

## STUDI *IN SILICO* PEMBENTUKAN KOKKRISTAL *MELOXICAM* DENGAN BERBAGAI KOFORMER PERBANDINGAN ( 1 : 1 )

Yuli Ainun Najih<sup>1\*</sup>, Farizah Izazi<sup>1</sup>, Siswandono<sup>2</sup>, Bella Anggraini Putri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Hang Tuah Surabaya

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya

\*Email<sup>1</sup>: [yuli.najih@hangtuah.ac.id](mailto:yuli.najih@hangtuah.ac.id)

Email<sup>1</sup>: [farizah.izazi@hangtuah.ac.id](mailto:farizah.izazi@hangtuah.ac.id)

Email<sup>2</sup>: [sis\\_ffua@yahoo.com](mailto:sis_ffua@yahoo.com)

Email<sup>1</sup>: [bputri12@gmail.com](mailto:bputri12@gmail.com)

Artikel diterima: 19 September 2022; Disetujui: 25 Maret 2023

DOI: <https://doi.org/10.36387/jiis.v8i1.1086>

### ABSTRAK

Kokristal merupakan salah satu bentuk modifikasi dalam meningkatkan kelarutan dari *meloxicam* yang termasuk dalam *Biopharmaceutics Classifications System* (BCS) II. Kokristal adalah sistem multikomponen dengan perbandingan stoikiometri antara bahan aktif *meloxicam* dan koformer yang terikat dalam kisi kristal membentuk ikatan hidrogen. Desain obat baru dapat dilakukan melalui program *in silico* untuk optimasi senyawa induk sebelum dilakukan sintesis senyawa turunannya. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi koformer mana yang paling stabil dalam pembentukan kokristal. Pembentukan kokristal dilakukan dengan menggambar struktur dua dimensi dari *meloxicam* dan koformer menggunakan *software ChemBioDraw Professional 16.0* dari *CambridgeSoft®*. Prediksi akan menghasilkan jumlah energi ikatan yang terbentuk antara *meloxicam* dengan koformer. Energi ikatan yang terbentuk semakin kecil maka ikatan tersebut semakin stabil. Ikatan yang stabil memiliki kemungkinan besar untuk membentuk kokristal *meloxicam*. Ikatan hidrogen terjadi antara atom hidrogen dengan atom lain yang memiliki keelektronegatifan tinggi seperti atom O dan N yang memiliki pasangan elektron bebas. Perbedaan elektronegatifan ini membuat atom H terikat kuat pada atom O dan N sehingga ikatan hidrogen pada kokristal *meloxicam* terikat kuat dan stabil. Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa koformer yang paling stabil dapat membentuk kokristal dengan energi ikatan kecil dapat menghasilkan ikatan dengan *meloxicam* yaitu urea.

**Kata kunci:** *Meloxicam*, Koformer, Kokristal, *in silico*, Energi ikatan

### ABSTRACT

*Cocrystal is one form of modification in increasing the solubility of meloxicam which is included in Biopharmaceutics Classifications System (BCS) II. Cocrystal is a multicomponent system with a stoichiometric ratio between the active*

*ingredient and the coformer which are bound in the crystals lattice to form hydrogen bonds. Design of new drugs can be done through an in silico program to optimize the parent compound before the synthesis of derivative compounds. This study aims to predict which coformers are most stable in the formation of crystals. Cocrystal formation is done by drawing a two-dimensional structure from meloxicam and coformer using ChemBioDraw Professional 16.0 software from CambridgeSoft®. The prediction will result in the amount of bond energy formed between meloxicam with coformer. The smaller the bond energy, the more stable the meaning of the bond. The smaller the bond energy formed, the more stable the bond is. Stable bonds have a high probability of forming cocrystals meloxicam. Hydrogen bonds occur between hydrogen atoms and other atoms that have high electronegativities such as O and N atoms which have lone pairs of electrons. This electronegativity difference makes H atoms tightly bound to O and N atoms so that the hydrogen bonds in the meloxicam cocrystal are tightly bound and stable. From the results of the study showed that the most stable coformer can form cocrystals with a small bond energy that can produce bonds with meloxicam, namely urea.*

