

Kombinasi Teknik Pembentukan Kokristal dan *Ball milling* untuk Peningkatan Disolusi Etoricoxib

Combination of Cocrystal and Ball Milling Techniques to Improve Etoricoxib Dissolution

Sharon Susanto^{1*}, Saleh Wikarsa¹, Yuda Prasetya Nugraha¹

¹Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Jl. Ganesa No.10, Lb. Siliwangi, Kecamatan Coblong, Kota Bandung, Jawa Barat 40132

Diajukan: 30-08-2023

Direview: 30-09-2023

Disetujui: 30-01-2024

Kata Kunci: asam oksalat, *ball milling*, etoricoxib, kokristal, Tween 80.

Keywords: *ball milling*, cocrystal, etoricoxib, *oxalic acid*, Tween 80.

Korespondensi:

Sharon Susanto

20721012@mahasiswa.itb.ac.id



Lisensi: CC BY-NC-ND 4.0

Copyright ©2024 Penulis

Abstrak

Etoricoxib (ETX) merupakan salah satu golongan anti inflamasi selektif COX-2 yang diklasifikasikan dalam BCS kelas II. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan laju disolusi etoricoxib melalui kombinasi pembentukan kokristal dan *ball milling* yang dilakukan secara *in-situ* dan *ex-situ*. Optimasi dilakukan dengan memvariasikan waktu penggilingan dan jenis *stabilizer*. Jenis *stabilizer* yang digunakan meliputi Tween 80 (ETX-OXA-BM-T), Poloxamer 188 (ETX-OXA-BM-P), dan kombinasi Tween 80-sodium lauryl sulfate (SLS) (ETX-OXA-BM-T-S). Percobaan secara *in-situ* memberikan jumlah rendemen yang sangat rendah (<10%) serta tidak mampu menghasilkan kokristal sehingga tidak layak dilanjutkan. Sementara proses *ex-situ* memberikan proses yang lebih potensial, sehingga hasil dilanjutkan evaluasi menggunakan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *Powder X-Ray Diffractometry* (PXRD), dan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Analisis DSC dari ETX memberikan puncak endotermik pada 130°C, sementara untuk ETX-OXA, ETX-OXA-BM-T, ETX-OXA-BM-P, dan ETX-OXA-BM-T-S memberikan puncak endotermik pada rentang 179 - 180°C. Difraktogram PXRD untuk ETX-OXA, ETX-OXA-BM-T, ETX-OXA-BM-P, ETX-OXA-BM-T-S memberikan puncak yang sama; dan berbeda dengan ETX. Hasil analisis SEM menunjukkan bahwa ETX-OXA-BM-T dengan waktu *milling* 60 menit memberikan partikel dalam rentang nanometer yang tidak terindividualiasi. Sementara penggunaan Poloxamer 188 serta kombinasi Tween 80-SLS menghasilkan ukuran partikel > 1 µm. ETX-OXA-BM-T menunjukkan peningkatan kelarutan yang paling tinggi pada semua media. Hasil disolusi ETX-OXA-BM-T menunjukkan adanya peningkatan pada media dapar fosfat pH 6,8. Sementara hasil disolusi pada media dapar pH 1,2 dan dapar pH 4,5 tidak memberikan perbedaan yang signifikan. Pada penelitian ini dapat dibuktikan bahwa kombinasi teknik pembentukan kokristal dan *ball milling* secara *ex-situ* merupakan salah satu pendekatan yang potensial untuk meningkatkan laju disolusi dari etoricoxib.

Abstract

Etoricoxib (ETX) is a selective COX-2 anti-inflammatory classified in BCS class II. This study aims to enhance the dissolution rate of etoricoxib through a combination of co-crystal formation and ball milling conducted *in-situ* and *ex-situ*. Optimization was done by varying milling time and types of stabilizers, including Tween 80 (ETX-OXA-BM-T), Poloxamer 188 (ETX-OXA-BM-P), and a combination of Tween 80-sodium lauryl sulfate (SLS) (ETX-OXA-BM-T-S). *In-situ* experiments yielded a very low yield (<10%) and failed to produce co-crystals, thus deemed unsuitable for continuation. Meanwhile, the *ex-situ* process showed more potential, leading to further evaluation using *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *Powder X-Ray Diffractometry* (PXRD), and *Scanning Electron Microscope* (SEM). DSC analysis showed endothermic peaks at 130°C for ETX and around 179 - 180°C for ETX-OXA and its derivatives. PXRD diffractograms for ETX-OXA and its derivatives exhibited similar peaks, differing from ETX. SEM analysis indicated that ETX-OXA-BM-T with 60 minutes of milling resulted in nanometer-sized particles, while the use of Poloxamer 188 and the combination of Tween 80-SLS produced particle sizes > 1 µm. ETX-OXA-BM-T showed the highest increase in solubility in all media. Dissolution results of ETX-OXA-BM-T showed improvement in phosphate buffer pH 6.8, while no significant differences were observed in pH 1.2 and 4.5 buffers. This study demonstrates that the combination of co-crystal formation and *ex-situ* ball milling is a potential approach to enhance the dissolution rate of etoricoxib.

Cara mensitasi artikel (citation style: AMA 11th Ed.):

Susanto S, Wikarsa S, Nugraha YP. "Kombinasi Teknik Pembentukan Kokristal dan *Ball milling* untuk Peningkatan Disolusi Etoricoxib" *J. Ilm. Medicam.*, 2024;10(1), 22–34. Doi: [10.36733/medicamento.v10i1.7561](https://doi.org/10.36733/medicamento.v10i1.7561)

PENDAHULUAN

Etoricoxib merupakan salah satu obat anti inflamasi golongan inhibitor COX-2 selektif dengan kelarutan dalam air yang cenderung rendah dan termasuk dalam golongan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II. Obat dengan keterbatasan kelarutan pada umumnya akan memiliki *rate-limiting step* pada proses disolusi. Beberapa pendekatan telah dilakukan untuk memperbaiki kelarutan etoricoxib antara lain pembentukan garam, pembentukan sediaan nano,^{1,2,3} pembentukan kokristal,⁴ maupun pembentukan dispersi padat.⁵

Kokristal didefinisikan sebagai suatu sistem multikomponen dalam fase tunggal struktur kristalin terdiri atas minimal dua molekul netral, biasanya berupa bahan aktif dan koformer pada rasio stoikiometri tertentu yang terikat dengan ikatan nonkovalen.⁶ Pembentukan kokristal dapat mengakibatkan adanya perubahan kisi kristal dan *atomic packing* dalam unit sel yang mampu merubah sifat-sifat fisika dan kimia, termasuk kelarutan.^{7,8} Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya peningkatan disolusi dengan teknik kokristal.^{7,9}

Peningkatan kelarutan secara mekanokimia juga menunjukkan hasil yang menjanjikan.^{10,11} *Ball milling* merupakan salah satu metode yang paling umum digunakan. *Ball milling* melibatkan proses yang mencakup deformasi dan frakturasi, dari partikel yang bertabrakan selama proses penggilingan berenergi tinggi.¹² Proses *ball milling* mampu meningkatkan kelarutan dan disolusi salah satunya melalui mekanisme penurunan ukuran partikel. Dengan demikian, kombinasi teknik pembentukan kokristal dan *ball milling* diharapkan memberikan efek sinergis terhadap peningkatan disolusi. Akan tetapi, penurunan ukuran partikel dapat mengakibatkan peningkatan energi sistem yang kemudian memicu terjadinya aglomerasi. Salah satu strategi untuk mencegah aglomerasi yaitu dengan melakukan penambahan *stabilizer*. Mekanisme stabilisasi secara umum terbagi menjadi repulsi elektrostatis dan sterik. Beberapa contoh

stabilizer yang sering digunakan adalah Tween 80, Sodium Lauryl Sulfate, maupun berbagai polimer.

Wang dkk.¹³ berhasil membentuk kokristal etoricoxib dengan peningkatan kelarutan pada media dapar pH 6,8 sekitar 1,04 hingga 1,59 kali. Nilai ini masih menjadi tantangan pada ahli farmasi untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi. Penggabungan metode kokristalisasi dan penurunan ukuran partikel diharapkan dapat menjadi solusi yang potensial.

Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan disolusi etoricoxib dengan kombinasi teknik kokristal dan *ball milling* menggunakan berbagai variasi *stabilizer*. Pada penelitian ini pendekatan dilakukan secara *in-situ* dengan pembentukan kokristal langsung menggunakan proses *ball milling* dan *ex-situ*, pembuatan kokristal terlebih dahulu menggunakan *solvent evaporation* dilanjutkan dengan *ball milling*.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan Penelitian.

