

**UJI STABILITAS COCRYSTAL PARACETAMOL DAN ASAM SITRAT
DIPENGARUHI BERBAGAI SUHU**



Diajukan oleh:

**Arvandhy Harmi
21154482A**

**Kepada
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
Juli 2019**

**UJI STABILITAS COCRYSTAL PARACETAMOL DAN ASAM SITRAT
DIPENGARUHI BERBAGAI SUHU**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
Derajat sarjana farmasi (S.Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi Pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

**Arvandhy Harmi
21154482A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul:

**UJI STABILITAS COCRYSTAL PARACETAMOL DAN ASAM SITRAT
DIPENGARUHI BERBAGAI SUHU**

Oleh:

**Arvandhy Harmi
21154482A**

Dipertahankan di hadapan panitia penguji skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : Juli 2019

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan,

Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing,

Dr. Iswandi, M.Farm., Apt.

Pembimbing Pendamping

Dewi Ekowati, M.Sc., Apt.

Penguji

1. Muhammad Dzakwan, S.Si., M.Si., Apt.

1)

2. Reslely Harjanti, M.Sc., Apt.

2)

3. Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt.

3)

4. Dr. Iswandi, S.Si., M.Si., Apt.

4)

PERSEMBAHAN

Bismillah.irrahmanirrahim.....

*Sebuah langkah usai sudah, satu cita-cita tercapai, kubersujud dihadapan Mu,
engkau berikan kesempatan sampai pada saat awal perjuanganku*

Segala puji bagi Mu ya Allah ...

Alhamdulillah... Alhamdulillahirobbil'alamin...

*Sujud syukur kupersembahkan kepada Mu ya Allah, atas segala rahmat dan
hidayahmu, Engkau telah menjadikan ku manusia yang senantiasa beriman,
bersyukur, berfikir, berilmu, serta bersabardalam menjalani hidup
Semoga keberhasilan ini menjadi satu langkah awal untuk meraih cita-citaku.
Hanya pada Mu tempat ku mengadu dan mengucapkan syukur. Sholawat dan
salam selalu terlimpahkan keharibaan Rasullah Muhammad SAW*

MOTTO

“Tidak ada kata terlambat memulai,

Tetapi...

Waktu tidak selalu ada jika tidak Dimulai”

Skripsi ini saya persembahkan kepada:

To my parents and family for their sacrifice and endless love.

To my mentor and lecturer

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, Juli 2019



Arvandhy Harmi

KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Puji Syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S. Farm) dari Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.

Skripsi ini berjudul “UJI STABILITAS COCRYSTAL PARACETAMOL DAN ASAM SITRAT DIPENGARUHI BERBAGAI SUHU”, dengan harapan dapat memberikan sumbangan terhadap kemajuan dunia pendidikan khususnya di bidang farmasi.

Penulis menyadari bahwa keberhasilan penelitian skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan bimbingan dari banyak pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan kali ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA.. selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dwi Ningsih, M.Farm., Apt. selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
4. Opstaria saptarini, S.Farm., M.Si., Apt selaku pembimbing akademik atas segala bimbingan dan pengarahannya.
5. Dr.Iswandi, M.Farm., Apt. selaku pembimbing utama yang telah bersedia memberikan banyak dukungan, fasilitas, mendampingi, membimbing, memberi semangat serta bertukar pikiran sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.
6. Dewi Ekowati, M.Sc., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, memberikan masukan, kesabaran dan dorongan semangat selama penulisan skripsi ini.
7. Seluruh dosen dan karyawan serta teman seprofesi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta yang telah memberikan bekal ilmu pengetahuan kepada penulis.

