

Peningkatan Disolusi Nifedipin dari Mikrokrystalnya yang Dibuat Melalui Pengendapan Antisolvent dengan Keberadaan Poloxamer 188 atau Natrium Lauril Sulfat

*Saleh Wikarsa dan Monika Fenita Samaria

Kelompok Keahlian Farmasetika, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung,
Jalan Ganesha 10 Bandung 40132

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan laju disolusi nifedipin melalui pembentukan mikrokrystalnya. Mikrokrystal nifedipin dibuat melalui pengendapan *antisolvent* dengan keberadaan poloxamer 188 atau natrium lauril sulfat pada tiga konsentrasi (1%, 3%, dan 5%) sebagai stabilisator dan peningkatan keterbasahan. Karakterisasi mikrokrystal yang dilakukan meliputi morfologi, spektrofotometer inframerah, difraksi sinar-X dan uji disolusi. Profil disolusi nifedipin dari mikrokrystalnya menunjukkan peningkatan dibandingkan dengan serbuk nifedipin. Kecepatan disolusi terbaik nifedipin dari mikrokrystalnya dengan keberadaan NLS adalah mikrokrystal nifedipin-natrium lauril sulfat 5% sedangkan untuk profil disolusi nifedipin dari mikrokrystalnya dengan keberadaan poloxamer 188 dalam berbagai konsentrasi tidak berbeda secara bermakna. Profil disolusi nifedipin terbaik dari mikrokrystal nifedipin-natrium lauril sulfat dan poloxamer 188 tidak berbeda secara bermakna. Campuran fisik serbuk nifedipin-surfaktan dengan perbandingan 9:1 memberikan profil disolusi lebih baik dari mikrokrystalnya. Hasil pengamatan mikrokrystal melalui SEM tidak menunjukkan perbedaan morfologi kristal. Sementara hasil pemeriksaan serapan inframerah, difraksi sinar X memberikan parameter yang sama. Perbedaan kecepatan disolusi nifedipin dari serbuk nifedipin, mikrokrystal, dan campuran fisik bukan disebabkan oleh perbedaan bentuk kristal (polimorfisme) tetapi karena adanya perbedaan ukuran partikel dan keberadaan surfaktan.

Kata Kunci: nifedipin, poloxamer 188, natrium lauril sulfat, disolusi, pengendapan *antisolvent*, mikrokrystal.

Abstract

The aim of this study is to enhance the dissolution rate of nifedipine through formation its microcrystal. Microcrystals of nifedipine are made by antisolvent precipitation with presence poloxamer 188 (PLX) and sodium lauryl sulfate (SLS) within three concentrations (1%, 3%, 5%) as stabilitor and wet improver. Then, the crystal characterization will be carried out through crystal morphology, infrared spectrum, x-ray diffraction pattern, and dissolution test. Dissolution rate profile of nifedipine from microcrystal showed enhancement was compared by nifedipine powder. The best dissolution rate profile of nifedipine from microcrystal with presence of SLS is nifedipine microcrystal-SLS 5% whereas for dissolution rate profiles of nifedipine from microcrystal with presence of PLX within some concentration were not different significantly. Dissolution rate of nifedipine from microcrystal-SLS 5% was not different significantly with dissolution rate profiles of nifedipin from microcrystal with presence of PLX. Physical mixture of nifedipine powder-surfactant showed dissolution rate profiles better than its microcrystal. The crystal morphology which observed by SEM did not showed differences. The characterization with infrared spectrophotometer, X-ray diffraction showed the same result for all sample. The difference of dissolution rate of nifedipine was not caused by the shape of its crystal (polymorphism) but by the difference of particle size and presence of surfactant.

Keyword: nifedipine, poloxamer 188, sodium lauryl sulfate, dissolution, antisolvent precipitation, microcrystal.

