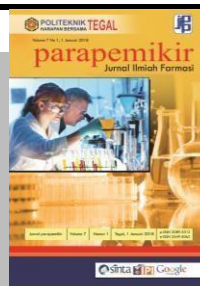




p-ISSN: 2089-5313
e-ISSN: 2549-5062
<http://ejournal.poltektegal.ac.id/index.php/parapemikir>
E-mail: parapemikir_poltek@yahoo.com



Peningkatan Kelarutan Fisetin Dengan Teknik Kosolvensi

Muhammad Dzakwan ¹, Widodo Priyanto ²

^{1,2} Universitas Setia Budi Surakarta Jl. Let. Jend. Sutoyo
Mojosongo Jebres Surakarta 57127

^{1,2} Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta
e-mail: mdzakwan9@setiabudi.ac.id

Article Info

Article history:

Received March
2019 Received
in revised form
April 2019
Accepted June 2019
Available online June
2019

Abstrak

Fisetin adalah senyawa flavonoid yang memiliki beragam aktivitas, salah satunya adalah sebagai antioksidan. Fisetin memiliki kelarutan dan bioavailabilitas yang rendah sehingga penerapannya terbatas untuk oral dan dermal. Tujuan penelitian adalah meningkatkan kelarutan fisetin dengan metode kosolvensi menggunakan tiga pelarut berbeda, yaitu air, etanol dan propilen glikol dengan berbagai konsentrasi. Hasil penelitian menunjukkan kelarutan fisetin meningkat signifikan sebesar $206.002 \pm 0,014$ mg / mL dengan penambahan campuran pelarut air, etanol dan propilen glikol (60: 25: 15% v/v). Campuran pelarut yang kurang polar dapat meningkatkan kelarutan obat melalui mekanisme interaksi hidrofobik. Campuran pelarut air-etanol-propilen glikol (60: 25: 15% v / v) menunjukkan potensi pelarutan tertinggi

Kata kunci— Fisetin,
kosolvensi, kelarutan,
pelarut

Keywords— Fisetin
Cosolvency, Solubility
Solvent

Abstract

Fisetin is a flavonoid compound which has a variety of activities, one of which is an antioxidant. It is poor solubility and bioavailability and limit its application in oral and dermal. The aim of this research to overcome the low fisetin solubility by cosolvency method and using three different cosolvents, namely water, ethanol and propylene glycol with a variety of concentrations. Result showed aqueous solubility of fisetin was $206,002 \pm 0.014$ mg/mL, which was significantly improved by the addition of water, ethanol and propylene glycol (60 : 25: 15 %v/v) as cosolvents. It was scrutinized that the less-polar solvents were found to increase the aqueous solubility by greater extent, thus accentuating hydrophobic interaction mechanism. Among various solvent-cosolvent blends investigated, water-ethanol-propylene glycol (60 : 25: 15 %v/v) showed highest solubilization potential.

©2019PoliteknikHarapanBersamaTegal

Alamat korespondensi:

Prodi DIII Farmasi Politeknik Harapan Bersama Tegal
Gedung A Lt.3. Kampus 1
Jl. Mataram No. 09 Kota Tegal, Kodepos 52122 Telp.
(0283) 352000
E-mail: parapemikir_poltek@yahoo.com

p-ISSN:2089-5313
e-ISSN:2549-5062

I. PENDAHULUAN

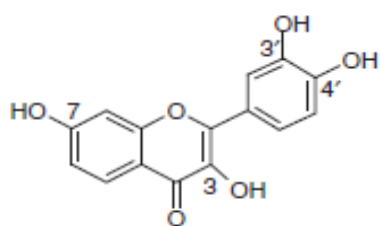
Efektivitas terapeutik suatu obat tergantung pada ketersediaan hayati dan kelarutan molekul obat tersebut ^[1]. Kelarutan adalah salah satu parameter penting untuk mencapai konsentrasi obat yang diinginkan dalam sirkulasi sistemik agar respons farmakologis dapat tercapai ^[2].

