



Mechanical Properties Improvement of Dexibuprofen through Dexibuprofen Caffeine Co-crystal Formation by *Ultrasound assisted Solution Co-crystallization* Method

Fikri Alatas^{1*}, Titta Hartiyana Sutarna¹, Raisa Fakhrona Salman¹, Sundani Nurono Soewandhi²

1 Keilmuan Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Indonesia.

2 Keilmuan Farmasetika, Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia.

Submitted 22 July 2021; Revised 30 October 2021; Accepted 12 November 2021; Published 25 February 2022

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

Abstract

The ability of an active pharmaceutical ingredient to be compressed is directly affected by its mechanical properties, such as flowability and tabletability. The characterization of the co-crystal formation included crystal morphology, powder X-ray diffractogram, and thermal behavior. The mechanical properties testing including flowability (compressibility index) and tabletability (tensile strength and elastic recovery) were conducted on DXI-CAF co-crystal and pure DXI. The tabletability test was conducted at 10-60 kg/cm² of compression force. The characterization results show that the USSC result has a unique crystal habit, diffractogram, melting point that is different from pure DXI, and this indicates the formation of DXI-CAF co-crystal. The DXI-CAF co-crystal compressibility index was in the good category, while pure DXI was in the poor category. The maximum tensile strength value of the DXI-CAF co-crystal was 1.526 MPa achieved at a compression force of 50 kg/cm², whilst the maximum tensile strength value of pure DXI was only 0.853 MPa achieved at a compression force of 20 kg/cm². The elastic recovery curve showed the percentage of elastic recovery of DXI-CAF co-crystal was better than pure DXI. It can be concluded that the co-crystal formation of DXI-CAF by the USSC method can improve the mechanical properties of dexibuprofen.

Keywords: Dexibuprofen, caffeine, ultrasound assisted co-crystallization, tensile strength, elastic recovery

Perbaikan Sifat Mekanik Deksibuprofen melalui Pembentukan Ko-Kristal Deksibuprofen-Kafein dengan Metode *Ultrasound assisted Solution Co-crystallization*

Abstrak

Kemampuan suatu bahan aktif farmasi untuk dapat dikempa langsung dipengaruhi oleh sifat-sifat mekaniknya, seperti daya alir dan tabletabilitas. Karakterisasi pembentukan ko-kristal meliputi morfologi kristal, difraktogram sinar-X serbuk, dan perilaku termal. Perbandingan sifat-sifat mekanik dilakukan terhadap ko-kristal DXI-CAF hasil USSC dengan DXI murni, meliputi daya alir (indeks kompresibilitas) dan tabletabilitas (tensile strength dan elastic recovery). Pengujian tabletabilitas dilakukan pada kekuatan kompresi 10-60 kg/cm². Hasil karakterisasi menunjukkan hasil USSC memiliki habit kristal, difraktogram, dan titik lebur yang unik yang berbeda dengan DXI murni, dan hal ini mengindikasikan terbentuknya ko-kristal DXI-CAF. Indeks kompresibilitas ko-kristal DXI-CAF berada pada rentang kategori baik, sementara DXI murni berada pada rentang kategori buruk. Nilai tensile strength maksimum ko-kristal DXI-CAF adalah 1,526 MPa yang dicapai pada kekuatan kompresi 50 kg/cm², sementara nilai tensile strength maksimum DXI murni hanya 0,853 MPa yang

dicapai pada kekuatan kompresi 20 kg/cm². Kurva elastic recovery menunjukkan persentase elastic recovery ko-kristal DXI-CAF lebih baik daripada DXI murni. Dari hasil-hasil ini dapat disimpulkan bahwa pembentukan ko-kristal DXI-CAF dengan metode USSC mampu memperbaiki sifat-sifat mekanik deksibuprofen.

Kata Kunci: Deksibuprofen, kafein, ultrasound assisted co-crystallization, tensile strength, elastic recovery

1. Pendahuluan

Deksibuprofen (DXI) merupakan obat antiinflamasi yang sering diberikan dalam bentuk sediaan tablet. Umumnya, bentuk sediaan tablet dibuat dengan metode kempa langsung dan granulasi. Pembuatan tablet dengan metode kempa langsung memiliki efisiensi lebih baik daripada metode granulasi dalam hal waktu, tenaga dan peralatan, sehingga metode ini lebih menguntungkan untuk digunakan.¹ Namun demikian, keterbatasan sifat mekanik bahan aktif farmasi, seperti daya alir dan tabletabilitas seringkali menjadi masalah untuk memperoleh tablet dengan kualitas yang baik bila dibuat dengan metode kempa langsung, yang mana kurang dari 20% dari bahan aktif farmasi yang memenuhi sifat mekanik tersebut.² Sifat mekanik DXI yang buruk menyebabkan bahan aktif farmasi ini juga sulit untuk dibuat menjadi bentuk sediaan tablet dengan metode kempa langsung.³

Salah satu upaya untuk meningkatkan sifat mekanik dari suatu bahan aktif farmasi (BAF) adalah dengan rekayasa kristal melalui pembentukan ko-kristal.⁴ Pembentukan ko-kristal dapat mengubah struktur internal kristal sehingga dapat terbentuk habit kristal baru yang mempengaruhi pembuatan sediaan farmasi.⁵ Ko-kristal dibentuk dari dua atau lebih zat yang berwujud padat, seperti obat dengan eksipien atau obat dengan obat yang terikat secara non-kovalen, yang kebanyakan berupa ikatan hidrogen pada rasio molar tertentu.⁶ Pembentukan ko-kristal ini mampu mengubah sifat fisika kimia, meliputi kelarutan, stabilitas, higroskopisitas, titik lebur, dan sifat-sifat mekanik obat tanpa mengubah aktivitas farmakologinya.⁷ Peningkatan sifat mekanik melalui pembentukan ko-kristal sudah pernah dilakukan sebelumnya pada beberapa obat,

