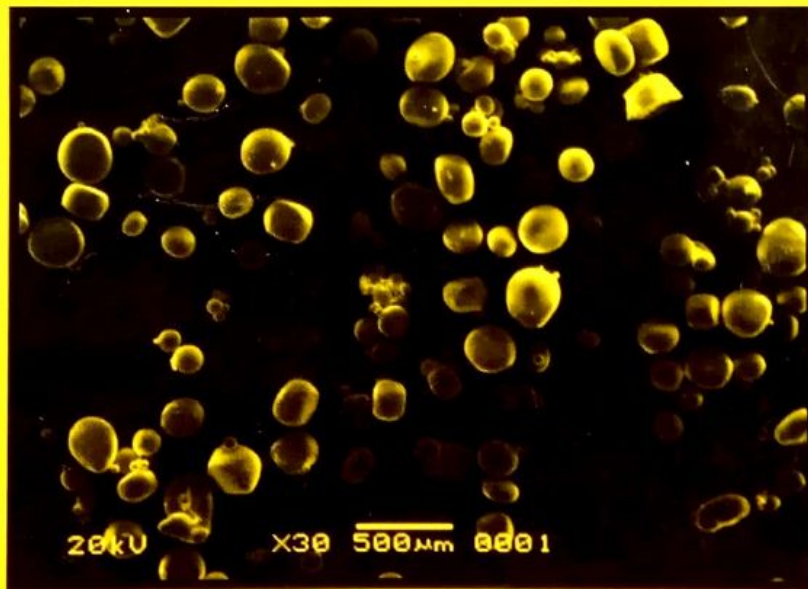


Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi

ISSN : 1410 – 0177

Volume 15, Nomor 1
Tahun 2010



Diterbitkan oleh :
Fakultas Farmasi
Universitas Andalas
www.jstf.ffarmasi.unand.ac.id

STUDI SISTEM DISPERSI PADAT ISOXSUPRINE HCL POVIDON K-30

Tuty Taslim¹, Auzal Halim², Muslim Suardi²

¹Akademi Farmasi Prayoga Padang

²Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas

email : tuty_taslim@yahoo.com

ABSTRACT

A study on Solid Dispersion System of Isoxsuprine HCl by using syntetic polymer Povidon K-30 to increase solubility has been done has been done. The solid dispersion system were prepared by using solvent method with any comparison (Taslim, 2007). Charactheristics of physical chemistry properties of solid dispersion such as dissolution test, X-ray diffraction analysis, Differential Scanning Calorimetry, and Fourier Transform Infra Red were assayed. The dissolution test from solid dispersion by using UV spectrophotometer. Statistical analysis of solid dispersion's dissolution test was done by using Anova.

The characteristic X-ray's diffraction and FTIR showed that solid dispersion with drug to polimer ratio of 1:9 ; 2:8 ; 3:7 were amorf in comparison to other solid dispersions. Statistical analysis by one direction Anova concluded that the dissolution profile of the solid dispersion system of 2:8 was the highest.

Key words : solid dispersion, isoxsuprine HCl, Povidon K-30, dissolution.

PENDAHULUAN

Studi biofarmasetika memberikan fakta yang kuat bahwa metoda fabrikasi dan formulasi dengan nyata mempengaruhi ketersediaan hayati dari suatu obat. Umumnya absorpsi obat terjadi di saluran cerna secara difusi pasif. Agar dapat diabsorpsi, obat harus terdissolusi dalam cairan pencernaan. Sebelum absorpsi terjadi, suatu bentuk sediaan tablet mengalami desintegrasi, deagregasi dan disolusi yang dapat berlangsung serentak dengan melepasnya suatu bahan obat dari bentuk sediaan obat. Untuk obat yang sukar larut laju pelarutan obat dalam cairan saluran cerna merupakan salah satu tahapan penentu (*rate limiting step*) absorpsi sistemik obat, sedangkan laju disolusi obat dalam saluran cerna

dipengaruhi oleh kelarutan obat itu sendiri (Abdou, 1989 Ansel, 1989 & Shargel, 1993).

Pada umumnya obat yang kelarutannya kecil dalam air merupakan suatu tantangan dalam industri farmasi (Ansel, 1989). Hal ini disebabkan karena ketersediaan hayati obat sangat dipengaruhi oleh kelarutan obat di dalam air. Berbagai pendekatan dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan kecepatan disolusi suatu obat, salah satunya adalah dengan teknologi dispersi padat yang pernah dilaporkan memberikan hasil yang baik (Akbuga *et al*, 1988 ; Aeja et al, 2010 ; Katara *et al*, 2011;). Dengan dispersi padat bahan obat yang sukar larut dalam air akan didispersikan ke dalam suatu matriks yang mudah larut sehingga

akan mengurangi ukuran partikel, atau diusahakan terjadinya kompleksasi dan terbentuknya polimorfi yang lebih mudah larut (Chiou & Riegelman, 1971).

