

PENGARUH MILLING TERHADAP LAJU DISOLUSI CAMPURAN METAMPIRON-FENILBUTASON (7:3)

Sundani Nurono Soewandhi, Aris Haryana
Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung

ABSTRACT

In pharmaceutical process, milling is a common process to produce particle in certain expectation size. Impact of milling process could lead to physical interaction. Dissolution rate will change as an impact of physical interaction. To observe physical interaction between methampyrone and phenylbutazone during milling process, is needed to analyze its X-ray diffractogram, DSC thermogram and dissolution rate. Data of X-ray diffractogram, differential scanning calorimetry and dissolution test, showed that physical interaction occurred after 5,5 hours and 18 hours of milling and cause enhancement of dissolution rate of phenylbutazone. Dissolution rate of methampyrone was constant after 5,5 hours of milling. Decreasing dissolution rate of methampyrone occurred after 18 hours of milling.

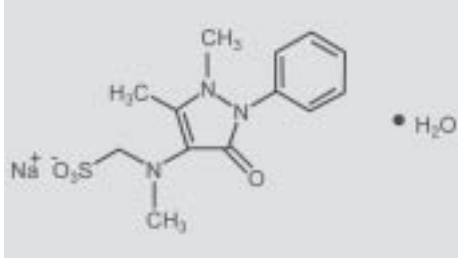
PENDAHULUAN

Campuran senyawa yang memiliki kesamaan struktur molekul dan/atau kisi kristalnya, cenderung bereaksi membentuk interaksi molekular jika menerima sejumlah energi. Metampiron dan fenilbutason memiliki kemiripan pada struktur molekulnya dan merupakan kombinasi obat analgetik, antipiretik yang masih ditemukan dipasaran. Telah diketahui bahwa campuran metampiron dan fenilbutason, mampu membentuk interaksi molekular berupa senyawa molekular yang melebur in-kongruen (peritektik) jika diberi perlakuan berupa energi termik. Titik peritektiknya terletak pada suhu 149,8^oC. Melalui data

termogram DSC dikenali bahwa interaksi molekular antar ke dua bahan baku tersebut berlangsung pada perbandingan berat metampiron-fenilbutason 7:3 (Suryono, M., 2006). Mengenali jenis interaksi molekular tersebut sangat penting artinya dalam melakukan pemilihan bentuk dan formula sediaan yang baik, memenuhi persyaratan efek terapeutik dan menghindari kesulitan pada proses produksi (Soewandhi, S.N., 2005). Senyawa molekular yang umumnya memiliki karakter fisika berbeda (suhu lebur) dari komponen pembentuknya, perlu diuji laju disolusinya untuk mengetahui apakah parameter tersebut juga berubah dengan terbentuknya senyawa molekular?

Corresponding author : E-mail : sundani@fa.itb.ac.id

Metampiron



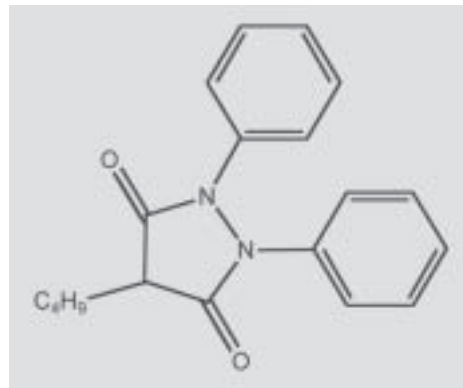
Gambar 1 :
Rumus molekul metampiron

Metampiron (C₁₃H₁₆N₃NaO₄S·H₂O) memiliki bobot molekul 351,4. Titik lebur metampiron 172^oC. Larut dalam 1,5 bagian air, 30 bagian etanol, praktis tidak larut dalam eter, aseton, benzen dan kloroform. Metampiron memiliki panjang gelombang serapan maksimum yang berbeda pada pelarut yang berlainan. Pada pelarut metanol serapan maksimum metampiron adalah 234 nm, sedangkan dalam HCl 0,1 N 259 nm dan NaOH 0,1 N 257 nm (Clarke, 1986). Metampiron memiliki efek analgetik dan sering digunakan sebagai Anti-inflammatory Drug (NSAID), penekan rasa nyeri serta demam. Pada pemakaian secara oral, dosis tunggal metampiron antara 500-1000 mg. Efek samping yang parah adalah agranulositosis alergik. Semakin tinggi dosis dan jangka pengobatan, semakin besar risikonya (McEvoy, 2002).