antara lain parasetamol⁸, asam flufenamat⁹, dan telmisartan.¹⁰

DXI yang bersifat asam lemah dengan adanya gugus karboksilat pada struktur kimianya memiliki probabilitas yang cukup besar untuk membentuk ikatan hidrogen dengan beberapa *co-crystal former* (CCF). Salah satu CCF yang sering digunakan adalah kafein (CAF). Keberadaan cincin imidazol pada struktur kimianya yang sering kali mampu membentuk ikatan hidrogen dengan beberapa turunan asam karboksilat, seperti asam galat¹¹, asam sitrat¹², dan furosemid.¹³ Berdasarkan keberadaan gugus karboksilat pada deksibuprofen dan cincin imidazol pada kafein, maka peluang terjadinya ikatan hidrogen untuk membentuk ko-kristal antara keduanya cukup besar.

Penelitian ini dilakukan untuk meningkatkan sifat mekanik deksibuprofen melalui pembentukan ko-kristal dengan kafein yang dibuat dengan metode *ultrasound assisted solution cocrystallization* (USSC). Metode USSC merupakan metode pembuatan ko-kristal dengan bantuan alat ultrasonik dari suatu larutan atau suspensi campuran obat dengan CCF.¹⁴ Morfologi kristal yang dihasilkan dari metode ini lebih teratur dan seragam daripada metode solvent drop grinding.¹⁵ Peningkatan sifat mekanik pada beberapa obat melalui pembentukan ko-kristal dengan metode ini telah dilakukan sebelumnya, diantaranya ko-kristal telmisartan-asam oksalat¹⁰ dan parasetamol-asam oksalat.¹⁶ Berdasarkan latar belakang tersebut penelitian ini bertujuan untuk memperbaiki sifat mekanik deksibuprofen melalui pembentukan ko-kristal deksibuprofen-kafein dengan metode *ultrasound assisted solution co-crystallization* (USSC).

2. Metode

2.1. Alat

Pada penelitian ini digunakan peralatan yang terdiri dari Branson ultrasonic 3510-DTH, mikroskop polarisasi (Olympus BX-53), Difraktometer sinar-X serbuk (Panalytical Empyrean), *Differential scanning calorimeter* (Shimadzu DSC-6 plus), Alat uji kerapatan mampat (ZS-2E Tapped density tester, Tiongkok), alat pengempa (Athena manual hydraulic press, India), alat uji kekerasan tablet (TBH-125, Erweka, Jerman), dan jangka sorong digital.

2.2. Bahan

Penelitian ini menggunakan bahan-bahan yang terdiri dari deksibuprofen (Mesochem Technology co. ltd, Tiongkok) dan kafein (Merck) dengan kemurnian lebih dari 99,0%. Kloroform dan etanol pro analysis dibeli dari Merck, Jerman, sedangkan magnesium stearat *pharmaceutical grade* diperoleh dari Bratachem. Indonesia.

2.3. Prosedur Penelitian

2.3.1. Pembuatan ko-kristal dengan metode USSC

Pembuatan ko-kristal deksibuprofen-kafein dilakukan dengan metode *ultrasound assisted solution cocrystallization* (USSC) sesuai dengan prosedur yang dilakukan oleh Ratih, dkk.¹⁰ Ke dalam vial 10 mL dimasukkan 2,06 g (10 mmol) deksibuprofen dan 1,94 g (10 mmol) kafein, ditambahkan 2 mL kloroform dan disonikasi selama 15 menit. Kristal yang terbentuk dipisahkan dengan penyaringan dan dikeringkan pada suhu kamar. Kristal yang sudah kering disimpan dalam desikator dan dikarakterisasi.

2.3.2. Karakterisasi morfologi kristal dengan mikroskop polarisasi

Kristal hasil USSC ditempatkan pada kaca objek dan diamati menggunakan mikroskop polarisasi Olympus BX-53. Pengamatan morfologi kristal juga dilakukan terhadap DXI dan CAF murni hasil rekristalisasi di dalam kloroform.

2.3.3. Difraksi Sinar-X Serbuk

Penentuan difraktogram sinar-X serbuk terhadap deksibuprofen murni, kafein murni dan hasil USSC DXI-CAF. Pola difraksi sinar-X serbuk direkam menggunakan difraktometer radiasi sinar-X dengan Cu sebagai bahan anoda dan monokromator grafit ($\gamma=1,5406\text{\AA}$). Sistem dijalankan pada tegangan 40kV dan arus 30mA. Pemindaian setiap sampel dilakukan pada rentang sudut 2θ 5-45° dengan kenaikan 0,02°/detik.

2.3.4. Analisis termal dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Analisis termal dilakukan terhadap DXI, CAF dan hasil USSC menggunakan alat *Differential Scanning Calorimeter* (DSC). Sampel (3-5 mg) dimasukkan ke dalam crucible pan aluminium 10 μL , ditempatkan pada alat, dan dipanaskan pada rentang 30-275°C. Kecepatan pemanasan 10°C/menit. Gas nitrogen dengan laju alir 20 mL/menit digunakan untuk membersihkan udara pada alat.

2.3.5. Pengukuran sudut diam (θ) dan laju alir serbuk

$$\text{Tg } \theta = h/r \quad (\text{Persamaan 1})$$

Sebanyak 20 g ko-kristal hasil USSC ditempatkan ke dalam corong yang diberi sekat untuk membuka dan menutup aliran serbuk. Sekat dibuka dan serbuk dibiarkan jatuh pada permukaan datar hingga membentuk gundukan seperti kerucut dan dicatat waktu yang dibutuhkan agar semua serbuk jatuh dari corong. Laju alir serbuk dihitung berdasarkan bobot serbuk persatuan waktu (g/detik). Tinggi (h) dan jari-jari (r) gundukan juga diukur. Untuk menghitung sudut diam (θ) digunakan persamaan 1. Pengujian juga dilakukan terhadap deksibuprofen murni sebagai pembandingan.

