

Pembentukan dan Karakterisasi Fisika Kimia Ko-Kristal Piroxicam-Asam Tartrat-Sakarin dengan Metode Solvent Drop Grinding

Formation and Physical Chemical Characterization of Co-Crystals Piroxicam-Tartric Acid-Saccharin by Method Solvent Drop Grinding

Teguh Imanto^{1*}, Hany Kartika Pertiwi², Erindyah Retno Wikantyasning¹

¹Departemen Farmasetikan dan Teknologi Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Sukoharjo, Jawa Tengah, Indonesia

²Program Studi Sarjana Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Sukoharjo, Jawa Tengah, Indonesia

*E-mail: teguh.imanto@ums.ac.id

ABSTRAK

Piroxicam merupakan obat turunan asam enolat (oksikam) sebagai antiinflamasi nonsteroid (NSAID). Piroxicam digunakan untuk mengurangi atau menghilangkan resiko *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis*. Piroxicam dikategorikan sebagai BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II yaitu memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Tujuan dari penelitian ini ialah untuk meningkatkan kelarutan obat piroxicam yang telah termodifikasi ko-kristal pada uji kelarutan dan mengkarakterisasi sifat fisika kimia ko-kristal piroxicam meliputi uji *Fourier Transform Infra Red* (FTIR), uji *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), uji *X-Ray Diffraction* (XRD), uji sifat alir, dan uji kerapatan mampat. Pembentukan ko-kristal menggunakan metode *Solvent Drop Grinding* dengan cara menggerus secara bersama-sama piroxicam, asam tartrat, sakarin selama 15 menit, kemudian ditambahkan sedikit pelarut metanol dan disimpan pada eksikator. Ko-kristal yang terbentuk diuji karakterisasi sifat fisika kimianya. Hasil analisis menunjukkan ko-kristal piroxicam asam tartrat-sakarin perbandingan molar 1:1:1 dalam pelarut HCl 0,1 N memiliki kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan piroxicam murni dan ko-kristal piroxicam asam tartrat-sakarin perbandingan molar 2:1:1. Hasil analisis ko-kristal formula 1 (1:1:1) pada uji FTIR menunjukkan panjang gelombang serapan gugus C=O karboksilat yaitu 1736,73 cm⁻¹, hasil uji XRD mengalami penurunan intensitas puncak difraksi pada sudut 8, 14, 17 dan 27° yaitu 1431,23, 1081,58, 1726,28 dan 1228,92 cts. Hasil uji DSC mengalami penurunan titik leleh 163,90°C dan penurunan energi entalpi 53,97J/g. Ko-kristal formula 1 memiliki rata-rata indeks kompresibilitas yaitu 10,8%, hasil uji kelarutan piroxicam dalam pelarut HCl 0,1 N yaitu 59,10 mg/mL.

Kata Kunci: Kelarutan, ko-kristal, piroxicam, *solvent drop grinding*

ABSTRACT

Piroxicam is an enolic acid derivative (oxicam) as a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). Piroxicam is used to reduce or eliminate the risk of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Piroxicam is categorized as BCS (Biopharmaceutical Classification System) class II, which has low solubility and high permeability. The purpose of this study was to increase the solubility of co-crystal modified piroxicam in the solubility test and to characterize the physical and chemical properties of piroxicam co-crystal including Fourier Transform Infra Red (FTIR), Differential Scanning Calorimetry (DSC) test, X-Ray test. Diffraction (XRD), flow properties test and incompressible density test. Formation of co-crystals using the Solvent Drop Grinding method by grinding together piroxicam, tartaric acid, saccharin for 15 minutes, then adding a little methanol solvent and stored in a desiccator. The co-crystals formed were tested for their physicochemical characterization. The results of the analysis showed that the co-crystal piroxicam tartaric acid-saccharin molar ratio of 1:1:1 in 0.1 N HCl solvent had a higher solubility than pure piroxicam and co-crystals of piroxicam tartaric acid-saccharin molar ratio of 2:1:1. The results of the co-crystal analysis of formula 1 (1:1:1) in the FTIR test showed the absorption wavelength of the C=O group was 1736.73 cm⁻¹, the XRD test results experienced a decrease in the intensity of the diffraction peaks at angles of 8, 14, 17 and 27° namely 1431.23, 1081.58, 1726.28 and 1228.92 cts. The results of the DSC test decreased the melting point of 163.90°C and the enthalpy energy decreased by 53.97J/g. The average compressibility index test results were 10.8%, the average solubility test results for piroxicam in 0.1 N HCl solvent was 59.10 mg/mL.

Keywords: Co-crystal, piroxicam, solubility, *solvent drop grinding*

Submitted: December 3rd 2023 | 1st Revision: December 12th 2023 | Accepted: December 20th 2023 | Published: December 31st 2023

Pendahuluan

Piroxicam merupakan yang salah satu obat turunan asam enolat (oksikam) yang digunakan sebagai antiinflamasi nonsteroid (NSAID) untuk mengurangi atau menghilangkan resiko *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis* [1]. Piroxicam membutuhkan waktu 3-5 jam untuk mencapai konsentrasi plasma puncak setelah pemberian peroral, sehingga menyebabkan ketersediaan hayati yang kurang optimal [2]. Piroxicam dikategorikan sebagai *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II yaitu memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi [3]. Kelarutan merupakan sifat fisikokimia yang penting untuk memprediksi penyerapan obat di saluran pencernaan [4]. Kelarutan yang rendah akan menyebabkan bioavailabilitas obat yang rendah [5]. Bentuk ko-kristal atau rekristalisasi diharapkan dapat meningkatkan kelarutan dari obat piroxicam. Rekristalisasi digunakan untuk memodifikasi sifat fisika kimia suatu obat yaitu kelarutan, stabilitas, sifat alir, dan indeks kompresibilitas [6].

