

PERBAIKAN FLOWABILITY DAN TABLETABILITY FUROSEMID MELALUI KO-KRISTALISASI DENGAN KAFEIN

FLOWABILITY AND TABLETABILITY IMPROVEMENT OF FUROSEMID THROUGH CO-CRYSTALIZATION WITH CAFFEINE

Ine Rosmala Dewi¹, Fikri Alatas^{1*}, Nadira Cantika Putri Ananda¹, Diamona Ayu Lestari¹, Alisha Ramadhanty Ludin¹, Endah Wahyuni¹, Hestiary Ratih¹

¹Kelompok keilmuan Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani, Jl. Terusan Jenderal Sudirman, Cimahi, Indonesia

*Email Corresponding: fikri.alatas@lecture.unjani.ac.id

Submitted: 30 June 2022

Revised: 8 August 2022

Accepted: 14 August 2022

ABSTRAK

Furosemid (FUR) adalah obat diuretik kuat yang umum dipakai untuk pengobatan tekanan darah tinggi dan lemah jantung. Bahan baku FUR memiliki kemampuan mengalir (*flowability*) dan kemampuan untuk dikempa menjadi tablet (*tabletability*) yang buruk. Pada penelitian memperbaiki *flowability* dan *tabletability* furosemid diperbaiki melalui pembentukan ko-kristal dengan kafein (CAF). Metode *Ultrasound Assisted Solution Co-Crystalization* (USSC) digunakan untuk menyiapkan ko-kristal FUR-CAF. Morfologi kristal produk USSC diamati dengan mikroskop polarisasi. Karakterisasi produk USSC juga dilakukan dengan metode difraksi sinar-X serbuk dan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). Pengujian *flowability* yang dilakukan terdiri dari laju alir, sudut istirahat, dan indeks kompresibilitas, sedangkan pengujian *tabletability* yang dilakukan terdiri dari *tensile strength* dan *elastic recovery*. Produk USSC dari FUR-CAF menunjukkan habit kristal yang berbentuk batang, pola difraktogram khas, dan titik lebur di 223,0°C yang terletak di antara titik lebur FUR dan CAF. Hasil pengujian *flowability* menunjukkan laju alir, sudut istirahat, dan indeks kompresibilitas ko-kristal FUR-CAF lebih baik daripada FUR murni. *Tensile strength* dan *elastic recovery* ko-kristal FUR-CAF juga lebih baik daripada FUR murni. Hasil-hasil ini menunjukkan *flowability* dan *tabletability* furosemid bisa diperbaiki melalui ko-kristalisasi dengan kafein menggunakan metode USSC.

Kata kunci : Furosemid, kafein, ko-kristal, *ultrasound assisted co-crystallization*, *flowability*, *tabletability*.

ABSTRACT

Furosemide (FUR) is a strong diuretic drug that is generally used for the treatment of hypertension and heart failure. Raw material of FUR has poor flowability and ability to be compressed into tablet (*tabletability*). In this study, the flowability and tabletability of furosemide was improved through the co-crystal formation with caffeine (CAF). The Ultrasound-Assisted Solution Co-Crystalization (USSC) method was used to prepare the co-crystal. The crystal morphology of the USSC product was observed with a polarizing microscope. The USSC product was also characterized by Powder X-Ray Diffraction (PXRD) and Differential Scanning Calorimetry (DSC). The flowability test consisted of flow rate, angle of repose, and Carr's compressibility index, while the tabletability test involved of tensile strength and elastic recovery. The USSC product of FUR-CAF exhibited a rod-shaped crystal habit, a distinctive diffraction pattern, and a melting point at 223.0°C which lies between the melting point of FUR and CAF. These characterization results indicate the

USSC method can be used for the preparation of FUR-CAF co-crystal. The results of the flowability test showed that the flow rate, angle of repose, and compressibility index of FUR-CAF co-crystal were better than FUR raw material. The tensile strength and elastic recovery of FUR-CAF co-crystal were also better than FUR raw material. These results indicate that the flowability and tabletability of furosemide can be improved by co-crystal formation with caffeine using the USSC method.

Keywords: furosemide, caffeine, co-crystal, ultrasound assisted co-crystallization, flowability, tabletability.

PENDAHULUAN

Tablet merupakan sediaan farmasi yang paling umum diproduksi di industri farmasi karena memiliki biaya produksi yang ekonomis (Perumalla and Sun, 2014; Yin *et al.*, 2016). Pembuatan tablet dengan cara dikempa langsung lebih menguntungkan karena kestabilan bahan aktif farmasi (BAF), efektivitas biaya, dan sederhana dibandingkan dengan granulasi basah (Dai *et al.*, 2019). Tablet yang dibuat secara kempa langsung akan menghasilkan ikatan yang lebih tinggi dikarenakan ukuran partikel yang kecil sehingga gaya kohesif dan gesekannya dapat meningkat dan akan menghasilkan tablet yang kuat (Rangaiah *et al.*, 1994). Namun, permasalahan yang timbul adalah terkait dengan persyaratan sifat fisikokimia obat agar bisa dikempa langsung, yaitu sifat *flowability* dan *tabletability* bahan aktif tersebut (Deshpande and Road, 2014). Sifat *flowability* suatu bahan umumnya ditentukan dengan parameter laju alir, sudut istirahat, dan indeks kompresibilitas yang menggambarkan kemampuan suatu serbuk mengalir (Hauschild and Picker-Freyer, 2004), sementara *tabletability* merupakan kemampuan serbuk untuk diubah pada tekanan kompresi tertentu menjadi tablet (Sun, 2011). Umumnya untuk mengetahui *tabletability* suatu bahan diuji *tensile strength* dan *elastic recovery*-nya.

