

ANALISIS SUKRALFAT PASCA KALSINASI UNTUK OBAT SITOPROTEKSI PADA MUKOSA LAMBUNG

Defertha Ayudia Paramita¹, Yoga Windhu Wardhana¹, Wisnu A.A.² dan Sudirman²

¹Fakultas Farmasi - UNPAD

Jl. Raya Bandung Sumedang Km 21, Jatinangor Sumedang 45363

²Pusat Teknologi Bahan Industri Nuklir (PTBIN)-BATAN

Kawasan Puspiptek, Serpong 15314, Tangerang Selatan

Diterima: 22 Mei 2012

Diperbaiki: 13 September 2012

Disetujui: 4 Oktober 2012

ABSTRAK

ANALISIS SUKRALFAT PASCA KALSINASI UNTUK OBAT SITOPROTEKSI PADA MUKOSA LAMBUNG. Telah dilakukan sintesis dan karakterisasi bahan sukralfat untuk obat sitoproteksi pada mukosa lambung. Sukralfat merupakan garam aluminium dari sukrosa sulfat. Pada suasana perut kosong, obat ini membentuk pasta kental yang secara selektif mengikat ulkus/luka yang stabil antara molekul obat dengan protein pada permukaan ulkus. Sukralfat dikalsinasi pada suhu 100 °C, 300 °C dan 500 °C. Tujuan yang ingin dicapai pada penelitian ini adalah mengetahui dan memahami pengaruh suhu kalsinasi terhadap kemampuan sukralfat dalam menetralkan dan mempertahankan pH lambung, juga dapat meningkatkan kualitas mukoadhesif dari sukralfat tersebut. Karakterisasi sampel meliputi analisis fasa dan derajat kristalinitas, uji kemampuan menetralkan asam, uji kemampuan mempertahankan pH lambung, dan uji mukoadhesif. Disimpulkan bahwa bahan sukralfat yang memiliki kemampuan menetralkan dan mempertahankan pH lambung tertinggi serta mempunyai kualitas mukoadhesif yang baik adalah sukralfat yang dikalsinasi pada suhu 100 °C dengan karakteristik mengandung fasa Bayerite dan fasa diaspore, derajat kristalinitas sebesar 65,46 %, memiliki kemampuan menetralkan asam sebesar 17,44786 (nilai UPH XVII), mampu mempertahankan pH ≥ 3 selama 33 menit, dan memiliki kualitas mukoadhesif yang baik. Sehingga diharapkan dapat lebih efektif digunakan sebagai obat sitoproteksi pada mukosa lambung.

Kata kunci: Sukralfat, Kalsinasi, Fasa, Netralisasi, pH Lambung dan Mukoadhesif

ABSTRACT

ANALYSIS OF SUKRALFATE MATERIAL FOR THE DRUG OF GASTRIC MUCOSAL CYTOPROTECTION. The synthesis and characterization of sucralfate material for the drug of gastric mucosal cytoprotection has been performed. The sucralfate is an aluminum salt of sucrose sulfate. In the atmosphere of an empty stomach, the drug will form a thick paste selectively. And bind to the ulcer/wound stably between the drug molecules to proteins on the surface of the ulcer. The sucralfate calcined at 100 °C, 300 °C, and 500 °C. The purpose of this study was know and understand the influence of calcination temperature on the ability to neutralize and Sucralfate in maintaining gastric pH, may also improve the quality of Sucralfate is mucoadhesive. The characterization of samples included analysis phase and the degree of crystallinity, acid neutralizing capacity test, test of the ability to maintain gastric pH, and test mucoadhesive. We concluded that the sucralfate material that has the ability to neutralize gastric pH and maintain the highest quality and have a good mucoadhesif is the sucralfate is calcined at a temperature of 100 °C with the characteristics of the phase contain Bayerite and diaspore phase, the degree of crystallinity of 65.46%, has the ability to neutralize the acid at 17, 44786 (UPH value XVII), capable of maintaining pH ≥ 3 for 33 minutes, and have a good mucoadhesive quality. Thus, the sucralfate was expected to be more effectively used as a drug of gastric mucosal cytoprotection.