Ko-kristal merupakan proses terbentuknya kristal yang terdiri dari dua atau lebih senyawa yang berbeda dan saling berinteraksi atau terikat melalui ikatan non kovalen. Ikatan non kovalen yang saling berinteraksi adalah ikatan hidrogen, ikatan Van Der Waals, dan ikatan ionik [7]. Pemilihan koformer menentukan adanya interaksi yang terjadi pada gugus fungsional ko-kristal yang terbentuk [8]. Koformer yang digunakan dalam penelitian ini adalah asam tartrat dan sakarin. Asam tartrat memiliki gugus fungsi asam karboksilat, sedangkan sakarin memiliki gugus fungsi amida, sehingga diharapkan dapat berikatan dengan gugus fungsi amida dari piroxicam [9], [10]. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode *solvent drop grinding* (SDG).

Metode SDG memiliki keunggulan yaitu mudah, murah, waktunya lebih singkat untuk pembentukan ko-kristal, dan menghasilkan lebih banyak ko-kristal [11]. Metode SDG merupakan metode pembuatan ko-kristal dengan cara menggerus secara bersama-sama bahan aktif farmasi dan koformer dengan penambahan sedikit pelarut sebagai katalis [12]. Tujuan dari penelitian ini ialah untuk meningkatkan kelarutan obat piroxicam yang telah termodifikasi ko-kristal pada uji kelarutan dan mengkarakterisasi sifat fisika kimia ko-kristal piroxicam meliputi uji *Fourier Transform Infra Red* (FTIR), uji *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), uji *X-Ray Diffraction* (XRD), uji sifat alir, dan uji kerapatan mampat.

Penelitian ini diharapkan dapat menunjukkan peningkatan kelarutan obat piroxicam yang telah termodifikasi ko-kristal pada uji kelarutan dan mengkarakterisasi sifat fisika kimia ko-kristal piroxicam meliputi keberadaan gugus aktif pada uji *Fourier Transform Infra Red* (FTIR), penurunan titik leleh dan energi entalpi pada uji *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), penurunan intensitas puncak difraksi pada uji *X-Ray Diffraction* (XRD), peningkatan sifat alir pada uji sifat alir, dan nilai indeks kompresibilitas pada uji kerapatan mampat.

Bahan dan Metode

Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan pada penelitian ini adalah neraca analitik (Ohaus), mortir, stemper, cawan perti, eksikator, lemari pengering, loyang, ayakan granul nomor 20, mikro pipet 100-1000 μm , vial, kertas saring, membran filter 0,45 μm ,

magnetik stirer, kompor listrik, pH meter (Ohaus Starter 3100), *moisture analyzer*, volumenometer (Dua Tapped Density), kuvet (Hemmet), Spektrofotometer Fourier Transform Infra Red, Differential Scanning Calorimetry (Mettler Toledo Star SW 11), X-Ray Diffraction. Sedangkan bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah bahan baku piroxicam (PT.Graha Farma), bahan baku pembanding piroxicam (BPOM Semarang), asam tartrat (Merck p.a), sakarin teknis (CV Agung Jaya), HCl 0,1 N (Smart-Lab), KH_2PO_4 (analytical grade, E.Merck), NaOH 2 N (analytical grade, E.Merck), metanol (Merck p.a), dan akuades.

Pembentukan Ko-kristal Piroxicam-Asam Tartrat-Sakarin dengan Metode Solvent Drop Grinding

Ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarin dibuat dua formula dengan perbandingan molar 1:1:1 dan 2:1:1. Ko-kristal formula 1 dengan perbandingan molar 1:1:1 dibuat dengan cara menimbang bahan piroxicam sebanyak 59,83 gram, asam tartrat 27,10 gram, dan sakarin 32,90 gram. Ko-kristal formula 2 dengan perbandingan molar 2:1:1 dibuat dengan cara menimbang bahan piroxicam sebanyak 79,84 gram, asam tartrat 18,10 gram, dan sakarin 22,10 gram. Ketiga bahan ko-kristal formula 1 digerus sedikit demi sedikit selama 15 menit dalam mortir dan ditambahkan 12 tetes metanol (0,32 mL) menggunakan pipet ukur 1 mL [13]. Ko-kristal yang dihasilkan dimasukkan ke dalam cawan petri dan disimpan pada eksikator. Ko-kristal formula 2 dibuat dengan perlakuan yang sama seperti ko-kristal formula 1. **Tabel 1** memuat bobot penimbangan bahan dan volume pelarut pada masing-masing formula. Perhitungan jumlah bahan yang dibutuhkan dihitung dengan mengalikan masing-masing bobot molekul bahan dengan perbandingan molar dari setiap formula.