Diperkirakan lebih dari 40% zat aktif baru yang beredar dipasaran baik yang diperoleh dari hasil sintesis maupun bahan alam memiliki kelarutan yang sangat rendah ^[3,4]. Kelarutan obat yang rendah menjadi penyebab terbatasnya pengembangan zat aktif farmasi yang poten. Obat-obat yang sukar larut menyebabkan laju disolusi yang rendah dalam cairan pencernaan, absorpsi terbatas dan berpengaruh terhadap rendahnya ketersediaan hayati, terutama untuk golongan obat-obat Biopharmaceuticals Classification System (BCS) kelas II ^[5,6].

Golongan obat tertentu rendahnya laju disolusi dapat menyebabkan iritasi pada saluran pencernaan ^[7]. Kelarutan adalah jumlah maksimum zat terlarut yang dapat larut dalam jumlah pelarut atau jumlah larutan tertentu pada suhu tertentu ^[8]. Kelarutan juga dapat didefinisikan sebagai kemampuan suatu zat untuk membentuk larutan dengan zat lain. Zat yang akan dilarutkan disebut sebagai zat terlarut dan cairan yang melarutkan zat terlarut disebut sebagai pelarut, yang bersama-sama membentuk larutan ^[9]. Proses transfer masa molekul atau ion dari keadaan padat ke dalam larutan dikenal sebagai disolusi ^[10,11].

Bioavailabilitas sediaan oral beberapa senyawa flavonoid sangat rendah disebabkan karena rendahnya kelarutan dalam air dan absorpsi yang terbatas ^[12]. Fisetin adalah senyawa flavonoid dengan beragam aktifitas yaitu sebagai antioksidan alami, antiinflamasi, antialergi, antikanker, kardioprotektif ^[13]. Sebagai antiaterosklerosis, antiaging dan menurunkan kadar LDL dalam plasma ^[14].

Fisetin memiliki bioavailabilitas yang sangat rendah sekitar 10% hal ini karena kelarutan dalam air yang kecil (0,002 mg/ml) dan absorpsi yang rendah sehingga pemberian fisetin dalam bentuk sediaan oral dan dermal menjadi terbatas ^[15,16].



Gambar 1. Struktur kimia fisetin (Bothiraja dkk, 2014).

Beberapa cara telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan fisetin seperti kokristal ^[17], nanokelat ^[18], nanoemulsi ^[19], dan kompleks inklusi β -siklodektrin ^[20]. Namun hal tersebut belum mampu meningkatkan kelarutan fisetin secara signifikan karena terbatasnya pemahaman tentang sifat fisika kimia dan sifat biologi fisetin ^[21].

Salah satu cara untuk meningkatkan ketersediaan hayati suatu sediaan obat adalah dengan menaikkan kelarutan

zat aktifnya di dalam air. Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kelarutan suatu zat yaitu penambahan jenis pelarut tertentu. Kelarutan suatu zat sangat dipengaruhi oleh polaritas pelarut ^[22,11]. Pelarut polar akan melarutkan zat-zat polar dan ionik, begitu pula sebaliknya. Kelarutan zat juga tergantung pada struktur zat seperti perbandingan gugus polar dan non polar suatu molekul ^[10]. Adakalanya suatu zat lebih mudah larut dalam pelarut campuran dibandingkan dengan pelarut tunggalnya. Fenomena ini dikenal dengan istilah co-solvency sedangkan bahan pelarut di dalam pelarut campuran yang mampu meningkatkan kelarutan zat disebut co-solvent. Etanol, gliserin dan propilen glikol adalah contoh co-solvent yang umum digunakan dalam bidang farmasi, khususnya dalam pembuatan sediaan eliksir ^[23].

Salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan obat adalah melalui penggunaan campuran beberapa macam jenis pelarut ^[24]. Fenomena ini dikenal dengan istilah kosolvensi, sedangkan bahan pelarut di dalam pelarut campuran yang mampu meningkatkan kelarutan zat disebut kosolvent. Etanol, gliserin dan propilen glikol adalah pelarut yang umum digunakan dalam bidang farmasi ^[25]. Kosolvensi merupakan metode yang sangat sederhana dan efektif, banyak digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat yang kurang larut ^[23,26].