8. Bapak/Ibu di perpustakaan dan Bapak/Ibu di Laboratorium Teknologi Farmasi yang telah banyak memberi bimbingan dan membantu selama penelitian.
9. Salmi daryanti selaku ibu kandung dan Rivaldhy harmi selaku saudara kandung yang selalu memberikan kasih sayang, semangat, dan doa yang tiada henti serta dukungan baik moral maupun material. Kasih sayang yang kalian berikan sungguh tak ternilai.
10. Pak Theo, ibu Siti dan seluruh guru yang tidak dapat disebutkan satu persatu dari dahulu pernah mengajar dan memberikan motivasi
11. Nabilla dhiani yang selalu mendukung penuh dan memberikan doa yang tiada henti yang selalu bersedia menjadi pendengar yang baik dan penghibur dikala penat.
12. Teman kelompok anak bimbingan pak Iswandi; Dini, Fitri, Gading, dan Joni yang membantu pada saat melakukan praktikum penelitian.
13. Teman seperjuangan dan bergaul Afiv, Uli, Rian, Deta, Henry, Rangga, dan Anggi yang memberikan semangat dan canda tawa senantiasa dengan sabar menemani, membimbing dan memberi dukungan.
14. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu tersusunnya skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak keterbatasan dan kekurangan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan memberi sumbangan pengetahuan khususnya di Program Studi Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta dan pembaca pada umumnya.

Surakarta, Juli 2019

Arvandhy Harmi

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Paracetamol.....	6
1. Definisi Paracetamol	6
2. Sejarah Paracetamol.....	8
B. Asam sitrat	9
1. Definisi Asam sitrat	9
C. <i>Cocrystal</i>	11
1. Karakteristik <i>Cocrystal</i>	12
1.1 Titik leleh	12
1.2 Suhu Transisi Dan Titik Lebur	12
1.3 Penetapan Suhu Transisi dan Suhu Titik Lebur	14
1.4 DSC (<i>Differential Scanning Calorimetry</i>)	14
1.5 SEM (<i>Scanning Electron Microscopy</i>)	14
2. Metode Pembuatan <i>Cocrystal</i>	15
2.1 Pencampuran Fisik.....	15
3. Metode Karakteristi	15
3.1 Difraktometer sinar-X Serbuk (XRPD)	15
3.2 Differential scanning calorimetry (DSC)	15
3.3 Spektroskopi FT-Raman	15
3.4 Chemometrics.....	16
4. Metode Persiapan	16
4.1 Solvent-based	16
4.1.1 Penguapan Pelarut	16
4.1.2 Slurry conversion	17
4.2 <i>Grinding Method</i>	17
4.2.1 <i>Neat Grinding</i>	17
4.2.2 <i>Liquid Assisted Grinding (LAG)</i>	18

4.2.3	<i>Antisolvent Addition</i>	19
4.2.4	<i>Hot Melt Extrusion</i>	19
4.2.5	<i>Supercritical Fluid Technology</i>	19
5.	Teknik Pembuatan <i>Cocrystal</i>	20
6.	Farmasetikal <i>Cocrystal</i>	20
7.	Sejarah Senyawa <i>Cocrystal</i>	21
D.	Metode Pengujian <i>Cocrystal</i>	24
1.	DSC.....	24
2.	TGA	25
3.	FTIR (<i>Fourier Transform Infrared</i>)	26
4.	Uji Disolusi	27
4.1	Uji Disolusi Terbanding	28
4.2	Uji ekivalensi <i>In Vivo</i>	28
4.3	Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetik	28
E.	Kristal lainnya	29
F.	Stabilitas.....	31
G.	Kapsul.....	33
1.	Definisi Kapsul.....	33
2.	Tujuan Pemberian obat dalam bentuk kapsul	34
3.	Bahan kapsul	34
4.	Pembagaan Kapsul	34
4.1	Kapsul Gelatin Keras	34
4.2	Kapsul Gelatin Lunak	35
5.	Penyimpanan Kapsul	35
6.	Persyaratan Kapsul	36
6.1	Keseragaman bobot.....	36
6.2	Uji waktu hancur.....	36
6.3	Uji disolusi	36
6.4	Penetapan kadar	36
7.	Alat Pengujian Kapsul.....	36
7.1	Alat 1 (Tipe Keranjang)	36
7.2	Alat 2 Tipe dayung)	37
8.	Sediaan Lepas Segera.....	37
H.	Landasan Teori.....	38
I.	Hipotesa	40
BAB III METODE PENELITIAN		41
A.	Populasi Dan Sampel.....	41
B.	Variabel Penelitian	41
1.	Identifikasi variabel utama	41
2.	Klasifikasi variabel utama	41
3.	Definisi operasional variabel utama	42
C.	Alat Dan Bahan.....	42
1.	Bahan	42
2.	Alat	43
D.	Jalannya Penelitian.....	43
1.	Temat penelitian	43

