

Karakterisasi Fisikokimia Sistem Biner Siprofloksasin HCl – PEG 4000

(Physicochemical characterization of binary system of ciprofloxacin HCl - PEG 4000)

Resva Meinisasti^{1*}, Auzal Halim², & Erizal Zaini²

¹ Politeknik Kesehatan Bengkulu

² Fakultas Farmasi Universitas Andalas

Keywords:
ciprofloxacin HCl;
PEG 4000; binary
system.

Kata kunci:
siprofloksasin; PEG
4000; sistem biner.

ABSTRACT: A study on physicochemical characterization of binary systems of ciprofloxacin HCl - PEG 4000" has been carried out. This study aimed to characterize ciprofloxacin HCl developed to 9 formula, with comparison between ciprofloxacin - PEG 4000: formula I (1: 9), formula II (2: 8), formula III (3: 7), formula IV (4: 6), formula V (5: 5), formula VI (6: 4), formula VII (7: 3), formula VIII (8: 2) and formula IX (9: 1). Binary systems were made by formulating solid dispersion by melting method. Results of the binary system were characterized by analysis Differential Thermal Analysis (DTA), X-ray diffraction, IR spectrophotometry, and Scanning Electron Microscope (SEM). The results of this analysis showed that the best binary system of solid dispersion was shown by formula VII.

ABSTRAK: Telah dilakukan penelitian tentang karakterisasi fisikokimia sistem biner siprofloksasin HCl – PEG 4000. Penelitian ini bertujuan untuk mengkarakterisasi siprofloksasin HCl yang dikembangkan menjadi 9 formula, dengan perbandingan antara siprofloksasin – PEG 4000 sebagai berikut: formula I (1 : 9), formula II (2 : 8), dan formula III (3 : 7), formula IV (4 : 6), formula V (5 : 5), formula VI (6 : 4), formula VII (7 : 3), formula VIII (8 : 2) dan formula IX (9 : 1). Sistem biner dibuat dengan cara pembuatan disperi padat dengan metoda peleburan. Hasil sistem biner ini dikarakterisasi dengan analisa Differensial Thermal Analysis (DTA), Difraksi Sinar X, Spektrofotometri Infra Red dan Scanning Electron Microscope (SEM). Hasil analisa tersebut menunjukkan bahwa sistem biner dispersi padat yang paling baik terdapat pada formula VII.

PENDAHULUAN

Siprofloksasin adalah suatu antibiotik spektrum luas, golongan fluorokinon yang biasa digunakan dalam terapi infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram-positif maupun gram-negatif, di

antaranya *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Brucella alcaligenes*, *Aeromonas*, *Paseurella*, *Mycobacterium* dan *Actinormyces*. Senyawa fluorokinon ini bersifat membunuh bakteri (bakterisid) dengan cara mengikat enzim DNA gyrase yang diperlukan DNA

*Corresponding Author: Resva Meinisasti (Politeknik Kesehatan Bengkulu,
Jl. Indragiri, No. 04, Padang Harapan, Bengkulu)
email: resvameinisasti@gmail.com

Article History:

Received: 1 May 2015

Published: 1 Nov 2015

Accepted: 11 May 2015

Available online: 11 Dec 2015

untuk berubah dari bentuk spiral ganda menjadi bentuk spiral tunggal pada saat pembelahan sel [1].

Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Li Xianwen, et al., dimana pembuatan dispersi padat siprofloksasin dengan menggunakan hidroksi propil metil selulosa (hpmc) sebagai pembawa. Penelitian yang telah dilakukan menyatakan bahwa pada pembuatan tablet siprofloksasin yang menggunakan hpmc dalam sistem dispersi padat bisa menghambat proses perubahan siprofloksasin dari bentuk hidrat menjadi anhidrat sehingga laju disolusi siprofloksasin menjadi meningkat [2].

Berdasarkan hal tersebut maka akan dilakukan penelitian dispersi padat siprofloksasin menggunakan PEG 6000 sebagai polimer. PEG 6000 ini memiliki sifat yang mudah larut dalam air dan alkohol, memiliki titik lebur yang rendah dan berada dalam bentuk semi kristalin [3]. Adapun evaluasi yang dilakukan dalam penelitian ini meliputi SEM, DTA, Spektrofotometri UV, difraksi sinar-X [4,5].

