

PEMBENTUKAN, KARAKTERISASI, DAN UJI DISOLUSI KOKRISTAL MELOKSIKAM DENGAN ASAM PARAAMINOBENZOAT

Haeria, Nurshalati Tahar, Ahmad Zakir

*Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar
JL. H.M Yasin Limpo, No.36 Samata Gowa, Indonesia
Email : haeria.doloking@uin-alauddin.ac.id*

ABSTRAK

Kokristalisasi merupakan salah satu metode untuk meningkatkan kelarutan obat dalam air. Penelitian tentang kokristalisasi meloksikam dengan asam para aminobenzoat sebagai koformer dengan menggunakan metode *solvent drop grinding* telah dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pembentukan kokristal terhadap kelarutan meloksikam. Kokristal meloksikam: asam paraaminobenzoate dibuat dengan perbandingan molar 1:1, 1:2, dan 2:1. Karakterisasi dilakukan dengan analisis mikroskopik dengan menggunakan SEM, identifikasi fase kristalin dalam kokristal dilakukan dengan *X-Ray Diffractometry*, penentuan titik lebur dilakukan dengan metode DSC dan untuk konfirmasi pergeseran bilangan gelombang dari gugus fungsi yang membentuk ikatan hydrogen dilakukan dengan FTIR. Uji disolusi dilakukan dengan metode keranjang dalam media dapar fosfat. Hasil karakterisasi menunjukkan terbentuknya fase Kristal baru yang ditandai dengan munculnya puncak difraktogram baru pada XRD, penurunan titik lebur pada termogram DSC, serta pergeseran dan penurunan intensitas bilangan gelombang pada spectra FTIR. Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa kokristal 1:2 mengalami peningkatan kelarutan yang paling tinggi dibandingkan meloksikam standard dan kokristal 1:1 dan 2:1, yakni dari 7,596% menjadi 25,374%. Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh maka dapat disimpulkan bahwa kokristalisasi meloksikam dengan asam paraaminobenzoat dengan metode *solvent drop grinding* dapat meningkatkan kelarutan dari meloksikam.

Kata kunci : meloksikam, asam paraamino benzoat, kelarutan, kokristal

PENDAHULUAN

Meloksikam adalah obat antiinflamasi nonsteroid turunan oksikam. Obat ini banyak digunakan untuk pengoatan gangguan musculoskeletal dan sendi yang akut maupun kronik. Menurut *Biopharmaceutical Classification System (BCS)*, meloksikam adalah obat yang termasuk kelas 2, yaitu kelarutan yang rendah dengan permeabilitas yang tinggi. Laju absorpsi oral dikenadalkan oleh laju disolusi dalam saluran pencernaan (Amidon, at al, 1995)

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisiko kimia senyawa obat yang menentukan absorpsi dalam saluran cerna. Bahan aktif farmasi yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air (*poorly soluble drugs*) seringkali menunjukkan bioavailabilitas yang rendah. Kecepatan disolusi merupakan faktor penentu dalam proses absosprsi obat (Zaini, 2011)

Berbagai metode untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi telah banyak dilaporkan, diantaranya adalah pembuatan disperse padat,

prodrug, kompleks inklusi obat dengan pembawa, modifikasi senyawa menjadi bentuk garam dan solvat (Zaini, 2011) atau kokristal (Schultheiss and Ann, 2009).

METODE PENELITIAN

A. Alat Dan Bahan

Alat yang digunakan adalah kelarutan rendah, karena tahapan ini alat-alat gelas (PYREX[®]), disolusi (SOTAX[®]), *Differential Scanning Calorimetry/DSC* (Perkin Elmer DSC 4000[®]), *Fourier Transform Infrared/FT-IR* (SHIMADZU IR Prestige), kuvet kuarsa, lumpang dan alu, pipet volume, *Electron Microscope/SEM* (BRUKER), spektrofotometer UV-Visibel (Thermo Scientific Genesys), timbangan (Kern), dan *X-Ray Diffractometry/XR* (RIGAKU Mini FlexII). Bahan yang digunakan adalah air suling, meloksikam, asam aminobenzoat (Sigma Aldrich), etanol, kertas *Whattman*, natrium hidroksida, dan potassium dihidrogen fosfat.