2. Pembuatan kurva kalibrasi	44
2.1. Pembuatan larutan dapar fosfat 30 L pH 5,8.....	44
2.2. Pembuatan larutan baku NaOH Paracetamol	44
2.3. Pembuatan baku dapar fosfat	45
2.4. Pembuatan <i>Cocrystal</i> Paracetamol dan Asam sitrat	46
2.5. Pembuatan pelet blanko KBr	46
2.6. Pembuatan sampel Kbr pada spektro IR.....	46
3. Uji Disolusi	47
4. Uji Spektro	47
5. Uji Penginprentasikan Paracetamol murni menggunakan FTIR.....	47
E. Skema Penelitian.....	49
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	50
A. Uji Identifikasi	50
1. Uji identifikasi FTIR (<i>Fourier Transform Infrared</i>)	50
2. Disolusi	52
B. Validasi Metode Analisis.....	61
1. Linearitas.....	61
2. Presisi.....	62
3. Akurasi.....	64
C. LOD dan LOQ	65
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	66
A. KESIMPULAN	66
B. SARAN.....	66
DAFTAR PUSTAKA	67

DAFTAR ISI GAMBAR

Halaman

1. Struktur Paracetamol	8
2. Gugus Asam Sitrat	10
3. Perbandingan Struktur Zat Aktif (Teofilin-Nikotinamid)	21
4. Kristal Bravais.....	30
5. Bentuk-bentuk padatan dari active pharmaceutical ingredient	31
6. Stuktur Paracetamol	49
7. Diagram batang rata – rata kadar sampel Paracetamol	53
8. Diagram batang rata – rata kadar sampel Paracetamol	53
9. Diagram batang rata – rata kadar disolusi <i>Cocrystal</i> Paracetamol	54
10. Diagram batang kadar disolusi Paracetamol murni	54
11. Diagram linear NaOH Paracetamol.....	63
12. Diagram linear Dapar fosfat NaOH	63

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Tabel 1	13
2. Pembuatan perlakuan senyawa Paracetamol (6 gram)	45
3. Pembuatan perlakuan senyawa Asam sitrat (6 gram)	46
4. Pembuatan <i>Cocrystal</i> senyawa Paracetamol dan Asam sitrat 1:1	46
5. Pembandingan gugus IR Sampel Paracetamol	50
6. Pembandingan gugus IR Sampel <i>Cocrystal</i> Paracetamol	50
7. Kadar disolusi sampel Paracetamol	52
8. Kadar disolusi <i>Cocrystal</i> Paracetamol	53
9. Kadar disolusi Paracetamol murni	54
10. One T-test sample (Data Kolomogrov-Smirnov Sampel A)	55
11. Levene's test sampel A	55
12. Test of between sampel A	56
13. Uji Adnova Sampel A (Waktu)	56
14. Homogenitas sampel A (Waktu)	57
15. Uji Adnova sampel A (Suhu)	57
16. Homogenitas Sampel A (Suhu)	58
17. One T-test sample (Data Kolomogrov)	58
18. Uji Adnova Sampel C (Waktu)	59
19. Homogenitas sampel C (Waktu)	59
20. Levene's Test sampel C	60
21. Tests of Between-Subjects Effects Sampel C	60
22. Uji Adnova Sampel C (Suhu)	61
23. Homogenitas sampel C (Suhu)	61
24. Linearitas NaOH Paracetamol	62
25. Linearitas Dapar fosfat NaOH	62
26. Hasil presisi dari NaOH Paracetamol	64
27. Hasil presisi dari Dapar fosfat NaOH	64
28. Akurasi Paracetamol NaOH	65
29. Akurasi Dapar fosfat NaOH	65
30. Data hasil LOD dan LOQ	66