METODE PENELITIAN

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut: timbangan digital (Shimadzu-AUX 220), seperangkat alat gelas(pyrex), mortir dan stamper, penangas air, spektrofotometer UV, difraksi sinar-X (X-Pert PRD, England), differential thermal analysis (DTA/TG-60 SHIMADZU), scanning electron microscopy (Jeol tipe JSM-6360LA, Japan), desikator vakum, pipet ukur dan seperangkat alat uji disolusi (SR8 Plus Dissolution Test Station

Hanson Virtual Instrument).

Pemeriksaan bahan baku dan bahan pembantu dengan cara yang telah ditetapkan dalam United States Pharmacope 34 yang meliputi pemeriksaan organoleptis, kelarutan dan identifikasi.

Pembuatan sistem dispersi padat

Sistem dispersi padat dibuat dengan perbandingan diatas dengan metode peleburan. PEG 4000 dilebur secara langsung sampai meleleh setelah itu dimasukkan siprofloksasin HCl aduk sampai rata, dinginkan dan dibekukan pada penangas berisi es (ice bath) sambil diaduk dengan cepat. Masa padat dihancurkan, diserbuk dan diayak. Campuran tersebut di dinginkan dan dikumpulkan, lalu disimpan dalam desikator vakum sebelum digunakan.

Sistem dispersi padat siprofloksasin - PEG 4000 dibuat dengan perbandingan berikut dengan berat akhir 10 gram. Perbandingan sistem dispersi padat siprofloksasin – PEG 4000 seperti tabel 1.

Pembuatan campuran fisik

Siprofloksasin dan PEG 4000 ditimbang dengan perbandingan 7 : 3 dengan berat akhir sebanyak 10 gram. Bahan – bahan tersebut dicampur dengan spatula. Campuran fisik yang terbentuk disimpan didalam desikator vakum sebelum digunakan. Adapun karakteristik yang dilakukan meliputi:

a. Differential Thermal Calorimeter (DTA)

Analisis thermal dilakukan dengan menggunakan alat Differential Thermal Analysis. Suhu pemanasan dimulai dari 50 sampai 350 °C

Tabel 1. Perbandingan formula dispersi padat.

| Bahan | Formula | | | | | | | | |
|--------------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | F 1 | F 2 | F 3 | F 4 | F 5 | F 6 | F 7 | F 8 | F 9 |
| Siprofloksasin HCl | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| PEG 6000 | 9 | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |

dengan kecepatan pemanasan 10 °C per menit. Titik lebur siprofloksasin hidroklorida, campuran fisik dan sistem dispersi padat dapat ditentukan dari data termogram DTA

b. Penetapan pola difraksi sinar-X

Analisis pola difraksi sinar-X serbuk sampel dilakukan pada temperature ruang dengan menggunakan alat tipe difraktometer PAN analytical. Kondisi pengukuran sebagai berikut: target logam Cu, Filter K α , dengan voltase 40 kV pada arus 40 mA, analisis dilakukan pada rentang 2 theta 5-35. Sampel diletakkan pada kaca dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel.

c. Fourier Transform Infrared (FTIR)

FTIR dilakukan dengan mendispersikan sampel pada pelet KBR yang dikempa dengan tekanan tinggi. Kemudian diukur persen transmitan dengan bilangan gelombang 400 – 4000 cm.

d. 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 30 kV dan arus 12 mA.

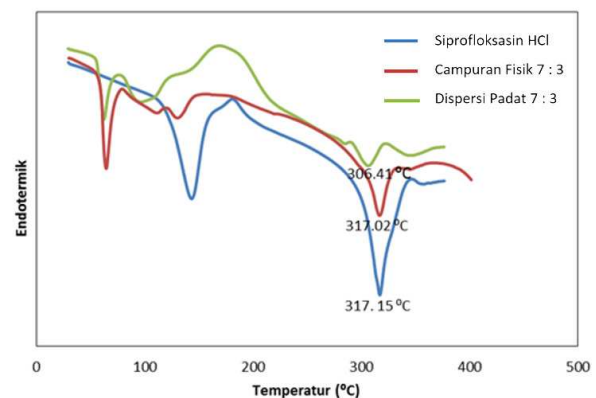
HASIL DAN DISKUSI

Differential Thermal Calorimeter (DTA)

