

INTISARI

Teknologi nanopartikel merupakan salah satu teknologi sediaan farmasi yang dikembangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat. Formulasi nanopartikel diharapkan dapat meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas terutama untuk obat-obat/zat aktif yang bersifat sukar larut dalam air. Piroksikam merupakan obat analgesik anti-inflamasi nonsteroid (AINS), golongan BCS II dengan lipofilisitas yang tinggi, kelarutan dalam air rendah dan bobot molekul (BM) yang tinggi. Kelarutan piroksikam yang rendah merupakan masalah utama dalam pengembangan formulasi. Laju pelarutan merupakan tahap penentu dalam bioavailabilitas obat sehingga berbagai teknik formulasi dikembangkan, untuk meningkatkan bioavailabilitas piroksikam.

Nanopartikel piroksikam dibuat menggunakan metode *evaporative anti solvent precipitation*. Optimasi formula nanopartikel dilakukan melalui pendekatan SLD (*Simplex Lattice Design*) dengan tiga variabel yaitu PVP K-30, kitosan dan STPP. Formula optimum dievaluasi berdasarkan parameter ukuran partikel, IPD (Indeks polidispersitas), zeta potensial dan %EE (*Entrapment Efficiency*), menggunakan aplikasi program *Design Expert 7.1.5*. Studi *in vitro* partikel nanopioksikam dianalisis morfologinya dengan *scanning electron microscope* (SEM), ukuran, distribusi ukuran partikel dan zeta potensial menggunakan *particle size analyzer* (PSA). Nanopartikel piroksikam hasil optimasi dikarakterisasi menggunakan FTIR, DSC, dan X-ray. Studi bioavailabilitas nanopartikel piroksikam dilakukan terhadap tikus jantan galur Wistar dengan membandingkan parameter farmakokinetik (C_{max} , T_{max} , AUC) nanopioksikam dengan sediaan *unmodified* dan *branded* piroksikam.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula optimum nanopartikel piroksikam diperoleh pada rentang kombinasi jumlah bahan kitosan (28,3-46,4%) - PVP K30 (21,0-41,4%) - STPP (20,1-44,1%). Pada formula dengan perbandingan jumlah bahan kitosan - PVP K30 - STPP (33,3:33,3:33,3%) diperoleh partikel nanopioksikam dengan diameter rata-rata 365,56 nm; IPD 0,379; zeta potensial 19,8 mV dan EE 53,79%. Data karakterisasi partikel nanopioksikam diperoleh padatan amorf (XRD dan DSC) dan tidak menunjukkan terbentuknya senyawa baru (FTIR). Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa sediaan nanopioksikam memberikan pelepasan obat yang lebih besar dibandingkan sediaan *unmodified* dan *branded* piroksikam, dengan C_{60} = 89,95% dan T_d = 12,18 menit. Mekanisme disolusi mengikuti model Weibull dengan kurva berbentuk eksponensial. Hasil uji *in vivo* menunjukkan bahwa bioavailabilitas nanopioksikam memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan sediaan *unmodified* dan piroksikam pembanding ($C_{p_{max}}$ = 10,09 $\mu\text{g/mL}$; T_{max} = 121,28 menit dan AUC = 280,695 $\mu\text{g.menit/mL}$).

Kata kunci : nanopartikel, piroksikam, *evaporative antisolvent precipitation*, disolusi

ABSTRACT

Piroxicam (Prx) is a non steroidal anti inflammatory drug, used as analgesic and therapy in acute or long-term treatment of arthritis. Prx has the characteristics of high lipophilicity, included in the class of drugs (BCS II) with a critical point on the issue of drug dissolution. Low solubility is a major problem in the development of drug formulation. Pharmaceutical nanotechnology is employed to improve poor aqueous solubility of drug compounds which have limited in the oral bioavailability. Nanoparticle technology reduced particle size of piroxicam, proved to increase solubility, dissolution rate and drug bioavailability.

Piroxicam nanoparticles were prepared by experimental design (Simplex Lattice) to study the effects of formulation, using an evaporative anti-solvent precipitation method. Optimization of nanoparticle formulation using chitosan, PVP K-30, and STPP in combination or singly. The optimum formula was evaluated based on particle size (Z_{av}), polydispersity index (PI), potential zeta (ZP) and entrapment efficiency (% EE). The physical characteristic of nanopiroxicam were analyzed by using scanning electron microscope (SEM) and particle size analyzer (PSA). Nanoprpx were characterized using FTIR, DSC, and X-ray. The oral pharmacokinetics of piroksikam was evaluated by conducting oral bioavailability study in male Wistar rats.

The results showed that the optimum of nanoprpx was obtained with the proportion of chitosan:PVP:STPP in range ratio chitosan (28,3-46,4%) - PVP K30 (21,0-41,4%) – STPP (20,1-44,1%). In the ratio for (33,3:33,3:33,3%). Nanoprpx appear as spherical shapes, amorphous form crystals with Z_{av} 365.56 nm; IPD 0.379; potential zeta 19.8 mV and EE 53.79%. FTIR characterization of nanoprpx showed that no new chemical compounds in them. Nanoprpx formulations improved solubility and dissolution rate of piroxicam. The dissolution rate of the nanoparticles was markedly enhanced by reducing the particle size. Dissolution parameter (C_5 and C_{60}) of nanoprpx showed that the values were greater than commercial prx drugs and unmodified Prx, respectively. Weibull model is the best release models of nanoprpx. The pharmacokinetic parameters of C_{max} , T_{max} and AUC values of piroxicam formulation were $C_{max}=10.09 \mu\text{g/mL}$; $T_{max}=121,28 \text{ min}$ and $\text{AUC} = 280,695 \mu\text{g.h/mL}$, respectively. The values indicating that nanopiroxicam bioavailability is better than unmodified and branded piroxicam.

Keywords: nanoparticles, piroxicam, evaporative antisolvent precipitation, dissolution