B. Pembuatan Kokristal dengan Metode Solvent Drop Grinding

Kokristal meloksikam dan asam para aminobenzoat dibuat dengan perbandingan molar 1:1, 1:2, dan 2:1 dengan menggunakan metode *solvent drop grinding*. meloksikam dicampurkan dengan asam para aminobenzoat pada lumpang dan ditambahkan etanol p.a. sampai seluruh bagian kokristal

JF FIK UINAM Vol.6 No.1 2018

terbasahi lalu digerus selama ± 15 menit. Setelah homogen, kokristal dikeringkan pada suhu ruangan.

1. Uji disolusi

Dilakukan uji disolusi dengan metode keranjang terhadap meloksikam baku dan kokristal dengan menggunakan aparatus disolusi tipe I (metode keranjang). Ditimbang meloksikam 50 mg dan kokristal setara 50 mg lalu dimasukkan ke dalam labu disolusi yang berisi media disolusi dalam $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Keranjang diputar dengan kecepatan 100 rpm. Diambil larutan contoh pada menit 10, 15, 30, 45, 60 masing-masing sebanyak 5 mL. dilakukan triplo tiap waktu. Setiap pengambilan larutan contoh, ditambahkan kembali media disolusi ke dalam labu disolusi dengan volume yang sama. Setiap larutan contoh diukur serapannya menggunakan spektrofotometri UV-Vis lalu dihitung konsentrasi meloksikam terdisolusi menggunakan kurva kalibrasi.

2. Karakterisasi kokristal

a. Analisis Mikroskopik

Bentuk dan morfologi permukaan diamati menggunakan SEM (BRUKER). Sampel diletakkan pada plat aluminium dan dilapisi dengan emas paladium menggunakan vakum. Sampel dianalisis menggunakan Det.BSE dan SE pada voltase 10, 15, dan 20 kV.

b. Analisis Difraksi Sinar X

Pola *X-Ray Diffractometry* (XRD) direkam menggunakan RIGAK MiniFlexII, difraktometer dengan radiasi.

Cu dan monokromator grafit. Tabung voltase dan ampere diatur pada 30 kV dan 15 mA. Sample diukur refleksi mode pada 2 theta dengan range 10-70⁰ dengan kecepatan *scanning* 1,2⁰/menit.

c. Analisis termal

Analisis termal diobservasi menggunakan Differential Scanning Calorimetry (DSC) Perkin Elmer DSC 4000. Observasi dilakukan di bawah aliran gas nitrogen kecepatan 20 mL/menit. Sampel ditimbang 10-20 mg dan dipanaskan pada panci alumunium pada temperatur 30-400⁰C dengan Dari hasil uji disolusi, kokristal kecepatan *scanning* 20⁰C/menit.

d. Analisis Gugus Fungsi

Spektra gugus fungsi diperoleh menggunakan spektrofotometer FTIR (*Fourier Transform Infrared*) SHIMADZU IR Prestige 21. Sampel dibuat ke dalam pelet KBr (perbandingan 1:20) Spektrum direkam pada range bilangan gelombang 4500-350 cm⁻¹.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tujuan utama dibentuknya kokristal ini ialah untuk meningkatkan bioavailability suatu obat salah satunya dengan meningkatkan kelarutannya. Kelarutan merupakan salah satu permasalahan banyak tidaknya ketersediaan hayati suatu senyawa obat dalam tubuh (sirkulasi darah). Dengan meningkatnya kelarutan suatu obat maka bioavailabilitasnya juga akan meningkat.

Dilihat dari struktur kimia meloksikam itu sendiri, terdapat gugus sulfonamide, hidroksil, karbonil, dan amin yang dapat dibentuk menjadi kokristal dengan berikatan secara non kovalen (ikatan hidrogen dan *Van der Waals*) dengan gugus karboksil. dan/atau dengan gugus amin pada asam para aminobenzoat membentuk supramolekul *homosynthons* atau *heterosynthons*.

Dari hasil uji disolusi, kokristal yang menunjukkan hasil terbaik diperoleh dari kokristal 1:2, kelarutan meningkat 3,34 kali dibanding meloksikam standar. Persentase meloksikam terlarut dari kokristal 1:2 hingga menit ke-60 adalah 25,374% sedangkan meloksikam standar sebanyak 7,596%, kokristal 1:1. sebanyak 9,070%, dan kokristal 2:1 sebanyak 11,040%.

