

STUDI PEMBENTUKAN KOKRISTAL OBAT DIURETIK FUROSEMID DENGAN KOFORMER ASAM TARTRAT

STUDY OF COCRYSTALS FORMATION OF THE DIURETIC DRUG FUROSEMIDE WITH TARTRIC ACID COFORMER

Anie Khaerina Sintara¹, Dwi Utami²

Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan¹
E-mail : anie1700023158@webmail.uad.ac.id pertama
Telp: 087837946267

Naskah diterima:... Naskah direvisi:... Naskah disetujui terbit:...

ABSTRAK

Furosemid merupakan diuretik kuat yang termasuk ke dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas IV dengan kelarutan dan permeabilitas rendah. Obat dengan kelarutan rendah cenderung diserap lambat oleh saluran pencernaan, sehingga diperlukan modifikasi, seperti kokristalisasi antara bahan aktif dengan koformer. Berdasarkan analisis sinton, asam tartrat merupakan koformer yang potensial. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi terjadinya interaksi fisik yang bertendensi membentuk kokristal.

Penelitian diawali dengan pembuatan kokristal furosemid-asam tartrat (5:5) menggunakan metode *neat grinding*. Tahap selanjutnya adalah karakterisasi dengan analisis titik lebur, PXRD, dan FTIR. Tahap terakhir adalah uji kelarutan. Hasil analisis dibandingkan antara furosemid murni, campuran fisik, dan kandidat kokristalnya.

Karakterisasi PXRD menunjukkan puncak-puncak yang dihasilkan hampir sama dengan campuran fisik (CF). Analisis FTIR menunjukkan adanya pergeseran bilangan gelombang pada gugus fungsi NH yaitu dari 3398 cm⁻¹ ke 3396 cm⁻¹. Pergeseran bilangan gelombang relatif kecil. Analisis uji kelarutan didapatkan jumlah furosemid terlarut pada pengambilan sampel 24 jam sebesar (7,73 ± 0,138) mg/L, CF (8,22 ± 0,054) mg/L, hasil *neat grinding* (10,3 ± 0,118) mg/L. Pada waktu 48 jam, diperoleh kadar furosemid (8,39 ± 0,191) mg/L, CF (8,76 ± 0,087) mg/L, hasil *neat grinding* (11,25 ± 0,065) mg/L. Pada waktu 72 diperoleh kadar furosemid (6,97 ± 0,069) mg/L, CF (8,10 ± 0,176) mg/L, hasil *neat grinding* (10,75 ± 0,064) mg/L. Pada waktu 24, 48, 72 jam, *hasil neat grinding* furosemid meningkatkan kelarutan 1,06; 1,34 dan 1,54 kali lebih tinggi dibandingkan furosemid murni.

Hasil karakterisasi dan uji kelarutan menunjukkan bahwa kokristal furosemid-asam tartrat tidak terbentuk.

Kata kunci: Kokristal, furosemid, asam tartrat, *neat grinding*, uji kelarutan

ABSTRACT

Furosemide is a potent diuretic classified as class IV in the Biopharmaceutical Classification System (BCS), characterized by low solubility and permeability. Drugs with low solubility tend to be absorbed slowly by the digestive system, thus requiring modifications such as co-crystallization with a co-former. Based on synthon analysis, tartaric acid is a potential co-former. The aim of this research is to identify the occurrence of physical interactions with a tendency to form a co-crystal.

The research began with the preparation of a furosemide-tartaric acid co-crystal (5:5) using the neat grinding method. The subsequent step involved characterization through melting point analysis, PXRD, and FTIR. The final stage comprised solubility testing. The analysis results were then compared among pure furosemide, physical mixtures, and the co-crystal candidates.

The PXRD characterization indicated peaks that were nearly identical to those generated by the physical mixture (CF). FTIR analysis revealed a slight shift in wavenumber for the NH functional group, from 3398 cm^{-1} to 3396 cm^{-1} , indicating a small shift. Solubility testing analysis showed the amount of dissolved furosemide in the 24-hour sample to be (7.73 ± 0.138) mg/L, CF (8.22 ± 0.054) mg/L, and neat grinding results (10.3 ± 0.118) mg/L. At 48 hours, furosemide content was (8.39 ± 0.191) mg/L, CF (8.76 ± 0.087) mg/L, and neat grinding results (11.25 ± 0.065) mg/L. At 72 hours, furosemide content was (6.97 ± 0.069) mg/L, CF (8.10 ± 0.176) mg/L, and neat grinding results (10.75 ± 0.064) mg/L. At 24, 48, and 72 hours, neat grinding of furosemide increased solubility by 1.06, 1.34, and 1.54 times higher compared to pure furosemide.

The characterization results and solubility testing indicate that the furosemide-tartaric acid co-crystal did not form.

Keywords: *Cocrystal, furosemide, tartaric acid, neat grinding, solubility test*

PENDAHULUAN

Pemberian obat secara oral merupakan rute pemberian obat yang banyak digunakan karena kemudahan dalam pemberiannya (Sagala, 2019). Namun, hampir 40% obat di pasar menunjukkan kelarutan yang rendah dalam air (Takagi *et al.*, 2006). Obat-obatan yang memiliki kelarutan rendah akan lebih sukar diabsorpsi sehingga tidak dapat mencapai efek terapi yang diharapkan. Salah satu obat yang kelarutannya rendah adalah furosemid. Furosemid merupakan loop diuretik yang termasuk ke dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas IV dengan kelarutan rendah dan permeabilitas rendah (Banik *et al.*, 2016). Di bidang farmasi, obat-obatan yang memiliki masalah dengan kelarutan, merupakan tantangan besar untuk mengembangkan obat dan bentuk sediaan obat untuk menunjukkan profil yang baik dalam kelarutan, disolusi, dan dalam sediaan farmasi (Hu *et al.*, 2004). Bahan aktif farmasi (BAF) yang dimodifikasi menjadi kokristal dapat meningkatkan kelarutan obat dalam air (Zaini *et al.*, 2011). Sehingga untuk meningkatkan kelarutan, furosemid telah dimodifikasi ke dalam bentuk kokristal (Goud *et al.*, 2012).

Kokristal didefinisikan sebagai kompleks dari dua senyawa atau lebih yang saling terikat dalam suatu kisi kristal melalui ikatan nonkovalen, biasanya ikatan hidrogen (Hairunnisa *et al.*, 2019). Kokristal terdiri atas BAF dan koformer. Kokristal dimanfaatkan untuk meningkatkan sifat fisikokimia BAF tanpa mengubah struktur molekul dan aktivitas farmakologi. Sifat fisikokimia yang telah berhasil ditingkatkan berupa kelarutan, stabilitas, ketersediaan hayati, dan sifat mekanis (Setyawan dan paramita, 2019).

