Jurnal Kesehatan Farmasi Nusantara

DOI: 10.64465/jkfn.v1i1.1
ISSN: 3109-2365 (Print) | 3109-0613 (Online)
Volume 1 Nomor 1 Mei 2025 | Halaman 7-12

Modifikasi Kelarutan Obat BCS Kelas II Piroksikam Melalui Sistem Kokristal Menggunakan Koformer Hidrofilik

Mar'atus Sholikhah[1]*, Sarmadi[2]

[1,2]Jurusan Farmasi, Poltekkes Kemenkes Palembang, Indonesia
* Email Corresponding Author
mara@poltekkespalembang.ac.id

Receipt: 15 Mei 2025; Revision: 20 Mei 2025; Accepted: 30 Mei 2025

Abstrak: Kelarutan merupakan salah satu parameter penting untuk mencapai konsentrasi terapetik obat dalam sirkulasi sistemik sehingga dapat menghasilkan respon farmakologis yang diinginkan. Banyak obat yang memiliki kelarutan buruk di dalam air. Obat dengan kelarutan rendah adalah masalah utama yang dihadapi dalam pengembangan formulasi obat baru. Lebih dari 40% senyawa baru yang dikembangkan di industri farmasi memiliki kelarutan yang buruk dalam air. Piroksikam merupakan salah satu antiinflamasi non steroid yang digunakan untuk terapi penyakit inflamasi sendi seperti arthritis rheumatoid dan osteoarthritis. Piroksikam merupakan obat dengan dosis kecil (10-20 mg/hari) dan termasuk Biopharmaceutics Classification System (BCS) kelas II yang memiliki kelarutan rendah dalam air. Tujuan penelitian ini ialah meningkatkan kelarutan piroksikam melalui modifikasi fisika dengan sistem kokristal. Kokristal didesain dengan mengadopsi metode penguapan pelarut pada komposisi equimol (piroksikam dengan nikotinamid pada rasio molar 1:1). Karakterisasi yang dilakukan pada sistem penghantaran obat ini adalah uji titik lebur dan Fourier Transform Infrared (FTIR). Hasil penelitian menunjukkan bahwa modifikasi fisika yang telah dilakukan diketahui telah mengubah karakteristik piroksikam meliputi turunnya titik lebur serta bergesernya spektrum serapan gugus kimianya.

Kata kunci: BCS; Kelarutan; Kokristal; Obat; Piroksikam

Abstract: *Solubility is an important parameter for achieving therapeutic drug concentrations in systemic circulation, thus producing the desired pharmacological response. Many drugs have poor water solubility. Drugs with low solubility are a major problem faced in the development of new drug formulations. More than 40% of new compounds developed in the pharmaceutical industry have poor water solubility. Piroxicam is a non-steroidal anti-inflammatory drug used to treat inflammatory joint diseases such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Piroxicam is a drug with a small dose (10-20 mg/day) and is included in the Biopharmaceutics Classification System (BCS) class II which has low water solubility. The aim of this study was to increase the solubility of piroxicam through physical modification with a cocrystal system. The cocrystal was designed by adopting a solvent evaporation method at an equimolar composition (piroxicam with nicotinamide at a molar ratio of 1:1). The characterization carried out on this drug delivery system was a melting point test and Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy. The results of the study showed that the physical modifications that had been carried out were known to have changed the characteristics of piroxicam, including a decrease in the melting point and a shift in the absorption spectrum of its chemical groups.*

Keywords: *BCS; Drug; Cocrystal; Piroxicam; Solubility*

PENDAHULUAN

Kelarutan obat di bidang farmasi memegang peranan penting dalam menentukan bentuk sediaan obat serta kadar obat yang dapat dicapai dalam sirkulasi sistemik untuk menghasilkan efek farmakologis (Patil et al., 2024). Obat dengan kelarutan yang rendah dalam air umumnya

Copyright © 2025 The Author(s). Published by PT. Mara Cendekia Publisher
This is an open access article under the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

perlu dosis lebih tinggi untuk mencapai kadar terapeutik secara oral. Sebagian besar senyawa obat yang merupakan asam lemah atau basa lemah cenderung memiliki sifat tesrsebut (Kimoto et al., 2020).

