

**PEMBENTUKAN MULTIKOMPONEN KRISTAL FEBUXOSTAT
DAN SAKARIN**

SKRIPSI



Oleh :

LINDA PERMATA SARI

21110038

PROGRAM STUDI FARMASI PROGRAM SARJANA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA BARAT

PADANG

2025

**PEMBENTUKAN MULTIKOMPONEN KRISTAL FEBUXOSTAT
DAN SAKARIN**

Oleh :

LINDA PERMATA SARI

21110038



PROGRAM STUDI FARMASI PROGRAM SARJANA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA BARAT

PADANG

2025

HALAMAN PERSETUJUAN

Judul Skripsi : Pembentukan Multikomponen Kristal Febuxostat Dan Sakarin

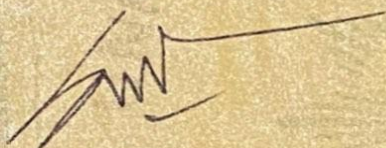
Nama : Linda Permata Sari

NIM : 21110038

Skripsi ini telah diuji dan dipertahankan didepan panitia sidang ujian akhir sarjana pada Program Studi Farmasi Program Sarjana Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat dan dinyatakan lulus pada, 28 Agustus 2025

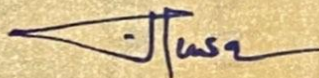
Disetujui oleh:

Pembimbing 1



Prof. Dr. Apt. Erizal Zaini, S. Si., M. Si
NIDN. 0010047304

Pembimbing 2



Apt. Isra Reslina S. Farm., M. Farm
NIDN. 0029048401

Mengetahui:

Dekan Fakultas Farmasi



Dedi Satria, S. Si., M. Eng., Ph.D
NIDN. 1030098002

Ketua Program Studi Farmasi Program
Sarjana



Apt. Ridha Elvina S. Farm., M. Farm
NIDN. 0328078701

RIWAYAT HIDUP

Penulis bernama Linda Permata Sari, anak terakhir dari pasangan Bapak Zuherman dan Ibu Titi Suryani. Penulis lahir di Sungai Bengkal pada tanggal 30 Mei 2003. Penulis memulai pendidikan di TK Pertiwi Sungai Bengkal. Pada tahun 2009, penulis melanjutkan pendidikan di SD Negeri 15 Sungai Bengkal. Setelah itu, penulis melanjutkan pendidikan ke SMP Negeri 05 Kab. Tebo, dan kemudian melanjutkan ke SMA Negeri 04 Kab. Tebo, yang diselesaikan pada tahun 2021. Pada tahun yang sama, penulis diterima sebagai mahasiswa Program Studi Farmasi Program Sarjana, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat. Selama menempuh pendidikan, penulis pernah mengikuti program Pertukaran Mahasiswa Merdeka di Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta. Selain itu, penulis juga aktif dalam organisasi Badan Eksekutif Mahasiswa Fakultas Farmasi. Penulis berhasil menyelesaikan skripsi dan memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada tahun 2025.

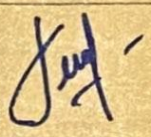
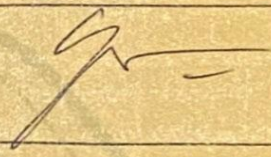
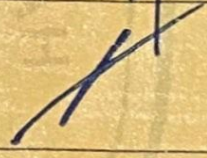


LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi ini telah dipertahankan di depan Pembahas Uji Komprehensif

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat

Tanggal : 28 Agustus 2025

No	Nama	Jabatan	Tanda Tangan
1	Dr. Femi Earnestly, M. Si	Ketua	
2	Prof. Dr. Erizal Zaini, S. Si., M. Si	Penguji 1	
3	Apt. Ridha Elvina, S. Farm., M. Farm	Penguji 2	
4	Dedi Satria, S. Si., M. Eng., Ph. D	Penguji 3	
5	Apt. Rida Rosa, S. Farm., M. Farm	Penguji 4	

HALAMAN PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Linda Permata Sari

NIM : 21110038

Judul Skripsi : Pembentukan Multikomponen Kristal Febuxostat Dan Sakarin

Dengan ini menyatakan

- Skripsi ini saya tulis merupakan hasil karya saya sendiri, terhindar dari unsur plagiarisme, dan data beserta seluruh isi skripsi tersebut adalah benar adanya.
- Saya menyerahkan hak cipta dari skripsi tersebut kepada Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat untuk dapat dimanfaatkan dalam kepentingan akademis.