Alat. *Ball mill* (Restch Emax, Jerman) dengan *grinding jar stainless steel* 125 mL, *Differential Scanning Calorimeter* (DSC) (Shimadzu, Jepang), Beckman Coulter LS13 320 (Beckman Coulter, UK), *Scanning Electron Microscope* (Jeol, USA), *X-Ray Diffractometer* (Bruker D2 Phaser, Jerman), *Compression machine*, pH meter (Mettler Toledo, USA), *waterbath shaker* GFL 1083 (GFL, Jerman), Spektrofotometer UV (PG Instruments T92+, UK).

Bahan. Etoricoxib dengan kemurnian >99,9% dari Pharmazell (India) *Private Limited* yang disumbangkan oleh PT Dexa Medica. Poloxamer 188, sumbangan dari PT Kimia Farma. Asam oksalat dihidrat pro analisa, Tween 80 *pharmaceutical grade*, sodium lauryl sulfate (SLS) *pharmaceutical grade*, microcrystalline cellulose PH 102 *pharmaceutical grade*, crospovidone *pharmaceutical grade*, magnesium stearate *pharmaceutical grade*, *colloidal silica anhydrous pharmaceutical grade*. Kalium dihidrogen fosfat pro analisa, natrium klorida pro

analisa, natrium asetat trihidrat pro analisa, hidroklorida 37% pro analisa, sodium hidroksida pro analisa, asam asetat glasial pro analisa, asetonitril HPLC *grade*, ethanol pro analisis, akuades.

Prosedur Penelitian

Kombinasi teknik pembuatan kokristal dan *ball milling* etoricoxib secara *in-situ*

Etoricoxib : asam oksalat (2:1) dan larutan *stabilizer* (Tween 80; Poloxamer 188; dan Tween 80-SLS) dalam ethanol (konsentrasi akhir *stabilizer* pada *bulk* sebesar 1%) dimasukkan ke dalam wadah penggilingan *stainless steel* 125 mL yang berisi bola *stainless steel* diameter 15 mm. Jumlah bola yang digunakan setara dengan jumlah volume ruahan sampel dalam mL. Penggilingan dilakukan waktu dengan kecepatan 800 rpm dengan variasi waktu sampling. Sampling dilakukan pada 30 menit, 45 menit, dan 60 menit.⁴

Kombinasi teknik pembuatan kokristal dan *ball milling* etoricoxib secara *ex-situ*

Etoricoxib dan asam oksalat (2:1) ditambahkan ke dalam sejumlah asetonitril pada rasio stoikiometri yang sesuai. Larutan dipanaskan hingga suhu 40-50°C hingga terlarut sempurna⁴. Larutan jernih didinginkan lalu diuapkan secara perlahan dalam suhu ruang selama 2-3 hari.¹³

Kokristal etoricoxib-asam oksalat yang dihasilkan (ETX-OXA) dan larutan *stabilizer* (Tween 80; Poloxamer 188; atau Tween 80-SLS) dalam ethanol (konsentrasi akhir *stabilizer* pada *bulk* sebesar 1%) dimasukkan ke dalam *grinding jar stainless steel* 125 mL yang berisi bola *stainless steel* diameter 15 mm. Jumlah bola yang digunakan setara dengan jumlah volume ruahan sampel dalam mL. Penggilingan dilakukan pada berbagai variasi waktu dengan kecepatan 800 rpm. Sampling dilakukan pada 30 menit, 45 menit, dan 60 menit.

Prosedur evaluasi

a. *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Sebanyak 5 ~10 mg sampel ditimbang dan dimasukkan ke dalam DSC. Kemudian, alat dipanaskan dan dipindai pada kecepatan pemanasan 10 °C/min dalam kondisi aliran nitrogen (50 mL/min) pada rentang 25 - 250°C.⁴

b. *Powder X-Ray Diffractometry* (PXRD)

Analisis difraksi sinar-X dilakukan menggunakan Bruker D2 Phaser (Germany). Sumber X-ray merupakan radiasi Cu-K α ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$). Range (2θ) dari 5°- 40° dengan kecepatan sapuan 8° setiap menit.⁴

c. *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Morfologi permukaan sampel dievaluasi menggunakan JSM-6510LV Jeol (USA), Alat diatur pada kecepatan akselerasi voltase sebesar 15 kV. Sampel kering disebarkan pada carbon tab (*double adhesive carbon coated tape*) yang menempel pada aluminium stubs. Stub sampel kemudian dilapisi dengan lapisan tipis emas. Sampel kemudian dipindai dan didokumentasikan dalam berbagai perbesaran.¹⁴

d. *Particle Size Analyzer* (PSA)

Hasil *ball milling* dilakukan pengukuran partikel menggunakan *Laser Diffraction* Beckman Coulter LS13 320 (Beckman Coulter, USA).¹⁵

e. Uji Kelarutan

Uji kelarutan dilakukan dengan menambahkan sejumlah sampel secara berlebih ke dalam vial berisi akuades, media pH 1,2, media pH 4,5, dan media pH 6,8 sebanyak 10 mL. Sampel diagitasi menggunakan *waterbath shaker* selama 48 jam pada suhu ruang. Konsentrasi ETX dilakukan pengecekan, jika sampel larut maka ditambahkan kembali sejumlah sampel. Hal ini dilakukan terus-menerus hingga terdapat endapan. Setelah itu, konsentrasi akhir ditentukan.¹⁶

Tabel 1. Rancangan Formula Tablet

| Bahan | Tablet Kontrol | Tablet ETX-OXA-BM-T 60 |
|--|----------------|------------------------|
| ETX-OXA-BM-T 60 (setara Etoricoxib 120 mg) | - | 35,6% (142,5 mg) |
| Etoricoxib | 30% (120 mg) | - |
| Microcrystalline Cellulose PH 102 | | q.s (252 mg – 233,5) |
| Crospovidone | | 4% (16 mg) |
| Magnesium Stearate | | 1.0% (4 mg) |
| Colloidal anhydrous silica | | 1.0% (4 mg) |

f. Pembuatan Tablet dan Uji Disolusi

Tablet dibuat secara kempa langsung sesuai dengan formula pada **Tabel 1**. Uji disolusi dilakukan menggunakan *dissolution tester* tipe II, 50 rpm suhu 37°C. Sampel dimasukkan ke dalam tabung disolusi yang berisi 900 mL media disolusi. Sampling dilakukan pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, dan 60 menit. Sampel disaring menggunakan Whatman *filter* 0,45 µm dan diukur serapannya menggunakan Spektrofotometer UV pada panjang gelombang 234 nm.¹⁷ Kadar yang terdisolusi dihitung berdasarkan serapan yang diperoleh.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini, dilakukan pendekatan baik secara *in-situ* maupun *ex-situ* untuk pembentukan kokristal. Pada pendekatan *in-situ*, pembentukan kokristal dilakukan langsung dalam *ball mill*, namun terdapat masalah *overheating* yang terjadi setelah 10 menit proses. Peningkatan suhu secara bertahap selama proses *milling* mengakibatkan pelelehan permukaan kristal, yang pada gilirannya menyebabkan aglomerasi partikel. *Overheating* juga menyebabkan serbuk menempel pada dinding *grinding jar*, mengakibatkan rendemen yang sangat rendah, yaitu kurang dari 10% dari total *batch* yang dapat diambil. Fenomena serupa terjadi pada pembentukan kokristal kafein:asam glutarat menggunakan *ball milling*, di mana kokristal dengan titik leleh yang rendah mengalami pelelehan permukaan kristal dan aglomerasi pada dinding *grinding jar*. Titik leleh etoricoxib yang lebih rendah dibandingkan dengan kokristal berperan dalam meningkatkan kecenderungan pelelehan permukaan kristal dan akhirnya aglomerasi. Titik leleh etoricoxib sekitar 130°C, sementara kokristal meleleh pada suhu sekitar 180°C. Oleh karena itu, dilakukan pendekatan *ex-situ* untuk mengatasi masalah tersebut.

Proses *ex-situ* dilakukan dengan pembentukan kokristal terlebih dahulu yang kemudian dilanjutkan dengan proses *ball milling*. Pada umumnya, kokristal yang dihasilkan menggunakan metode *solvent evaporation* memberikan partikel dengan ukuran makro.¹⁸ Ukuran ini masih memerlukan penurunan ukuran partikel untuk mengoptimalkan kecepatan disolusi.

Pendekatan secara *ex-situ* mampu memberikan proses yang lebih lancar tanpa adanya *overheating*. Hal ini mendukung fakta bahwa pelelehan merupakan penyebab *overheating* pada pendekatan *in-situ*.

Proses penurunan ukuran partikel seperti proses *ball milling* melibatkan energi yang besar, sebagai contoh kokristal kafein-asam glutarat (1:1) mengalami transformasi polimorfik setelah proses *ball milling*.¹⁹ Dengan demikian, diperlukan kokristal dengan kekuatan ikatan hidrogen yang tinggi diperlukan untuk dapat mempertahankan ikatan hidrogen yang terbentuk. Wang dkk.,¹³ melaporkan kokristal etoricoxib dengan koformer asam oksalat yang memiliki ikatan hidrogen yang paling kuat dibandingkan koformer lainnya. Maka dari itu, pada penelitian digunakan asam oksalat sebagai koformer dalam pembentukan kokristal etoricoxib.