2.3.6. Pengujian Daya alir (Flowability)

$$\rho_b = m/v_b \quad (\text{Persamaan 2})$$

$$\rho_t = m/v_t \quad (\text{Persamaan 3})$$

$$\text{Indeks kompresibilitas Carr} = \rho_b/\rho_t \quad (\text{Persamaan 4})$$

Pengukuran kerapatan ruah (ρ_b) dan kerapatan mampat (ρ_t) digunakan sebagai dasar dalam menghitung indeks kompresibilitas

Carr. Alat uji tapped density otomatis (ZS-2E Tapped Density Tester, China) digunakan untuk pengukuran kerapatan ruah (ρ_b) dan kerapatan mampat (ρ_t). Sebanyak masing-masing 20 g ko-kristal hasil USSC dan deksibuprofen murni ditempatkan di dalam gelas ukur 100 mL dan dicatat volume ruahnya (v_b). Alat uji tapped density otomatis dioperasikan dengan 500 ketukan dan dicatat volume mampatnya (v_t). Persamaan 2,3, dan 4 digunakan untuk menghitung Indeks kompresibilitas Carr.¹⁷

2.3.7. Pengujian Tabletabilitas

Parameter kekuatan tarik (*tensile strength*) dan persentase perolehan kembali elastis (*elastic recovery*) diuji sesuai dengan prosedur yang dilakukan oleh Hiendrawan, dkk.¹⁸ Alat kempa hidrolik manual digunakan untuk mengempa masing-masing serbuk ko-kristal hasil USSC dan deksibuprofen murni satu dengan ukuran diameter *punch* dan *die* 11 mm. Lubang kempa (*die*) diisi dengan 300 mg serbuk dan dikompresi menjadi tablet pada variasi tekanan 10, 20, 30, 40, 50, dan 60 kg/cm². Suspensi magnesium stearat 2% b/v dalam etanol digunakan untuk melapisi punch dan die pada setiap kali proses pengempaan. Setiap tablet diukur diameter, ketebalan, dan kekerasannya. Sebagian tablet yang tidak diuji kekerasan, didiamkan selama satu hari dan diukur kembali diameternya. Nilai diameter (D), tebal (T), dan gaya putus (F) digunakan sebagai dasar perhitungan kekuatan tarik atau tensile strength (σ) menurut persamaan 5¹⁹,

sementara diameter awal (D_0) dan diameter setelah tablet disimpan selama satu hari (D) digunakan sebagai dasar perhitungan persentase *elastic recovery* (ER) sesuai dengan persamaan 6.

$$\text{Tensile strength } (\sigma) = 2F/\pi DT \quad (\text{Persamaan 5})$$

$$\text{Elastic recovery percentage (\%ER)} = (D - D_0)/D \quad (\text{Persamaan 6})$$

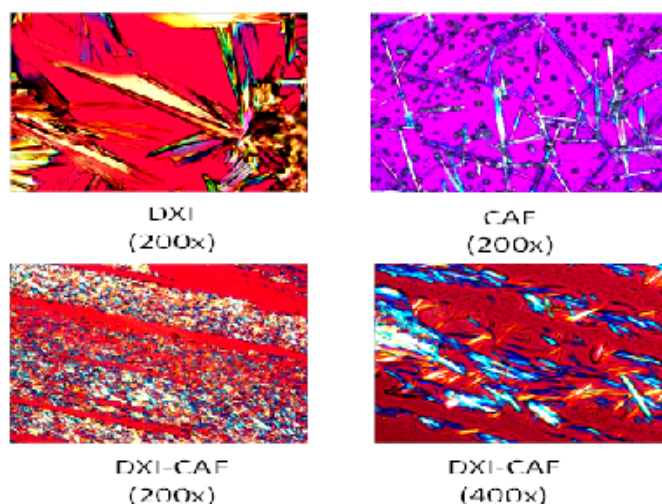
3. Hasil

3.1. Morfologi ko-kristal

Morfologi kristal atau habit kristal DXI-CAF hasil USSC dalam pelarut kloroform dan masing-masing komponen pembentuknya (DXI dan CAF) setelah direkristalisasi dalam pelarut yang sama diamati menggunakan mikroskop polarisasi pada perbesaran 200 kali. Seperti yang ditampilkan pada Gambar 1, kristal DXI berbentuk batang yang besar dan tidak seragam, sementara CAF berbentuk jarum. Hasil USSC memiliki ukuran kristal yang lebih kecil pada perbesaran 200 kali, sehingga morfologi kristalnya tidak teramati dengan jelas, namun pada perbesaran 400 kali tampak kristalnya berbentuk batang dengan ukuran lebih kecil, teratur dan seragam.

3.2. Pola difraksi sinar-X ko-kristal

Pengujian dengan difraksi sinar-X serbuk dilakukan terhadap hasil USSC DXI-CAF yang dibandingkan dengan DXI dan CAF murni. Difraktogram sinar-X serbuk DXI, CAF dan hasil USSC DXI-CAF



Gambar 1. Morfologi ko-kristal DXI-CAF hasil USSC di bandingkan dengan deksibuprofen (DXI) dan kafein (CAF) murni di dalam pelarut kloroform yang diamati di bawah mikroskop polarisasi.

ditampilkan pada Gambar 2. DXI memiliki puncak-puncak utama pada sudut 2θ 7,1, 7,6, 12,3, 14,2, 16,4, 19,6, dan 21,4°, sedangkan puncak-puncak utama CAF terletak pada sudut 2θ 8,2, 11,8, 20,4, 23,9, 26,2 dan 26,9°. Hasil USSC menunjukkan munculnya puncak baru pada sudut 2θ 8,0, 10,5, 16,9, 26,56, dan 27,2° yang ditandai dengan anak panah.

