

## Pembentukan dan Karakterisasi Kokristal Celecoxib Menggunakan Koformer Nikotinamid

Sabilla Nurrahmadewi<sup>1</sup>, Fajar Setiawan<sup>1</sup>, Indra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia

\*Corresponding author: indra@universitas-bth.ac.id

### Abstract

**Introduction** Cocrystals can be used as an approach based on crystal engineering to improve the specific physicochemical and biopharmaceutical properties of active pharmaceutical ingredients (APIs) that are difficult to dissolve in water. Solubility is also a very important parameter for API development to obtain good and stable physicochemical and biopharmaceutical properties. Celecoxib is a non-steroidal anti-inflammatory drug that is included in BCS (Biopharmaceutical Classification System) class II with high permeability and low solubility in water. Nicotinamide has been widely used as a coformer in making cocrystals, because it has a very large opportunity to form cocrystals with various active pharmaceutical ingredients. **Objective** of this research is to determine the formation, increase solubility and characterization using Hot Stage Microscopy (HSM), Fourier Transform Infra-Red (FTIR), Differential Scanning Calorimetry (DSC) dan Powder X-ray Diffraction (PXRD). instruments. **Method** used is the Solvent Evaporation method. The results of the characterization of the Hot Stage Microscopy (HSM) instrument have a new crystal phase, Fourier Transform Infra-Red (FTIR) whether there is a shift in functional groups in the cocrystal, Differential Scanning Calorimetry (DSC) where the melting point decreases, Powder X-ray Diffraction (PXRD) there is a new peak which indicates a difference in the X-rays. **Results** of the solubility test and dissolution test showed an increase in the solubility test and an increase in the dissolution test. **Conclusion** from the characterization results from the HSM, FTIR, DSC and PXRD instruments shows that there are cocrystal characteristics from each instrument result, and there is an increase in solubility and an increase in the dissolution test of pure celecoxib.

**Keywords:** Solvent Evaporation, Celecoxib, Nikotinamid, Co-crystal

### Abstrak

**Pendahuluan** Kokristal dapat digunakan sebagai pendekatan berdasarkan rekayasa kristal untuk meningkatkan sifat fisikokimia dan biofarmasi spesifik bahan aktif farmasi (API) yang sukar larut dalam air. Kelarutan juga merupakan parameter yang sangat penting untuk pengembangan API untuk mendapatkan sifat fisikokimia dan biofarmasi yang baik dan stabil. Celecoxib merupakan salah satu obat anti-inflamasi nonsteroid yang masuk kedalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II dengan permeabilitas tinggi dan kelarutan rendah di dalam air. Nikotinamid telah banyak digunakan sebagai koformer dalam pembuatan kokristal, karena memiliki peluang yang sangat besar untuk membentuk kokristal dengan berbagai macam bahan aktif farmasi. **Tujuan** dari penelitian ini untuk mengetahui pembentukan, meningkatkan kelarutan dan karakterisasi menggunakan instrument *Hot Stage Microscopy* (HSM), *Fourier Transform Infra-Red* (FTIR), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dan *Powder X-ray Diffraction* (PXRD). **Metode** yang digunakan yaitu menggunakan metode Solvent Evaporation. **Hasil** dari karakterisasi instrument *Hot Stage Microscopy* (HSM) memiliki fasa kristal yang baru, *Fourier Transform Infra-Red* (FTIR) ada tidaknya pergeseran gugus fungsi pada kokristal, *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) terjadinya penurunan titik lelehnya, *Powder X-ray Diffraction* (PXRD) terdapat puncak baru yang menandakan adanya perbedaan dari sinar-X. hasil dari uji kelarutan dan uji disolusi adanya peningkatan pada uji kelarutan dan peningkatan pada uji disolusi. **Kesimpulan** dari hasil karakterisasi dari instrumen HSM, FTIR, DSC dan PXRD menunjukkan adanya ciri ciri kokristal dari setiap hasil instrument, dan adanya peningkatan kelarutan dan peningkatan uji disolusi dari celecoxib murninya.