Keywords: Sucralfate, Calcination, Phase, Netralization, Gastric pH and Mucoadhesive

PENDAHULUAN

Sukralfat merupakan garam aluminium dari sukrosa sulfat. Pada suasana perut kosong, obat ini membentuk pasta kental yang secara selektif mengikat

ulkus/luka yang stabil antara molekul obat dengan protein pada permukaan ulkus. Sukralfat juga tahan hidrolisis dan dapat berfungsi sebagai barrier yang

melindungi ulkus terhadap difusi asam, pepsin dan garam empedu (proteksi lokal). Disamping itu sukralfat mempunyai efek sitoproteksi pada mukosa lambung melalui dua mekanisme yang terpisah, yakni melalui pembentukan prostaglandin endogen dan efek langsung dapat meningkatkan sekresi mucus [1-2]. Prostaglandin berguna untuk mempertahankan mukosa gastrointestinal dan merupakan senyawa penting dalam membantu lapisan-lapisan perut melawan kerusakan asam yang korosif [3].

Sukralfat merupakan obat antiulser yang dapat memberikan sifat netralisasi tetapi tidak dapat digolongkan menjadi kelompok antasida, meskipun mengandung aluminium hidroksida sebanyak 19% [4].

Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa sukralfat mempunyai kemampuan netralisasi yang baik. Sedangkan proses netralisasi ini dapat ditingkatkan dengan melakukan proses pemanasan atau kalsinasi. Proses kalsinasi ini dapat mempengaruhi sifat-sifat dari sukralfat itu sendiri [5].

Studi lain juga telah dilakukan untuk sampel zat hidrotalsit yang telah dikalsinasi yaitu terjadi peningkatan nilai Kapasitas Penetralan Asam (KPA) pada suhu 300 °C sebesar 64,7% [6-8]. Berdasarkan uraian tersebut bahwa kalsinasi dapat mengubah karakter suatu zat padat, maka penelitian mengenai studi pengaruh kalsinasi ini terhadap perubahan karakter sukralfat perlu dilakukan dan dipahami.

Pada penelitian ini, proses kalsinasi merupakan proses yang endotermik. Panas ini diperlukan untuk melepas ikatan kimia dari kristal air. Dengan panas pada suhu tertentu maka atom-atom yang berikatan akan bergerak bebas yang menyebabkan terputusnya ikatan kimia. Kalsinasi, juga dapat menyebabkan perubahan struktur maupun fungsi suatu zat akibat adanya dekomposisi termal sehingga terjadi perubahan ukuran serbuk atau dapat juga terjadi pembentukan struktur kristal yang baru [9].

Tujuan yang ingin dicapai pada penelitian ini adalah mengetahui dan memahami pengaruh suhu kalsinasi terhadap kemampuan sukralfat dalam menetralkan dan mempertahankan pH lambung, juga dapat meningkatkan kualitas mukoadhesif dari sukralfat tersebut. Sehingga diharapkan dapat diperoleh suhu kalsinasi yang paling optimum untuk mendapatkan karakter sukralfat.

METODE PERCOBAAN

Bahan

Sukralfat (PT. Gracia Pharmindo), Asam Klorida (Merck), Natrium Hidroksida (Merck), air suling/*aquadest*, mukosa lambung tikus putih yang diperoleh dari Laboratorium Taksonomi, Jurusan Biologi, FMIPA-Universitas Padjadjaran.

Alat

Pada percobaan ini digunakan beberapa peralatan, yaitu alat-alat gelas yang umum digunakan di laboratorium kimia analitik, buret, klem, neraca analitik digital, pH meter digital, magnetic stirrer, alat uji desintegrasi, *X-Ray Diffractometer (XRD) Philip* tipe PW1710, Tanur Listrik *furnace* (Nabertherm) dan Timbangan Elektronik (Mettler Toledo).