Tabel 1. Formula ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarin dengan perbandingan molar 1:1:1 dan 2:1:1

Perbandingan Molar	Piroxicam (gram)	Asam Tartrat (gram)	Sakarin (gram)	Metanol (mL)
Formula 1 (1:1:1)	59,83	27,10	32,90	0,32
Formula 2 (2:1:1)	79,84	18,10	22,10	0,32

Ko-kristal yang diperoleh dipindahkan ke dalam wadah loyang, kemudian dikeringkan dalam lemari pengering selama 1 jam pada suhu 40°C. Hasil pengeringan berupa serbuk padat. Kemudian serbuk ko-kristal tersebut diayak menggunakan ayakan granul nomor 20. Serbuk halus ko-kristal yang dihasilkan diuji kadar air menggunakan *moisture analyzer*.

Karakterisasi Ko-kristal Piroxicam-Asam Tartrat-Sakarin dengan Analisis Fourier Transform Infra Red (FTIR)

Fourier Transform Infra Red (FTIR) digunakan untuk menganalisis gugus fungsi suatu senyawa. Sebanyak 1 mg piroxicam murni diletakkan di antara interferometer dan detektor. Setelah itu sampel didispersikan dalam pelet KBr dan dipindai menggunakan spektrometri inframerah dengan bilangan gelombang 450-4000 cm^{-1} [14]. Analisis ini akan menghasilkan spektrum yang menggambarkan adanya gugus fungsional pada sampel. Ko-kristal formula 1 dan ko-kristal formula 2 diuji FTIR dengan perlakuan yang sama seperti piroxicam murni.

Karakterisasi Ko-kristal Piroxicam-Asam Tartrat-Sakarín dengan Analisis Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Differential Scanning Calorimetry (DSC) digunakan untuk mengetahui titik leleh suatu sampel dengan menghasilkan puncak endotermik atau eksotermik [15]. Analisis termal uji DSC menggunakan kecepatan pemanasan 20°C/menit dengan temperatur 20-300°C, sehingga menunjukkan pergeseran suhu pada puncak endotermik sampel [16].

Karakterisasi Ko-kristal Piroxicam-Asam Tartrat-Sakarín dengan Analisis X-Ray Diffraction (XRD)

X-Ray Diffraction (XRD) digunakan untuk mengetahui intensitas puncak difraksi suatu sampel. Sampel sebanyak 1 mg dimasukkan ke dalam *tube* kapiler, kemudian diputar dalam difraktometer dan disinari dengan radiasi Cu K α . Pola difraksi diambil dengan pemindaian kontinu pada kecepatan 3°/menit dengan sudut 2 θ dan suhu 5°C hingga 50°C [15].

Uji Kelarutan Piroxicam Murni dan Ko-kristal Piroxicam-Asam Tartrat-Sakarín

1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Piroxicam

Penentuan panjang gelombang maksimum piroxicam dilakukan dengan menggunakan tiga pelarut yaitu HCl 0,1 N, akuades, dan dapar fosfat pH 7,5. Hasil pengukuran panjang gelombang maksimum piroxicam dalam pelarut HCl 0,1 N pada konsentrasi 48 $\mu\text{g/ml}$ menghasilkan λ maks = 345 nm. Hasil pengukuran panjang gelombang maksimum piroxicam dalam pelarut akuades pada konsentrasi 20 $\mu\text{g/ml}$ menghasilkan λ maks = 354 nm. Hasil pengukuran panjang gelombang maksimum piroxicam dalam pelarut dapar fosfat pH 7,5 pada konsentrasi 14 $\mu\text{g/ml}$ menghasilkan λ maks = 353 nm.

2. Pembuatan Kurva Baku Piroxicam dengan Pelarut HCl 0,1 N

Larutan kurva baku dibuat menggunakan lima seri konsentrasi yaitu 24, 32, 40, 48, dan 56 ppm. Larutan kurva baku tersebut, ditambahkan pelarut HCl 0,1 N dalam labu takar 5 mL, kemudian diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 345 nm. Persamaan regresi linier dibuat dengan memasukkan data konsentrasi (x) dan absorbansi (y), sehingga diperoleh persamaan kurva baku $y = 0,0125x + 0,0759$ dengan nilai $r = 0,9951$.

3. Pembuatan Kurva Baku Piroxicam dengan Pelarut Akuades

Larutan kurva baku dibuat menggunakan lima seri konsentrasi yaitu 8, 12, 16, 20, dan 24 ppm. Larutan kurva baku tersebut ditambahkan pelarut akuades dalam labu takar 5 mL, kemudian diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 354 nm. Persamaan regresi linier dibuat dengan memasukkan data konsentrasi (x) dan absorbansi (y), sehingga diperoleh persamaan kurva baku $y = 0,026x + 0,023$ dengan nilai $r = 0,992$.

4. Pembuatan Kurva Baku Piroxicam dengan Pelarut Dapar Fosfat pH 7,5

Larutan kurva baku dibuat menggunakan lima seri konsentrasi yaitu 2, 6, 10, 14, dan 18 ppm. Larutan kurva baku tersebut, ditambahkan dengan dapar fosfat pH 7,5 dalam labu takar 5 mL, kemudian diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 353 nm. Persamaan regresi linier dibuat dengan memasukkan

data konsentrasi (x) dan absorbansi (y), sehingga diperoleh persamaan kurva baku $y = 0,0283x + 0,2414$ dengan nilai $r = 0,9981$.