Dalam penelitian ini digunakan Isoxsuprini HCl sebagai model obat yang sukar larut dalam air, yang merupakan suatu obat adrenergik. Obat ini berkhasiat sebagai vasodilator dan menurunkan viskositas darah dengan memperbaiki kelenturan eritrosit, mengurangi frekwensi dan intensitas kontraksi uterus akibat oxytocin. Isoxsuprini HCl dapat digunakan pada abortus yang mengancam dan nyeri haid dengan kejang-kejang. (Anonymous, 1999 ; Tjay & Kirana, 2002).

Tujuan penelitian dilakukan untuk mengamati seberapa besar pengaruh pembentukan dispersi padat isoxsuprini HCl Povidon K-30 dalam meningkatkan laju disolusi isoxsuprini HCl dan mengkarakterisasi interaksi antara isoxsuprini HCl dengan Povidon K-30 dalam sistem dispersi padat yang dibuat dengan metode pelarutan.

Hasil interaksi isoxsuprini HCl dengan Povidon K-30 dievaluasi dengan spektrofotometri FTIR, difraksi sinar X, dan *Differential Scanning Calorimetry*.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang dipakai adalah : timbangan digital Metler PM 2000, alat laju disolusi Pharma Test, spektrofotometer Shimadzu UV-1700, FT-IR Perkin Elmer Spectrumone, *X-Ray Diffractometer* PW1710, DSC Seiko instrument, oven vakum Cole Parmer, desikator vakum, ayakan 250 μm , dan alat-alat kaca yang biasa digunakan di laboratorium.

Bahan yang digunakan adalah : isoxsuprini HCl (P.T Solvay, Kimia Farma) dan Povidon K-30 (Nanhang Industrial, Cina), etanol p.a (Merck).

Pembuatan dispersi padat dan campuran fisik

Sistem dispersi padat dibuat dengan teknik pelarutan dengan memvariasikan jumlah Povidon K-30 dengan perbandingan berat (isoxsuprini HCl dan Povidon K-30) sebagai berikut 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, dan 9:1. Dispersi padat dibuat dengan metoda pelarutan yaitu campuran isoxsuprini HCl dan Povidon K-30 dilarutkan ke dalam etanol di dalam beker glas. Pelarut etanol lalu diuapkan dan kemudian dikeringkan menggunakan oven vakum pada suhu 50°C dan dimasukkan ke dalam desikator vakum, lalu dispersi padat yang terbentuk digerus di dalam mortir selama 15 menit dan diayak dengan ayakan 250 μm . Dispersi padat disimpan dalam desikator.

Campuran fisik seperti perbandingan pada dispersi padat digerus halus dengan mortir selama 15 menit sampai homogen, kemudian dilewatkan pada ayakan 250 μm dan disimpan dalam wadah desikator.

Penetapan Pola Difraksi Sinar X (Sammour et al., 2006)

Pola difraksi sinar X serbuk dispersi padat isoxsuprini HCl Povidon K-30 direkam dengan alat *Philips Analytical X-Ray* type PW 1710 dengan kondisi pengukuran : Sumber sinar Cu K α , kecepatan scanning 1° / detik melalui range 2 θ dari 5° - 40°.

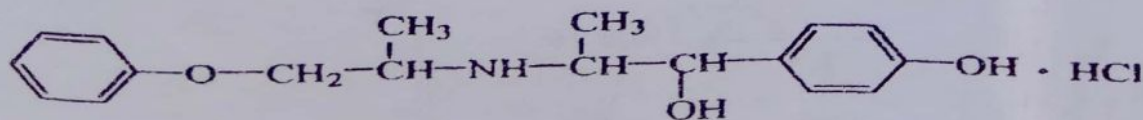
Analisis Spektroskopi FTIR (Sammour et al., 2006)

Bahan uji yang terdiri dari 2 mg dispersi padat isoxsuprini HCl Povidon K-30 diserbuk halus dengan 200 mg kristal KBr (1:150), dibuat *pellet* dengan tekanan 7 ton selama 5 menit. *Pellet* yang transparan diletakkan pada sel sampel, kemudian serapan direkam pada bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} dengan resolusi 1 cm^{-1} .

Analisis termal dengan *Differential Scanning Calorimetry* (Sammour, et al., 2006)

Uji termal dilakukan terhadap dispersi padat isoxsuprini HCl Povidon K-30 dengan menggunakan *Differential Scanning Calorimetry*. (Seiko). Sejumlah sampel 5,4 mg dimasukkan ke dalam wadah aluminium, kemudian dipanaskan dan diukur dari 30⁰ – 250⁰ C. Kecepatan pemanasan konstan 10⁰ C/menit dengan pengaliran gas Nitrogen 60 ml/menit.