Salah satu bahan baku obat yang memiliki masalah ketika diformulasikan menjadi sediaan tablet akibat *flowability* dan *tabletability* adalah furosemid. Furosemid adalah obat golongan diuretik kuat turunan asam antranilat (Kitsios *et al.*, 2014). Furosemid digunakan secara oral pada pengobatan gagal ginjal, gagal jantung, dan hipertensi. Furosemid diklasifikasikan ke dalam *biopharmaceutical classification system* (BCS) kelas IV yaitu mempunyai kelarutan rendah (6 mg/L di dalam air) dan permeabilitas rendah ($\log P_{ow} = 1.72$) (Gabriel Khan, 2006). Selain memiliki masalah kelarutan, furosemid juga diketahui memiliki sifat *flowability* dan *tabletability* yang buruk, sehingga diperlukan cara untuk memperbaiki sifat-sifat fisikokimia tersebut agar dapat dikempa langsung.

Perbaikan sifat fisikokimia, termasuk *flowability* dan *tabletability* bisa dilakukan dengan teknik pembentukan ko-kristal atau ko-kristalisasi (Qiao *et al.*, 2011). Ko-kristal merupakan bentuk padatan kristal pada suhu ruang yang terbentuk dari hasil penggabungan dua atau lebih molekul padat yang berikatan secara non-kovalen, seperti ikatan hidrogen dengan rasio molar tertentu (Almarsson and Zaworotko, 2004; Korotkova and Kratochvil, 2014; Karimi-jafari *et al.*, 2018). Keuntungan dari teknik ini adalah sifat fisikokimia obat dapat diperbaiki tanpa mengubah khasiat atau aktivitas farmakologi obat tersebut. Teknik ini menggabungkan obat dengan *co-crystal former* (CCF) melalui ikatan hidrogen.

ko-kristal dapat memperbaiki *flowability* dan *tabletability* beberapa bahan aktif farmasi, antara lain telmisartan (Ratih *et al.*, 2020), rivaroksaban (Kale *et al.*, 2020), parasetamol (Karki *et al.*, 2009). Pada penelitian sebelumnya telah berhasil dibuat ko-kristal furosemid dengan bahan pembentuk ko-kristal kafein (CAF) dengan metode *solvent-drop grinding* (SDG) dengan tujuan peningkatan kelarutan furosemid (Goud *et al.*, 2012). Namun kemampuan kafein dalam membentuk ko-kristal dengan beberapa obat tidak hanya terbatas dalam meningkatkan kelarutan saja, tetapi juga mampu meningkatkan *tabletability* BAF, antara lain baicalein (Liu *et al.*, 2018) dan parasetamol (Latif *et al.*, 2018). Pada penelitian ini ko-kristal furosemide-kafein (FUR-CAF) tidak dibuat dengan metode SDG, tetapi dengan metode *ultrasound assisted solution cocrystallization* (USSC). Tidak seperti metode SDG yang menghasilkan ko-kristal yang cacat akibat penggilingan, metode USSC bisa

menghasilkan kristal yang lebih teratur dan homogen, sehingga diharapkan memiliki sifat mekanik lebih baik (Pawar *et al.*, 2021). Proses terjadinya supersaturasi ko-kristal dengan metode ini hanya butuh sejumlah kecil pelarut, sehingga metode ini lebih ekonomis dibandingkan dengan metode penguapan pelarut yang membutuhkan pelarut lebih banyak, sehingga metode ini cocok untuk tujuan *scaling-up* ko-kristal (Aher *et al.*, 2010; Zeng *et al.*, 2014). Tujuan penelitian ini adalah untuk memperbaiki sifat *flowability* dan *tableability* dari furosemid melalui pembuatan ko-kristal dengan kafein menggunakan metode USSC.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Peralatan yang dipakai pada riset ini adalah *ultrasonic bath* (Krisbow® Ultrasonic Cleaner KW1801032), mikroskop polarisasi (Olympus BX-53), *differential scanning calorimeter* (Shimadzu DSC-6 plus), *X-ray diffractometer* (Rigaku Miniflex), *tapped density tester* (ZS-2E), *hydraulic press* (Athena), *hardness tester* (Erweka TBH-125), dan *digital caliper* (Taftware Vernier Caliper 150mm). Sementara bahan-bahan yang dipakai adalah furosemid dengan kemurnian di atas 99% (Ferron Pharmaceutical, Indonesia), kafein dengan kemurnian di atas 99% (Sigma-Aldrich, Singapura), metanol (Merck, Indonesia), etanol (Merck Indonesia), dan magnesium stearat.

Prosedur Penelitian

1. Pembuatan ko-kristal FUR-CAF dengan metode *ultrasound assisted co-crystallization* (USSC)

Ko-kristal dibuat dengan metode USSC (Ratih *et al.*, 2020). Alat yang digunakan terdiri dari *ultrasonic bath* yang dioperasikan di suhu 40°C dan frekuensi 40 kHz. Sebanyak 1,655 g (5 mmol) FUR dan 0,970 g (5 mmol) kafein didispersikan dalam 50 mL metanol di gelas kimia. Setelah itu disonikasi selama 10 menit. Suspensi disaring dan padatannya dikeringkan di suhu ruang. Padatan disimpan di dalam desikator sebelum digunakan untuk karakterisasi.

