

Peningkatan Laju Disolusi Piperin dengan Pembentukan Multikomponen Kristal Menggunakan Asam Nikotinat

(The enhancement of dissolution rate of piperine in crystal multicomponent state with nicotinic acid)

Yeni Novita Sari*, Erizal Zaini, & Friardi Ismed

Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Jl. Universitas Andalas, Limau Manis, Padang, Sumatera Barat, Indonesia

ABSTRACT: Piperine is a secondary metabolite substance which have a poor solubility in water. The aims of this study were to increase the dissolution rate of piperine by the formation of multicomponent crystal piperine and nicotinic acid by dissolving method using ethanol as a solvent. Multicomponent crystal characterized by X-ray diffraction, thermal analysis of Differential Scanning Calorimetry (DSC), FT-IR spectroscopy, microscopic analysis of Scanning Electron Microscopy (SEM), solubility test and dissolution rate profile using paddle method. The result of the X-ray diffraction pattern showed a new diffraction peak, thermal analysis of DSC thermogram showed endothermic peaks at 126.117 °C, FTIR spectrum there were wave numbers 3349.94 cm⁻¹, microscopic analysis of SEM showed a new crystal habit, solubility test showed a 1.5-fold increase compared to pure piperine, the piperine dissolution rate profile showed a significant increase compared to pure piperine which was around 2.5 times. In general, multicomponent crystal piperine-nicotinic acid preparation can increase the piperine dissolution rate.

Keywords: multicomponent crystal; piperine; nicotinic acid; dissolution rate.

ABSTRAK: Piperin merupakan senyawa metabolit sekunder yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air. Tujuan penelitian ini adalah untuk meningkatkan laju disolusi piperin dengan pembentukan multikomponen kristal piperin dan asam nikotinat (1:1) dengan metode pelarutan menggunakan pelarut etanol. Multikomponen kristal dikarakterisasi sifat padatnya dengan Difraksi sinar-X, analisa termal *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), spektroskopi FT-IR, analisa mikroskopik *Scanning Electron Microscopy* (SEM), uji kelarutan dan profil laju disolusi menggunakan alat disolusi tipe dayung. Dari penelitian serbuk multikomponen kristal piperin-asam nikotinat diperoleh hasil pola difraksi sinar-X menunjukkan puncak difraksi yang baru, analisa termal termogram DSC menunjukkan puncak endotermik pada 126,117 °C, spektrum FTIR terdapat bilangan gelombang 3349,94 cm⁻¹, analisa mikroskopik SEM menunjukkan terbentuk habit kristal baru, uji kelarutan menunjukkan peningkatan 1,5 kali lipat dibandingkan piperin murni, profil laju disolusi piperin menunjukkan peningkatan secara signifikan dibandingkan piperin murni yaitu sekitar 2,5 kali lipat. Secara umum preparasi multikomponen kristal piperin-asam nikotinat dapat meningkatkan laju disolusi piperin.

Kata kunci: multikomponen kristal; piperin; asam nikotinat; laju disolusi.

Pendahuluan

Indonesia merupakan Negara ke tiga setelah Brazil dan India sebagai negara pengekspor lada terbesar di dunia [1]. Piperin adalah komponen utama alkaloid yang ada pada buah lada hitam (*Piper nigrum*). Kandungan piperin pada lada hitam ini telah banyak diteliti, yaitu dapat meningkatkan penyerapan nutrisi dalam tubuh [2] dan mempunyai potensi sebagai antibakteri [3], antiasma [4], antioksidan [5], inflamasi [6], dan antidepresan [7].

Piperin merupakan salah satu zat yang praktis tidak larut dalam air [8-10]. Kelarutan piperin yang sangat rendah dalam air menyebabkan laju disolusi yang rendah merupakan faktor pembatas untuk laju penyerapan obat. Aktivitas farmakologi dari piperin terbatas karena

kelarutan piperin yang rendah dalam air [11].