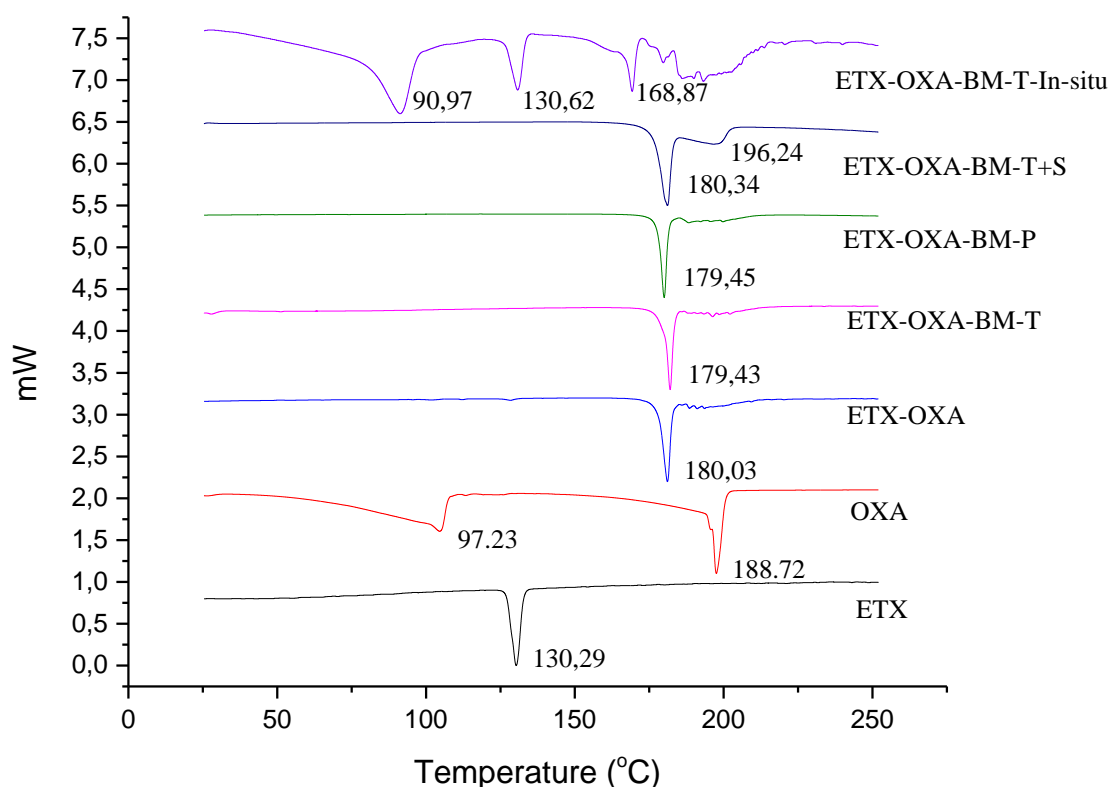
Waktu *milling* merupakan salah satu parameter yang dapat mempengaruhi ukuran partikel. Waktu *milling* yang terlalu singkat mengakibatkan kurangnya energi untuk menurunkan ukuran partikel, sementara waktu *milling* yang terlalu panjang dapat mengakibatkan terjadinya aglomerasi maupun pemutusan ikatan dalam kokristal.²⁰ Sehingga, pada penelitian ini dioptimalkan waktu *milling*, yaitu 30, 45, dan 60 menit. Hasil menunjukkan bahwa waktu *milling* di atas 60 menit mengakibatkan penurunan rendemen yang drastis. Sementara itu, untuk waktu *milling* 30, 45, 60 menit memberikan rendemen yang setara (~95%).

Penurunan ukuran partikel menginduksi peningkatan energi bebas permukaan yang kemudian menghasilkan aglomerat.²¹ Penambahan *stabilizer* merupakan salah satu upaya untuk mencegah aglomerasi. Pada penelitian ini dilakukan variasi jenis dan konsentrasi *stabilizer* menggunakan Tween 80 (0,5 – 1,0%), Poloxamer 188, dan Tween 80-SLS. Tween dan Poloxamer merupakan *stabilizer* yang memberikan efek stabilisasi melalui efek sterik.^{20,22} Sementara SLS merupakan *stabilizer* dengan mekanisme elektrostatik yang telah berhasil membentuk nanopartikel.²³ Pada konsentrasi 0,5% Tween 80, partikel masih cenderung mudah beragregasi sehingga mengalami penempelan pada *grinding jar* dan menghasilkan rendemen ~83%.

Sementara pada konsentrasi Tween 80 1,0%, agregasi antar partikel selama proses dapat dihindari. Sehingga selanjutnya, pada penelitian ini digunakan konsentrasi Tween 80 sebesar 1,0%.

Karakterisasi termal menggunakan DSC, merupakan salah satu karakterisasi yang spesifik untuk menjelaskan berbagai fenomena reaksi kimia dan transisi fisik.²⁴ Hasil analisa DSC pada **Gambar 1** menunjukkan puncak endotermik etoricoxib pada suhu 130°C, sementara asam oksalat memiliki dua puncak endotermik yaitu pada suhu 97,23°C dan 188,72°C. Puncak pertama asam oksalat merupakan penguapan air kristal yang terkandung dalam asam

oksalat. Nilai puncak endotermik etoricoxib dan asam oksalat menunjukkan titik leleh yang sesuai dengan acuan.²⁵ Kokristal etoricoxib-asam oksalat (ETX-OXA) memberikan puncak endotermik pada 180,03°C, lebih tinggi bila dibandingkan dengan puncak etoricoxib, sehingga dapat disimpulkan bahwa sebuah fase baru terbentuk. Akan tetapi, titik leleh kokristal yang dihasilkan berbeda dengan yang terdapat pada hasil penelitian terdahulu, yaitu sebesar 190°C.⁴ Maka dari itu, untuk memastikan perbedaan ini, dilakukan konfirmasi hasil lebih lanjut dengan PXRD.



Gambar 1. Thermogram *differential scanning calorimetry* (DSC) etoricoxib raw material (ETX); asam oksalat (OXA); kokristal etoricoxib-asam oksalat (ETX-OXA); ball mill etoricoxib:asam oksalat:poloxamer 188 (ETX-OXA-BM-P); ball mill etoricoxib:asam oksalat: Tween 80 (ETX-OXA-BM-T); ball mill etoricoxib:asam oksalat; Tween 80-SLS (ETX-OXA-BM-T+S); Ball milling etoricoxib:asam oksalat: Tween 80 *in-situ* (ETX-OXA-BM-T-In-situ)

Difraktogram kokristal ETX-OXA menghasilkan puncak baru yang berbeda dengan etoricoxib dan asam oksalat pada 8,40°, 10,54°, 12,62°, 14,35°, 17,18°, 17,79°, 19,09°, 20,65°, 22,21°, 24,76°, 25,20°, 26,54°, 27,56°, 29,99°, 30,25°, 31,69°, 32,64°, 33,15°, 34,09° 2 θ . Selain itu, pembentukan kokristal juga ditandai dengan hilangnya puncak etoricoxib pada 6,96°, 15,4°, 16,48°, dan 18,04° 2 θ .

Difraktogram kokristal ETX-OA menghasilkan pola difraktogram yang sama dengan referensi.⁴ Dapat disimpulkan bahwa kokristal yang diperoleh merupakan kokristal yang sama dengan yang dihasilkan oleh Wang dkk.¹³