Teknik kosolvensi telah banyak dilakukan untuk meningkatkan kelarutan beberapa obat antidiabetik seperti glikazide, gliburide, glipizide dan glimepiride ^[24], asipimok ^[27], flavonoid krisin ^[28], asam askorbat ^[29], naproksen ^[26] dan tenoksikam ^[30].

Tujuan penelitian ini adalah meningkatkan kelarutan fisetin dengan teknik kosolvensi atau menggunakan kombinasi pelarut polar yaitu etanol dan propilen glikol. Jumlah obat yang terlarut diukur secara kuantitatif dengan menggunakan metode spektrofotometri Uv-Vis.

II. METODOLOGI PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometri UV-Vis (Shimadzu 1800, Jepang), Shaking thermostatic water bath (Julabo SW 22, Jerman). Mikro pipet dengan berbagai volume (Socorex Acura 825, Swiss). Semua alat gelas sesuai spesifikasinya.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah fisetin 98% (Shaanxi Dideu Medichem Co. Ltd, China). Etanol dan propilen glikol kualitas farmasi (Fluka, USA). Aquabidest (PT. Ikaphamindo, Jakarta).

Jalannya Penelitian

1. Pembuatan kurva baku

Larutan baku fisetin konsentrasi 100 ppm diencerkan menjadi seri konsentrasi 4, 6, 8, 10 dan 12 ppm dalam labu takar 25 ml, sebagai media pengencer menggunakan aquabidest. Setiap seri konsentrasi larutan diukur serapan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 361 nm. Kurva baku diperoleh dengan memplotkan antara seri konsentrasi dengan serapan.

2. Validasi metode analisis

Validasi metode analisis dilakukan dengan melakukan pengujian linearitas, batas deteksi (LOD) dan batas kuantitasi (LOQ).

3. Penentuan kelarutan dengan metode kosolvensi

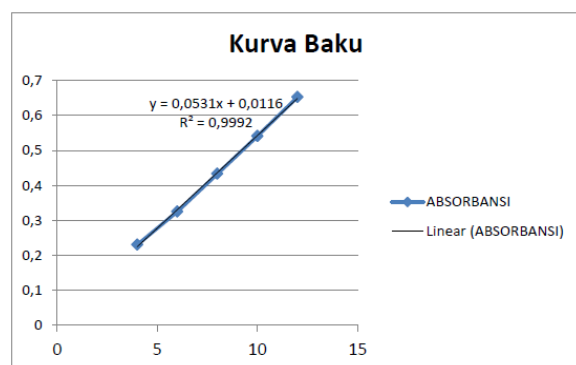
Dibuat variasi perbandingan antara etanol 96% :

propilen glikol dan air sebagai campuran pelarut dengan volume campuran 50 ml (Tabel 1). Fisetin sebanyak 500 mg dimasukkan kedalam campuran pelarut, dikocok dengan shaking thermostatic water bath selama 2 jam. Jika ada endapan yang larut selama pengocokan ditambahkan lagi 500 mg fisetin sampai diperoleh larutan yang jenuh. Larutan disaring dengan kertas Whatman No 1. Diukur konsentrasi fisetin yang terlarut dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 361 nm.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Pembuatan kurva baku dan validasi

Kurva kalibrasi fisetin dengan medium aquabidest dilakukan dengan konsentrasi 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm dengan 3 kali pembacaan. Seri konsentrasi larutan tersebut diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum fisetin (361 nm) kemudian dibuat kurva regresi linier antara konsentrasi absorbansi fisetin sehingga diperoleh persamaan regresi linier. Grafik kurva baku ditampilkan pada gambar 2.