Berbagai usaha untuk meningkatkan laju disolusi piperin telah dilakukan antara lain pembentukan dispersi padat [12], pembentukan kompleks inklusi [13] dan nanopartikel [14]. Multikomponen kristal yaitu kristal, garam, pelarut dan hidrat merupakan salah satu teknik rekayasa kristal dalam pembentukan fase baru dan mengubah sifat fisikokimia suatu obat, sehingga dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan, laju disolusi, stabilitas fisik dan kimia serta kompresibilitas [15,16].

Pada penelitian ini dilakukan pembentukan multikomponen kristal piperin dengan asam

Article history

Received: 27 Mei 2019

Accepted: 28 Jul 2019

Published: 20 Agust 2019

Access this article



*Corresponding Author: Yeni novita Sari

Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Jl. Universitas Andalas, Limau Manis, Kec. Pauh, Kota Padang, Sumatera Barat 2516 | Email: yeni.novitasari86@gmail.com

nikotinat sebagai koformer. Dimana berdasarkan nilai dari ΔpK_a , antara piperin pK_a 12,22 dan asam nikotinat 4,88 yaitu 7,37. Nilai ini memiliki $\Delta pK_a > 3$, maka berdasarkan dari nilai ΔpK_a 7,37 ini terjadi transfer proton sehingga menghasilkan multikomponen kristal [17]. Asam nikotinat bersifat *inert* dan mempunyai toksisitas rendah dengan tujuan untuk meningkatkan kelarutan dari piperin sehingga dapat meningkatkan laju disolusinya. Selain itu, dilakukan juga karakterisasi multikomponen kristal yang terbentuk dengan Difraksi sinar-X, analisa termal DSC, spektroskopi FT-IR, dan analisa mikroskopik SEM.

Metode Penelitian

Bahan

Bahan yang digunakan : Piperin (Sigma-aldrich, USA), Piperin isolasi, Asam nikotinat (Sigma-aldrich, USA), Natrium lauril sulfat (Merck, Germany), etanol (Merck, Germany), asetonitril (Merck, Germany), HCl (Merck, Germany), dan Aquabidest (PT. Ikapharmindo Putramas).

Pembuatan Multikomponen Kristal

Piperin dan asam nikotinat ditimbang dalam perbandingan 1 : 1 ekuimol, dilarutkan dalam etanol. setelah terlarut dengan sempurna uapkan pada suhu ruang selama 10 hari dan padatan kristal disimpan dalam desikator.

Karakterisasi Kokristal

Analisis Difraksi Sinar-X : menggunakan difraktometer sinar-X (*Philips X'Pert Powder*) dimana Pola-pola XRD serbuk diselusuri menggunakan difraksi sinar-X untuk sampel. Kondisi pengukuran menggunakan, logam target Cu, $K\alpha$ filter, voltase 40 kV, arus 30 mA radiasi disebar dalam wilayah kristal sampel, yang diukur dengan goniometer vertikal. Pola-pola diperoleh dengan menggunakan lebar tahapan 0,04 °C dengan resolusi detektor pada 2α (sudut difraksi) antara 10 °C dan 80 °C pada temperatur ruangan.

Analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) : analisis ini menggunakan DSC (SETARAM Type EVO-131; France), dilakukan dengan menimbang sampel sebanyak 5 mg diatas aluminium pan, lalu dianalisis menggunakan alat DSC pada rentang suhu 30 °C sampai 300 °C dengan kecepatan pemanasan 20 °C per menit.

Analisis FT IR : analisis ini menggunakan FT-IR (PerkinElmer FT-IR, USA). Dimana sampel diletakkan pada tempat sampel yang sudah bersih dan kering kemudian lakukan analisis sampel sambil diputar, spektrum sampel direkam pada bilangan gelombang 400-4000 cm^{-1} .

Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM) :

menggunakan SEM (Hitachi S-3400N, Jepang) dimana sampel serbuk diletakkan pada tempat sampel yang terbuat dari aluminium dan dilapisi dengan emas ketebalan 10nm. Sampel kemudian diamati pada berbagai perbesaran alat SEM. Voltase diatur pada 20kV dan arus 12mA.