HASIL DAN PEMBAHASAN

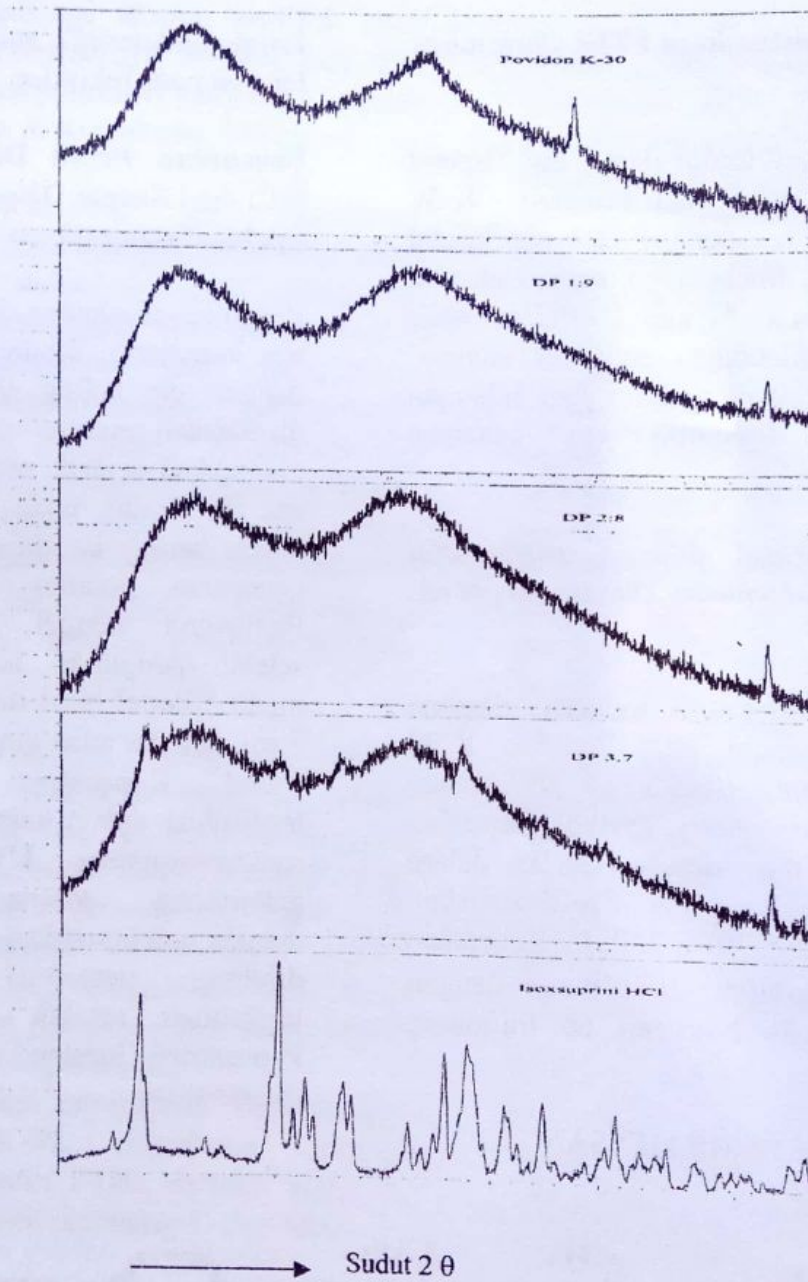


Gambar 1 : struktur molekul isoxsuprini HCl

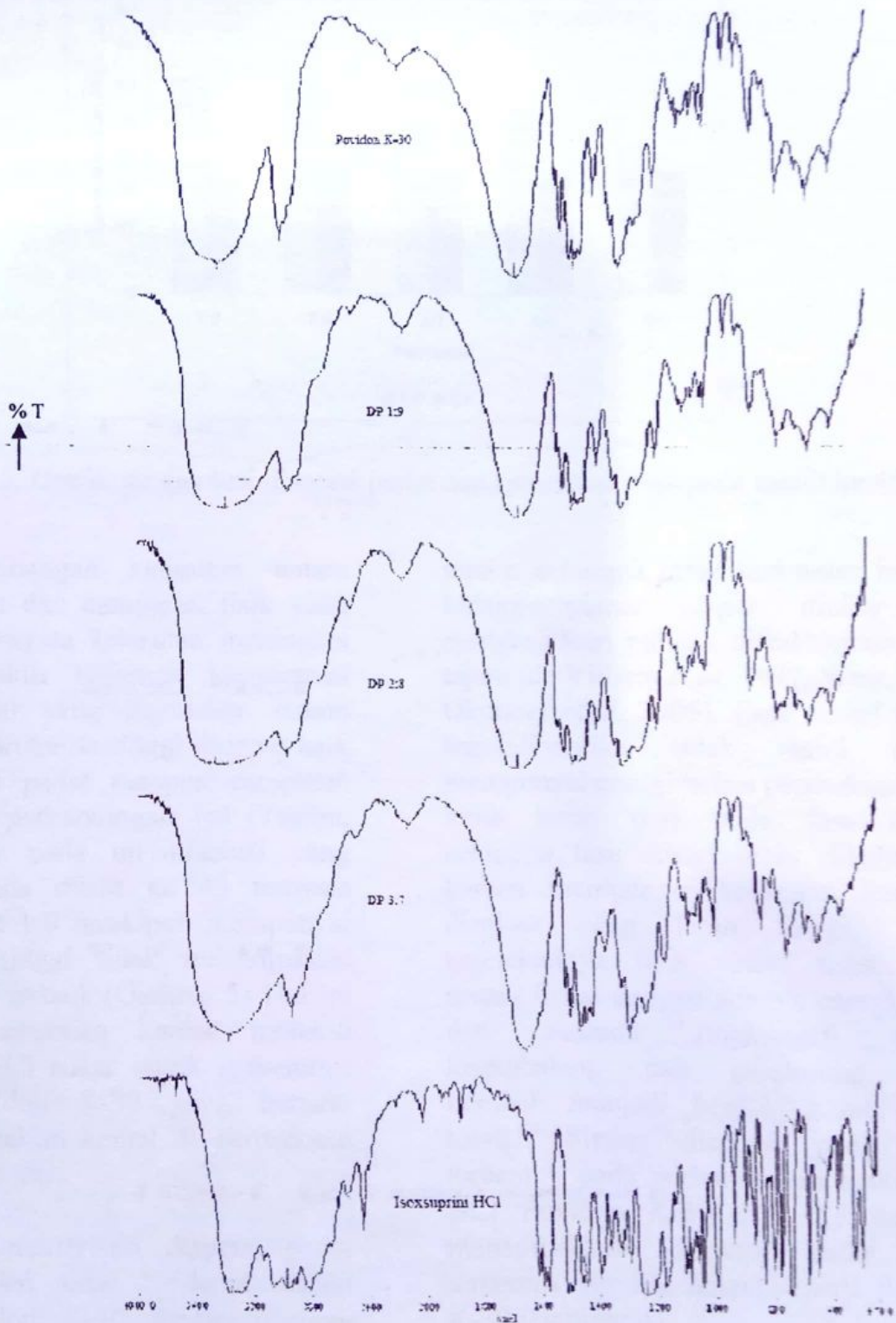
Proses endotermik atau eksotermik akan tercatat pada rekorder.

Penentuan Profil Disolusi isoxsuprini HCl dari Sistem Dispersi Padat dengan Spektrofotometri