Tren saat ini menunjukkan banyaknya jumlah obat dengan kelarutan rendah. Hal ini berhubungan erat dengan bioavailabilitas obat. Obat hidrofom digolongkan dalam kelas II menurut sistem klasifikasi biofarmasetika (*Biopharmaceutics Classification System/BCS*). Rendahnya kelarutan mengakibatkan penyerapan yang tidak optimal, penurunan efektivitas terapi, kebutuhan dosis yang lebih tinggi, serta peningkatan biaya produksi (Bhalani et al., 2020).

Banyak pendekatan yang telah dikembangkan dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat, antara lain modifikasi bentuk fisik dan kimia zat aktif, menambahkan eksipien yang bersifat hidrofilik, serta mengubah struktur senyawa obat (Chaudhary et al., 2012). Modifikasi fisik seperti penurunan ukuran partikel (mikronisasi dan nanosuspensi), pembentukan kokristal dan sistem dispersi padat.

Salah satu riset yang telah dilakukan oleh (Gozali, 2014), formulasi kokristal artovastatin dengan isonikotinamid dan memiliki hasil ukuran partikel kelarutan sebesar 85.53% dan disolusi sebesar 3.28%. Saat ini kokristal menjadi alternatif yang sangat menarik untuk diteliti dalam pengembangan sediaan padat farmasi. Kokristal dapat terbentuk antara suatu zat aktif obat (*active pharmaceutical ingredients*) dengan zat lain (*cocrystal former*) yang dapat diterima oleh obat tersebut sehingga dapat membentuk sebuah kristal baru (Zaini et al., 2008).

Piroksikam merupakan obat anti inflamasi non-steroid (AINS) yang mempunyai sifat tidak larut dalam air, asam-asam encer dan sebagian besar pelarut organik sehingga ia masuk dalam daftar obat BCS Kelas II (Shohin, 2014). Piroksikam memiliki gugus OH sedangkan nikotinamida memiliki gugus amida sehingga memungkinkan terjadinya ikatan hidrogen antara piroksikam dengan nikotinamida melalui suatu metode pembentukan kokristal sehingga terbentuk kokristal piroksikam-nikotinamida yang diharapkan dapat meningkatkan sifat-sifat fisikokimia piroksikam, terutama kelarutannya.

Berdasarkan uraian di atas maka penelitian ini bertujuan untuk melakukan modifikasi struktur obat piroksikam melalui sistem kokristal sehingga dapat meningkatkan kelarutannya, memperbaiki bioavailabilitas, dan juga dapat memperkecil dosis obat. Adapun parameter kontrol kualitas yang akan diterapkan ialah studi kelarutan, disolusi, Fourier transform infrared (FTIR), dan *scanning electron* microscopy (SEM). Perbandingan nilai pada parameter tersebut terhadap piroksikam murni dan kokristal piroksikam akan dianalisa untuk menilai keberhasilan modifikasi dan formulasi.

KAJIAN TEORITIS

Kelarutan obat

Kelarutan obat merupakan salah satu faktor yang menentukan tercapainya jumlah obat yang memadai dalam tubuh guna menghasilkan efek farmakologis yang diinginkan (Edward, 2008). Obat dengan kelarutan rendah perlu dosis yang lebih tinggi agar dapat mencapai kadar terapeutik setelah pemberian secara oral. Berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System*, obat dikategorikan ke dalam empat kelas: kelas I (kelarutan dan permeabilitas tinggi), kelas II (kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi), kelas III (kelarutan tinggi dan permeabilitas rendah), serta kelas IV (kelarutan dan permeabilitas rendah) (Wagh, 2012).

Kokristal

Dalam dunia farmasi, teknologi partikel digunakan untuk mengubah sifat fisikokimia, mikrometrik, dan biofarmasetika dari senyawa obat yang hidrofob, sehingga kelarutan dan disolusinya dapat meningkat. Salah satu pendekatan yang kerap digunakan untuk adalah modifikasi fisik, seperti penurunan ukuran partikel dan pengubahan struktur kristal (Savjani, 2012).

Secara umum terdapat dua teknik utama yang digunakan untuk menghasilkan kokristal yakni metode penguapan lambat (*slow evaporation*) dan metode *grinding*. Metode penguapan pelarut (*solvent evaporation*) ialah salah satu teknik kristalisasi klasik yang umum digunakan. Prosesnya melibatkan pencampuran antara zat aktif dengan koformer dalam pelarut yang kompatibel, selanjutnya larutan dibiarkan menguap perlahan-lahan hingga antar molekulnya membentuk interaksi seperti ikatan hidrogen (Trask, 2006).