Padang, 28 Agustus 2025



Linda Permata Sari

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Seluruh isi karya tulis ini, baik berupa teks, gambar, tabel, grafik, maupun informasi lainnya, dilindungi oleh Undang-undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta. Dilarang mengutip, menggandakan, mendistribusikan, menerbitkan dan menyebarkan sebagian atau seluruh isi karya ini dalam bentuk apapun dandengan cara apapun, baik secara elektronik maupun secara mekanik, tanpa izin tertulis dari penulis, kecuali untuk keperluan akademik dan referensi dengan menyebutkan sumber secara tepat dan benar.

HALAMAN MOTTO

“Sesungguhnya Allah tidak akan mengubah keadaan suatu kaum hingga mereka mengubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri”

(Qs. Ar-Ra’d: 11)



KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis ucapkan atas nikmat, Rahmat dan karunia-Nya yang telah Allah SWT limpahkan, Sehingga penulis bisa menyelesaikan proposal penelitian yang berjudul **“PEMBENTUKAN MULTIKOMPONEN KRISTAL FEBUXOSTAT DAN SAKARIN”**. Yang merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan program Pendidikan Sarjana Farmasi Di Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat Padang.

Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Bapak Dedi Satria, S. Si., M. Eng., Ph.D selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat yang ikut membantu dalam penulis dan memberikan saran kepada penulis selama penulis menyelesaikan skripsi ini.
2. Ibu Apt. Ridha Elvina S. Farm., M. Farm selaku Ketua Prodi S1 Farmasi Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat yang sudah membimbing penulis dengan penuh kesabaran dan memberikan ilmu yang sangat berguna bagi penulis.
3. Bapak Prof. Dr. Apt. Erizal Zaini. S. Si. M. Si., sebagai dosen pembimbing utama dan Ibu Apt. Isra Reslina, M. Farm sebagai dosen pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu untuk memberikan arahan, petunjuk, ilmu dan saran kepada penulis selama penulisan skripsi ini dengan penuh kesabaran dan perhatian kepada penulis.
4. Bapak/Ibu Dosen, Staf Karyawan dan Analis Laboratorium Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat.
5. Pertama dan teruma kepada superhero dan panutan, Ayahanda tercinta Zuherman, terima kasih selalu berjuang untuk kehidupan penulis, beliau memang tidak sempat merasakan pendidikan sampai bangku perkuliahan, namun beliau mampu mendidik penulis, memotivasi, memberikan dukungan dan semangat serta selalu mengajarkan kebaikan dalam hidup penulis sehingga penulis mampu menyelesaikan studinya sampai sarjana. Sehat selalu dan panjang umur karena bapak harus selalu ada disetiap perjuangan dan pencapaian hidup penulis.

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Seluruh isi karya tulis ini, baik berupa teks, gambar, tabel, grafik, maupun informasi lainnya, dilindungi oleh Undang-undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta. Dilarang mengutip, menggandakan, mendistribusikan, menerbitkan dan menyebarkan sebagian atau seluruh isi karya ini dalam bentuk apapun dandengan cara apapun, baik secara elektronik maupun secara mekanik, tanpa izin tertulis dari penulis, kecuali untuk keperluan akademik dan referensi dengan menyebutkan sumber secara tepat dan benar.

6. Pintu surgaku, ibunda tercinta Titi Suryani yang selalu menjadi penyemangat penulis dan menjadi sandaran terkuat dari kerasnya dunia. Yang tidak henti-hentinya memberikan kasih sayang dengan penuh cinta dan selalu memberikan motivasi yang luar biasa. Terima kasih untuk doa-doa yang selalu diberikan untuk penulis, terima kasih selalu berjuang untuk penulis, berkat doa serta dukungannya sehingga penulis bisa berada dititik ini. Sehat selalu dan panjang umur karena mak harus selalu ada disetiap perjuangan dan pencapaian hidup penulis.
7. Kepada kakak-kakak tersayang Dani Firmansyah, Dwi Ayu Sulasmi, Hernal Agustino, Dhea Putri Anwar Dan Lola Anggraini. Terima kasih atas kehangatan, canda dan semangat yang selalu kalian berikan. Kehadiran kalian membuat perjalanan saya terasa lebih berarti. Semoga kita senantiasa tumbuh dalam kebersamaan, saling mendukung, dan menjaga satu sama lain.
8. Ucapan terima kasih yang mendalam juga penulis persembahkan kepada Rizki Yovantri, sosok yang penuh dengan kesabaran dan ketulusan yang selalu hadir menemani setiap langkah dalam perjalanan ini. Yang selalu menemani penulis dari awal sampai akhir penulis menulis skripsi ini, ia tetap setia menjadi penyemangat, hadir bukan hanya dengan tenaga tetapi juga dengan dukungan penuh kesabaran, dan doa yang tak pernah putus. Di kala suasana hati tak menentu, ia mampu menjadi penenang; di kala penat dan lelah, ia hadir membawa hiburan; dan di kala hujan hingga panas dan terik matahari, ia senantiasa bersedia menemani. Terima kasih atas ketulusan, kehadiran, dan segala bentuk bantuan yang telah menjadi bagian penting dalam terselesaikannya skripsi ini. Terima kasih telah menjadi menjadi rumah tempatku kembali, yang mendengar keluh kesah tanpa lelah, dan cahaya yang menguatkan setiap langkah yang terasa rapuh ini.
9. Ucapan terimakasih penuh kasih juga penulis persembahkan untuk keponakan tersayang, Putri Naziha Nuraini, yang selalu menjadi cahaya kecil dalam setiap kepulangan. Tawa dan tingkah polosmu adalah penghibur sejati, penghapus lelah setelah perjalanan panjang. Meski tidak selalu bersama karena jarak yang memisahkan, namun setiap pertemuan saat liburan penulis dan liburan mu yang selalu menyempatkan untuk datang mengunjungi penulis selama berada di perantauan menjelma menjadi momen paling hangat yang selalu penulis tunggu. Kehadiranmu