3.3. Termogram Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Perilaku termal hasil USSC DXI-CAF dianalisis dengan DSC. Termogram hasil uji DSC untuk DXI murni, CAF murni dan hasil USSC ditampilkan pada Gambar 3. Deksisibuprofen murni menunjukkan titik leleh pada 53,14°C, sedangkan CAF memiliki titik leleh 237,18°C. Berbeda dengan kedua komponen pembentuknya, hasil USSC memiliki titik leleh 49,97°C.

3.4. Sudut Diam dan Laju Alir

Pengujian sudut diam dan laju alir dilakukan terhadap ko-kristal DXI-CAF yang dibandingkan dengan DXI murni. Hasil pengujian dan perhitungan diperoleh nilai sudut diam dari DXI murni dan ko-kristal DXI-CAF hasil USSC berturut-turut adalah

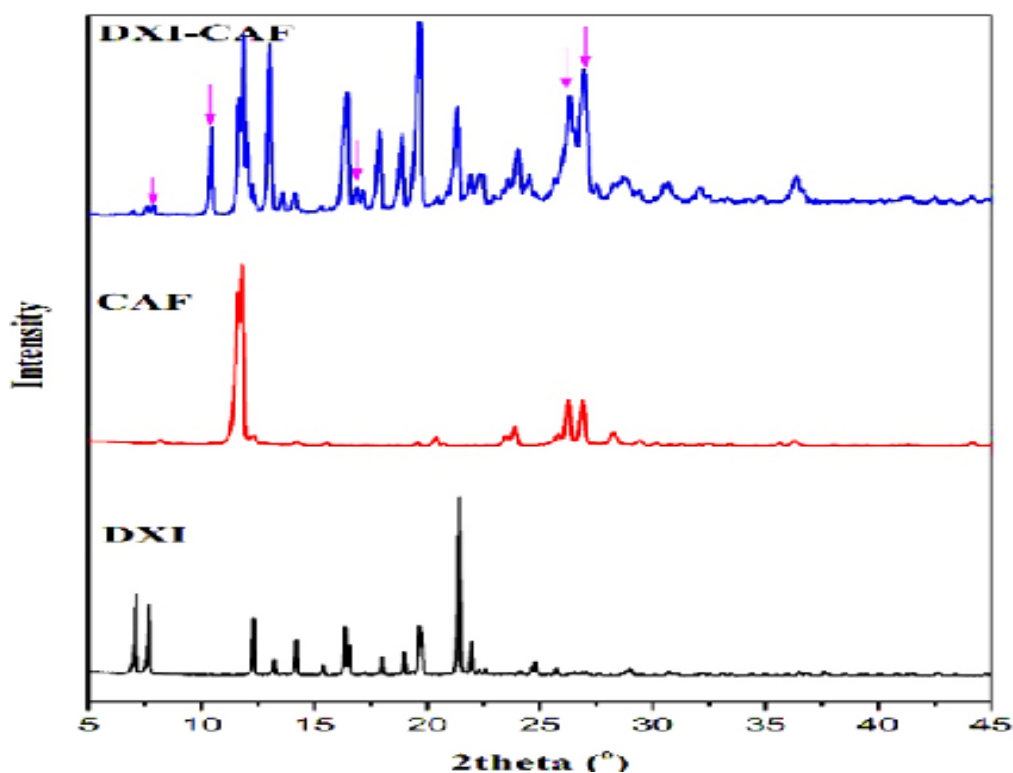
46,3° dan 31,3°. Sedangkan laju alir DXI murni dan ko-kristal DXI-CAF hasil USSC berturut-turut adalah 0,76 dan 1,55 g/detik.

3.5. Daya alir (*Flowability*)

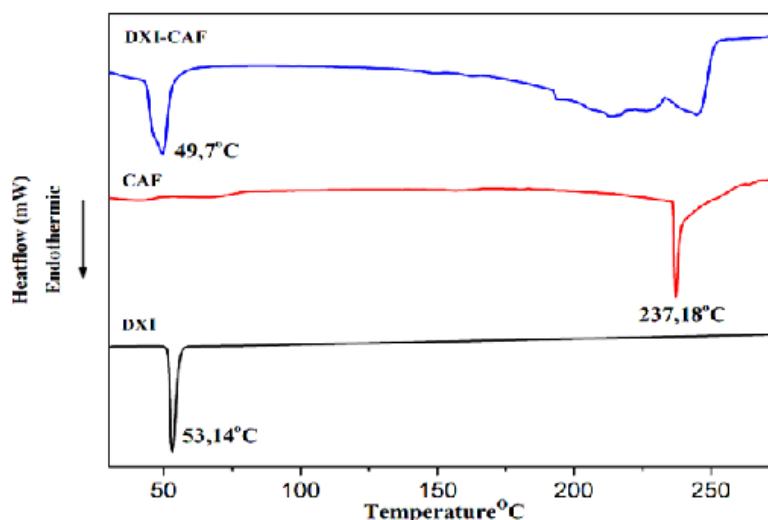
Sifat alir (*flowability*) serbuk ko-kristal DXI-CAF dan DXI murni dihitung berdasarkan hasil pengujian kerapatan ruah dan kerapatan mampat masing-masing serbuk. Hasil pengujian kerapatan ruah, kerapatan mampat dan kompresibilitas serbuk ko-kristal DXI-CAF dan DXI murni ditampilkan pada Tabel 1.