**Keywords:** *Meloxicam, Coformer, Cocrystal, in silico, Bond energy*

## **PENDAHULUAN**

Kelarutan rendah dari bahan aktif merupakan tantangan dalam pengembangan suatu obat baru untuk meningkatkan aspek farmakokinetika dan aktifitas farmakologinya (Bhardwaj *et al.*, 2017). Modifikasi bahan aktif farmasi diperlukan untuk mengatasi masalah kelarutan obat yang rendah agar pengobatan kepada pasien lebih efisien serta harga tetap terjangkau, salah satu contohnya dengan modifikasi kristal (Docherty *et al.*, 2015). Kokristal merupakan salah satu bentuk modifikasi bahan aktif dengan menambahkan koformer sehingga membentuk ikatan hidrogen. Adapun koformer yang dapat digunakan yaitu koformer yang

mengandung asam karboksilat, alkohol, amida, karbohidrat dan asam amino (Kothur *et al.*, 2012). Pembentukan kokristal dapat digambarkan dengan adanya donor ikatan hidrogen dan akseptor dari bahan aktif *meloxicam* dan koformer serta interaksi ikatan yang terbentuk antar keduanya.

*In silico* merupakan metode komputasi yang telah dikembangkan dan diterapkan untuk untuk memprediksi fungsi farmakologi dari suatu bahan kimia obat (Bare *et al.*, 2019). Metode *in silico* ini digunakan sebagai gambaran interaksi yang terjadi antara senyawa dengan target molekul, senyawa dengan reseptor maupun protein target seperti halnya pada

penelitian pencarian senyawa kimia dari data base bahan alam Zinc untuk menghambat *Bruton Tyrosine kinase* (BTK) (Muttaqin *et al.*, 2019), interaksi logam berat terhadap enzim metabolisme glukosa (Lahdimawan *et al.*, 2022) menggunakan bantuan komputer. Penggunaan metode ini dapat digunakan untuk senyawa yang terdapat pada fungi yaitu *Trichoderma sp.* untuk menghambat penyakit dermatitis seboroik (Susanti *et al.*, 2021), selain itu juga dapat melihat aktivitas senyawa yang terkandung dari bahan alam seperti ekstrak kulit buah dari jeruk nipis terhadap reseptor kanker (Hairunisa *et al.*, 2019).

*Meloxicam* termasuk golongan obat anti inflamasi non steroid (OAINS) yang digunakan untuk mengatasi masalah persendian, yaitu *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis*. Sifat kelarutan dari meloxicam yang rendah dan permeabilitas tinggi tergolong dalam kategori BCS (*Biopharmaceutics Classifications System*) kelas II sehingga perlu dilakukan modifikasi bahan obat untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi sehingga

bioavailabilitas dalam tubuh meningkat (Radhi & Jaafar, 2022).

Kokristal meloksikam dengan koformer asam malonat yang dibuat dengan metode slurry telah terbentuk pada perbandingan meloksikam dan asam malonat (1:1) (Najih *et al.*, 2018) dan laju disolusinya meningkat dibandingkan dengan meloksikam murninya (Najih *et al.*, 2022). Berdasarkan penelitian tersebut, maka pada penelitian ini bertujuan untuk memprediksi koformer mana yang paling stabil dalam pembentukan kokristal.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium CBT Lt.2 Gedung F7 Prodi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya. Metode penelitian ini adalah eksperimental komputasi Uji *in silico* didasarkan pada metode Penapisan Virtual Berbasis Struktur (PVBS). Prinsip dari PVBS yaitu membutuhkan struktur dari suatu senyawa. Uji *in silico* dilakukan dengan menggunakan software *ChemDraw* dari *CambridgeSoft*®.