Pendahuluan

Hasil perhitungan kimia kombinatori, hampir 40% dari zat aktif yang ada, tidak larut dalam air dan hal ini dapat memberikan ketersediaan hayati yang tidak menentu (Lipinski *et al.* 1997; Lipinski 2000). Masalah ini telah diketahui dengan baik ketika zat aktif tersebut itu ditemukan, terutama untuk zat aktif yang digolongkan ke dalam kelas II dan IV menurut BCS (Biopharmaceutical Classification System) (Amidon *et al.* 1995), dimana kecepatan disolusi adalah faktor penentu absorpsi obat. Beberapa metode

peningkatan kecepatan disolusi telah banyak digunakan seperti metode pembentukan garam dari senyawa asam atau basa, pembentukan *prodrug*, penurunan ukuran partikel melalui pengendapan (kristalisasi, mikro-kristalisasi menggunakan jet homogenaiser, teknologi cairan superkritik), semprot kering, "milling", modifikasi kristal (amorf, polimorfisme) solubilisasi miselar dan pembentukan kompleks, serta disperse padat (campuran eutektik dan pelarutan) (Rasenack dan Muller 2002; Begon *et al.* 2001; Bertucco dan Vetter 2001; Sarkari *et al.* 2002; Kussendrager dan Ellison 2002; Wu dan Ho

*Penulis korespondensi. E-mail: saleh.wikarsa@fa.itb.ac.id

2006; Yu 2001; Singhal dan Curatolo 2004; Jain dan Yalkowsky 2007; Miro *et al.* 2004).

Modifikasi sifat kristal dilakukan untuk meningkatkan energi bebas sistem dengan cara pembentukan bentuk polimorf dan amorf (Singhal dan Curatolo 2004). Cara ini sangat sulit direalisasikan dalam skala industri, karena masalah padatan yang diperoleh secara termodinamika tidak stabil. Untuk stabilisasinya diperlukan bahan pembantu yang sesuai dan banyak serta diperlukan pengendalian lingkungan penyimpanan (Serajuddin 1999).

Peningkatan disolusi dapat juga dilakukan dengan teknik kristalisasi khusus dengan cara mempengaruhi *habit* dan permukaan kristal (Rasenack dan Müller 2002). Cara lain peningkatan disolusi adalah dengan pembentukan kompleks zat aktif – siklodekstrin, akan tetapi, pembuatannya memiliki beberapa kekurangan, seperti muatan zat aktif sangat kecil, hanya cocok untuk obat yang bisa masuk ke lubang siklodekstrin dan memiliki konstanta kompleks yang tinggi. Struktur molekul, kepolaran, ukuran dan kemungkinan untuk berinteraksi dengan siklodekstrin adalah faktor penting penentu keberhasilan pembuatan kompleks dengan siklodekstrin.

Modifikasi ukuran partikel merupakan cara yang umum dalam meningkatkan kecepatan disolusi, hal ini sesuai dengan persamaan Noyes dan Whitney (1897). Pengurangan ukuran partikel biasanya dilakukan dengan mikronisasi. Cara ini biasanya digunakan untuk bahan bakur dan cukup luas dilakukan di industri karena keuntungan-keuntungannya, seperti biaya produksi yang rendah, cepat dan mudah dilakukan untuk scale-up. Chaumeil (1998) menerangkan bahwa kecepatan disolusi dan ketersediaan hayati dapat ditingkatkan secara mikronisasi zat aktif sukar larut dengan *jar mills* dan *fluid energy mills*. Akan tetapi kekurangannya adalah menimbulkan efek elektrostatis dan distribusi ukuran partikel yang lebar. Selain itu dapat menginduksi kerusakan “lattice” kristal karena pemberian energi yang besar (Yonemochi *et al.* 1999) yang menyebabkan ketidakstabilan termodinamika kristal (Parrott, 1990). Sebagai contoh bentuk amorf yang diperoleh akan terekristalisasi khususnya pada saat lembab dari atmosfer terserap. Hal ini disebabkan oleh penurunan suhu transisi gelas sehingga energi rekristalisasi menurun. Perubahan sebagian bentuk amorf ke kristal pada permukaan merupakan sifat dari bentuk mikronisasi. Selain perubahan di atas, perubahan ini juga dapat mempengaruhi unjuk kerja formulasi seperti aliran, aglomerasi, distribusi partikel yang lebar. Nanopartikel pada akhir-akhir ini telah dikaji lebih mendalam dalam kaitannya dengan peningkatan

disolusi, tetapi dalam proses pembuatannya sering menyebabkan kerusakan atau perubahan kekrystalan. Bentuk mikronisasi dapat juga dibuat menggunakan karbon dioksida akan tetapi mesin dan proses memerlukan biaya tidak murah.