membuat rumah terasa lebih hidup, hati penulis kembali ringan dan semangat kembali tumbuh.

10. Ucapan terima kasih juga penulis persembahkan kepada sahabat terbaik sejak penulis berada di bangku SMP, Intan Dwi Cahyani, Amanda Puspita Sari, Ripi Vania Adha Rinjani, Sarah Nur Izzati, Gibran Riwanda, Adi Saputra, dan Rudi Setiawan. Tempat keluh kesah dibagikan dan semangat disulam bersama. Meski langkah membawa kami ke kota yang berbeda, tetapi kalian tetap menjadi penguat yang selalu hadir di garis terdepan.
11. Ucapan terima kasih juga penulis persembahkan kepada sahabat terbaik Rahmadani Putri dan Cantikc Lesisky, yang telah menjadi bagian penting dalam perjalanan sejak semester 3 hingga akhir. Terima kasih atas setiap kebersamaan, doa, semangat dan tawa yang kalian berikan. Kehadiran kalian bukan hanya menemani masa kuliah, tetapi juga menjadi sumber kekuatan di saat lelah, penguat di saat ragu, dan pengingat bahwa setiap perjuangan akan indah bila dijalani bersama.
12. Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada satu sosok yang selama ini diam-diam berjuang tanpa henti, melawan dirinya sendiri yang *introvert*, pemalu, dan selalu *insecure* atau merasa kurang pada diri sendiri, seorang perempuan sederhana dengan impian tinggi, yang telah dengan sabar dan teguh hati melewati setiap fase perjuangan dalam menempuh pendidikan Sarjana Farmasi. Terima kasih kepada penulis skripsi ini yaitu diriku sendiri, Linda Permata Sari. Anak terakhir dari empat bersaudara yang baru saja berusia 22 tahun yang dikenal keras kepala dan tidak banyak bicara. Terima kasih telah bertahan sejauh ini, dan terus berjalan melewati segala tantangan yang semesta berikan. Terima kasih karena tetap berani menjadi dirimu sendiri, walaupun sering diremehkan. Aku bangga atas setiap langkah kecil yang kau ambil, walau terkadang harapanmu tidak sesuai dengan apa yang semesta berikan. Jangan pernah lelah untuk tetap berusaha, rayakan apapun dalam dirimu. Aku berdoa, semoga langkah kaki kecilmu selalu diperkuat, dikelilingi oleh orang-orang yang baik, tulus dan hebat, serta mimpimu satu persatu akan terjawab.
13. Teman seperjuangan Farmasi Angkatan 2021 yang telah mendukung dalam penyelesaian skripsi ini.

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Seluruh isi karya tulis ini, baik berupa teks, gambar, tabel, grafik, maupun informasi lainnya, dilindungi oleh Undang-undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta. Dilarang mengutip, mengganggakan, mendistribusikan, menerbitkan dan menyebarkan sebagian atau seluruh isi karya ini dalam bentuk apapun dandengan cara apapun, baik secara elektronik maupun secara mekanik, tanpa izin tertulis dari penulis, kecuali untuk keperluan akademik dan referensi dengan menyebutkan sumber secara tepat dan benar.