Koformer

Koformer merupakan senyawa yang digunakan dalam proses pembentukan kokristal dan harus memenuhi beberapa kriteria seperti larut dalam air, tidak bersifat toksik, tidak reaktif, kompatibel secara kimia dengan zat aktif serta tidak membentuk kompleks yang tidak diinginkan. Beberapa koformer yang kerap digunakan seperti sakarin, berbagai turunan asam karboksilat (misalnya asam fumarat, asam suksinat, asam tartrat, asam malat), serta amida seperti nikotinamida (Iyan, 2020).

METODE

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain neraca analitik, FTIR, mortir, stamfer, mikro pipet, aluminium foil, pH meter, desikator, spektrofotometer UV-Vis, dan alat-alat gelas standar laboratorium. Sedangkan bahan yeng digunakan yakni Piroksikam (Dexa Medica), nikotinamida (Dexa Medica), etanol 96%, etil asetat pro analisis, metanol pro analisis, akuadestilata.

Prosedur Kerja

Pembuatan Kokristal Piroksikam-Nikotinamida

Piroksikam dan nikotinamida dicampur dengan komposisi ekuimol 1:1. Kemudian ditambahkan pelarut etanol 96% sampai kedua zat terlarut sempurna. Rekristalisasi dilakukan menguapkan pelarut melalui dua cara. Cara pertama yaitu pelarut diuapkan dengan menggunakan rotary evaporator suhu 50°C selama 1,5 jam. Cara kedua yaitu pelarut kemudian diuapkan dengan suhu ruang selama 10 hari. Kokristal yang terbentuk disimpan dalam desikator dalam wadah yang tertutup rapat.

Evaluasi sediaan

Titik lebur

Pengujian titik lkebur dilakukan untuk mengetahui perbedaan titik lebur obat sebelum di kristalisasi dengan seteah kristalisasi. Alat yang digunakan berupa *melting point*

Analisis spektrofotometri IR

Pengukuran dilakukan terhadap sampel piroksikam, nikotinamida, kokristal yang direkristalisasi menggunakan metode grinding, dan kokristal yang direkristalisasi dengan *solvent drop grinding*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

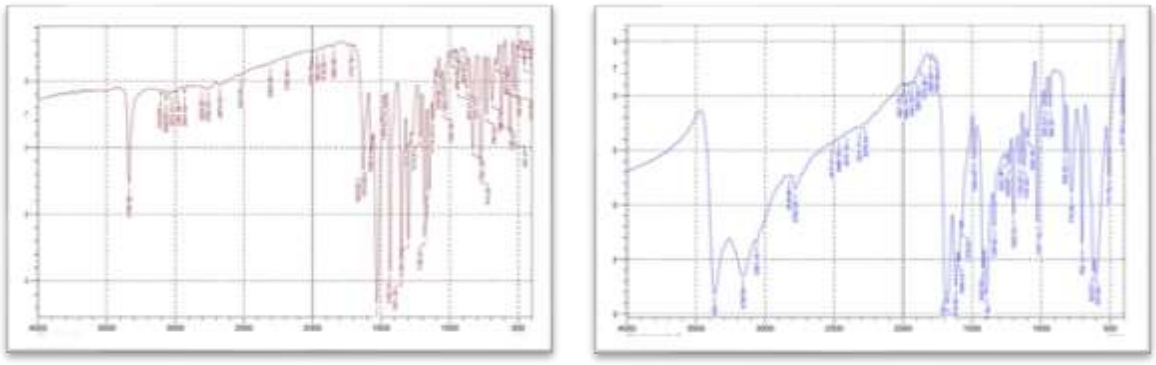
Sebanyak dua formula dari kokristal piroksikam-nikotinamid telah berhasil diformulasi menggunakan metode solvent drop grinding (gambar 1) dimana setelah perlakuan grinding (A), pengeringan pada desikator (B), dan hasil akhir kokristal piroksikam-nikotinamid (C). Sedangkan hasil kokristal dengan metode grinding ditunjukkan pada gambar 2, hasil grinding (D) hasil akhir kokristal (E). Penggunaan agen kokristalisasi atau disebut juga koformer dimaksudkan untuk kokristalisasi dalam upaya peningkatan laju kelarutan. Syarat koformer harus yaitu mudah larut dalam air, tidak toksik, inert secara farmakologi, dan mampu berikatan secara non kovalen contohnya ikatan hidrogen dengan obat sehingga mampu meningkatkan kelarutan obat dalam air serta kompatibel secara kimia dengan obat. Nikotinamid adalah salah satu koformer golongan amida yang memenuhi seluruh persyaratan tersebut sehingga inilah yang menjadi alasan peneliti memilih menggunakan koformer ini (Jayagaskar, 2006); (Namara et al., 2006). Sedangkan hasil uji titik lebur disajikan pada Gambar 2.