5. Uji Kelarutan Ko-kristal Piroxicam-Asam Tartrat-Sakarín

Uji kelarutan dilakukan terhadap ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 1:1:1, 2:1:1, piroxicam murni menggunakan pelarut HCl 0,1 N, akuades, dan dapar fosfat pH 7,5. Piroxicam murni ditimbang 20 mg, sedangkan ko-kristal formula 1 dan 2 ditimbang dengan kesetaraan 20 mg piroxicam murni. Ko-kristal formula 1 ditimbang sebanyak 40,11 mg, ko-kristal formula 2 sebanyak 30,06 mg. Piroxicam murni 20 mg dimasukkan ke dalam vial, kemudian ditambahkan masing-masing media pelarut 10 mL, lalu kelereng dimasukkan ke dalam vial untuk membantu pengadukan. Sampel dalam vial dihomogenkan menggunakan sonikasi, kemudian vial tersebut dimasukkan ke dalam alat *shaking water bath* pada suhu 25°C dengan kecepatan 100 rpm selama 72 jam [15]. Larutan ko-kristal formula 1 dan formula 2 dibuat dengan perlakuan yang sama seperti piroxicam murni. Larutan sampel diambil 5 mL, lalu disaring menggunakan membran filter. Larutan sampel dalam pelarut HCl 0,1 N yang telah disaring diambil 2 mL, sedangkan larutan sampel dalam pelarut akuades dan dapar fosfat pH 7,5 diambil 1 mL. Larutan tersebut ditambahkan masing-masing pelarut dalam labu takar 5 mL dan diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada masing-masing panjang gelombang. Uji kelarutan ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín dengan perbandingan molar 1:1:1, 2:1:1 dan piroxicam murni dilakukan replikasi tiga kali.

6. Uji Sifat Alir Ko-kristal Piroxicam-Asam Tartrat-Sakarín

Sebanyak 100 gram ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín dengan perbandingan molar 1:1:1 dimasukkan ke dalam corong yang ujung bawahnya ditutup. Penutup bawah corong dibuka sekaligus dihitung waktu alir ko-kristal menggunakan *stopwatch* [17]. Ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín dengan perbandingan 2:1:1 dan piroxicam murni diuji sifat alir dengan perlakuan yang sama seperti ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín dengan perbandingan molar 1:1:1.

7. Uji Kerapatan Mampat Ko-kristal Piroxicam-Asam Tartrat-Sakarín

Sebanyak 100 gram ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 1:1:1 dimasukkan ke dalam gelas ukur 250 mL, dicatat volume sebelum pengetukan sebagai V_0 . Ko-kristal diketuk sebanyak 10, 500, dan 1250 kali menggunakan volumometer *Dua Tapped Density* [17]. Volume pengetukan terakhir atau volume pengetukan ke-1250 dicatat sebagai V_f . Uji kerapatan mampat ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 1:1:1, 2:1:1 dan piroxicam murni dilakukan replikasi tiga kali. Hasil uji kerapatan mampat dapat dihitung dengan nilai indeks kompresibilitas. Rumus perhitungan indeks kompresibilitas menggunakan persamaan berikut.

$$\text{Indeks kompresibilitas} = \frac{V_0 - V_f}{V_0} \times 100 \%$$

Keterangan :

V_0 = Volume awal sebelum pengetukan (mL)

V_f = Volume setelah pengetukan akhir (mL)

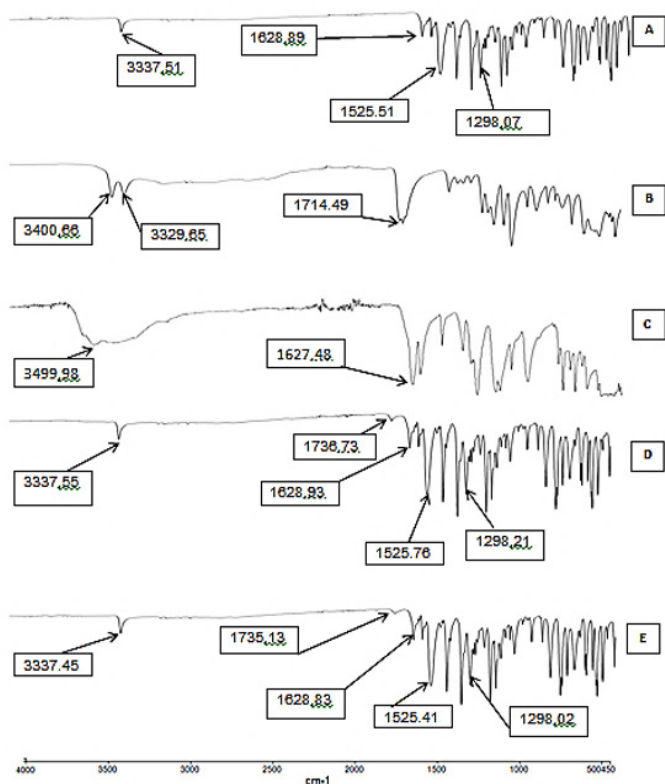
Hasil dan Pembahasan

Hasil Pembentukan Ko-kristal Piroxicam-Asam Tartrat-Sakarín

Ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 1:1:1, 2:1:1 yang dihasilkan berupa serbuk ko-kristal kering, berwarna putih tulang dan hablur. Ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín dengan perbandingan molar 1:1:1 mempunyai kadar air 1,45% sedangkan ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín dengan perbandingan molar 2:1:1 mempunyai kadar air 0,91%.