UPT. Perpustakaan Universitas Muhammadiyah Sumatera Barat

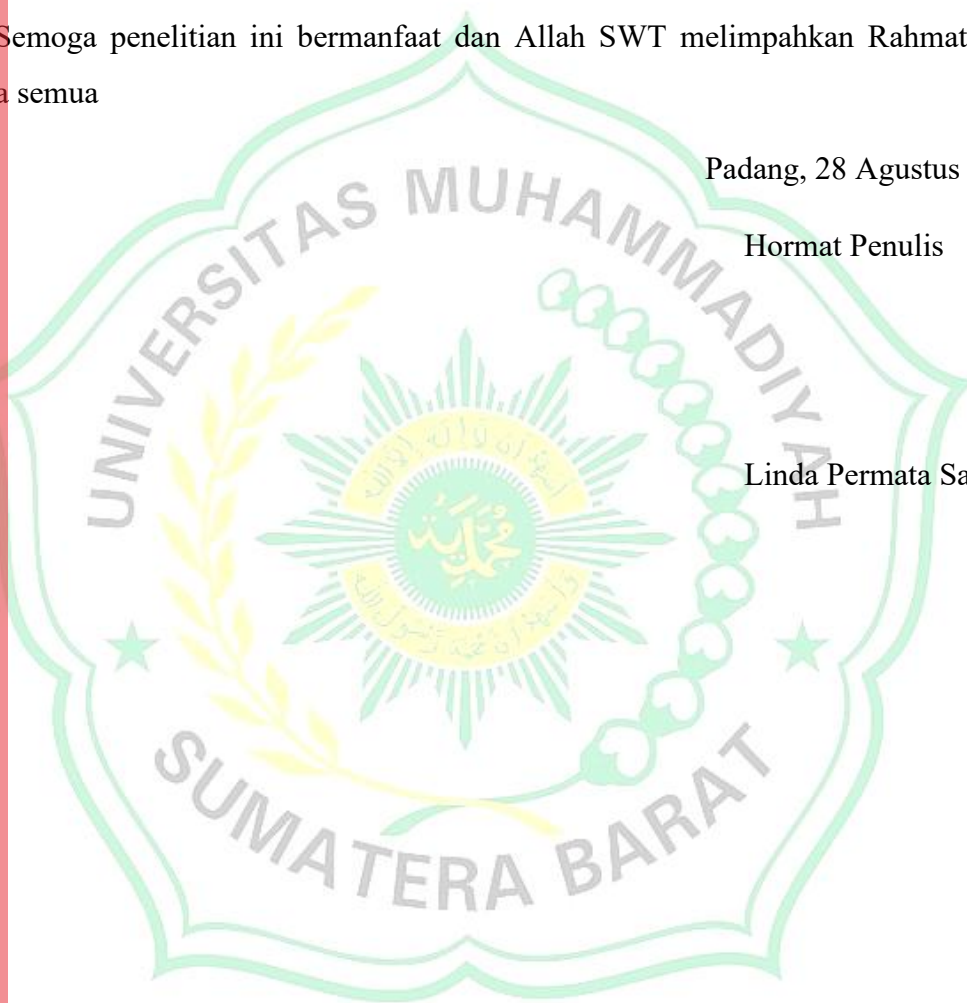
14. Kucing-kucing kesayangan penulis yang lucu yang selalu menjadi teman bermain penulis selama penulis berada di Padang Dan juga yang berada di rumah, kepada Milo, Waffle, Yupi, Oreo, Mochi, Boba, Koko, dan Zeus. Terima kasih telah selalu bersama penulis dan menyayangi penulis menghadirkan kegembiraan dan ketenangan di kala penat walaupun sering berbuat kenakalan.
15. Pihak-pihak terkait yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu.

Semoga penelitian ini bermanfaat dan Allah SWT melimpahkan Rahmat-Nya bagi kita semua

Padang, 28 Agustus 2025

Hormat Penulis

Linda Permata Sari



INTISARI

PEMBENTUKAN MULTIKOMPONEN KRISTAL FEBUXOSTAT DAN SAKARIN

Oleh:

Linda Permata Sari
21110038

Febuxostat termasuk dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II dengan kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi. Karena kelarutan yang rendah, ketersediaan hayati obat terhambat dan juga mengalami degradasi enzimatis di usus dan juga di hati. Sakarin diabsorpsi di saluran pencernaan dan hampir seluruhnya diekskresikan dalam bentuk tidak berubah dalam urin selama 24-48 jam. Cara yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat tanpa mempengaruhi aktivitas farmakologinya yaitu padatan obat diubah bentuk dengan cara melalui pembentukan multikomponen kristal seperti garam solven dan kokristal. Penelitian ini bertujuan meningkatkan kelarutan dan disolusi febuxostat yang dilakukan dengan memodifikasi pembentukan multikomponen kristal. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode *Liquid Assisted Grinding* (LAG) dengan perbandingan 0,4:0,6 sebagai komposisi optimum. Hasil menunjukkan bahwa tidak terbentuk fase kristalin baru yang khas, melainkan campuran eutektik. Meskipun tidak terbentuk fase kristalin baru, multikomponen kristal eutektik ini menunjukkan peningkatan kelarutan dan disolusi febuxostat, dibandingkan febuxostat murni. Pembentukan campuran eutektik dengan sakarin terbukti mampu memodifikasi sifat fisikokimia febuxostat, khususnya dalam menurunkan energi kisi kristal (titik lebur rendah) dan meningkatkan kemampuan disolusi.

Kata kunci: Febuxostat, Sakarin, Multikomponen Kristal, LAG

ABSTRAK

FORMATION OF MULTICOMPONENT CRYSTALS FROM FEBUXOSTAT AND SACCHARIN

By:
Linda Permata Sari
21110038

Febuxostat is classified as Biopharmaceutical Classification System (BCS) class II with low solubility and high permeability. Due to its low solubility, the bioavailability of the drug is inhibited and it also undergoes enzymatic degradation in the intestine and liver. Saccharin is absorbed in the gastrointestinal tract and is almost entirely excreted unchanged in urine within 24–48 hours. Methods used to enhance drug solubility without affecting its pharmacological activity include modifying the drug's solid form through the formation of multicomponent crystals such as solvate salts and cocrystals. This study aims to improve the solubility and dissolution of febuxostat by modifying the formation of multicomponent crystals. The study was conducted using the Liquid Assisted Grinding (LAG) method with a ratio of 0.4:0.6 as the optimal composition. The results showed that no new characteristic crystalline phase was formed, but rather an eutectic mixture. Although no new crystalline phase was formed, this eutectic multicomponent crystal demonstrated improved solubility and dissolution of febuxostat compared to pure febuxostat. The formation of a eutectic mixture with saccharin was found to modify the physicochemical properties of febuxostat, particularly in reducing crystal lattice energy (low melting point) and enhancing dissolution capacity.

Keywords: Febuxostat, Saccharin, Multicomponent Crystal, LAG

DAFTAR ISI

HALAMAN PERSETUJUAN	Error! Bookmark not defined.
RIWAYAT HIDUP	ii
LEMBAR PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN MOTTO	v
KATA PENGANTAR	vii
INTISARI	xi
ABSTRAK	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Keaslian Penelitian	3
1.4 Tujuan Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Febuxostat	6
2.2 Sakarin	8
2.3 Multikomponen Kristal	9
2.4 <i>Liquid Assisted Grinding</i>	13
2.5 Kelarutan	14
2.6 <i>Powder X-Ray Diffraction (XRD)</i>	15
2.7 <i>Differential Scanning Calorimetry (DSC)</i>	15
2.8 <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)</i>	16
2.9 Disolusi	16

2.10	Spektrofotometri UV-Vis	17
2.1	Kerangka Konsep	18
2.2	Hipotesis	18
BAB III	METODE PENELITIAN.....	19
3.1	Desain Penelitian	19
3.2	Tempat Dan Waktu Penelitian.....	19
3.3	Populasi Dan Sampel Penelitian.....	19
3.4	Variabel Penelitian	19
3.5	Definisi Operasional	19
3.6	Instrumen Penelitian	21
3.7	Prosedur Kerja	21
3.8	Skema Langkah Kerja	23
3.9	Analisis Data	23
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	25
4.1	Identifikasi Zat Aktif dan Pemeriksaan Bahan Baku	25
4.2	Pembuatan Multikomponen Kristal	26
4.3	Analisis <i>Differential Scanning Colorimetry</i> (DSC)	27
4.4	Analisis Difraksi Serbuk Sinar X	31
4.5	Analisis Spektroskopi Inframerah Transformasi Fourier (FTIR).....	33
4.6	Laju Disolusi	35
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	39
4.1	Kesimpulan.....	39
4.2	Saran	39
DAFTAR PUSTAKA		40
LAMPIRAN		44

