

**PEMBENTUKAN DAN KARAKTERISASI KOMPLEKS INKLUSI FENILBUTAZON
DAN B-SIKLODEKSTRIN DENGAN METODA CO-GRINDING**

Rini Agustin, Fathya Intan Lestari, Auzal Halim
Universitas Andalas Padang
riniagustin74@gmail.com

ABSTRAK

Fenilbutazon merupakan obat Anti Inflamasi Non Steroid (NSAID) dan diklasifikasikan dalam kelas II dari *biopharmaceutic classification systems* (BSC) yang memiliki kelarutan rendah permeabilitas tinggi. Pembentukan kompleks inklusi merupakan salah satu metoda untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi suatu zat dalam air. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi fenilbutazon dengan cara pembentukan kompleks inklusi fenilbutazon dengan β -siklodekstrin. Pembuatan kompleks inklusi dilakukan dengan metoda *co-grinding* dengan variasi rasio molar 1:1, 2:1 dan 1:2. Interaksi padatan kompleks inklusi dan campuran fisik dikarakterisasi dengan difraksi sinar X serbuk, spektrofotometri inframerah, *Scanning Microscopy electron* (SEM) dan *Differential Thermal Analyzer* (DTA). Uji disolusi dilakukan dengan mengacu pada uji disolusi USP apparatus II. Hasil karakterisasi kompleks inklusi menggunakan spektrofotometri inframerah, *Scanning Microscopy electron* (SEM) dan *Differential Thermal Analyzer* (DTA) memperlihatkan adanya interaksi antara fenilbutazon dan β -siklodekstrin dan terbentuk kompleks inklusi fenilbutazon- β -siklodekstrin. Hasil difraksi sinar-x menunjukkan bahwa pembentukan kompleks inklusi fenilbutazon- β -siklodekstrin menurunkan derajat kristalinitas obat. Uji disolusi secara *in vitro* menunjukkan terjadinya peningkatan laju disolusi kompleks inklusi dibandingkan dengan fenilbutazon murni.

Kata kunci : Fenilbutazon, β -siklodekstrin, *Co-grinding*, dan kompleks inklusi.

ABSTRACT

Phenylbutazone is a Non-Steroid Anti-Inflammatory drugs (NSAID and classified in class II of biopharmaceutic classification system (BSC) which has low solubility, high permeability. Formation of inclusion complexes is one method to increase the solubility and dissolution of a substance in the water. This study investigated improving of inclusion complex with β -cyclodextrin to solubility and dissolution rate of phenylbutazone. Inclusion complexes was made by *co-grinding* method in molar ratio 1: 1, 2: 1 and 1: 2. The solid state interaction inclusion complexes and physical mixture was evaluated by using X-ray powder diffraction, thermal DTA, and SEM. The dissolution studies were conducted in USP type II apparatus. The results characterization of inclusion complexes using infrared spectrophotometry, Scanning Electron Microscopy (SEM) and Differential Thermal Analyzer (DTA) showed that there was interaction between phenylbutazone and β -cyclodextrin, and inclusion complexes was formed. The results of x-ray diffraction showed that inclusion complex of β -cyclodextrin-phenylbutazone reduced the degrees of crystallinity of the drug. *In vitro* dissolution test showed inclusion complex in dissolution rate was higher than pure phenylbutazone.

Key words : Phenylbutazone, β - cyclodextrin, *Co-grinding*, and inclusion complex

PENDAHULUAN

Fenilbutazon adalah obat NSAID (*Non Steroid Anti Inflamasi Drug*) turunan pirazonol. Obat ini mempunyai sifat anti inflamasi yang kuat dan efektif dalam

pengobatan serangan gout akut (Betram G.Katzung 1994). Fenilbutazon merupakan serbuk hablur, putih, atau agak putih dan tidak berbau. Fenilbutazon sangat sukar larut dalam air, mudah larut dalam aseton dan

dalam eter serta larut dalam etanol (Departemen Kesehatan R.I.,1995).

