

DIGITALISASI DALAM MANUFACTURING PROCESS DAN PELAYANAN KEFARMASIAN

Peningkatan Laju Pelarutan dan Simvastatin melalui Pendekatan Nonkovalen Derivatif Menggunakan Metode *Solvent Drop Grinding*

Improvement Of Simvastatin Solution Rate Through Derivative Non-Covalent Approach Using Solvent Drop Grinding Method



Iyan Sopyan^{*}, Desi Nurhayati, Arif Budiman, Insan Sunan Kurniawanyah

Departement Farmasetika dan Teknologi Formulasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Sumedang.

*email korespondensi : i.sopyan@unpad.ac.id

Abstrak: Simvastatin (SV) diklasifikasikan obat kelas II dalam sistem *Biopharmaceutical clasification system* (BCS) dengan kelarutannya rendah dalam air. Kelarutan adalah salah satu faktor penting untuk memperkirakan ketersediaan hayati obat dalam sirkulasi. Sebagian besar obat yang memiliki kelarutan rendah juga menunjukkan bioavailabilitas yang rendah, sehingga laju disolusi menjadi langkah pembatas laju dalam proses penyerapan obat. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan laju kelarutan melalui nonkovalen derivatif (NCDs) dengan metode *solvent drop grinding*. (NCDs) dibuat dengan menggunakan tiga Koformer; asam oksalat, asam fumarat, dan nikotinamida dengan rasio ekuimolar. Hasil laju disolusi menunjukkan bahwa peningkatan laju disolusi tertinggi berasal dari NCDs dari asam oksalat 3 ppm. Karakterisasi dengan menggunakan difraksi sinar-X, NCDs menunjukkan puncak baru pada $2\theta = 28,96^\circ$ dan Diferensial Scanning Calorimetry (DSC) menunjukkan perubahan puncak endotermik dari $134,3^\circ\text{C}$ ke 69°C . Sedangkan, hasil spektroskopi IR menunjukkan bahwa tidak ada perubahan kelompok fungsional dari simvastatin. Hasil uji laju disolusi menunjukkan peningkatan sebesar 68,22% menjadi 76,08%.

Kata kunci : Simvastatin: Non Kovalen derivatif: solvent drop grinding: Dissolution

Abstract: Simvastatin classified as second class in Biopharmaceutical Classification System with its low solubility in water. Solubility is one of important factors to forecast drug's bioavailability in the circulation. Most drugs that have low solubility show a low bioavailability as well, thus the dissolution rate become the rate limiting step in the process of drug absorption. This research aimed to enhance simvastatin silubulty rate using Non covalen Derivative (NCDS) by solvent drop grinding (SDG). NCDS were made by using three co-former; oxalic acid, fumaric acid, and nicotinamide with the equimolar. Dissolution rate results show that the highest increasing of dissolution rate is from co-crystal from oxalic acid 3 ppm co-former. Characterization by using X-ray diffraction, the co-crystal showed a new peak at $2\theta = 28,96^\circ$ and Differential Scanning Calorimetry (DSC) showed a change of endothermic peak from

134.3°C to 69°C. Whereas, the result of IR spectroscopy showed that there were no functional group changes from simvastatin. The result of dissolution rate test showed the increasing rate from 68.22% to 76.08%.

1. Pendahuluan

Ketersediaan hayati adalah suatu nilai laju dan jumlah obat yang mencapai sirkulasi darah. Kelarutan merupakan salah satu faktor yang penting dalam meramalkan ketersediaan hayati obat dalam sirkulasi darah. Obat-obat yang memiliki kelarutan yang kecil dalam air (*poorly soluble drugs*) seringkali menunjukkan ketersediaan hayati yang rendah sehingga kecepatan pelarutan merupakan tahap penentu (*rate limiting step*) pada proses absorpsi obat dalam tubuh. Kelarutan suatu obat berhubungan dengan sifat fisikokimianya (Racz, 1989; Shargel, 1999).

Simvastatin adalah salah satu obat yang bekerja menghambat kerja enzim HMG-coA reduktase sehingga dapat membantu menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Berdasarkan hasil penelitian *The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)* dan *The Heart Protect Study (HPS)* bahwa simvastatin dapat menurunkan kejadian *ischemic stroke*, infark miokardial, dan kematian pada pasien kardiovaskular dengan arterosklerosis dan hiperkolesterolemia (Zheng, 2006).

Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System (BSC)* simvastatin termasuk kelompok obat kelas II yang memiliki kelarutan dalam air yang rendah namun memiliki permeabilitas yang tinggi. Kelarutan yang tinggi dapat meningkatkan ketersediaan hayati obat, sehingga kelarutan menjadi faktor penentu jumlah obat yang mencapai sistem sirkulasi sistemik (Martin, 1990). Oleh karena itu maka perlu dilakukan usaha untuk meningkatkan kelarutan dari simvastatin guna meningkatkan ketersediaan hayati obat tersebut.

Ada berbagai cara untuk meningkatkan kecepatan uji laju pelarutan atau kelarutan dari suatu obat, diantaranya adalah pendekatan pro-drug (*Pro-drug approach*), sintesis bentuk garam, pengecilan ukuran partikel, pembentukan kompleks, perubahan bentuk fisik, dispersi padat, pengeringan semprot, dan *hot-melt extrusion*. Teknik dengan perubahan bentuk fisik salah satunya adalah teknik pembentukan ko-kristal yang menyebabkan perubahan penempatan susunan molekul-molekul penyusun kristal yang diakibatkan oleh terbentuknya ikatan hidrogen antara zat aktif dengan ko-former. Perubahan kisi kristal ini yang akan menyebabkan perubahan kelarutan suatu zat menjadi lebih baik (Mirza, *et al.*, 2009).

1. Bahan dan Metode

1.1. Alat

Alat-alat yang digunakan: spektrofotometer UV-Vis (specord 200), agitator mekanik

(Ohm), spektrofotometer FT-IR (specord), alat uji uji laju pelarutan, difraktometer sinar-X (Philips PW 1835), DSC (Pan analytical).

1.2. Bahan

Simvastatin (Teva, Belgia, (98%)), nikotinamida (sigma aldrich), asam fumarat (sigma aldrich), asam oksalat (Merck), methanol p.a(Merck), natrium dodesil sulfat p.a (Merck), natrium fosfat p.a (Merck), dan natrium hidroksida p.a (Mrck).

1.3. Metode

1.3.1. Pembuatan ko-kristal simvastatin dengan metode solvent drop grinding

Ke dalam mortir dicampurkan simvastatin (SV) dengan masing-masing ko-former yaitu nikotinamida (NK), asam oksalat (AO), dan asam fumarat (AF) dengan perbandingan 1:1 ekimolar. Kemudian digerus selama 20 menit dan selama proses sesekali ditetaskan pelarut methanol.

1.3.2. Uji Kelarutan Jenuh

Uji kelarutan dilakukan pada setiap hasil NCDs dari setiap ko-former dengan menimbang NCDs setara 20 mg simvastatin kemudian dilarutkan dengan 10 mL aquades dalam Erlenmeyer kemudian dimasukkan dalam alat agitator mekanik selama 48 jam pada suhu ruangan (25 °C). Kemudian hasilnya diukur dengan metode spektrofotometri UV terkualifikasi pada rentang panjang gelombang 247-257 nm.

1.3.3. Karakterisasi NCDs

a. Analisis dengan Difraksi Sinar-X

Struktur kristal dianalisis dengan menggunakan Powder X-Ray Diffractometer (Philips PW 1835), dengan kondisi sebagai berikut: target/filter (monokromator) Cu, tegangan 40 kV, arus 30 mA, lebar slit 0,2 inci, dengan kecepatan scanning 0,2^o - 0,5^o per menit dan jarak scanning $2\theta = 5^{\circ} - 60^{\circ}$.

b. Analisis dengan spektrofotometri infra merah (FTIR)

Sampel berbentuk serbuk dicampur dengan kristal kalium bromide dengan perbandingan molar 1:10 dan digerus hingga homogen kemudian dikompresi dengan tekanan 20 Psi menggunakan alat pengepres pelat KBr. Spektra diukur pada rentang bilangan gelombang 4000-400 cm⁻¹ menggunakan spektrofotometer FT-IR.

1.3.4. Karakterisasi dengan Differential Scanning Calory (DSC)

Sampel berjumlah 3-5 mg diletakan pada alat. Alat DSC diprogram pada rentang temperatur 50 °C – 350 °C dengan kecepatan pemanasan 10 °C per menit.