Differential Thermal Analysis (DTA) merupakan salah satu jenis metoda analisa termal material yang berbasis pada pengukuran perbedaan suhu antara referensi inert dengan sampel ketika suhu lingkungan berubah dengan laju pemanasan konstan. Ketika struktur kristal atau ikatan kimia dari suatu material berubah, perubahan tersebut akan berimbas kepada perubahan penyerapan

atau pelepasan panas yang mengakibatkan perubahan suhu material yang terjadi tidak linier/ tidak sebanding dengan referensi inert. Dengan menganalisa data rekam perubahan tersebut, dapat diketahui suhu di mana suatu struktur kristal atau ikatan kimia berubah, perhitungan kinetik energi, enthalpi energi dll. DTA dapat digunakan untuk analisa struktur gelas, transisi fasa polimorfik, penentuan diagram fasa, jalur dekomposisi, kinetika energi, perhitungan entalpi dan kapasitas panas [6,7].

Titik lebur siprofloksasin HCl adalah 317,15 °C, PEG 4000 adalah 63,32 °C. Dari sembilan formula yang dispersi padat jika titik lebur dimasukkan dalam sistem diagram dua fasa maka formula 7 : 3 (b/b) yang merupakan titik eutetik, yaitu pada 306,4 °C yang dapat dilihat pada gambar 1.



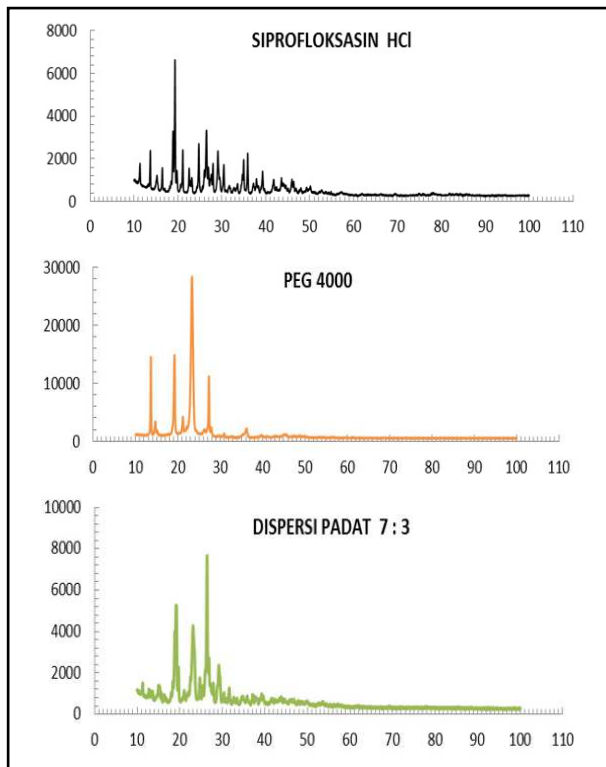
Gambar 1. Kurva hasil DTA.

Difraksi Sinar X

Difraksi sinar-x serbuk merupakan metode yang handal untuk karakterisasi interaksi padatan antara dua komponen padat (solid state interaction) untuk mengetahui apakah terbentuk fase kristalin baru atau tidak. Jika terbentuk fase kristalin baru dari hasil interaksi antar kedua komponen maka akan teramati secara nyata dari difraktogram sinar-x yang berbeda dari campuran fisik kedua komponen [5].

Dari hasil analisis puncak difraksi sinar-X, siprofloksasin HCl menunjukkan derajat

kristalinitas yang tinggi karena adanya puncak-puncak yang khas dan tajam Fase kristalin siprofloksasin HCl memiliki puncak-puncak interferensi yang khas pada sudut difraksi 2θ yaitu pada $11,3^\circ$, $13,7^\circ$, $19,3^\circ$, $21,1^\circ$, $24,7^\circ$, $26,4^\circ$, 29° dan $35,9^\circ$.