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat di saluran cerna. Obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air (*poorly soluble drugs*) seringkali menunjukkan ketersediaan hayati rendah dan kecepatan disolusi merupakan tahap penentu (*rate limiting step*) pada proses absorpsi obat (Neha dkk., 2012; Zaini E dkk., 2014).

Perbaikan kelarutan dan kecepatan disolusi untuk obat yang sukar larut merupakan langkah pertama untuk meningkatkan ketersediaan hayati obat (Bekers, Beijnen, Bult & Underberg, 1991; Loftsson & Brewster, 1996). Peningkatan kelarutan suatu obat yang sukar larut dalam air, salah satunya dikembangkan melalui kompleks inklusi padat. Kompleks inklusi akan lebih cepat larut daripada obat itu sendiri sehingga dapat memperbaiki kecepatan disolusi, absorpsi, ketersediaan hayati, dan stabilitas kimia obat (Loftsson & Brewster, 1996).

Pada kompleks inklusi, molekul obat sebagai molekul *guest* terjepit dalam rongga siklodekstrin yang bersifat hidrofobik. Bagian luar siklodekstrin bersifat hidrofilik sehingga mudah larut dalam media air. Kompleks inklusi dibuat dengan metode kopresipitasi, *kneading*, *freeze drying* dan metode penggilingan (*Co-grinding*). (Bekers et al., 1991).

Co-grinding adalah salah satu metode yang banyak digunakan untuk mengurangi ukuran partikel obat yang sukar larut air dengan tujuan untuk meningkatkan laju disolusi dan ketersediaan hayati suatu obat (Vogt, Kunath & Dressman, 2008; Bazegar-Jalali, Valizadeh & Adibkia, 2007). *Co-grinding* senyawa obat yang sukar larut air dengan berbagai polimer hidrofilik akan meningkatkan efek solubilisasi dan ketersediaan hayati, karena terjadi modifikasi sifat padatan senyawa obat. Pada saat penggilingan padatan kristalin akan mengalami transformasi menjadi fase amorf dalam rantai-rantai polimer (Friedrich, Nada & Bodmeir, 200, Zaini E., Agnesia, Rini A,

2014). Jika dibandingkan dengan berbagai teknik peningkatan kelarutan lain, teknik *co-grinding* merupakan cara yang sederhana dan ramah lingkungan karena tidak memerlukan pelarut organik (Garg dan Singh, 2009).

β -siklodekstrin merupakan suatu senyawa oligosakarida siklik yang mengandung 7 unit D-(+)-glukopiranososa yang terikat dengan ikatan β -1,4. β -siklodekstrin mempunyai kemampuan membentuk kompleks inklusi dengan berbagai macam molekul. Bentuk molekul β -siklodekstrin tidak silindris melainkan berbentuk *toroidal* dengan bagian dalam senyawa bersifat hidrofob sedangkan bagian luar bersifat hidrofil.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan. Peralatan gelas standar laboratorium, timbangan digital (Shimadzu-Aux 220), nanomilling (Fritsch Premium Line Nano Milling Pulverisette 7), spektrofotometer UV (Shimadzu UV-1700), XRD (PAN Analytical, Netherland), SEM (Jeol, Japan), spektrofotometer IR (Thermo Scientific), DTA (Analyzer Mettler Toledo FP 80) dan alat uji disolusi (Hansen Research). Fenilbutazon (Dexa Medika), β -siklodekstrin (Signa Husada), Kalium dihidrogen fosfat (Brataco), etanol 96%, natrium hidroksida (Brataco), dan aquadest.

Pembuatan kompleks inklusi fenilbutazon dengan β - siklodekstrin. Fenilbutazon dan β -siklodekstrin dicampur dengan perbandingan mol F1 (1:1), F2 (2:1) dan F3 (1:2). Campuran ini kemudian digiling dengan alat nanomilling dengan kecepatan 500 rpm dan waktu penggilingan selama 2 jam.

