

SOLUBILITY MODIFICATION OF PIROXICAM: A REVIEW

Ayudyah Islami, Iyan Sopyan, Dolih Gozali, Hairunnisa

Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung-Sumedang KM.21, Hegarmanah, Kec. Jatinangor, Sumedang,
Jawa Barat

Corresponding author: Ayudyah Islami (ayudyahislami@gmail.com)

ARTICLE HISTORY

| Received: 17 December 2019

| Revised: 21 January 2020

| Accepted: 29 Januari 2020

Abstract

Piroxicam, belong to NSAIDs, is used to reduce pain in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Its half-life is 24 to 48 hours. Based on the Biopharmaceutical Classification System (BCS), piroxicam is included in class II which has low water solubility, melting point of 190-200°C, log P of 3.06, pKa of 6.3, and Vd of 0.14 L / kg. The solubility of piroxicam is determined by the degree of ionization. When pH is obtained through pKa, there is an increase in solubility and dissolution. Therefore, the modification of piroxicam with solid dispersion and crystallization techniques is expected to increase the solubility of piroxicam and facilitate the formulation of piroxicam into an effective dosage form. However, each modification has advantages and disadvantages that could become consideration in designing piroxicam into a dosage form.

Key words: solid dispersion, cocrystal, piroxicam, solubility, dissolution

REVIEW MODIFIKASI KELARUTAN PIROKSIKAM

Abstrak

Piroksikam, merupakan golongan NSAID, digunakan pada rheumatoid arthritis dan osteoarthritis untuk mengurangi rasa sakit. Waktu paruh piroksikam adalah 24 hingga 48 jam. Berdasarkan Biopharmaceutical Classification System (BCS), piroksikam termasuk dalam kelas II yang memiliki kelarutan air rendah, titik lelehnya 190-200°C, nilai log P 3,06, nilai pKa 6,3, dan Vd 0,14 L / kg. Kelarutan piroksikam ditentukan oleh derajat ionisasi. Ketika pH diperoleh melalui pKa, terjadi peningkatan kelarutan dan disolusi. Oleh karena itu, modifikasi piroksikam dengan dispersi padat dan teknik kristalisasi diharapkan dapat meningkatkan kelarutan piroksikam dan memfasilitasi formulasi piroksikam menjadi bentuk sediaan yang efektif. Namun, setiap modifikasi memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing yang dapat menjadi bahan pertimbangan ketika merancang piroksikam menjadi bentuk sediaan.

Kata kunci: kokristal, dispersi padat, piroksikam, kelarutan, disolusi

Pendahuluan

Piroksikam, merupakan obat golongan NSAID yang banyak digunakan dalam rheumatoid arthritis dan osteoarthritis untuk mengurangi rasa sakit. Obat ini cepat diserap pada pemberian oral. Piroksikam bekerja dengan mengurangi hormon yang menyebabkan peradangan dan rasa sakit di tubuh. Piroksikam digunakan untuk mengurangi rasa sakit, peradangan, dan kekakuan yang disebabkan oleh rheumatoid arthritis dan osteoarthritis. Penggunaan pada orang dewasa dengan dosis yang disarankan 20 mg setiap hari. Piroksikam memiliki waktu paruh yang panjang (24 hingga 48 jam). Piroksikam termasuk BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II, yang memiliki karakteristik kelarutan air rendah, permeabilitas tinggi di usus yang mempengaruhi proses penyerapan dan laju disolusi. Piroksikam berbentuk serbuk, hampir putih atau coklat muda atau kuning muda, sangat larut dalam air, asam encer dan sebagian besar pelarut organik; sedikit larut dalam etanol dan dalam larutan alkali. Sifat piroksikam yang memiliki kelarutan yang rendah mungkin dipengaruhi oleh titik lelehnya yang tinggi (190-200°C), nilai log P 3,06, dan nilai pKa 6,3 serta volume distribusi 0,14 L / kg.^{1,2,3}

Piroksikam diekskresikan dalam urin dua kali lebih banyak daripada di feses. Sekitar 5% dari dosis piroksikam langsung diekskresikan tanpa mengalami biotransformasi. Namun, sebagian besar ekskresi piroksikam terjadi di organ hati. Piroksikam juga dapat diekskresikan melalui ASI. Piroksikam bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase sehingga termasuk ke dalam zat antiinflamasi nonsteroid (AINS) dan digunakan untuk gangguan muskuloskeletal, dismenore, dan nyeri pasca operasi. Efek antiinflamasi piroksikam dapat dihasilkan dari inhibisi siklooksigenase yang reversible, yang mengarah ke penghambatan sintesis prostaglandin perifer. Prostaglandin diproduksi oleh enzim yang disebut COX-1. Piroksikam menghambat enzim COX-1 sehingga mengakibatkan gangguan produksi prostaglandin.

Kelarutan piroksikam ditentukan oleh tingkat ionisasi ketika pH larutan mendekati pKa, terlihat adanya peningkatan kelarutan dan disolusi. Kedua bentuk piroksikam (piroksikam monohidrat dan anhidrat) memiliki kelarutan rendah dalam akuades (pH 5,6). Kelarutan tertinggi diamati dalam larutan buffer fosfat dengan pH 7,2 dan kedua bentuk menunjukkan nilai kelarutan sedang dalam larutan buffer HCl / KCl dengan pH 1,2. Jika pengujian dilakukan dengan melihat transformasi fase yang disebabkan oleh pelarut dari perubahan piroksikam anhidrat menjadi piroksikam monohidrat, maka kelarutan yang diukur adalah kelarutan piroksikam monohidrat. Waktu untuk mencapai kelarutan maksimum bervariasi antara dua bentuk. Piroksikam monohidrat mencapai nilai kelarutan maksimum lebih dulu dibandingkan dengan piroksikam anhidrat. Misalnya, pada pH 5,6 piroksikam monohidrat kelarutan maksimum dicapai dalam 100 menit, sedangkan kelarutan maksimum untuk piroksikam anhidrat dicapai dalam 150 menit.⁴