Berbedanya laju pelarutan dari ketiga kokristal disebabkan karena terjadinya perbedaan rasio stoikiometri dari kokristal 1:1, 1:2, dan 2:1. Kokristal berada dalam keadaan rasio stoikiometri yang berbeda antara senyawa-senyawa dalam kisi, sehingga akan terbentuk daerah atau sifat stabilitas untuk komposisi stoikiometri yang berbeda. Adanya perbedaan variasi stoikiometri memberikan perbedaan dalam membentuk sifat fisikokimia yang spesifik (Thakuria, 2012).

Setelah diperoleh profil disolusi yang terbaik yakni kokristal 1:2,

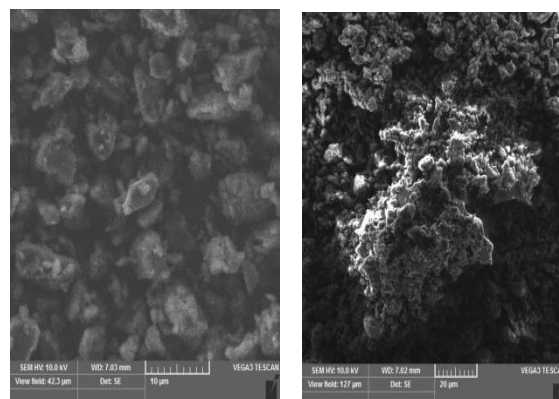
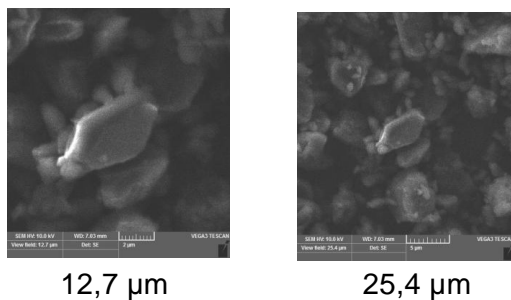
dilakukan karakterisasi untuk membenarkan apakah terjadi interaksi antara meloksikam dengan asam para aminobenzoat.

Secara makroskopik, serbuk kristal yang diperoleh dari pembuatan kokristal 1:2 berwarna putih agak kekuningan (lihat Gambar 1).



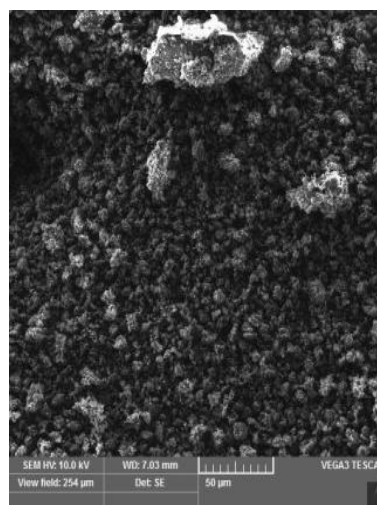
Gambar 1. Mikroskopik Kokristal

Morfologi secara mikroskopik menggunakan *Scanning Electron Microscopy* dapat dilihat pada (lihat Gambar 2). Kristal yang diperoleh termasuk kristal bentuk *Triclinic* dan *orthorhombik*. Bentuk Kristal diketahui setelah dilakukan uji XRD.