**Kata Kunci:** Solvent Evaporation, Celecoxib, Nikotinamid, Kokristal

## PENDAHULUAN

Kokristal yaitu memodifikasi sifat bahan atau obat-obatan seperti kelarutan, disolusi dan kestabilan. Kokristalisasi juga telah berkembang, untuk memperluas jumlah bentuk dari padatan hingga berbentuk obat-obatan atau bahan-bahan lain (Li et al., 2023).

Sekitar 40% obat yang beredar di pasaran saat ini hanya sedikit larut dalam air. Pemberian obat secara oral tetap menjadi rute pemberian yang paling umum dipilih karena kemudahan penerapannya. Oleh karena itu, perubahan bahan aktif farmasi diperlukan agar pengobatan pasien lebih efisien dan hemat biaya (Salma, 2021).

Misalnya, obat dengan kelarutan rendah dibuat menggunakan modifikasi kristal. Teknik kokristalisasi ini dapat digunakan untuk pengembangan obat baru dan memiliki keuntungan karena ramah lingkungan serta kelarutan dan bioavailabilitasnya berkali-kali lipat lebih tinggi. (Chen et al., 2020).

Sebagian besar obat baru ditemukan dan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang sering diresepkan memiliki kelarutan yang rendah, sehingga oralnya pun rendah, pada penelitian kali ini bertujuan untuk meningkatkan farmakokinetik sifat obat untuk memastikan bahwa NSAID, yang digunakan terus menerus dalam pengobatan rheumatoid arthritis, osteoarthritis, dan ankylosing spondylitis, digunakan di dosis efektif terendah, dan karena itu untuk mengurangi efek sampingnya. Terutama pada *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), celecoxib masuk ke dalam obat Kelas II (permeabilitas tinggi, kelarutan rendah), sering terjadi pada obat golongan NSAID yang diresepkan, menurut BCS, langkah pembatas tingkat dalam tingkat penyerapan adalah laju disolusi. Salah satu obat Kelas II yaitu celecoxib, karena kelarutannya di dalam air yang rendah sekitar 5 µg/mL pada suhu 5–40°C dan sifat permeabilitasnya yang tinggi, sehingga diperlukan karakterisasi untuk memperbaiki sifat tersebut (Arslan et al., 2023).

Berdasarkan penelitian ini, dilakukan modifikasi kristal untuk menghasilkan laju disolusi yang baik, pada penelitian kali ini menggunakan

metode penguapan pelarut atau (Solvent Evaporation). Hasil kristal yang didapatkan dilakukan karakterisasi menggunakan instrument *Hot Stage Microscopy* (HSM), *Fourier Transform Infra Red* (FTIR), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dan *Powder X-ray Diffraction* (PXRD).

## BAHAN DAN METODE

### Bahan

Bahan pada penelitian ini yaitu celecoxib dari PT. Novell (Jakarta, Indonesia), nikotinamid dari Goldbio (Amerika Serikat, USA), etilasetat dari Bratachem (Jakarta, Indonesia), aquademineralsata (PT. Bratachem, Indonesia).

### Alat

Adapun yang digunakan dalam penelitian ini yaitu timbangan analitik (*Mettler Toledo AL-204*), *Hot Stage Microscopy* (HSM) (Phenix), *Spektrofotometer Uv-Vis* (*Genesys 10 UV-Vis*), *Spektrofotometer Fourier Transform Infra Red* (FTIR) (*Agilent Technologies Cary 630*), Alat Uji Disolusi *Apparatus II* (*RC 6 Dissolution Tester*), *Low Temperature Coolant Circulation Pump* (DLSB5/20) dan alat-alat gelas.