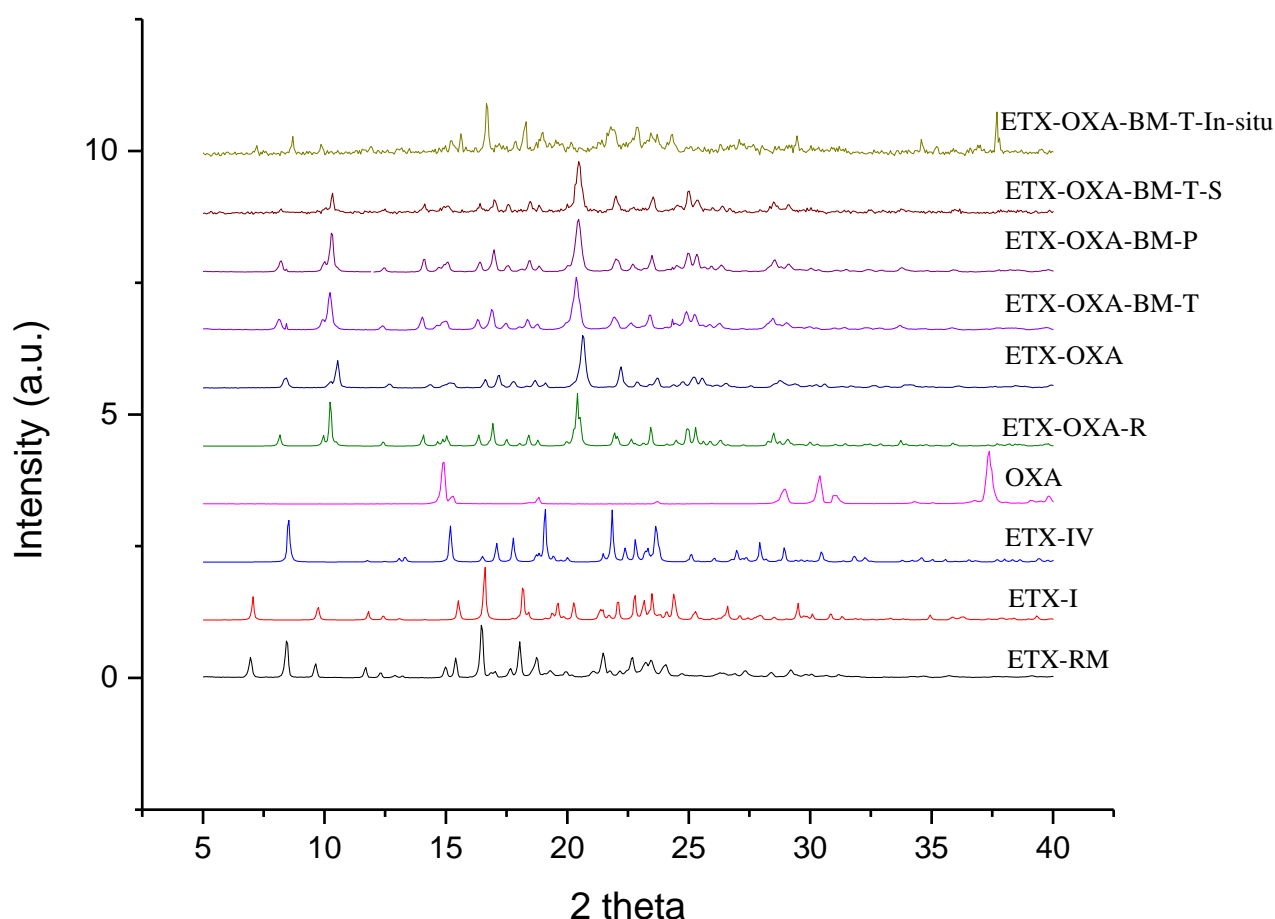
Perbedaan hasil DSC ini dapat disebabkan oleh adanya perbedaan bahan awal pembentuk kokristal. Pada penelitian yang dilakukan oleh Wang

dkk.,¹³ digunakan etoricoxib bentuk I. Sementara pada penelitian ini etoricoxib kemungkinan berupa campuran dari polimorf I dan IV (**Gambar 2**). Polimorf bentuk IV mengalami perubahan dalam pemanasan dengan adanya bentuk I.²⁶ Campuran etoricoxib bentuk kristal I dan IV, yang dicampurkan dengan koformer dalam keadaan panas menghasilkan pola difraktogram yang mirip dengan kokristal etoricoxib-asam oksalat yang dibentuk dari etoricoxib bentuk I murni.⁴

Pengujian DSC juga dilakukan pada hasil *ball milling* baik secara *in-situ* maupun *ex-situ*. Berdasarkan hasil DSC diketahui bahwa dengan metode *in-situ*, kokristal tidak terbentuk sebagaimana puncak masing-masing komponen masih dapat terlihat. Hal ini dikonfirmasi dengan difraktogram kombinasi kokristal dan *ball milling*

secara *in-situ* yang masih menunjukkan puncak-puncak khas etoricoxib pada 6,96°, 15,4°, 16,5°, 18,0° 2 θ , serta puncak khas asam oksalat pada 37,7° 2 θ . Maka dari itu, proses secara *in-situ* juga terbukti tidak dapat menghasilkan kokristal.

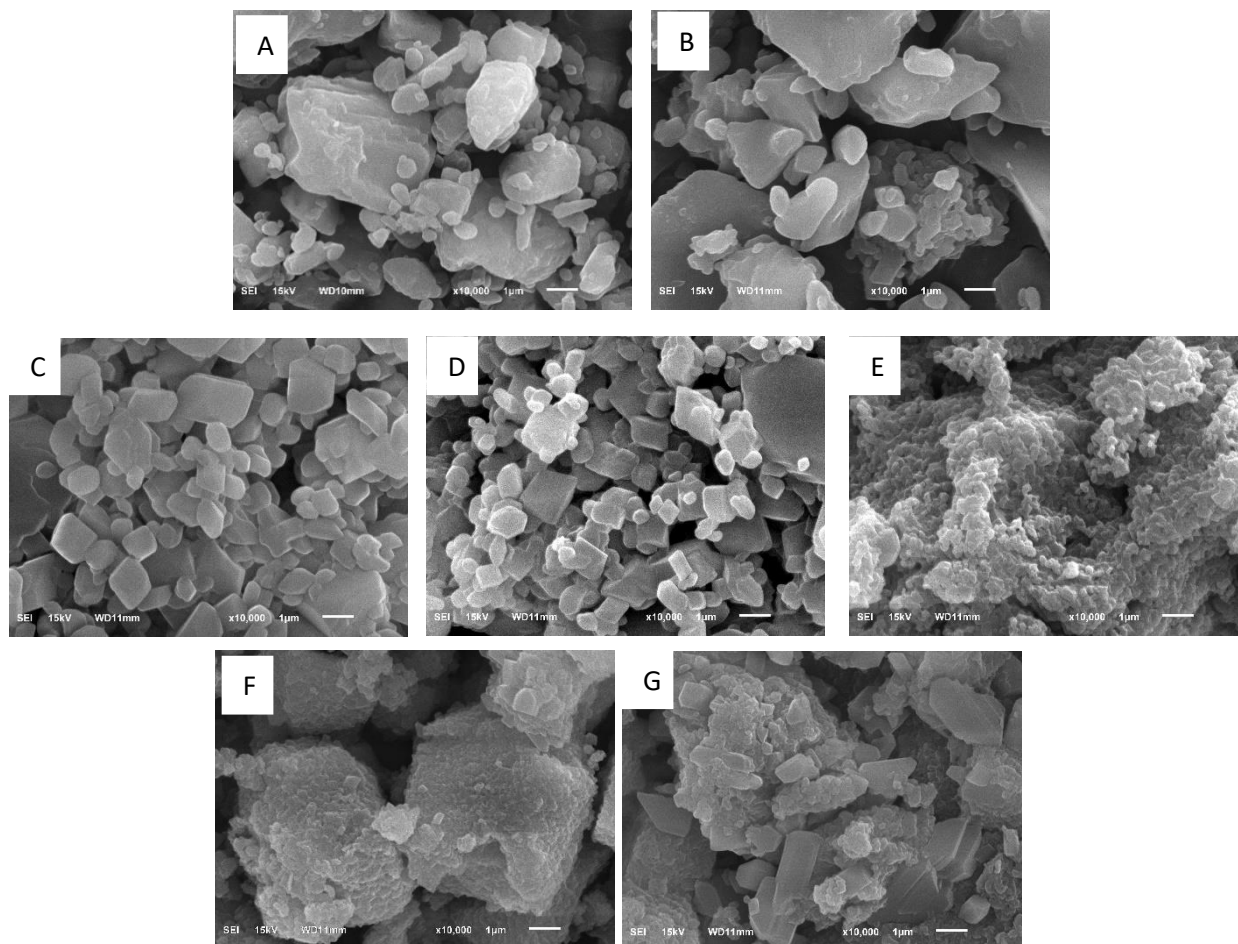
Lebih lanjut, hasil kokristal dan *ball milling* secara *ex-situ* dengan variasi *stabilizer* Tween 80 (ETX-OXA-BM-T 60) dan *stabilizer* Poloxamer 188 (ETX-OXA-BM-P 60) memberikan puncak endotermik berturut-turut pada suhu 179,5°C dan 179,43°C. Sementara hasil *ball milling* kokristal dengan *stabilizer* campuran Tween 80-SLS (ETX-OXA-BM-T-S) memberikan dua puncak terpisah pada 180,34°C dan 196,24°C. Puncak kedua diduga merupakan puncak dari SLS dengan titik leleh teoritis sekitar 204°C. Sehingga, dapat diduga bahwa SLS masih berupa campuran fisik.