Cara Kerja

Preparasi

Sebanyak 250 gram sukralfat ditimbang dengan menggunakan neraca analitik digital lalu dikalsinasi menggunakan *furnace*. Suhu kalsinasi divariasikan antara lain 100 °C, 300 °C, dan 500 °C selama 6 jam, selanjutnya berturut-turut disebut sebagai sampel AX, BX dan CX. Sedangkan sampel standar (sampel tanpa kalsinasi) dinyatakan dengan Y.

Karakterisasi

Analisis Fasa dengan Difraksi Sinar-X

Analisis kualitas fasa-fasa yang ada di dalam sampel diukur menggunakan alat *X-Ray diffractometer (XRD) Philip* tipe PW1710. Pengukuran pola difraksi sampel dilakukan dengan berkas sinar-X dari *tube anode Cu (Copper)* dengan $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, *Mode = Continuous-scan*, *Step size = 0,02°* dan *Time per step = 0,5 detik*. Profil difraksi sinar-X dianalisis menggunakan perangkat lunak *Match*.

Kapasitas Penetralan Asam

Uji pendahuluan berdasarkan USP XXIII, yaitu sebanyak 1 gram sukralfat ditempatkan dalam gelas beaker 100 mL, lalu ditambahkan air ($25 \pm 3 \text{ °C}$) sebanyak 40 mL dan diaduk dengan menggunakan *magnetic stirrer* selama 1 menit. Kemudian ditambahkan HCl 0,5 N sebanyak 10 mL sambil terus diaduk. Untuk melihat pH menggunakan pHmeter digital per menit selama 1 jam dan dibuat grafik.

Selanjutnya dilakukan uji kemampuan menetralkan asam berdasarkan USP XXIV. Senyawa (zat) masuk dalam katagori antasida (mampu menetralkan asam), bila nilai ekuivalensi yang didapatkan tidak kurang dari 12 dan penentuannya digunakan Persamaan (1) [10].

$$\frac{5 N (Vb - Vt)}{Wt} \dots\dots\dots (1)$$

Dimana :

- N = Normalitas NaOH yang sebenarnya
- Vb = Volume NaOH pada blanko



Gambar 1. Skematik uji mukoadhesif dengan metode Washoff

V_t = Volume NaOH pada sampel
 W_t = Berat sampel

Uji kemampuan sukralfat dalam menetralkan asam dilakukan dengan menimbang sampel AX, BX, CX dan Y masing-masing sebanyak 250 mg, lalu ditambahkan 100 mL HCL 0,1 N dan diaduk dengan menggunakan *magnetic stirrer* pada suhu 37°C selama 1 jam. Selanjutnya sampel diambil sebanyak 20 mL dan ditambahkan 30 mL *aquadest*, lalu dititrasasi dengan NaOH hingga pH larutan sampel mencapai 3,5 sambil terus menerus diaduk menggunakan *magnetic stirrer* pada suhu 37 °C. Pengecekan pH dilakukan menggunakan pH meter digital. Banyaknya NaOH yang dibutuhkan untuk mencapai pH 3,5 dicatat dan dihitung berdasarkan Persamaan (1).

Uji kemampuan mempertahankan pH netral lambung didasarkan pada Rossett-Rice. Sebanyak 30 mL HCl 0,1 N dan *aquadest* sebanyak 70 mL dicampur dalam gelas beaker 300 mL, kemudian ditambahkan sampel AX, BX, CX dan Y masing-masing sebanyak 1 g, larutan sampel diaduk menggunakan *magnetic stirrer*. Lalu HCl 0,1 N ditambahkan sebanyak 2 mL per menit selama 1 jam . pH diukur per menit setelah penambahan HCl menggunakan pH meter digital dan dibuat grafik pH terhadap waktu.