Diketahui bahwa piroksikam memiliki tiga bentuk polimorf, yaitu bentuk I, II, dan III, dan ada juga bentuk monohidrat. Bentuk kubik I adalah polimorf paling stabil ketika diberi tekanan termal dan mekanis.⁵ Piroksikam anhidrat adalah kristal tidak berwarna yang mengandung molekul netral, sedangkan bentuk monohidrat berwarna kuning yang merupakan ion zwitter. Bentuk anhidrat I dan II memiliki struktur intramolekul yang sama tetapi interaksi ikatan intra-hidrogen dan intermolekul berbeda. Bentuk I mengandung dimer piroksikam yang terhubung melalui ikatan hidrogen, sedangkan bentuk II terdiri dari molekul yang tersusun dalam rantai tertentu.⁶

Evaluasi telah dilakukan untuk melihat profil farmakokinetik piroksikam dalam satu jam pertama dari rute oral dan sublingual ke 16 sukarelawan pria sehat. Analisis parameter pertama dalam uji farmakokinetik menegaskan bahwa pemberian piroksikam sublingual di hari berikutnya dengan rute oral menunjukkan tingkat

penyerapan piroksikam lebih cepat daripada dengan kapsul oral. Rata-rata konsentrasi piroksikam 4,3 kali lipat lebih besar dalam plasma dicapai dalam waktu 30 menit setelah pemberian rute sublingual. Selain itu, AUC dari dua formulasi menunjukkan tingkat bioavailabilitas yang sama. Hasil serupa diperoleh dengan kompleks inklusi piroksikam menunjukkan kenaikan tingkat penyerapan piroksikam, karakteristik farmakokinetik lainnya tetap tidak berubah. Singkatnya, meskipun keduanya memiliki bioavailabilitas yang serupa, kelarutan piroksikam yang diberikan sebagai tablet sublingual memberikan tingkat penyerapan yang jauh lebih cepat selama jam-jam pertama setelah pemberian kapsul. Absorpsi yang lebih cepat memberikan keuntungan lain untuk obat-obat anti nyeri.⁷

Piroksikam banyak beredar di pasaran dalam berbagai bentuk sediaan. Tetapi yang sering dikonsumsi oleh orang-orang dalam bentuk oral. Dengan sifat fisik dan kimia yang dimiliki piroksikam dengan kelarutan yang rendah, perlu dipikirkan untuk melakukan modifikasi pada piroksikam agar dapat memberikan efek maksimal untuk mencapai tujuan terapi. Penggunaan piroksikam secara oral masih tidak efektif dalam mencapai efek terapeutik. Karena hasil uji disolusi yang kecil masih menyisakan banyak zat yang tidak larut dan harus dikeluarkan melalui hati yang menyebabkan hati bekerja lebih keras.

Beberapa modifikasi yang telah dilakukan dalam pengembangan piroksikam adalah perubahan bentuk menjadi dispersi padat dan kristal dengan tujuan meningkatkan kelarutan untuk mencapai efek maksimum dengan ketersediaan hayati yang tinggi. Sejauh ini, modifikasi telah dibuat hanya dengan menambahkan beberapa eksipien yang dapat meningkatkan kelarutan, misalnya dengan menambahkan surfaktan, tetapi itu juga belum terasa efektif dalam formulasi karena juga membutuhkan sejumlah besar bahan.⁸

Modifikasi terhadap perubahan bentuk piroksikam murni menjadi dispersi padat dan kokristal diharapkan meningkatkan kelarutan piroksikam dan membuatnya lebih mudah untuk diformulasikan menjadi bentuk sediaan yang akan memberikan efek terapi yang efektif pada pasien yang menggunakan piroksikam. Namun, masing-masing modifikasi ini memiliki kelebihan dan kekurangan yang dapat dipertimbangkan ketika akan membuat piroksikam menjadi suatu sediaan. Tujuan dari review artikel ini adalah untuk memahami teknik modifikasi mana yang meningkatkan kelarutan piroksikam yang lebih baik.

Dispersi Padat

Keuntungan Dispersi Padat

1. Penurunan ukuran partikel: ukuran partikel yang kecil berdampak kepada luas permukaan yang makin meningkat sehingga diperoleh laju disintegrasi yang tinggi. Hal tersebut pada akhirnya menyebabkan peningkatan bioavailabilitas obat.
2. Meningkatkan keterbasahan: keterbasahan dapat meningkat melalui metode dispersi padat. Telah direkomendasikan bahwa adanya partikel pada media disolusi sebagai entitas yang terpisah dapat mengurangi adanya agregasi. Selain itu, banyak pembawa yang telah digunakan untuk dispersi padat yang memiliki sifat sebagai pembasah. Oleh karena itu dengan meningkatkan pembasahan maka aglomerasi dapat menurun dan luas permukaan meningkat
3. Porositas lebih tinggi: peningkatan porositas bergantung pada sifat pembawa. Singkatnya, dispersi padat dengan polimer yang berbentuk linier menghasilkan partikel yang lebih besar dan berpori banyak dibandingkan dengan polimer yang berbentuk retikuler, sehingga hal ini menyebabkan laju disolusi yang lebih tinggi.
4. Obat-obatan dalam keadaan amorf: obat-obat yang kelarutannya rendah dalam air cenderung berbentuk kristal, sehingga saat dalam keadaan amorfnya obat tersebut akan memiliki kelarutan yang tinggi. Hal ini dikarenakan obat dalam keadaan amorf tidak memerlukan energi untuk memutuskan kisi kristal selama

proses disolusi. Dalam dispersi padat, obat berada pada keadaan larutan supersaturasi sehingga dapat dispekulasikan bahwa jika obat mengalami presipitasi maka ia berada pada bentuk metastabil dimana memiliki kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan bentuk stabilnya.