Tujuan penelitian ini untuk meningkatkan kecepatan disolusi nifedipin dengan pembentukan mikrokristal melalui pengendapan antisolvent dengan keberadaan surfaktan. Nifedipin adalah salah satu obat antagonis kalsium yang digunakan sebagai antiangina, yang memiliki kelarutan rendah dalam air.

Percobaan

Bahan

Nifedipin (PT. Kimia Farma), poloxamer 188 (BASF), natrium lauril sulfat (Merck), HCl (Merck), NaCl (Merck), metanol (Merck), etanol (Merck),

Alat

Alat uji disolusi (Hanson Research SR-6), Spektrofotometer UV-Vis (Beckman DU 6000), Difraktometer sinar-X (XRD Philips PW-1710), *Scanning Electron Microscope* (Jeol JSM-6360LA), mikroskop polarisasi (Olympus® B201), Spektrofotometer Inframerah (JASCO FT-IR-4200).

Prosedur

Pembuatan Kristal Nifedipin dengan Keberadaan Poloxamer 188 atau Natrium Lauril Sulfat

Kristal nifedipin dibuat melalui teknik pengendapan *antisolvent*. Sejumlah nifedipin dilarutkan dalam etanol hingga jenuh. Larutan nifedipin yang diperoleh ditambahkan pada larutan poloxamer 188 atau larutan natrium lauril sulfat pada masing-masing konsentrasi 1%, 3%, dan 5%. Kristal yang dibentuk kemudian disaring menggunakan corong *Buchner*, dikeringkan kemudian dikarakterisasi. Formula mikrokristal nifedipin dengan keberadaan poloxamer 188 atau natrium lauril sulfat dapat dilihat pada Tabel 1.

Pembuatan Campuran Fisik Nifedipin–Poloxamer 188 atau Natrium Lauril Sulfat

Campuran fisik nifedipin-poloxamer 188 atau natrium lauril sulfat dibuat dalam mortar dengan perbandingan 9:1 tanpa penggerusan.

Karakterisasi

Scanning Electron Microscope (SEM)

Pengamatan morfologi nifedipin perdagangan, mikrokristal, dan campuran fisik dilakukan di bawah mikroskop polarisasi dan *Scanning Electron Microscope*.

Tabel 1. Formula Mikrokrystal Nifedipin dengan Poloxamer 188 atau Natrium Lauril Sulfat

Surfaktan	Formula					
	KN-PLX	KN-PLX	KN-PLX	KN-NLS	KN-NLS	KN-NLS
	1%	3%	5%	1%	3%	5%
Poloxamer 188	1%	3%	5%	-	-	-
Natrium Lauril Sulfat	-	-	-	1%	3%	5%

Keterangan: KN = Kristal Nifedipin, PLX = Poloxamer 188, NLS = Natrium Lauril Sulfat

Spektrofotometer Inframerah

Identifikasi gugus fungsi dilakukan melalui penafsiran spektrum inframerah dengan menggunakan alat spektrofotometer inframerah pada bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} . Masing-masing sampel yang diuji dibuat dalam bentuk keping KBr.

Difraksi Sinar-X

Sifat kekristalan diidentifikasi menggunakan difraksi sinar-X pada rentang 2θ 4–35 dengan kecepatan sapuan 0,0012° per menit.

Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan terhadap nifedipin perdagangan, mikrokrystal dan campuran fisik dalam medium disolusi cairan lambung tanpa enzim (CLTE). Alat uji disolusi yang digunakan adalah alat tipe 2, volume medium disolusi 900 mL pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, kecepatan pengadukan 50 rpm. Uji disolusi dilakukan selama 120 menit dengan pengambilan alikot sebanyak 8 kali pada menit ke-5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, kemudian alikot diencerkan dengan metanol hingga diperoleh campuran alikot dan metanol 9:1 lalu diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 238 nm.