Gambar 2. Grafik kurva baku fisetin

Tabel 1. Komposisi campuran pelarut

Komposisi (% V/V)		
Aquabidest	Etanol 96%	Propilen glikol
60	0	40
60	5	35
60	10	30
60	15	25
60	20	20
60	25	15
60	30	10
60	35	5

Volume kosolvent 50 ml

Hasil persamaan regresi linier yaitu $y = 0.0531x + 0.0116$ dengan koefisien korelasi sebesar 0,9992. Nilai koefisien korelasi (R) sebesar 0,9992 mendekati 1 yang artinya terdapat hubungan linier antara konsentrasi dengan serapan dan memenuhi hukum Lambertbeer.

2. Validasi metode analisis

Penentuan LOD dihitung berdasarkan standar deviasi (SD) respon dan kemiringan (slope) kurva baku pada level yang mendekati LOD, standar deviasi dapat ditentukan berdasarkan intersep y pada garis regresi linier^[31]. Hasil LOD

dan LOQ ditampilkan pada tabel pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil validasi metode analisis

Parameter	Hasil
Linieritas (R)	0,9992
Batas deteksi (LOD)	0,0297
Batas kuantifikasi (LOQ)	0,0666

3. Kelarutan fisetin dengan teknik kosolvensi

Hasil pengukuran kadar fisetin terlarut dalam setiap perbandingan kosolvent ditampilkan pada tabel 3. Serapan fisetin yang terlarut dalam setiap perbandingan pelarut dimasukkan dalam persamaan kurva baku untuk dikonversi menjadi kadar zat terlarut dengan satuan mg/ml. Satuan kadar menyatakan banyaknya mg zat terlarut dalam setiap ml pelarut yang terdiri campuran air : etanol : propilen glikol dengan perbandingan konsentrasi tertentu. Hasil kadar zat terlarut ditampilkan pada tabel 3.

Kelarutan molekul obat memainkan peran penting dalam bioavailabilitas. Kelarutan obat dalam cairan gastrointestinal yang rendah menyebabkan bioavailabilitas tidak memuaskan. Kosolvensi adalah teknik yang sangat efektif untuk meningkatkan kelarutan obat-obatan yang kurang larut dalam air terutama untuk senyawa golongan flavonoid seperti fisetin. Kosolvensi mengurangi potensi kimiawi larutan dengan menurunkan kerapatan ikatan hidrogen air dan menciptakan lingkungan yang kurang polar dalam bulk, sehingga molekul obat lebih banyak masuk ke dalam larutan^[25,32].

Penggunaan campuran pelarut etanol dan propilen glikol berdasarkan pada derajat polaritas dan keamanan pelarut. Etanol dan propilen glikol termasuk pelarut polar digolongkan dalam kelas pelarut tiga dengan tingkat toksisitas rendah. Kosolven dengan pelarut air lebih banyak digunakan di bidang farmasi untuk pelarutan obat. Tiga kosolven farmasi yang umum digunakan adalah propilen glikol, etanol dan gliserin. Etanol dan propilen glikol digunakan dalam penelitian ini karena dapat membentuk campuran yang homogen dengan air. Penggunaan campuran etanol dan propilen glikol telah banyak digunakan untuk meningkatkan kelarutan beberapa obat antidiabetes^[24], etorisoksib^[32], flavonoid krisin^[28].

Linieritas adalah kemampuan suatu metode untuk memperoleh hasil uji secara langsung proporsional dengan konsentrasi analit pada kisaran yang diberikan. Koefisien korelasi adalah parameter yang paling umum digunakan untuk mengetahui linieritas suatu metode. Nilai koefisien relasi merupakan indikator kualitas dari parameter linieritas yang menggambarkan respon analitik (luas area) terhadap konsentrasi yang diukur. Hasil validasi metode analisis menunjukkan bahwa serapan lebih dari 99% dipengaruhi oleh konsentrasi fisetin, ditunjukkan dari nilai koefisien determinasi (r^2) 0,9992. Nilai koefisien relasi yang dipersyaratkan oleh Association of Official Analytical Chemists (AOAC) adalah $> 0,99$, menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang proposional antara respon analitik dengan konsentrasi yang diukur.