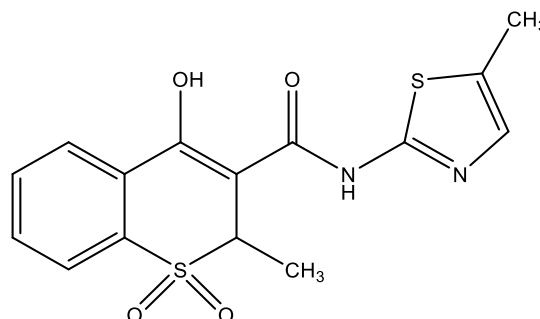
Alat yang digunakan dalam penelitian

ini antara lain Perangkat komputer *Intel Core i5 CPU 3.1 GHz, RAM 4,00 GB, Windows 10 Home, ChemBioDraw Professional 16.0* dari *CambridgeSoft®*, *IBM® SPSS® Statistics* versi 22 dari *IBM Corp.* Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain gambar struktur 2D dan 3D dari senyawa, *meloxicam* dan berbagai koformer yang diantaranya yakni : asam sitrat, asam benzoat, asam fumarat, asam adipat, asam suksinat, asam maleat, asam glutarat, asam malonat, asam salisilat, asam glikolat, asam gentisat, asam oksalat, asam kaprilat, asam hipurat, asam malat, asam tartrat, asam asetat, sakarin, urea, nikotinamid, resorsinol, asam asetil salisilat.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Kokristal adalah sistem multikomponen dengan perbandingan stoikiometri antara bahan aktif dan koformer dalam bentuk padat yang terikat dalam kisi kristal membentuk ikatan hidrogen (Devne *et al.*, 2019) tanpa merubah efek farmakologi dari bahan aktif obat itu sendiri (Berry & Steed, 2017).

Pada penelitian ini menggunakan bahan aktif *meloxicam* karena memiliki tolerabilitas terhadap gastrointestinal yang lebih kecil dibandingkan dengan golongan NSAID lainnya. *Meloxicam* memiliki nama kimia *4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H1,2benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide* dan rumus molekul  $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$  (Radhi & Jaafar, 2022). Berat molekul *meloxicam* 351,4 g/mol, bentuk serbuk berwarna kuning pucat, pKa dalam air 4,08, dengan titik lebur 254 °C (O`Neil *et al.*, 2006).



**Gambar 1.** Struktur *Meloxicam*  
(Tumanov *et al.*, 2012)

*Meloxicam* memiliki kelarutan sangat sukar larut dalam air sebesar 0,012 g/L, kelarutan *meloxicam* dalam kombinasi pelarut PEG-400 dan etanol dengan rasio perbandingan (9:1) sebesar 4,023 g/L (Jouban, 2010),

sedikit sukar larut dalam metanol dan etanol (Depkes, 2014).

Berdasarkan struktur kimia *meloxicam* dapat dilihat adanya gugus amida dan hidrogen yang dapat berikatan dengan koformer membentuk ikatan heterosynthon. Penggambaran struktur dilakukan dengan menggunakan software *ChemBioDraw Professional* 16.0 dari *CambridgeSoft®*. Kemudian memprediksikan ikatan yang mungkin akan terbentuk pada senyawa *meloxicam* dengan menghubungkan berdasarkan ikatan hidrogen yang terbentuk. Jenis ikatan yang terbentuk antara *meloxicam* dan koformer adalah ikatan hidrogen yang lebih kuat. Ikatan hidrogen merupakan interaksi intermolekular non kovalen yang dapat menyebabkan terbentuknya kokristal (Devne *et al.*, 2019). Ikatan hidrogen yang kuat termasuk (NH --- O), (OH --- O), (NH --- N,) dan (OH - - N) (Chandramouli *et al.*, 2012). Ikatan hidrogen terjadi antara atom hidrogen dengan atom lain yang memiliki keelektronegatifan tinggi seperti atom O dan N yang memiliki pasangan elektron bebas. Perbedaan elektronegatifan ini membuat atom H terikat kuat pada atom O dan N

sehingga ikatan hidrogen pada kokristal *meloxicam* terikat kuat dan stabil. Setelah diprediksi ikatan yang akan terbentuk selanjutnya menggambar tiga dimensi dari prediksi kokristal *meloxicam* dengan koformer menggunakan software *ChemBio3D Professional* 16.0 dari *CambridgeSoft®*. Prediksi akan menghasilkan *energy minimize* yaitu energi yang diperlukan untuk membentuk ikatan yang dalam hal ini adalah *meloxicam* dan koformer.