3.6. Tabletabilitas

Tabletabilitas ko-kristal DXI-CAF hasil USSC dan DXI murni ditentukan dengan menghitung nilai *tensile strength* ketika keduanya diberi tekanan pada rentang kekuatan kompresi 10-60 kg/cm². Kurva hubungan antara *tensile strength* dan kekuatan kompresi serbuk ko-kristal DXI-CAF hasil USSC dan DXI murni ditampilkan pada Gambar 4. Selain kurva *tensile strength*, juga dilakukan penentuan sifat *elastic recovery* dari kedua serbuk. Gambar 5 menunjukkan kurva hubungan antara persentase *elastic recovery* dengan kekuatan kompresi serbuk



Gambar 2. Pola difraksi sinar-X serbuk hasil USSC DXI-CAF dibandingkan dengan deksibuprofen (DXI) dan kafein (CAF) murni.



Gambar 3. Termogram differential scanning calorimetry hasil USSC DXI-CAF dibandingkan dengan deksibuprofen (DXI) dan kafein (CAF) murni.

ko-kristal DXI-CAF hasil USSC dan DXI murni. Persentase *elastic recovery* pada ko-kristal DXI-CAF hasil USSC lebih rendah daripada DXI murni.

4. Pembahasan

Metode *ultrasound assisted solution cocrystallization* (USSC) digunakan pada pembentukan ko-kristal DXI-CAF karena memiliki beberapa keunggulan, antara lain susunan kristal yang dihasilkan lebih rapih dan seragam dibandingkan dengan metode penggilingan yang umumnya menghasilkan cacat kristal akibat tumbukan dan proses produksi skala besar hanya membutuhkan sedikit pelarut.^{20,21} Pemilihan jenis dan volume pelarut sangat penting di dalam pembentukan ko-kristal dengan metode USSC. Jenis pelarut yang digunakan setidaknya mampu melarutkan sebagian dari komponen-komponen pembentuknya agar terjadi proses pelarutan yang diikuti dengan pembentukan ko-kristal (ko-kristalisasi) akibat terjadinya keadaan supersaturasi. Deksibuprofen larut di dalam kloroform, sementara kafein mudah

larut dalam pelarut yang sama²², sehingga kloroform dipilih sebagai pelarut pada metode USSC ini.

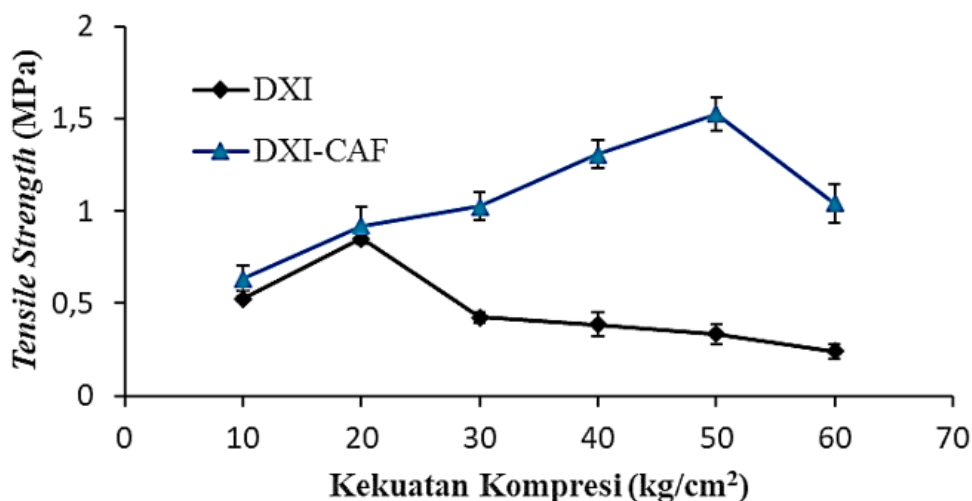
Pengamatan terhadap perubahan morfologi atau habit kristal yang diamati dengan mikroskop dapat mengidentifikasi dengan cepat terbentuknya ko-kristal dengan metode USSC. Morfologi kristal yang berbeda antara kristal hasil USSC dengan morfologi kristal deksibuprofen dan kafein murni yang direkristalisasi dalam kloroform dapat menunjukkan terbentuknya struktur kristal baru, yaitu ko-kristal DXI-CAF. Perbedaan morfologi kristal ini disebabkan oleh kedua komponen pembentuknya (DXI dan CAF) telah membentuk ikatan intermolekular yang mengubah susunan atom-atom dalam kisi kristal (struktur kristal) dan berdampak terhadap morfologi kristalnya.²³

Karakterisasi dengan difraksi sinar-X serbuk bertujuan untuk mengetahui terbentuknya fasa kristalin baru setelah proses USSC. Pola difraksi yang berbeda dari komponen pembentuknya seperti adanya puncak baru dan hilangnya puncak

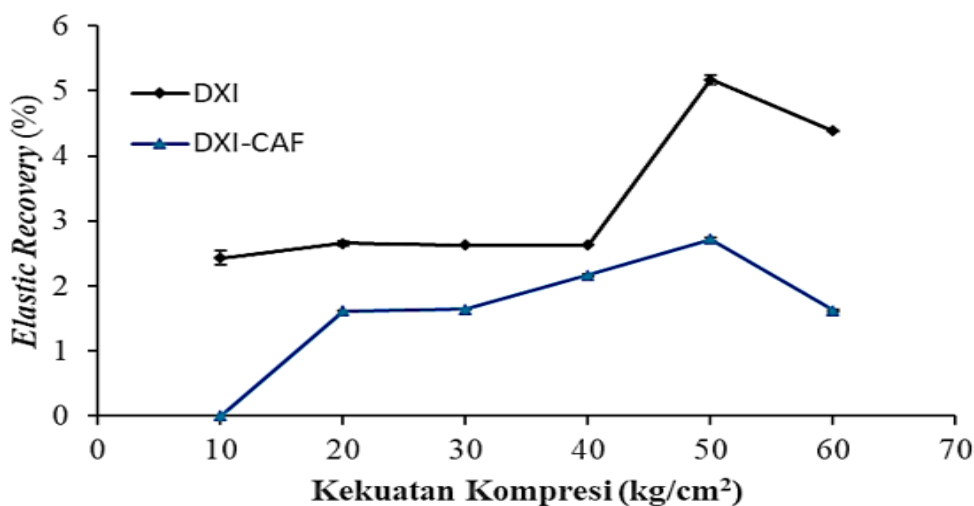
Table 1. Indeks Kompresibilitas Carr Ko-kristal DXI-CAF Hasil USSC terhadap deksibuprofen (DXI) murni.