2. Pengamatan morfologi kristal produk USSC

Padatan FUR-CAF produk USSC dan diamati morfologi kristalnya di bawah mikroskop polarisasi dan dibandingkan dengan morfologi kristal furosemid dan kafein murni. Penyiapan preparat sampel dilakukan dengan menempatkan masing-masing kurang lebih 3 mg furosemid, kafein, dan FUR-CAF produk USSC pada gelas objek dan ditetesi dengan satu metanol dan dibiarkan mengering. Morfologi kristal diamati di bawah mikroskop polarisasi Olympus BX-53.

3. Karakterisasi dengan *powder x-ray diffraction* (PXRD)

Pemindaian sampel FUR-CAF produk USSC dilakukan menggunakan Rigaku Miniflex *powder x-ray diffractometer* (PXRD). Pengoperasian alat dilakukan pada arus 30 mA dan tegangan 40 k, kecepatan pemindaian 0,5° tiap menit dengan sudut 2θ 5°-45°. Pemindaian juga dilakukan terhadap furosemid dan kafein murni.

4. Karakterisasi dengan *differential scanning calorimetry* (DSC)

Sekitar 3-5 mg serbuk FUR-CAF produk USSC ditempatkan di dalam cawan aluminium tertutup. Cawan aluminium tersebut diletakkan di instrumen Shimadzu DSC-6 Plus dan dioperasikan pada rentang suhu 25-250°C dengan kecepatan pemanasan 10°C/menit. Pengujian dengan DSC juga dilakukan terhadap furosemid dan kafein murni.

5. Uji laju alir dan sudut istirahat

Uji laju alir dan sudut istirahat dilakukan dengan menempatkan 20 gram serbuk ko-kristal FUR-CAF ke dalam corong yang dilengkapi dengan sekat pembuka. Serbuk dibiarkan

$$Tg \theta = h/r \quad (1)$$

terjatuh dan membentuk kerucut pada permukaan rata ketika sekat dibuka. Waktu yang dibutuhkan untuk mengalirnya serbuk tersebut hingga habis dicatat. Pada uji laju alir, berat serbuk yang terjatuh persatuan waktu (g/detik) dihitung sebagai laju alir,

sedangkan sudut istirahat (θ) dihitung berdasarkan tinggi (h) dan jari-jari kerucut (r) sesuai persamaan 1 (Jassimp, 2017).

Kriteria sudut istirahat ditentukan berdasarkan Tabel I.

Tabel I. Kriteria Nilai Laju Alir Serbuk (Arun and Nandkishore, 2018)

Sudut Istirahat ($^{\circ}$)	Sifat Alir
<25	Baik sekali
25-30	Baik
30-40	Cukup
>40	Buruk

6. Penentuan indeks kompresibilitas

Indeks kompresibilitas dihitung dari nilai yang diperoleh pada pengujian kerapatan curah dan kerapatan mampat sesuai dengan persamaan 2 (Kaialy *et al.*, 2014). Untuk menentukan kerapatan mampat (ρ_t) dan kerapatan ruah (ρ_b) digunakan alat *tapped density tester* ZS-2E dengan memasukkan sebanyak 50 g serbuk ko-kristal FUR-CAF ke dalam gelas ukur 250 mL dan diukur volume ruahnya (v_b). Alat dinyalakan hingga menyebabkan ketukan secara otomatis dan dihentikan setelah volumenya tidak berubah dan dicatat sebagai volume mampat (v_t). Pengujian dilakukan juga terhadap bahan baku furosemid.

Kerapatan ruah (ρ_b) dihitung dengan membagi bobot serbuk dengan volume ruah (v_b), sementara kerapatan mampat (ρ_t) dihitung dengan membagi bobot serbuk dengan volume mampat (v_t). Indeks kompresibilitas dihitung berdasarkan persamaan 2.

$$\text{Indeks kompresibilitas Carr} = (\rho_t - \rho_b) / \rho_t \quad (2)$$

Kriteria Indeks kompresibilitas Carr ditetapkan berdasarkan Tabel II.

Tabel II. Kriteria Indeks Kompresibilitas Car Serbuk (Aulton, 2001)

Indeks Kompresibilitas Carr (%)	Sifat Alir
5-15	Baik sekali
12-16	Baik
18-21	Cukup
23-28	Agak buruk
28-35	Buruk
35-38	Sangat buruk
>40	Sangat buruk sekali

7. Pengujian *tensile strength* dan *elastic recovery*

Tensile strength dan *elastic recovery* diuji dengan mengempa serbuk ko-kristal FUR-CAF pada variasi kekuatan kompresi di rentang 10-50 kg/cm² menggunakan pengempa hidrolik dengan ukuran *punch* dan *die* 11 mm. Masing-masing sebanyak 300 mg serbuk dimasukkan ke dalam lubang kempa dan dikompresi di kekuatan kompresi tersebut. Setiap pengempaan tablet dengan penggantian kekuatan kompresi, *punch* dan *die* dilapisi suspensi magnesium stearat 2% dalam etanol. Tablet-tablet yang dihasilkan langsung diukur diameter (D_0) dan tebal (T) nya dengan *digital caliper*, sementara kekerasan atau gaya putus (F) nya diukur dengan *hardness tester* (Erweka TBH-125). Tablet-tablet tersebut didiamkan dan setelah satu hari diameter (D) nya diukur kembali.