Hasil dan Pembahasan

Pada tahap awal dilakukan pembentukan mikrokrystal nifedipin dengan cara pengendapan *antisolvent*. Pelarut (*solvent*) yang digunakan untuk melarutkan nifedipin adalah etanol. Pemilihan etanol sebagai pelarut karena etanol dapat melarutkan nifedipin pada suhu kamar dan jika dibandingkan dengan pelarut organik lain yang sesuai, etanol lebih unggul dari sisi toksisitas dan volatilitas. Untuk obat yang tidak larut dalam air seperti nifedipin, penambahan air sebagai *antisolvent* menyebabkan penurunan kelarutan nifedipin pada *solvent* sehingga terjadi pengendapan nifedipin yang menghasilkan kristal. Keberadaan poloxamer 188 (PLX) atau natrium lauril sulfat (NLS) sebagai stabilisator dapat mencegah terbentuknya aglomerat melalui pelapisan permukaan mikrokrystal nifedipin yang terbentuk. Keberadaan surfaktan ini juga dapat meningkatkan keterbasahan kristal (Rasenack et al. 2004).

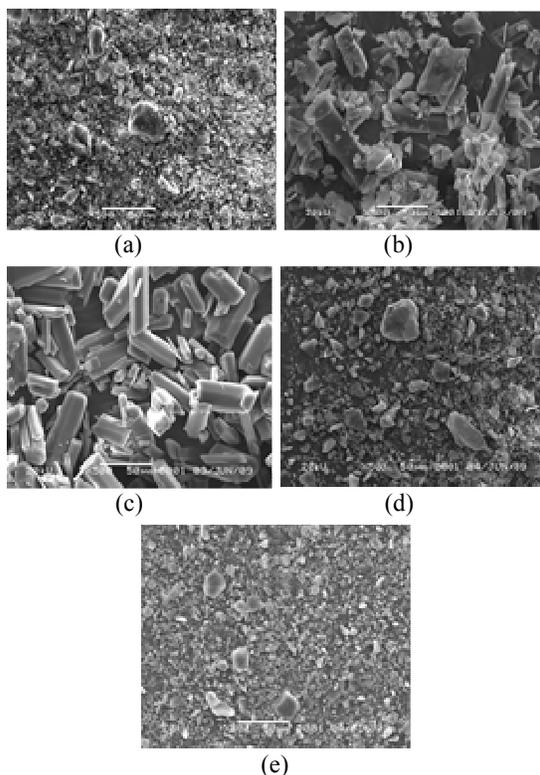
Sebagai perbandingan, dilakukan pembuatan campuran fisik nifedipin-PLX atau NLS dalam mortar dengan perbandingan 9:1 tanpa penggerusan.

Morfologi mikrokrystal diamati menggunakan SEM dan hasilnya dibandingkan terhadap campuran fisik nifedipin dengan surfaktan (NLS atau PLX) dan serbuk nifedipin perdagangan (Gambar 1). Mikrokrystal yang dihasilkan berbentuk batang dan memiliki ukuran yang lebih besar dari serbuk nifedipin perdagangan. Sedangkan untuk campuran fisik, hasil SEM menunjukkan adanya partikel surfaktan yang tersebar diantara partikel nifedipin. Mikrokrystal, walaupun memiliki ukuran yang lebih besar memberikan kecepatan disolusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan serbuk nifedipin perdagangan. Sementara itu campuran fisik memberikan kecepatan disolusi yang lebih cepat dari mikrokrystal. Hal ini mungkin disebabkan oleh ukuran partikel yang lebih kecil dan keberadaan surfaktan.