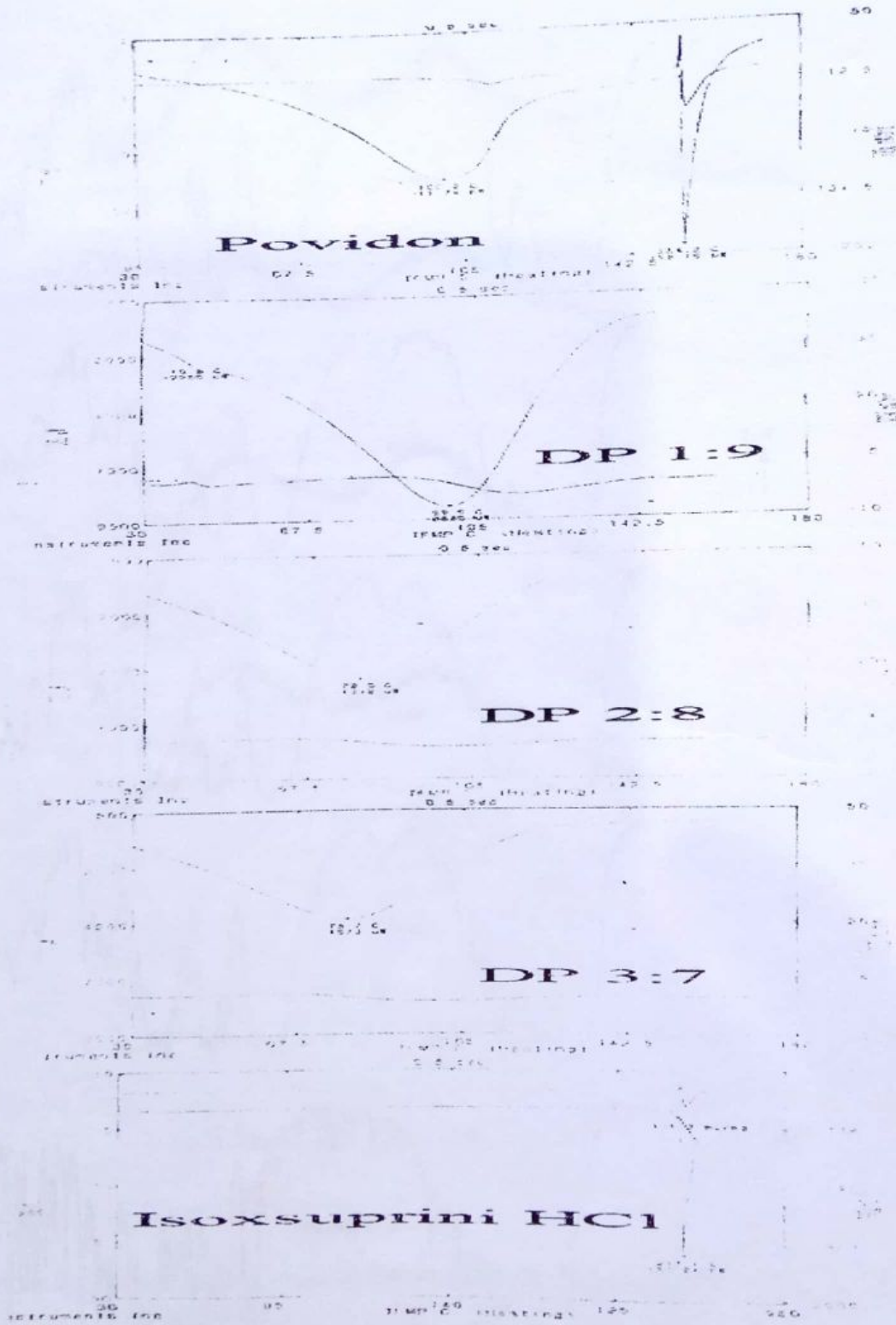
Pengujian dilakukan dengan alat disolusi tipe keranjang. Wadah alat disolusi diisi dengan air suling 900 ml, kemudian dipanaskan sampai suhu 37 ± 0,5⁰C. Diletakkan serbuk setara dengan 20 mg zat aktif yang telah dibungkus dengan kertas saring ke dalam keranjang, lalu kecepatan putaran diatur 100 rpm. Pipet sampel 5 mL dilakukan setelah pengujian berjalan selama 45 menit. Sampel hasil disolusi ditambahkan 5 mL standar adisi dengan konsentrasi 30 µg/mL. Konsentrasi isoxsuprini HCl terdisolusi dalam sampel diukur dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang serapan maksimumnya dengan menggunakan kurva kalibrasi dan dihitung persen isoxsuprini HCl terdisolusi setelah dikurangi dengan konsentrasi larutan standar adisi yang ditambahkan.



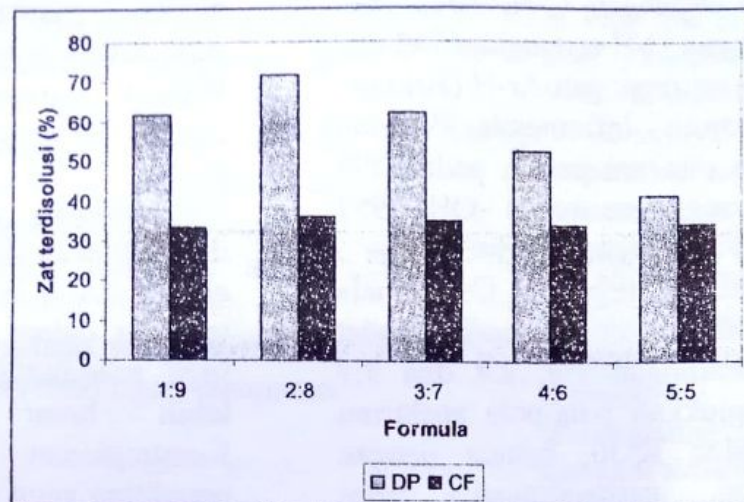
Gambar 2. Difraktogram sinar X Povidon K-30, dispersi padat (DP) 1:9 ; 2:8 ; 3:7 dan isoxsuprini HCl



Gambar 3. Spektrum serapan FTIR Povidon K-30, dispersi padat (DP) 1:9 ; 2:8 ; 3:7 dan isoxsuprini HCl