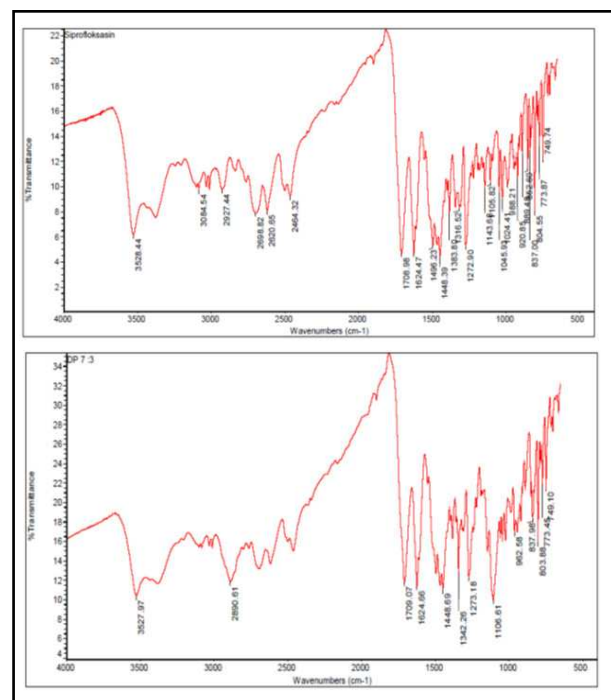
Gambar 2. Difraksi sinar-X siprofloksasin HCl, PEG 4000, dan dispersi padat 7:3.

Hasil analisa difraktogram PEG, memiliki puncak-puncak interferensi pada sudut 2θ yaitu pada $13,6^\circ$, $19,1^\circ$, $23,2^\circ$ dan $27,3^\circ$. Pada difraktogram bisa dilihat pada dispersi padat antara siprofloksasin HCl : PEG 4000 dengan perbandingan 7 : 3 (b/b) memiliki puncak-puncak pada sudut difraksi 2θ yaitu $19,1^\circ$, 23° , 26° dan $29,1^\circ$.

Fourier Transform Infrared (FTIR)

Pada pemeriksaan spektrum IR siprofloksasin HCl memiliki beberapa bilangan gelombang diantaranya yaitu: $3528,42\text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan adanya gugus OH dengan ikatan hidrogen yang mengalami peregangan, $3084,5\text{ cm}^{-1}$ dan

$2972,4\text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan gugus aromatik dan alkena dengan ikatan yang mengalami peregangan, $2698,8\text{ cm}^{-1}$, $2620,6\text{ cm}^{-1}$ dan $2464,3\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus OH dengan ikatan yang mengalami peregangan, $1708,9\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya C=O dengan ikatan yang mengalami peregangan, dan $1624,7\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus quinolon dengan adanya ikatan NH yang mengalami pengerutan seperti terlihat pada gambar 3 [8].

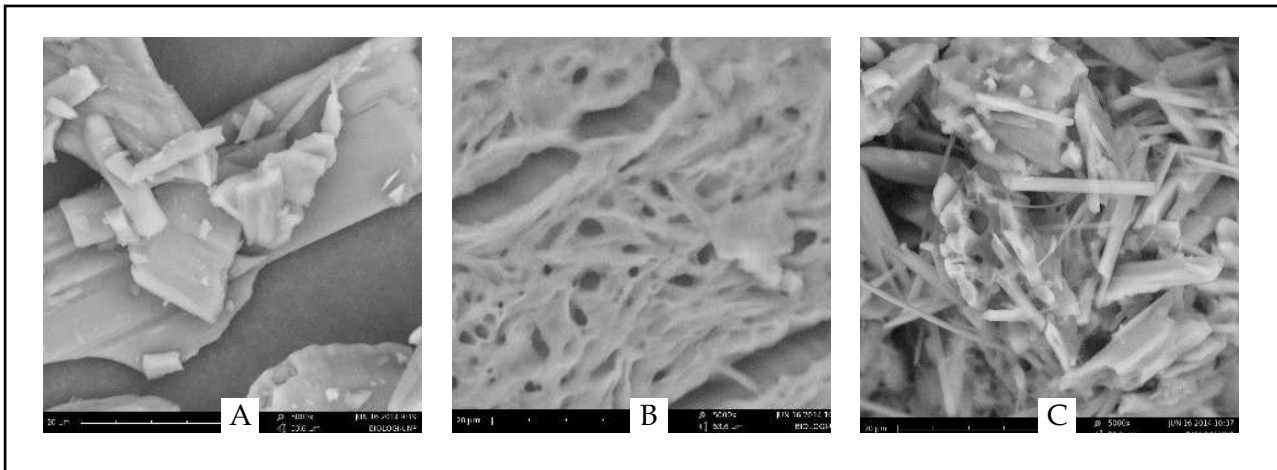


Gambar 3. Spektrum IR siprofloksasin HCl dan dispersi padat 7:3.

Pemeriksaan spektrum IR dispersi padat siprofloksasin HCl : PEG 4000 dengan perbandingan 7 : 3 (b/b), dimana hasil pemeriksaan spektrum sama dengan siprofloksasin HCl, dapat dilihat pada gambar dibawah ini. Hal ini menandakan tidak ada interaksi kimia yang terjadi saat peleburan.