Uji Kelarutan

Sejumlah multikomponen kristal setara dengan 50 mg piperin. Pengujian dilakukan di dalam erlemeyer 100 ml, kemudian dibiarkan selama 24 jam menggunakan *orbital shaker*. Larutan kemudian disaring dengan penyaring *Whatmann* ukuran 0,45 μm . kemudian dianalisa dengan menggunakan HPLC dengan fase gerak asetonitril : air (9 : 1), fase diam nya kolom Phenomenek / ODS C18 4,6 x 150 mm, laju alir 1,5 mL/menit, volume injek 20 μL dan waktu retensi 1,4 menit. kemudian dicatat luas area yang diperoleh, dihitung kadar piperin yang terlarut

Penetapan Profil Disolusi

Penetapan disolusi serbuk piperin dan multikomponen kristal piperin- asam nikotinat dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe 2, dengan medium asam klorida 0.1 N yang ditambahkan dengan Natrium lauryl Sulfat 0,1 % sebanyak 900 ml, dengan kecepatan putaran 100 rpm pada suhu 37 °C. sampel diambil setelah 5, 10, 15, 30, 45 dan 60 menit. Pada setiap pemipetan diganti dengan medium disolusi yang diambil pada suhu yang sama sehingga volume medium disolusi tetap. Masing-masing larutan di disaring dengan penyaring membran menggunakan kertas saring *Whatmann* ukuran pori 0,45 μm . Kemudian dianalisa dengan menggunakan HPLC dengan fase gerak asetonitril : air (9 : 1), fase diam nya kolom Phenomenek / ODS C18 4,6 x 150 mm, laju alir 1,5 mL/menit, volume injek 20 μL dan waktu retensi 1,4 menit. Lalu hitung konsentrasi piperin terdisolusi.

Hasil dan Diskusi

Pada pembuatan multikomponen kristal piperin dengan asam nikotinat dengan perbandingan 1: 1 dilakukan berdasarkan nilai dari ΔpK_a . Multikomponen kristal piperin tipe garam terbentuk karena piperin bersifat basa lemah dan asam nikotinat bersifat asam lemah sehingga terbentuk garam. Asam nikotinat merupakan koformer yang larut air sehingga dapat menyebabkan peningkatan kelarutan dari obat yang tidak larut air [18].

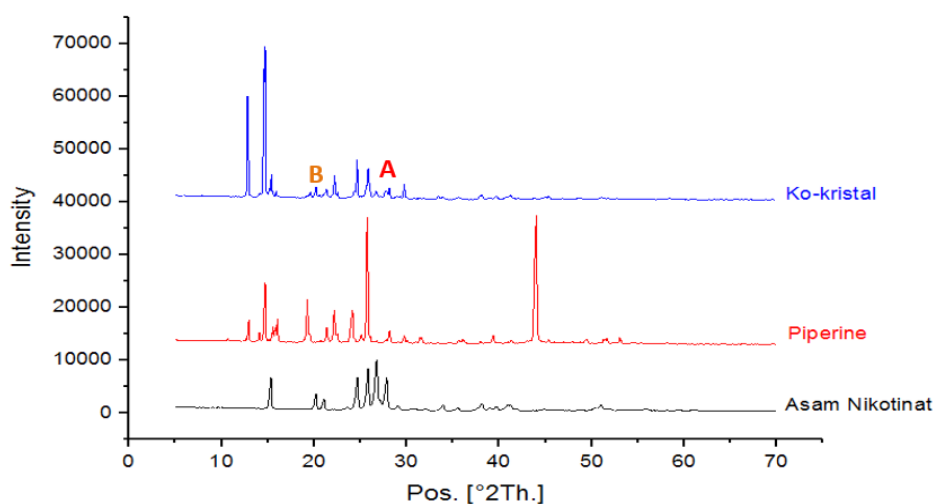
Analisis Difraksi sinar-X serbuk merupakan salah satu metode yang penting digunakan dalam mengkarakterisasi interaksi antara dua komponen padat, untuk memastikan