Dalam penelitian Goud (2012), furosemid dapat membentuk kokristal dengan koformer kafein dengan metode *liquid assisted grinding*, dan dapat meningkatkan kelarutan sebanyak 6 kali dibandingkan furosemid murni. Dalam penelitian ini, dilakukan pembuatan kokristal furosemid dengan koformer asam tartrat menggunakan metode *neat grinding*. Pembuatan kokristal dengan metode *neat grinding* yaitu dengan mencampur BAF dan koformer dengan rasio stoikiometri tertentu dan digerus secara manual menggunakan mortar dan stamper, ball mill atau vibratory mill (Sopyan, 2020). Berdasarkan analisis sinton, asam tartrat merupakan koformer yang potensial untuk

furosemid. Asam tartrat dalam US FDA dinyatakan aman dan termasuk dalam kategori *Generally Recognize as Safe* (GRAS).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi fisik antara furosemid dengan asam tartrat berdasarkan profil diagram fasa, mengetahui apakah terjadi pembentukan kokristal antara furosemid dengan asam tartrat berdasarkan karakterisasinya, dan mengetahui kelarutan kokristal furosemid-asam tartrat.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat: Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik (Ohaus), spektrofotometer UV-Vis 1900 series (Shimadzu), spektrofotometer *Fourier Transform Infra Red* (Bruker), *powder x-ray diffractometer* (Shimadzu), orbital shaker (Heidolph), *melting point apparatus* (stuart), mortir, stamper, kertas saring Whattman, pipet ukur, labu ukur dan alat-alat gelas lain yang biasa digunakan di laboratorium.

Bahan: Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: furosemid (farmasetis), asam tartrat (farmasetis), aquades bebas CO₂, NaOH 0,1 N

Jalannya Penelitian

Penelitian ini terdiri dari 4 tahap. Tahap pertama adalah pembuatan diagram fasa campuran fisik furosemid dengan koformer asam tartrat. Tahap kedua yaitu pembentukan kokristal furosemid dengan koformer asam tartrat dengan metode *neat grinding*. Tahap ketiga adalah analisis karakteristik kokristal yang terbentuk dengan jarak lebur, PXRD dan FTIR. Tahap keempat adalah melakukan uji kelarutan terhadap furosemid, campuran fisik, dan kokristal.

1. Pembuatan Campuran Fisik Furosemid-Asam Tartrat

Sejumlah furosemid (0,01 mol \approx 3,3074 gr) dan asam tartrat (0,01 mol \approx 1,509 gr) ditimbang masing-masing dengan perbandingan molar (9:1), (8:2), (7:3), (6:4), (5:5), (4:6), (3:7), (2:8), (1:9). Furosemid-asam tartrat dicampur hingga homogen selama 2-3 menit kemudian diukur titik leburnya menggunakan *melting point apparatus*.

2. Pembentukan Kokristal Furosemid Metode Teknik *Neat Grinding*

Furosemid dan asam tartrat pada perbandingan molar 5:5 ditimbang seksama lalu dicampur dan digerus secara bersamaan dalam mortir selama 30 menit dengan kecepatan konstan, dan diukur titik lebur sebagai parameter terbentuknya kokristal (Sevukarajan *et al.*, 2012).

3. Karakterisasi Kokristal

a. Powder X-Ray Diffraction (PXRD)

Uji dilakukan terhadap furosemid, asam tartrat, campuran fisik, dan hasil *neat grinding* furosemid-asam tartrat menggunakan alat *Powder X-Ray Diffractometry* (PXRD). Kondisi pengukuran menggunakan anode Cu, voltase dan arus generator adalah 30 kV dan 15 mA pada rentang sudut 2θ dengan range 3-40° dan kecepatan pemindaian 5°/menit (Haeria *et al.*, 2018)

b. Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)

Uji dilakukan terhadap furosemid, asam tartrat, campuran fisik, dan hasil *neat grinding* furosemid-asam tartrat menggunakan *spektroskopi Fourier Transform Infra Red* dengan metode reflektansi (ATR-FTIR). Sampel diletakkan di atas kristal ATR hingga menutupi semua permukaan kristal. Sampel kemudian ditutup dengan memberikan sedikit tekanan (Bakhtiar *et al.*, 2015).

4. Uji kelarutan

Uji dilakukan terhadap furosemid, campuran fisik dan hasil *neat grinding* furosemid-asam tartrat. Sampel yang setara dengan 100 mg furosemid disuspensikan dalam erlenmeyer 100 ml, kemudian dikocok dengan orbital shaker selama 24 jam, 48 jam dan 72 jam pada suhu 25°C dengan kecepatan 50 rpm. Selanjutnya dipipet masing-masing sebanyak 20 µl dan dimasukkan dalam labu ukur 10 ml dan ditambahkan NaOH 0,1N hingga tanda batas, kemudian dikocok hingga homogen. Serapan diukur pada panjang gelombang maksimum dan dihitung kadar furosemid yang terlarut dengan menggunakan persamaan kurva baku.

Analisis Data

1. Diagram Fasa Campuran Fisik

Hasil titik lebur campuran fisik dibuat diagram fasa dan dianalisis berdasarkan “profil W”.

2. Powder X-ray Diffraction (PXRD)

Analisis data dilakukan dengan cara membandingkan pola difraktogram furosemid murni, campuran fisik dan hasil *neat grinding* furosemid-asam tartrat menggunakan software origin. Terbentuknya kokristal dapat diidentifikasi dengan adanya perbedaan dan munculnya puncak-puncak spesifik baru pada pola difraktogram.

3. Fourier Transform Infrared (FTIR)

Analisis data dilakukan dengan cara membandingkan hasil spektrum FTIR furosemid murni, campuran fisik dan hasil *neat grinding* furosemid-asam tartrat menggunakan software origin. Terbentuknya kokristal dapat diidentifikasi dengan adanya pergeseran bilangan gelombang ataupun munculnya puncak baru dari profil spektra.