Batas deteksi LOD didefinisikan sebagai konsentrasi terkecil yang dapat dideteksi namun tidak perlu secara kuantitatif, sedangkan definisi LOQ dikatakan sebagai konsentrasi terkecil analit yang dapat diukur secara kuantitatif. Statistik perhitungan LOD dan LOQ diperoleh melalui garis regresi linier dari kurva kalibrasi. LOD dan LOQ menunjukkan kesensitifan dari suatu metode, semakin kecil nilai LOD dan LOQ maka semakin sensitif metode yang digunakan^[33].

Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) dilakukan dengan metode perhitungan yaitu berdasarkan standar deviasi respon dan kemiringan (slope) kurva baku. Standar deviasi respon dapat ditentukan berdasarkan standar deviasi blanko pada standar deviasi residual garis regresi linier atau standar deviasi intersep-y pada garis regresi. Batas deteksi (LOQ).

Tabel 3. Kadar fisetin terlarut dalam perbandingan campuran.

Kadar zat terlarut (mg/ml)			
Aquabidest	Etanol 96%	Propilen glikol	Kadar
60	0	40	1,150
60	5	35	13,450
60	10	30	34,065
60	15	25	73,201
60	20	20	98,211
60	25	15	206,002
60	30	10	105,101
60	35	5	67,350

dapat didefinisikan sebagai konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi, meskipun tidak selalu dapat dikuantifikasi^[31]. Konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi adalah 0,0297.

Fisetin merupakan senyawa turunan flavonoid yang berwujud kristal, bersifat lipofil (logP 2,515) dan kelarutan dalam air sangat rendah (0,002 mg/ml). Fisetin larut dalam pelarut DMSO dan aseton, tapi sedikit larut dalam etanol dan propilen glikol. Fisetin lebih dominan dalam bentuk molekul nonpolar (lipofil), tidak efektif memecah struktur air, sehingga tingkat kelarutannya sangat rendah. Kelarutan fisetin meningkat seiring dengan meningkatnya jumlah etanol dan menurun dengan berkurangnya jumlah pelarut propilen glikol.

Kelarutan fisetin dengan jumlah paling tinggi sebesar 206,002 mg/ml ditemukan pada proporsi air : etanol : propilen glikol (60 : 25: 15). Hal ini diduga disebabkan oleh beberapa hal salah satunya adalah konstanta dielektrik pelarut (ϵ). Pada proporsi tersebut konstanta dielektrik (ϵ) masing-masing pelarut menurun sehingga dapat meningkatkan kelarutan. Efek ini terjadi karena fisetin memiliki beberapa derajat karakter kutub muatan dan kelarutan maksimum adalah fungsi dari polaritas relatif zat terlarut dan pelarut. Polaritas pelarut adalah faktor penting yang mengatur kelarutan obat. Hidrofobisitas pelarut juga menunjukkan bahwa kelarutan meningkat dengan adanya pelarut hidrofil. Peningkatan kadar etanol menyebabkan terbentuknya interaksi ikatan hidrogen lebih besar dengan obat sehingga dapat meningkatkan kelarutan.

Merujuk pada struktur molekul flavonoid fisetin (Gambar 1), memungkinkan terjadi solvasi sampai pada batas tertentu. Fisetin dalam larutan merupakan donor asam Lewis karena memiliki pasangan elektron bebas pada atom oksigen gugus hidroksil dan karbonil sehingga dapat berinteraksi dengan atom hidrogen membentuk ikatan hidrogen dengan gugus fungsi proton-akseptor pelarut (atom hidrogen dalam O-H)^[28].

IV. KESIMPULAN

Kesimpulan penelitian ini adalah fisetin dapat ditingkatkan kelarutannya melalui teknik kosolvensi, Kelarutan fisetin meningkat seiring dengan meningkatnya jumlah etanol dan menurun dengan berkurangnya jumlah pelarut propilen glikol. Kadar kelarutan fisetin paling tinggi sebesar 206,002 mg/ml ditemukan pada proporsi air : etanol : propilen glikol (60 : 25: 15).

V. UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada LPPM Universitas Setia Budi Surakarta yang telah mendanai penelitian ini melalui Program Hibah Internal Universitas.