Parameter Uji	DXI	DXI-CAF
Kerapatan ruah/pb (g/mL)	0,441±0,011	0,510±0,014
Kerapatan mampat/pt (g/mL)	0,600±0,021	0,568±0,018
Kompresibilitas (%)	26,482±0,685	10,175±0,304

n = 3



Gambar 4. Tensile strength ko-kristal DXI-CAF hasil USSC dan deksibuprofen (DXI) murni. (n=3)



Gambar 5. . Persentase *elastic recovery* ko-kristal DXI-CAF hasil USSC dan deksibuprofen (DXI) murni. (n=3)

komponen-komponen pembentuknya dapat mengindikasikan adanya interaksi intermolekular yang membentuk fasa ko-kristal.²⁴ Munculnya puncak-puncak baru ini menunjukkan adanya perbedaan pola difraksi sinar-X serbuk hasil USSC berbeda dengan pola difraksi deksibuprofen dan kafein murni, sehingga hal ini bisa mengindikasikan terbentuknya ko-kristal DXI-CAF. Terjadinya perubahan pola difraksi sinar-X hasil USSC ini diduga akibat adanya pembentukan ikatan intermolekular antara DXI dan CAF berupa ikatan hidrogen yang mengubah struktur internal kristal.

Karakterisasi DXI-CAF yang terbentuk dari proses USSC juga dapat dilakukan dengan analisis thermal, antara lain dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). Perilaku termal berupa transisi endotermik

maupun eksotermik, seperti proses pelelehan, kristalisasi, maupun transisi gelas yang terjadi saat suatu material menerima atau melepaskan panas mampu dianalisis dengan DSC. Ko-kristal yang terbentuk umumnya menghasilkan titik leleh lebih rendah atau di antara titik leleh kedua zat yang membentuknya. Hasil pengujian dengan DSC menunjukkan titik leleh hasil USSC lebih rendah daripada titik leleh DXI dan CAF. Keadaan ini semakin menegaskan bahwa telah terjadi ikatan intermolekular antara deksibuprofen dan kafein untuk membentuk ko-kristal.

Deksibuprofen diketahui memiliki sifat mekanik yang buruk karena kerapatan curah yang rendah sehingga keefektifan formulasi tablet pada proses pengempaan di bidang industri dapat terhambat.³ Pembentukan ko-

kristal DXI-CAF merupakan suatu upaya memperbaiki sifat mekanik DXI karena dapat membentuk habit kristal baru yang berpengaruh terhadap sifat mekaniknya.²⁵ Perbedaan sifat mekanik dari DXI murni dan DXI-CAF dapat diketahui dengan pengujian sifat mekanik meliputi %kompresibilitas, sudut diam, laju alir, *tensile strength* dan *elastic recovery*.²⁶ Sudut diam atau sudut istirahat (*angle of repose*) adalah sudut kemiringan tercuram suatu material yang diukur dari bidang horizontal material yang ditumpuk tanpa adanya keruntuhan.²⁷ Sudut diam DXI murni termasuk ke dalam kategori laju alir sangat buruk, sedangkan ko-kristal DXI-CAF hasil USSC termasuk kategori laju alir sedang (*moderate flow or passable*). Laju alir dapat mensimulasikan proses aliran serbuk dari hopper ke ruang kempa (*die*). Laju alir yang baik adalah tidak kurang dari 4 g/detik. Hasil pengujian menunjukkan laju alir DXI maupun ko-kristal DXI-CAF lebih rendah dari 4 g/detik. Meskipun laju alir keduanya masih dibawah laju alir yang baik, namun setidaknya serbuk ko-kristal DXI-CAF hasil USSC memiliki laju alir dua kali lipat lebih tinggi daripada DXI murni.

Penentuan metode pembuatan tablet sangat bergantung kepada sifat mekanik suatu bahan aktif farmasi, meliputi daya alir (*flowability*) dan tabletabilitas (*tabletability*). Daya alir dan tabletabilitas yang baik suatu bahan aktif farmasi sangat dibutuhkan di dalam proses pembuatan tablet dengan metode kempa langsung. Keseragaman bobot sangat dipengaruhi kemampuan pengisian ruang kempa secara konstan, sehingga perlu dilakukan evaluasi daya alir suatu serbuk.²⁸ Indeks kompresibilitas Carr biasa digunakan dalam membandingkan daya alir dari suatu serbuk obat murni dan hasil dari modifikasi kristal.² Hasil pengujian menunjukkan bahwa indeks kompresibilitas Carr dari DXI murni termasuk ke dalam kategori buruk, yaitu berada pada rentang 46-55%, sementara indeks kompresibilitas Carr ko-kristal DXI-CAF hasil USSC termasuk ke dalam kategori baik.²⁹ Dengan demikian dapat dikatakan bahwa ko-kristal DXI-CAF memiliki daya alir yang lebih baik bila dikempa langsung

daripada DXI murni.