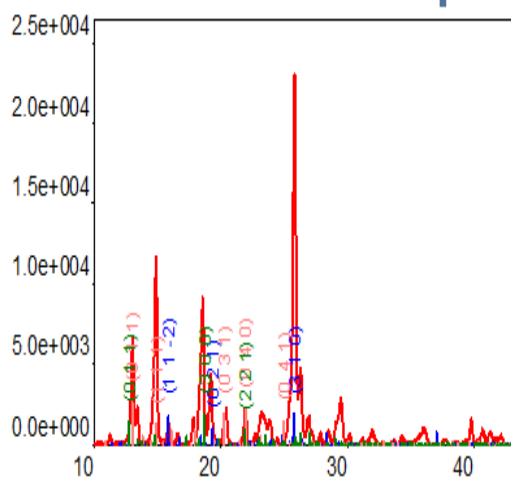
42,3 μm

127 μm

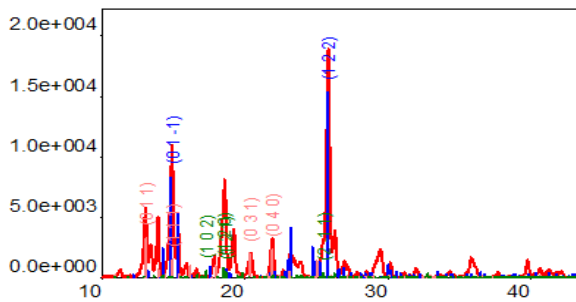


254 μm

Gambar 2. Morfologi Kokristal 1:2

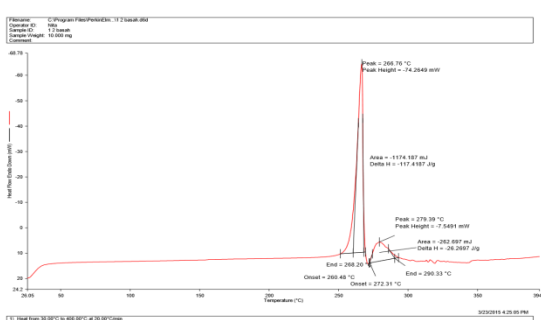


Gambar 3. Difraktogram XRD Meloksikam



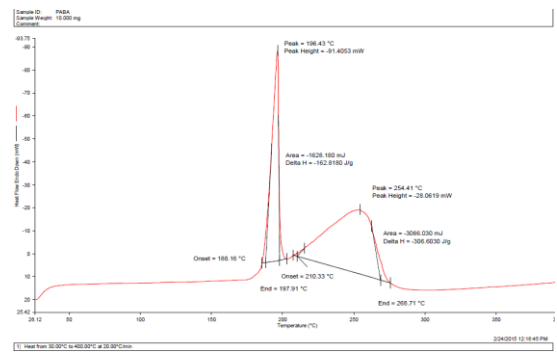
Gambar 4. Difraktogram XRD Kokristal 1:2

Berdasarkan hasil termogram DSC meloksikam, ditemukan 2 puncak eksotermi pada 266,76^oC dan 279,39^oC. Namun pada puncak 266,76^oC yang diindikasikan sebagai titik lebur dari meloksikam yang menghasilkan puncak yang tajam (lihat Gambar 5).



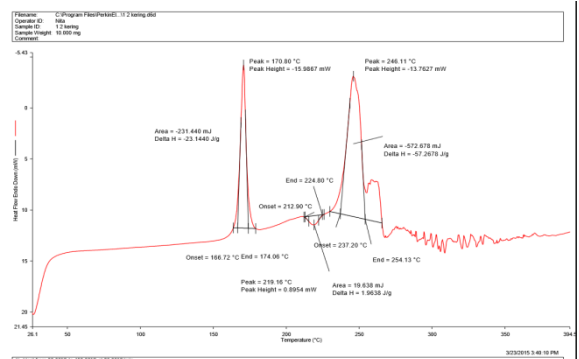
Gambar 5. Termogram DSC Meloksikam

Untuk asam para aminobenzoat juga terdapat 2 puncak eksotermik yaitu pada 196,43^oC dan 254,41^oC. Dapat diambil kesimpulan bahwa titik leleh asam para aminobenzoat pada suhu 196,43^oC karena memiliki peak yang lebih panjang dan tajam dibandingkan peak yang didapatkan pada 254,41^oC (lihat Gambar 6).



Gambar 6. Termogram DSC Asam Para Aminobenzoat

Pada kokristal 1:2, diperoleh dua puncak eksotermik, yakni pada 170,80^oC dan 246,11^oC yang mengindikasikan bahwa terjadi interaksi fisika antara meloksikam dengan asam para aminobenzoat dimana terjadi penurunan titik lebur setelah dibentuknya kokristal (lihat Gambar 7).



Gambar 7. Termogram DSC Kokristal 1:2

Titik lebur yang diperoleh pada kokristal yang memiliki puncak yang tajam pada 170,80^oC.

Selain diperoleh titik lebur dari kokristal 1:2, juga diperoleh energi peleburan yang dibutuhkan untuk meleburkan kokristal 1:2. Energi peleburan yang diperoleh untuk meleburkan kokristal 1:2 sebesar 23,1440 J/g.