1.3.5. Uji Dissolution

Pembuatan media uji laju pelarutan yaitu dapar pH 7 yang mengandung 0,5 % natrium dodesil sulfat dalam 0,01 M natrium fosfat yang dibuat dengan cara melarutkan 30 gram

natrium dodesil sulfat dan 8,28 gram monobasa natrium fosfat dalam 6000 mL air kemudian ditambahkan dengan larutan natrium hidroksida 50% (b/v) sehingga pH menjadi 7 pada 900 mL dapar.

Uji laju pelarutan dilakukan berdasarkan USP30-NF25. Uji laju pelarutan menggunakan Apparatus 2 (*paddle*) dengan kecepatan 50 rpm selama 30 menit.. Uji laju pelarutan dilakukan pada media 900 mL larutan buffer pH 7 pada suhu $37 \pm 0,2$ °C. Secara periodik setiap 10 menit diambil 5 mL dan media diganti dengan volume yang sama selama waktu pengujian. Sampel yang diambil kemudian diukur dengan menggunakan spektrofotometri UV pada rentang panjang gelombang 247-257 nm. Kemudian dihitung simvastatin yang teruji laju pelarutan.

2. Hasil dan Pembahasan

2.1. Hasil pembuatan NCDs simvastatin dengan metode solvent drop grinding

Ko-kristal simvastatin dibuat dengan menggunakan metode *solvent drop grinding* (SDG). Metode ini digunakan karena hanya membutuhkan sedikit pelarut dimana pelarut diteteskan pada saat penggerusan sehingga lebih hemat biaya dan lebih ramah lingkungan dibanding dengan metode berbasis larutan (Trask dkk, 2004). Ko-kristal dibuat dengan mencampurkan simvastatin dengan ko-former dengan menggunakan perbandingan ekimolar 1:1 (Tabel 1). Perbandingan yang digunakan mengacu pada beberapa jurnal penelitian dan skripsi sebelumnya yang melaporkan hasil NCDs terbaik dibentuk dengan perbandingan ekimolar 1:1 (Zaini dkk, 2011; Putra dkk, 2012; Aulia, 2014).

Tabel 1. Perbandingan Bobot Simvastatin dengan Ko-former

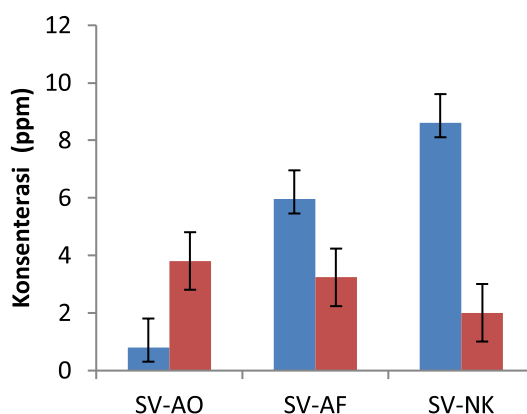
Zat aktif : Ko-former	Perbandingan ekimolar	Perbandingan Bobot (mg)
SV : NK	1:1	100 : 29
SV : AF	1:1	100 : 22
SV : AO	1:1	100 : 24

Ko-former digunakan untuk membantu pembentukan ko-kristal simvastatin dimana pelarut etanol berfungsi sebagai katalis. Pada zat aktif dan ko-former harus memiliki sejumlah donor dan aseptor ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen ini merupakan ikatan penting dalam pembentukan NCDs karena semakin banyak ikatan hidrogen maka kelarutan suatu zat akan semakin meningkat. Syarat lain dari ko-former yaitu harus bisa diterima secara farmasi, tidak toksik dan inert secara farmakologi dan dapat mudah larut dalam air. Tiga ko-former yang digunakan dalam penelitian ini memenuhi syarat-syarat tersebut. Selain itu tiga ko-former ini dilaporkan terbukti dapat membentuk ko-kristal melalui ikatan hidrogen (Mirza,*et al.* 2008; Zaini, dkk.

2011; Sekhon, 2009). Pada proses pembuatan NCDs ini terjadi kehilangan bobot berkisar antara 16-20%. Kehilangan terjadi karena ada bahan yang tertinggal dimortir pada saat penimbangan akhir setelah penggerusan.

