



Pembuatan dan Karakteristik Multikomponen Kristal Natrium Diklofenak dan Asam Sitrat Dengan Metode Solvent Evaporation

Intan Byduri Permata Sari¹, Rido Farnandi², Miftahul Jannah³

¹ Universitas Mohammad Natsir Bukittinggi, Indonesia

² Universitas Mohammad Natsir Bukittinggi, Indonesia

² Universitas Mohammad Natsir Bukittinggi, Indonesia

*Email : Byduriintan8@gmail.com

Abstrak. Natrium diklofenak merupakan obat non steroid antiinflamasi drug (NSAID) golongan Biopharmaceutics Classification System (BCS) Kelas 2 yang memiliki kelarutan rendah dalam air sehingga laju disolusi dan bioavailabilitasnya perlu ditingkatkan. Penelitian ini bertujuan untuk membentuk multikomponen kristal natrium diklofenak dengan koformer asam sitrat guna memperbaiki kelarutan serta laju disolusi zat tersebut menggunakan metode solvent evaporation. Karakterisasi produk menggunakan X-Ray Diffraction (XRD) menunjukkan terbentuknya pola difraksi baru, dan Spektroskopi FT-IR menunjukkan adanya pergeseran bilangan gelombang yang menandakan interaksi antarmolekul. Evaluasi meliputi uji penetapan kadar yang diperoleh sebesar 100,46% untuk natrium diklofenak murni dan 99,51% untuk multikomponen kristal, di mana kedua hasil tersebut memenuhi persyaratan farmakope. Uji disolusi dalam medium dapar fosfat pH 6,8 selama 60 menit menunjukkan persentase terdisolusi natrium diklofenak meningkat dari 32,95% (zat murni) menjadi 83,43% (multikomponen kristal), serta nilai efisiensi disolusi (ED_{60}) meningkat dari 15,03% menjadi 42,78%. Uji statistik menggunakan independent t-test dengan SPSS menunjukkan nilai signifikansi $p < 0,05$ untuk kedua sampel, yang mengindikasikan adanya perbedaan yang signifikan antara keduanya dalam laju disolusi. Kesimpulannya, pembentukan multikomponen kristal natrium diklofenak-asam sitrat terbukti berhasil dan mampu meningkatkan laju disolusi natrium diklofenak secara signifikan.

Kata kunci: Natrium Diklofenak, Asam Sitrat, Multikomponen Kristal, Solvent Evaporation, Disolusi, SPSS.

Abstract. Diclofenac sodium is a non-steroidal anti-inflammatory drug classified under the Biopharmaceutics Classification System (BCS) Class 2, which possesses low water solubility, thus requiring improvements in its dissolution rate and bioavailability. This study aimed to form a multi-component crystal of diclofenac sodium with citric acid as a co-former to enhance its solubility and dissolution rate using the solvent evaporation method. Product characterization using X-Ray Diffraction (XRD) revealed the formation of a new diffraction pattern, while FT-IR spectroscopy indicated shifts in wavenumber, suggesting intermolecular interactions. Evaluation included a purity assay, which resulted in 100.46% for pure diclofenac sodium and 99.51% for the multi-component crystal, both meeting pharmacopeia requirements. Dissolution testing in phosphate buffer medium pH 6.8 for 60 minutes showed that the percentage of dissolved diclofenac sodium increased from 32.95% (pure substance) to 83.43% (multi-component crystal), with the dissolution efficiency (ED_{60}) increasing from 15.03% to 42.78%. Statistical analysis using independent t-test via SPSS showed a significance value of $p < 0.05$ for both samples, indicating a significant difference between them regarding the dissolution rate. In conclusion, the formation of the diclofenac sodium-

citric acid multi-component crystal was successful and significantly improved the dissolution rate of diclofenac sodium.

Keywords : Diclofenac Sodium, Citric Acid, Multicomponent Crystal, Solvent Evaporation, Dissolution, SPSS.

1. Pendahuluan

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia obat yang penting karena berpengaruh terhadap proses absorpsi dan ketersediaan hayati obat. Obat dengan kelarutan rendah dapat mengalami keterbatasan dalam proses pelarutan sehingga menyebabkan absorpsi dan ketersediaan hayati yang kurang optimal (Triyana, et al., Berdasarkan Biopharmaceutical Classification System (BCS), obat dengan kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi termasuk dalam BCS kelas II, sehingga laju disolusi menjadi salah satu faktor yang dapat memengaruhi proses absorpsi obat (Wathoni et al., 2022).