terbentuknya fase kristalin baru. Terbentuknya fase kristalin baru akan terlihat dari difraktogram sinar-X, dimana terlihat difraktogram fase kristalin baru berbeda dari bentuk piperin murni [19]. Pada analisis difraksi sinar-X multikomponen kristal piperin-asam nikotinat terlihat adanya puncak interferensi baru pada 2θ 19,48° dengan intensitas 2045,8 dan 27,53° dengan intensitas 2490,8 (gambar 1). Dimana puncak interferensi tersebut tidak terdapat pada piperin maupun asam nikotinat, hal ini menandakan telah terbentuknya multikomponen kristal.

Uji *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), dimana DSC merupakan salah satu metode untuk menentukan sifat kristal. DSC digunakan untuk mengevaluasi perubahan sifat termodinamika yang terjadi saat kristal diberikan energi panas, misalnya saat rekristalisasi, peleburan, dan transformasi fase padat. Termogram DSC menunjukkan puncak endotermik atau eksotermik [20]. Pada kurva termogram (gambar 2) diketahui titik lebur multikomponen kristal piperin-asam nikotinat 126,117 °C dengan entalpi 47,849 (J/g), sedangkan pada piperin 132,086 °C dengan entalpi 78,334 (J/g), dan asam nikotinat 238,767 °C dengan entalpi 128,984 (J/g). Pada termogram asam nikotinat terdapat puncak endotermik lainnya yaitu 249,591°C, 259,641 °C, hal ini disebabkan penguapan atau reaksi dekomposisi termal [21]. Dilihat dari termogram terbentuk puncak endotermik baru yang ditandai dengan penurunan titik lebur dan entalpi pada formulasi piperin-asam nikotinat, dibandingkan dengan piperin dan asam nikotinat.

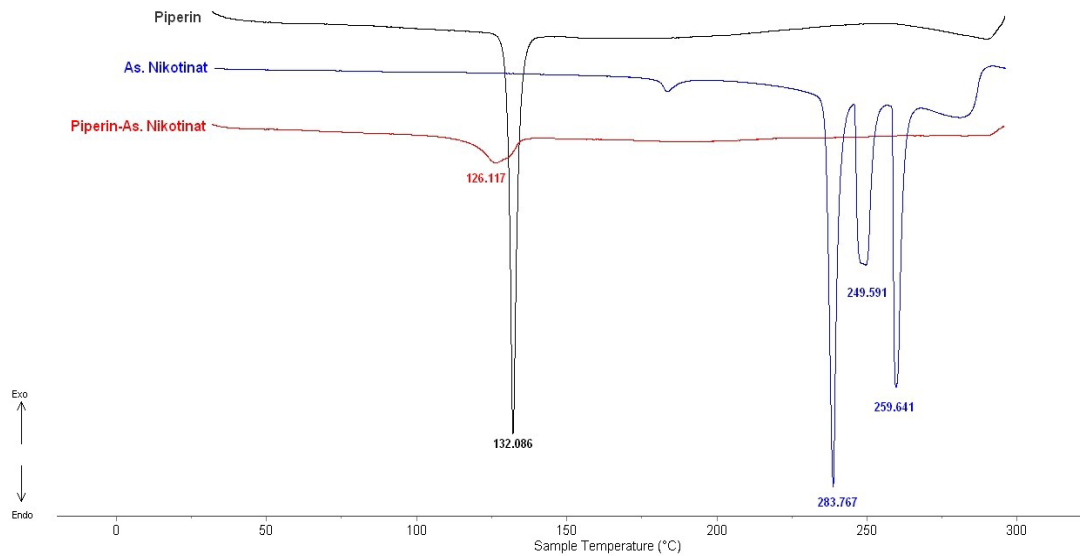
Analisis FTIR digunakan untuk mengkarakterisasi interaksi antar molekul antara 2 komponen padat. Pergeseran pita transmisi dalam spektrum FT-IR digunakan untuk menjelaskan pembentukan interaksi antara 2 komponen (garam atau kokristal). Hasil spektrum FT-IR multikomponen kristal piperin-asam nikotinat terdapat bilangan gelombang 3349,94 cm^{-1} yaitu O-H (gambar 3), yang tidak terdapat pada bilangan gelombang yang terdapat pada FT-IR piperin ataupun asam nikotinat. Hal ini menunjukkan bahwa telah terbentuk multikomponen kristal.