Kekurangan dispersi padat

1. Tidak digunakan secara luas, karena ada kemungkinan bahwa di tahap persiapan (tekanan mekanik) atau kapasitas (suhu dan dorongan kelembaban) bentuk amorf dapat mengalami kristalisasi.
2. Dampak kelembaban pada kapasitas obat-obatan amorf juga merupakan masalah kritis, karena dapat meningkatkan mobilitas obat dan memicu kristalisasi.
3. Sebagian besar polimer yang digunakan dalam dispersi padat dapat menyerap uap air, yang dapat mengakibatkan pemisahan fasa, pertumbuhan kristal atau konversi dari amorf ke keadaan kristal atau dari bentuk kristal metastabil ke struktur yang lebih stabil selama penyimpanan. Ini dapat menyebabkan penurunan tingkat kelarutan dan disolusi. Oleh karena itu, eksploitasi potensi penuh padatan amorf membutuhkan stabilisasi dalam keadaan solid, serta selama kinerja *in vivo*.
4. Sulit untuk dilakukan scale up untuk utilitas manufaktur.
5. Metode pembuatan yang mahal.
6. Reprodusibilitas karakteristik fisikokimia.
7. Sulit dalam formulasi bentuk sediaan.
8. Kestabilan obat

Tabel I. Metode pembuatan dispersi padat^{9,10}

Metode	Deskripsi	Keuntungan	Kekurangan
Fusi	Metode peleburan adalah pembuatan campuran fisik suatu obat dan pembawa yang dipanaskan langsung sampai meleleh. Campuran yang meleleh kemudian dipadatkan dengan cepat dalam penangas es dengan pengadukan yang kuat.	Sederhana dan Ekonomis	- Hanya digunakan saat obat dan matriks kompatibel dan bercampur dengan baik saat dipanaskan - API dan polimer tidak akan bercampur saat proses pendinginan
Pelarutan	Langkah pertama dalam metode pelarut adalah membuat larutan yang mengandung bahan matriks dan obat kemudian setelah terdisolusi pelarut diuapkan hingga menghasilkan pembentukan dispersi padat. Pencampuran pada tingkatan molekuler lebih baik karena dapat	Dekomposisi termal dari obat atau pembawa dapat dihindari karena memerlukan suhu yang relatif rendah untuk penguapan pelarut organik	Sulit untuk mencampur obat dan matriks dalam satu larutan ketika memiliki perbedaan dalam polaritas.

	memberikan performa disolusi yang lebih baik		
Ekstrusi panas	Hot-melt extrusion (HME) terdiri dari ekstrusi dengan kecepatan rotasi tinggi dari obat dan pembawa, yang sebelumnya dicampur pada suhu leleh, untuk periode waktu yang singkat. Dispersi padat dengan metode ini terdiri dari bahan aktif dan bahan pembawa, dan disiapkan dengan ekstrusi tahap panas menggunakan twin ekstruder yang berputar secara bersamaan.	Dapat digunakan untuk obat yang termolabil karena proses pemanasan yang singkat	- Gaya geser tinggi dapat menghasilkan suhu yang tinggi dalam ekstruder sehingga dapat menimbulkan masalah untuk bahan yang peka terhadap panas - Ketidakmampuan obat dan matriks untuk bercampur
Teknik Liofilisasi (<i>Freeze-drying</i>)	Liofilisasi adalah proses di mana obat dan pembawa dilarutkan bersama dalam pelarut, dibekukan dan disublimasikan untuk mendapatkan dispersi molekuler terliofilisasi.	Obat tidak mengalami pemanasan selama pembentukan dispersi padat	- Peralatan yang mahal - Proses lebih rumit dan waktu lebih lama - Diperlukan pelarut yang steril untuk rekonstitusi
<i>Super Critical Fluid</i>	Teknik <i>antisolvent</i> fluida superkritis, karbon dioksida digunakan sebagai <i>antisolvent</i> untuk zat terlarut tetapi sebagai pelarut organik. Partikel dapat direkristalisasi pada ukuran yang sangat kecil.	- Partikel dapat direkristalisasi pada ukuran yang sangat kecil -Memungkinkan mikronisasi partikel obat dalam rentang ukuran partikel yang kecil hingga tingkat sub-mikron	- Proses <i>scale up</i> sulit - Waktu lama - Hasil sedikit
Penggunaan Surfaktan	Menurunkan tegangan permukaan, menurunkan hidrofobisitas dan meningkatkan kelarutan	Adsorpsi surfaktan pada permukaan padat dapat memodifikasi hidrofobisitasnya, muatan permukaan, dan sifat-sifat lainnya yang mengatur proses antar muka seperti flokulasi / dispersi, pembasahan, pelarutan,	Biaya yang mahal

		detergensi dan penghambatan korosi	
<i>Kneading</i>	Zat aktif yang hidrofobik dan pembawa yang hidrofilik dimasukkan kedalam mortar dan dicampur dengan menggunakan sejumlah pelarut hingga terbentuk pasta kemudian dikeringkan pada suhu dan waktu tertentu dan di ayak	Metode yang cukup sederhana	Tidak tepat untuk senyawa yang mudah teroksidasi

Dispersi Padat Piroksikam

Dalam ulasan ini, digunakan beberapa jurnal yang membahas tentang metode yang dilakukan untuk mendapatkan kelarutan dan disolusi obat yang tinggi menggunakan metode dispersi padat. Jurnal yang digunakan adalah tentang dispersi padat piroksikam menggunakan polimer pluronik F-98 (poloxamer 288) dan menggunakan beberapa metode yaitu dispersi padat (SD) termasuk metode pelarut (SM), metode peleburan (MM), metode peleburan-pelarut (MSM), metode Kneading (KM), metode co-grinding (GM), Instrumentasi meliputi spektrofotometri inframerah (IR), bubuk difraksi sinar-X (XRD), kalorimetri pemindaian diferensial (DSC), pemindaian mikroskop elektron, studi pelarutan dan kelarutan studi.¹¹