2.2. Hasil uji kelarutan

Pengujian kelarutan dilakukan terhadap simvastatin dan hasil NCDs simvastatin dengan ketiga ko-former yaitu nikotinamida, asam fumarat dan asam oksalat. Uji kelarutan ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh ko-former yang memberikan peningkatan kelarutan tertinggi dari ketiga ko-former yang digunakan tersebut. Dari hasil uji kelarutan, ko-former yang membentuk kelarutan tertinggi adalah asam oksalat sebesar 3 ppm. Gambar 1.

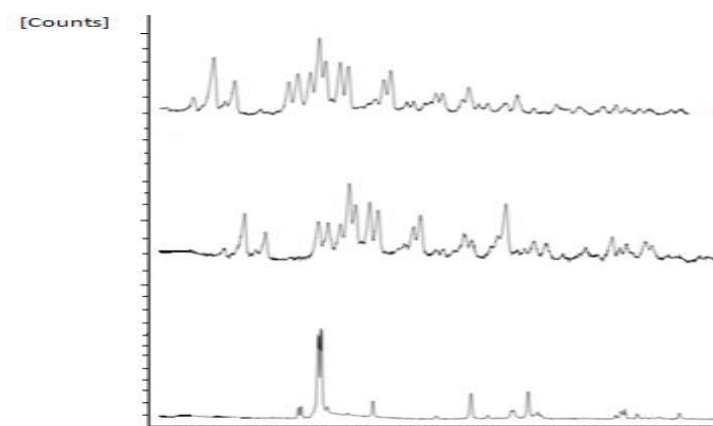


Gambar 1. Solubility of SV (biru) dan SV-NCDs (merah)

2.3. Karakterisasi ko-kristal

2.3.1. Difraksi sinar-X

Hasil difraksi sinar-X menunjukkan pembentukan puncak baru pada difraktogram di 2θ yaitu pada $28,96^\circ$. Perubahan pola difraksi dan pembentukan puncak baru pada difraktogram mengindikasikan adanya pembentukan NCDs dari hasil NCDs (Bag dkk, 2011). Hasil uji difraksi sinar-X dapat dilihat pada gambar 2

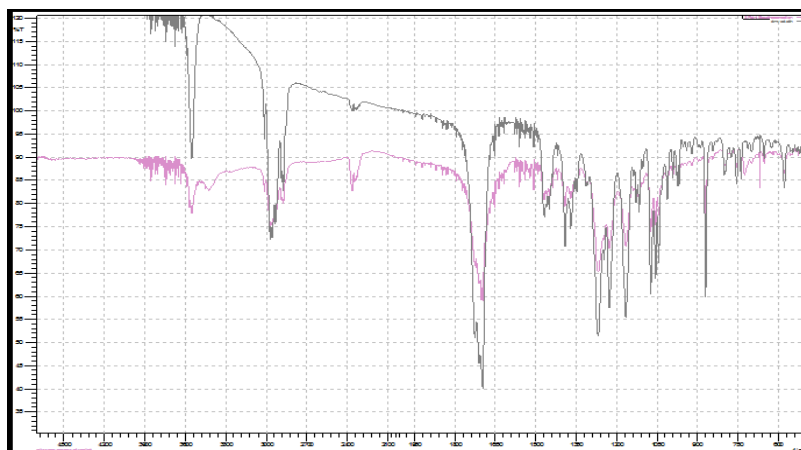


Gambar 2. Difraktogram sinar-X SV (A), NCDs of SV-OXA (B) and asam oksalat (C)

2.3.2. Analisis spektrofotometri FT-IR

Uji spektroskopi inframerah dilakukan terhadap simvastatin standar, asam oksalat, dan ko-

kristal simvastatin. Spektroskopi inframerah sering digunakan untuk mengetahui adanya interaksi antara obat dengan ko-former di dalam NCDs. Spektroskopi inframerah dapat mendeteksi formasi ko-kristal, terlihat dari adanya ikatan hidrogen. Pembuatan ko-kristal antara simvastatin dengan asam oksalat menyebabkan terjadinya kompleksasi antara keduanya. Interaksi antara dua zat tersebut dihubungkan oleh ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen terbentuk karena adanya gugus karbonil dari simvastatin yang akan berikatan dengan gugus hidroksi pada asam oksalat, atau sebaliknya. Spektrum ikatan hidrogen akan muncul pada bilangan gelombang 3600-3200 cm^{-1} (Harmita, 2006). gambar 3.