Karakterisasi dengan menggunakan Difraksi Sinar-X Serbuk. Analisis difraksi sinar-X serbuk sampel dilakukan pada suhu ruang dengan kondisi pengukuran sebagai berikut : target logam Cu, filter $K\alpha$, voltase 40 kV, arus 40 mA, analisis dilakukan pada rentang 2 theta 5-35°. Sampel diletakkan pada sampel holder (kaca) dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel.

Karakterisasi dengan menggunakan Spektrofotometer FT-IR. Sampel diletakkan diatas kristal ATR hingga menutupi semua permukaan kristal kemudian diukur spektrum serapan IR sampel.

Karakterisasi dengan menggunakan Scanning Electron Microscopy (SEM). Sampel serbuk diletakkan pada sampel holder aluminium dan dilapisi dengan emas dengan ketebalan 10 nm. Sampel kemudian diamati berbagai perbesaran alat SEM (Jeol, Japan). Voltase diatur pada 20 kV dan arus 12 mA.

Karakterisasi dengan menggunakan Differential Thermal Analyzer (DTA). Analisis dilakukan menggunakan alat DTA terhadap sampel fenilbutazon, β -siklodekstrin dan kompleks inklusi fenilbutazon dan β -siklodekstrin. Suhu pemanasan dimulai dari 50-250 °C, dengan kecepatan pemanasan 5°C per menit.

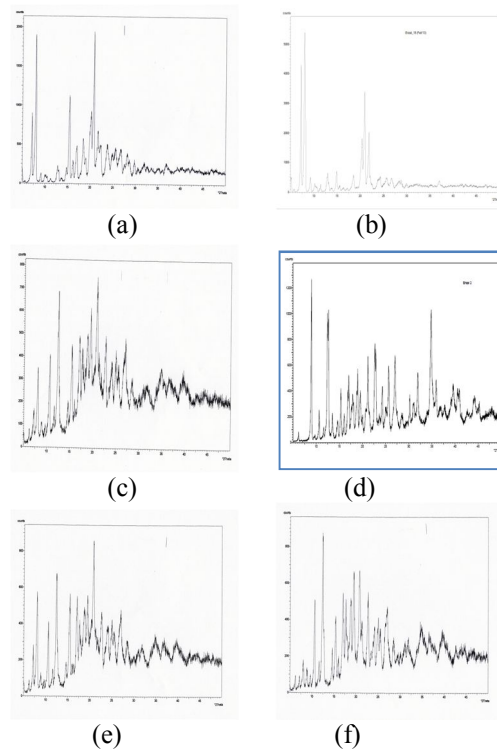
Uji Disolusi. Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan media disolusi dapar fosfat pH 7,5 sebanyak 900 mL. Metoda yang digunakan yaitu metoda dayung dengan kecepatan pengadukan 100 rpm dan media disolusi dibuat suhunya tetap ($37\pm 0,5^\circ\text{C}$). Sampel diambil sebanyak 5 mL pada tiap rentang waktu yang ditetapkan dan diganti dengan media disolusi dengan volume sama. Sampel diukur dengan spektrofotometri UV-VIS pada panjang gelombang 264 nm.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penentuan karakter padatan dengan difraksi sinar-X serbuk dilakukan pada fenilbutazon, β -siklodekstrin, dan kompleks inklusi fenilbutazon- β -siklodekstrin. Hasil Difraksi sinar-X (Gambar.1) menunjukkan terjadinya penurunan intensitas yang sangat tajam dari fenilbutazon sampai mendekati profil difraktogram β -siklodekstrin.