Penentuan Uji Mukoadhesif

Uji mukoadhesif dilakukan dengan menggunakan metode Washoff [11], seperti diperlihatkan pada Gambar 1. Mukosa lambung tikus putih dipotong dengan diameter antara 1cm hingga 1,5 cm. Sampel sukralfat (Ax, Bx, Cx, dan Y) dalam bentuk gel sukralfat, ditempelkan pada mukosa lambung untuk menutupi tukak pada mukosa lambung tikus tersebut. Mukosa lambung ini kemudian ditempelkan pada kaca objek menggunakan lem atau diikat menggunakan tali. Kaca objek tersebut kemudian dicelupkan ke dalam larutan HCl 0,1 N pada gelas *beaker* yang ditempatkan pada rangkaian alat uji desintegrasi dengan suhu 37°C. Alat uji desintegrasi dijalankan, gel yang menempel pada mukosa diamati dan dicatat waktunya hingga gel hilang sempurna.

HASIL DAN PEMBAHASAN

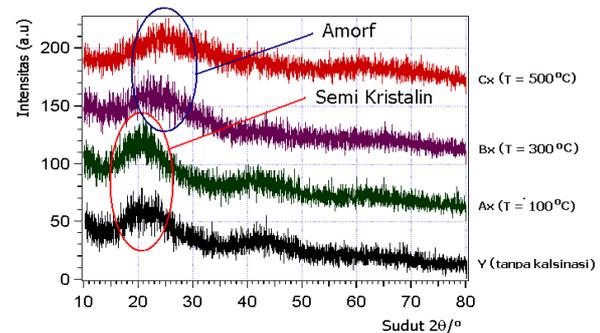
Identifikasi Fasa dan Kristalinitas

Gambar 2 memperlihatkan profil difraksi sinar-X dari sampel sukralfat tanpa kalsinasi dan dengan kalsinasi pada suhu 100 °C, 300 °C, dan 500 °C, berturut-turut disebut sebagai Y, AX, BX dan CX.

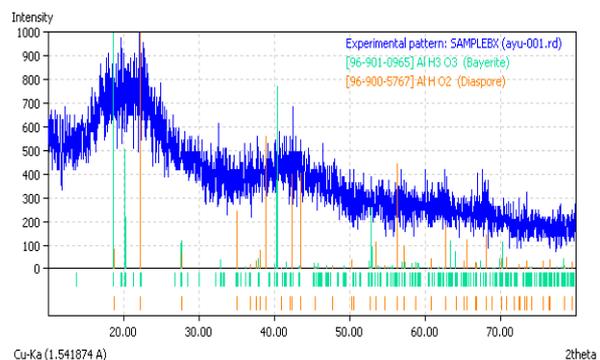
Dari Gambar 2 menunjukkan bahwa profil difraksi sinar-X untuk sampel Y dan AX memiliki karakteristik semikristalin sedangkan sampel BX dan CX memiliki karakteristik amorf. Hal ini dikarenakan pada suhu kalsinasi 100 °C, karakteristik sukralfat masih dapat dipertahankan, dan setelah suhu kalsinasi ditingkatkan sampel sukralfat mengalami perubahan struktur.

Berdasarkan Gambar 2 tersebut, dapat diasumsikan bahwa sampel sukralfat yang dikalsinasi pada suhu 300 °C dan 500 °C telah mengalami perubahan fasa dari fasa semikristalin menjadi fasa amorf. Fasa semikristalin tersebut terdiri dari dua fasa yaitu fasa *bayerite* dan fasa *diaspore*. Identifikasi fasa *bayerite*-Al(OH)₃ dan fasa *diaspore*-AlHO₂ berturut-turut merujuk pada hasil penelitian sebelumnya, yaitu Balan (ICDD 96-901-0965) [12] dan Klug (ICDD 96-900-5767) [13] seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3.

Hasil ini didukung secara visual dari hasil pengujian organoleptis dan derajat kristalinitas sampel sukralfat yang belum dikalsinasi (sampel Y), seperti yang ditunjukkan pada Gambar 4. Juga untuk sampel AX pada Gambar 5, sampel BX pada Gambar 6 dan Gambar 7 untuk sampel CX.