Gambar 2. Pola difraktogram Powder X-ray Diffraction (PXRD) etoricoxib *raw material* (ETX-RM); referensi etoricoxib bentuk I (ETX-I); referensi etoricoxib bentuk IV (ETX-IV); asam oksalat (OXA); referensi kokristal etoricoxib-asam oksalat (ETX-OXA-R); kokristal etoricoxib-asam oksalat (ETX-OXA); ball mill etoricoxib:asam oksalat:poloxamer 188 (ETX-OXA-BM-P); ball mill etoricoxib:asam oksalat: Tween 80 (ETX-OXA-BM-T); ball mill etoricoxib:asam oksalat: Tween 80-SLS (ETX-OXA-BM-T-S); ball mill etoricoxib:asam oksalat:Tween 80 secara *in-situ* (ETX-OXA-BM-T-*In-situ*)

Pengujian PXRD menunjukkan pola difraktogram ETX-OXA-BM-T 60 memiliki puncak-puncak yang mirip dengan ETX-OXA (**Gambar 2**). Hasil serupa juga ditunjukkan pada difraktogram ETX-OXA-BM-P dan ETX-OXA-BM-T-S. Hal ini menunjukkan bahwa proses *ball milling* dengan

penggunaan ketiga jenis *stabilizer* tidak mengakibatkan adanya perubahan struktur kristal kokristal ETX-OXA. Dapat disimpulkan bahwa pemilihan jenis koformer pembentuk kokristal yang tepat mampu mempertahankan kokristal yang telah terbentuk selama proses *ball milling*.



Gambar 3. Hasil SEM dengan perbesaran 10.000x (A) etoricoxib *raw material* (ETX), (B) kokristal etoricoxib-asam oksalat, (C) *ball milling* etoricoxib asam oksalat Tween 80 selama 30 menit (D) *ball milling* etoricoxib asam oksalat Tween 80 selama 45 menit (E) *ball milling* etoricoxib asam oksalat Tween 80 selama 60 menit (F) *ball milling* etoricoxib asam oksalat Poloxamer (G) *ball milling* etoricoxib asam oksalat Tween80-SLS.

Morfologi dari ETX dan ETX-OXA yang dianalisis menggunakan SEM berbentuk lempeng irregular, begitu pula ETX-OXA-BM-T 30 dan ETX-OXA-BM-T 45 (**Gambar 3**). Hasil karakterisasi SEM dapat dianalisa lebih lanjut untuk dapat memberikan gambaran tentang ukuran partikel dari suatu sampel sebagaimana dibuktikan pada penelitian.²⁷ Salah satu *software* yang dapat digunakan adalah ImageJ. Nilai ukuran partikel ini dapat digunakan sebagai *skrining* awal. Beberapa keterbatasan dari pengukuran ukuran partikel menggunakan SEM misalnya sampling yang tidak representatif, serta

sulitnya untuk mendeteksi kejadian aglomerasi. Pengukuran partikel dari data SEM pada sampel ETX-OXA-BM-T yang digiling selama 30 menit (ETX-OXA-BM-T 30) memberikan nilai ukuran partikel berkisar pada 1,5 μm . Terjadi penurunan ukuran partikel pada proses *milling* selama 45 menit (ETX-OXA-BM-T 45) menjadi sekitar 1 μm . Setelah 60 menit proses *milling*, ukuran partikel rata-rata yang terlihat pada SEM berkisar pada ukuran < 1 μm , namun juga terlihat bahwa partikel teraglomerasi. ETX-OXA-BM-T menghasilkan campuran aglomerat besar dengan komponen aglomerat kecil. Aglomerasi diduga

terjadi akibat ukuran partikel yang kecil sehingga energi permukaan yang besar dan meningkatkan energi tarik-menarik antar partikel. Partikel ETX-OXA-BM-T 60 yang terlihat pada SEM, berada dalam rentang nanometer, namun tidak dapat terindividualisasi sempurna. Hasil ini dikonfirmasi dari analisa pengukuran partikel yang menunjukkan bahwa ukuran partikel dari ETX-OXA-BM-T memiliki nilai sebesar d_{10} 590 nm dan d_{90} 5,587 μm . Hasil analisa SEM menunjukkan bahwa penambahan waktu *milling* mampu menurunkan ukuran partikel meskipun tidak didapatkan hasil yang homogen.

Pembentukan ETX-OXA-BM-P menghasilkan penumpukan aglomerat yang lebih rapat, sehingga tidak dapat dihitung ukuran penyusun aglomerat. Hasil pengukuran partikel ETX-OXA-BM-P memberikan nilai d_{90} sebesar 25 μm , dengan nilai d_{10} 772 nm. Sementara ETX-OXA-BM-T-S menunjukkan tipe aglomerasi yang longgar sebagaimana yang dihasilkan pada ETX-OXA-BM-T. ETX-OXA-BM-T memberikan komponen aglomerat yang cenderung seragam, sementara ETX-OXA-BM-T-S masih memberikan komponen dengan ukuran

yang variatif. Masih terdapat bentuk kristal yang tidak dapat dikecilkan ukurannya. Hasil PSA ETX-OXA-BM-T-S mengkonfirmasi adanya agregasi yang ditunjukkan dengan nilai d_{90} 126 μm dan d_{10} 1,599 μm .

Hal ini menunjukkan bahwa proses *milling* dengan *ball milling* memiliki kesulitan untuk memberikan hasil ukuran partikel yang homogen. Hasil yang sama diperoleh oleh M. Liu dkk.,²⁸ bahwa ukuran partikel terkecil kokristal yang dihasilkan sebesar 200 nm namun masih terdapat partikel dengan ukuran mikro. Begitu pula dengan hasil penggilingan kokristal diklofenak dengan rata-rata ukuran partikel 857 nm dan distribusi partikel yang tidak merata.¹⁴ Penggunaan *stabilizer* seperti PEG dan Span 85 dalam proses *milling* kokristal naproksen juga masih memberikan aglomerasi.²⁰ Penggunaan *stabilizer* masih dapat mengakibatkan adanya aglomerasi salah satunya akibat adanya sifat relaksasi. Pada relaksasi partikel cenderung mengalami aglomerasi dan membentuk kluster yang dapat terbentuk pada 24 jam pertama.²⁹

Tabel 2. Hasil Uji Kelarutan

| Formula | Akuades (mg/mL) | Dapar pH 1,2 (mg/mL) | Dapar pH 4,5 (mg/mL) | Dapar pH 6,8 (mg/mL) |
|-------------------|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ETX | 0,14±0,01 | 6,77±0,12 | 0,78±0,02 | 0,13±0,00 |
| ETX-OXA | 3,76±0,01 | 14,60±0,10 | 0,79±0,01 | 0,15±0,00 |
| ETX-OXA-BM-T 60 | 9,00±0,13 | 27,36±0,24 | 1,01±0,01 | 0,31±0,00 |
| ETX-OXA-BM-P 60 | 5,64±0,11 | 23,57±0,31 | 0,80±0,00 | 0,22±0,00 |
| ETX-OXA-BM-T-S 60 | 4,07±0,02 | 18,73±0,15 | 0,79±0,01 | 0,21±0,00 |

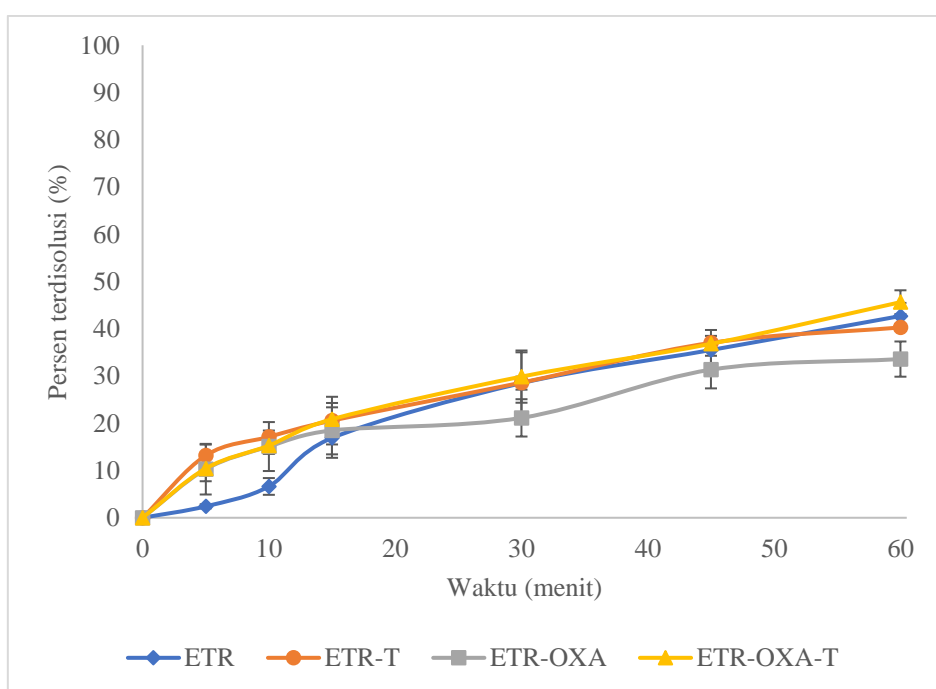
Hasil uji kelarutan menunjukkan bahwa pembentukan kokristal tunggal mampu meningkatkan kelarutan pada media akuades dan dapar pH 1,2. Sementara pada dapar pH 4,5 dan dapar pH 6,8 tidak ada peningkatan kelarutan yang signifikan. Hal serupa ditemui pada hasil kombinasi kokristal dan *ball milling* dengan *stabilizer* Poloxamer dan Tween 80-SLS. Peningkatan kelarutan paling tinggi dari seluruh sampel ditunjukkan pada media akuades. Kelarutan ETX, ETX-OXA, ETX-OXA-BM-T 60, ETX-OXA-BM-P 60, ETX-OXA-BM-T-S 60 pada akuades berturut-turut sebesar 0,14±0,01 mg/mL, 3,76±0,01 mg/mL, 9,00±0,13 mg/mL, 5,64±0,11 mg/mL, dan 4,07±0,02 mg/mL. Hasil serupa juga ditemui pada kelarutan dapar pH 1,2 sebagaimana dapat dilihat pada **Tabel 2**. Kelarutan