Gambar 3. Spektrum inframerah overlay ko-kristal simvastatin (ungu) dengan simvastatin standar (hitam)

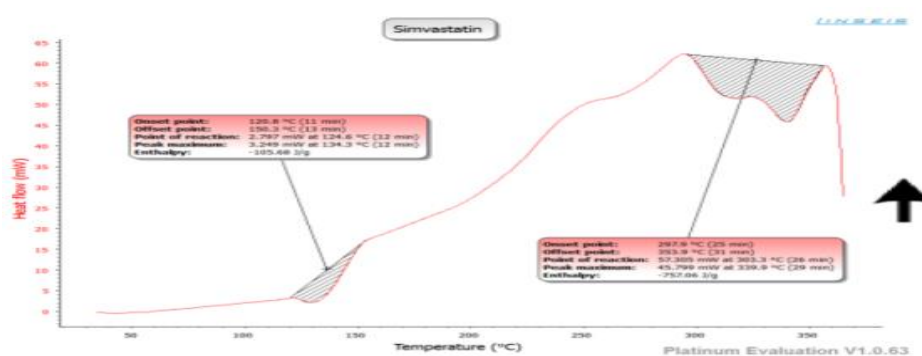
Berdasarkan hasil spektrum serapan inframerah, terlihat adanya suatu interaksi berupa ikatan hidrogen antara simvastatin dengan asam oksalat. Hal ini terlihat pada pita serapan C=O ester dari simvastatin standar pada bilangan gelombang 1700.32 cm^{-1} bergeser menjadi 1704.18 cm^{-1} pada ko-kristal simvastatin. Hal ini menandakan bahwa ikatan hidrogen yang diharapkan pada NCDs telah terbentuk. Unsur yang bersifat elektronegatif cenderung untuk menarik elektron ke dalam antara atom karbon dan oksigen dalam ikatan C=O, sehingga ikatan tersebut menjadi lebih kuat. Akibatnya pita vibrasi ikatan C=O muncul pada frekuensi yang lebih tinggi (Harmita, 2006). Dari bentuk gambar spektrum dapat terlihat tidak terjadi perubahan gugus fungsi dari simvastatin.

2.3.3. *Differential Scanning Calorimetry*

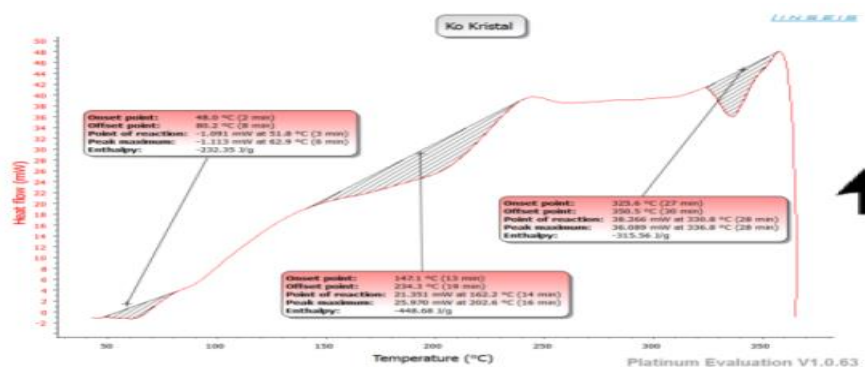
Terbentuknya interaksi fisika antara dua bahan dapat diperkirakan dengan menggunakan analisis termal (Britainn, 2009) di mana jika terjadi perubahan bentuk kristal maka terjadi perubahan aspek termodinamika dari suatu padatan (Nugrahani, 2009). Penapisan terbentuknya interaksi fisika antara simvastatin dan asam oksalat dapat dideteksi dengan DSC dengan hasil yang dapat dilihat pada gambar 4.