Tensile strength pada tiap kekuatan kompresi dihitung berdasarkan persamaan 3, sementara persentase *elastic recovery* (ER) dihitung menggunakan persamaan 4 (Kawashima *et al.*, 1994).

$$\text{Tensile strength } (\sigma) = 2F/\pi D_0 T \quad (3)$$

$$\text{Persentase Elastic recovery (\%ER)} = (D - D_0)/D \quad (4)$$

Analisis Data

Analisis suhu transisi endotermik dan eksotermik pada termogram hasil luaran dari instrumen DSC menggunakan aplikasi Shimadzu TA-60, sementara analisis letak puncak-puncak sudut 2θ difraktogram hasil luaran dari instrumen PXRD menggunakan Rigaku Miniflex software.

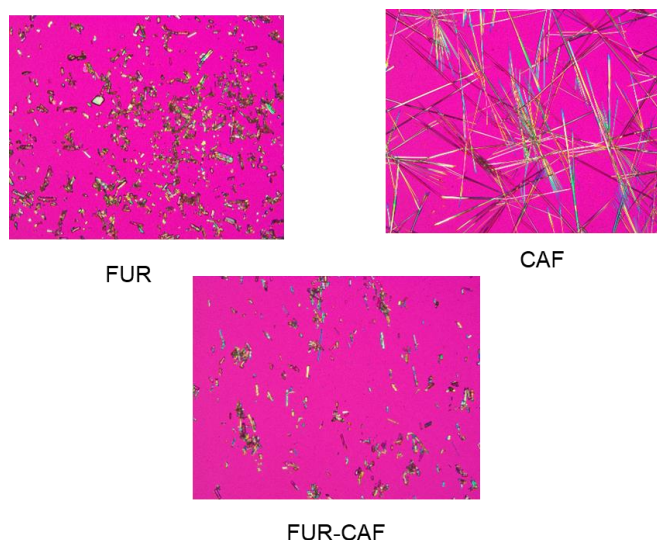
HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan ko-kristal furosemide-kafein (FUR-CAF) dengan metode *ultrasound assisted co-crystallization* (USSC)

Jenis pelarut pada pembuatan ko-kristal dengan metode USSC merupakan hal yang sangat menentukan keberhasilan atas terbentuknya ko-kristal. Pada pembuatan ko-kristal FUR-CAF dengan metode USSC digunakan pelarut metanol, karena pelarut ini mampu melarutkan sebagian padatan dari FUR dan CAF yang terlibat dalam proses ko-kristalisasi. Keadaan lewat jenuh atau supersaturasi dengan metode ini dicapai lebih mudah daripada metode penguapan pelarut, karena penerapan gelombang ultrasonik (Dhumal *et al.*, 2008).

Pengamatan morfologi kristal produk USSC

Pengamatan morfologi kristal selama proses pembuatan ko-kristal FUR-CAF dengan metode USSC digunakan mikroskop polarisasi. Mikroskop polarisasi ditujukan untuk mengamati morfologi, warna, dan habit kristal yang terbentuk (Chieng *et al.*, 2011). Pengamatan menggunakan mikroskop polarisasi terhadap FUR-CAF produk USSC ditampilkan pada Gambar 1 menunjukkan habit kristal berbentuk batang yang berbeda dengan habit kristal dari FUR dan CAF murni yang dikristalisasi dalam pelarut metanol. Hal ini bisa menjadi indikasi terbentuknya ko-kristal antara furosemid dan kafein.

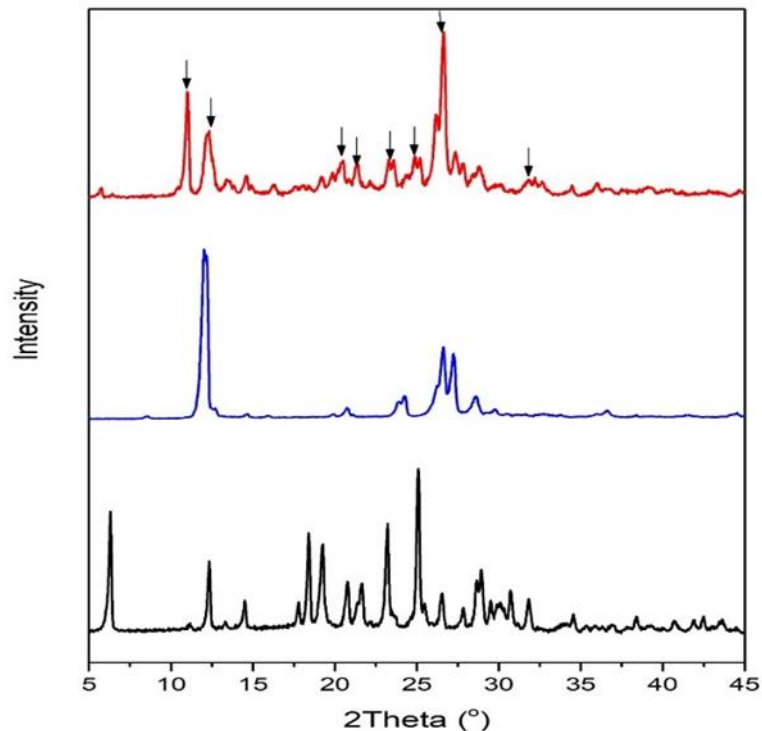


Gambar 1. Morfologi kristal hasil USSC furosemide-kafein (FUR-CAF) dibandingkan dengan furosemid (FUR) dan kafein (CAF) murni

Karakterisasi dengan metode *powder x-ray diffraction* (PXRD)