Tabletabilitas didefinisikan sebagai kemampuan serbuk atau partikel untuk diubah menjadi tablet dengan kekuatan tertentu di bawah tekanan kempa.³⁰ Profil tabletabilitas digambarkan sebagai grafik hubungan antara kekuatan tarik (*tensile strength*) terhadap kekuatan kompresi. Profil tabletabilitas menunjukkan tablet ko-kristal DXI-CAF hasil USSC memiliki nilai *tensile strength* lebih tinggi dibandingkan DXI murni semua kekuatan kompresi (10-60 kg/cm²). Nilai *tensile strength* maksimum ko-kristal DXI-CAF hasil USSC adalah 1,526 MPa yang dicapai pada kekuatan kompresi 50 kg/cm², sementara nilai *tensile strength* maksimum DXI murni hanya 0,853 MPa yang dicapai pada kekuatan kompresi 20 kg/cm². Titik maksimum kompresi disebut dengan titik putus, setelah titik tersebut terlewati maka suatu materi mengalami patah getas atau brittle fracture³¹. Hasil pembentukan ko-kristal menunjukan kriteria yang memenuhi persyaratan *tensile strength* yang paling disukai dalam pembuatan tablet, yaitu di rentang 1-2 MPa.³²

Selain kekuatan tarik atau *tensile strength*, parameter *tabletabilitas* yang penting adalah persentase *elastic recovery* (ER). Elastisitas berbagai bahan aktif farmasi yang akan dikempa menjadi tablet dapat ditunjukkan dengan mengetahui nilai persentase *elastic recovery* (ER). Pengujian persentase *elastic recovery* bahan obat maupun eksipien dapat mencegah risiko terjadinya capping atau cacat lainnya selama pembuatan tablet. Persentase *elastic recovery* (ER) berkaitan dengan jumlah energi elastis yang disimpan selama proses kompresi dan dilepaskan setelah proses kompresi.¹⁰ Jika nilai persentase *elastic recovery* tinggi maka ikatan antartikel akan kembali meregang setelah proses kompresi dan mengakibatkan tablet menjadi rapuh. Kurva *elastic recovery* menunjukkan persentase *elastic recovery* ko-kristal DXI-CAF hasil USSC lebih rendah daripada DXI murni. Hal ini menunjukkan bahwa plastisitas ko-kristal DXI-CAF hasil USSC lebih tinggi daripada DXI murni. Sifat plastisitas menentukan kemampuan suatu

bahan untuk dikempa. Ikatan permanen antar partikel setelah proses pengempaan ditentukan oleh semakin tingginya plastisitas serbuk, sehingga bila semakin plastis serbuk yang terbentuk maka tabletabilitasnya semakin baik.³³ Berdasarkan hasil pengujian tensile strength dan persentase *elastic recovery*, ko-kristal DXI-CAF hasil USSC memiliki tabletabilitas lebih baik daripada DXI murni.

5. Kesimpulan

Perbaikan sifat mekanik deksibuprofen telah berhasil dilakukan melalui pembentukan ko-kristal deksibuprofen-kafein (DXI-CAF) dengan metode USSC menggunakan pelarut kloroform. Ko-kristal DXI-CAF menunjukkan sifat-sifat mekanik, seperti daya alir (indeks kompresibilitas) dan tabletabilitas (*tensile strength* dan *elastic recovery*) lebih baik daripada deksibuprofen.

6. Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Jenderal Achmad Yani yang telah mendukung pendanaan riset ini.

Daftar Pustaka

1. Fara DA, Dadou SM, Rashid I, Al-Obeidi R, Antonijevic MD, Chowdhry BZ, et al. A Direct Compression Matrix Made from Xanthan Gum and Low Molecular Weight Chitosan Designed to Improve Compressibility in Controlled Release Tablets. *Pharmaceutics*. 2019 Nov 1;11(11).
2. Li Z, Zhao LJ, Lin X, Shen L, Feng Y. Direct compaction: An Update of Materials, Trouble-Shooting, and Application. *Int J Pharm*. 2017;529(1–2):543–56.
3. Sundaramoorthy et al. (12) Patent Application Publication (10) Pub . No . : US 2013 / 0181158 A1. 2013;1(19):12–5.
4. Karimi-jafari M, Padrela L, Walker GM, Croker DM. Creating Cocrystals : A Review of Pharmaceutical Cocrystal Preparation Routes and Applications. 2018;18(10):6370–6387.
5. Li S, Yu T, Tian Y, McCoy CP, Jones DS, Andrews GP. Mechanochemical Synthesis of Pharmaceutical Cocrystal Suspensions via Hot Melt Extrusion: Feasibility Studies and Physicochemical Characterization. *Mol Pharm*. 2016;13(9):3054–68.
6. Pan Y, Pang W, Lv J, Wang J, Yang C, Guo W. Solid State Characterization of Azelnidipine–Oxalic Acid Co-Crystal and Co-Amorphous Complexes: The Effect of Different Azelnidipine Polymorphs. *J Pharm Biomed Anal*. 2017;138:302–15.
7. Mukaida M, Sato H, Sugano K, Terada K. Stability Orders of Acetaminophen and Theophylline Co-crystals Determined by Co-crystal Former Exchange Reactions and Their Correlation with In Silico and Thermal Parameters. *J Pharm Sci*. 2017;106(1):258–63.
8. Karki S, Friščić T, Fabián L, Laity PR, Day GM, Jones W. Improving Mechanical Properties of Crystalline Solids by Cocrystal Formation: New Compressible Forms of Paracetamol. *Adv Mater*. 2009;21(38–39):3905–9.
9. Joshi TV, Singaraju AB, Shah HS, Morris KR, Stevens LL, Haware R V. Structure-Mechanics And Compressibility Profile Study of Flufenamic Acid: Nicotinamide Cocrystal. *Cryst Growth Des*. 2018;18(10):5853–65.
10. Ratih H, Pamudji JS, Alatas F, Soewandhi SN. Improving Telmisartan Mechanical Properties through the Formation of Telmisartan and Oxalic Acid Co-Crystal by using Slow Evaporation (SE) and Ultrasound Assisted Co-Crystallization from Solution (USSC) Methods. *Songklanakarin J Sci Technol*. 2020;42(1):189–96.
11. Syed TA, Gaikar VG, Mukherjee S. Stability of Co-Crystals of Caffeine with Gallic Acid in Presence of Coformers. *J Food Process Eng*. 2019;42(4):1–12.
12. Hasa D, Marosa M, Bučar DK, Corpinot MK, Amin D, Patel B, et al. Mechanochemical Formation and “disappearance” of Caffeine-Citric-Acid Cocrystal Polymorphs. *Cryst Growth Des*. 2020;20(2):1119–29.
13. Pal S, Roopa BN, Abu K, Manjunath