Gambar 1. Kristalisasi piroksikam-nikotinamid dengan metode *solvent drop grinding*

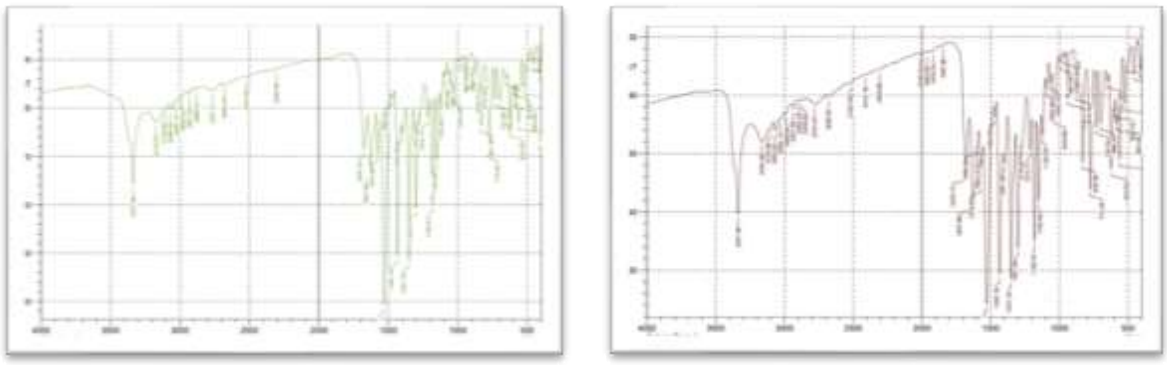
Gambar 2. Kristalisasi piroksikam-nikotinamid dengan metode *grinding*

Karakterisasi selanjutnya adalah FTIR. Dari hasil FTIR diperoleh data mengenai spektrum serapan gugus kimia sehingga dapat terlihat, apakah modifikasi fisika yang dilakukan menggunakan sistem kokristal berhasil memperbanyak gugus hidrofil pada hasil kokristal atau tidak dan berpengaruh pada kenaikan kelarutan atau tidak. Selain itu, intensitas puncak difraksi dari setiap kokristal juga akan terlihat, kemudian intensitas puncak tersebut akan dibandingkan dengan piroksikam standar dan nikotinamid standar (Zaworotko, 2008). Hasil pengamatan menunjukkan bahwa terjadi pergeseran puncak intensitas puncak dari piroksikam dan nikotinamid murni. Peningkatan jumlah gugus –OH pada hasil kokristal mengindikasikan bahwa kristalisasi telah merubah struktur piroksikam. Hal ini sejalan dengan hasil uji titik lebur bahwa

terjadi penurunan titik lebur pada piroksikam murni yang belum mengalami kristalisasi (Tabel 1).



Gambar 3. Puncak FTIR piroksikam (kiri) dan nikotinamid (kanan)



Gambar 4. Puncak FTIR kokristal piroksikam-nikotinamid dengan metode *grinding* dan *solvent drop*

Tabel 1. Hasil pengujian titik lebur

No	Senyawa	Titik lebur (°C)
1	Piroksikam	198
2	Nikotinamid	128
3	Kokristal metode *solvent drop*	180
4	Kokristal metode *grinding*	175

Spektra khas pada piroksikam dan nikotinamid (gambar 3) ditunjukkan pada pita serapan 2924 cm-1 dan 2854 cm-1 yang menandakan terdapatnya gugus CH2, adanya pita serapan yang tajam pada bilangan gelombang 1712 cm-1 menunjukkan gugus C=O dan pada 1284 cm-1 menunjukkan kehadiran gugus C-O. Pita serapan -OH terlihat pada bilangan gelombang 1412 cm-1 dan 938 cm-1.