Natrium diklofenak merupakan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang banyak digunakan untuk mengatasi nyeri dan inflamasi, termasuk rheumatoid arthritis dan osteoarthritis. Natrium diklofenak termasuk obat BCS kelas II karena memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi. Kelarutan yang rendah dapat menyebabkan penurunan laju disolusi sehingga dapat memengaruhi proses absorpsi obat secara oral (Javier, 2022) . Oleh karena itu, diperlukan pendekatan yang dapat memperbaiki karakteristik fisikokimia natrium diklofenak, terutama kelarutan dan laju disolusinya. (Turdiyanto et al., 2023).

Salah satu pendekatan yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat adalah pembentukan multikomponen kristal. Multikomponen kristal merupakan modifikasi bentuk padat yang melibatkan bahan aktif farmasi dengan komponen lain atau coformer melalui interaksi antarmolekul, seperti ikatan hidrogen (Karagianni, 2018) Pembentukan multikomponen kristal dapat menghasilkan fase kristalin dengan karakteristik yang berbeda dari bahan penyusunnya dan dapat digunakan untuk memperbaiki sifat fisikokimia bahan aktif, termasuk kelarutan dan laju disolusi (Yuliandra et al., 2021).

Asam sitrat merupakan salah satu coformer yang dapat digunakan dalam pembentukan multikomponen kristal. Asam sitrat termasuk senyawa asam trikarboksilat yang memiliki tiga gugus karboksil dan mudah larut dalam air. Penggunaan asam sitrat sebagai coformer telah dilaporkan dapat meningkatkan kelarutan bahan aktif tertentu. (Umar, 2022) melaporkan bahwa pembentukan multikomponen kristal trimetoprim dan asam sitrat dapat digunakan untuk memperbaiki karakteristik keadaan padat dan laju disolusi trimetoprim. Berdasarkan karakteristik tersebut, asam sitrat digunakan sebagai coformer dalam penelitian ini untuk membentuk multikomponen kristal dengan natrium diklofenak.

Pembentukan multikomponen kristal pada penelitian ini dilakukan menggunakan metode solvent evaporation. Metode tersebut dipilih karena dapat

dilakukan pada skala kecil, tidak memerlukan pelarut yang kompleks, serta dapat menghasilkan multikomponen kristal dengan kadar dan kualitas yang baik (Karagianni et al., 2018). Natrium diklofenak dan asam sitrat dibuat dengan perbandingan molar 1:1, kemudian dilakukan proses pelarutan, pencampuran, penghomogenan, dan penguapan pelarut hingga terbentuk kristal.

Pembentukan multikomponen kristal selanjutnya dikarakterisasi menggunakan difraksi sinar-X (X-Ray Diffraction/XRD) dan spektroskopi Fourier Transform Infrared (FT-IR) untuk mengidentifikasi perubahan karakteristik kristalin dan interaksi antarmolekul yang terjadi. Selain karakterisasi, dilakukan penetapan kadar natrium diklofenak dan pengujian profil disolusi untuk mengevaluasi karakteristik multikomponen kristal yang terbentuk. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk membuat dan mengkarakterisasi multikomponen kristal natrium diklofenak dan asam sitrat menggunakan metode solvent evaporation serta mengevaluasi pengaruh pembentukannya terhadap karakteristik fisikokimia dan laju disolusi natrium diklofenak.

2. Metode

Penelitian ini dilaksanakan pada November 2025 hingga Juni 2026 di Laboratorium Kimia Farmasi Universitas Mohammad Natsir Bukittinggi, Laboratorium Fisika Universitas Negeri Padang, dan Laboratorium Kimia Universitas Negeri Padang. Alat yang digunakan meliputi timbangan digital, desikator, difraktometer sinar-X (Philips X'Pert Powder, Netherlands), spektrofotometer FT-IR (IRTracer-100 Shimadzu), spektrofotometer UV-Vis, alat uji disolusi, *magnetic stirrer*, serta peralatan gelas laboratorium. Adapun bahan penelitian terdiri atas natrium diklofenak (CV Total Pharmacy), asam sitrat (Planet Kimia), etanol p.a. (Merck KGaA), kalium hidrogen fosfat (Brataco), natrium hidroksida (Brataco), dan akuades. Pemeriksaan bahan baku natrium diklofenak dilakukan berdasarkan Farmakope Indonesia Edisi VI, sedangkan pemeriksaan asam sitrat mengacu pada *British Pharmacopoeia*. Multikomponen kristal natrium diklofenak dan asam sitrat diformulasikan menggunakan metode *solvent evaporation* dengan perbandingan molar 1:1, yaitu masing-masing sebanyak 0,001 mol. Berdasarkan bobot molekul natrium diklofenak sebesar 318,13 dan asam sitrat sebesar 192,13, digunakan 0,31813 g natrium diklofenak dan 0,19213 g asam sitrat. Kedua bahan dilarutkan dalam etanol p.a., dicampurkan dalam gelas beker, diaduk menggunakan *magnetic stirrer* pada suhu 75°C, kemudian dikeringkan dalam desikator hingga diperoleh multikomponen kristal.