Hasil Uji Fourier Transform Infra Red (FTIR) Ko-kristal Piroxicam-Asam Tartrat-Sakarín

Fourier transform infrared (FTIR) digunakan untuk mengetahui keberadaan gugus aktif suatu senyawa berupa frekuensi vibrasi [18]. **Gambar 1** menunjukkan hasil *Fourier transform infrared* piroxicam murni yang ditunjukkan pada spektrum (A), asam tartrat pada spektrum (B), sakarín pada spektrum (C), ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 1:1:1 pada spektrum (D), dan ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 2:1:1 pada spektrum (E).



Gambar 1. Hasil spektrum FTIR dari piroxicam murni (A), asam tartrat (B), sakarín (C), ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 1:1:1 (D), dan ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 2:1:1 (E)

Hasil FTIR ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín pada **Tabel 2** menunjukkan adanya suatu ikatan antara gugus piroxicam dengan gugus asam tartrat. Hal ini ditunjukkan oleh adanya gugus O-H pada ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 1:1:1 yang memiliki panjang gelombang serapan 3337,55 cm^{-1} dan gugus C=O karboksilat dengan panjang gelombang serapan yaitu 1736,73 cm^{-1} . Berdasarkan penelitian Mudjahid (2018) hasil FTIR ko-kristal

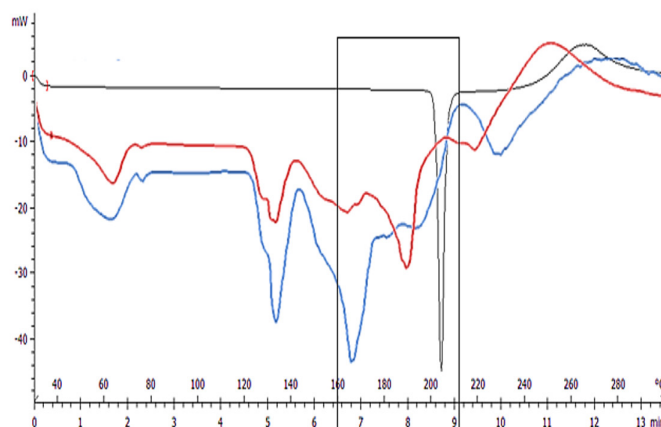
ketoprofen yang menggunakan koformer asam tartrat memiliki gugus C=O karboksilat dengan panjang gelombang serapan 1697,36 cm^{-1} [19].

Tabel 2. Hasil spektrum FTIR ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan 1:1:1 dan 2:1:1

Gugus Fungsi	Piroxicam murni (cm^{-1})	Asam Tartrat (cm^{-1})	Sakarín (cm^{-1})	Ko-kristal	
				1:1:1	2:1:1
N-H stretching	-	-	3499,96	-	-
O-H	3337,51	3400,66 3329,65	-	3337,55	3337,45
C=O Karboksilat	-	1714,49	-	1736,73	1735,13
C=O Keton	1628,99	-	1627,48	1628,93	1628,83
N-H bending	1525,51	-	-	1525,76	1525,41
C ₅ H ₅ N (Piridin)	1298,07	-	-	1298,21	1298,02

Hasil Uji Differential Scanning Calorimetry (DSC) Ko-kristal Piroxicam-Asam Tartrat-Sakarín

Differential Scanning Calorimetry (DSC) digunakan untuk mengetahui titik leleh suatu sampel dengan menghasilkan puncak endotermik atau eksotermik [15]. Hasil puncak endotermik atau eksotermik menunjukkan adanya perubahan struktur kristal obat. **Gambar 2** menunjukkan termogram hasil DSC piroxicam murni (hitam), ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 1:1:1 (biru) dan ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 2:1:1 (merah).



Gambar 2. Termogram hasil DSC ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan 1:1:1 dan 2:1:1. Piroxicam murni (hitam), ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 1:1:1 (biru) dan ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 2:1:1 (hijau)

Hasil DSC ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín pada **Gambar 2** menunjukkan puncak endotermik dari piroxicam murni, ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 1:1:1 dan ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 2:1:1. Hasil uji DSC pada tabel 3 menunjukkan piroxicam murni memiliki titik leleh sebesar 202,03°C, ko-kristal formula 1 sebesar 163,90°C