Untuk mengkonfirmasi hasil yang diperoleh dari pengujian menggunakan DSC, dilakukan uji difraksi menggunakan *X-ray Diffraction* (XRD). Berdasarkan hasil yang diperoleh, kokristal 1:2 membentuk kristal *triclinic* dan *orthorombik*. Terbentuknya kisi kristal dilihat dari banyaknya difraktogram yang dihasilkan dan bentuknya tajam. Perbedaan difraktogram senyawa amorf dengan difraktogram senyawa kristal dapat dilihat dari difraktogram yang dihasilkan yakni difraktogram senyawa amorf tidak tajam, melainkan akan berbentuk seperti bukit. Dari hasil yang diperoleh, terjadi penurunan intensitas puncak dan munculnya puncak baru pada kokristal 1:2. Ini dapat terjadi dikarenakan penurunan ukuran kristal dan perubahan bentuk kristal yang dihasilkan (Mustafa, 2012). Dapat disimpulkan bahwa telah terbentuk kisi kristal pada kokristal 1:2 dihasilkan dari interaksi antara meloksikam dengan asam para aminobenzoat.

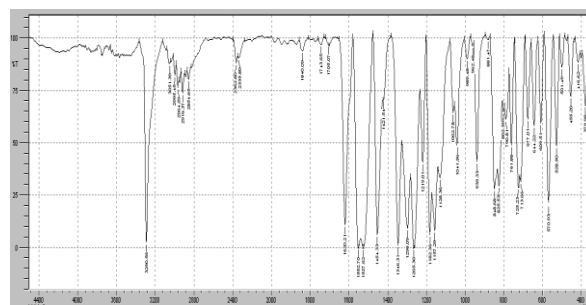
Tahap akhir dari karakterisasi dilakukan uji spektroskopi inframerah dilakukan terhadap meloksikam, asam para aminobenzoat, dan kokristal 1:2.

Berdasarkan penelitian sebelumnya, diperoleh hasil Spektrum FTIR murni meloksikam ditandai dengan puncak serapan utama di 3286 cm^{-1} (sekunder *stretching* amina), 3091 cm^{-1} (C–H peregangan, aromatik), 2911 cm^{-1} (C–H peregangan, alifatik CH₃ sym)

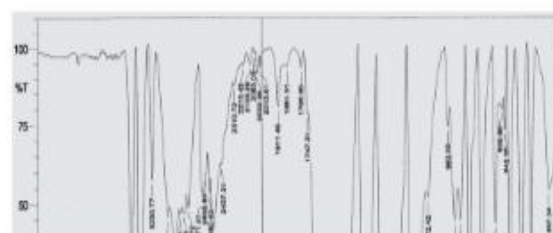
1620 (getaran NH₂ scissoring) cm^{-1} , 1536 cm^{-1} (C=N *stretching*) dan 1150 cm^{-1} (S=O *stretching*) (Anmar dkk, 2013). Jika dibandingkan dengan hasil yang didapatkan pada meloksikam standar, puncakserapan pada bilangan gelombang $3290,56\text{ cm}^{-1}$ (–OH *stretching*), puncak gugus C–H *stretching* aromatik, pada bilangan gelombang $3051,39\text{ cm}^{-1}$, gugus C–H *stretching* alifatik, pada bilangan gelombang $2854,65\text{--}2995,45\text{ cm}^{-1}$, gugus N–H *bending* pada bilangan gelombang $1620,21\text{ cm}^{-1}$, gugus C=C aromatik, pada bilangan gelombang $1527,62\text{--}1552,70\text{ cm}^{-1}$, dan gugus S=O, pada bilangan gelombang $1157,29\text{--}1182,36\text{ cm}^{-1}$ (Lihat Gambar 8). Sedangkan untuk Selanjutnya, pada spektrum asam para aminobenzoat (lihat Gambar 9).Menunjukkan serapan tajam dengan intensitas medium pada bilangan gelombang $3230,77\text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus –OH (*stretching*). Pada serapan juga terjadi pada N–H (*stretching* spektrum asam para aminobenzoat dari bilangan gelombang $3361,93\text{--}3462,22\text{ cm}^{-1}$, serapan juga terjadi pada C=O (*stretching*) pada spektrum asam para Aminobenzoat pada bilangan gelombang $1662,64\text{ cm}^{-1}$.