Fenilbutason

Berat molekul fenilbutason 308,38. (Depkes RI, 1995). Fenilbutason merupakan serbuk hablur, putih atau agak putih, tidak berbau.

Fenilbutason sangat sukar larut dalam air. Larut dalam aseton, eter dan metanol. Fenilbutason pada larutan yang mengabsorpsi radiasi ultraviolet menghasilkan spektrum yang berbeda. Pada metanol 0,1 N HCl dan 0,1 N NaOH, memiliki serapan maksimum pada panjang gelombang berturut-turut 243, 235 dan 263 nm (Dibern, 1978). Fenilbutason memiliki efek analgetik dan antipiretik. Efek samping yang sering terjadi yaitu gangguan saluran pencernaan (McEvoy, 2002)



Gambar 2 : Rumus molekul fenilbutason

METODE PENELITIAN

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: serbuk metampiron (No. Batch C01-W0508713) dari Nantong General Pharmaceutical Factory dan fenilbutason (No. Batch 05040801) dari Wuhan Grand Pharmaceutical Group Co, LTD.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: Differential Scanning Calorimeter (Seiko SSC 5200H), Powder X-ray Diffracto-

meter (Rigaku, Geiger flex), Grinding mill (Restech RM 100, German), alat uji disolusi (Hanson research, SR-6), Pengayak bertingkat (Retsch AS-200), Spektrofotometer UV-Vis (Beckman DU 600i), timbangan miligram (Mettler M3), dan alat-alat yang biasa digunakan dalam laboratorium kimia.

Cara Kerja

1. Penyiapan Bahan Baku

Metampiron dan Fenilbutason

Penyeragaman ukuran partikel bahan baku dilakukan dengan pengayak ukuran 100 dan 50 μm . Metampiron maupun fenilbutason, dipilih pada ukuran partikel 50-100 μm . Pengayakan dilakukan selama setengah jam dengan amplitudo 60. Pembuatan campuran metampiron dan fenilbutason dengan perbandingan (7 : 3), dilakukan dengan cara mengaduk kedua senyawa dalam mortir dengan bantuan *zalkart* selama kurang lebih 15 menit. Campuran fisik metampiron-fenilbutason dipisahkan menjadi 3 bagian untuk diberikan energi *milling* selama 5,5 jam dan 18 jam serta dipanaskan 120 °C selama 2 jam.

2. Analisis Difraksi Sinar-X

Metampiron dan fenilbutason dengan perbandingan 7:3 dimasukkan ke dalam lempeng sampel, dan diletakkan di instrumen PXRD yang dioperasikan dalam rentang 2θ 5-40° dengan kecepatan 2° per menit.

3. Analisis Termal

Campuran metampiron dan fenilbutason, dimasukkan dalam pinggan alumunium di dalam instrumen DSC. Pemanasan dilakukan dengan kecepatan 10 °C per menit dengan rentang suhu pemanasan 30-260 °C

4. Uji Disolusi

Disolusi meliputi serbuk metampiron, serbuk fenilbutason, campuran fisik metampiron-fenilbutason 7:3, hasil *milling* campuran metampiron - fenilbutason 7:3 selama 5,5 dan 18 jam serta hasil pemanasan campuran fisik 120 °C selama 2 jam. Uji disolusi dilakukan dengan metode dayung, kecepatan pengadukan 50 putaran per menit (ppm), pada suhu 37° C, dengan menggunakan medium disolusi HCl pH 1,2. Uji disolusi dilakukan selama 90 menit. Cuplikan disolusi diambil pada menit ke-7, 15, 22, 30, 45, 60 dan 90. Hasil disolusi diukur secara simultan dengan menggunakan spektrofotometri ultraviolet multikomponen dengan pelarut HCl-etanol (1:1).