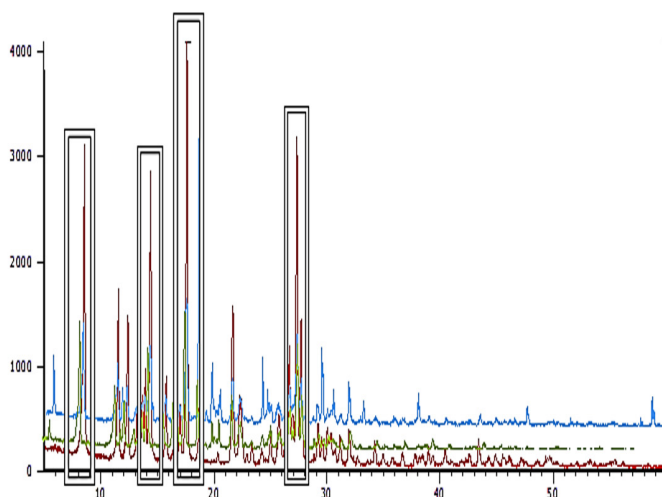
dan ko-kristal formula 2 sebesar 188,18°C. Ko-kristal yang terbentuk, memiliki titik leleh dan energi entalpi yang lebih rendah dibandingkan piroxicam murni. Hasil uji DSC piroxicam murni memiliki energi entalpi sebesar 101,60 J/g. Ko-kristal formula 1 memiliki energi entalpi 53,97 J/g, sedangkan ko-kristal formula 2 memiliki energi entalpi 81,50 J/g. Berdasarkan penelitian Mudjahid (2018) hasil ko-kristal ketoprofen-asam tartrat memiliki titik leleh 81,53°C lebih rendah dibandingkan ketoprofen murni yaitu 97,35°C. Menurut Mudjahid (2018) penurunan titik leleh dan energi entalpi terjadi karena perubahan kristal. Berdasarkan hasil DSC ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín menunjukkan penurunan titik leleh hasil kokristalisasi yang mengkonfirmasi terbentuknya fase kristalin baru [19].

Tabel 3. Hasil uji DSC ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan 1:1:1 dan 2:1:1

Sampel	Peak (°C)	ΔH (J/g)
Piroxicam murni	202,03	101,60
Ko-kristal formula 1 (1:1:1)	163,90	53,97
Ko-kristal formula 2 (2:1:1)	188,18	81,50

Hasil Uji X-Ray Diffraction (XRD) Ko-kristal Piroxicam-Asam Tartrat-Sakarín

Uji menggunakan X-Ray Diffraction digunakan untuk mengetahui perubahan simetri struktur ko-kristal yang dapat memunculkan pola difraksi baru [20]. Hal tersebut disebabkan karena adanya interaksi antar molekul pada ko-kristal, sehingga menghasilkan perubahan puncak difraksi pada difraktogram [2]. **Gambar 3** menunjukkan hasil difraktogram piroxicam murni berupa puncak difraksi warna merah, ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 1:1:1 berupa puncak difraksi warna biru dan ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 2:1:1 berupa puncak difraksi warna hijau.



Gambar 3. Difraktogram dari piroxicam murni (merah), ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 1:1:1 (biru) dan ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 2:1:1 (hijau)

Hasil difraktogram piroxicam murni pada **Gambar 3** menunjukkan puncak difraksi yang tajam dan khas pada sudut 2θ (8,5144; 14,3970; 17,5863; dan 27,2865). Difraktogram

pada ko-kristal mempunyai tinggi puncak difraksi yang lebih rendah dibandingkan piroxicam murni. **Tabel 4** menunjukkan sudut puncak difraksi dan tinggi puncak difraksi pada piroxicam murni, ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 1:1:1 (formula 1) dan ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 2:1:1 (formula 2).

Hasil XRD ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín menunjukkan penurunan puncak difraksi pada ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 1:1:1 dan 2:1:1 dibandingkan piroxicam murni. **Tabel 4** menunjukkan ko-kristal mengalami penurunan puncak difraksi yang signifikan pada sudut 8, 14, 17 dan 27°. Pada sudut 8°, tinggi puncak difraksi piroxicam murni yaitu 2922,69 cts, sedangkan ko-kristal 1 dan 2 memiliki puncak difraksi yang lebih rendah yaitu 1431,23 dan 2049,86 cts. Pada sudut 14°, puncak difraksi piroxicam murni yaitu 2710,26 cts, sedangkan ko-kristal 1 dan 2 memiliki puncak difraksi 1081,58 dan 1622,91 cts. Pada sudut 17°, piroxicam murni memiliki puncak difraksi 4003,41 lebih tinggi dibandingkan yang lain, sedangkan ko-kristal 1 dan 2 memiliki puncak difraksi 1726,28 dan 2347,35 cts. Pada sudut 27°, puncak difraksi piroxicam murni 3135,38 cts, sedangkan ko-kristal 1 dan 2 memiliki puncak difraksi yang lebih rendah yaitu 1228,92 dan 1664,90 cts. Berdasarkan penelitian Varma *et al.* (2019) ko-kristal asam zoledronat dengan asam DL-tartrat perbandingan molar 1:1:1 memiliki puncak difraksi 386,87 cts pada sudut 37°. Hasil XRD ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín menunjukkan perubahan struktur kristal produk hasil kokristalisasi yang mengkonfirmasi terbentuknya fase kristalin baru.

Tabel 4. Hasil uji XRD ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan 1:1:1 dan 2:1:1

Pos. [°2Th.] Piroxi-cam Murni	Height [cts] Piroxi-cam Murni	Pos. [°2Th.] Ko-kristal Formu-la 1	Height [cts] Ko-kristal Formu-la 1	Pos. [°2Th.] Ko-kristal Formu-la 2	Height [cts] Ko-kristal Formu-la 2
8,5144	2922,69	8,5457	1431,23	8,5513	2049,86
14,3970	2710,26	14,4521	1081,58	14,4323	1622,91
17,5863	4003,41	17,6321	1726,28	17,6070	2347,35
27,2865	3135,38	27,3589	1228,92	27,3250	1664,90

Hasil Uji Kelarutan Ko-kristal Piroxicam-Asam Tartrat-Sakarín

Hasil uji kelarutan ko-kristal piroxicam asam tartrat-sakarín perbandingan molar 1:1:1 dalam pelarut HCl 0,1 N memiliki kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan piroxicam murni dalam pelarut akuades dan dapar fosfat pH 7,5. Piroxicam murni setelah dimodifikasi menjadi ko-kristal mengalami reaksi ionisasi. Ko-kristal piroxicam asam tartrat-sakarín lebih bersifat tak terion pada media pelarut HCl 0,1 N [15].