ETX-OXA-BM-T 60 pada dapar pH 4,5 menunjukkan adanya peningkatan kelarutan dibandingkan ETX sebesar 1,3 kali. Akan tetapi, kokristal maupun kokristal yang telah digiling menggunakan *ball milling* dengan *stabilizer* Poloxamer dan kombinasi Tween 80-SLS tidak memberikan perbedaan kelarutan pada dapar pH 4,5 dibandingkan dengan ETX murni. Peningkatan kelarutan hasil kombinasi kokristal dan *ball milling* dengan penggunaan berbagai *stabilizer* pada dapar pH 6,8 berkisar antara 1,2 – 2,4 kali. Kombinasi teknik pembuatan kokristal dan *ball milling* dengan *stabilizer* Tween 80 memberikan peningkatan kelarutan yang paling tinggi pada berbagai media.

Uji disolusi serbuk dilakukan pada media dapar alkali pH 6,8 sebagai uji pendahuluan.

Etoricoxib diketahui memiliki kelarutan yang paling buruk pada pH yang tinggi, beberapa penelitian melakukan uji disolusi pada dapar alkali.^{4,30,31} Pada studi awal dilakukan disolusi terhadap ETX dan kokristal ETX-OXA (**Gambar 4**). Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa penambahan Tween 80 pada etoricoxib mampu meningkatkan laju disolusi pada 10 menit pertama. Hasil disolusi ETX pada T_{10} menit sebesar $6,63 \pm 1,77\%$ sementara ETX-T, ETX-OXA masing-masing memberikan hasil sebesar $17,12 \pm 1,34\%$; $15,07 \pm 5,18\%$. Namun, pada menit ke-

15 hingga 60 baik kokristal ETX-OXA, ETX-T dan ETX-OXA-T memberikan hasil yang cenderung mirip dengan etoricoxib murni. Hasil ini menunjukkan bahwa penambahan Tween 80 tidak memberikan profil disolusi yang lebih baik dibandingkan dengan ETX sebagaimana dikonfirmasi dengan nilai similaritas sebesar 61. Selanjutnya, dilakukan pendekatan peningkatan disolusi melalui perpaduan pembentukan kokristal dan penurunan ukuran partikel (*ball milling*).



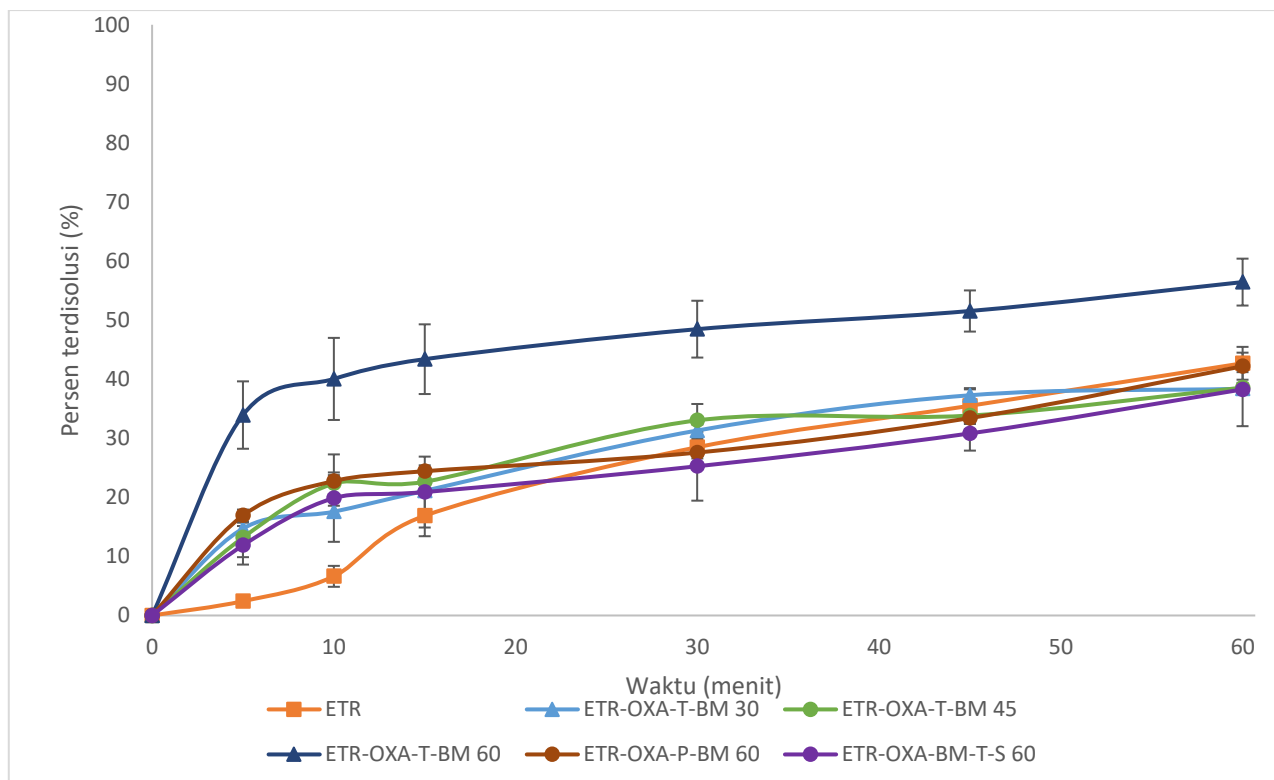
Gambar 4. Profil disolusi etoricoxib dari serbuk etoricoxib (ETX); etoricoxib-Tween 80 (ETX-T); kokristal etoricoxib-asam oksalat (ETX-OXA); dan campuran fisik kokristal etoricoxib-asam oksalat-Tween 80 (ETX-OXA-T) pada media disolusi dapar fosfat pH 6,8.

Studi dilakukan dengan cara memvariasikan waktu penggilingan yaitu 30, 45, dan 60 menit. Hasil menunjukkan bahwa pada waktu penggilingan selama 30 dan 45 menit memberikan kurva disolusi yang tumpang tindih. Sementara itu, hasil disolusi etoricoxib dari ETX-OXA-BM-T yang digiling selama 60 menit memberikan laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan kedua variasi waktu lainnya (**Gambar 5**). Hasil ini juga lebih baik bila dibandingkan dengan disolusi dari ETX. Maka dari itu, waktu *milling* selama 60 menit merupakan waktu *milling* yang paling optimal. Ukuran partikel setelah *milling* selama 60 menit juga memberikan hasil yang cenderung lebih kecil berdasarkan pencitraan morfologi permukaan partikel.

Selain menggunakan Tween 80 sebagai *stabilizer*, digunakan pula Poloxamer 188 dan kombinasi Tween 80-SLS dalam proses *ball milling* yang dilakukan selama 60 menit. Profil disolusi ETX hingga 15 menit pertama memberikan nilai yang lebih rendah dibandingkan hasil ETX-OXA-BM-P 60 dan ETX-OXA-BM-T-S 60 (**Gambar 5**). Akan tetapi hasil disolusi ETX-OXA-BM-P 60 dan ETX-OXA-BM-T-S 60 pada T_{30} menit cenderung mirip dengan ETX yang berkisar pada rentang 17 – 20%. Penggunaan kedua *stabilizer* ini tidak dapat memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan ETX-OXA-BM-T 60. Hasil PSA menunjukkan bahwa ETX-OXA-BM-T-S 60 memiliki ukuran partikel yang lebih besar dibandingkan dengan ETX-OXA-BM-P 60. Adanya

sistem pembentukan aglomerat yang berbeda diduga dapat mempengaruhi laju disolusi. Aglomerat yang dihasilkan dari ETX-OXA-BM-P 60 berupa aglomerat rapat yang mengakibatkan air akan sulit untuk menembus ke dalam partikel, sementara ETX-OXA-BM-T-S 60 meskipun menunjukkan ukuran aglomerat yang lebih besar, namun aglomerat yang terbentuk cenderung longgar. Sementara itu, ETX-OXA-BM-T 60 menunjukkan ukuran partikel yang cenderung lebih

kecil dengan aglomerat yang lebih longgar, sehingga profil disolusi yang dihasilkan lebih tinggi dibandingkan kedua varian *stabilizer* lainnya. Dengan demikian, *stabilizer* yang memberikan peningkatan laju disolusi yang signifikan adalah Tween 80. Laju disolusi ETX-OXA-BM-T 60 meningkat sekitar 1,8 kali bila dibandingkan dengan etoricoxib murni. Kemudian, serbuk ETX-OXA-BM-T 60 diformulasikan ke dalam tablet, sebagai kontrol juga dilakukan formulasi tablet ETX.