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Lampiran.....	73
2. Perhitungan variasi konsentrasi	74
3. Alat dan bahan	76
4. Hasil preparasi Paracetamol.	77
5. Hasil preparasi Asam sitrat	78
6. Hasil preparasi <i>Cocrystal</i> Paracetamol	79
7. Gambar puncak Paracetamol murni	80
8. Gambar puncak 1A.....	81
9. Gambar puncak 1B.....	82
10. Gambar puncak 1C.....	83
11. Gambar puncak 2A.....	84
12. Gambar puncak 2B.....	85
13. Gambar puncak 2C.....	86
14. Gambar puncak 3A.....	87
15. Gambar puncak 3B.....	88
16. Gambar puncak 3C.....	89
17. Gambar puncak 4A.....	90
18. Gambar puncak 4B.....	91
19. Gambar puncak 4C.....	92
20. Gambar puncak 5A.....	93
21. Gambar puncak 5B.....	94
22. Gambar puncak 5C.....	95
23. Gambar puncak 6A.....	96
24. Gambar puncak 6B.....	97
25. Gambar puncak 6C.....	98
26. Gambar puncak 7A.....	99
27. Gambar puncak 7B.....	100
28. Gambar puncak 7C.....	101
29. Gambar puncak 8A.....	102
30. Gambar puncak 8B.....	103
31. Gambar puncak 8C.....	104
32. Gambar puncak 9A.....	105
33. Gambar puncak 9B.....	106
34. Gambar puncak 9C.....	107
35. Kadar Sampel Paracetamol.....	108
36. Kadar <i>Cocrystal</i> Paracetamol	109

INTISARI

HARMI, A., 2019. UJI STABILITAS COCRYSTAL PARACETAMOL DAN ASAM SITRAT DIPENGARUHI BERBAGAI SUHU.,SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Beberapa penelitian tentang di bidang farmasi sangat menarik dan sudah dikembangkan karena merupakan salah satu solusi untuk permasalahan di bidang farmasi, dengan cara memvariasikan berbagai jumlah dari bentuk kristal tunggal sehingga merubah sifat fisikokimia dari komponen kristal tunggalnya. Perubahan yang terjadi diantaranya pada titik leleh, perubahan stabilitas hidrasi, tahan terhadap stabilitas termal, perubahan sifat higroskopis, tingkat kelarutan, dan bioavailabilitasnya. Bentuk kristal lebih disukai karena cenderung stabil, reproduibel, dan mudah dimurnikan dibandingkan bentuk padatan lain seperti amorf. Laju disolusi dan kelarutan tiap kristal berbeda sehingga mempengaruhi bioavailabilitasnya serta susunan gugus kristalnya.

Salah satu permasalahan pada kristal paracetamol merupakan kategori BCS class dua yang sukar larut dalam air akan di uji stabilitasnya dan dibuat menjadi *Cocrystal* menggunakan coformer berupa asam sitrat dengan berbagai variasi suhu dan waktu yang berbeda untuk menguji stabilitas kristalnya. Hal ini dapat dibuktikan dengan deteksi menggunakan alat FTIR untuk melihat perubahan gugus pada kristal dan uji disolusi yang dibaca serapannya menggunakan spektro UV-Vis untuk melihat kestabilan dari kristal atau *Cocrystal* yang terbentuk. Diduga bahwa paracetamol tidak stabil pada pemanasan suhu mendekati atau melewati meltingpointnya.

Hasil penelitian pada uji disolusi yang dilihat pada kadar sampel paracetamol dan *Cocrystal* paracetamol yang mengalami penurunan kadar selaras dengan meningkatnya variasi suhu dan waktu. Analisis data menggunakan SPSS diketahui bahwa adanya signifikasi yang menandakan bahwa adanya perbedaan kadar akibat dari variasi suhu dan waktu menandakan bahwa sampel paracetamol dan *Cocrystal* paracetamol tidak stabil.