## METODE

Metode pada penelitian ini menggunakan metode *solvent evaporation*, dimana prosesnya timbang 300 mg celecoxib dan 96 mg nikotinamid lalu dilarutkan menggunakan etilasetat sebanyak 3 mL. Diaduk menggunakan magnetic stirrer sampai warnanya berubah bening yang menandakan kedua komponen sudah saling terikat. Apabila sudah bening diuapkan, tunggu hingga 4 hari.

### *Hot Stage Microscopy* (HSM)

Celecoxib, nikotinamid dan hasil kokristal di ditempatkan di atas Object Glass dan ditutup oleh Cover Glass, kemudian diletakkan di bawah mikroskop kamera digital pemanas. Amati Celecoxib, nikotinamid dan hasil kokristal saat dipanaskan.

### *Fourier Transform Infra-Red* (FTIR)

Sampel serbuk celecoxib murni, nikotinamid dan hasil kokristal dianalisis menggunakan

Spektrofotometer Fourier-Transform Inframerah (FT-IR), digunakan dengan metode reflektansi difusi untuk merekam spektrum IR sampel serbuk celecoxib murni, nikotinamid dan hasil kokristal. Tujuannya untuk mengetahui kemungkinan ada tidaknya interaksi antara celecoxib dengan koformer (nikotinamid), pelarut ataupun pengikat yang telah digunakan selama proses pembuatan. Sampel sebanyak 5 mg disimpan pada cetakan, lalu dilakukan pemindaian dilakukan (dengan resolusi  $4\text{ cm}^{-1}$ ) dengan rentang  $4000\text{-}650\text{ cm}^{-1}$  setiap sampel yang akan dianalisis.

#### **Differential Scanning Calorimetry**

Sampel sebanyak 5 mg disimpan pada pan aluminium yang sudah tertutup. Alat disetting (diatur) pada rentang temperatur  $30\text{-}450^\circ\text{C}$  dengan kecepatan pemanasan  $10^\circ\text{C}$  per menit.

#### **Powder X-ray Diffraction**

Sampel celecoxib murni, nikotinamid dan hasil kokristal dianalisis menggunakan Powder X-Ray Diffraction (PXRD). Kristalografi sifat sampel dikarakterisasi menggunakan difraktometer sinar-X, dimasukkan ke dalam *sample holder* yang terdapat pada alat kemudian dilakukan pemindaian pada rentang sudut  $5^\circ\text{C} \leq 2\theta \leq 50^\circ\text{C}$  menggunakan ukuran langkah  $0,017^\circ$  dan waktu tunggu 1,15 detik.

#### **Uji Kelarutan**

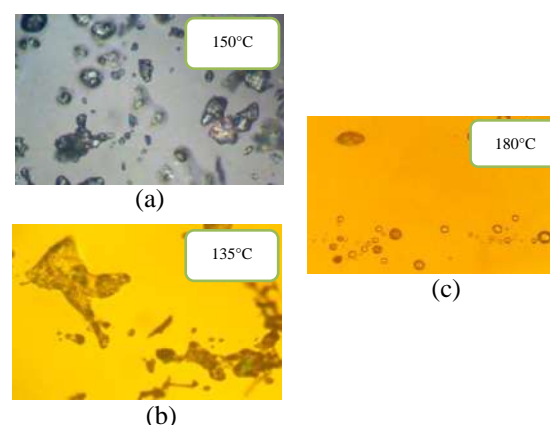
Celecoxib murni dan hasil kokristal masing-masing di timbang 100 mg lalu di masukan ke dalam Erlenmeyer 100 mL *aquadest*, kemudian dilarutkan dengan bantuan orbital shaker dengan suhu kamar selama 24 jam atau sampai larut jenuh. Hasil larutan disaring dan filtratnya di analisis menggunakan Spektrofotometri UV-Vis.