Metode Difraksi sinar-X serbuk (PXRD) bertujuan untuk mengidentifikasi adanya pembentukan ko-kristal, yang ditandai dengan terbentuknya puncak baru, pergeseran puncak, atau hilangnya puncak pada difraktogram (Sanphui *et al.*, 2011). Pola difraksi sinar-X serbuk untuk FUR, CAF dan produk USSC FUR-CAF ditunjukkan pada Gambar 2. FUR menunjukkan puncak-puncak dengan intensitas tinggi pada sudut 2θ 26,3; 23,2; dan 25,1°, sementara itu CAF menunjukkan puncak khas tajam pada 13,6; 23,1; 29,3; dan 36,8°. Sedangkan produk USSC dari FUR-CAF menunjukkan pola difraksi yang khas dengan terbentuknya puncak-puncak baru di sudut 2θ 11,0; 12,2; 16,3; 20,5; 21,4; 23,3; 25,2; 26,7;

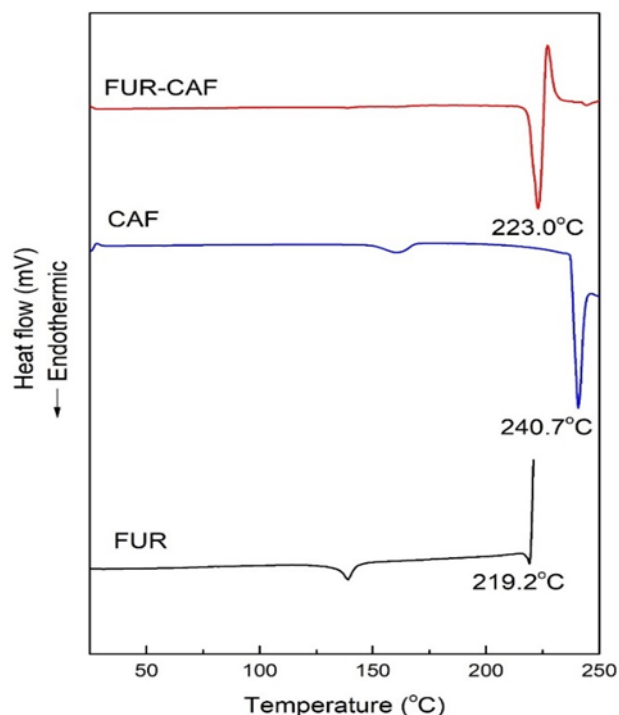
dan 31,9°. Hasil pengamatan pola difraksi sinar-X serbuk ini menegaskan adanya pembentukan ko-kristal FUR-CAF pada proses pembuatan dengan metode USSC.



Gambar 2. Pola difraksi sinar-X serbuk furosemid (FUR) murni dan ko-kristal furosemid-kafein (FUR-CAF)

Karakterisasi dengan *differential scanning calorimetry* (DSC)

Termogram DSC produk USSC dari FUR-CAF yang dibandingkan dengan FUR dan CAF murni ditampilkan pada Gambar 3. Termogram DSC FUR murni menunjukkan puncak endotermik pada 219,2°C yang merupakan titik leburnya. Termogram DSC menunjukkan titik lebur CAF menunjukkan satu puncak endotermik pada 240,7°C. Titik lebur hasil USSC FUR-CAF berada di antara titik lebur kedua komponen pembentuknya, yaitu di 223,0°C yang diikuti dengan dekomposisinya. Jika titik lebur produk setelah pembuatan berada di antara atau di bawah titik lebur dari bahan-bahan pembentuknya, maka dapat mengindikasikan terjadinya pembentukan ko-kristal (Batisai *et al.*, 2014). Seperti halnya pola difraksi sinar-X serbuk produk USSC ko-kristal FUR-CAF, titik lebur yang diperoleh dari metode USSC ini memiliki kesesuaian dengan titik lebur ko-kristal FUR-CAF yang dibuat dengan metode SDG dari penelitian sebelumnya (Goud *et al.*, 2012). Hasil pengujian DSC ini menunjukkan bahwa ko-kristal FUR-CAF dapat terbentuk dengan metode USSC.



Gambar 3. Termogram *differential scanning calorimetry* (DSC) furosemid (FUR) murni dan ko-kristal furosemid-kafein (FUR-CAF)

Uji laju alir, sudut istirahat, dan indeks kompresibilitas

Evaluasi serbuk ko-kristal FUR-CAF produk USSC dilakukan untuk melihat adanya perbedaan sifat mekanik yang terdiri dari *flowability* dan *tabletability* dengan bahan baku FUR. Hasil pengujian laju alir, sudut istirahat, dan indeks kompresibilitas Carr ditampilkan pada [Tabel III](#). Semakin rendah nilai sudut istirahat semakin tinggi laju alirnya. Nilai sudut istirahat di bawah 25° menunjukkan sifat aliran yang baik sekali, sedangkan sudut istirahat 30-40 dikategorikan sedang ([Arun and Nandkishore, 2018](#)). Hasil perhitungan sudut istirahat menunjukkan sudut istirahat ko-kristal FUR-CAF hasil USSC lebih baik daripada bahan baku FUR. Hal ini juga ditegaskan dengan nilai laju alir ko-kristal FUR-CAF produk USSC lebih baik daripada bahan baku FUR. Karakterisasi sifat aliran serbuk penting dalam pembuatan tablet dikarenakan serbuk yang baik akan menghasilkan tablet dengan hasil kempa dan bobot seragam ([Nagoba et al., 2018](#)). Indeks kompresibilitas Carr digunakan untuk menilai sifat aliran serbuk dengan persyaratan Indeks kompresibilitas Carr >23% menunjukkan kemampuan mengalir yang buruk, sementara nilai $\leq 16\%$ menunjukkan kemampuan mengalir yang baik ([Aulton, 2001](#)). Indeks kompresibilitas dari bahan baku FUR menunjukkan sifat aliran buruk sekali, sedangkan ko-kristal FUR-CAF produk USSC menunjukkan indeks kompresibilitas dengan sifat aliran baik. Hasil-hasil ini menunjukkan bahwa dengan adanya pembentukan ko-kristal FUR-CAF dapat memperbaiki sifat *flowability* dari furosemid.