Hasilnya adalah dispersi padat PXM dalam pluronik F-98 dapat disiapkan dengan metode yang berbeda. PXM di SD memiliki tingkat disolusi yang lebih tinggi daripada kristal obat. Metode peleburan dan metode pengadukan, yang memberikan laju disolusi tertinggi, memberikan hasil yang sebanding. Karakterisasi fisikokimia oleh IR, XRD, DSC dan studi SEM mengungkapkan bahwa interaksi antara obat dan kopolimer tidak dapat dianggap sebagai faktor yang berkontribusi pada tingkat disolusi PXM yang lebih tinggi. Peningkatan keterbasahan, pengurangan kristalinitas dan peningkatan kelarutan dapat berkontribusi dalam peningkatan laju disolusi.¹¹

Kokristalisasi

Pendekatan untuk meningkatkan kelarutan melalui metode kristal tidak seperti metode membuat garam yang memerlukan bentuk obat terionisasi, karena dapat dibuat untuk molekul yang tidak dapat diionisasi. Selain itu, koformer yang digunakan juga terbatas pada bahan-bahan yang telah terbukti aman (umumnya dikenal sebagai GRAS; Generally Recognized as Safe) dan memiliki gugus fungsi yang dapat berikatan non-kovalen. Kokristal dapat diklasifikasikan kembali ke dalam sistem kristal garam, kokristal ionik, dan kokristal zwitterion. Pendekatan ini bertujuan untuk menggabungkan sifat unik dari garam dan zat aktif dalam satu entitas untuk menghasilkan efek sinergis. Meskipun tidak banyak produk kokristal yang dipasarkan, prospek kristal ini sangat menjanjikan.¹²

Kokristalisasi dapat mengubah sifat fisikokimia aktif dari bahan-bahan farmasi seperti laju disolusi, kelarutan intrinsik, titik lebur, higroskopisitas, kompresibilitas, kerapatan curah, dan kerapuhan.¹³

Sejarah kristalisasi dimulai ketika Friederich Wohler pada tahun 1844 mencampurkan kuinon bersama dengan hidrokuinon untuk mendapatkan

quinhidron, yang memiliki karakteristik ikatan hidrogen antara gugus fenol hidrokuinon dan gugus keton pada kuinon.^{12,14}

Ada tiga tahap yang diperlukan untuk merancang kristal, yaitu pemilihan koformer, analisis komputasi, dan karakterisasi kristal.¹⁵

Gugus fungsional yang paling umum ditemukan pada kokristal adalah asam karboksilat, amida, dan alkohol, karena ketiga gugus fungsional ini dapat dengan mudah membentuk ikatan hidrogen. Di antara ikatan non-kovalen (ikatan hidrogen, gaya van der Waals, π -stacking, dan interaksi elektrostatik), ikatan hidrogen adalah ikatan yang paling umum di API dan koformer.^{15,16} Aturan umum untuk ikatan hidrogen adalah (1) semua donor proton dan akseptor digunakan dalam ikatan hidrogen, (2) jika ada ikatan hidrogen intramolekul cincin beranggota enam, ikatan hidrogen antar molekul cenderung terbentuk, (3) donor dan akseptor proton yang tersisa setelah pembentukan ikatan hidrogen intramolekul akan membentuk ikatan hidrogen antar molekul satu sama lain.¹⁵

Rancangan kristal melibatkan pembentukan supramolekul heterosinton dari kelompok fungsional tertentu seperti asam karboksilat - nitrogen aromatik, asam karboksilat - amida, dan alkohol - piridin yang berikatan secara non-kovalen. Selain itu, kristalin juga dapat dibentuk melalui supramolekul homosinton melalui ikatan non-kovalen antara sinton amida karboksilat dan asam karboksilat.¹³

Ada beberapa aturan untuk mengkarakterisasi pembentukan kokristal berdasarkan termogram. Pertama, peleburan campuran fisik menghasilkan dua puncak yang sesuai dengan campuran eutektik dan peleburan kokristal (suhu mereka berbeda dari suhu leleh komponen individu). Kedua, peleburan eutektik (puncak pertama) diikuti oleh efek-efek eksotermik kecil.¹⁷

Bavishi dan Borkharia¹⁵ menyatakan bahwa keuntungan dari kokristal adalah:

- (i) Hanya membutuhkan lebih sedikit energi untuk membentuk ikatan hidrogen antara koformer dan API, tanpa mengganggu ikatan kovalen;
- (ii) Kompatibel untuk semua jenis molekul API (terionisasi lemah atau tidak terionisasi);
- (iii) Kokristal biasanya stabil dan memiliki bentuk kristal;
- (iv) Adanya banyak molekul yang potensial yaitu, seperti zat tambahan makanan, pengawet, eksipien farmasi, dan atau API; dan
- (v) Sifat fisikokimia dan farmakokinetik ditingkatkan tanpa mengganggu aktivitas farmakologisnya

Metode Pembuatan Kokristal

Fucke *et al* (2012) membandingkan metode kokristalisasi dari piroksikam. Dua puluh asam molekuler kecil dipilih untuk penapisan kristal bersama yang menerapkan enam metode kristalisasi yang berbeda (peleburan bersama, penguapan, pendinginan cepat dan lambat, presipitasi dan penggilingan pelarut) dan lima pelarut berbeda (etanol, aseton, asetonitril, tetrahidrofuran, dan kloroform). Dari 40 percobaan kristalisasi lelehan yang dilakukan, 26 menghasilkan produk kristal, 24 diantaranya diidentifikasi merupakan ko-kristal dengan total 23 bentuk ko-kristal yang berbeda. Dari 20 campuran monomolar yang diselidiki, 12 sistem dapat dikristalisasi. Delapan kasus menghasilkan hanya satu bentuk ko-kristal murni sedangkan dalam empat kasus campuran ko-kristal dengan reaktan serta beberapa ko-kristal diperoleh. Asam fenilsuksinat, asam fumarat, asam hidrokafeat, dan asam propionat 3- (4-hidroksifenil) tidak menghasilkan produk kristal, mungkin karena dekomposisi yang kuat dari salah satu atau kedua komponen selama peleburan.¹⁸