4. Uji kelarutan

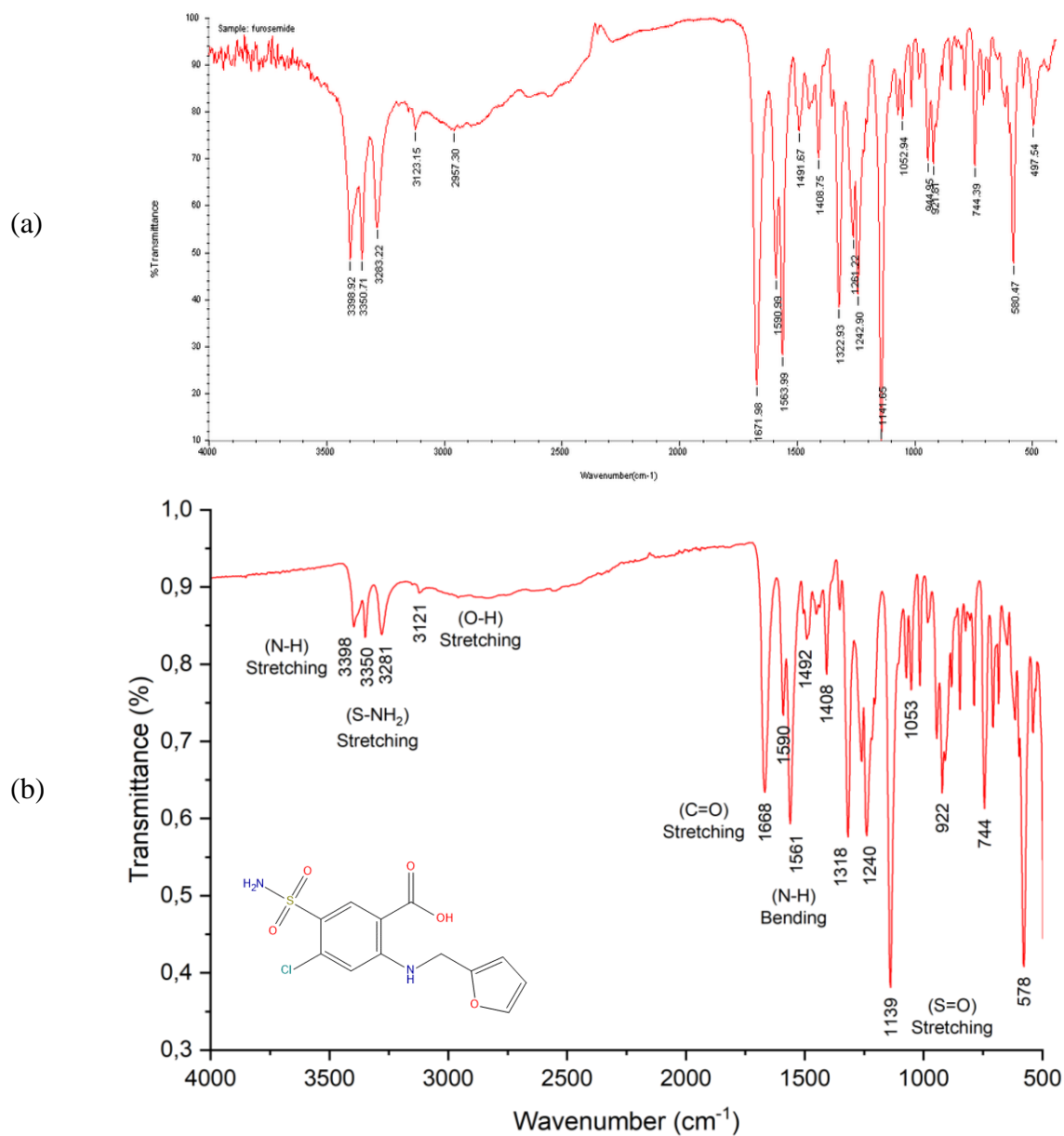
Uji kelarutan menggunakan Spektrometri UV-Vis diperoleh kadar dan dibandingkan antara hasil *neat grinding* furosemid-asam tartrat dan furosemid murni.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Karakterisasi Bahan Baku

1. Furosemid

Bahan baku furosemid dilakukan pengukuran titik lebur menggunakan *melting point*. Dari data hasil pengukuran, diperoleh titik lebur furosemid sebesar 209°C, mendekati suhu lebur furosemid pada literatur yaitu 206°C (Anonim, 1995). Selain itu, dari data tersebut diketahui bahwa furosemid memiliki range jarak lebur sebesar 5°C, sehingga dapat disimpulkan bahwa furosemid yang digunakan merupakan zat yang murni.



Gambar 1. Spektra FTIR Furosemid (a) Literatur (Jassim, 2017) dan (b) Hasil Penelitian

Karakterisasi bahan baku furosemid memperlihatkan adanya vibrasi ulur gugus NH pada bilangan gelombang 3398 cm^{-1} , regangan NH pada sulfonamida dibilangan gelombang 3350 dan 3281 cm^{-1} . Regangan C=O, vibrasi berada pada 1668 cm^{-1} , pada bilangan gelombang 1139 cm^{-1} vibrasi regangan S=O, dan vibrasi regangan OH pada 3123 cm^{-1} serta vibrasi tekuk NH pada $1590\text{-}1561\text{ cm}^{-1}$. Spektrum FTIR tersebut

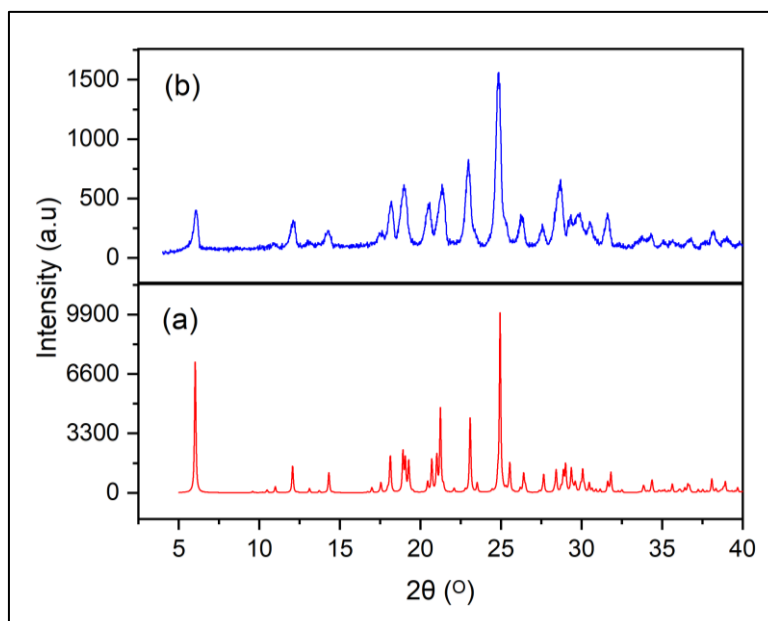
memberikan kesesuaian dengan spektrum FTIR furosemid yang terdapat dalam literatur (Jassim, 2017; Rohman, 2014).