Gambar 2. Profil difraksi sinar-X sampel



Gambar 3. Identifikasi fasa sampel sukralfat

Dari Gambar 4 hingga Gambar 7 menunjukkan bahwa pola difraksi sinar-X untuk sampel hasil kalsinasi 300 °C hingga 500 °C yang mengalami kerusakan struktur. Hal ini ditunjukkan adanya kisi-kisi kristal yang mengalami deformasi dan akhirnya sebagian kristalinitasnya hilang menjadi amorf. Artinya sampel mengalami perubahan derajat kristalinitas seiring dengan penurunan intensitas.

Penentuan derajat kristalinitas berdasarkan Persamaan (1) [14]:

$$W_{c,x} = \frac{I_c}{I_c + K_x I_a} \dots\dots\dots (2)$$

Dimana:

- Ic = Luasan intensitas fasa kristalin
- Ia = Luasan intensitas fasa amorf
- Kx = Konstanta (0,95)

Tabel 1 menggambarkan hasil perhitungan derajat kristalinitas dari sampel surkralfat untuk sampel sebelum dan sesudah kalsinasi.

Tabel 1. Derajat kristalinitas sampel sukralfat sebelum dan sesudah kalsinasi.

Sampel	Derajat kristalinitas (%)
Sampel Y	49,05
Sampel Ax	65,46
Sampel Bx	22,97
Sampel Cx	18,68

Pengujian Organoleptis

Hasil pengujian organoleptis diperoleh seperti pada Tabel 2, Terlihat bahwa sampel Ax dan Y memiliki kesamaan dalam pengamatan secara visual, disamping itu kedua sampel juga memiliki kemampuan untuk membentuk gel. Oleh karena itu, dilakukan pengujian secara spesifik dengan metode selanjutnya yang berhubungan dengan karakter sukralfat sebagai antiulser.

Kapasitas Penetralan Asam

Uji pendahuluan sifat antasida suatu zat dapat dipengaruhi oleh larutan asam atau dapat mencapai pH netral tanpa dipengaruhi oleh suatu asam sangatlah penting dilakukan, hasilnya diperlihatkan pada Gambar 8. Dari Gambar 8 menunjukkan bahwa sampel Ax memiliki sifat antasida yang baik, karena dapat mencapai pH hingga 3,67. Sedangkan untuk standar hanya dapat mencapai pH 3,41.

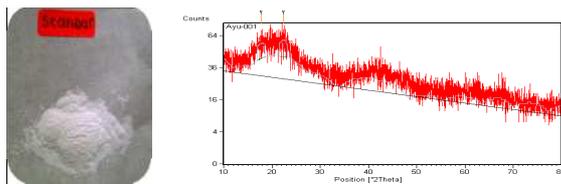
Tabel 3 memperlihatkan hasil uji kemampuan menetralkan asam berdasarkan nilai USP XXIV. Dari Tabel 3 tersebut memperlihatkan bahwa sampel Ax mempunyai menetralkan asam lebih baik dibandingkan sampel yang lain termasuk sampel standar, karena memiliki nilai tidak kurang dari 12 (nilai USP XXIV).

Tabel 2. Hasil organoleptis sampel pasca kalsinasi dan standar

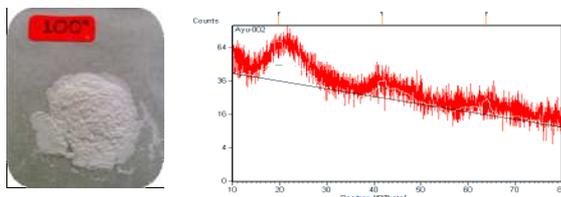
Sampel	Bentuk	Pengamatan	
		Warna	Pembentukan gel
Ax	Serbuk	Putih	+
Bx	Serbuk	Coklat tua	-
Cx	Serbuk	Hitam	-
Y	Serbuk	Putih	+

Keterangan:

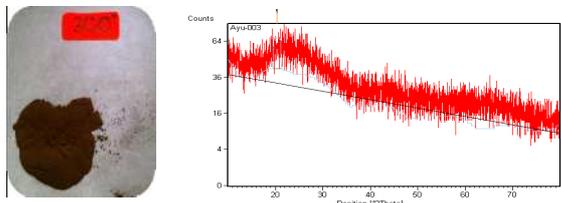
- + = dapat membentuk gel
- = tidak dapat membentuk gel



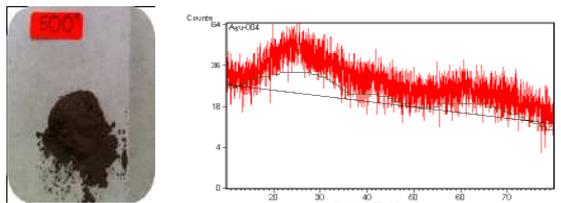
Gambar 4. Identifikasi sampel Y



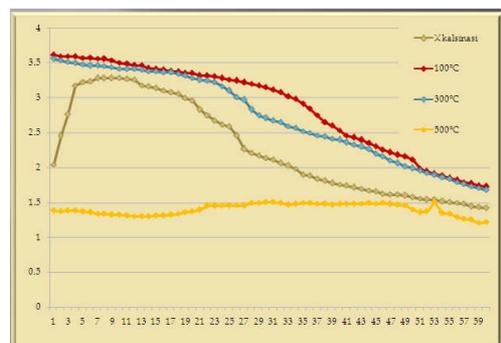
Gambar 5. Identifikasi sampel Ax



Gambar 6. Identifikasi sampel Bx



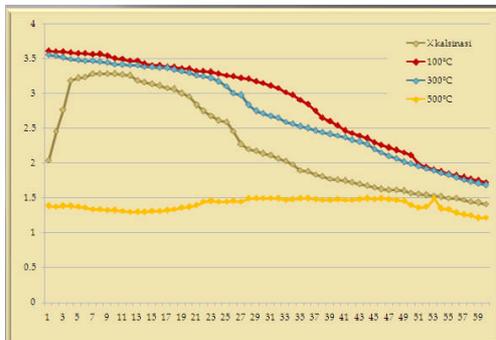
Gambar 7. Identifikasi sampel Cx



Gambar 8. Grafik uji pendahuluan

Tabel 3. Hasil uji kemampuan sampel dalam menetralkan asam

Sampel	Nilai (USP XXIV)
Ax	17,44786
Bx	13,9576
Cx	10,263
Y	12,0393



Gambar 9. Grafik kemampuan menetralkan pH lambung

Dengan hasil tersebut, menunjukkan bahwa perlakuan kalsinasi dapat mempengaruhi kemampuan sukralfat dalam menetralkan asam. Disamping itu hal tersebut diatas, dipengaruhi oleh derajat kristalinitas, dimana sampel Ax mempunyai derajat kristalinitas yang jauh lebih baik dari pada sampel Y.

Pada Gambar 9 memperlihatkan hasil uji kemampuan mempertahankan pH netral lambung . Hasilnya menunjukkan bahwa sampel Ax dapat mempertahankan pH ≥ 3 selama 33 menit. Hal ini jauh lebih baik dibandingkan sampel Y (sukralfat tanpa kalsinasi) yang dapat mempertahankan pH ≥ 3 selama 26 menit. Sedangkan sampel Cx tidak memiliki kemampuan mempertahankan pH dengan baik. Berdasarkan data tersebut diperkirakan efektivitas sukralfat dalam mempertahankan pH lebih baik pada sukralfat yang dikalsinasi pada suhu 100 °C.

Pengujian Mukoadhesif dengan Metode Washoff

Pengujian mukoadhesif dilakukan dengan metode washoff untuk mengetahui lamanya waktu sukralfat setelah dan sebelum dikalsinasi dalam kemampuannya untuk melekat pada mukosa lambung. Hasil pengujian diperlihatkan pada Tabel 4, bahwa sampel Ax dan Y memiliki lama waktu yang tidak terlalu jauh dalam kemampuannya untuk melekat pada mukosa lambung. Sedangkan untuk sampel Bx dan Cx tidak dapat memiliki kemampuan pembentukan gel sehingga uji mukoadhesif tidak dapat dilakukan pada kedua sampel tersebut, dikarenakan sukralfat untuk sampel Bx dan Cx telah mengalami kerusakan struktur.