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Keaslian Penelitian	3
Tabel 2.	Istilah Kelarutan.....	15
Tabel 3.	Jadwal Pelaksanaan Penelitian	24
Tabel 4.	Hasil pemeriksaan bahan baku febuxostat[34]	25
Tabel 5.	Hasil pemeriksaan bahan baku sakarin[34]	26
Tabel 6.	Perhitungan pembuatan multikomponen kristal febuxostat-sakarin (0,4:0,6) dengan metode Liquid Assisted Grinding (LAG).....	27
Tabel 7.	Data temogram febuxostat, sakarin dan multikomponen kristal febuxostat-sakarin	31
Tabel 8.	Intensitas puncak spesifik multikomponen kristal febuxostat dan sakarin pada difatogram sinar-x.....	33
Tabel 9.	Perbandingan bilangan gelombang febuxostat, sakarin, dan multikomponen kristal febuxostat-sakarin (0,4:0,6)	34
Tabel 10.	Hasil uji disolusi febuxostat murni, multikomponen kristal febuxostat-sakarin (0,4:0,6), dan pembanding tablet febuxostat dalam medium dapar fosfat pH 6,8	36
Tabel 11.	Analisis kadar terlarut antara febuxostat murni, multikomponen kristal febuxostat-sakarin (0,4:0,6), dan tablet febuxostat.....	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Kimia Febuxostat	6
Gambar 2. Struktur Kimia Sakarin	8
Gambar 3. Kerangka Konsep	18
Gambar 4. Skema Penelitian	23
Gambar 5. Themogram (a) Febuxostat, (b) Sakarin, (c) Multikomponen Kristal Febuxostat dan sakarin 1:1	27
Gambar 6. (a) MK perbandingan 0,9:0,1, (b) MK perbandingan 0,8:0,2, (c) MK perbandingan 0,7:0,3, (d) MK perbandingan 0,6:0,4, (e) MK perbandingan 0,5:0,5, (f) MK perbandingan 0,4:0,6, (g) MK perbandingan 0,3:0,7, (h) MK perbandingan 0,2:0,8, (i) MK perbandingan 0,1:0,9, (j) Sakarin, (k) Febuxostat.....	28
Gambar 7. Grafik molar dua fasa biner 9 perbandingan.....	29
Gambar 8. Temogram (a) febuxostat, (b) sakarin, dan (c) multikomponen kristal febuxostat dan sakarin (0,4:-0,6)	30
Gambar 9. Difraktogram sinar X (a) febuxostat, (b) sakarin, dan (c) multikomponen kristal febuxostat dan sakarin (0,4-0,6)	32
Gambar 10. Spektrum FTIR (a) febuxostat, (b) sakarin, dan (c) multikomponen kristal febuxostat dan sakarin (0,4:0,6)	34
Gambar 11. Profil disolusi febuxostat, multikomponen kristal febuxostat-sakarin dan tablet febuxostat dalam medium dapar fosfat pH 6,8	36

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Nama	Halaman
μm	mikrometer	1
ml	milliliter	1
BAF	Bahan Aktif Farmasi	3
LAG	<i>Liquid Assisted Grinding</i>	3
NP-SIXO	<i>Non-Purin-Selektif Xanthine Oxidase</i>	7
BCS	<i>Biopharmaceutical Classification System</i>	8
UGT	<i>Uridine Diphosphate Glucuronosyl Enzim Transferase</i>	8
CYP	Cytochrome P450	8
BAO	Bahan Aktif Obat	14
SSG	<i>Solid State Grinding</i>	12
HME	<i>Hot Melt Extrusion</i>	13
XRD	Difraktometer sinar-X	16
FTIR	Spektroskopi Inframerah Transformasi Fourier	17
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>	16
UV-Vis	<i>Ultraviolet Visible</i>	18
nm	Nanometer	18
ATR	<i>Attenuated Total Reflectance</i>	24
COA	<i>Certificate Of Analysis</i>	21
pa	<i>Pro Analisis</i>	23
pH	<i>Potential of Hydrogen</i>	23
rpm	<i>Revolution Per Minute</i>	24

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Certificate of analysis febuxostat	44
Lampiran 2. Certificate of analysis sakarin	45
Lampiran 3. Pemeriksaan zat aktif febuxostat	46
Lampiran 4. Identifikasi panjang gelombang maksimum febuxostat.....	47
Lampiran 5. Pemeriksaan koformer sakarin	48
Lampiran 6. Identifikasi titik lebur sakarin	49
Lampiran 7. Skema prosedur kerja	50
Lampiran 8. Perhitungan pembuatan multikomponen kristal febuxostat-sakarin (0,4:0,6) dengan metode Liquid Assisted Grinding (LAG)	51
Lampiran 9. Multikomponen kristal febuxostat dan sakarin	52
Lampiran 10. Variasi molar sembilan perbandingan	53
Lampiran 11. Data tomogram DSC febuxostat	54
Lampiran 12. Data termogram DSC Multikomponen kristal febuxostat dan sakarin (1:1)	55
Lampiran 13. Data perhitungan molar diagram dua fasa.....	56
Lampiran 14. Data diagram grafik dua fasa	57
Lampiran 15. Grafik kurva kalibrasi.....	62
Lampiran 16. perhitungan persen disolusi	64
Lampiran 17. Hasil uji disolusi Febuxostat murni dalam medium dapar fosfat pH 6,8	65
Lampiran 18. Hasil uji disolusi MK dalam medium dapar fosfat pH 6,8	66
Lampiran 19. Hasil uji disolusi Tablet Febuxostat dalam medium dapar fosfat pH 6,8	67
Lampiran 20. Analisis data	68