Dari 400 larutan percobaan yang dilakukan, hanya 152 yang menghasilkan produk kristal (ko-kristal atau reaktan), dimana 77 diperoleh dengan penguapan, 13 dengan pendinginan cepat, 26 dengan pendinginan lambat dan 36 oleh presipitasi. Penguapan menunjukkan jumlah produk kristal tertinggi, tetapi sekitar sepertiga

adalah campuran biner dan terner dari berbagai bentuk kristal (26 dari 77 percobaan). Namun, 29 percobaan menghasilkan kristal bersama dengan 22 spesies kristal bersama yang 15 di antaranya tidak diperoleh dengan kristalisasi leleh.¹⁸

Eksperimen co-grinding dilaksanakan dengan menggunakan pelarut yang sama dengan percobaan larutan (etanol, aseton, asetonitril, THF, dan kloroform). Lima sistem (asam azelaic, asam sebacic, asam 3- (4-hydroxyphenyl) propionat, asam fenilsuksinat, dan asam tereftalat) tidak berubah menjadi kokristal dengan pelarut apa pun.¹⁸

Kristalisasi dari lelehan memberikan hasil yang baik dari sampel kristal meskipun bercampur dengan bahan amorf, dan prosedur ini menghasilkan rasio kristalinitas yang tinggi terhadap jumlah percobaan. Dengan demikian penggilangan pelarut, penguapan dan kristalisasi leleh dapat dinilai sebagai metode yang paling berhasil untuk skrining kristal dan menghasilkan inti kristal yang dapat digunakan dalam proses kristalisasi yang lebih besar. Oleh karena itu, disimpulkan bahwa kristalisasi leleh menghasilkan kokristal dengan persentase tertinggi (88%) menunjukkan bahwa metode ini tidak boleh dihilangkan dalam skrining kokristal, khususnya, jika senyawa tersebut stabil secara termal dan mengkristal dari leburan. Solvent drop grinding adalah salah satu metode yang paling sukses, dengan 66% insidensi pembentukan ko-kristal, dan keuntungannya salah satunya adalah mudah dilakukan. Tingkat keberhasilan kristalisasi dengan teknik pelarutan di bawah 50% dan dengan demikian metode ini kurang menguntungkan untuk sistem khusus ini.¹⁸

Studi ini menunjukkan bahwa etanol, meskipun menunjukkan kelarutan yang wajar untuk piroksikam dan koformer, tidak menghasilkan jumlah produk kristal yang diharapkan. Penjelasan untuk perilaku ini mungkin bahwa etanol, pada kenyataannya, menunjukkan kelarutan yang terlalu tinggi, sehingga tidak mencapai keadaan supersaturasi dan kristalisasi tidak dapat dicapai. Oleh karena itu penting dalam skrining kokristal untuk memilih pelarut yang menunjukkan kelarutan yang sama untuk kedua reaktan dan kemungkinan kelarutan yang lebih rendah untuk kokristal.¹⁸

Penggunaan kloroform dalam proses skrining menghasilkan persentase yang sangat tinggi dari kokristal, yang beberapa di antaranya tidak dapat dikristalisasi dengan menggunakan kombinasi metode pelarut lainnya. Ini menunjukkan pentingnya menggunakan berbagai pelarut termasuk yang menunjukkan kelarutan yang lebih rendah untuk reaktan. Lebih lanjut, kloroform terbukti sebagai pelarut yang sangat baik untuk solvent drop grinding karena titik didih yang rendah dan tekanan uap yang tinggi dan dengan demikian dapat menguap secara cepat dari produk kristalisasi. Kemampuan ini, bagaimanapun, memiliki efek yang tidak diinginkan: ketika pelarut menguap, sampel dingin dan menyebabkan kelembaban mengembun ke produk. Hal ini dapat menyebabkan pembentukan hidrat yang tidak diinginkan, terutama ketika berhadapan dengan senyawa pembentuk hidrat yang sangat stabil.¹⁸

Hanya dua asam, asam propionat 3- (4-hidroksifenil), dan asam tereftalat yang tidak dapat dikristalisasi secara bersamaan dalam penelitian ini. Asam 3- (4-hidroksifenil) propionat adalah analog struktural asam 4-hidroksibenzoat, yang ditemukan bahwa hanya satu struktur kristal yang mengandung 3- (4-hidroksifenil) - asam propionat, dan itu adalah bentuk kristal tidak murni dari asam murni. Kemungkinan interaksi antara piroksikam dan asam terlalu lemah untuk mengatasi gaya tarik kristalisasi homomerik dalam asam.^{19,20}