Scanning Electron Microscopy (SEM)

SEM menampilkan langsung dispersi tingkat mikron partikel dalam formulasi. Teknik ini memiliki potensi signifikan untuk karakteristik formulasi tersebut, memiliki beberapa keuntungan



Gambar 4. Hasil SEM dari (A) siprofloksasin HCl, (B) PEG 4000, dan (C) dispersi padat 7 : 3.

yang lebih di bandingkan mikroskop elektron, dimana transmisi data yang dihasilkan lebih representatif dalam skala dan waktu yang realistis [9].

Hasil Scanning Electron Microscopy (SEM) siprofloksasin HCl, siprofloksasin HCl yang digiling, PEG 4000, campuran fisik dan dispersi padat data dilihat pada Gambar di bawah ini dengan perbesaran 5000 kali. Hasil SEM dari siprofloksasin HCl seperti yang terlihat pada Gambar dibawah ini menunjukkan bentuk kristal seperti batang.

Pada hasil SEM PEG 4000 bentuk kristal seperti batang tetapi dengan ukuran yang lebih besar seperti terlihat pada Gambar di bawah ini

Hasil SEM pada dispersi padat siprofloksasin HCl : PEG 4000 dengan perbandingan 7 : 3 (b/b) dapat dilihat terbentuknya bentuk habit kristal baru yang berbeda dari bentuk kristal siprofloksasin HCl dan PEG 4000. Hasil SEM ini sekaligus menunjukkan bahwa terjadi interaksi antara siprofloksasin HCl dan PEG 4000 yang dapat mempengaruhi morfologi kristal masing-masing zat yang menunjukkan terbentuknya dispersi padat antara siprofloksasin HCl dengan PEG 4000 yang dapat dilihat pada Gambar di bawah ini [10].

KESIMPULAN

Dari hasil karakterisasi sistem dispersi padat yang terbentuk maka hasil analisis Differential Thermal Analysis (DTA) menunjukkan terbentuknya titik eutetik pada dispersi padat siprofloksasin HCl dengan PEG 4000 dengan perbandingan 7 : 3 (b/b), hal ini didukung juga dengan hasil Scanning Electron Microscope (SEM) dimana terbentuk habit kristal yang baru yang berbeda dengan siprofloksasin HCl. Pada analisa sinar-x tidak terjadi perubahan puncak-puncak interferensi, begitu juga pada analisa FT-IR tidak terjadi perubahan bilangan gelombang yang menandakan tidak terjadi interaksi kimia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ganiswarna. Farmakologi Dan Terapi. (2007). Jakarta: Universitas Indonesia Press;
2. Leuner, C., & Dressman, J. (2000). Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 47-60.
3. Singh S, Baghel RS, Yadav L. (2011). A review on solid dispersion. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*, 2(9),1078-1095.
4. Turel, I., Bukovec, P., & Quirús, M. (1997). Crystal structure of ciprofloxacin hexahydrate and its characterization. *International journal of pharmaceutics*, 152(1), 59-65.

5. Zaini, E., Halim, A., Soewandhi, S. N., Setyawan, D., Farmasetika, D., Andalas, U., ... & Si, M. (2011). Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi Dengan Nikotinamida. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5(4), 205-212.
6. Ford J. (1999). *Thermal Analysis - Fundamentals and Applications to Polymer Science*, 2nd Edition, Edited by T. Hatakeyama and F.X. Quinn, Wiley, Chichester.
7. Serajuddin, A. (1999). Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88(10), 1058-1066.
8. Sahoo, S., Chakraborti, C. K., Mishra, S. C., Nanda, U. N., & Naik, S. (2011). FTIR and XRD investigations of some fluoroquinolones. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(3), 165-170.
9. Sahoo, S., Chakraborti, C. K., Mishra, S. C., & Nanda, U. N. (2011). Scanning Electron Microscopy as an Analytical Tool for Particle Size Distribution and Aspect Ratio Analysis of Ciprofloxacin Mucoadhesive Polymeric Suspension. *International Journal of Research and Reviews in Applied Sciences*, 6(1), 94-100.
10. Ali, H. S., Aslam, J., Rasool, B., Khan, S. A. (2009). Effect of raw materials on drug release from developed ciprofloxacin tablets. *Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009, 2(2), 8-15.