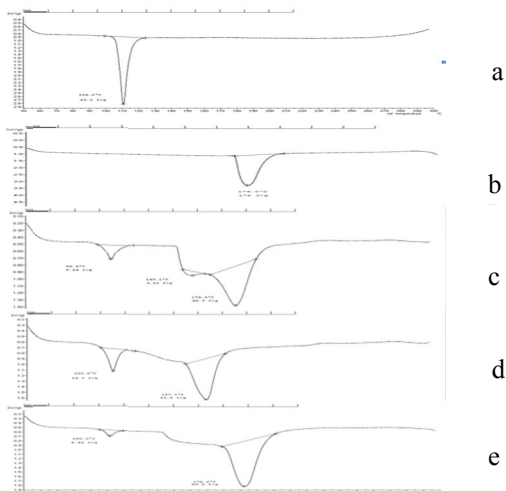
Hal ini menunjukkan bahwa molekul fenilbutazon telah masuk ke dalam struktur rongga β -siklodekstrin, sehingga yang terlihat lebih dominan difraktogram β -siklodekstrin. Jika dibandingkan dengan fenilbutazon grinding hanya terjadi sedikit penurunan intensitas puncak difraktogramnya

dibandingkan dengan fenilbutazon yang dikompleks dengan β -siklodekstrin



Gambar 1. Difraktogram X-RD, (a) Fenilbutazon murni, (b) Fenilbutazon grinding, (c) siklodektrin murni, (d) Kompleks Inklusi F1, (e) Kompleks Inklusi F2, (f) Kompleks Inklusi F3

Hasil DTA (Gambar 2) pada fenilbutazon menunjukkan adanya puncak endotermik yang tajam pada suhu 108,4°C yang merupakan titik lebur fenilbutazon. β -siklodekstrin menunjukkan transisi gelas pada 176°C. Termogram kompleks inklusi formula 1 menunjukkan adanya puncak endotermik yang melebar pada 148°C yang merupakan transisi gelas yang dimiliki oleh β -siklodekstrin dan puncak dari fenilbutazon sudah mulai bergeser dari suhu 108 °C menjadi 99 °C. Formula 2 dan formula 3 juga terjadi penurunan puncak dari fenilbutazon. Jika suatu molekul guest masuk ke dalam rongga β -siklodekstrin, maka titik lebur molekul guest tersebut akan menghilang atau bergeser ke suhu yang lebih rendah (Manca, et.al., 2005).

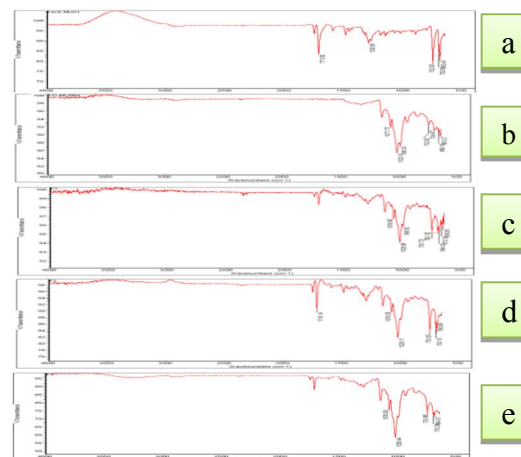


Gambar 2. Termogram DTA (a) Fenilbutazon murni (b) Siklodektrin murni (c) kompleks Inklusi F1 (d) Kompleks inklusi F2 (e) Kompleks inklusi F3.

Karakterisasi dengan menggunakan spektrofotometer FT-IR (Gambar 3) fenilbutazon murni memberikan puncak pada bilangan gelombang $1713,92\text{ cm}^{-1}$ dan $1292,96\text{ cm}^{-1}$. Puncak pada panjang gelombang $1713,92\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus karbonil dan serapan C-H muncul pada bilangan gelombang $1292,96\text{ cm}^{-1}$. Spektra β -siklodektrin menunjukkan puncak yang lebar pada bilangan gelombang 3500 cm^{-1} yang menandakan adanya alkohol dan gugus OH pada molekul kompleks selulosa, sakarida, polimer dan molekul lain yang mempunyai gugus yang mengabsorpsi sangat kuat. Puncak lain pada bilangan gelombang $1077,77\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya ikatan C-O (Silverstein, *et.al.*, 1981).