Tabel II Metode pembuatan kokristal

Metode	Deskripsi	Keuntungan	Kerugian
<i>Hot Melt Extrusion (HME)</i>	Bahan-bahan diputar dalam <i>rotating screw</i> pada suhu tinggi melalui cetakan ke dalam produk yang bentuknya seragam. Pertama kali diperkenalkan oleh Medina et al, dengan memproduksi kokristal kafein-AMG517. Ekstrusi menawarkan pencampuran yang sangat intensif, pencukuran, dan pengemasan bahan tertutup yang meningkatkan kontak permukaan antara campuran obat-koformer yang mengarah pada pembentukan kokristal tanpa menggunakan pelarut ¹³	<ul style="list-style-type: none"> - Mengurangi biaya produksi - Mengurangi limbah - Meningkatkan efisiensi peralatan¹³ 	Diperlukan lebih banyak penelitian untuk memahami mekanisme pembentukan kokristal yang tepat ¹³
<i>Mechanochemical grinding, dry grinding, solid-state grinding</i>	Kokristal terbentuk melalui reaksi mekanokimia, yaitu respons kimia yang dipicu sepenuhnya oleh kekuatan mekanik ¹³	<ul style="list-style-type: none"> - Ramah lingkungan karena tidak adanya pelarut - Prosesnya tidak tergantung suhu - Memiliki periode reaksi yang relatif singkat¹³ 	Metode ini masih kurang umum daripada metode yang menggunakan larutan ¹³
<i>Liquid-assisted grinding</i>	Dimediasi oleh fase cair, larutan murni sebagai katalis dan habis selama proses kristalisasi ¹³	<ul style="list-style-type: none"> - Hemat biaya - Hanya diperlukan beberapa tetes pelarut - Metode yang efektif untuk mencapai kontrol polimorfik kokristal yang baik - Efisiensi lebih tinggi dan kontrol sifat-sifat kokristal^{13,21} 	<ul style="list-style-type: none"> - Berbahaya bagi lingkungan - Sulit untuk dilakukan <i>scale up</i>²¹
<i>Slurry</i>	Dalam metode ini, ketika API dan koformer melakukan kontak dengan pelarut, mereka larut secara terpisah, sesuai dengan kelarutannya. Setelah nukleasi dan pertumbuhan kokristal, konsentrasi tiap	<ul style="list-style-type: none"> - Metodologi dan peralatan sederhana - Senyawa tunggal pencegahan kristal 	<ul style="list-style-type: none"> - Berbahaya bagi lingkungan - Sulit untuk dilakukan <i>scale up</i>²¹

Metode	Deskripsi	Keuntungan	Kerugian
	komponen dalam larutan menurun, yang mengarah pada kondisi <i>undersaturation</i> . Hal tersebut menyebabkan pelarutan senyawa secara bertahap pembubaran senyawa bertahap hingga terjadi kokristalisasi ¹⁹	- Efektif dalam skrining dan skala laboratorium ²¹	
<i>High shear granulation</i>	<i>High shear granulation</i> (HSG) adalah proses pembesaran ukuran partikel, yang biasanya digunakan dalam industri farmasi dengan tujuan untuk meningkatkan <i>flowability</i> , meningkatkan keseragaman dalam distribusi obat, mencegah pemisahan, dll. Dalam HSG, cairan ditambahkan ke partikel bubuk yang diaduk, mengikat mereka bersama-sama dengan menggabungkan kekuatan kapiler dan kental. Setelah itu, butiran yang diperoleh dikeringkan, dalam langkah pengeringan, dan ikatan yang lebih permanen dibuat ²²	Memfasilitasi pemrosesan hilir ²¹	- Proses yang kompleks - Tidak sesuai untuk obat termolabil - Pembentukan solvat - jumlah studi terbatas ²¹
<i>Spray drying</i>	<i>Spray drying</i> adalah teknik yang banyak digunakan dalam industri farmasi untuk rekayasa partikel dan memiliki karakteristik yang benar untuk menghasilkan kristal-kristal dalam skala besar dengan sifat-sifat yang ditingkatkan dalam hal kemurnian, ukuran partikel, morfologi dan kepadatan ²³ Pada fase pertama <i>spray dry</i> , yaitu fase atomisasi, cairan didispersikan dalam gas pengering membentuk kabut <i>droplet</i> dengan ukuran partikel yang kecil. Setelah itu, tetesan yang terbentuk dan gas pengering berinteraksi pada suhu yang memadai selama fase pengeringan. Pada fase ini, pelarut diuapkan dan	- Proses langkah tunggal - Proses berkelanjutan - Mudah untuk dilakukan <i>scale up</i> - Mencegah pembentukan kristal senyawa tunggal ²¹	Berbahaya bagi lingkungan ²¹

Metode	Deskripsi	Keuntungan	Kerugian
	produk padatan dipisahkan dari gas pengering ^{24,25}		
<i>Antisolvent cocrystallization</i>	Kokristalisasi oleh penambahan <i>antisolvent</i> memanfaatkan pengurangan kelarutan kokristal karena penambahan <i>antisolvent</i> menyebabkan keadaan supersaturasi dan pembentukan kokristal. Beberapa contoh campuran pelarut / anti-pelarut yang digunakan untuk menghasilkan kristal adalah etanol / air, etanol / asetonitril dan etanol / etil asetat ^{26,27}	<ul style="list-style-type: none"> - Kokristal dengan kemurnian tinggi - Kontrol tinggi sifat kokristal (penggunaan pelarut yang berbeda dan campuran) - Dilakukan pada suhu kamar²¹ 	<ul style="list-style-type: none"> - Hasil rendah - Beberapa langkah - Beberapa persyaratan tentang pelarut - Berbahaya bagi lingkungan - Sulit untuk ditingkatkan²¹
<i>Supercritical carbon dioxide</i>	Teknologi SCF didasarkan pada tiga sifat esensial dari cairan superkritis yang dapat dieksplorasi untuk mencapai karakteristik kokristal yang telah ditentukan. Ketika gas, misalnya, Karbon dioksida (CO ₂), dikompresi dan dipanaskan hingga titik kritis, ia memiliki bubuk pelarut suatu cairan dan difusivitas gas, artinya gas itu memiliki sifat baik cairan maupun gas ²⁸	<ul style="list-style-type: none"> - Fleksibilitas pada peran SCF - Proses langkah tunggal - Menghindari pembentukan pelarut / hidrat²¹ 	<ul style="list-style-type: none"> - Berbahaya bagi lingkungan - Beberapa persyaratan tentang pelarut - Senyawa tunggal pembentukan kristal²¹
<i>Freeze drying</i>	<i>Freeze drying</i> adalah teknik yang biasanya digunakan untuk menghasilkan zat amorf, tetapi juga berlaku untuk produksi kokristal. Pertama, jumlah yang sama dari senyawa dilarutkan dalam pelarut yang sesuai. Pemilihan pelarut dibuat sesuai dengan resistansi kimia instrumen dan kapasitas untuk melarutkan API dan koformer. Larutannya dibekukan secara cepat kemudian di vakum sehingga mengurangi tekanan sistem sekitarnya, menyebabkan sublimasi pelarut. Serbuk dengan densitas rendah terbentuk, umumnya dalam bentuk amorf. Jika suhu transisi gelas produk di bawah suhu	<ul style="list-style-type: none"> - Proses langkah tunggal - Proses berkelanjutan - Mudah terukur - Senyawa tunggal pencegahan kristal²¹ 	<ul style="list-style-type: none"> - Berbahaya bagi lingkungan²¹