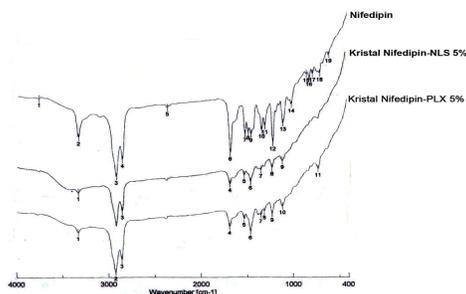
Karakterisasi selanjutnya adalah pengukuran serapan infra merah. Pada daerah analisis gugus fungsi (4000-1700 cm^{-1}), pola serapan yang diberikan mikrokrystal identik dengan serapan yang diberikan oleh serbuk nifedipin perdagangan (Gambar 2). Kesamaan pola pita serapan ditunjukkan pula di daerah sidik jari pada bilangan gelombang (1700-400 cm^{-1}). Kemiripan pada ke dua daerah tersebut memberikan informasi bahwa tidak terbentuk senyawa baru dan interaksi kimia zat aktif dengan bahan pembantu. Sehingga dapat dikatakan bahwa perbaikan disolusi bukan disebabkan oleh adanya perubahan struktur kimia (interaksi kimia).

Pola difraksi sinar-X dari mikrokrystal nifedipin NLS/PLX dan serbuk nifedipin perdagangan ditunjukkan pada Gambar 3. Hasil difraksi dari ketiga produk yang diuji menunjukkan puncak yang cukup kuat, hal ini memberi informasi bahwa produk yang diuji berbentuk kristal. Mikrokrystal nifedipin NLS dan PLX memberikan pola difraksi yang sama serta cukup kuat dan keduanya memiliki pola yang sama dengan serbuk nifedipin perdagangan. Pembuatan mikrokrystal nifedipin secara pengendapan *antisolvent* dengan keberadaan NLS atau PLX tidak merubah sifat kekristalan nifedipin. Ketiga sample tersebut memberikan puncak difraksi pada nilai 2θ , $8,0^\circ$;

10,4°; 11,7°; 12,9°; 16,2°; 19,0°; 24,4°; 27,8°. Evaluasi ini bertujuan untuk mengetahui sifat kekeristalan karena perbedaan sifat kristal ini dapat mempengaruhi kecepatan kelarutan yang pada akhirnya akan mempengaruhi ketersediaan hayati serta efek farmakologinya.



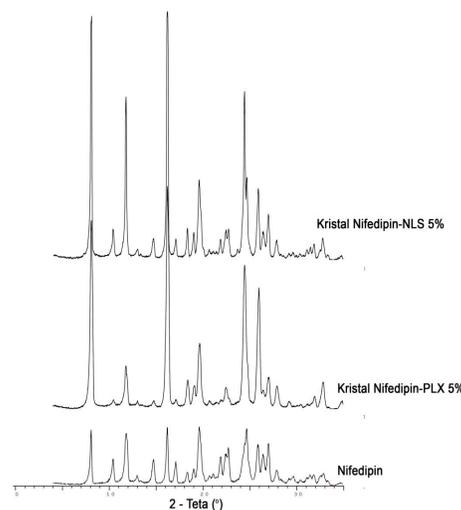
Gambar 1. Hasil pengamatan morfologi melalui SEM a) nifedipin perdagangan; b) KN-PLX 5%; c) KN-NLS 5%; d) campuran fisik nifedipin-PLX 9:1; e) campuran fisik nifedipin-NLS 9:1.



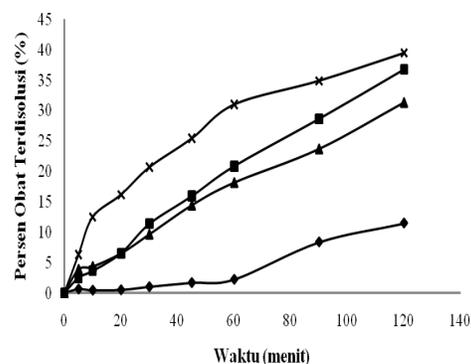
Gambar 2. Spektrum inframerah nifedipin perdagangan dan mikrokrystalnya.