Analisis menggunakan SEM digunakan untuk mengamati dan mengkarakterisasi sampel berdasarkan morfologi permukaannya, struktur dan komposisi kimia [21]. Hasil SEM ini menunjukkan bahwa terjadi interaksi antara piperin dan asam nikotinat yang dapat mempengaruhi morfologi kristal masing-masing zat. Dari hasil SEM dapat dilihat pada gambar 4 telah terbentuknya habit kristal baru yang berbeda dari habit kristal standar. Pada piperin berbentuk seperti kristal batang dan asam nikotinat kristal yang tidak beraturan dengan distribusi partikel lebih banyak yang kecil, sedangkan habit pada padatan piperin-asam nikotinat terlihat seperti kristal batang dan membentuk agregat. Hasil SEM padatan piperin-asam nikotinat dapat terlihat bahwa terbentuk habit kristal baru yang berbeda dari habit kristal murninya. Hal ini menunjukkan bahwa telah terjadi interaksi antara piperin dan koformernya yaitu asam nikotinat yang dapat mempengaruhi morfologi kristal masing-masing.

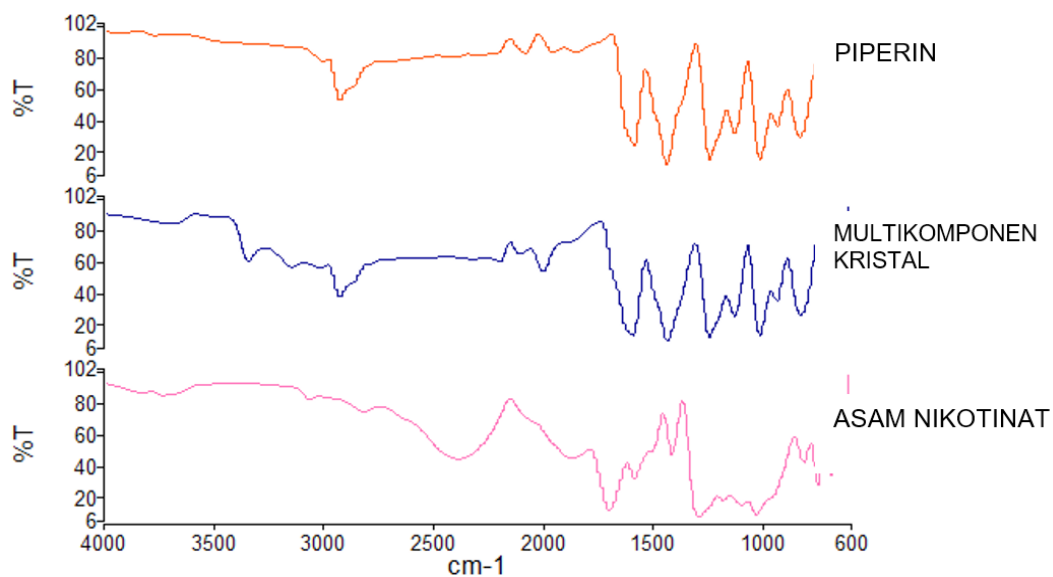


Gambar 1. Difraktogram sinar X piperin, asam nikotinat dan multikomponen kristal piperin-asam nikotinat

Keterangan : A = 2θ 19,48° dengan intensitas 2045,8
B = 2θ 27,53° dengan intensitas 2490,8



Gambar 2. Termogram DSC piperin, asam nikotinat dan multikomponen kristal piperin-asam nikotinat



Gambar 3. Spektrum FT-IR piperin, asam nikotinat dan multikomponen kristal piperin-asam nikotinat