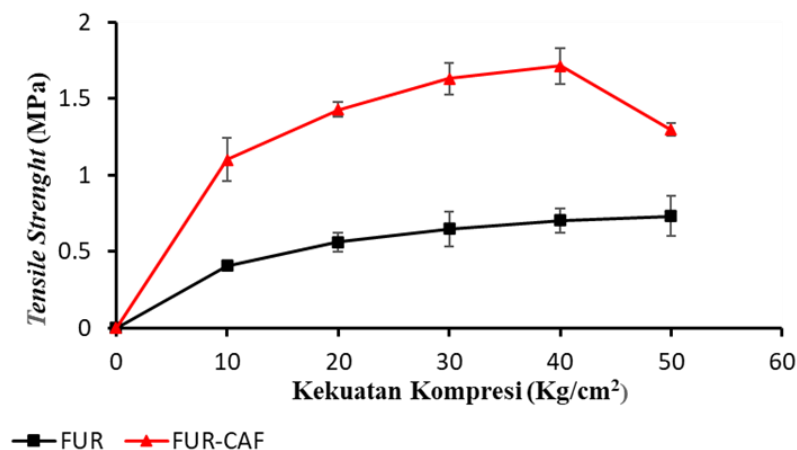
Tabel III. *Flowability* Ko-kristal Furosemid-Kafein (FUR-CAF) Dibandingkan dengan Furosemid (FUR) Murni

Material	Laju Alir (g/detik)	Sudut Istirahat (°)	Indeks Kompresibilitas (%)
FUR	0,191±0,004	32,202±2,660	41,598±0,008
FUR-CAF	2,538±0,083	27,093±0,391	14,881±0,006

Keterangan: n=3

Pengujian *tensile strength* dan *elastic recovery*

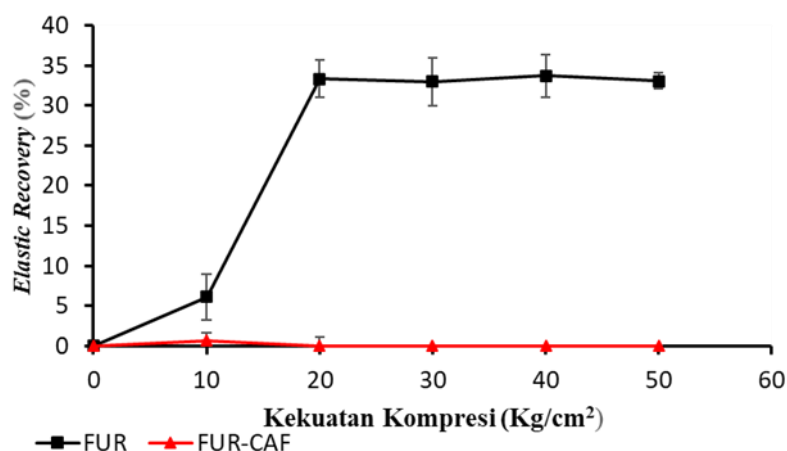
Kurva *tensile strength* bahan baku FUR dan ko-kristal FUR-CAF produk USSC ditampilkan pada Gambar 4. Profil *tableability* diukur dengan kisaran tekanan pemadatan 10-50 kg/cm². Bahan baku FUR mempunyai nilai *tensile strength* sebesar 0,408 MPa dan meningkat sampai 0,733 MPa. Pengujian ko-kristal FUR-CAF produk USSC menghasilkan nilai *tensile strength* yang lebih tinggi sebesar 1,102 MPa pada tekanan 10 kg/cm² meningkat sampai tekanan 40 kg/cm² menjadi 1,714 Mpa. Ketika kekuatan kompresi meningkat, maka *tensile strength* material akan meningkat hingga mencapai titik maksimum (Sinka *et al.*, 2009). Tekanan 40 kg/cm² merupakan titik maksimum pengempaan atau titik putus atau dikenal sebagai *brittle fracture*. Jika titik tersebut terlewati, maka zat akan mengalami fragmentasi luas (Jain *et al.*, 2014). Secara keseluruhan pada tiap kekuatan atau tekanan kompresi menunjukkan ko-kristal FUR-CAF produk USSC mempunyai *tensile strength* yang lebih besar dibandingkan dengan bahan baku FUR. Kriteria dalam pembentukan tablet yang baik untuk produksi memiliki rentang *tensile strength* 1-4 MPa (Asif *et al.*, 2016), sehingga ko-kristal FUR-CAF memenuhi kriteria tersebut dan diharapkan dalam proses produksi tidak mengalami masalah yang menyebabkan tablet rapuh atau *capping*. Adanya perubahan pada habit kristal menjadi bentuk batang dapat menyebabkan peningkatan pada nilai *tensile strength* ko-kristal FUR-CAF, karena morfologi kristal batang memiliki bidang datar yang luas mengakibatkan peningkatan ikatan dengan adanya tekanan (Hiendrawan *et al.*, 2015).