#### **Uji Disolusi Intrinsik**

Pengujian disolusi intrinsik dilakukan pada serbuk murni celecoxib dan hasil kokristal kedua sampel di kompres dengan alat yang tekanannya  $1000\text{ kg/cm}^2$  selama 60 detik. Pengujiannya dilakukan dalam 900 mL larutan dapar posfat pH 1,2:4,5:6,8 dengan kecepatan 100 rpm dengan suhu sebesar  $37^\circ \pm 5^\circ\text{C}$ .

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Hasil kokristal di analisis menggunakan instrumen *Hot Stage Microscopy* (HSM), *Fourier Transform Infra Red* (FTIR), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dan *Powder X-ray Diffraction* (PXRD). Pada Gambar 1, dapat diketahui hasil dari kokristal celecoxib-nikotinamid memiliki titik leleh sebesar  $135^\circ\text{C}$ . dimana untuk celecoxib murni pada suhu  $180^\circ\text{C}$  dan nikotinamid pada suhu  $150^\circ\text{C}$ . Hasil ini terjadi karena adanya perbedaan titik leleh dan bentuk habit dari kristal, adanya perubahan penurunan titik leleh membuat hasil kokristal memiliki habit baru di dandingkan dengan celecoxib murni dan nikotinamid.

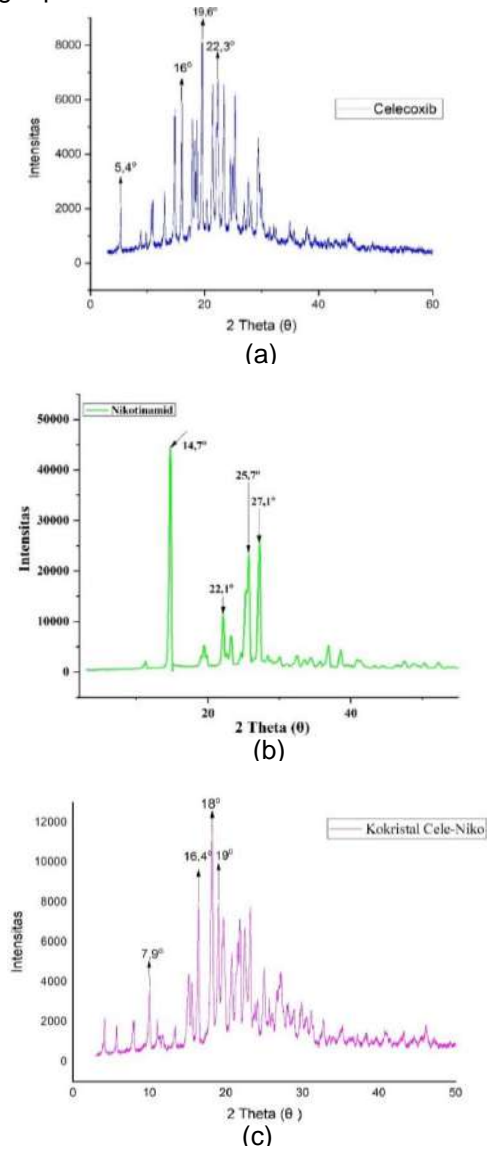


**Gambar 1.** Kristal dan Titik Leleh Celecoxib Murni (a), Kristal dan Titik Leleh Nikotinamid Murni (b), Kristal dan Titik Leleh Hasil Kokristal Celecoxib-Nikotinamid (c).

Pada **Gambar 2.** Dilakukan karakterisasi menggunakan instrumen *Fourier Transform Infra-Red*. Dimana celecoxib murni didapatkan beberapa puncak, pada puncak  $3334\text{ cm}^{-1}$ ,  $3095\text{ cm}^{-1}$  dan  $3226\text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus N-H pada puncak  $1343\text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus S=O, dan  $1223\text{ cm}^{-1}$  menunjukkan gugus  $\text{CF}_3$ . Dan untuk puncak  $794\text{ cm}^{-1}$  adalah daerah finger print.