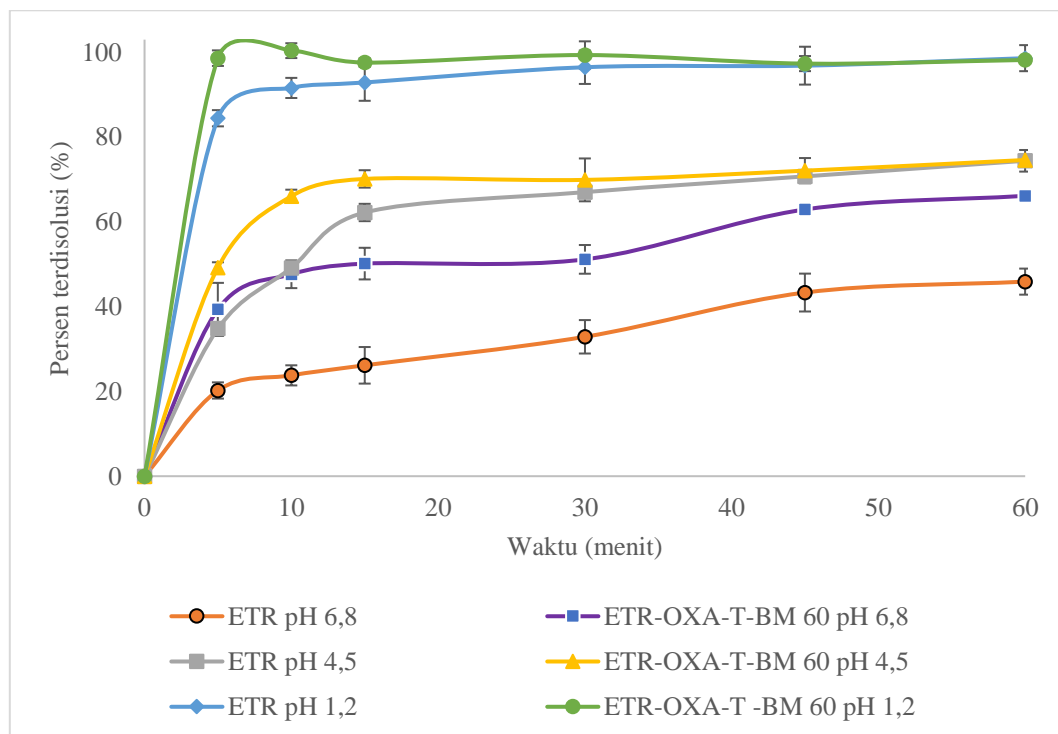
Gambar 5. Profil disolusi etoricoxib dari etoricoxib (ETX); serbuk 30 menit *ball milling* kokristal etoricoxib-asam oksalat-Tween 80 (ETX-OXA-T-BM 30); 45 menit *ball milling* kokristal etoricoxib-asam oksalat-Tween 80 (ETX-OXA-T-BM 45); serbuk *ball milling* kokristal etoricoxib-asam oksalat-Tween 80 (ETX-OXA-T-BM 60); *ball milling* kokristal etoricoxib-asam oksalat -Poloxamer 188 (ETX-OXA-BM-P 60); dan *ball milling* kokristal etoricoxib-asam oksalat -Tween 80 dan SLS (ETX-OXA-BM-T-S 60) pada media disolusi pH 6,8

Pada media dapar pH 1,2, hasil uji disolusi etoricoxib dari tablet ETX dan tablet ETX-OXA-BM-T 60 memberikan hasil disolusi di atas 85% setelah 15 menit, sehingga keduanya memberikan profil yang serupa (**Gambar 6**). Sementara itu, hasil uji disolusi pada media dapar pH 4,5 tablet ETX dan tablet ETX-OXA-BM-T 60 pada **Gambar 6** memberikan nilai perhitungan F1 dan F2 berturut-turut sebesar 12 dan 51. Hal ini juga menunjukkan hasil yang similar antara kedua formula tersebut. Hal ini tidak selaras dengan peningkatan kelarutan dari ETX-OXA-BM-T 60 pada dapar pH 4,5. Peningkatan kelarutan yang

tidak tergambar pada profil disolusi ini diduga diakibatkan oleh adanya kegagalan kokristal untuk mengalami fenomena *spring and parachute*. Kokristal diduga kembali ke bentuk masing-masing setelah berada di dalam pelarut. Fenomena ini terjadi pada kokristal karbamazepin yang mengalami penurunan kelarutan akibat adanya transformasi menjadi karbamazepin dihidrat yang kelarutannya lebih rendah di media tertentu.³² Hasil uji disolusi pada tablet ETX dan tablet ETX-OXA-BM-T 60 pada media dapar pH 6,8 diperoleh nilai F1 dan F2 berturut-turut sebesar 55 dan 36. Nilai $F2 \leq 50$ menunjukkan

adanya perbedaan pada kedua profil disolusi. Peningkatan disolusi etoricoxib dari ETX-OXA-BM-T 60 sebesar 1,6 kali dibandingkan dengan ETX. Nilai ini hampir sama dengan hasil peningkatan disolusi pada serbuk serta kelarutan pada media tersebut. Profil disolusi etoricoxib dari tablet ETX dan tablet ETX-OXA-BM-T 60 hanya memberikan perbedaan pada media dapar pH 6,8. Salah satu kemungkinan lain yang dapat menjelaskan fenomena ini adalah

kelarutan etoricoxib yang bersifat *pH-dependent*.^{33,34} Hasil yang sama juga ditemui pada pembentukan nanopartikel etoricoxib yang dilakukan oleh Arfan dkk.¹ Perbaikan pelepasan nanopartikel etoricoxib secara signifikan terjadi hanya pada media alkali. Etoricoxib diketahui memiliki pKa 4,6 sehingga berada dalam bentuk molekul dan mengalami absorpsi pada bagian intestinal.³³



Gambar 6. Profil disolusi tablet ETX-OA-T-BM 60 dan tablet ETX pada media disolusi pH 1,2; media disolusi pH 4,5; media disolusi pH 6,8

Peningkatan disolusi melalui metode *ball milling* diketahui dapat terjadi melalui berbagai mekanisme. Mekanisme penurunan ukuran partikel merupakan salah satu yang paling umum.³⁵ Pada penelitian ini, ukuran partikel yang dihasilkan telah tereduksi, namun adanya agregasi mengakibatkan rentang ukuran partikel cukup lebar dari 590 nm hingga 5.587 μm . Maka dari itu, faktor ukuran partikel bukan menjadi satu-satunya faktor yang mampu meningkatkan laju disolusi etoricoxib. Faktor lain yang dapat mempengaruhi terjadinya peningkatan disolusi melalui *ball milling* adalah adanya aktivasi mekanokimia. Aktivasi mekanokimia merupakan proses yang mampu mengakibatkan adanya ketidakberaturan struktur akibat adanya penggilingan intensif.¹² Dalam penelitian ini,

ketidakberaturan struktur terjadi pada komponen pembentuk aglomerat. Kerapatan aglomerat juga diduga mampu memberikan perbedaan dari profil disolusi etoricoxib yang terbentuk. Sebagaimana yang terjadi pada ETX-OXA-BM-T 60 dan ETX-OXA-BM-P 60, dimana aglomerat rapat yang dihasilkan ETX-OXA-BM-P memberikan laju disolusi yang lebih rendah dibandingkan dengan ETX-OXA-BM-T 60.