HASIL DAN PEMBAHASAN

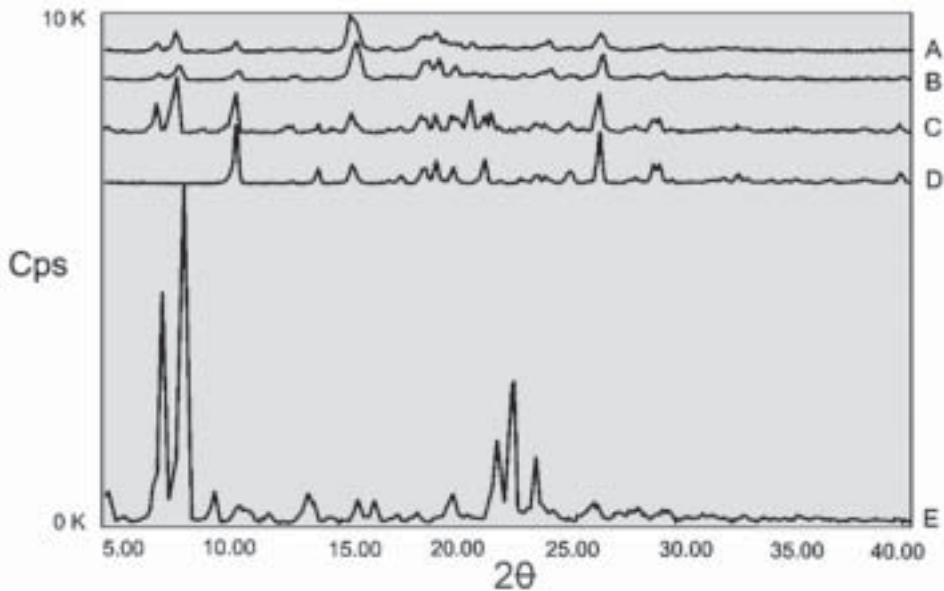
Hasil difraktogram sinar-X campuran fisika metampiron-fenilbutason (7:3) menunjukkan penurunan intensitas disemua 2θ pada metampiron-fenilbutason (7:3) hasil *milling* 5,5 dan 18 jam. Penurunan intensitas yang terjadi pada campuran metampiron-fenilbutason (7:3), terjadi karena menurunnya kris-

talinitas senyawa metampiron dan fenilbutason akibat pemberian energi mekanik.

Interaksi fisika yang optimal, ditandai dengan hilangnya interferensi fenilbutason pada 2θ 7.2 dan 8. Hilangnya interferensi ini mengindikasikan adanya interaksi fisika pada campuran metampiron-fenilbutason (Suryono 2006). Gambar 3 menunjukkan bahwa pada 2θ 7.2 dan 8, interferensi fenilbutason tidak hilang total namun intensitasnya menurun. Fenomena ini menandakan terjadinya interaksi fisika yang belum sempurna. Meskipun demikian, campuran peritektik sudah terjadi, yang ditandai dengan identiknya difraktogram sinar-X campuran

fisika hasil *milling* dengan difraktogram metampiron murni.

Data termogram *differential scanning calorimetry* produk *milling* campuran fisik selama 5,5 jam menunjukkan puncak-puncak endotermik pada suhu 103,6°C, yang menandakan terjadinya peleburan fenilbutason. Pada puncak endotermik 129,4°C menandakan peleburan metampiron dan fenilbutason yang membentuk senyawa molekular. Puncak endotermik kedua pada 182,6°C menandakan terjadinya peleburan metampiron. Setelah kondisi ini terdapat kurva menaik yang menandakan terjadinya rekristalisasi metampiron. Puncak eksotermik terjadi pada suhu 226,6°C



Gambar 3. Difraktogram sinar-X campuran metampiron-fenilbutason 7:3; A: campuran hasil *milling* 18 jam; B: campuran hasil *milling* 5,5 jam; C: campuran fisik biasa; D: metampiron tunggal; E: fenilbutason tunggal.

menunjukkan terjadinya reaksi oksidasi metampiron.