Tabel I. Hasil Analisis FTIR Furosemid
Bilangan Gelombang (cm⁻¹)

No	Gugus Fungsi	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)			ket
		Literatur (Rohman, 2014)	Literatur (Jassim, 2017)	Hasil Penelitian	
1	NH <i>Stretching</i>	3500-3100	3399	3398	Sesuai
2	NH <i>Stretching</i> Sulfonamid	3500-3100	3350 dan 3283	3350 dan 3281	Sesuai
3	NH <i>Bending</i>	1640-1550	1590-1563	1590-1561	Sesuai
4	O-H	3400-2400	3123	3121	Sesuai
5	C=O	1800-1630	1671	1668	Sesuai
6	S=O	1375-1140	1141	1139	Sesuai

Dalam penelitian Ge (2009), ditemukan bahwa furosemid memiliki lima bentuk polimorfi yang berbeda, yaitu polimorfi bentuk I, II, III, IV, dan V. Polimorfi bentuk I menunjukkan tiga puncak utama pada sudut 2 θ , yaitu pada (24.7°; 6.1°; 18.1°), sedangkan pada bentuk II menunjukkan puncak pada sudut 2 θ (17.1°; 19.8°; 17.30°), bentuk III pada (24.9°; 21.4°; 22.9°), bentuk IV pada (24.2°; 23.2°; 14.7°), dan bentuk V pada (24.7°; 25.5°; 17.3°).

Hasil karakterisasi furosemid dengan PXRD menunjukkan kesesuaian dengan data yang diperoleh dari data kristal tunggal furosemid CSD kode FURSEM03 seperti pada Gambar 2. Puncak-puncak difraksi yang dihasilkan juga memberikan kesamaan dengan puncak-puncak yang muncul pada pola difraktogram furosemid bentuk polimorf I, sehingga dapat disimpulkan bahwa berdasarkan karakterisasi dengan titik lebur, FTIR, dan PXRD, bahan baku furosemid yang digunakan pada penelitian ini adalah furosemid polimorf I.



Gambar 2. Pola Difraktogram Furosemid (a) Data CSD kode FURSEM03 dan (b) Hasil Penelitian

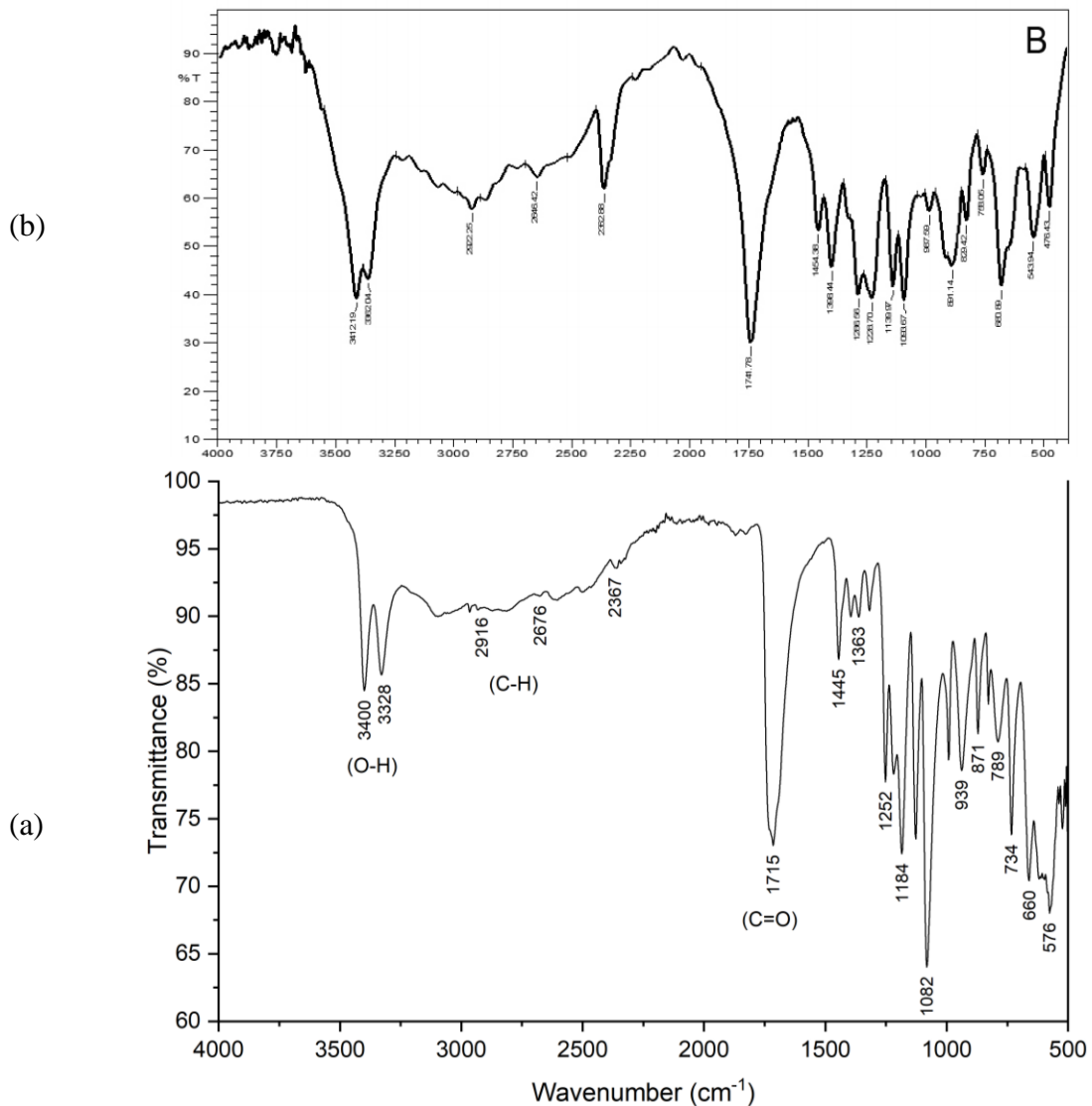
2. Asam Tartrat

Pengukuran titik lebur juga dilakukan pada bahan baku asam tartrat. Hasil pengukuran menunjukkan bahwa asam tartrat memiliki titik lebur 171°C . Hal ini sesuai dengan titik lebur dalam literatur, yaitu $171\text{-}174^{\circ}\text{C}$ (Wouters *et al.*, 2011).

Spektrum FTIR dari hasil karakterisasi asam tartrat (Gambar 3) menunjukkan pita serapan gugus O-H pada bilangan gelombang 3400 cm^{-1} dan 3328 cm^{-1} , pita serapan gugus C-H pada bilangan gelombang 2916 cm^{-1} , dan pita serapan gugus C=O pada bilangan gelombang 1715 cm^{-1} . Hasil spektrum FTIR tersebut memberikan kesesuaian dengan spektrum FTIR asam tartrat dari literatur (Aithal *et al.*, 2017; Rohman, 2014).