Metode	Deskripsi	Keuntungan	Kerugian
	kamar, bentuk amorf dapat kristalisasi ²⁹		

Kokristal Piroksikam

Emami *et al* (2018) mengevaluasi kelarutan piroksikam (PRX) dengan teknik kokristalisasi menggunakan resorsinol (RES), metilparaben (MPB), *vanillin* (VAN), dan asam suksinat (SUC) sebagai coformer. Kokristal dibuat dengan metode *liquid assisted grinding* dan *slurry*. Studi kelarutan yang jelas dilakukan pada pH 1,2 yang menggambarkan bahwa PRX-RES dan PRX-MPB pada awalnya terlarut lebih cepat dan mencapai keadaan keseimbangan dalam waktu sekitar 60 menit. Perilaku kokristal ini mungkin mendukung penyerapan obat secara cepat di usus. Di sisi lain, disolusi PRX, PRX monohidrat, dan PRX-SUC terjadi perlahan dan konsentrasi maksimum tercapai hanya setelah 8 jam.³⁰

Hasil kelarutan jelas mengungkapkan bahwa kokristalisasi mempercepat transformasi fase PRX ke PRX monohydrate dengan meningkatkan disolusi awal PRX atau dengan meningkatkan laju nukleasi bentuk hidrat (4,30). PRX memiliki kelarutan tertinggi, sementara PRX monohydrate memiliki nilai kelarutan terendah. Di antara kokristal yang diteliti, kelarutan PRX-RES lebih tinggi dari PRX-MPB dan PRX-SUC. Bertentangan dengan apa yang diharapkan, kokristal tidak menunjukkan keunggulan kelarutan dibandingkan PRX. Setelah dievaluasi oleh FTIR, hasilnya menunjukkan bahwa ketiga kokristal dan PRX dikonversi menjadi PRX monohydrate, sementara PRX monohydrate tetap tidak berubah. Meskipun residu padatan dari kokristal dan PRX ditransformasikan menjadi PRX monohydrate, bentuk-bentuk ini mempertahankan konsentrasi puncaknya selama 24 jam yang menunjukkan keadaan jenuh PRX dalam larutan.³⁰

Schultheiss dan Newman (2009) telah mengusulkan hubungan antara stabilitas larutan kokristal dan kelarutan koformer dalam air. Mereka menemukan bahwa ketika koformer yang kelarutannya dalam air rendah (dengan kelarutan kurang dari 10 mg/mL) hadir dalam struktur kokristal, kokristal yang dihasilkan biasanya lebih tahan terhadap transformasi fase yang dimediasi air. Di antara koformer yang diteliti, MPB, dengan kelarutan dalam air 2,5 mg/mL, dapat dikategorikan sebagai koformer dengan kelarutan dalam air yang rendah. PRX-MPB tidak menunjukkan stabilitas kokristal dalam larutan yang lebih baik dibandingkan dengan kokristal dengan koformer yang lebih larut dalam air.^{30,31}

Hasil IDR yang diperoleh untuk kokristal tidak sejalan dengan hasil kelarutan. Kokristal menunjukkan kelarutan yang lebih tinggi daripada PRX monohydrate tetapi IDR mereka mirip dengan PRX monohydrate. Hal ini mungkin disebabkan oleh perbedaan dalam sifat pada studi kelarutan dan IDR. Banyak faktor yang mempengaruhi disolusi kokristal yang tidak stabil sehingga sulit untuk merasionalisasikan hasil kelarutan dan laju disolusi. Faktor-faktor tersebut di antaranya adalah pembentukan fase intermediet amorf, efek ukuran partikel, *sink* atau *non-sink condition*, dan waktu pengambilan sampel dapat memengaruhi hasil. Sebagai contoh, kokristal fluoxetine HCl-fumaric acid menunjukkan kelarutan yang jelas lebih tinggi dibandingkan dengan fluoxetine HCl, namun IDR kokristal ini lebih rendah dari IDR fluoxetine HCl.³⁰

Kokristal PRX tidak hanya gagal meningkatkan kelarutan dan IDR tetapi juga menampilkan nilai yang lebih rendah daripada PRX anhidrat. Tampaknya kokristalisasi dengan koformer yang larut dalam air telah menginduksi transformasi fase dari PRX ke PRX monohydrate pada penambahan kokristal ke media air.³⁰

Kesimpulan

Kelarutan piroksikam dapat dimodifikasi dalam banyak cara. Karena kecenderungan transformasi fase, dispersi padat piroksikam mungkin meningkatkan kelarutannya lebih baik daripada kokristalisasi. Pembuatan dispersi padat dengan metode berbasis pelarut, terutama metode *kneading* dan pelelehan, dapat meningkatkan kelarutan piroksikam lebih baik di antara metode lain.