Uji disolusi nifedipin dilakukan selama 120 menit dan jumlah nifedipin yang terdisolusi dari mikrokrystal nifedipin-NLS 1%, 3%, 5% berturut-turut adalah

36,74%; 31,29%; dan 39,45%. Ketiga kurva (Gambar 4) tersebut memiliki kecenderungan menaik sejajar dan tidak bersinggungan, dan letak kurva disolusi nifedipin dari mikrokrystal nifedipin-NLS 1% dan 3% lebih berdekatan dan secara statistik (uji kemiripan f_2) tidak berbeda secara bermakna. Sementara itu untuk mikrokrystal nifedipin - NLS 5% berbeda jika dibandingkan dengan kedua mikrokrystal lainnya.



Gambar 3. Difraktogram serbuk nifedipin dan mikro-kristalnya.

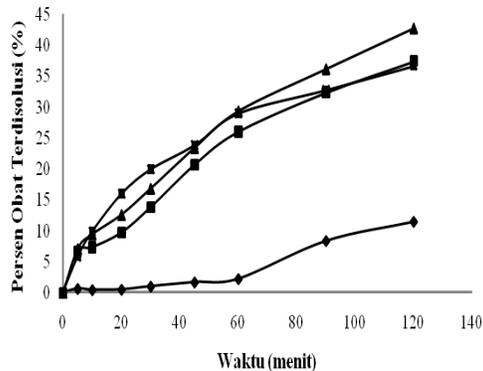


Gambar 4. Profil disolusi nifedipin dari mikrokrystal-nya dengan keberadaan NLS: (♦) serbuk nifedipin, (■) kristal nifedipin-NLS 1%, (▲) kristal nifedipin-NLS 3%, (x) kristal nifedipin-NLS 5%.

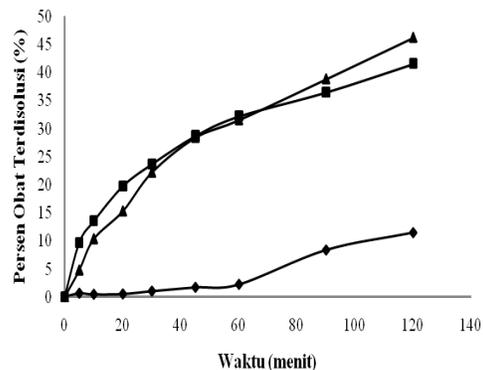
Mikrokrystal yang dibuat dengan keberadaan PLX, memberikan jumlah nifedipin yang terdisolusi setelah 120 menit adalah 37,34%; 42,67%; 36,60% berturut-turut untuk konsentrasi PLX 1%, 3%, 5%. Kurva disolusi untuk ketiga mikrokrystal nifedipin-PLX

(Gambar 5) berdekatan dan tidak berbeda secara bermakna secara statistik.

Untuk melihat pengaruh perlakuan kemudian dibuat campuran fisik nifedipin-surfaktan dengan perbandingan 9:1. Kurva disolusi nifedipin dari campuran fisik (Gambar 6) yang mengandung surfaktan berbeda adalah berimpit dan tidak berbeda secara bermakna secara statistik.



Gambar 5. Profil disolusi nifedipin dari mikrokrystalnya dengan keberadaan PLX: (◆) serbuk nifedipin, (■) kristal nifedipin-PLX 1%, (▲) kristal nifedipin-PLX 3%, (x) kristal nifedipin-PLX 5%.



Gambar 6. Profil disolusi nifedipin dari campuran fisik serbuk nifedipin-surfaktan (9:1): (◆) serbuk nifedipin, (■) serbuk nifedipin-NLS (9:1), (▲) serbuk nifedipin-PLX (9:1).

Kecepatan disolusi nifedipin terbaik dari mikrokrystal diberikan oleh mikrokrystal yang dibuat dengan keberadaan NLS (5%) dibandingkan dengan kecepatan disolusi nifedipin dari mikrokrystal yang dibuat dengan keberadaan PLX pada konsentrasi yang sama (5%). Penggunaan uji statistik faktor kemiripan,

menunjukkan bahwa profil disolusi nifedipin dari KN-NLS 5% dan profil disolusi nifedipin dari KN-PLX 5% tidak berbeda secara bermakna. Selanjutnya hasil tersebut dibandingkan dengan kecepatan disolusi terbaik nifedipin dari campuran fisik serbuk nifedipin-surfaktan akan tetapi profil disolusi tersebut berbeda secara bermakna.