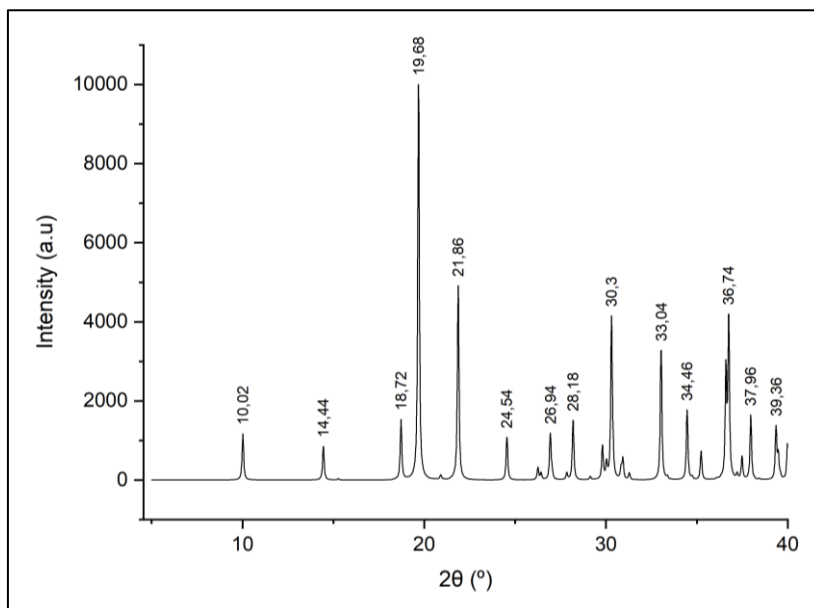
Tabel II. Hasil Analisis FTIR Asam Tartrat

No	Gugus Fungsi	Bilangan Gelombang (cm^{-1})			Ket
		Literatur (Rohman, 2014)	Literatur (Aithal <i>et al.</i> , 2017)	Hasil Penelitian	
1.	O-H	3400-2400	3412, 3362	3400, 3328	Sesuai
2.	C-H	3000-2850	2922	2916	Sesuai
3.	C=O	1800-1630	1741	1715	Sesuai



Gambar 3. Spektrum FTIR Asam Tartrat (a) Hasil Penelitian (b) literatur (Aithal *et al.*, 2017)

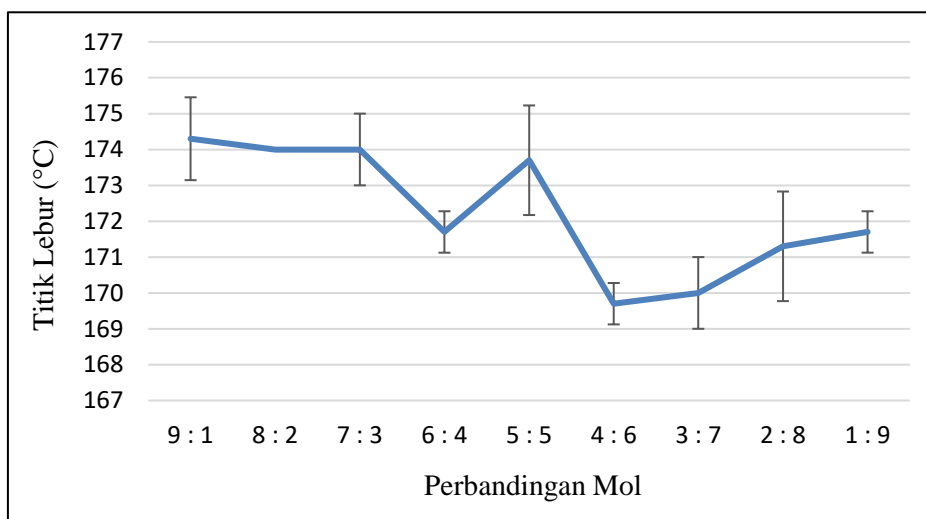
Hasil karakterisasi menggunakan PXRD dari data kristal tunggal asam tartrat pada CSD kode ZZZDUI02, menampilkan pola difraksi asam tartrat seperti yang terlihat pada Gambar 4. Puncak-puncak difraksi teramati pada sudut $2\theta = 10.02^\circ$, 14.44° , 18.72° , 19.68° , 21.86° , 24.54° , 26.94° , 28.18° , 30.3° , 33.04° , 34.46° , 36.74° , 37.96° , 39.36° , dan 44° .



Gambar 4. Pola Difraktogram Asam Tartrat CSD kode ZZZDUI02.

B. Diagram Fasa Furosemid-Asam Tartrat

Berdasarkan analisis diagram fasa, terlihat adanya interaksi fisik antara furosemid dan asam tartrat pada perbandingan 5:5, dengan titik lebur rata-rata dari tiga kali replikasi yaitu 173,7°C.



Gambar 5. Diagram Fasa Campuran Fisik Furosemid – Asam Tartrat

Kedua komponen akan berinteraksi fisik jika titik lebur campuran terletak di antara dua titik eutektik. Titik eutektik adalah titik lebur terendah pada kurva likuidus. Titik eutektik terletak pada perbandingan 6:4 dan 4:6, sehingga pada perbandingan 5:5 merupakan titik tertinggi terjadinya interaksi fisik antara furosemid dan asam tartrat. Pada perbandingan 5:5, furosemid dan asam tartrat melebur bersamaan pada suhu yang sama. Perbandingan ini diprediksi akan membentuk kokristal. Seperti yang ditunjukkan oleh penelitian Tilborg (2013), titik W mencerminkan rasio pembentukan kokristal antara prolinium dan asam fumarat.