**Tabel 1.** Energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan

No.	Koformer	Energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan (kcal/mol)
		OH-O
1.	Urea	-143,6603 ± 0,0005
2.	Sakarin	-115,7000 ± 0,0000
3.	Asam fumarat	-100,0507 ± 0,0005
4.	Asam sitrat	-94,0988 ± 0,0002
5.	Asam suksinat	-91,1748 ± 0,0001
6.	Asam maleat	-88,1692 ± 0,0002
7.	Asam malonat	-87,9407 ± 0,0011
8.	Asam adipat	-79,6975 ± 0,0002
9.	Asam glutarat	-78,8943 ± 0,0002
10.	Asam malat	-60,7336 ± 0,0792
11.	Asam kaprilat	-54,9052 ± 0,0005
12.	Asam asetat	-54,6646 ± 0,0001
13.	Asam gentsiat	-25,5108 ± 0,0015
14.	Resorsinol	-14,2987 ± 0,0003
15.	Nikotinamid	-8,2301 ± 0,0002
16.	Asam glikolat	-6,7176 ± 0,0031
17.	Asam benzoat	-5,0044 ± 0,0011
18.	Asam salisilat	-4,2964 ± 0,0002

No.	Koformer	Energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan (kcal/mol)
		OH-O
19.	Asam asetil salisilat	-4,0085 ± 0,0004
20.	Asam tartrat	0,7260 ± 0,0004
21.	Asam hipurat	3,3085 ± 0,0008
22.	Asam oksalat	20,4594 ± 0,0002

Semakin kecil *energy minimize* maka memiliki arti semakin stabil ikatan tersebut (Hardjono, 2012). Energi ikatan yang ditunjukkan dengan pada nilai *energy minimize* ini menunjukkan kestabilan konformasi ikatan yang terbentuk (Hamzah *et al.*, 2022). Energi yang dibutuhkan untuk membentuk kokristal kecil maka dapat terbentuk kokristal *meloxicam* dengan koformer yang stabil. Koformer yang stabil memiliki kemungkinan besar untuk membentuk kokristal *meloxicam*. Berdasarkan data tersebut koformer urea memiliki nilai energi ikatan paling negatif dibandingkan koformer lainnya yang menunjukkan konformasi ikatannya yang kuat dan stabil (Hamzah *et al.*, 2022).

## KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa koformer yang paling stabil

dapat membentuk kokristal dengan energi yang kecil dapat menghasilkan ikatan dengan *meloxicam* yaitu urea. Hasil uji *One-way ANOVA* dan uji HSD (*Honestly Significant Different*) *post hoc test* terdapat perbedaan nyata terhadap berbagai koformer yang digunakan untuk membentuk kokristal *meloxicam*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bare, Y., Sari, D. R., Rachmad, Y. T., Tiring, S. S. N. D., Rophi, A. H., & Nugraha, F. A. D., 2019, Prediction potential chlorogenic acid as inhibitor ace (in silico study), *Bioscience*, 3(2), 197.
- Berry, D. J., & Steed, J. W. 2017, Pharmaceutical cocrystals, salts and multicomponent systems; intermolecular interactions and property based design, *Advanced drug delivery reviews*, 117, 3-24.
- Bhardwaj, S., Lipert, M., & Bak, A. 2017, Mitigating cocrystal physical stability liabilities in preclinical formulations, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(1), 31-38.
- Chandramouli, Y., Gandhimathi, R., Yasmeen, B. R., Vikram, A., Mahitha, B., & Imroz, S. M., 2012, Review on cocrystal as an approach with newer implications in pharmaceutical field, *Int J Med Chem Anal*, 2(2), 91-100.
- Departemen Kesehatan RI, editor, 2014, Farmakope Indonesia, Edisi Ke-5, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Devne, S. R., Kapse, V. N., & Ingale, P. L., 2019, Cocrystal: A Review On