Tabel 5. Hasil uji kelarutan ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan 1:1:1 dan 2:1:1

Sampel	Kelarutan Piroxicam (mg/mL)		
	HCl 0,1 N	Akuades	Dapar Fosfat pH 7,5
Piroxicam murni	37,64 ± 2,60	32,88 ± 4,59	27,85 ± 1,38
Ko-kristal formula 1 (1:1:1)	59,10 ± 3,02	54,17 ± 2,31	23,93 ± 1,15
Ko-kristal formula 2 (2:1:1)	48,33 ± 1,46	43,27 ± 1,93	15,31 ± 0,37

Hasil uji kelarutan ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín pada **Tabel 5** menunjukkan ko-kristal formula 1 dalam HCl 0,1 N memiliki kelarutan paling tinggi yaitu 59,10 mg/mL. Piroxicam murni, ko-kristal formula 1, dan ko-kristal formula 2 dalam pelarut akuades memiliki kelarutan sebesar 32,88; 54,17; dan 43,27 mg/mL. Piroxicam murni, ko-kristal formula 1 dan ko-kristal formula 2 dalam pelarut dapar fosfat pH 7,5 memiliki kelarutan yang lebih rendah yaitu 27,85; 23,93; dan 15,31 mg/mL dibandingkan dalam pelarut HCl 0,1 N dan akuades. Hasil uji anova yang membandingkan kelarutan piroxicam dalam pelarut HCl 0,1 N dengan kelarutan piroxicam dalam pelarut akuades dan dapar fosfat pH 7,5 setelah terbentuk ko-kristal memiliki nilai $F_{hitung} > F_{critical}$ yaitu $6,36 > 5,14$ dan nilai $P(0,03) < 0,05$. Hal tersebut menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelarutan piroxicam murni dengan ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín dengan perbandingan molar 1:1:1, 2:1:1 dalam pelarut HCl 0,1 N, akuades dan dapar fosfat pH 7,5.

Hasil Uji Kerapatan Mampat Ko-kristal Piroxicam-Asam Tartrat-Sakarín

Kompresibilitas adalah kemampuan serbuk untuk menurunkan volumenya setelah diberikan tekanan. Nilai indeks kompresibilitas yang kecil menunjukkan semakin baik sifat alirnya, sedangkan nilai indeks kompresibilitas yang besar menunjukkan sifat alir semakin buruk [21]. Indeks kompresibilitas dapat dipengaruhi oleh luas permukaan, ukuran, bentuk dan kadar air [22]. Hasil uji kerapatan mampat ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín pada **Tabel 6** menunjukkan volume sebelum pengetukan (V_0) dan volume setelah pengetukan terakhir (V_{125}). Ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 1:1:1 (formula 1) memiliki rata-rata nilai indeks kompresibilitas lebih tinggi yaitu 10,8% dibandingkan piroxicam murni dan formula 2. Ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan molar 2:1:1 (formula 2) memiliki rata-rata nilai indeks kompresibilitas yaitu 6,4%. Piroxicam murni memiliki rata-rata nilai indeks kompresibilitas lebih rendah yaitu 5,6% dibandingkan formula 1 dan formula 2. Nilai indeks kompresibilitas $< 10\%$ menunjukkan serbuk memiliki sifat alir yang sangat baik. Nilai indeks kompresibilitas antara 11-15% menunjukkan sifat alir yang baik [22].

Tabel 6. Hasil uji kerapatan mampat ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín perbandingan 1:1:1 dan 2:1:1

Sampel	Rata-rata nilai indeks kompresibilitas (%)
Piroxicam murni	5,6 ± 0,65
Formula 1 (1:1:1)	10,8 ± 0,33
Formula 2 (2:1:1)	6,4 ± 0,64

Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan ko-kristal piroxicam asam tartrat-sakarín perbandingan molar 1:1:1 (F1) dalam pelarut HCl 0,1 N memiliki kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan piroxicam murni dan ko-kristal piroxicam asam tartrat-sakarín perbandingan molar 2:1:1 karena adanya perubahan sifat kristalinitas. Peningkatan kelarutan pada ko-kristal piroxicam asam tartrat-sakarín perbandingan molar 1:1:1 ditandai dengan hasil uji XRD yang mengalami penurunan intensitas puncak difraksi pada sudut 8, 14, 17 dan 27° yaitu 1431,23; 1081,58; 1726,28; dan 1228,92 cts dan pada hasil uji DSC mengalami penurunan titik leleh 163,90°C dan penurunan energi entalpi 53,97J/g. Kemampuan sifat alir yang rendah dari partikel ko-kristal piroxicam asam tartrat-sakarín perbandingan molar 1:1:1 (F1) dapat diatasi dengan menggunakan metode granulasi basah pada saat proses pembuatan tablet.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Universitas Muhammadiyah Surakarta yang memberikan pendanaan penelitian melalui Program Penelitian Individu Dosen (PID) tahun 2022.