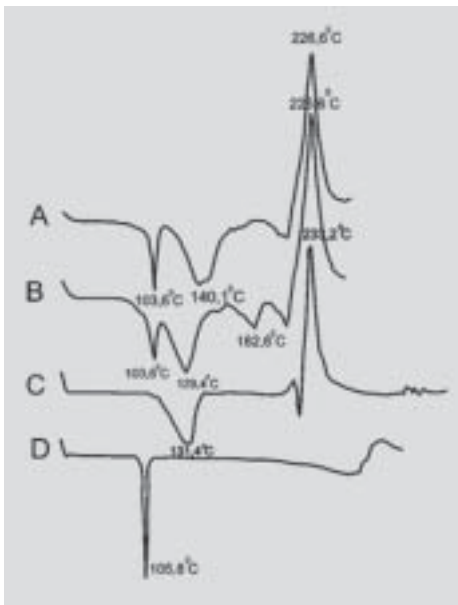
Hasil *milling* 18 jam menunjukkan puncak endotermik pada suhu 103,6 °C yang merupakan peleburan fenilbutason. Puncak endotermik kedua terjadi pada 140,1 °C. Pada kondisi ini terjadi senyawa molekular hasil interaksi fisika metampiron dan fenilbutason yang lebih banyak dibandingkan dengan hasil *milling* campuran fisik 5,5 jam. Kondisi ini menyebabkan terjadinya pergeseran puncak endotermik sebesar 11 °C jika dibandingkan dengan hasil *milling* 5,5 jam. Puncak eksotermik terjadi pada suhu 226,6 °C yang merupakan

reaksi oksidasi metampiron, seperti yang terlihat pada gambar 4.

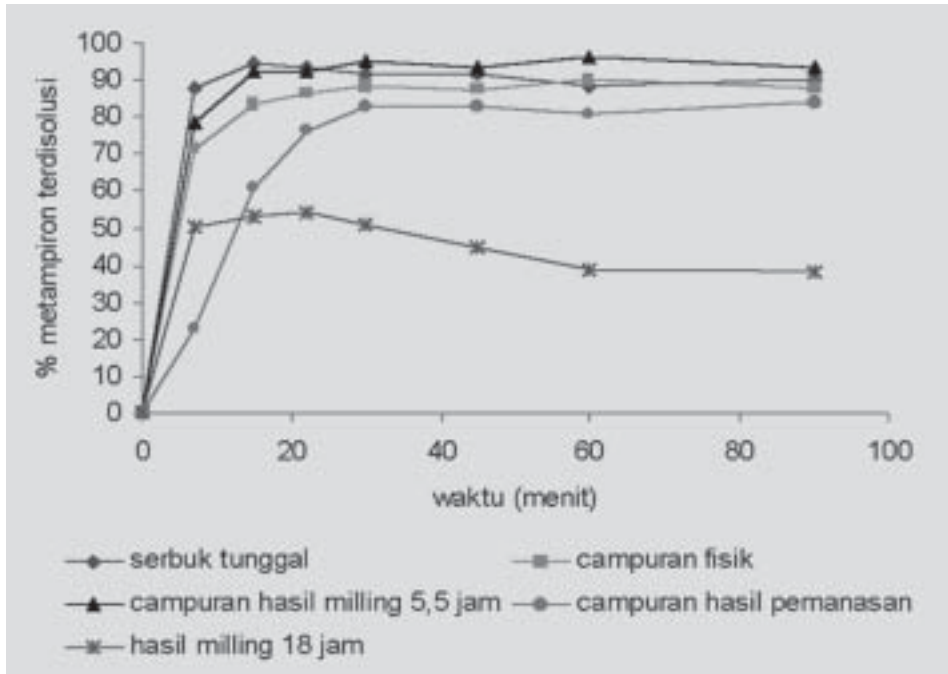
Disolusi metampiron campuran hasil *milling* 5,5 jam, 18 jam, campuran fisik dan serbuk tunggal mencapai kondisi konstan pada menit ke-15. Sedangkan metampiron hasil pemanasan baru mencapai kondisi yang konstan pada menit ke-30 seperti yang terlihat pada gambar 5. Kondisi yang jauh berbeda ditunjukkan metampiron campuran hasil *milling* 18 jam. Dalam hal ini terjadi penurunan laju disolusi sekitar 40% lebih rendah dibandingkan dengan sampel metampiron yang lain.

Uji statistik satu arah dengan selang kepercayaan 95%, menunjukkan pada menit ketujuh laju disolusi metampiron hasil *milling* 5,5 jam tidak berbeda secara bermakna dengan laju disolusi metampiron campuran fisik dan metampiron tunggal, namun berbeda secara bermakna dengan metampiron dalam campuran hasil pemanasan dan metampiron dalam campuran hasil *milling* 18 jam.