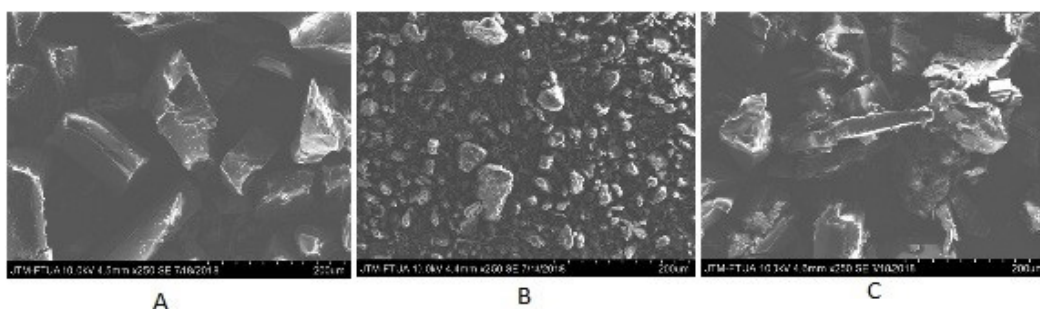
Penentuan uji kelarutan piperin, multikomponen kristal piperin dengan asam nikotinat dilakukan dalam aquabidest. Pada uji kelarutan piperin dalam aquabidest diperoleh kadar 0,5068 mg/mL, untuk multikomponen kristal piperin dengan asam nikotinat 0,7006 mg/mL. ini menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kelarutan multikomponen kristal piperin-asam nikotinat 1,5 kali lipat dibandingkan dengan piperin standar.

Penentuan laju disolusi suatu obat merupakan

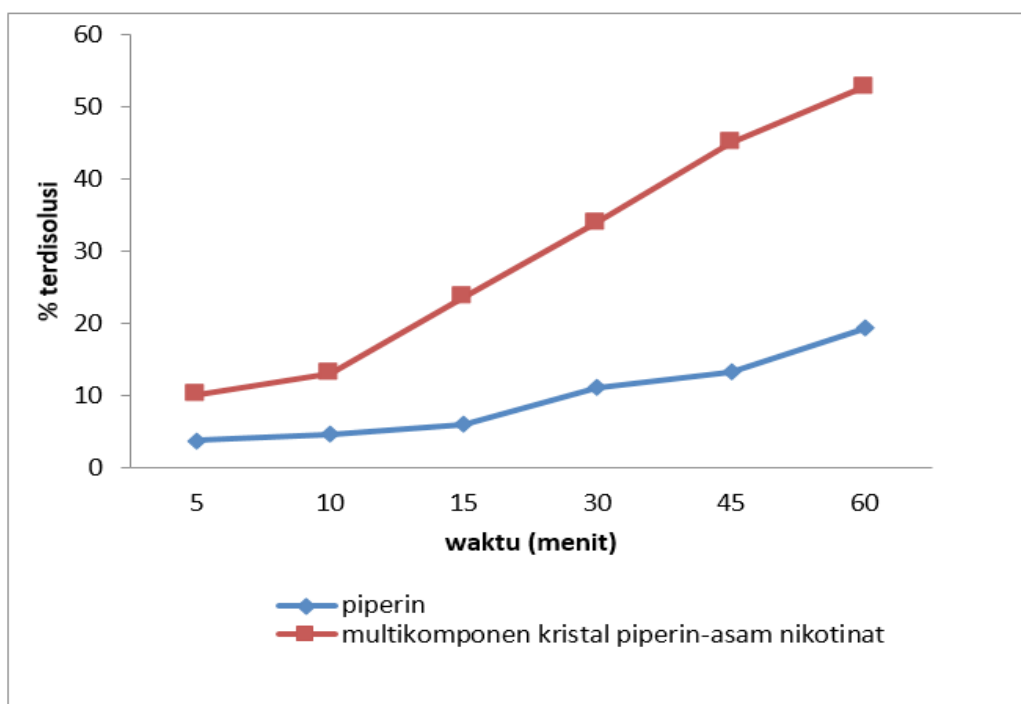
parameter yang penting dalam memformulasi suatu sediaan obat padat. Laju disolusi secara signifikan dipengaruhi oleh sifat fisikokimia dan formulasi obat. Pembentukan multikomponen kristal tipe garam dari zat zaktif telah terbukti dapat meningkatkan kelarutan, laju disolusi dan kompresibilitas [22]. Pada penentuan profil disolusi piperin, multikomponen kristal piperin-asam nikotinat dilakukan dengan menggunakan medium disolusi HCl 0,1 N yang ditambahkan natrium lauril sulfat