VI. DAFTAR PUSTAKA

- [1] Mohanachandran P S, Sindhumol P G, and Kiran T S. 2010. *Enhancement Of Solubility And Dissolution Rate: An Overview*, International Journal of Comprehensive Pharmacy, 4(11) : 1-10.
- [2] Thorat U.H.,2014. Expert Opin. Drug Deliv. *Fisetin-Loaded Nanocochleates: Formulation, Characterisation, in vitro Anticancer Testing, Bioavailability and Biodistribution Study*. 11(1):17-29.
- [3] Lipinski, C, 2002. *Poor Aqueous Solubility –An Industry Wide Problem in Drug Discovery*, Am. Pharm.Rev, 5: 82-85.
- [4] Park J W, Yun J M, Lee E S, Youn Y S, Kim K S, Taik Oh Y, Teak Oh K, 2013. *A Nanosystem for Water-Insoluble Drugs Prepared by A New Technology, Nanoparticulation Using A Solid Lipid and Supercritical Fluid*, Arch. Pharm. Res, 8:117-122.
- [5] Dang Y, Xie Y, Duan J Z, Ma P, Li G W, Ji G, 2014. *Quantitative Determination of Myricetin in Rat Plasma by Ultra Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry and its Absolute Bioavailability*, Drug Res, **64**: 516–522.
- [6] Junyaprasert V B , Morakul B, 2015. *Nanocrystals for Enhancement of Oral Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs*, Asiaan Journal of Pharmaceutical Science, **10**: 10-23.
- [7] Gao L, Liu G, Ma J, Wang X, Zhou L, Li X, Wang F, 2013. *Application of Drug Nanocrystal Technologies on Oral Drug Delivery of Poorly Soluble Drugs*, Pharm Res, **30**: 307-324.
- [8] Savjani K T, Gajjar A K, Savjani J K, 2012. *Drug Solubility:Importance and Enhancement Techniques*, ISRN Pharmaceutics, 20(12): 1-5.
- [9] Pirhayati F H, Shayanfar A, Rahimpour E, Jalali M B, Martinez F, Jouyban A. 2017. *Solubility of Sildenafil Citrate in Polyethylene glycol 400 + Water Mixtures at Various Temperatures*, Journal of Molecular Liquids, 240: 268-272.
- [10] Vemula V R, Lagishetty V, Lingala S, 2010. *Solubility Enhancement Techniques*, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 5(1):