Pada karakterisasi nikotinamid memiliki karakterisasi pada  $3350\text{ cm}^{-1}$  dan  $3151\text{ cm}^{-1}$  adanya gugus  $\text{NH}_2$ , gugus C-H ada pada  $2780\text{ cm}^{-1}$ , gugus C=O ada pada  $1673\text{ cm}^{-1}$ , dan gugus C-O ada pada  $1591\text{ cm}^{-1}$ ,  $1201\text{ cm}^{-1}$ ,

1028  $\text{cm}^{-1}$ . Pada puncak 698  $\text{cm}^{-1}$  adalah area finger print.

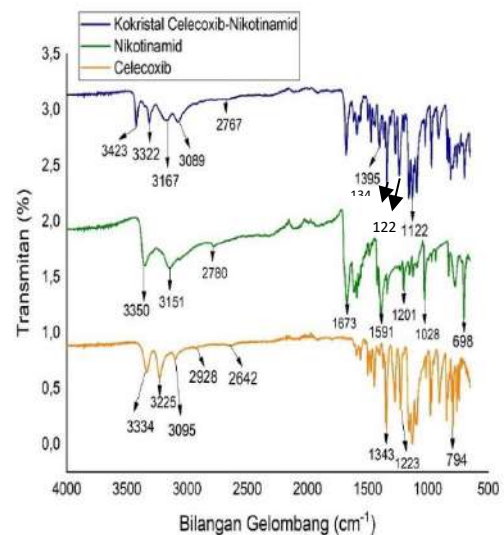


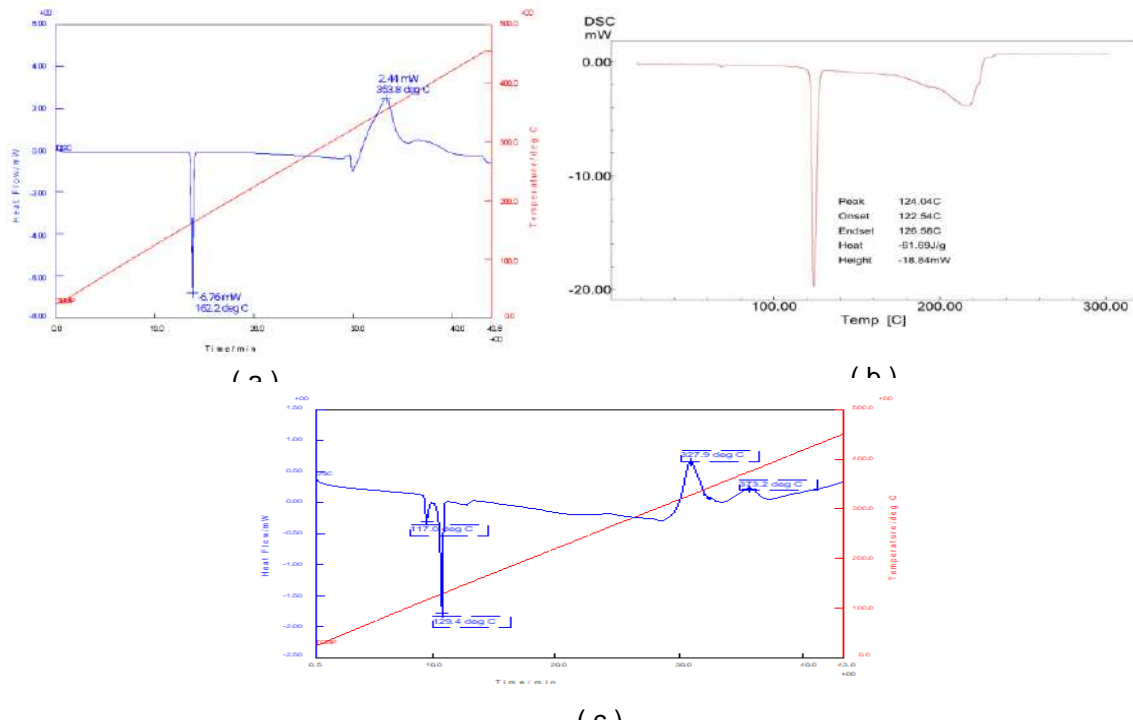
**Gambar 3.** Termogram Celecoxib Murni (a), Termogram Nikotinamid Murni (b), Termogram Hasil Kokristal Celecoxib-Nikotinamid (c)