Gambar 4. Thermogram DSC Povidon K-30, dispersi padat (DP) 1:9 ; 2:8 ; 3:7 dan isoxsuprini HCl



Gambar 5. Grafik uji disolusi dispersi padat dan campuran fisik pada menit ke 45

Dari kesetimbangan kelarutan antara dispersi padat dan campuran fisik yang dikerjakan ternyata kelarutan meningkat dengan semakin besarnya konsentrasi Povidon K-30 yang digunakan dalam formula. Kelarutan tertinggi didapat baik pada dispersi padat maupun campuran fisik dengan perbandingan 1:9 (Taslim, 2007), tetapi pada uji disolusi yang dilakukan pada menit ke 45 ternyata dispersi padat 1:9 meskipun mempunyai kelarutan tertinggi tidak menunjukkan disolusi yang terbaik (Gambar 5) Hal ini mungkin disebabkan karena molekul isoxsuprini HCl sukar untuk menembus lapisan Povidon K-30 yang bersifat membentuk cairan kental di permukaan partikel dalam air.

Dari hasil karakterisasi dispersi padat dengan difraksi sinar X dapat dilihat bahwa Povidon K-30 memperlihatkan sifat amorf karena susunan molekul yang relatif acak. Pada zat yang bersifat amorf penyebaran sinar X kurang koheren yang ditunjukkan oleh puncak yang lebar dalam difraktogram. Sedangkan isoxsuprini HCl yang bersifat kristal mempunyai susunan kisi kristal yang

teratur sehingga jarak kisi antar bidang-bidang planar dapat diukur dan menghasilkan puncak difraktogram yang tajam (de Villiers *et.al*, 1997; West, 2001; Okonogi *et.al*, 2005). Fasa amorf secara termodinamika tidak stabil karena mempunyai energi bebas permukaan yang lebih besar dari pada fasa kristal, sehingga fasa amorf lebih dikehendaki karena mempunyai kelarutan dan laju disolusi yang lebih tinggi. Tetapi kejelekannya fasa amorf tidak stabil secara fisika dengan adanya energi panas dan suasana lingkungan seperti kelembaban, dan cenderung untuk berubah menjadi bentuk stabil seperti kristal. Sistem dispersi padat yang terbentuk pada perbandingan isoxsuprini HCl Povidon K-30 1:9; 2:8 dan 3:7 menampakkan dispersi padat yang terbentuk bersifat amorf seperti Povidon K-30 (Gambar 4)

Pada spektrum inframerah isoxsuprini HCl, Povidon K-30 dan dispersi padat (Gambar 3) puncak utama isoxsuprini HCl terlihat pada pita transmisi 1601 cm^{-1} sebagai regangan C=C aromatik, 1514 cm^{-1} sebagai lenturan N-H, 1243

cm^{-1} sebagai regangan C-N, 1046 cm^{-1} sebagai regangan C-H sedangkan 748 cm^{-1} sebagai vibrasi regangan Ar-H (Brittain, 1999). Spektrum inframerah Povidon menunjukkan pita transmitan pada 3394 cm^{-1} sebagai regangan gugus -OH, 2957 cm^{-1} sebagai regangan gugus -CH₂- , 1658 cm^{-1} sebagai regangan C=O. Pada spektrum inframerah dispersi padat dengan perbandingan 1:9, 2:8 dan 3:7 masih menunjukkan pola-pola spektrum seperti Povidon K-30, namun dengan bertambahnya perbandingan berat isoxsuprini HCl mulai dispersi padat 4:6 pola daerah sidik jari spektrum semakin mendekati pola sidik jari isoxsuprini HCl. Hal ini berarti sifat amorf dari Povidon K-30 dalam dispersi padat mulai bercampur dengan sifat kristalin dari isoxsuprini HCl (Gambar 3)

Karakteristik sifat fisika yang dihasilkan dari dispersi padat dapat diamati dengan analisis *Differential Scanning Calorimetry* (Gambar 4). Isoxsuprini HCl merupakan zat bersifat kristalin dengan membutuhkan panas $112,2 \text{ mJ/mg}$ untuk melebur pada suhu $217,1^{\circ}\text{C}$, sedangkan pada Povidon K-30 terlihat transisi gelas pada suhu $154,2^{\circ}\text{C}$ yang mengeluarkan aliran panas sebesar $-18,16 \text{ mW}$. Di samping itu juga terlihat adanya puncak yang melebar pada suhu $100,2^{\circ}\text{C}$ dengan aliran panas $-11,74 \text{ mW}$. Puncak ini diduga merupakan penghilangan kadar air yang terdapat pada Povidon K-30 yang bersifat sangat higroskopis (Marin *et.al*, 2002). Pada dispersi padat yang dihasilkan dengan berbagai perbandingan hanya ditemukan adanya puncak-puncak lebar pada suhu antara $58,9^{\circ}\text{C}$ hingga $99,5^{\circ}\text{C}$, disertai dengan pengeluaran panas yang terlihat semakin mengecil dengan semakin sedikitnya Povidon K-30. Hal ini semakin memperkuat dugaan