Daftar Pustaka

1. Shohin IE, Kulinich JI, Ramenskaya G V., Abrahamsson B, Kopp S, Langguth P, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Piroxicam. *J Pharm Sci.* 2014;103(2):367–77.
2. Banchemo M, Manna L. Investigation of the piroxicam/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complexation by means of a supercritical solvent in the presence of auxiliary agents. *J Supercrit Fluids* [Internet]. 2011;57(3):259–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.supflu.2011.04.006>
3. Gwak HS, Choi JS, Choi HK. Enhanced bioavailability of piroxicam via salt formation with ethanolamines. *Int J Pharm.* 2005;297(1–2):156–61.
4. Paaver U, Lust A, Mirza S, Rantanen J, Veski P, Heinämäki J, et al. Insight into the solubility and dissolution behavior of piroxicam anhydrate and monohydrate forms. *Int J Pharm* [Internet]. 2012;431(1–2):111–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.04.042>
5. Vrečer F, Vrbinc M, Meden A. Characterization of piroxicam crystal modifications. *Int J Pharm.* 2003;256(1–2):3–15.
6. Nyström M, Roine J, Murtomaa M, Mohan Sankaran R, Santos HA, Salonen J. Solid state transformations in consequence of electrospraying - A novel polymorphic form of piroxicam. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;89(December):182–9.
7. Rasetti-Escargueil C, Grangé V. Pharmacokinetic profiles of two tablet formulations of piroxicam. *Int J Pharm.* 2005;295(1–2):129–34.
8. Kavanagh ON, Croker DM, Walker GM, Zaworotko MJ. Pharmaceutical cocrystals: from serendipity to design to application. *Drug Discov Today* [Internet]. 2018; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359644618303751>
9. Sridhar I, Doshi A, Joshi B, Wankhede V, Doshi J. Solid dispersions: an Approach to enhance solubility of poorly water soluble drug. *J Sci Innov Res.* 2013;2(3):685–94.
10. Quirk RA, France RM, Shakesheff KM, Howdle SM. Supercritical fluid technologies and tissue engineering scaffolds. *Curr Opin Solid State Mater Sci.* 2004;8(3–4):313–21.
11. El-Badry M, Fathy M. Properties of solid dispersion of piroxicam in Pluronic F-98. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2004;14(3):199–205.
12. Cerreia VP, Chierotti MR, Gobetto R. Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2017;117:86–110. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.07.001>
13. Douroumis D, Ross SA, Nokhodchi A. Advanced methodologies for cocrystal synthesis. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2017;117:178–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2017.07.008>
14. Arunan E, Desiraju GR, Klein RA, Sadlej J, Scheiner S, Alkorta I, et al. Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011). *Pure Appl Chem.* 2011;83(8):1637–41.
15. Bavishi DD, Borkhataria CH. Spring and parachute: How cocrystals enhance

- solubility. *Prog Cryst Growth Charact Mater* [Internet]. 2016;62(3):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcrysgrow.2016.07.001>
16. Mirza S, Miroshnyk I, Habib MJ, Brausch JF, Hussain MD. Enhanced dissolution and oral bioavailability of piroxicam formulations: Modulating effect of phospholipids. *Pharmaceutics*. 2010;2(4):339–50.
 17. Manin AN, Voronin AP, Drozd K V, Manin NG, Bauer-Brandl A, Perlovich GL. Cocrystal screening of hydroxybenzamides with benzoic acid derivatives: a comparative study of thermal and solution-based methods. *Eur J Pharm Sci*. 2014;65:56–64.
 18. Fucke K, Myz SA, Shakhtshneider TP, Boldyreva E V., Griesser UJ. How good are the crystallisation methods for co-crystals? A comparative study of piroxicam. *New J Chem*. 2012;36(10):1969–77.
 19. Aakeröy CB, Rajbanshi A, Li ZJ, Desper J. Mapping out the synthetic landscape for re-crystallization, co-crystallization and salt formation. *CrystEngComm*. 2010;12(12):4231–9.
 20. Okabe N, Suga T. 3-(p-Hydroxyphenyl) propionic Acid. *Acta Crystallogr Sect C Cryst Struct Commun*. 1995;51(7):1324–5.
 21. Rodrigues M, Baptista B, Loper JA, Sarraguca MC. Pharmaceutical cocrystallization techniques. Advances and challenges. *Int J Pharm*. 2018;574:404–20.
 22. Iveson SM, Litster JD, Hapgood K, Ennis BJ. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder Technol*. 2001;117(1–2):3–39.
 23. Vehring R, Foss WR, Lechuga-Ballesteros D. Particle formation in spray drying. *J Aerosol Sci*. 2007;38(7):728–46.
 24. Grossjohann C, Serrano DR, Paluch KJ, O'Connell P, Vella-Zarb L, Manesiotis P, et al. Polymorphism in sulfadimidine/4-aminosalicylic acid cocrystals: solid-state characterization and physicochemical properties. *J Pharm Sci*. 2015;104(4):1385–98.
 25. Patil SP, Modi SR, Bansal AK. Generation of 1: 1 carbamazepine: nicotinamide cocrystals by spray drying. *Eur J Pharm Sci*. 2014;62:251–7.
 26. Wang I-C, Lee M-J, Sim S-J, Kim W-S, Chun N-H, Choi GJ. Anti-solvent co-crystallization of carbamazepine and saccharin. *Int J Pharm*. 2013;450(1–2):311–22.
 27. Lange L, Heisel S, Sadowski G. Predicting the solubility of pharmaceutical cocrystals in solvent/anti-solvent mixtures. *Molecules*. 2016;21(5):593.
 28. Padrela L, Rodrigues MA, Velaga SP, Matos HA, de Azevedo EG. Formation of indomethacin–saccharin cocrystals using supercritical fluid technology. *Eur J Pharm Sci*. 2009;38(1):9–17.
 29. Eddleston MD, Patel B, Day GM, Jones W. Cocrystallization by freeze-drying: preparation of novel multicomponent crystal forms. *Cryst Growth Des*. 2013;13(10):4599–606.
 30. Emami S, Adibkia K, Barzegar-Jalali M, Siahi-Shadbad M. Piroxicam cocrystals with phenolic cofomers: preparation, characterization, and dissolution properties. *Pharm Dev Technol* [Internet]. 2018;0(0):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10837450.2018.1455210>
 31. Schultheiss N, Newman A. Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties. *Cryst growth Des*. 2009;9(6):2950–67.