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sediaan tablet merupakan sediaan farmasi yang sangat banyak digunakan, mencakup lebih dari 80% dari total produk farmasi. Namun, kurang lebih 40% obat yang beredar memiliki kelarutan yang relatif rendah. Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia utama yang berperan penting dalam meningkatkan absorpsi obat di saluran pencernaan. Kelarutan obat juga menjadi faktor penentu kecepatan disolusi, di mana disolusi yang lambat akibat kelarutan yang rendah (kurang dari 100 µg/ml) sering kali menjadikan obat yang diberikan untuk dikonsumsi secara oral memiliki ketersediaan hayati rendah[1].

Cara yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat tanpa mempengaruhi aktivitas farmakologinya yaitu padatan obat diubah bentuk dengan cara melalui pembentukan multikomponen kristal seperti garam solven dan kokristal[1]. Kristal multikomponen terdiri dari dua atau lebih komponen kristal yang berinteraksi satu sama lain melalui ikatan molekul, termasuk atom, ion, atau molekul. Komponen-komponen ini dapat berbentuk garam, kokristal, solvat, atau hidrat, dan pendekatan ini mampu mengubah sifat fisikokimia zat obat[2].

Febuxostat termasuk dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II dengan kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi. Karena kelarutan yang rendah, ketersediaan hayati obat terhambat dan juga mengalami degradasi enzimatis di usus dan juga di hati[3]. Febuxostat adalah obat hipourisemik baru yang secara selektif menghambat enzim *xanthine oxidase*, baik dalam bentuk teroksidasi maupun tereduksi. Secara struktural, febuxostat berbeda dari allopurinol karena tidak memiliki cincin purin. Penelitian menunjukkan bahwa febuxostat merupakan pilihan yang efektif dan dapat ditoleransi dengan baik untuk pengobatan hiperurisemia, karena mampu secara signifikan menurunkan konsentrasi asam urat serum dan memiliki tingkat reaksi hipersensitivitas yang lebih rendah dibandingkan allopurinol. Selain itu, febuxostat aman digunakan pada

pasien dengan disfungsi ginjal karena metabolisme utamanya terjadi di hepar (hati), mengakibatkan tidak diperlukannya penyesuaian dosis pada gangguan ginjal ringan hingga Sedang. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa febuxostat dapat mengurangi stres oksidatif, menurunkan inflamasi, dan meningkatkan sensitivitas insulin. Selain itu, febuxostat juga memiliki sifat renoprotektif yang signifikan, karena penggunaannya dapat memperlambat perkembangan penyakit ginjal kronis dan meningkatkan fungsi endotel pada pasien yang menjalani dialisis[4].

Sakarin mengalami hidrolisa dalam suasana alkalis menjadi o-sulfamoil-benzoat sedangkan dalam suasana asam akan menjadi asam amonium o-sulfo-benzoat. Sakarin diabsorpsi di saluran pencernaan dan hampir seluruhnya diekskresikan dalam bentuk tidak berubah dalam urin selama 24-48 jam. Sakarin biasanya dicampur dengan pemanis lain seperti siklamat dan aspartam dengan maksud untuk menutupi rasa tidak enak dari sakarin dan memperkuat rasa manis. Kombinasi sakarin dan siklamat dengan perbandingan 1:10 merupakan campuran yang paling baik sebagai pemanis yang menyerupai gula dalam minuman. Sakarin tidak dimetabolisme oleh tubuh, lambat diserap usus dan cepat dikeluarkan melalui urin tanpa perubahan. Sakarin merupakan pemanis yang paling awal ada di pasara[5].