Hasil derivatisasi piroksikam yang termodifikasi nikotinamid (gambar 4) ditunjukkan dengan adanya serapan pita-pita khas yang mengalami vibrasi. Pita serapan gugus amina pada piroksikam-nikotinamid terlihat lebih tajam dibandingkan yang tidak termodifikasi, hal ini dapat disebabkan oleh meningkatnya konsentrasi gugus amina dari piroksikam setelah bereaksi dengan nikotinamid. Pita-pita serapan spesifik pada pengukuran FTIR hasil kokristalisasi menunjukkan bahwa sistem kokristal telah berhasil mengubah struktur obat piroksikam, hal ini sejalan dengan hasil pengujian pada titik lebur yaitu terjadi penurunan titik lebur.

KESIMPULAN

Modifikasi fisika yang dilakukan terhadap obat piroksikam diketahui telah mengubah karakteristik piroksikam termasuk kelarutannya. Hal ini ditandai dengan menurunnya titik lebur piroksikam-nikotinamid dengan kedua metode grinding yang diterapkan.

DAFTAR PUSTAKA

Bhalani, D. V., Nutan, B., Kumar, A., & Singh Chandel, A. K. (2022). Bioavailability enhancement techniques for poorly aqueous soluble drugs and therapeutics. *Biomedicines*, *10*(9), 2055.

Chaudhary, A., Nagaich, U., Gulati, N., Sharma, V. K., Khosa, R. L., & Partapur, M. U. (2012). Enhancement of solubilization and bioavailability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications: A recent review. *J Adv Pharm Educ Res*, *2*(1), 32-67.

Chavda, H. V., Patel, C., & Anand, I. (2010). Biopharmaceutics classification system. *Systematic reviews in pharmacy*, *1*(1), 62.

Gozali Dolih, Husein H. Bahti, Sundani N. Soewandhi, dan Marline Abdassah. Pembentukan Kokristal Antara Kalium Atorvastatin dengan Isonikotinamid dan Karakterisasinya. *Jurnal Sains Materi Indonesia*, 2014;15(2):103-110.

Hennemann, M., Gastl, M., & Becker, T. (2021). Influence of particle size uniformity on the filter cake resistance of physically and chemically modified fine particles. *Separation and Purification Technology*, *272*, 118966.

Jayasankar, A., Somwangthanaroj, A., Shao, Z. J., & Rodríguez-Hornedo, N. (2006). Cocrystal formation during cogrinding and storage is mediated by amorphous phase. Pharmaceutical Research, 23(10),2381–2392. https://doi.org/10.1007/s11095-006-9110-6.

Kapre, S., Palakurthi, S. S., Jain, A., & Palakurthi, S. (2024). DES-igning the future of drug delivery: A journey from fundamentals to drug delivery applications. *Journal of Molecular Liquids*, 124517.

Karimi, J. M., Padrela, L., Walker, G. M., & Croker, D. M. (2018). Creating cocrystals: A review of pharmaceutical cocrystal preparation routes and applications. *Crystal Growth & Design*, *18*(10), 6370-6387.

Kimoto, K., Yamamoto, M., Karashima, M., Hohokabe, M., Takeda, J., Yamamoto, K., & Ikeda, Y. (2020). Pharmaceutical cocrystal development of TAK-020 with enhanced oral absorption. *Crystals*, *10*(3), 211.

McNamara, D. P., Childs, S. L., Giordano, J., Iarriccio, A., Cassidy, J., Shet, M. S., Mannion, R., O'Donnell, E., & Park, A. (2006). Use of a glutaric acid cocrystal to improve oral bioavailability of a low solubilityAPI. Pharmaceutical Research, 23(8), 1888–1897. https://doi.org/10.1007/s11095-0069032-3.

Patil, H., Vemula, S. K., Narala, S., Lakkala, P., Munnangi, S. R., Narala, N., & Repka, M. A. (2024). Hot-melt extrusion: from theory to application in pharmaceutical formulation-where are we now? *AAPS PharmSciTech*, *25*(2), 37.

Shohin, I. E., Kulinich, J. I., Ramenskaya, G. V., Abrahamsson, B., Kopp, S., Langguth, P., & Dressman, J. B. (2014). Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: piroxicam. *Journal of pharmaceutical sciences*, *103*(2), 367-377.

Zaini E., Halim A.., S. N. Soewandhi dan D. Setiawan. (2011) Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi Dengan Nikotinamida. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5(4); 205 -212.