- Pharmaceutical Crystals Design And Preparation, *World Journal Of Pharmaceutical Research*, 8(7), 1936-1950.
- Docherty, R., Pencheva, K., & Abramov, Y. A., 2015, Low solubility in drug development: de-convoluting the relative importance of solvation and crystal packing, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67(6), 847-856.
- Hardjono, S., 2012, Modifikasi Struktur 1-(Benzoiloksi)urea dan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Sitotoksiknya, Universitas Airlangga, *Disertasi*, Surabaya.
- Hamzah, H. A., Ernanto, J. H., Afladhanti, P. M., & Theodorus, T., 2022, Potensi Daun Teh Hijau (*Camellia Sinensis*) Sebagai Inhibitor Main Protease (Mpro) Covid-19: Sebuah Studi Molecular Docking, *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 7(2), 212-222.
- Hairunisa, I., Normaidah, N., Ressaydy, S. S., & Azhari, F., 2019, Identifikasi Dan Molecular Docking Komponen Utama Minyak Kulit Buah Jeruk Nipis Sebagai Agen Antikanker, *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 4(2), 314-322.
- Jouyban, A, editor, 2010, Handbook of Solubility Data for Pharmaceutical. NewYork: CRCPress Taylor & Francis Group, LLC, pp.382
- Kothur, Raghuram Reddy, 2012, An Outline of Crystal Engineering of Pharmaceutical Co-Crystal and Applications: A Review, *International Journal Of Pharmaceutical Research and Development (IJPRD)*, 4(08),84-92.
- Lahdimawan, A., Bulan, S. A., Suhartono, E., & Setiawan, B., 2022, Dampak kadmium dan merkuri terhadap metabolisme karbohidrat: kajian in silico pada enzim glikogen sintase dan fosfofruktokinase, *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 7(1), 109-115.
- Muttaqin, F. Z., Astuti, W. A. P., Febrina, E., & Asnawi, A., 2019, Penapisan Virtual Berbasis Struktur Dari Database Bahan Alam Zinc Sebagai Inhibitor Bruton Tyrosine Kinase, *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 4(2), 400-409.
- Najih, Y. A., Widjaja, B., Riwanti, P., & Mu'alim, A. I., 2018, Characterization of Meloxicam and Malonic Acid Cocrystal Prepared With Slurry Method, *Journal of Islamic Pharmacy*, 3(2), 51-58.
- Najih, Y. A., Widjaja, B., Rakhma, D. N., & Satrio, A., 2022, Uji Disolusi Kokristal Meloksikam dan Asam Malonat Sebagai Koformer Dibuat dengan Metode Slurry, *Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika (J-PhAM)*, 5(1), 25-36.
- O`Neil M.J., 2006, The Merck Index, Merck Sharp and Dohme Corp, a susidiary of Merck Index and Co, Inc, New York.5827
- Radhi, A. A., & Jaafar, I. S., 2022, Factors influencing the dissolution behavior of meloxicam dispersions, *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*, 12(3), 9-14.
- Susanti, S., Sukmawaty, E., & Masriany, M., 2021, Penambatan Molekuler Senyawa Cendawan Endofit *Trichoderma* sp. sebagai Inhibitor Protein Low Density Lipoprotein, Enzim Lanasterol 14-A Demetilase dan Lipase yang Bertanggung Jawab dalam Dermatitis Seboroik, *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi dan Kesehatan*, 6(1), 98-107.

Sweetman S.C., 2009, Martindale The Complete Drug Reference, 36<sup>th</sup> Ed, London: The Pharmaceutical Press,81.  
Tumanov Nikolay A., Svetlana A, Myz., Tatyana P., Shakhtshneider and Elena V, Boldyreva, 2012, Are

Meloxicam Dimers Really The Structure-Forming Units In The Meloxicam-Carboxylic Acid Co-Crystal Relation Between Crystal Structures and Dissolution Behavior, *CrystEngComm*, 14(1), 305-313.