Multikomponen kristal yang dihasilkan dikarakterisasi menggunakan XRD untuk mengidentifikasi perubahan pola kristal dibandingkan dengan natrium diklofenak dan asam sitrat murni, serta FT-IR untuk mengamati interaksi kedua bahan berdasarkan pergeseran bilangan gelombang. Penetapan kadar natrium diklofenak diawali dengan penentuan panjang gelombang maksimum menggunakan

spektrofotometer UV-Vis pada rentang 200–400 nm, dilanjutkan dengan pembuatan kurva kalibrasi pada konsentrasi 5–35 µg/mL. Kadar natrium diklofenak murni dan multikomponen kristal ditentukan menggunakan persamaan regresi linear dari kurva kalibrasi. Uji disolusi dilakukan menggunakan medium dapar fosfat pH 6,8 dengan metode dayung (*paddle*) pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Kurva kalibrasi disolusi dibuat pada rentang konsentrasi 10–70 ppm, sedangkan pengambilan sampel dilakukan pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, dan 60. Serapan sampel diukur menggunakan spektrofotometer UV dengan tiga kali pengulangan. Data hasil penelitian selanjutnya dianalisis menggunakan uji *independent t-test* dengan bantuan perangkat lunak SPSS versi 26 untuk mengetahui signifikansi perbedaan profil disolusi antara natrium diklofenak murni dan bentuk multikomponen kristalnya.

3. Hasil dan Pembahasan

Hasil

Pemeriksaan Bahan Baku

Pemeriksaan Bahan Baku Pemeriksaan bahan baku dilakukan terhadap natrium diklofenak dan asam sitrat, Pemeriksaan bahan baku meliputi pemeriksaan secara organoleptik, kelarutan dan identifikasi seperti Panjang gelombang serapan maksimum. Hasil pemeriksaan bahan baku ibuprofen dan asam sitrat yang di dapat dilihat pada tabel 1 dan tabel 2.

Tabel. 1 Hasil Pemeriksaan Bahan Baku natrium diklofenak (Depkes RI, 1995)

NO	Pemeriksaan	Persyaratan	Pengamatan
1.	Pemerian		
	a. Bentuk	Serbuk hablur	Serbuk
	b. Bau	Bau khas lemah	Agak lemah
	c. Warna	Putih hingga hampir putih	Putih
2.	Kelarutan		
	a. Metanol	Mudah larut	Mudah larut
	b. Etanol	Larut	Larut
	c. Air	Agak sukar larut	Agak sukar larut
3.	Identifikasi		
	a. Panjang gelombang	275nm hingga 285nm	286 nm
	b. Penetapan Kadar	Natrium Diklofenak mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NNaO}_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.	Kadar natrium diklofenak yang diperoleh 100,46%

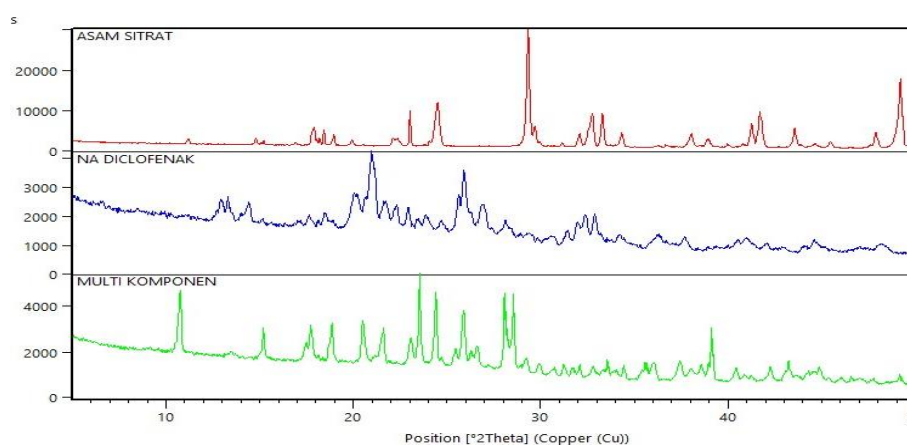
Tabel. 2 Hasil Pemeriksaan Asam Sitrat (Adolph, 2016)