Gambar 4. *Tensile strength* furosemide (FUR) murni dan ko-kristal furosemid-kafein (FUR-CAF). n=3

Evaluasi sifat *tableability* lainnya ialah persentase *elastic recovery* (%ER). *Elastic recovery* merupakan persentase pemulihan elastis suatu serbuk setelah dilakukan pengempaan, apabila suatu serbuk memiliki %ER yang tinggi setelah pengempaan maka serbuk tersebut bersifat elastis, hal ini mengakibatkan putusnya ikatan pada tablet sehingga tablet menjadi rapuh (Aher *et al.*, 2011). *Elastic recovery* digunakan sebagai indikator elastisitas berbagai bahan tablet farmasi (Haware *et al.*, 2010). Pada beberapa bahan *elastic recovery* dapat berlangsung selama beberapa jam atau hari setelah dilakukannya pencetakan tablet (Picker, 2001). Profil *elastic recovery* ko-kristal FUR-CAF hasil USSC dan bahan baku FUR pada interval kekuatan kompresi 10-50 kg/cm² ditampilkan pada Gambar 5. Profil *elastic recovery* menunjukkan bahwa ko-kristal FUR-CAF produk USSC memiliki %ER yang lebih rendah

daripada bahan baku FUR. Hasil ini menunjukkan bahwa ko-kristal FUR-CAF produk USSC memiliki sifat *tabletability* lebih baik dibandingkan dengan bahan baku FUR.



Gambar 5. Elastic recovery furosemid (FUR) murni dan ko-kristal furosemid-kafein (FUR-CAF). n=3

KESIMPULAN

Ko-kristal furosemide-kafein (FUR-CAF) dapat terbentuk dengan metode *ultrasound-assisted solution co-crystallization* (USSC) menggunakan pelarut metanol. Hal ini ditegaskan dari morfologi kristal, pola PXRD, dan termogram DSC yang berbeda dari furosemid dan kafein murni. Pembentukan ko-kristal FUR-CAF dengan metode USSC mampu memperbaiki sifat *flowability* dan *tabletability* dari furosemid.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Pembelajaran dan Kemahasiswaan (Belmawa) Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi (Kemdikbudristek) atas bantuan dana riset ini melalui kegiatan Program Kreativitas Mahasiswa-Riset Eksakta (PKM-RE).

DAFTAR PUSTAKA

- Aher, S. *et al.* 2010. Ultrasound assisted cocrystallization from solution (USSC) containing a non-congruently soluble cocrystal component pair: Caffeine/maleic acid, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier B.V., 41(5), pp. 597–602. doi: 10.1016/j.ejps.2010.08.012.
- Aher, S. *et al.* 2011. Effect of cocrystallization techniques on compressional properties of caffeine/oxalic acid 2:1 cocrystal, *Pharmaceutical Development and Technology*, (June), pp. 1–6. doi: 10.3109/10837450.2011.618950.
- Almarsson, O. and Zaworotko, M. J. 2004. Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines?, *Chemical communications (Cambridge, England)*, (17), pp. 1889–1896. doi: 10.1039/b402150a.
- Arun, R. R. and Nandkishore, K. 2018. Formulation and evaluation of meloxicam crystals using spherical crystallization for solubility enhancement, *Research & Reviews: A Journal of Drug Formulation, Development and Production*, 3(2), pp. 15–35.
- Asif, U. *et al.* 2016. Formulation development and optimization of febuxostat tablets by direct Compression method, *Advances in Polymer Technology*, 35(2), pp. 113–120. doi: 10.1002/adv.21536.
- Aulton, M. E. 2001. *Pharmaceutics: The Science of Dosage form Design*. 2nd edn. Edited by M. . Aulton. Churchill Livingstone.
- Batisai, E. *et al.* 2014. Melting point-solubility-structure correlations in multicomponent