Karakteristik kompleks inklusi formula 1 (F1) menunjukkan adanya gugus fenilbutazon dan β -siklodektrin yaitu pada puncak bilangan gelombang $1078,80$; $1026,92$; $998,82$; $753,73$ dan $703,12$. Hasil karakterisasi kompleks inklusi formula 1 ini menunjukkan puncak-puncak pada β -siklodektrin dan gugus fungsi fenilbutazon yang terlihat mengalami pergeseran dari puncak gelombang $1077,77\text{ cm}^{-1}$ dan $1023,51\text{ cm}^{-1}$. Hal ini dapat diprediksi bahwa fenilbutazon terkandung di dalam rongga siklodektrin. Hal yang sama juga terjadi pada kompleks inklusi F2 dengan perbandingan mol 2:1 menunjukkan adanya penurunan intensitas puncak gelombang

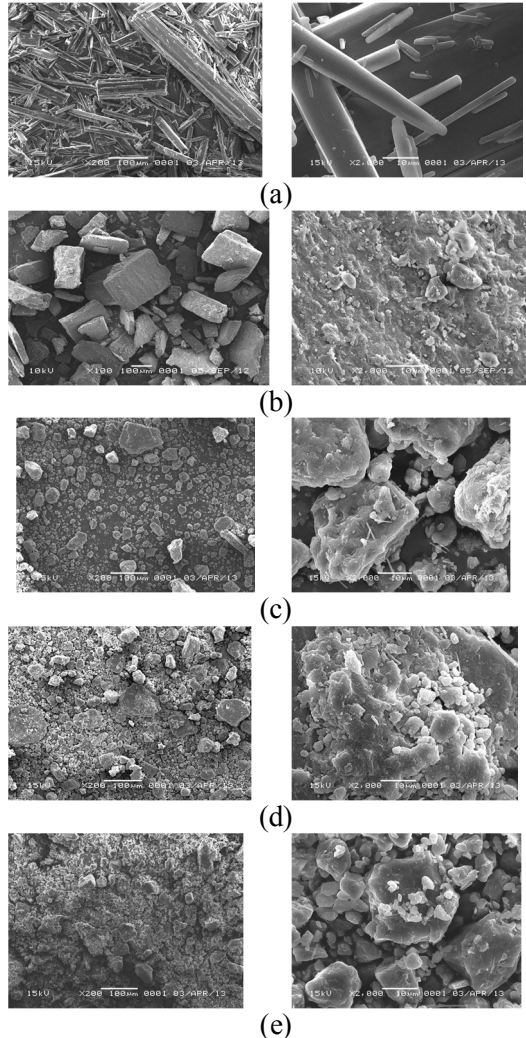
gugus fungsi fenilbutazon yaitu pada puncak bilangan gelombang dari $1713,92\text{ cm}^{-1}$ menjadi $1716,14\text{ cm}^{-1}$ dan adanya gugus fungsi dari β -siklodektrin pada panjang gelombang $1078,25$ dan $1026,11\text{ cm}^{-1}$ yang juga mengalami pergeseran panjang gelombang dari β -siklodektrin murni. Pada kompleks inklusi formula 3 menunjukkan puncak fenilbutazon dan β -siklodektrin pada panjang gelombang $1078,98$; dan $1026,64\text{ cm}^{-1}$. Hilangnya sebagian puncak fenilbutazon dan pergeseran puncak fenilbutazon menunjukkan bahwa fenilbutazon diindikasikan mengalami kompleks ke dalam rongga β -siklodektrin.



Gambar 3. Spektrum FT-IR (a) Fenilbutazon murni (b) Siklodektrin murni (c) kompleks Inklusi F1 (d) Kompleks inklusi F2 (e) Kompleks inklusi F3.