NO	Pemeriksaan	Persyaratan	Pengamatan
1.	Pemerian		
	a. Bentuk	Serbuk kristal	Serbuk kristal
	b. Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
	c. Warna	Putih	Putih
2.	Kelarutan		
	a. Etanol	Mudah larut	Mudah larut
	b. Air	Sangat Mudah larut	Sangat Mudah larut

Karakteristik Multikomponen

Kristal X-Ray Diffraction (XRD)

Analisis difraksi sinar-X (XRD) adalah salah satu analisis yang digunakan dalam karakteristik multikomponen kristal dan menjadi hal pokok dalam mengkonfirmasi pembuatan multikomponen, karena dapat mendeteksi fase kristalin baru yang terbentuk dengan cara membedakan pola difraksi, pola difraksi dibandingkan jika pola difraksi berbeda dengan bahan aktif dan koformer maka dikonfirmasi pembuatan multikomponen kristal telah berhasil. Pola difraksi sinar-X untuk natrium diklofenak, asam sitrat dan multikomponen kristal dapat dilihat gambar 1 dan tabel 3.

**Gambar 1 Overlay difraktogram, Asam sitrat, Ibuprofen, Multikomponen****Tabel 1 Intesitas puncak natrium diklofenak, asam sitrat dan multikomponen kristal**

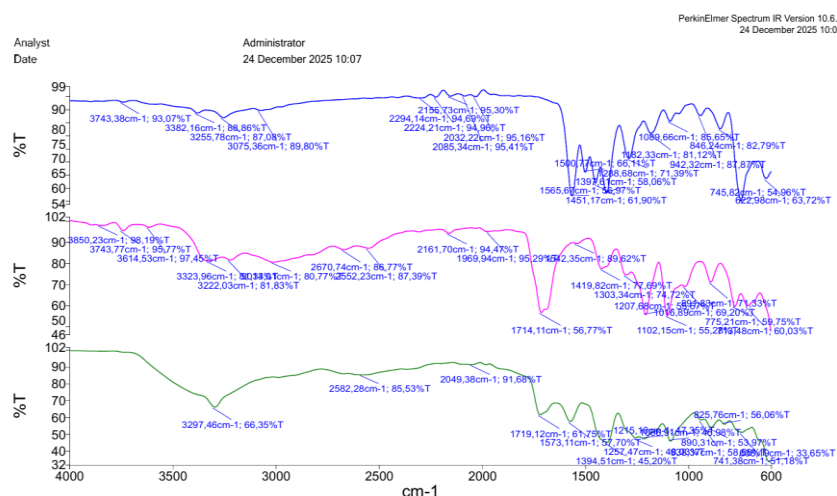
Natrium diklofenak		Asam sitrat		Multikomponen	
Posisi	Intensitas puncak	Posisi	Intensitas puncak	Posisi	Intensitas puncak

20.03	0.3897	17.86	5331	5.029	2601
21.78	0.3247	23.08	6079	10.21	2340
24.74	0.2598	24.56	10175	11.20	2275
26.90	0.3247	29.71	5390	15.03	2044
29.50	0.3247	29.35	30176	18.29	2045
30.69	0.3247	32.78	9271	20.93	2041
36.31	0.3247	33.31	9102	22.94	1996
42.96	0.3897	41.29	6828	23.83	2306
47.07	0.7793	41.69	9643	24.80	2108
		49.21	17780	26.05	2073
				27.93	2035
				28.69	2106
				28.97	2105
				38.65	1236
				39.04	2044

Hasil analisis X-Ray Diffraction (XRD) menunjukkan adanya perubahan pola difraksi antara natrium diklofenak, asam sitrat, dan multikomponen kristal. Pada tabel 3 analisis difraksi sinar-X menunjukkan terbentuknya kristalin baru pada 10.21, 23.83, 24.80, 26.05, 28.69, 28.97, 39.04 2theta dengan puncak multikomponen 2340, 2306, 2108, 2073, 2106, 2105 dan 2044. Dan terjadinya perbedaan intensitas dari setiap hasil multikomponen.