0,1% dalam 900 mL. Pada penentuan profil disolusi dari piperin, multikomponen kristal piperin-asam nikotinat terjadi peningkatan laju disolusi pada formulasi kokristal dibandingkan dengan piperin. Persentase disolusi piperin pada menit ke-60 adalah 19,40 %, multikomponen kristal piperin- asam nikotinat adalah 52,95 % dapat dilihat pada [gambar 5](#). Dari hasil disolusi menunjukkan bahwa multikomponen kristal piperin-asam nikotinat meningkat secara signifikan dibandingkan dengan disolusi kristal piperin. Pembentukan multikomponen kristal tipe garam ini dilakukan dalam salah satu upaya meningkatkan

kelarutan dan disolusi, karena garam memiliki afinitas yang lebih tinggi dalam air dan berdisosiasi dalam bentuk kation dan anion. Faktor lain yang dapat menyebabkan peningkatan laju disolusi adalah hubungan antara kelarutan obat dan titik lebur dimana padatan yang memiliki titik lebur lebih rendah akan memiliki energi kisi yang lemah sehingga meningkatkan kelarutan dan laju disolusi [23,24]. Perbedaan ini menunjukkan bahwa pembuatan piperin dalam bentuk multikomponen kristal dengan koformer asam nikotinat dapat meningkatkan laju disolusi dari piperin.



Gambar 4. foto SEM (A) piperin, (B) asam nikotinat, (C) multikomponen kristal piperin-asam nikotinat pada perbesaran 250 kali



Gambar 5. Kurva profil disolusi dari piperin, multikomponen kristal piperin-asam nikotinat dalam HCl 0,1 N yang mengandung Natrium lauril sulfat 0,1 %

Kesimpulan

Berdasarkan karakteristik fisikokimianya dapat disimpulkan bahwa pada formulasi multikomponen kristal piperin-asam nikotinat terbentuk multikomponen kristal piperin-asam nikotinat. Piperin dalam bentuk multikomponen kristal dengan asam nikotinat terjadi peningkatan kelarutan 1,5 kali nya dibandingkan dalam bentuk piperin dan laju disolusi meningkat 2,5 kali lipat dibandingkan dengan piperinnya.