- [11] Patel J N, Rathod D M, Patel N A, Modasiya M K. 2012. *Techniques to Improve the Solubility of Poorly Soluble Drugs*, International Journal of Pharmacy & Life Sciences, 3 (2):1459-1469 1459.
- [12] Odeh F, Al-Jaber H, Khater D. 2014. *Application of Nanotechnology in Drug Delivery*, InTech, New York, 344-368.
- [13] Procházková D, Boušová I, Wilhelmová N. 2011. *Antioxidant and Prooxidant Properties of Flavonoids*, *Fitoterapia*, **82**:513–523.
- [14] Hu-Jun X, Wang-Shu M, Fu-Rong, L, Jie-Hui X, Qun-Fang L, Wen-Jun F. 2013. *Radical Scavenging Activity of Myricetin*, *Acta Phys. -Chim. Sin* , **29 (7)**: 1421-1432.
- [15] Hong C, Dang Y, Lin G, Yao Y, Li G, Ji G, Shen H, Xie Y. 2014. *Effects of Stabilizing Agents on The Development of Myricetin Nanosuspension and its Characterization: An in Vitro and in Vivo Evaluation*, International Journal of Pharmaceutics, **477**: 251–260.
- [16] Al Shaal L, Müller R H, Shegokar R. 2010. *SmartCrystal Combination Technology – Scale up from Lab to Pilot Scale and Long Term Stability*, *Pharmazie*, **65**: 877–884.
- [17] Sowa M, Slepokura K, Matczak -Jon E. 2014. *Improving solubility of fisetin by cocrystallization*. *CrysEngCom*, (16): 10592-10601
- [18] Bothiraja C, Yojana B D., Pawar A.P., Shaikh K.S., Thorat U.H.,2014. *Expert Opin. Drug Deliv*. Fisetin-Loaded Nanocochleates: Formulation, Characterisation, in vitro Anticancer Testing, Bioavailability and Biodistribution Study. **11(1)**:17-29.
- [19] Ragelle, H., Manciet S.C., Seguin J., Brossard D., Scherman D., Arnaud P., Guy G. Chabot G.G.,2012. . *International Journal of Pharmaceutics*. Nanoemulsion Formulation of Fisetin Improves Bioavailability and Antitumour Activity in Mice. **427**. 452– 459.
- [20] Guzzo M.R., Uemi M., Donate P.M., Nikolaou S., Antonio Eduardo H. Machado A.E.H., Okano L.T. 2006. *J. Phys. Chem. A. Study of the Complexation of Fisetin with Cyclodextrins*. **110**.10545-1055.1
- [21] Yao Y, Lin G, Xie Y, Ma P, Li G, Meng Q, Wu T. 2013. *Preformulation Studies of Myricetin: a Natural Antioxidant Flavonoid*, *Pharmazie* **69**: 19-26.
- [22] Miyako Y, Zhao Y, Takeshima K, Kataoka T, Handa T dan Pinal R. 2010. Solubility of Hydrophobic Compounds in Watercosolvent Mixtures: Relation Of Solubility With Water-Cosolvent Interactions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **99(1)** : 293–302.
- [23] Haiyan Qu, Kultanen M L, Kallas J, 2006. *Solubility and Stability of Anhydrate/Hydrate in Solvent Mixture*, *International of Journal Pharmaceutics*, **321**: 101-107
- [24] Seedher N dan Kanojia M. 2009. *Co-Solvent Solubilization of Some Poorly-Soluble Antidiabetic Drugs*, *Pharmaceutical Development and Technology*, **14(2)**: 185–192
- [25] Smith P E dan Mazo R M. 2008. *On the Theory of Solute Solubility in Mixed Solvents*, *J Phys Chem B*, **112(26)**: 7875–7884.
- [26] Asghar S Z, Jouyban A, Martinez F, Rahimpour E. 2018. *Solubility of Naproxen in Ternary mixtures of (ethanol + propylene glycol + water) at various temperatures : Data Correlation and Thermodynamics Analysis*, *Journal of Molecular Liquids*, **268** : 517-522.
- [27] Shao D, Yang Z, Zhou G, Chen J, Zheng S, Xin Lv, Li R, 2018. *Improving the Solubility of Acipimox by Cosolvents and the Study of Thermodynamic Properties on Solvation Process*, *Journal of Molecular Liquids*, **7322(17)**: 35931-35937
- [28] Feizi S,Jabbari M, Farajtabar A. 2016. *Systematic Study on Solubility and Solvation of Bioactive Compound Chrysin in Some Water - Cosolvent Mixtures*, *Journal of Molecular Liquids*, **220** : 478-483
- [29] Galvao A C, Robazza W S, Bianchi A D, Matiello J A, Paludo A R, Thomas R, 2018. *Solubility and Thermodynamics of Vitamin in Binary Liquids Mixtures Involving Water, Methanol, Ethanol and Isopropanol at Different Temperatures*, *J. Chem. Thermodynamics*, **121**: 8 – 16
- [30] Yeh M K, Chang L C, Chiou A H J, 2009. *Improving Tenoxicam Solubility and Bioavailability by Cosolvent System*, *AAPS PharmSciTech*, **10(1)**:166–171.
- [31] Gandjar IG, Rohman A. 2012. *Analisis Obat secara Kromatografi dan Spektroskopi*. Yogyakarta: Pustaka pelajar. Hlm 466-497.
- [32] Nayak A K dan Panigrahi P P. 2012 *Solubility Enhancement of Etoricoxib by Cosolvency Approach*, *ISRN Physical Chemistry*, **20(12)**: 1-5.
- [33] Harvey D. 2000. *Modern Analytic Chemistry* . McGraw-Hill, USA. P. 5.