C. Karakterisasi Kokristal

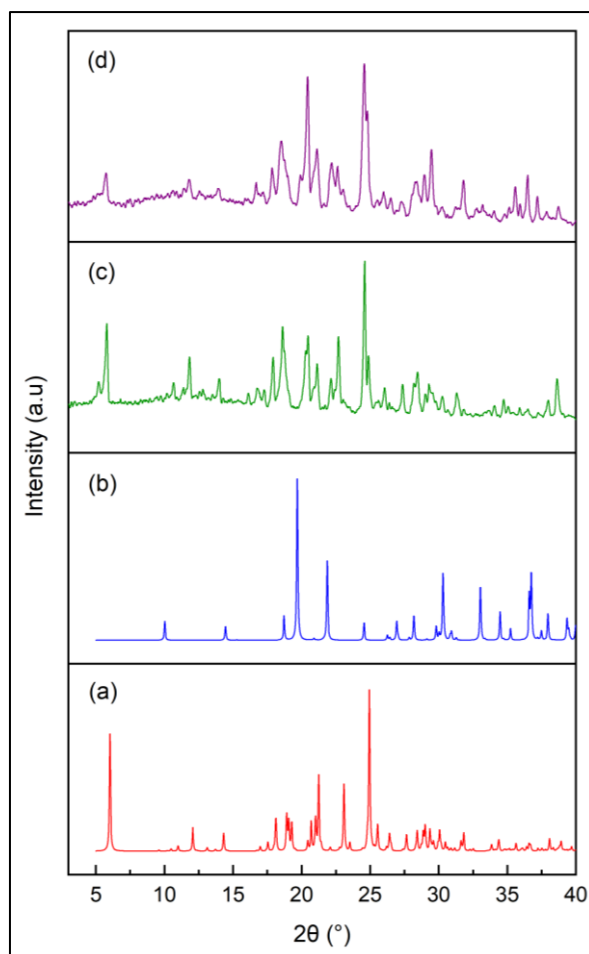
Pembentukan kokristal dilakukan dengan metode *neat grinding* pada perbandingan molar 5:5. Untuk memastikan apakah terjadi pembentukan kokristal antara furosemid dan asam tartrat pada perbandingan tersebut, maka dilakukan karakterisasi kokristal yang meliputi analisis titik lebur, pola difraksi sinar-X serbuk (PXRD), dan analisis spektra FTIR.

1. Uji Titik Lebur

Dalam penelitian ini, hasil perlakuan *neat grinding* furosemid-asam tartrat ditemukan memiliki titik lebur sebesar 175°C. Titik lebur tersebut lebih rendah daripada titik lebur furosemid murni yang mencapai 209°C, namun lebih tinggi daripada titik lebur asam tartrat murni yang mencapai 171°C. Penurunan titik lebur yang diamati menunjukkan kemungkinan adanya pembentukan fase kokristal antara kedua komponen pada perbandingan 5:5 dengan metode *neat grinding*. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Gracesella & Sopyan (2016), yang menemukan bahwa titik lebur kokristal berada di antara atau lebih rendah daripada titik lebur zat aktif dan koformernya.

2. Powder X-Ray Diffraction (PXRD)

Karakterisasi kokristal kemudian dilakukan melalui analisis sifat difraksi menggunakan teknik *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD). Hasil pola difraksi sinar-X furosemid, asam tartrat, campuran fisik, dan hasil perlakuan *neat grinding* furosemid-asam tartrat dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Overlay Spektra XRD (a) Furosemid (b) Asam Tartrat (c) Campuran Fisik dan (d) Hasil *Neat Grinding* Furosemid-Asam Tartrat

Berdasarkan penelitian, kedua komponen murni menunjukkan sifat difraksi dengan puncak masing-masing yang khas. Namun, pola difraksi dari hasil *neat grinding* menampilkan puncak-puncak yang hampir identik dengan campuran fisiknya. Hal ini mengindikasikan bahwa meskipun furosemid dan asam tartrat telah dilakukan penggerusan, interaksi antara keduanya belum terbentuk sepenuhnya. Meskipun pola difraksi sinar-X tidak menunjukkan pembentukan fase kristal baru, uji FTIR tetap berguna untuk mengidentifikasi interaksi kimia dan perubahan pada gugus fungsi yang mungkin terjadi pada tingkat molekular.

Pola difraksi campuran fisik memperlihatkan puncak pada sudut $2\theta = 5,8^\circ; 10,66^\circ; 11,82^\circ; 14^\circ; 16,76^\circ; 17,92^\circ; 18,6^\circ; 20,46^\circ; 21,12^\circ; 22,7^\circ; 24,6^\circ; 26,06^\circ; 27,36^\circ; 28,44^\circ;$

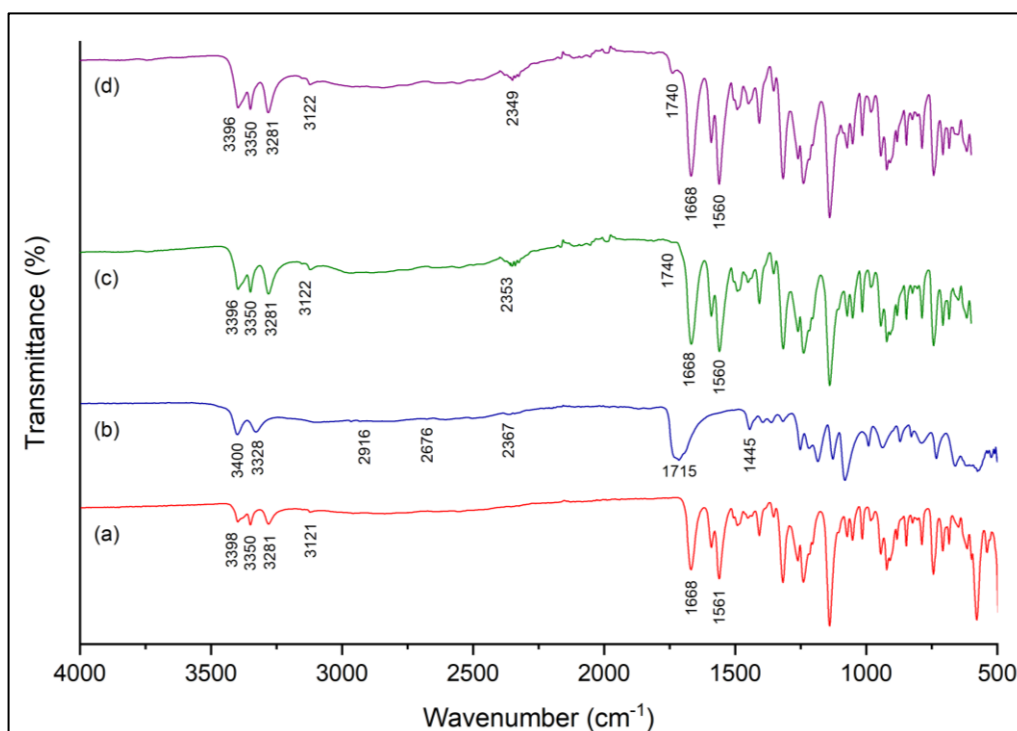
29,28°; 30,26°; 31,32°; 34,74°; 38°; 38,62°. Sementara itu, pola difraksi hasil *neat grinding* memperlihatkan puncak pada sudut $2\theta = 5,74^\circ$; $11,78^\circ$; $12,54^\circ$; $13,9^\circ$; $16,68^\circ$; $17,84^\circ$; $18,5^\circ$; $20,44^\circ$; $21,12^\circ$; $22,2^\circ$; $24,56^\circ$; $25,98^\circ$; $28,4^\circ$; $28,94^\circ$; $29,46^\circ$; $31,8^\circ$; $35,58^\circ$; $36,48^\circ$; $37,2^\circ$; $38,72^\circ$.

3. Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)

Karakterisasi kokristal terakhir dilakukan dengan menganalisis gugus fungsi menggunakan spektrofotometer FTIR. Overlay spektra inframerah furosemid, asam tartrat, campuran fisik, dan hasil *neat grinding* furosemid-asam tartrat ditunjukkan pada Gambar 7.

Dari analisis spektrum FTIR terlihat adanya pergeseran bilangan gelombang pada gugus fungsi NH yaitu dari 3398 cm^{-1} ke 3396 cm^{-1} . Hal ini dapat mengindikasikan adanya interaksi antara komponen-komponen tersebut. Meskipun demikian, pergeseran sebesar 2 cm^{-1} ini belum dapat memastikan terbentuknya kokristal. Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan pergeseran yang lebih besar pada spektrum FTIR ketika terjadi pembentukan kokristal. Sebagai contoh, dalam penelitian (Verma *et al.*, 2022), kokristal garam nikotinamid–asam oksalat ditandai dengan adanya pergeseran pada bilangan gelombang yang lebih rendah, yaitu dari 2852 cm^{-1} dibandingkan dengan nilai yang dihitung sebesar 2897 cm^{-1} dan 2894 cm^{-1} . Demikian pula, dalam penelitian (Sarma dan Saikia, 2014), kokristal teofilin-asam sinamat mengalami pergeseran bilangan gelombang pada gugus C=O dari 1700 cm^{-1} menjadi 1685 cm^{-1} dalam kokristal, yang menunjukkan terjadinya pergeseran sebesar 15 cm^{-1} karena adanya ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen menyebabkan penurunan energi vibrasi, sehingga puncak serapan bergerak ke arah bilangan gelombang yang lebih rendah.

Pada campuran fisik dan hasil *neat grinding*, muncul puncak pada bilangan 1740 cm^{-1} . Munculnya puncak baru ini tidak secara khusus mengindikasikan terbentuknya ikatan hidrogen. Namun, hal tersebut dapat menunjukkan perubahan dalam ikatan kimia, seperti adanya perubahan dalam interaksi intermolekuler. Pergeseran energi yang lebih tinggi juga dapat menandakan peningkatan energi ikatan. Untuk memastikan terbentuknya ikatan hidrogen, diperlukan analisis lebih lanjut.



Gambar 7. Overlay Spektra FTIR (a) Furosemid, (b) Asam Tartrat, (c) Campuran Fisik (5:1) dan (d) Hasil *Neat Grinding* (5:5)

D. Uji Kelarutan

Dalam pembentukan kokristal, salah satu hasil yang diamati adalah perubahan dalam karakteristik fisik, termasuk kelarutan. Uji kelarutan dilakukan untuk mengetahui pengaruh kokristal terhadap kelarutan jika dibandingkan dengan komponen murni dan campuran fisiknya. Dengan terbentuknya kokristal, diharapkan terjadi peningkatan kelarutan zat aktif karena adanya ikatan hidrogen antara zat aktif dan koformer. Dari hasil penentuan panjang gelombang maksimum, diperoleh serapan maksimum pada panjang gelombang 270 nm. Hasil persamaan kurva baku digunakan untuk penetapan kadar dan diperoleh seperti yang tertera pada Tabel III.

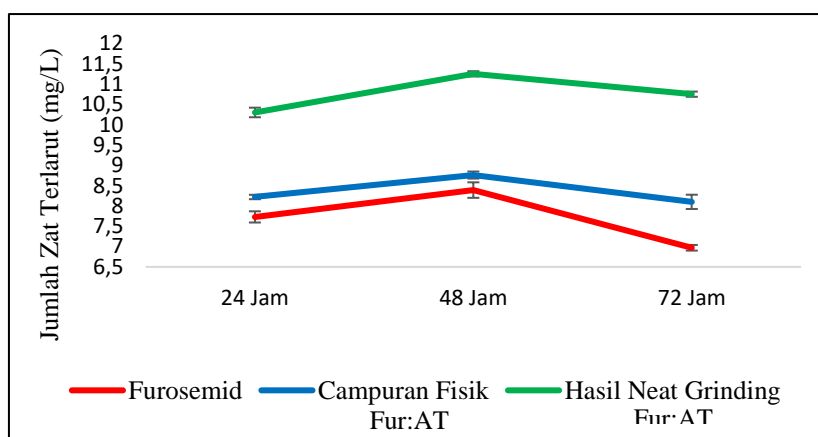
Tabel III. Hasil Uji Kelarutan Furosemid, Campuran fisik, dan Hasil *Neat Grinding*

No	Sampel	Waktu (Jam)	Jumlah Zat Terlarut ($\bar{x} \pm SD$)
1	Furosemid	24	7,73 \pm 0,138
		48	8,39 \pm 0,191
		72	6,97 \pm 0,069
2	Campuran Fisik	24	8,22 \pm 0,054
		48	8,76 \pm 0,087
		72	8,10 \pm 0,176
3	Hasil <i>Neat Grinding</i>	24	10,3 \pm 0,118
		48	11,25 \pm 0,065
		72	10,75 \pm 0,064

Profil kelarutan pada waktu 24, 48 dan 72 jam ditunjukkan pada Gambar 6. Hasil perlakuan *neat grinding* menunjukkan peningkatan kelarutan yang sedikit lebih tinggi dibandingkan campuran fisiknya. Dari hasil uji kelarutan, dapat disimpulkan bahwa hasil perlakuan *neat grinding* hanya dapat sedikit meningkatkan kelarutan dari furosemid, dan peningkatan kelarutan yang terjadi tidak signifikan. Terlihat bahwa hasil perlakuan *neat grinding* furosemid-asam tartrat pada waktu 24, 48, dan 72 jam berturut turut hanya dapat meningkatkan kelarutan sebesar 1,06; 1,34 dan 1,54 kali lebih tinggi dibandingkan furosemid murni. Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam kelarutan furosemid ketika terjadi pembentukan kokristal. Seperti yang diamati dalam penelitian Goud (2022), kokristal furosemid-kafein dapat meningkatkan kelarutan sebesar 6 kali, kokristal furosemid-nikotinamid dapat meningkatkan kelarutan 7 kali, dan kokristal furosemid-sitosin dapat meningkatkan kelarutan sebesar 11 kali lebih tinggi dari furosemid murni.