Fourier Transform InfraRed (FT-IR)

Fourier Transform InfraRed (FT-IR) adalah spektroskopi infa merah yang dilengkapi dengan transformasi fourier untuk menganalisis adanya gugus fungsi dari multikomponen kristal. Spektrum infra merah dari multikomponen adalah hasil transisi antara Tingkat energi dengan getaran yang berlainan. Biasanya dalam spektrum FT-IR banyak puncak yang terdeteksi sehingga perlu memperhatikan letak dari frekuensi yang melebar atau menajam dan intensitas yang kuat atau lemah, sehingga bisa dibedakan antara spektrum-spektrum dari suatu zat dalam multikomponen.



Gambar 3 gambar overlay diklofenak, asam sitrat dan multikomponen kristal

Tabel 4 Bilangan gelombang natrium diklofenak, Asam Sitrat dan Multikomponen

Bilangan Gelombang cm ⁻¹				
Natrium diklofenak	Asam sitrat	Multikomponen	Gugus fungsi	Rentang bilangan gelombang
3382,16	3324,75	3297,46	N-H	3500-3300
1556,67 1500,77	1683,16	1573,11	C=C	1650-1550
1451,17 1397,61	1419,41 1391,43 1315,31	1394,51	COO	1450-1350
745,82 622,98	777,97 715,86	741,38 608,19	C-CL	800-600
942,32	892,36	890,31 825,76	C-H	900-700

Pada gambar 2 pengabungan hasil data natrium diklofenak, asam sitrat, dan multikomponen kristal, pada tabel 4 hasil karakteristik pada spektrum inframerah natrium diklofenak, asam sitrat dan multikomponen, terlihat adanya gugus fungsi N-H, C=C, COO, C-CL, dan C-H

Penetapan Kadar Natrium Diklofenak

Penetapan kadar dilakukan menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Panjang gelombang maksimum natrium diklofenak dalam etanol p.a diperoleh sebesar 286 nm. Kurva kalibrasi pada konsentrasi 5-35 µg/mL menghasilkan persamaan regresi $y = 0,0158x + 0,1436$ dengan nilai $R^2 = 0,999$, yang menunjukkan hubungan linear antara konsentrasi dan absorbansi pada rentang pengukuran.

Hasil penetapan kadar menunjukkan bahwa natrium diklofenak murni memiliki kadar rata-rata $100,46 \pm 0,3445\%$, sedangkan multikomponen kristal memiliki kadar rata-rata $99,51 \pm 0,2601\%$. Kedua hasil tersebut berada dalam rentang persyaratan kadar yang dicantumkan dalam skripsi, yaitu 99-101%. Dapat di lihat pada tabel 5.

Tabel 5 kadar natrium diklofenak dan multikomponen

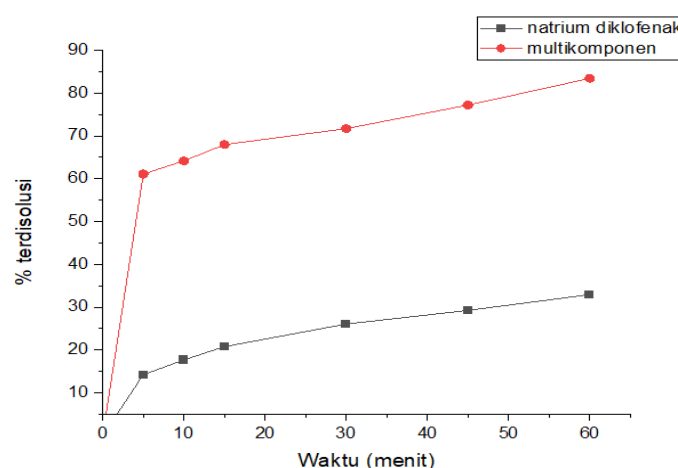
Sampel	Absorbansi	Kadar %	Rata-rata	SD
Natrium Diklofenak	0.3020	100.25%	100,46%	$\pm 0,3445$
	0.3031	100.95%		
	0.3019	100.19%		
	0.3009	99.56%		

Multikomponen kristal	0.3013	99.81 %	99,51 %	$\pm 0,2601$
	0.3003	99.81 %		

Hasil tersebut menunjukkan bahwa proses pembentukan multikomponen kristal tidak menyebabkan kehilangan natrium diklofenak dalam jumlah yang besar. Kadar multikomponen kristal yang tetap berada dalam rentang persyaratan menunjukkan bahwa natrium diklofenak tetap terdapat dalam sistem multikomponen setelah proses pembentukan kristal.

