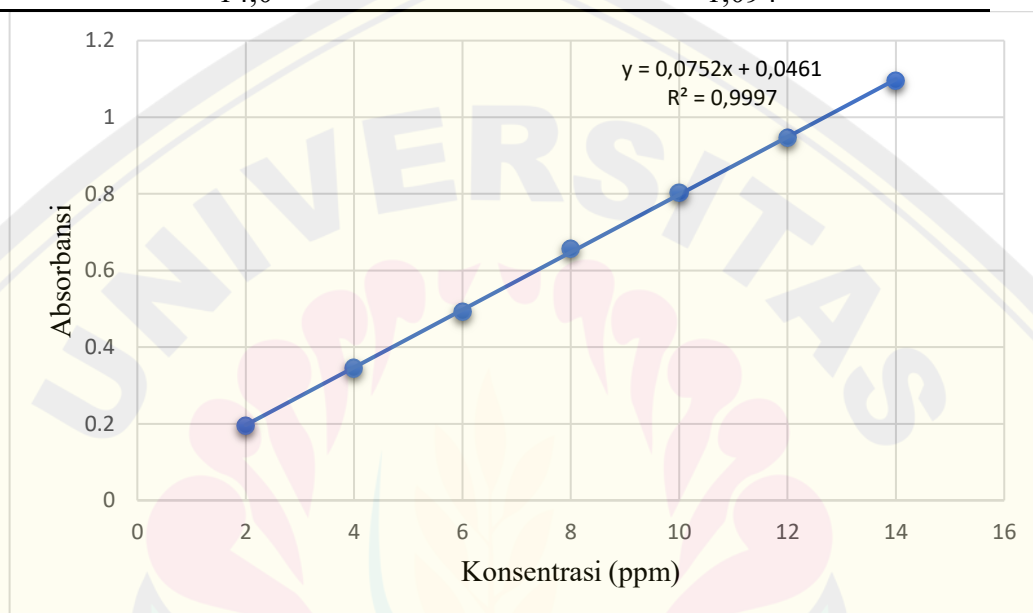
g. 14 ppm

$$\frac{0,7 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 1.000 = 14 \text{ ppm}$$

Larutan baku induk 1.000 ppm dipipet 700 μL ke dalam labu ukur 50 mL, lalu ditambahkan aquadest sampai tanda batas dan dihomogenkan.

Hasil absorbansi dan kurva baku naringenin, sebagai berikut:

Konsentrasi larutan baku (ppm)	Absorbansi
2,0	0,195
4,0	0,345
6,0	0,493
8,0	0,657
10,0	0,803
12,0	0,947
14,0	1,094



Lampiran 4.17 Hasil Uji Kelarutan Jenuh Naringenin

Uji kelarutan jenuh naringenin dilakukan dengan melarutkan 20 mg naringenin dalam 50 mL pelarut aquadest. Larutan diaduk dengan kecepatan 100 rpm pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, kemudian diambil setiap jam selama 6 jam. Hasil uji kelarutan jenuh naringenin, sebagai berikut:

Waktu (menit)	Absorbansi
60	0,115
120	0,121
180	0,159
240	0,205
300	0,174
360	0,179

Lampiran 4.18 Perhitungan Berat Kokristal untuk Uji Kelarutan

Ditimbang sejumlah kokristal yang mengandung 20 mg naringenin, yaitu sebagai berikut:

$$\frac{\text{Bobot kokristal}}{\text{Bobot naringenin}} \times 20 \text{ mg} = \frac{300 \text{ mg}}{195,213} \times 20 \text{ mg}$$

$$= 30,735 \text{ mg kokristal}$$

Lampiran 4.19 Hasil Uji Kelarutan

Uji kelarutan dilakukan dengan melarutkan kokristal (mengandung 20 mg naringenin) dalam 50 mL pelarut aquadest selama 6 jam. Nilai absorbansi (nilai y) yang dihasilkan kemudian dimasukkan kedalam persamaan kurva baku naringenin, sehingga diperoleh kadar kelarutannya (nilai x) sebagai berikut:

Sampel	Absorbansi	Kadar (mg/L)	Rata-rata	SD	RSD
Naringenin	0,178	1,754	1,741	0,035	1,22%
	0,174	1,701			
	0,179	1,767			
Koristal naringenin-asam adipat (solvent evaporation)	0,751	9,374	9,463	0,299	3,17%
	0,734	9,148			
	0,788	9,866			
Koristal naringenin-asam adipat (slurry)	0,517	6,262	6,532	0,200	2,80%
	0,553	6,741			
	0,542	6,594			

- Peningkatan kelarutan naringenin-asam adipat metode *solvent evaporation*:

$$\frac{9,325}{1,741} = 5,344 \text{ kali}$$

- Peningkatan kelarutan naringenin-asam adipat metode *slurry*:

$$\frac{6,532}{1,741} = 3,743 \text{ kali}$$

Lampiran 4.20 Hasil Uji Statistika Data Kelarutan

a. Uji Normalitas

Tests of Normality						
Sampel		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk	
		Statistic	df	Sig.	Statistic	Sig.
Kelarutan	NAR	.315	3	.	.891	.357
	NAR-ADP SE	.262	3	.	.956	.598
	NAR-ADP SL	.266	3	.	.953	.581

a. Lilliefors Significance Correction

b. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Kelarutan			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.565	2	6	.095

c. Uji *One-Way* ANOVA**ANOVA**

Kelarutan					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	91.176	2	45.588	697.023	.000
Within Groups	.392	6	.065		
Total	91.569	8			

d. Uji *Post Hoc* (LSD)

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Kelarutan

LSD

(I) Sampel	(J) Sampel	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
NAR	NAR-ADP SE	-7.722000*	.208813	.000	-8.23295	-7.21105
	NAR-ADP SL	-4.791667*	.208813	.000	-5.30261	-4.28072
NAR-ADP SE	NAR	7.722000*	.208813	.000	7.21105	8.23295
	NAR-ADP SL	2.930333*	.208813	.000	2.41939	3.44128
NAR-ADP SL	NAR	4.791667*	.208813	.000	4.28072	5.30261
	NAR-ADP SE	-2.930333*	.208813	.000	-3.44128	-2.41939