Hasil kokristal celecoxib-nikotinamid mempunyai pergeseran karakterisasi pada gugus N-H yaitu 3322  $\text{cm}^{-1}$ , 3167  $\text{cm}^{-1}$ , dan 3089

$\text{cm}^{-1}$ . Dan pada gugus C=O yaitu 1341  $\text{cm}^{-1}$ . Pada hasil dari celecoxib murni, nikotinamid dan kokristal celecoxib-nikotinamid. Adanya pergeseran bilangan gelombang pada puncak vibrasi menunjukkan terbentuknya kokristal dedngan bilangan gemombang baru. Hal ini diperkuat dengan adanya puncak puncak baru dan perbedaan struktur difraksi sinar-X pada hasil kokristal.

Pada Gambar 3, dilakukan karakterisasi menggunakan *Differential Scanning Calorimetry*, hasil termogram celecoxib murni menghasilkan puncak endotermik pada suhu 162,2  $^{\circ}\text{C}$ . Dimana hasil nikotinamid menghasilkan puncak endotermik pada suhu 124,0  $^{\circ}\text{C}$ . Dan pada suhu 135  $^{\circ}\text{C}$  yaitu hasil dari kokristal dengan Hasil 129,4  $^{\circ}\text{C}$  menunjukkan endotermik. titik leleh kokristal lebih rendah dari celecoxib murni. Sehingga pada hasil dari kokristal celecoxib nikotinamid pada endotermik pada suhu 135  $^{\circ}\text{C}$  , kokristal lebih rendah dari celecoxib murni.





**Gambar 4.** Difraktogram Sinar-X Celecoxib Murni (a), Difraktogram Sinar-X Nikotinamid Murni (b), Hasil Sinar-X Kokristak Celecoxib-Nikotinamid (c)

Selanjutnya pada gambar 4, menggunakan instrumen *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD), nikotinamid memiliki sudut yaitu 14°, 7°, 22,1°, 25,5°, 27,1°. Dan celecoxib memiliki sudut 5,4°, 16°, 19,6° dan 22°,

**Tabel 1.** Kelarutan Celecoxib Murni dan Kokristal Celecoxib-Nikotinamid

Pengulangan Ke-	Kelarutan (mg/mL)	
	Celecoxib Murni (n=3)	Kokristal Celecoxib-Nikotinamid (n=3)
1	0,474	1,418
2	0,502	1,599
3	0,466	1,530
X	0,480	1,515
SD	0,01543	0,0745

Teknik ini dapat digunakan untuk mengidentifikasi pembentukan kokristal dengan membandingkan pola difraksi serbuk dari kokristal dengan pola difraksi dari bahan pertama. Dari hasil yang didapatkan menunjukkan adanya puncak spesifik pada sudut 2θ yaitu 7,9° dan 19°. Adanya perubahan tersebut menunjukkan bahwa kokristal celecoxib-nikotinamid terdapat puncak baru atau perubahan dalam pola difraktogram.