bahwa puncak-puncak ini adalah merupakan penghilangan kadar air yang terdapat dalam dispersi padat sesuai dengan keberadaan air yang teradsorpsi pada dispersi padat. Semakin banyak perbandingan Povidon K-30 yang dipergunakan dalam dispersi padat, maka akan semakin banyak kandungan air yang terdapat dalam dispersi padat, sehingga juga membutuhkan aliran panas yang lebih besar untuk mengusirnya. Kemungkinan ini juga berdasarkan penelitian yang ditemukan dalam dispersi padat flunarizine dan polivinilpirolidon (Marin *et.al*, 2002).

Uji disolusi dilakukan untuk mengevaluasi dan menggambarkan bagaimana pelepasan zat aktif dari suatu sediaan obat. Untuk menentukan uji disolusi yang terbaik dari dispersi padat hanya dilakukan terhadap dispersi padat dengan perbandingan 1:9 sampai dengan perbandingan 5:5 (Gambar 5). Uji disolusi dilakukan menggunakan alat disolusi dengan metoda keranjang sesuai dengan ketentuan USP XXVI (Anonim, 2003) dan kadar zat terdisolusi ditentukan pada saat 45 menit menggunakan alat spektrofotometer UV. Karena kadar zat terdisolusi yang akan diukur sangat kecil (absorban di bawah 0,2), maka penentuan kadar dilakukan dengan menggunakan larutan standar adisi dengan konsentrasi 2 hingga 4 kali dari kadar zat yang akan diukur (Ibrahim, 1995), dalam pengujian ini digunakan larutan standar adisi dengan konsentrasi $30 \mu\text{g/mL}$. Kadar zat terdisolusi dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi, lalu dikurangi dengan kadar larutan standar adisi yang dipergunakan untuk pengukuran. Dari uji ini ternyata dispersi padat dengan perbandingan 2:8 menunjukkan persen terdisolusi paling tinggi. Selanjutnya hasil

uji disolusi dari dispersi padat dan campuran fisik dianalisis menggunakan uji statistik Anova satu arah. Dispersi padat dengan perbandingan 1:9 dan 3:7 tidak menunjukkan perbedaan nyata pada $P = 0,05$ dan pada $P = 0,01$, sedangkan campuran fisik yang dianalisis secara statistik dengan Anova satu arah tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna di antara semua perbandingan campuran fisik yang dibuat.

KESIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

1. karakterisasi dengan difraksi sinar X, FTIR dan DSC menunjukkan terjadinya perubahan keadaan kristal isoxsuprini HCl menjadi bentuk amorf. Dispersi padat dengan perbandingan 1:9; 2:8 dan 3:7 menunjukkan dispersi padat yang bersifat amorf di antara dispersi padat dengan perbandingan lainnya.
2. Sistem dispersi padat isoxsuprini HCl Povidon K-30 mampu meningkatkan laju disolusi isoxsuprini HCl. Profil disolusi dispersi padat dengan perbandingan 2:8 memiliki % terdisolusi yang tertinggi berdasarkan analisis statistik Anova.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H.M. 1989. *Disolution, Bioavailability and Bioequivalence*. Mack Publishing Co. Pennsylvania.
- Aejaza. Jafar, M. Dehghan, MHG. Adil Shareef, S. 2010. Meloxicam-PVP-SLS Ternary Dispersion Systems : In-Vitro and In-Vivo Evaluation. *Int. J. of Pharm. & Pharmaceutical Sci.* Vol 2. p. 182-189
- Akbuga, J. Gursoy, A. & Kendi, E. 1988. the Preparation and Stability of Fast Release Furosemide-PVP Solid Dispersion. *Drug-Dev. Ind. Pharm.* 14 (10). p. 1439-1464.
- Aly, A.M. Semren, M. & Qato, M.K. 2005. Superdesintegrant for solid dispersion: to produce rapidly disintegrating tenoxicam tablets via camphor sublimation. *Pharm. Tech.*
- Anonim. 1986. *Handbook of Pharmaceutical Excipien*. American Pharmaceutical Association. Washington.
- Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia*. ed. IV. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. hal.476-477.
- Anonim. 1996. Committee for Veterinary Medicinal Products. Isoxsuprine Summary Report. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Evaluation Products. *Veterinary Medicines Evaluation Unit*. London.
- Anonim. 1999. The Complete Drug Reference. 32nd ed.. The Pharmaceutical Press. Washington.
- Anonim. 2001. Fourier Transform Infrared Spectrometry. Thermo Nicolet Corporation.
- Anonim. 2003. The United States Pharmacopeia. XXVI revision. United State Pharmacopeia Conventing Inc. 12601 Twinbrook Parkway. Rockville.
- Anonim. 2005. Differential Scanning Calorimetry. Polimer Science Learning Center. Department of Polimer Science. The University of Southern Mississippi.
- Ansel, H.C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. diterjemahkan oleh Ibrahim, F. ed. IV. UI Press. Jakarta. hal. 124-134.