KataKunci: *Cocrystal*, Paracetamol, stabilitas, *meltingpoint*, dan pengaruh suhu

ABSTRACT

HARMI, A., 2019. STABILITY ORDERS OF COCRYSTAL PARACETAMOL AND CITRIC ACID ARE INFLUENCED IN VARIOUS TEMPERATURES, SKRIPSI, FACULTAS PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Cocrystal in the pharmaceutical has been developed because this is the one to solve the problem in the pharmaceutical, by varied the amount of a single crystal form so that it changes the physicochemical properties of its single crystal component. Changes that occur include *melting points*, changes in hydration stability, resistance to thermal stability, changes in hygroscopic properties, solubility, and bioavailability. The crystal form is preferred because it tends to be stable, reproducible, and easily purified compared to other solid forms such as amorphous. The dissolution rate and solubility of each crystal are different so that it affects the bioavailability and arrangement of the crystal group.

Paracetamol crystals is the BCS class 2 category which is difficult to dissolve in water and it will made into a *Cocrystal* using coformers of citric acid with different variations in temperature and time to test the crystal stability. This can be proved by detection used the FTIR to see changes in the groups in the crystal and the dissolution test and detected by UV-Vis spectro to see the stability of the crystal or *Cocrystal* formed. By varied temperatures at meltingpoint or up to meltingpoint is suspected that paracetamol is not stable.

The results of the dissolution test seen in the levels of paracetamol and paracetamol samples which decreased in level were in line with the increase in temperature and time variations. Data analysis using SPSS is known that there is a signification that indicates that there are differences in levels due to temperature and time variations indicating that paracetamol paracetamol and *Cocrystal* samples are unstable.

Keywords: *Cocrystal*, Paracetamol, stability, meltingpoint, and temperatur

BAB 1 PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Cocrystallisasi terutama API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) yang tidak dapat terionisasi sangat bermanfaat pada bidang farmasi industri dan berpotensi dapat meningkatkan sifat fisikokimia dari bahan aktif farmasi diantaranya meningkatkan kelarutan, tahan terhadap stabilitas termal, higroskopisitas, tingkat disolusi dan bioavailabilitas (Song *et al* 2018).

Penelitian *Cocrystal* di bidang farmasi sangat menarik, karena memvariasikan berbagai jumlah bentuk kristal tunggal sehingga sifat fisikokimia dari komponen kristal tunggalnya dapat berubah. Perubahan yang terjadi diantaranya pada titik leleh, perubahan stabilitas hidrasi, perubahan stabilitas sinar UV, perubahan sifat higroskopis, tingkat kelarutan, dan bioavailabilitasnya (Rehder *et al* 2011).

Bentuk kristal lebih disukai karena cenderung stabil, reproduibel, dan mudah dimurnikan dibandingkan bentuk padatan lain seperti amorf. Laju disolusi dan kelarutan tiap kristal berbeda sehingga mempengaruhi bioavailabilitasnya.

Cocrystal menjadi salah satu solusi untuk permasalahan di bidang farmasi. *Cocrystal* dapat mengubah sifat fisikokimia dari suatu senyawa dan meningkatkan ketersediaan hayati obat-obat yang sukar larut sehingga meningkatkan kelarutan dan laju disolusi suatu obat. Beberapa diantaranya telah diamati berwujud polimorf yang mungkin menunjukkan sifat fisika yang berbeda tergantung bentuk kristalnya (Shan & Zawarotko 2008).