- SG, Nambiar S. Thermal Studies of Furosemide-Caffeine Binary System That Forms A Cocrystal. *J Therm Anal Calorim.* 2014;115(3):2261–8.
14. Qiao N, Li M, Schlindwein W, Malek N, Davies A, Trappitt G. Pharmaceutical Cocrystals: An Overview. *Int J Pharm.* 2011;419(1–2):1–11.
15. Apshingekar PP, Aher S, Kelly AL, Brown EC, Paradkar A. Synthesis of Caffeine/Maleic Acid Co-Crystal by Ultrasound-Assisted Slurry Co-Crystallization. *J Pharm Sci.* 2017;106(1):66–70.
16. Ahmed H, Shimpi MR, Velaga SP. Relationship between Mechanical Properties and Crystal Structure in Cocrystals and Salt of Paracetamol. *Drug Dev Ind Pharm.* 2016;9045(August):1–9.
17. Kaialy W, Larhrib H, Ticehurst M, Nokhodchi A. Influence of Batch Cooling Crystallization on Mannitol Physical Properties and Drug Dispersion from Dry Powder Inhalers. *Cryst Growth Des.* 2012;12(6):3006–17.
18. Hiendrawan S, Veriansyah B, Widjojokusumo E, Soewandhi SN, Wikarsa S, Tjandrawinata RR. Physicochemical and Mechanical Properties of Paracetamol Cocrystal with 5-Nitroisophthalic Acid. *Int J Pharm.* 2016;497(1–2):106–13.
19. Kawashima Y, Cui F, Takeuchi H, Niwa T, Hino T, Kiuchi K. Improvements in Flowability and Compressibility of Pharmaceutical Crystals for Direct Tableting by Spherical Crystallization with A Two-Solvent System. *Powder Technol.* 1994;78(2):151–7.
20. Zeng G, Wang X, Luo S, Li H, Tu X, Luo X, et al. Effect of Ultrasound on Sodium Arsenate Induction Time and Crystallization Property during Solution Crystallization Processes 1. 2014;60(3):356–60.
21. Aher S, Dhumal R, Mahadik K, Paradkar A, York P. Ultrasound Assisted Cocrystallization From Solution (USSC) Containing A Non-Congruently Soluble Cocrystal Component Pair: Caffeine/Maleic Acid. *Eur J Pharm Sci.* 2010;41(5):597–602.
22. Vuong Q V., Roach PD. Caffeine in Green Tea: Its Removal and Isolation. *Sep Purif Rev.* 2014;43(2):155–74.
23. Moreno-Calvo E, Calvet T, Cuevas-Diarte MA, Aquilano D. Relationship between the Crystal Structure and Morphology of Carboxylic Acid Polymorphs. Predicted and Experimental Morphologies. *Cryst Growth Des.* 2010;10(10):4262–71.
24. Garbacz P, Pauksza D, Sikorski A, Wesolowski M. Structural Characterization of Co-Crystals of Chlordiazepoxide with P-Aminobenzoic Acid and Lorazepam with Nicotinamide by DSC, X-Ray Diffraction, FTIR And Raman Spectroscopy. *Pharmaceutics.* 2020;12(7):1–17.
25. Desiraju GR. Crystal Engineering: from Molecule to Crystal. *J Am Chem Soc.* 2013;135(27):9952–67.
26. Vaghela P, Tank HM, Jalpa P. Cocrystals : A novel Approach to Improve the Physicochemical and Mechanical Properties. *Indo Am J Pharm Res.* 2014;4(10).
27. Beakawi Al-Hashemi HM, Baghabra Al-Amoudi OS. A Review on the Angle of Repose of Granular Materials. *Powder Technol.* 2018;330:397–417.
28. Khairunnisa R, Nisa M, Riski R, Fatmawaty A. Evaluasi Sifat Alir dari Pati Talas Safira (*Colocasia esculenta* var *Antiquorum*) Sebagai Eksipien dalam Formulasi Tablet. *J Pharm Med Sci.* 2016;1(1):22–6.
29. Mohan S. Compression Physics of Pharmaceutical Powders: A Review. *Int J Pharm Sci Res.* 2012;3(06):1580–92.
30. Serrano DR, O'Connell P, Paluch KJ, Walsh D, Healy AM. Cocrystal Habit Engineering to Improve Drug Dissolution and Alter Derived Powder Properties. *J Pharm Pharmacol.* 2016;68(5):665–77.
31. Jain H, Khomane KS, Bansal AK. Implication of Microstructure on the Mechanical Behaviour of An Aspirin-Paracetamol Eutectic Mixture.

- CrystEngComm. 2014;16(36):8471–8.
32. Persson AS, Alderborn G. A Hybrid Approach to Predict the Relationship between Tablet Tensile Strength and Compaction Pressure using Analytical Powder Compression. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018;125(December 2017):28–37.
 33. Chattoraj S, Shi L, Chen M, Alhalaweh A, Velaga S, Sun CC. Origin of Deteriorated Crystal Plasticity and Compaction Properties of a 1:1 Cocrystal between Piroxicam and Saccharin. *Cryst Growth Des.* 2014 Aug 6 [2016];14(8):3864–74.