- Banakar. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Marcel Dekker Inc. New York.
- Brittain, H.G. 1999. Analytical Profiles of Drugs Substances and Excipients. vol. 26. Academic Press. California.
- Chiou, W.L. & Riegelman, S. 1971. Pharmaceutical Application of Solid Dispersi System. *J. Pharm. Sci.* 60 (9). 1281-1301.
- de Villiers, M. Wurster, D.E. Van der Watt, J.G. & Ketkar, A. 1998 X-Ray powder diffraction of the relatife amount of crystalline acetaminophen in solid dispersion with polyvinylpyrrolidone. *Int. J. Pharm.* 163. 219-224.
- Ibrahim, S. 18-19 Desember 1995. Pengembangan dan Validasi Metode Analisis Kimia dalam bidang Farmasi, seminar Kimia Analitik, Pengembangan dan Penerapan Cara-cara Analsis Kimia ITB-Indonesia Australia Eastern Universities Project. Bandung.
- Katare, K. S.Kohli. A. Pal Jain. 2011. Evaluation of dissolution enhancement of lovastatin by solid dispersion techique. *Int. J. of Pharm. & Life Sci.* Vol. 2, Issue 7. 894-898.
- Koatma, I. 1994. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi. Pusat Pemeriksaan Obat dan Makanan Dirjen. POM Dep-Kes RI. Pelatihan Teknik Pengujian Laboratorium. Jakarta.
- Lachman, L., H.A., Lieberman & J. L, Kanig. 1989. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. ed. ketiga. Jilid 1. Diterjemahkan oleh Siti Suyatmi. Penerbit Universitas Indonesia. UI-Press.
- Marin, M.T., Margarit, M.V. & Salcedo, G.E. 2002. Characterization and solubility study of solid dispersion of flunarizine and polyvinylpyrrolidone. *Il Farmaco* 57. 723-727.
- Martin, A.J., Swarbrick & A., Cammarata. 1990. *Farmasi Fisik I*. diterjemahkan oleh Yoshita, ed. 3. UI-Press. Jakarta . hal. 174-179.
- Martin, A.J., Swarbrick & A., Cammarata. 1990. *Farmasi Fisik 2*. diterjemahkan oleh Yoshita, ed. 3. UI-Press. Jakarta . hal. 827-876.
- Mc. Evoy, G.K. 2002. AHFS Drug Information, American Society of Health Pharmacist.
- Modi, A. & Tayade, P., 2006. Enhancement of Dissolution Profile by Solid Dispersion (Kneading) Technique. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 7(3) Article 68.
- Okonogi, S. & Puttipipatkachorn, S. 2006. Dissolution Improvement of High Drug-loaded Solid Dispersion. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 7(2) Article 52.
- Sammour, O.A., Mohammed, A.H., Nagia, A.M. & Ahmed, S.Z. 2006 Formulation and Optimization of Mouth Dissolve Tablets Containing Rofecoxib Solid Dispersion. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 7(2) Article 55.
- Satiadarma, K. 1995. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi, Prosiding Temu Ilmiah Nasional Bidang Farmasi.
- Shargel, L. & B.C., Yu & Andrew. 1998. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. ed. kedua. diterjemahkan oleh Fasich. Unair Press. Surabaya,
- Shefter, E. & Cheng, K.C. 1980. Drug-polyvinylpyrrolidone (PVP) dispersion. A differential scanning calorimetric study. *J. Pharm Sci.* 6., 179-182.
- Taslim, T. 2007. *Studi Sistem Dispersi Padat Isoxsuprini HCl Povidon K-30*. Tesis S2 Pascasarjana Universitas Andalas. Padang
- Tjay, T. H. & Kirana 2002. *Obat-obat Penting Khasiat dan Penggunaannya* ed.5 Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia. Jakarta.
- Wade, A. & Paul, J. Weller. 1994. Handbook of Pharmaceutical Excipient. 2nd ed. American Pharmaceutical Association Inc. Washington.
- West A.R. 2001, Basic Solid State Chemistry . 2nd John Wiley and Sons. Toronto