Termogram simvastatin standar menunjukkan puncak endotermik yang merupakan proses

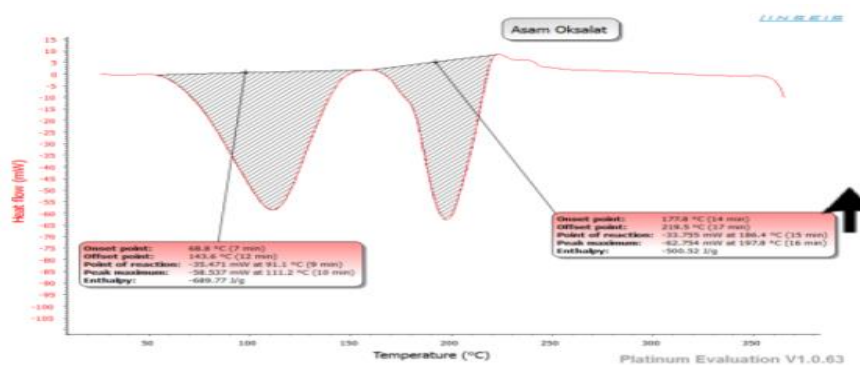
peleburan padatan kristal dengan temperatur onset 120,8°C dengan puncak maksimum pada 134,3°C dan entalpi -105,68 J/g. Termogram asam oksalat menunjukkan puncak endotermik dengan temperatur onset 68,8°C dengan puncak maksimum pada 111,2°C dan entalpi -689,77 J/g. Termogram ko-kristal menunjukkan puncak endotermik dengan temperatur onset 48,0°C dengan puncak maksimum pada 62,9°C dan entalpi -232,35 J/g. Perubahan dari nilai-nilai temperature onset dan puncak maksimum serta nilai entalpi ini menunjukkan karakteristik yang berbeda antara simvastatin standar, ko-former asam oksalat dan NCDs yang dihasilkan. Terlihat bahwa terjadi penurunan nilai temperatur onset, puncak maksimum dan nilai entalpi yang menunjukkan bahwa NCDs membutuhkan kalor yang lebih kecil dibandingkan dengan simvastatin standarnya.



(a)



(b)



(c)

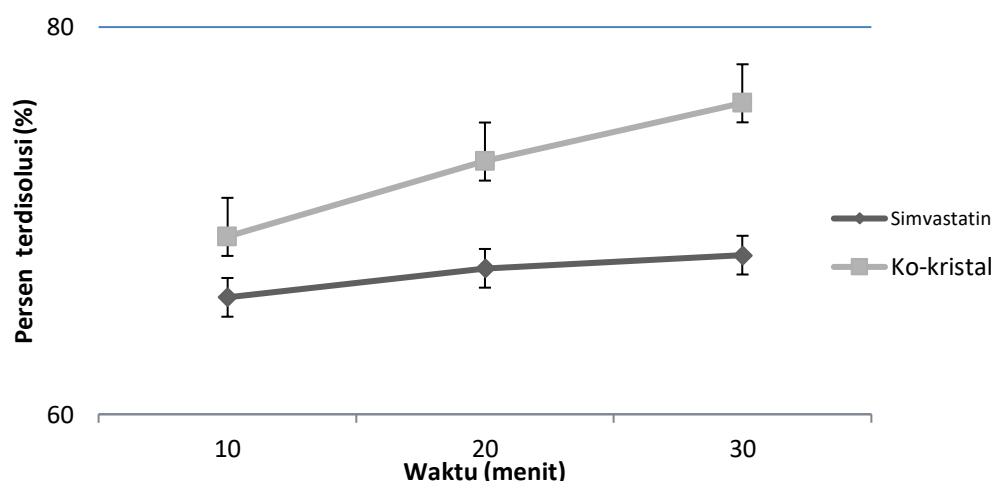
Gambar 4. (a). Termogram Simvastatin (b) Termogram ko-kristal (c). Termogram asam

oksalat

2.3.4. Uji Laju Pelarutan

Pada penelitian ini dilakukan pengujian laju pelarutan simvastatin standar dan hasil NCDs. Pada dasarnya laju pelarutan diukur dari jumlah zat aktif yang terlarut dalam waktu tertentu ke dalam medium cair yang diketahui volumenya pada suhu yang relative konstan. Tujuan dilakukannya pengujian ini yaitu untuk mengetahui berapa banyak simvastatin baik yang standar maupun hasil NCDs nya yang terlarut pada suatu kondisi tertentu.