Scanning Electron Microscope (SEM) dengan berbagai perbesaran memperlihatkan karakteristik dari fenilbutazon, β -siklodektrin, dan kompleks inklusi (gambar 4). SEM perbesaran 5000 kali, fenilbutazon terlihat seperti silinder. β -siklodektrin pada perbesaran 100 kali terlihat seperti batang. Pada kompleks inklusi F1 perbesaran 2000 kali masih terlihat sebagian kecil morfologi fenilbutazon murni sedangkan morfologi β -siklodektrin murni tidak terlihat lagi melainkan berubah menjadi bentuk yang tidak beraturan atau amorf membentuk aglomerat. Permukaan yang tidak rata tersebut diperkirakan telah terjadi interaksi antara zat aktif dengan β -siklodektrin. Kompleks inklusi F2 perbesaran 2000 kali menunjukkan bentuk yang lebih halus dimana bentuk fenilbutazon dan β -siklodektrin sulit dibedakan walaupun masih

terlihat morfologi dari fenilbutazon. Pada formula 3 dengan perbandingan molar 1:2 juga terlihat adanya penggabungan fenilbutazon dan β -siklodekstrin membentuk suatu agregat dengan permukaan yang lebih kasar.

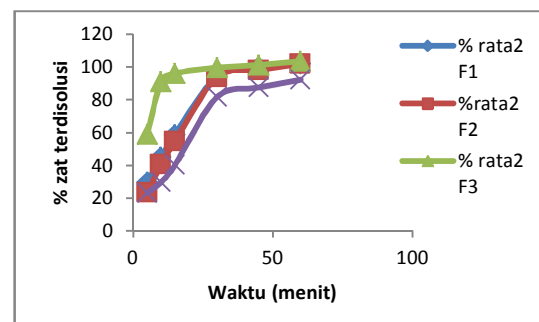


Gambar 4. Morfologi Serbuk perbesaran 200x dan 2000x (a) Fenilbutazon murni (b) β -siklodekstrin murni (c) Kompleks Inklusi F1 (d) Kompleks Inklusi F2 (e) Kompleks inklusi F3

Uji disolusi menunjukkan persentase disolusi pada menit ke-5 untuk fenilbutazon murni dan kompleks inklusi F1, F2, F3 berturut-turut adalah 23,21%; 29,613%; 23,396% dan 59,007. Pada menit ke-60 fenilbutazon yang terdisolusi adalah 92,115%, kompleks inklusi F1 102,228%, F2 102,195% dan F3 adalah 103,747%. Persen terdisolusi yang paling tinggi adalah

kompleks inklusi formula 3 (1:2). Semakin banyak jumlah polimer yang digunakan, maka persentase disolusi akan semakin meningkat (Barzegar- Jalali, *et al.*,2007). Uji disolusi menunjukkan peningkatan persen disolusi dibandingkan dengan fenilbutazon murni. Peningkatan persen disolusi dari kompleks inklusi disebabkan obat terkompleks dalam suatu matriks yang berbentuk rongga dimana bagian dalam rongga bersifat hidrofobik dan bagian luar bersifat hidrofilik (β - siklodekstrin). Penambahan pengompleks β - siklodekstrin pada zat yang memiliki masalah kelarutan dalam air akan mengompleks zat tersebut dalam rongga siklodekstrin sehingga meningkatkan kelarutan dan laju disolusinya lebih cepat dibandingkan laju disolusi obat tunggal. Hal ini juga sesuai dengan teori bahwa *co- grinding* zat dengan penambahan polimer hidrofilik dapat meningkatkan persen disolusi obat yang memiliki masalah kelarutan dalam air. (Barzegar- Jalali *et al.*,2007).

Penetapan model kinetika uji disolusi kompleks inklusi fenilbutazon dan β -siklodekstrin telah dilakukan berdasarkan persamaan orde nol, orde satu, persamaan Higuchi, persamaan Langenbucher, dan persamaan Korsemeyer-peppas. Dari kelima model kinetika tersebut, koefisien korelasi dari persamaan Langenbucherlah yang paling mendekati satu. Harga koefisien korelasi r formula 1, formula 2 dan formula 3 secara berturut – turut dalam medium dapar fosfat pH 7,5 adalah 0,992; 0,99 3 dan 0,945.



Gambar 5. Perbandingan disolusi fenilbutazon murni dengan kompleks Inklusi β - siklodekstrin.