- crystals containing fumaric or adipic acid, *CrystEngComm*. Royal Society of Chemistry, 16(43), pp. 9992–9998. doi: 10.1039/c4ce01298d.
- Chieng, N., Rades, T. and Aaltonen, J. 2011. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Elsevier B.V., 55(4), pp. 618–644. doi: 10.1016/j.jpba.2010.12.020.
- Dai, S. *et al.* 2019. A compression behavior classification system of pharmaceutical powders for accelerating direct compression tablet formulation design, *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V., 572. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118742.
- Deshpande, A. and Road, M. 2014. Co-Crystallization: A technique for solubility enhancement, 5(9), pp. 3566–3576. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(9).3566-76.
- Dhumal, R. S. *et al.* 2008. Ultrasound assisted engineering of lactose crystals, *Pharmaceutical Research*, 25(12), pp. 2835–2844. doi: 10.1007/s11095-008-9653-9.
- Gabriel Khan, M. 2006. *Encyclopedia of Heart Diseases*, *Encyclopedia of Heart Diseases*. doi: 10.1016/B978-0-12-406061-6.X5000-0.
- Goud, N. R. *et al.* 2012. Novel furosemide cocrystals and selection of high solubility drug forms, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. John Wiley and Sons Inc., 101(2), pp. 664–680. doi: 10.1002/jps.22805.
- Hauschild, K. and Picker-Freyer, K. M. 2004. Evaluation of a new coprocessed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation, *AAPS Journal*, 6(2). doi: 10.1208/ps060216.
- Haware, R. V., Tho, I. and Bauer-Brandl, A. 2010. Evaluation of a rapid approximation method for the elastic recovery of tablets, *Powder Technology*. Elsevier B.V., 202(1–3), pp. 71–77. doi: 10.1016/j.powtec.2010.04.012.
- Hiendrawan, S. *et al.* 2015. Physicochemical and mechanical properties of paracetamol cocrystal with 5-nitroisophthalic acid, *Elsevier B.V.* Elsevier B.V. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.12.001.
- Jain, H., Khomane, K. S. and Bansal, A. K. 2014. Implication of microstructure on the mechanical behaviour of an aspirin-paracetamol eutectic mixture, *CrystEngComm*, 16(36), pp. 8471–8478. doi: 10.1039/c4ce00878b.
- Jassimp, Z. E. 2017. Formulation and evaluation of furosemide liquisolid compact, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 9(6), pp. 39–48. doi: 10.22159/ijap.2017v9i6.21458.
- Kaialy, W. *et al.* 2014. An approach to engineer paracetamol crystals by antisolvent crystallization technique in presence of various additives for direct compression, *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V., 464(1–2), pp. 53–64. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.01.026.
- Kale, D. P. *et al.* 2020. The Role of Cocrystallization-Mediated Altered Crystallographic Properties on the Tabletability of Rivaroxaban and Malonic Acid.
- Karimi-jafari, M. *et al.* 2018. Creating Cocrystals: A review of Pharmaceutical Cocrystal Preparation Routes and Applications, 18(10), pp. 6370–6387. doi: 10.1021/acs.cgd.8b00933.
- Karki, S. *et al.* 2009. Improving mechanical properties of crystalline solids by cocrystal formation: new compressible forms of paracetamol, *Advanced Materials*, 21(38–39), pp. 3905–3909. doi: 10.1002/adma.200900533.
- Kawashima, Y. *et al.* 1994. Improvements in flowability and compressibility of pharmaceutical crystals for direct tableting by spherical crystallization with a two-solvent system, *Powder Technology*, 78(2), pp. 151–157. doi: 10.1016/0032-5910(93)02772-3.
- Kitsios, G. D. *et al.* 2014. Co-Administration Of Furosemide With Albumin For Overcoming Diuretic Resistance In Patients With Hypoalbuminemia: A Meta-Analysis, *Journal of Critical Care*. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.10.004.
- Korotkova, E. I. and Kratochvíl, B. 2014. Pharmaceutical Cocrystals, *Procedia Chemistry*. Elsevier Ltd., 10(3822), pp. 473–476. doi: 10.1016/j.proche.2014.10.079.
- Latif, S. *et al.* 2018. Development of paracetamol-caffeine co-crystals to improve

- compressional, formulation and in vivo performance, *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Taylor & Francis, 44(7), pp. 1099–1108. doi: 10.1080/03639045.2018.1435687.
- Liu, L. *et al.* 2018. Lack of dependence of mechanical properties of baicalein cocrystals on those of the constituent components, *CrystEngComm*. Royal Society of Chemistry, 20(37), pp. 5486–5489. doi: 10.1039/c8ce00787j.
- Nagoba, S. N. *et al.* 2018. Formulation and evaluation of furosemide oral disintegrating tablets, *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, 7(6), pp. 1–10.
- Pawar, N. *et al.* 2021. Solution cocrystallization: a scalable approach for cocrystal production, *Crystals*, 11(303), pp. 2–18.
- Perumalla, S. R. and Sun, C. C. 2014. Enabling Tablet Product Development of 5-Fluorocytosine Through Integrated Crystal and Particle Engineering, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103, pp. 1126–1132. doi: 10.1002/jps.23876.
- Picker, K. M. 2001. Time dependence of elastic recovery for characterization of tableting materials, *Pharmaceutical Development and Technology*, 6(1), pp. 61–70. doi: 10.1081/PDT-100000014.
- Qiao, N. *et al.* 2011. Pharmaceutical cocrystals: An overview, *International Journal of Pharmaceutics*, pp. 1–11. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.07.037.
- Rangaiah, K. V., Chattaraj, S. C. and Das, S. K. 1994. Effects of process variables and excipients on tableting parameters of norfloxacin tablets, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20(13), pp. 2175–2182. doi: 10.3109/03639049409050231.
- Ratih, H. *et al.* 2020. Improving telmisartan mechanical properties through the formation of telmisartan and oxalic acid co-crystal by slow evaporation and ultrasound assisted co-crystallization from solution methods, *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, 42(1), pp. 188–195. doi: 10.14456/sjst-psu.2020.25.
- Sanphui, P. *et al.* 2011. Fast dissolving curcumin cocrystals, *Crystal Growth and Design*, 11(9), pp. 4135–4145.
- Sinka, I. C. *et al.* 2009. The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties, *Powder Technology*. Elsevier B.V., 189(2), pp. 276–284. doi: 10.1016/j.powtec.2008.04.020.
- Sun, C. C. 2011. Decoding Powder Tabletability: Roles of Particle Adhesion and Plasticity, *Journal of Adhesion Science and Technology*, 25(4–5), pp. 483–499. doi: 10.1163/016942410X525678.
- Yin, X. Z. *et al.* 2016. Visualization and quantification of deformation behavior of clopidogrel bisulfate polymorphs during tableting, *Scientific Reports*, 6(November 2015), pp. 1–11. doi: 10.1038/srep21770.
- Zeng, G. *et al.* 2014. Effect of Ultrasound on Sodium Arsenate Induction Time and Crystallization Property during Solution Crystallization Processes 1, 60(3), pp. 356–360. doi: 10.1134/S1063771014030063.