Cocrystallisasi memiliki sifat-sifat fisikokimia obat yang dapat berbeda dari kristalnya tanpa mengubah sifat farmakologinya sehingga berpotensi untuk diterapkan pada berbagai macam bahan aktif farmasi, termasuk dalam bentuk asam, basa dan molekul yang tidak terionisasi (Jayasankar *et al* 2006)

Paracetamol atau nama lain *acetaminophen* adalah obat yang dapat mengurangi nyeri (*analgetic*) dan menurunkan panas demam (*antipiretic*). Parasetamol mengurangi nyeri dengan cara menghambat impuls/rangsang nyeri di perifer. Selain itu, Parasetamol dapat menurunkan demam dengan cara menghambat pusat pengatur panas tubuh di hipotalamus. Paracetamol sering digunakan untuk mengobati berbagai penyakit seperti sakit kepala, nyeri otot, radang sendi, sakit gigi, flu dan demam. Parasetamol mempunyai efek mengurangi nyeri pada radang sendi (*arthritis*) tapi tidak mempunyai efek mengobati penyebab peradangan dan pembengkakan sendi sehingga memiliki banyak sekali manfaat dalam bidang pengobatan (Tjay dan Rahardja 2007).

Asam sitrat adalah salah satu asam organik lemah yang digunakan dalam kehidupan manusia, karena banyak digunakan dalam dunia industri. Sekitar 70% dari asam sitrat yang dihasilkan digunakan dalam industri makanan dan minuman untuk berbagai keperluan, sedangkan 12% digunakan dalam industri obat-obatan dan sekitar 18% untuk kegunaan industri lainnya (Kareem SO dan Rahman RA 2011). Asam sitrat dapat ditemukan pada daun dan buah tumbuhan genus *Citrus* (jeruk-jerukan). Senyawa ini digunakan sebagai bahan pengawet alami, selain digunakan sebagai penambah rasa masam pada makanan dan minuman ringan. Dalam biokimia, asam sitrat dikenal sebagai senyawa antara dalam siklus asam sitrat yang terjadi di dalam mitokondria, yang penting dalam metabolisme makhluk hidup. Zat ini juga mampu digunakan sebagai zat pembersih yang ramah lingkungan dan sebagai antioksidan. Menilik dari penelitian terdahulu tentang *Uji Stabilitas Cocrystal Asam Sitrat dan Paracetamol Yang Dipengaruhi Suhu* yaitu:

Makoto Mukaida *et al* (2016) tentang “*Uji stabilitas Co-crystals Acetaminophen dan Theophylline Dipengaruhi oleh determinasi Reaksi Pertukaran Kristal menggunakan Parameter Korelasi In Silico dan Thermal*” membahas menentukan urutan kestabilan termodinamika *Cocrystal* yang sebelumnya menggunakan reaksi pertukaran *Cocrystal* dan memvalidasi 2 parameter *in silico* untuk mengetahui pembentukan *cocrystal*. Pertukaran reaksi *Cocrystal* dilakukan dengan menggunakan *Cocrystal* asetaminofen (AC), asam

oksalat (OX), asam maleat (MA), dan teofilin (TH). Penambahan TH ke AC-MA *Cocrystal* (AC-MA) diberikan AC-TH, menunjukkan bahwa AC-TH lebih stabil daripada AC-MA. Urutan stabilitas *Cocrystal* ditentukan dengan cara yang sama. Maka urutan stabilitas *Cocrystal* AC ditentukan menjadi AC-TH>AC-MA=AC-OX. Menariknya, dilakukan hal yang sama terhadap TH seperti AC-OX menjadi TH-OX. Maka stabilitas urutan *Cocrystal* TH juga ditentukan menjadi (OX-TH>AC-TH = MA-TH). Meski stabilitasnya tertata AC *Cocrystal* konsisten dengan perbedaan energi ikatan hidrogen (DE), metode *in silico* merupakan parameter untuk memprediksi pembentukan *Cocrystal* x, itu menunjukkan tidak ada hubungan dengan entalpi berlebih (Hex). Hasil ini menunjukkan bahwa pembentukan *Cocrystal* dapat diprediksi dengan akurasi yang lebih besar menggunakan DE dari Hex untuk *Cocrystal* AC. uji stabilitas *Cocrystal* dari AC dan TH dapat berkorelasi dengan baik titik leleh dan suhu disintegrasi.