Profil Disolusi

Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa multikomponen kristal memiliki persentase zat terdisolusi yang lebih tinggi dibandingkan natrium diklofenak murni pada seluruh waktu pengamatan. Pada menit ke-5, persentase natrium diklofenak yang terdisolusi adalah $14,24 \pm 0,52\%$, sedangkan multikomponen kristal mencapai $61,08 \pm 1,04\%$. Pada menit ke-60, persentase terdisolusi natrium diklofenak meningkat menjadi $32,95 \pm 0,30\%$, sedangkan multikomponen kristal mencapai $83,44 \pm 0,98\%$.



Gambar 3 Kurva natrium diklofenak dan multikomponen kristal dalam dapar fosfat pH 6,8

Peningkatan persentase terdisolusi pada multikomponen kristal menunjukkan bahwa pembentukan multikomponen kristal natrium diklofenak-asam sitrat dapat meningkatkan laju disolusi natrium diklofenak. Perbedaan tersebut diduga berkaitan dengan perubahan karakteristik kristalin dan interaksi antarmolekul yang ditunjukkan oleh hasil XRD dan FT-IR. Pembentukan struktur kristal baru dapat memengaruhi susunan molekul dan interaksi antarmolekul sehingga bahan aktif lebih mudah berinteraksi dengan medium disolusi. Hasil ini sejalan dengan penelitian (Javier, 2022) mengenai multikomponen/kokristal diklofenak yang menunjukkan peningkatan kelarutan dan disolusi setelah pembentukan struktur kristal baru.

Efisiensi disolusi juga menunjukkan hasil yang lebih tinggi pada multikomponen kristal. Rata-rata efisiensi disolusi natrium diklofenak adalah $15,03\%$, sedangkan multikomponen kristal mencapai $42,87\%$. Dengan demikian,

multikomponen kristal menunjukkan kemampuan melarut yang lebih besar selama periode pengujian dibandingkan natrium diklofenak murni.

Hasil uji *Independent T-Test* menunjukkan nilai signifikansi 0,000, sehingga lebih kecil dari 0,05. Berdasarkan hasil tersebut, terdapat perbedaan yang signifikan antara profil disolusi natrium diklofenak murni dan multikomponen kristal dalam medium dapar fosfat pH 6,8.

keseluruhan, hasil XRD dan FT-IR menunjukkan adanya perubahan karakteristik padatan yang mendukung terbentuknya multikomponen kristal natrium diklofenak-asam sitrat. Hasil penetapan kadar menunjukkan bahwa kandungan natrium diklofenak tetap berada dalam rentang yang dipersyaratkan, sedangkan hasil uji disolusi menunjukkan peningkatan yang nyata pada multikomponen kristal. Dengan demikian, pembentukan multikomponen kristal menggunakan metode *solvent evaporation* pada penelitian ini menghasilkan perubahan karakteristik padatan yang diikuti dengan peningkatan laju dan efisiensi disolusi natrium diklofenak.

Kesimpulan

Multikomponen kristal natrium diklofenak-asam sitrat berhasil diformulasikan menggunakan metode *solvent evaporation*. Hasil karakterisasi menggunakan *X-ray diffraction* (XRD) memperlihatkan perubahan pola difraksi dan munculnya fase kristalin baru yang berbeda dibandingkan dengan pola natrium diklofenak dan asam sitrat murni. Sementara itu, analisis *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FT-IR) menunjukkan adanya pergeseran bilangan gelombang pada beberapa gugus fungsi. Perubahan tersebut mengindikasikan terjadinya interaksi antarmolekul antara natrium diklofenak dan asam sitrat dalam pembentukan multikomponen kristal. Hasil penetapan kadar menunjukkan bahwa multikomponen kristal mengandung natrium diklofenak sebesar 99,51%, sehingga memenuhi persyaratan kadar dan menunjukkan bahwa proses pembentukan kristal tidak menyebabkan penurunan kadar zat aktif secara berarti.