Peningkatan kelarutan yang tidak signifikan ini dapat mengindikasikan bahwa kokristal tidak terbentuk. Perbedaan kelarutan yang terjadi dapat disebabkan karena perbedaan ukuran partikel. Ketika ukuran partikel diperkecil, luas permukaan interaksi dengan pelarut meningkat, sehingga dapat meningkatkan kelarutan. Perbedaan kelarutan dalam penelitian ini dapat disebabkan oleh penggerusan pada hasil perlakuan *neat grinding* yang menghasilkan pengecilan ukuran partikel. Oleh karena itu, kelarutannya sedikit lebih tinggi daripada campuran fisik dan furosemid murni.

Untuk memastikan bahwa perbedaan tersebut disebabkan oleh senyawa asam tartrat dan bukan faktor lain, diperlukan adanya pengayakan menggunakan ayakan yang seragam. Hal ini karena ukuran partikel dapat secara signifikan mempengaruhi kelarutan. Faktor lain yang dapat mempengaruhi kelarutan adalah adanya dispersi. Efek kelarutan dari asam tartart yang mudah larut air juga ikut berkontribusi terhadap peningkatan kelarutan furosemid, karena furosemid akan terdispersi dalam asam tartrat.



Gambar 8. Profil Kelarutan Furosemid-Asam Tartrat

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, maka dapat disimpulkan bahwa terjadi interaksi fisik antara furosemid dengan asam tartrat pada perbandingan molar 5:5. Berdasarkan hasil karakterisasi dengan PXRD dan FTIR, kokristal furosemid-asam tartrat tidak terbentuk. Pola difraktogram menunjukkan puncak-puncak yang dihasilkan hampir sama dengan campuran fisiknya. Analisis spektrum FTIR menunjukkan adanya pergeseran bilangan gelombang pada gugus fungsi NH yaitu dari 3398 cm^{-1} ke 3396 cm^{-1} . Pergeseran bilangan gelombang relatif kecil. Hasil *neat grinding* furosemid-asam tartrat pada waktu 24, 48, dan 72 jam dapat berturut-turut dapat meningkatkan kelarutan 1,06; 1,34 dan 1,54 kali lebih tinggi dibandingkan furosemid murni. Hasil karakterisasi dan uji kelarutan menunjukkan bahwa kokristal furosemid-asam tartrat tidak terbentuk.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Dr. apt. Dwi Utami, M.Si., selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya untuk selalu memberikan arahan, bimbingan, dukungan serta masukan yang sangat berharga bagi penulis, serta kepada teman-teman tim penelitian, atas kerjasamanya untuk saling membantu dan berjuang bersama hingga terselesaikannya penulisan skripsi ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aithal, K., Pai, A., Pai, G., & Muddukrishna, B. S. (2017). Preparation, solid state characterization of Etravirine co-crystals with improved solubility. *Lat. Am. J. Pharm*, 36(5), 972-979.
- Anonim. (1995). *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Bakhtiar, A., Rahmah, S., & Zaini, E. (2015). Pembentukan Kokristal Katekin dengan Nikotinamida Formation of Cococrystals of Catechin and Nicotinamide. *Jurnal Farmasi Sains Dan Terapan*, 2(2), 28–32
- Banik, M., Gopi, S.P., Ganguly, S. and Desiraju, G.R. (2016). Cococrystal and salt forms of furosemide: solubility and diffusion variations. *Crystal Growth & Design*, 16(9): 5418-5428.
- Ge, M., Liu, G. F., Ma, S. H., & Wang, W. F. (2009). Polymorphic forms of furosemide characterized by THz time domain spectroscopy. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2009, Vol. 30, No. 10.
- Goud, N.R., Gangavaram, S., Suresh, K., Pal, S., Manjunatha, S.G., Nambiar, S. and Nangia, A. (2012). Novel furosemide cococrystals and selection of high solubility drug forms. *Journal of pharmaceutical sciences*, 101(2): 664-680.
- Gracesella, C., & Sopyan, I. (2016). Ko-kristal di bidang farmasi: *review jurnal. Farmaka*, 14(1), 63–79.
- Haeria, Nurshalati Tahar, A. Z., dan Jurusan. (2018). Pembentukan, Karakterisasi, Dan Uji Disolusi Kokristal Meloksikam Dengan Asam Paraaminobenzoat. *Farmasi Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan*.
- Hairunnisa, Sopyan I, Gozali D. (2019). Cococrystal: Nicotinamide as The Cofomer. *Farmako Bahari*, 10(2): 113-122.
- Hu, J., Johnston, K.P. and Williams III, R.O. (2004). Nanoparticle engineering processes for enhancing the dissolution rates of poorly water-soluble drugs. *Drug development and industrial pharmacy*, 30(3): 233-245.
- Rohman, A. (2014). Spektroskopi Inframerah dan kemometrika untuk Analisis Farmasi. *Pustaka Pelajar*.
- Sagala, R.J. (2019). Metode Peningkatan Kecepatan Disolusi Dikombinasi Dengan Penambahan Surfaktan, *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)(e-Journal)*, 5(1), 84-92.

- Sarma, B., & Saikia, B. (2014). Hydrogen bond synthon competition in the stabilization of theophylline cocrystals. *CrystEngComm*, 16(22), 4753-4765.
- Setyawan, D. dan Paramita, D.P. (2019), Strategi Peningkatan Kelarutan Bahan Aktif Farmasi. *Airlangga University Press*, Surabaya.
- Sevukarajan, M., Thanuja, B., Sodanapalli, R. and Nair, R. (2011). Synthesis and characterization of a pharmaceutical co-crystal:(aceclofenac: nicotinamide). *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(6), p.1288.
- Takagi, T., Ramachandran, C., Bermejo, M., Yamashita, S., Yu, L.X. and Amidon, G.L. (2006). A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. *Molecular pharmaceutics*, 3(6): 631-643.
- Tilborg, A., Leyssens, T., Norberg, B., & Wouters, J. (2013). Structural study of prolinium/fumaric acid zwitterionic cocrystals: focus on hydrogen-bonding pattern involving zwitterionic (ionic) heterosynthons. *Crystal growth & design*, 13(6), 2373-2389.
- Verma, P., Srivastava, A., Tandon, P., & Shimpi, M. R. (2022). Experimental and quantum chemical studies of nicotinamide-oxalic acid salt: hydrogen bonding, AIM and NBO analysis. *Frontiers in Chemistry*, 10, 855132.
- Wouters, J., Rome, S., & Quéré, L. (2011). Monographs of most frequent co-crystal formers. *In Pharmaceutical salts and co-crystals*, (pp. 338-382). Royal Society of Chemistry London.
- Zaini, E., Halim, A., Soewandhi, S.N. and Setyawan, D. (2011). Peningkatan laju pelarutan trimetoprim melalui metode ko-kristalisasi dengan nikotinamida. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5(4): 205-212.