Pemilihan koformer akan mempengaruhi proses kristalisasi serta pembentukan multikomponen kristal yang dihasilkan. Koformer dapat dipilih berdasarkan pendekatan *supramolecular synthon*, yaitu interaksi ikatan antara gugus fungsional (karboksilat, amida, dan hidroksi) dari BAF dan koformer dalam suatu konstruksi spasial[6]. Koformer berperan sebagai salah satu agen dalam pembentukan multikomponen kristal (selain bahan aktif) yang berinteraksi dengan bahan farmasi aktif melalui ikatan non-kovalen. Syarat koformer meliputi sifat tidak beracun, tidak menimbulkan reaksi merugikan, dapat diterima secara farmasi, serta mudah larut dalam air[7]. Selain itu, perbedaan nilai pKa antara bahan aktif dan koformer juga menjadi faktor dalam pemilihannya[6].

Liquid assisted grinding (LAG), yang juga diketahui dengan istilah *solven drop grinding*, *kneading*, atau *wet cogrinding*, adalah metode yang melibatkan penambahan sedikit pelarut untuk bertindak sebagai katalis, sehingga mempercepat kinetika pembentukan multikomponen kristal[8]. *Liquid assisted grinding* (LAG) yang juga

disebut sebagai penggilingan dengan tetesan pelarut, merupakan variasi dari metode mekanokimia bebas pelarut tradisional. Dalam pendekatan ini, sejumlah kecil cairan (pelarut LAG) digunakan sebagai aditif untuk meningkatkan atau mengatur reaktivitas[9].

Disolusi adalah proses di mana fase padat larut ke dalam fase cair. Dalam proses ini, partikel padat terurai dan molekul-molekulnya bercampur secara bertahap dengan cairan, hingga terlihat menyatu dengan cairan tersebut. Dengan demikian, disolusi obat menggambarkan pelepasan molekul obat dari bentuk padat ke dalam fase larutan[10].

Penelitian ini bertujuan agar meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat melalui pembentukan multikomponen kristal Febuxostat sebagai zat aktif dan Sakarin sebagai koformer. Metode yang dilakukan penelitian ini adalah pembentukan multikomponen kristal dengan metode *Liquid Assisted Grinding* (LAG) karena pembuatan yang sederhana, cepat dan lebih efisien.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah Febuxostat dapat membentuk multikomponen kristal dengan koformer sakarin melalui metode LAG?
2. Apakah pembentukan multikomponen kristal Febuxostat dan sakarin dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi?

1.3 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Deskripsi	Penelitian Sebelumnya	Rencana Penelitian
Peneliti	Erizal Zaini, 2019	Linda Permata Sari, 2024
Judul	Kristal Multikomponen Asam Mefenamat dan N-Methyl-D-Gluamine: Struktur Kristal dan Studi Pembubaran	Pembentukan Multikomponen Kristal Febuxostat dan Sakarin

Variabel	Multikomponen Kristal Asam Mefenamat Dan N-Methyl-D-Gluamine	Teknik multikomponen kristal sebagai peningkat kelarutan dari febuxostat dengan bantuan koformer sakarin
Metode	Persiapan Kristal Multikomponen, Analisis Difraksi X-Ray Bubuk, Analisis Kalorimetri Pemindaian Diferensial, Analisis Spektroskopi Inframerah Transformasi Fourier, Difraksi dan Penyempurnaan Sinar-X Kristal Tunggal, Studi Tingkat Pembubaran In Vitro, Test Stabilitas,	Pembuatan Campuran Fisik, Pembuatan Multikomponen Kristal, Evaluasi Multikomponen Kristal
Hasil	MA-MG membentuk MC tipe garam. Si MC MA-MG baru memiliki tingkat pembubaran yang lebih baik daripada MA utuh karena struktur kristal berlapis khusus. Selain itu, MA-MG garam stabil di bawah kelembaban relatif tinggi. Secara umum, bisa menyimpulkan bahwa pendekatan MC adalah teknik alternatif untuk Memodifikasi sifat fisikokimia farmasi aktif Bahan.	

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan umum pada penelitian ini yaitu agar terjadi peningkatan terhadap kelarutan dan disolusi Febuxostat yang dilakukan dengan modifikasi pembentukan multikomponen kristal, sedangkan tujuan khusus pada penelitian ini adalah:

1. Pembentukan multikomponen kristal Febuxostat dengan koformer sakarin melalui metode LAG
2. menunjukkan adanya efek dari pembentukan multikomponen kristal febuxostat dan koformer sakarin pada kelarutan dan laju disolusi

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah Multikomponen kristal yang dihasilkan diharapkan dapat meningkatkan kelarutan Febuxostat, sehingga meningkatkan bioavailabilitas obat. Menambah pengetahuan dalam bidang farmasi, khususnya dalam teknik pembentukan multikomponen kristal. Menjadi referensi untuk pengembangan multikomponen kristal dengan bahan aktif lainnya.