Referensi

- [1] Abdeen A, Aboubakr M, Elgazzar D, Abdo M, Abdelkader A, Ibrahim S, Elkomy A. Rosuvastatin attenuates piroxicam-mediated gastric ulceration and hepato-renal toxicity in rats. *Biomed. Pharmacother.* 2019;110:895-905.
- [2] Panzade P, Shendarkar G, Shaikh S, Rathi PB. Pharmaceutical Cocrystal of Piroxicam: Design, Formulation and Evaluation. *Adv Pharm Bull.* 2017;7(3):399-408.
- [3] Kusuma IY, Prabandari R. Optimization of Piroxicam Tablet Formula Using Excipients Lactose, Avicel pH-101, and Amprotab by Simplex Lattice Design Method. *Pharmacon J Farm Indones.* 2020;17(1):31-44.
- [4] Imanto T, Wikantyasning ER, Nurwaini S, Amalia M, Sambudi NS, Harun NY. Preparation and Solid-State Characterization of Ketoprofen-Succinic Acid-Saccharin co-Crystal with Improved Solubility. *Int J Appl Pharm.* 2024;16(1).
- [5] Abdullah A, Mutmainnah, Wikantyasning ER. Cocrystals of Cefixime with Nicotinamide: Improved Solubility, Dissolution, and Permeability. *Indones J Pharm.* 2022;33(3):394-400.
- [6] Hou X, Feng Y, Zhang P, Wei H, Dang L. Selective Crystal Growth of Theophylline-Saccharin Cocrystal on Self-Assembled Monolayer from Incongruent System. *Cryst*

- Growth Des. 2015:1-29.
- [7] Savjani JK. Co-crystallization: An approach to improve the performance characteristics of active pharmaceutical ingredients. *Asian J of Pharm.* 2015:147-51.
- [8] Samanta R, Kanaujia S, Reddy CM. New co-crystal and salt form of sulfathiazole with carboxylic acid and amide. *J Chem Sci.* 2014;126(5):1363-7.
- [9] Chun NH, Lee MJ, Song GH, Chang KY, Kim CS, Choi GJ. Combined anti-solvent and cooling method of manufacturing indomethacin-saccharin (IMC-SAC) co-crystal powders. *J Cryst Growth.* 2014;408:112-8.
- [10] Varma A, Laxmi P, Pai A, Pai G, Vasantharaju SG, Sathyanarayana MB. Designing of stable co-crystals of zoledronic acid using suitable coformers. *Chem Pharm Bull.* 2019;67(8):816-23.
- [11] Setyawan D, Jovita RO, Iqbal M, Paramanandana A, Yusuf H, Lestari MLAD. Co-crystallization of quercetin and malonic acid using solvent-drop grinding method. *Trop J Pharm Res.* 2018;17(6):997-1002.
- [12] Braga D, Maini L, Grepioni F. Mechanochemical preparation of co-crystals. *Chem Soc Rev.* 2013;42(18).
- [13] Gozali D, Bahti HH, Soewandhi SN. Pembentukan Kokristal Antara Kalsium Atorvastatin dengan Isonikotinamid dan Karakterisasinya. *Jurnal Sains Mater Indonesia.* 2012.
- [14] Octavia MD, Zaini E, Halim A. Karakterisasi Kompleks Inklusi Simvastatin- β -Siklodekstrin yang Dibuat dengan Metoda Kneading Artikel Penelitian. *Jurnal Farmasi Indonesia.* 2015.
- [15] Hidayati N, Murrukmihadi M. Karakterisasi Kompleks Inklusi Ketoprofen- β - Siklodekstrin Dengan Analisis FTIR Dan DSC. *Cerata.* 2018;9(1):1-7.
- [16] Nursyamsu I. Pembentukan, Karakterisasi, dan Uji Disolusi Kokristal Piroxicam Menggunakan Asam Tartrat sebagai Koformer. *Skripsi.* 2017.
- [17] Balfas RF, Nanda MD. Uji Waktu Alir Dan Uji Kompresibilitas Granul Pati Kentang Dengan Metode Granulasi Basah. *Syntax Idea.* 2019;01(5):58-63.
- [18] Gracesella C, Sopyan I. Ko-Kristal Di Bidang Farmasi: Review Jurnal. *Farmaka.* 2016;14(1):63-79.
- [19] Mudjahid M. Pengaruh Koformer Asam Suksinat dan Asam Tartrat Terhadap Karakteristik Fisika-Kimia Ko-Kristal Ketoprofen. *J Chem Inf Model.* 2018;01(01):1689-99.
- [20] Gao H, Wei J, Jie L, Gazi H, Lei X, Xiang K, Teng C. Synthesis and Characterization of a New Co-Crystal Explosive with High Energy and Good Sensitivity. *J Energ Mater.* 2017;35(4):490-8.
- [21] Purba PO, Sari R, Fahrurroji A. Formulasi Sediaan Tablet Kunyah Ekstrak Etanol Daun Sambiloto (*Andrograpis paniculata* Ness.). *Pharmacy.* 2014;pp. 1-17.
- [22] Arulkumaran KS, Padmapreetha J. Enhancement of Solubility of Ezetimibe by Liquisolid Technique. *Int J of Pharm Chem and Analysis.* 2014;1(1):14-38.