Tabel 4. Hasil uji mukoadhesif

Sampel	Menit			
	30	60	90	120
Ax	+	+	+	+
Bx	-	-	-	-
Cx	-	-	-	-
Y	+	+	+	-

Keterangan:

(+) : gel masih menempel pada mukosa lambung
 (-) : gel hilang sempurna

KESIMPULAN

Telah dilakukan optimalisasi tingkat kemampuan menetralsiasi, pH lambung tertinggi dan kualitas mokoadesif dari sukralfat dengan kalsinasi pada suhu 100 °C, dengan karakteristik mengandung fasa *bayerite* dan fasa *diaspore*, derajat kristalinitas sebesar 65,46 %, Angka kemampuan menetralkan asam sebesar 17,44786 (nilai UPH XVII), mampu mempertahankan pH ≥ 3 selama 33 menit dan memiliki kualitas mukoadhesif yang baik. Kemampuan yang dimiliki sukralfat yang telah dikalsinasi pada suhu 100 °C jauh lebih baik dibandingkan dengan bahan sukralfat tanpa kalsinasi dan kalsinasi 300 °C dan 500 °C, sehingga dapat lebih efektif digunakan sebagai obat sitoproteksi pada mukosa lambung.

DAFTAR ACUAN

- [1]. WILSON, L.M. & L.B. LESTER, *Lambung dan Duodenum. in Sylvia, A.P. & L.M. Wilson, Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*, Edisi keempat, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, (1992) 371-386
- [2]. LI, S.P., C.M. PENDHAKAR, G.N. MEHTA, M.G. KARTH & K.M. FELD, *Drug Dev. Ind. Pharm*, **19** (19)(1993)2519-1537
- [3]. MIYAKE T., Defence Mechanism of the Gastric Mucosa, XXth.General Congress of the Gastroenterological Association of Thailand -Bangkok, Thailand, (1981)
- [4]. RAHARDJA, K., & TAN HOAN TJAY, *Obat-Obat Penting*, Penerbit Elex Media Komputindo, Jakarta, (2012)
- [5]. WHITE, J.L., *Pharm. J. Sci.* **65**(1976) 1255-1258
- [6]. ANSEL, H.C., *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Universitas Indonesia Press. Jakarta (2005)
- [7]. LAURENCE, D.R., A.LBAQARACH, *Evaluation of Drug Activities, Pharmacometrics*, Academic Press, London, New York, **1** (1964)
- [8]. ROSENQVIST, TERKEL, *Principles of Extractive Metallurgy*, Univety of Trondheim, Norwegia, (1974)

- [9]. GILCHRIST, J.D., *Extraction Metallurgy*. The University of Newcastle, Upon Tyne. England, (1999)
- [10]. YOSHIKAWA, T., Y. NAITO, A. KISHI, T. KANEKO, M. YASUDA, S. ICHIKAWA, M. KONDO & S. TAKAHASHI, Role of Active Oxygen, Lipid Peroxidation, and Antioxidants in the Pathogenesis of Gastric Mucosal Injury Induced by Indomethacin in Rats. *Gut.*, **34** (1993) 732-737
- [11]. AHUJA, A., R.K. KHAR, J. ALI., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **23** (5) (1997) 489-515
- [12]. BALANE., BLANCHARD M., HOICHEPIED J.-F., LAZZERI M., *Physics and Chemistry of Minerals*, **35**(2008) 279-285
- [13]. KLUG A., FARKAS L., *Physics and Chemistry of Minerals*, **7** (1981) 138-140
- [14]. SONG, J., REN, M., CHEN, Q., WANG, S., ZHAO, Q., ZHANG, H., MO, Z., *Chinese Journal of Polymer Science*, **22** (2004) 491-496