Kesimpulan dan Saran

Kesimpulan

Kecepatan disolusi nifedipin dari mikrokrystalnya meningkat dibandingkan dengan serbuk nifedipin. Poloxamer 188 memberikan peningkatan disolusi yang lebih baik dibandingkan dengan natrium lauril sulfat. Perbedaan kecepatan disolusi nifedipin dari serbuk nifedipin, mikrokrystal, dan campuran fisik bukan disebabkan oleh perbedaan bentuk kristal (polimorfisme) tetapi karena adanya perbedaan ukuran partikel dan keberadaan surfaktan.

Saran

Untuk mengetahui keberadaan surfaktan yang menyelimuti permukaan mikrokrystal, diperlukan analisis lebih lanjut misalnya dengan menggunakan *Transmission Electron Microscope*.

Daftar Pustaka

- Amidon GL, Linnernäs H, Shah VP, Crison JR, 1995, A Theoretical Basis for a Biopharmaceutics Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability, *Pharm. Res.* 12(2): 413-420.
- Bertucco A, Vetter G (Eds), 2001, High Pressure Process Technology: Fundamentals and Applications. Industrial Chemistry Library 9, Elsevier, Amsterdam.
- Chaumeil JC, 1998, Micronization: A Method of Improving The Bioavailability of Poorly Soluble Drugs, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 20: 211-215.
- Jain P, Yalkowsky SH, 2007, Solubilization of Poorly Soluble Compounds Using 2-Pyrrolidone, *Int. J. Pharm.* 342, 1-5.
- Kussendrager KD, Ellison MJH, 2002, Carrier Material for Dry Powder Inhalation, WO World IPO 0207705.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ, 1997, Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug

Discovery and Development Settings, *Adv. Drug Del. Rev.* 23: 3–25.

Lipinski C, 2000, Drug-Like Properties and The Causes of Poor Solubility and Poor Permeability, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 44: 235–249.

Noyes AS, Whitney WR, 1897, The Rate of Solution of Solid Substances in Their Own Solutions, *J. Am. Chem. Soc.* 19: 930-934.

Parrott EL, 1990, Comminution. In: Swarbrick, J., Boylan, J.C. (Eds), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 3. Marcel Decker, New York, pp. 101–121.

Rasenack N, Muller BW, 2002, Properties of Ibuprofen Crystallized Under Various Conditions: A Comparative Study, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 28(9): 1077-1089

Rasenack N, Steckel H, Muller BW, 2004, Preparation of microcrystals by in situ micronization, *Powder Technology* 143–144: 291– 296.

Sarkari M, Brown J, Chen X, Swinnea S, Williams III RO, Johnston KP, 2002, Enhanced Drug Dissolution Using Evaporative Precipitation Into Aqueous Solution, *Int. J. Pharm.* 243: 17-31.

Serajuddin ATM, 1999, Solid Dispersion of Poorly Water-Soluble Drugs: Early Promises, Subsequent Problems, and Recent Breakthroughs, *J. Pharm. Sci.* 88: 1058–1066.

Singhal D, Curatolo W, 2003, Drug Polymorphisms and Dosage Form Design: A Practical Perspective, *Adv. Drug Dev. Rev.* 56: 335-347.

Wu JZ, Ho PC, 2006, Evaluation of the in vitro activity and in vivo bioavailability of realgar nanoparticles prepared by cryo-grinding, *Eur. J. Pharm. Sci.* 29: 35–44.

Yonemochi E, Kitahara S, Maeda S, Yamamura S, Oguchi T, Yamamoto K, 1999, Physicochemical Properties of Amorphous Clarithromycin Obtained By Grinding and Spray-Drying, *Eur. J. Pharm. Sci.* 7(4): 331-338.

Yu L, 2001, Amorphous Pharmaceutical Solids: Preparation, Characterization and Stabilization, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 48: 27-42.