Berdasarkan hasil pengamatan, terjadi pergeseran puncak gugus –OH meloksikam dengan bilangan gelombang

3290,56 cm^{-1} menjadi 3288,63 cm^{-1} pada spektrum kokristal rasio 1:2, begitu pula pada asam para aminobenzoat dengan bilangan gelombang 3230,77 cm^{-1} . Pada serapan N–H (*stretching*) spektrum asam para aminobenzoat dari bilangan gelombang 3361,93-3462,22 cm^{-1} terjadi penurunan intensitas tetap tidak mengalami pergeseran bilangan gelombang pada spektrum kokristal rasio 1:2 (Lihat Gambar 10). Pada meloksikam terdapat gugus C–H *stretching* alifatik pada bilangan gelombang 2854,65-2995,45 cm^{-1} , terjadi peningkatan intensitas dan pergeseran bilangan gelombang menjadi 2825,72-3051,39 cm^{-1} pada spektrum kokristal rasio 1:2, serapan yang terjadi pada C=O (*stretching*) pada spektrum asam para aminobenzoat pada bilangan gelombang 1662,64 cm^{-1} mengalami pergeseran pada spektrum kokristal rasio 1:2 pada bilangan gelombang 1664,57-1676,14 cm^{-1} , dan pada bilangan gelombang 1157,29-1182,36 cm^{-1} yang diduga merupakan serapan S=O terjadi pergeseran pada spektrum kokristal rasio 1:2 menjadi 1170,79-1180,44 1157,29-1182,36 cm^{-1} .



Gambar 8. Spektrum Inframerah Meloksikam



Gambar 9. Spektrum Inframerah Asam Para Aminobenzoat

KESIMPULAN

1. Dari hasil pembentukan kokristal dengan metode *solvent drop grinding* dari meloksikam dan koformer *para-aminobenzoic acid* (PABA) berbentuk serbuk kuning kecoklatan lebih kering dibandingkan meloksikam standar yang sedikit.
2. Dari hasil karakterisasi diperoleh bahwa analisis menggunakan SEM menunjukkan serbuk kokristal rasio 1:2 berbentuk *Triclinic* dan *Orthorhombic*, seperti serpihan-serpihan kecil dan ukuran yang sangat bervariasi. Analisis XRD menunjukkan perubahan difraktogram antara meloksikam dengan kokristal dengan munculnya peak-peak baru, sedangkan pada termogram DSC ditandai dengan munculnya puncak

- eksotermik baru pada kokristal serta adanya pergeseran bilangan gelombang pada gugus-gugus sulfonamid, hidroksil, karbonil, dan amin ke bilangan gelombang yang lebih tinggi pada spectrum FTIR. Hal tersebut mengindikasikan terbentuknya suatu fase kristal baru.
3. Dari hasil uji disolusi, kokristal rasio 1:2 memperlihatkan peningkatan laju disolusi 3,34kali dibandingkan meloksikam standard.

KEPUSTAKAAN

- Amidon G.L, Lennernas H., Crison J.R: (1999). *Theoretical basis for bio pharmaceuticals drugs classification: the correlation of in vitro drug product dissolution*. A Pharm. Res;
- Mustapa, Dieki Rian. (2012) .*Pengaruh Suhu Pembentukan Kristal terhadap Karakteristik Kokristal Meloksikam dengan Asam Tartrat*. Skripsi. Depok: FMIPA Universitas Indonesia.
- Schultheiss, Nate, dan Ann Newman. (2009). *Pharmaceutical Cocrystal and Their Physicochemical Properties*. Vol. 9, No. 6.
- Shargel, Leon. (2011) *Biofarmasetika Dan Farmakokinetika Terapan*. Surabaya : Airlangga university press.
- Shargel, L., dan Yu, A.B.C. (2005). *Biofarmasetika and Farmakokinetika Terapan. Edisi II*. Jakarta: Airlangga University Press.
- Sutriyo, Hasan Rachmat, dan Mita Rosalina. (2008) *Pengembangan Sediaan dengan Pelepasan Dimodifikasi Mengandung Furosemid sebagai Model Zat Aktif menggunakan Sistem Mukoadhesif*. Majalah Ilmu Kefarmasian. Vol. V, No.1.
- Thakuria, R., Amit Deloria, William Jonesa, Maya P. Lipertb, Lilly Royb, and Nair Rodriguez Hornedob. (2013) *Pharmaceutical Cocrystals and Poorly Soluble Drugs*. International Journal of Pharmaceutics.
- Zaini, Erizal, Auzal Halim, Sundani N. Soewandhi, dan Dwi Setyawan. (2011). *Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim melalui Metode Ko-Kristalisasi dengan Nikotinamida* Jurnal Farmasi Indonesia. Vol. 5 No. 4.