M. A. Elbagerma, H. G. M. Edwards *et al* (2010) tentang “*Identification Of A New Cocrystal Of Citric Acid And Paracetamol Of Pharmaceutical Relevance*” Tentang penelitian senyawa *Cocrystals* yang semakin dikenal sebagai bentuk drug delivery system alternatif yang menarik untuk sediaan obat padat. Penelitian ini campuran stoikiometrik asam sitrat dengan parasetamol diidentifikasi dengan beberapa alat yang digunakan untuk mempelajari fenomena pembentukan *Cocrystal* ini seperti, spektroskopi Raman, difraksi bubuk sinar-X / kristalografi sinar-X, dan Kalorimetri pemindaian diferensial. Spektroskopi Raman sangat berguna untuk karakterisasi produk dan digunakan untuk menentukan sifat interaksi dalam *Cocrystals*. Diamati bahwa sedikit perubahan dalam mode getaran yang terkait dengan gugus fenil dari reaktan masing - masing terjadi pada pembentukan *Cocrystal* tetapi perubahan intensitas mode getaran yang terkait dengan amida dan gugus asam karboksilat diamati Terjadi pembentukan *Cocrystal*. Beberapa pita vibrasi baru diidentifikasi dalam *Cocrystal* yang tidak terwujud dalam bahan baku dan dapat digunakan sebagai fitur diagnostik pembentukan *Cocrystal*. Dengan sebuah pemahaman tentang efek pembentukan *Cocrystal* pada mode getaran diperoleh dari perbandingan bentuk lengkap spektra bahan awal dan komponen kokristal. Hasil menunjukkan bahwa

kristal dalam perbandingan molar parasetamol 2: 1 dengan asam sitrat. Itu mengandung dua molekul parasetamol yang berikatan hidrogen dengan asam sitrat dengan unit asimetris kristal salah satunya bertindak sebagai donor ikatan hidrogen fenolik-OH dengan karbonil dari lengan asam karboksilat asam sitrat. Sebaliknya, fenolik-OH lainnya bertindak sebagai akseptor ikatan hidrogen dari kuartener C – OH asam sitrat.

Asam sitrat dan parasetamol digunakan sebagai bahan dari penelitian karena Asam sitrat bersifat inert sebagai kofomer sesuai referensi penelitian sebelumnya dan memiliki meltingpoint yang cukup rendah sekitar $75^{\circ}\text{C} - 100^{\circ}\text{C}$ dan parasetamol memiliki *melting point* antara $168^{\circ}\text{C} - 172^{\circ}\text{C}$ sehingga dapat di aplikasikan pada bentuk *Cocrystal*nya serta ingin mengetahui pengaruh stabilitas terhadap suhu dan kelembaban dalam bentuk susunan kristal pada obat Parasetamol yang akan didapat dari proses *Cocrystal*nya.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah dipaparkan maka diambil suatu rumusan masalah yaitu:

Pertama, perubahan apa saja yang terjadi pada stabilitas gugus struktur *Cocrystal* Parasetamol dan Asam Sitrat dilihat melalui FTIR ?

Kedua, bagaimana perbandingan dan perubahan stabilitas *Cocrystal* parasetamol dan asam sitrat dengan berbagai suhu terhadap laju disolusinya ?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan maka tujuan dari penelitian ini yaitu:

Pertama, mengetahui perubahan yang terjadi pada stabilitas gugus struktur pada *Cocrystal* Parasetamol dan Asam Sitrat dilihat melalui FTIR.

Kedua, mengetahui perbandingan dan perubahan stabilitas *Cocrystal* parasetamol dan asam sitrat dengan berbagai suhu terhadap laju disolusinya.

D. Manfaat Penelitian

Berdasarkan tujuan penelitian, maka manfaat dari penelitian adalah sebagai berikut:

Pertama, manfaat yang didapat pada bidang farmasi industri yang menguji tentang suatu pengaplikasian senyawa *cocrsytal* pada Asam Sitrat dan Paracetamol.

Kedua, manfaat yang didapat adalah menambah pemahaman pengetahuan informasi tentang *Cocrystal* dibidang Farmasi.