Analisis statistik dari persentase disolusi dilakukan dengan menggunakan uji anova

dua arah menggunakan program SPSS 17. Hasil perhitungan anova menunjukkan nilai F dengan Sig. = 0.000 (< 0,05), yang berarti H_0 ditolak. Hal ini menunjukkan bahwa formula dan waktu mempunyai pengaruh yang berbeda nyata terhadap persentase disolusi yang dihasilkan. Hasil uji lanjut Duncan menunjukkan terhadap formula terdapat 4 kelompok yang berbeda, sehingga memberikan hasil yang berbeda secara nyata antara fenilbutazon murni, formula 1, formula 2 dan formula 3. Hasil uji terhadap waktu juga menunjukkan bahwa terdapat 6 kelompok yang berbeda. Hal ini menunjukkan bahwa menit ke 5, 10, 15, 30, 45, dan 60 memberikan hasil yang berbeda secara nyata.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa dengan metoda co-grinding terbentuk kompleks inklusi fenilbutazon dan β -siklodekstrin dengan variasi molar F1 (1:1), F2 (2:1) dan F3 (1:2). Hasil karakterisasi dengan spektrofotometri inframerah, SEM dan DTA memperlihatkan telah terjadinya interaksi antara fenilbutazon dan β -siklodekstrin sedangkan difraksi sinar-x menunjukkan terjadinya penurunan derajat kristalinitas fenibutazon. Hasil disolusi juga menunjukkan terjadinya peningkatan laju disolusi dan persentase terdisolusi kompleks inklusi dibanding dengan fenilbutazon tunggal. Hasil pembentukan kompleks inklusi yang paling baik secara berurutan adalah dengan F3 (1:2), F1 (1:1) dan F2 (2:1).

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim., 2003. United states pharmacopoeia XXVI (revision). Rockville : United State Pharmacopoeia Conventing Inc.
- Bazegar-Jalali, M., Valizadeh, H., Adibkia, K., 2007, Enhancing Dissolution Rate of Carbamazepine via Cogrounding with crosspovidone and Hydroxypropylmethylcellulose, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 6(3), 159-165.
- Bekers, O., Uijtendaal, E.V., Beijnen, J.H., Bult, A., and Udenberg, W.J.M.,(1991), Cyclodextrin in Pharmaceutical Field, *Drug Dev. Ind. Pharm*, 17 (11), 1503 – 1549.
- Depkes RI., 1995. Farmakope Indonesia Edisi IV. Departemen Kesehatan RI. Jakarta.
- Friedrich, H., Nada, A., dan Bodmeir, R., (2005), Solid State and Dissolution Rate characterization of co-ground mixture of Nifedipine and hydrophilic Carriers, *Drug Development Industrial Pharmacy*, 31, 719-728.
- Garg, A, dan Singh, S., (2009), Solid State Interaction of Raloxifene HCL with Diffeent Hydrophilic Carriers During Co-grinding and its Effect on Dissolution Rate, *Drug Development Industrial Pharmacy*, 35, 455-470.
- Loftsson T, Brewster ME. (1996). Pharmaceutical applications of b-siklodekstrin I, drug solubilization and stabilization. *J Pharm Sci*, 85(10), 1017-1024.
- Neha, Preeti, C., Atin, K., Rajan, P., Kumar, M. R., Santanu, M., Pardeep, K., Munsab, A., & Shamim, A. (2012). Approaches to improve the solubility and bioavailability of poorly soluble drugs and different parameter to screen them, *Novel Science International Journal of Pharmaceutical Science*, 1(4), 171-182.
- Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Morrill, T.C., (1981). Spectrometric Identification of Organic Compounds, 4th ed., New York: John Wiley & Sons, hal. 108-120, 166-170.
- Vogt M, Kunath K, Dressman JB. (2008). Cogrounding enhances the oral bioavailability of EMD 57033, a poorly water soluble drug in dogs. *Eur J Pharm Biopharm*, 68, 338–45.
- Zaini E, Agnesia S W, Rini A. Enhancement of Dissolution Rate of Meloxicam by co-grinding Technique Using Hydroxypropylmethylcellulose, *Journal of Chem. And Pharm. Res*, 2014 6 (11) : 263-2.