Referensi

- [1] Peter, K.V. Handbook of Herbs and Spices. Woodhead Publishing Limited and CRC Press. 2001
- [2] Randhawa GK, Kullar JS, Rajkumar. Bioenhancers from Mother Nature and their applicability in modern medicine. International journal of applied and basic medical research. 2001; 1(1): 5-10.
- [3] Maitra, J & Shilpi. Antibacterial Activity Of Piperine Extracted From Piper Nigrum Against E.Coli And Bacillus Subtilis, European Journal Of Biomedical and Pharmaceutical Sciences. 2016; 3 (6): 497-500.
- [4] Kim, S H and Lee, Y C. Piperine inhibits eosinophil infiltration and airway hyperresponsiveness by suppressing T cell activity and Th2 cytokine production in the ovalbumin-induced asthma model. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2009; 61: 353–359.
- [5] Vijayakumar, R S., Surya D & Nalini, N. Antioxidant efficacy of black pepper (*Piper nigrum* L.) and piperine in rats with high fat diet induced oxidative stress, Redox Report. 2004; 9 (2): 105-110
- [6] Mujumdar AM, Dhuley JN, Deshmukh VK. Antiinflammatory activity of piperine. Jpn J Med Sci Biol. 1990; 43: 95–100.
- [7] Li, S., Wang, C., Wang, M., Li, W., Matsumoto, K., Tang Y. Antidepressant like effects of piperine in chronic mild stress treated mice and its possible mechanisms, Life Sciences. 2007; 80 : 1373–1381.
- [8] Vasavirama, K., & Upender, M. Piperine: A Valuable Alkaloid From Piper Species, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2014; 6 : 4.
- [9] Butt, M, S., Pasha, I., Sultan, M, T., Randhawa, M, A., Seed, F and Ahmed, W. Black Pepper and Health Claims : A Comprehensive Treatise. Critical Reviews In Food Science and Nutrition. 2013; 53 : 875-886
- [10] Wadhwa, S., Singhal, S, and Rawat,S. Bioavailability Enhancement by Piperine: A Review. Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences. 2014; 04 (36) : 1-8.
- [11] Veerareddy P, Vobalaboina V, Nahid A. Formulation and evaluation of oil-in-water emulsions of piperine in visceral leishmaniasis. Die Pharmazie-Int J Pharmac Sci. 2004; 59:194–7.
- [12] Thenmozhi, K., & Yoo, Y. J. Enhanced solubility of piperine using hydrophilic carrier-based potent solid dispersion systems. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2017; 43(9) : 1501–1509.
- [13] Ezawa, T., Inoue, Y., Murata, I., Takao, K., Sugita, Y., & Kanamoto, I. Characterization of the Dissolution Behavior of Piperine/ Cyclodextrins Inclusion Complexes. AAPS PharmSciTec. 2017; 19(2): 923–933.
- [14] Bhalekar, M. R., Madgulkar, A. R., Desale, P. S., & Mariam, G. Formulation of piperine solid lipid nanoparticles (SLN) for treatment of rheumatoid arthritis. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2017; 43(6): 1003–1010.
- [15] Putra OD, Furuishi T, Yonemochi E, Terada K, Uekusa H. Drug-drug multicomponent crystals as an effective technique to overcome weaknesses in parent drugs. Cryst Growth. 2016;16 (7): 3577-3581.
- [16] Ainurofiq A, Mauludin R, Mudhakar D. Improving mechanical properties of desloratadine via multicomponent crystal formation. Eur J Pharm Sci. 2018; 111: 65-72.
- [17] Sekhon, B S. Pharmaceutical co-crystals - an update. International Bulletin of Drug Research. 2012; 1(2): 24-39.
- [18] Good, D. J.; Rodriguez-Hornedo, N. Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals. Cryst. Growth. 2009; 9: 2252–2264.
- [19] Zaini, E., Halim, A., Soewandhi, Sundani N., Setyawan, D. Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi Dengan Nikotinamida. Jurnal Farmasi Indonesia. 2011; 5 (4): 205 – 212.
- [20] Jingyan, S., Jie, L., Yun, D., Ling, H., Xi, Y., Zhiyong, W., Yuwen, L., Cunxin. W. Investigation Of Thermal Behavior Of Nicotinic Acid. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. 2008; 93 (2): 403–409.
- [21] Pereira-da-Silva, M, d, A., and Ferri, F, A. 1- Scanning Electron Microscopy, Nanocharacterization Techniques, A volume in micro and nano Technologies. 2017; 1-35.
- [22] Grothe E, Meekes H, Vlieg E, Ter Horst JH, De Gelder R. Solvates, salts, and cocrystals: a proposal for a feasible classification system. Cryst Growth. 2016; 16(6): 3237-3243.
- [23] Putra O, Yonemochi E, Uekusa H. Isostructural multicomponent gliclazide crystals with improved solubility. Cryst Growth. 2016; 16(11): 6568-6573
- [24] Katritzky AR, Jain R, Lomaka A, Petrukhin R, Maran U, Karelson M. Perspective on the relationship between melting points and chemical structure. Cryst Growth. 2001;1(4):261-265



Copyright © 2019 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)