Pada Tabel 1. kelarutan kokristal celecoxib dengan koformer nikotinamid memiliki kelarutan yang sangat berbeda dengan celecoxib murni. Didapatkan hasil dari uji kelarutan celecoxib murni dan kokristal celecoxib-nikotinamid, hasil dari uji kelarutan celecoxib murni selama 24 jam dilakukan 3x pengulangan yaitu 0,480mg/mL±0,01543 dan hasil kokristal celecoxib-nikotinamid yaitu 1,515 mg/mL±0,0745. Dari tabel di bawah dapat disimpulkan bahwa kelarutan dari kokristal celecoxib-nikotinamid 3x lebih tinggi



dibandingkan dengan kelarutan celecoxib murni di dalam air.

Menurut (BPOM, n.d.) menyarankan bahwa uji disolusi dilakukan dalam tiga media disolusi yang berbeda dapat digambarkan pada suasana lambung dan usus halus didalam tubuh sehingga pH disesuaikan pada kondisi in-vivo. Pada uji disolusi ini menggunakan media dapar pH 1,2 yang menyesuaikan cairan di lambung, dapar pH 4,5 pada pH duodenum (peralihan antara cairan lambung dan usus) dan pH 6,8 menyesuaikan pH usus.

### KESIMPULAN

Pada penelitian kali ini kokristal dengan metode solvent evaporatin celecoxib dengan menggunakan koformer nikotinamid, dapat disimpulkan bahwa kokristal kokristal celecoxib menggunakan metode solvent evaporation dapat dilihat menggunakan karakterisasi Fourier Transform Infra Red, Powder X-Ray Diffraction, Hot Stage Microscope, dan Differential Scanning Calorimetry yang mendukung. Karakterisasi menggunakan Hot Stage Microscope (HSM) menunjukkan bahwa ada fasa kristal yang terbentuk, menghasilkan titik leleh dan perbedaan habit dari kristal tersebut. Hasil karakterisasi menggunakan Fourier Transform Infra Red (FT-IR) menghasilkan terjadinya pergeseran gugus fungsi N-H. Selanjutnya hasil karakterisasi dari Powder X-Ray Diffraction (PXRD) memiliki puncak yang baru mengindikasikan adanya fasa kristal baru. Dan karakterisasi menggunakan Differential Scanning Calorimetry (DSC) terjadi adanya penurunan titik leleh pada kokristal celecoxib-nikotinamid.

Uji kelarutan kokristal celecoxib-nikotinamid memiliki kenaikan 3 kali lipat dan hasil disolusi kokristal celecoxib-nikotinamid pada media dapar HCl pH 1,2, dapar Asetat pH 4,5 dan dapar Fosfat pH 6,8 adanya peningkatan pada kelarutan dan uji disolusi dari celecoxib murninya. Sehingga celecoxib-nikotinamid dapat meningkatkan kelarutan dibandingkan dengan celecoxib murni.

Penulis banyak mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing dan untuk keluarga dan sahabat saya yang selalu mendukung saya dalam menyelesaikan penelitian ini.

### DAFTAR PUSTAKA

- Arslan, A., Yet, B., Nemutlu, E., Akdağ Çaylı, Y., Eroğlu, H., & Öner, L. (2023). Celecoxib Nanoformulations with Enhanced Solubility, Dissolution Rate, and Oral Bioavailability: Experimental Approaches over In Vitro/In Vivo Evaluation. *Pharmaceutics*, 15(2). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020363>
- BPOM. (n.d.). Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- Chen, H., Wang, C., Liu, S., & Sun, C. C. (2020). Development of piroxicam mini-tablets enabled by spherical cocrystallization. *International Journal of Pharmaceutics*, 590. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119953>
- Li, A., Li, S., Wang, J., Chen, Y., & Lu, M. (2023). Pterostilbene-Nicotinamide Cocrystal: A Case Report of Single Cocrystals Grown from Melt Microdroplets. *Crystal Growth and Design*, 23(1), 6–10. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.2c01073>
- Salma, U. K. (2021). Review Artikel : Peningkatan Kelarutan Atorvastatin Dengan Berbagai Metode Dispersi Padat. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 4(1), 6–16. <https://doi.org/10.29313/jiff.v4i1.6768>