Dari hasil uji laju pelarutan yang dilakukan diperoleh peningkatan laju pelarutan dari simvastatin standar dengan NCDs sebesar 3,14% pada menit ke 10; 5,53% pada menit ke 20 dan 7,86% pada menit ke 30. Hasil uji laju pelarutan dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Grafik laju pelarutan

3. Kesimpulan

Berdasarkan analisis karakterisasi dengan menggunakan difraksi sinar-X terlihat adanya puncak baru pada difraktogram di $2\theta = 28,96^\circ$ dan analisis *differential scanning calorimetry* (DSC) menunjukkan perubahan puncak endotermik dari $134,3^\circ\text{C}$ menjadi $62,9^\circ\text{C}$. Sedangkan hasil spektroskopi IR menunjukkan bahwa tidak ada perubahan gugus fungsi dari simvastatin. Hasil uji kelarutan menunjukkan peningkatan tertinggi kelarutan dimiliki oleh ko-kristal yang dibentuk oleh ko-former asam oksalat sebesar 3 ppm. Hasil uji laju pelarutan menunjukkan peningkatan dari 68,22% menjadi 76,08%. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk menguji ketersediaan hayati dan stabilitas dari ko-kristal yang dihasilkan. Selain itu juga disarankan untuk mencari metode dan ko-former lain untuk menghasilkan ko-kristal yang memiliki kelarutan yang terbaik.

Ucapan Terimakasih

Kami ucapkan terimakasih kepada Kemeristek Dikti atas dukungan pendanaan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Bag, P. P., M. Patni, and C. M. Reddy. 2011. A Kinetically Controlled Crystallization Process for Identifying New Co-crystal Forms: Fast Evaporation of Solvent from Solutions to Dryness, *Cryst. Eng. Comm.*, 13, 5650-5652.
- Britann, H. G. 2009. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. New York: Marcel Decker Inc.
- BS, Sekhon. 2009. Pharmaceutical Co-Crystal-a Review. *Ars Pharm* Vol. 5 No. 3: 99-100.
- Harmita. 2006. *Buku Ajar Analisis Fisikokimia*. Jakarta: Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Martin, A, J. Swarbrick, and A. Cammarata. 1990. *Physical Pharmacy (1st and 2nded)*. Philadelphia: Lea &Febiger: 559-637, 846.
- Mirza, S., *et al.* 2008. Co-crystal: An Emerging Approach for Enhancing Properties of Pharmaceutical Solids. *The Pharmaceutical Solid State Research Cluster*. Vol. 24 No. 2: 90-95.
- Nugrahani, I. 2009. *Identifikasi Interaksi Padatan Bahan Aktif dan Pengaruh Interaksi Amoksisilina trihidrat – Kalium klavulanat terhadap Potensi dan Profil Farmakokinetika*. [Disertasi] Bandung: ITB.
- Putra, O. D., I. Nugrahani, S. Ibrahim, dan H. Uekusa. 2012. Pembentukan Padatan Semi Kristalin dan Ko-kristal Parasetamol. *Jurnal Matematika dan Sains*, Vol. 17 Nomor 2.
- Racz, I. 1989. *Drug Formulation*. New York: John Wiley and Sons.
- Shargel, L. and Andrew B. C. Yu. 1988. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika*. Penerjemah: Siti Sjamsiah. Surabaya: Airlangga University Press.
- Trask, A. V. and William J. 2005. Crystal Engineering of Organic Co-crystals by the Solid State Grinding Approach. *Topicsin Current Chemistry*, 254: 41-70.
- USP. 2013. USP 36 NF 31. USA: The United State Pharmacopeia.
- Zaini, Erizal., Auzal Halim, Sundani N. S., dan Dwi Setiawan. 2011. Peningkatan Laju Pelarutan Trimetroprim melalui Metode NCDsdengan Nikotinamida. *Jurnal Farmasi Indonesia* Vol. 5 No. 4: 205-212.
- Zheng, X., and S-J.Hu. 2006. Effects of Simvastatin on Cardiohemodynamic Respon to Ischemia-reperfusion in Isolated Rat Hearts. *Digital Object Idetifiers*, Heart Vessels 21:116-123