SIMPULAN

Peningkatan disolusi etoricoxib diperoleh dengan mengkombinasikan teknik pembuatan kokristal dan proses *ball milling* selama 60 menit secara *ex-situ*. Kombinasi teknik pembuatan kokristal dan proses *ball milling* secara *in-situ* tidak dapat menghasilkan kokristal serta tidak *feasible* untuk

dilanjutkan karena rendahnya rendemen yang dihasilkan serta permasalahan dalam proses *milling*. Kelarutan dari kokristal etoricoxib yang digiling menggunakan *ball mill* menggunakan *stabilizer* Tween 80 1% menunjukkan perbaikan pada media akuades, dapar pH 1,2, dapar pH 4,5, dan dapar pH 6,8. Perbaikan laju disolusi juga didapatkan pada media dapar pH 6,8 baik pada bentuk serbuk dan tablet.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP), PT Dexa Medica, and PT Kimia Farma atas bantuannya dalam penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan antar penulis pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Arfan AR, Ilmiawati A, Sugita P. Optimization and synthesis of etoricoxib-loaded low molecular weight chitosan nanoparticles. *Ciencia Rural*. 2022;52(11). doi:10.1590/0103-8478cr20210656
- Malviya R, Sharma PK, Dubey SK. Efficiency of self-assembled etoricoxib containing polyelectrolyte complex stabilized cubic nanoparticles against human cancer cells. *Precision Medical Sciences*. 2020;9(1):9-22. doi:10.1002/prm2.12004
- Dave V, Srivastava P, Tak K, Sharma S. PEG-PLGA- hybrid nanoparticles loaded with etoricoxib-phospholipid complex for effective treatment of inflammation in rat model. *J Microencapsul*. 2019;36(3):236-249. doi:10.1080/02652048.2019.1617362
- Wang Y, Wang L, Zhang F, et al. Structure analysis and insight into hydrogen bond and van der waals interactions of etoricoxib cocrystals and cocrystal solvate. *J Mol Struct*. 2022;1258. doi:10.1016/j.molstruc.2022.132665
- Sapkal SB, Adhao VS, Thenge RR, Darakhe RA, Shinde SA, Shrikhande VN. Formulation and characterization of solid dispersions of etoricoxib using natural polymers. *Turk J Pharm Sci*. 2020;17(1):7-19. doi:10.4274/tjps.galenos.2018.04880
- Banerjee M, Nimkar K, Naik S, Patravale V. Unlocking the potential of drug-drug cocrystals – A comprehensive review. *Journal of Controlled Release*. 2022;348:456-469. doi:10.1016/j.jconrel.2022.06.003
- Yan Y, Wang L, Si Z, Zhang X, Yuan W. A novel cocrystal of metformin hydrochloride with citric acid: Systematic synthesis and computational simulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2022;179:37-46. doi:10.1016/j.ejpb.2022.08.013
- Guo M, Sun X, Chen J, Cai T. Pharmaceutical cocrystals: A review of preparations, physicochemical properties and applications. *Acta Pharm Sin B*. 2021;11(8):2537-2564. doi:10.1016/j.apsb.2021.03.030
- Panzade P, Shendarkar G, Kulkarni D, Shelke S. Solid state characterization and dissolution enhancement of nevirapine cocrystals. *Adv Pharm Bull*. 2021;11(4):772-776. doi:10.34172/APB.2021.087
- Liu M, Hong C, Li G, Ma P, Xie Y. The generation of myricetin-nicotinamide nanococrystals by top down and bottom up technologies. *Nanotechnology*. 2016;27(39). doi:10.1088/0957-4484/27/39/395601
- Shen D, Jin T, Xiao Y, Zhu X, Hua Y. Preparation of pazopanib-fumarate disodium glycyrrhizinate nanocrystalline micelles by liquid-assisted ball milling. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023;188. doi:10.1016/j.ejps.2023.106530
- Martínez LM, Cruz-Angeles J, Vázquez-Dávila M, et al. Mechanical Activation by Ball Milling as a Strategy to Prepare Highly Soluble Pharmaceutical Formulations in the Form of Co-Amorphous, Co-Crystals, or Polymorphs. *Pharmaceutics*. 2022;14(10). doi:10.3390/pharmaceutics14102003
- Wang Y, Wang L, Zhang F, et al. Structure analysis and insight into hydrogen bond and van der waals interactions of etoricoxib cocrystals and cocrystal solvate. *J Mol Struct*. 2022;1258:132665. doi:10.1016/j.molstruc.2022.132665
- Nugrahani I, Auli WN. Diclofenac-proline nano-co-crystal development, characterization, in vitro dissolution and diffusion study. *Heliyon*. 2020;6(9). doi:10.1016/j.heliyon.2020.e04864
- Missouri State University and Ozarks Environmental and Water Resources Institute (OEWRI). *Standard Operating Procedure for: LS 13 320 Laser Diffraction Particle Size Analyzer Operation.*; 2008.
- Unique IGNP, Nurono S, Nugraha YP. *Modifikasi Sifat Fisikokimia Telmisartan melalui*

- Pembentukan Garam*. Bandung Institute of Technology; 2023.
17. Singh S, Mishra A, Verma A, Ghosh AK, Mishra AK. A simple ultraviolet spectrophotometric method for the determination of etoricoxib in dosage formulations. *J Adv Pharm Technol Res*. 2012;3(4):237-240. doi:10.4103/2231-4040.104715
 18. Huang Z, Staufenbiel S, Bodmeier R. Combination of co-crystal and nanocrystal techniques to improve the solubility and dissolution rate of poorly soluble drugs. *Pharm Res*. 2022;39(5):949-961. doi:10.1007/s11095-022-03243-9
 19. Shan Chow P, Lau G, Kiong Ng W, Vangala VR. Stability of Pharmaceutical Cocystal During Milling: A Case Study of 1:1 Caffeine-Glutaric Acid 2. *Crystal Growth & Design*. 2017;17(8):4064-4071.
 20. Santos JAV, Baptista JA, Santos IC, et al. Pharmaceutical nanocrystal synthesis: A novel grinding approach. *CrystEngComm*. 2022;24(5):947-961. doi:10.1039/d1ce00407g
 21. Vollath D. Agglomerates of nanoparticles. *Beilstein Journal of Nanotechnology*. 2020;11:854-857. doi:10.3762/BJNANO.11.70
 22. Wahyuni R, Makmur I, Putri SA. Optimization of Ball Ratio in Planetary Ballmill in Nimodipine-poloxamer 188 Nanoparticle Formulation Process. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine*. 2022;7(9):1-9. doi:10.47760/ijpsm.2022.v07i09.001
 23. Putri T, Saputra IS, Saputro AH, Permana YN, Yulizar Y. Sodium Laureth Sulfate (SLS) Decorated α -PBO Nanocrystals: Optical, Structure, and Morphology Properties. *Jurnal Sains Materi Indonesia*. 2021;22(2):71-76.
 24. Weldon DG, Hemminger WF, Flammersheim HJ. *Differential Scanning Calorimetry*. Vol 31. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014. doi:10.1007/978-3-662-06710-9
 25. National Center for Biotechnology Information. Oxalic acid dihydrate. PubChem Compound Summary for CID 61373, Oxalic acid dihydrate.
 26. Grobelny P, Mukherjee A, Desiraju GR. Polymorphs and hydrates of Etoricoxib, a selective COX-2 inhibitor. *CrystEngComm*. 2012;14(18):5785-5794. doi:10.1039/c2ce06604a
 27. Kurniawan C, Waluyo TB, Sebayang P, Pusat), Fisika P. *Analisis Ukuran Partikel Menggunakan Free Software Image-J*; 2011. <http://rsb.info.nih.gov/ij/>.
 28. Liu M, Hong C, Li G, Ma P, Xie Y. The generation of myricetin-nicotinamide nanocrystals by top down and bottom up technologies. *Nanotechnology*. 2016;27(39). doi:10.1088/0957-4484/27/39/395601
 29. Peltonen L, Hirvonen J. Pharmaceutical nanocrystals by nanomilling: Critical process parameters, particle fracturing and stabilization methods. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2010;62(11):1569-1579. doi:10.1111/j.2042-7158.2010.01022.x
 30. Das A, Nayak AK, Mohanty B, Panda S. Solubility and Dissolution Enhancement of Etoricoxib by Solid Dispersion Technique Using Sugar Carriers. *ISRN Pharm*. 2011;2011:1-8. doi:10.5402/2011/819765
 31. Md S, Alhakamy NA, Alharbi WS, et al. Development and evaluation of repurposed etoricoxib loaded nanoemulsion for improving anticancer activities against lung cancer cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24). doi:10.3390/ijms222413284
 32. Sugano K, Omori M, Watanabe T, Uekusa T, Oki J, Inoue D. Effects of cofomer and polymer on particle surface solution-mediated phase transformation of cocrystals in aqueous media. *Mol Pharm*. 2020;17(10):3825-3836. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.0c00587
 33. Okumu A, DiMaso M, Löbenberg R. Computer simulations using GastroPlus™ to justify a biowaiver for etoricoxib solid oral drug products. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2009;72(1):91-98. doi:10.1016/j.ejpb.2008.10.019
 34. Mitra A, Kesisoglou F, Dogterom P. Application of Absorption Modeling to Predict Bioequivalence Outcome of Two Batches of Etoricoxib Tablets. *AAPS PharmSciTech*. 2014;16(1):76-84. doi:10.1208/s12249-014-0194-8
 35. Loh ZH, Samanta AK, Sia Heng PW. Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. *Asian J Pharm Sci*. 2014;10(4):255-274. doi:10.1016/j.ajps.2014.12.006