Pembentukan multikomponen kristal memberikan pengaruh positif terhadap profil disolusi natrium diklofenak. Pada menit ke-60, persentase disolusi natrium diklofenak murni hanya mencapai 32,95%, sedangkan multikomponen kristal natrium diklofenak-asam sitrat mencapai 83,44%. Efisiensi disolusi juga mengalami peningkatan dari 15,03% pada natrium diklofenak murni menjadi 42,87% pada bentuk multikomponen kristal. Peningkatan tersebut menunjukkan bahwa pembentukan multikomponen kristal dengan asam sitrat mampu memperbaiki kelarutan dan laju pelepasan natrium diklofenak dalam medium disolusi. Dengan demikian, metode *solvent evaporation* dapat digunakan sebagai salah satu pendekatan yang potensial untuk meningkatkan karakteristik disolusi natrium diklofenak tanpa menurunkan kadar zat aktifnya.

Daftar Pustaka

- Aditya, M., Siwi, A., Nadhiroh, L., & Widara, R. T. (2024). Hubungan antara kepatuhan minum obat dengan tekanan darah pada pasien hipertensi di fasilitas kesehatan tingkat pertama. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 19, 14-19. <https://doi.org/10.26714/jkmi.19.2.2024.14-19>
- Adolph, R. (2016). *British national formulary*. British Medical Journal.
- Aly, N. I., & Megawati, A. (2023). Hubungan tingkat kepatuhan minum obat antihipertensi dan obesitas terhadap tekanan darah penderita hipertensi. *Cendekia Journal of Pharmacy*, 7(2), 187-195. <https://doi.org/10.31596/cjp.v7i2.250>
- Apriliyani, W., & Ramatillah, D. L. (2019). Evaluasi tingkat kepatuhan penggunaan antihipertensi pada pasien hipertensi menggunakan kuesioner MMAS-8 di Penang, Malaysia. *Social Clinical Pharmacy Indonesia Journal*, 4(3), 23-33.
- Basri, A. H., Rachmawati, S. L., Prameswari, R. D., & Ayatullah, D. (2024). Pengaruh *focus group discussion* (FGD) dan leaflet terhadap pengetahuan dan sikap pasien hipertensi pralansia. *Complementary Health Care Journals*, 2(1), 104-111.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia* (Edisi IV). Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dhrik, M., Prasetya, A. A. N. P. R., & Ratnasari, P. M. D. (2023). Analisis hubungan pengetahuan terkait hipertensi dengan kepatuhan minum obat dan kontrol tekanan darah pada pasien hipertensi. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 9(1), 70-77. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v9i1.5470>
- Diana, T. R. P., Erniawati, W. A., & Eliza, D. A. (2025). Analisis pengaruh penggunaan leaflet syariah terhadap kepatuhan minum obat pasien hipertensi di Puskesmas Gunung Pati Kota Semarang tahun 2024. *Indonesian Journal of Medical and Pharmaceutical Science*, 4(1).
- Javier, F., Carolina, A., Barrales-Ruiz, H. L., & Dom, J. N. A. (2022). Kristal menuju pengembangan padatan farmasi multikomponen.
- Karagianni, A., Malamatari, M., & Kachrimanis, K. (2018). Pharmaceutical cocrystals: New solid phase modification approaches for the formulation of APIs. *Pharmaceutics*, 10(1), 1-30. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10010018>
- Turdiyanto, T., Iswandi, I., & Kuncahyo, I. (2023). Karakterisasi dan optimasi emulgel Na diklofenak dengan metode *simplex lattice design*. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina: Ilmu Farmasi dan Kesehatan*, 8(2), 239-252. <https://doi.org/10.36387/jiis.v8i2.1414>
- Umar, S., Farnandi, R., Salsabila, H., & Zaini, E. (2022). Multicomponent crystal of trimethoprim and citric acid: Solid state characterization and dissolution rate studies. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10, 141-145. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.7920>
- Wathoni, N., et al. (2022). Molekul. *Qalamuna*, 14(2), 1-14. <https://doi.org/10.37680/qalamuna.v14i2.3166>
- Yuliandra, Y., Hutabarat, L. J., Ardila, R., Octavia, M. D., & Zaini, E. (2021). Enhancing solubility and antibacterial activity using multi-component crystals of trimethoprim and malic acid. *Pharmacy Education*, 21(2), 296-304. <https://doi.org/10.46542/pe.2021.212.296304>