Pada menit ke-30 hingga menit ke-90, metampiron campuran hasil *milling* 5,5 jam berbeda secara bermakna dalam rentang kepercayaan 95% dengan sampel metampiron yang lain. Metampiron campuran hasil *milling* 18 jam juga berbeda secara bermakna dengan sampel metampiron yang lain. Metampiron dan fenilbutason memiliki interaksi peritektik bila diberikan energi termik (Suryono 2006). Laju disolusi metampiron dalam campuran hasil



Gambar 4. Termogram DSC metampiron-fenilbutason (7:3); A: campuran hasil *milling* 18 jam; B: campuran hasil *milling* 5,5 jam; C: metampiron tunggal; D: fenilbutason tunggal.



Gambar 5. Profil disolusi metampiron dan metampiron dalam campuran metampiron-fenilbutason 7:3 dengan berbagai perlakuan.

milling 18 jam lebih rendah dibandingkan dengan laju disolusi metampiron hasil pemanasan bersama fenilbutason. Penurunan laju disolusi metampiron bergantung pada laju disolusi fenilbutason. Fenomena ini terjadi akibat terjadinya interaksi fisik yang membentuk senyawa molekular dengan perbandingan metampiron dan fenilbutason yang tetap, namun mengubah karakteristik fisik metampiron dan fenilbutason.

Gambar 6 menunjukkan perbedaan laju disolusi antara fenilbutason tunggal dengan fenilbutason dalam campuran fisika dan campuran hasil *milling* 5,5 jam. Uji statistik satu arah

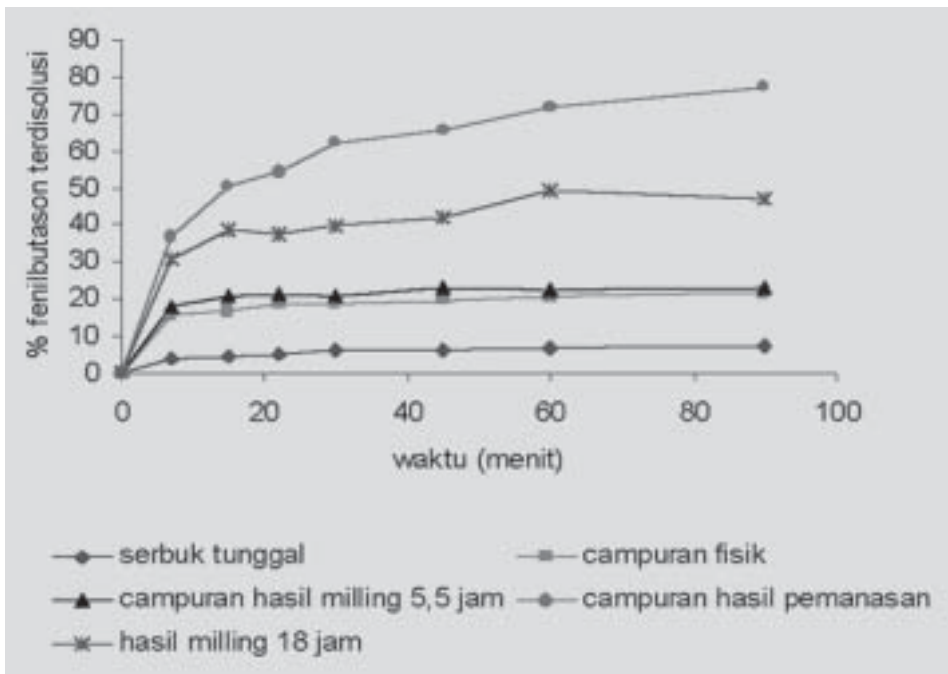
dengan rentang kepercayaan 95% menunjukkan disolusi campuran fisika tidak berbeda secara bermakna dengan disolusi fenilbutason hasil *milling* 5,5 jam. Kesamaan tersebut diduga karena masih sedikitnya senyawa molekular yang terbentuk sehingga pengaruh senyawa molekular terhadap disolusi fenilbutason tidak signifikan. Disolusi fenilbutason campuran fisika maupun campuran hasil *milling* 5,5 jam menunjukkan perbedaan secara bermakna dengan fenilbutason tunggal maupun produk pemanasan campuran fisika dan campuran hasil *milling* 5,5 jam menghasilkan kondisi *steady state*

4 kali lebih tinggi daripada fenilbutason tunggal. Yugana, M., 2007 menemukan adanya pengaruh kadar air teradsorpsi terhadap pembentukan senyawa molekular antara metampiron dan fenilbutason. Dengan demikian, pembentukan senyawa molekular kemungkinan besar terjadi selama proses disolusi dan meningkatkan laju disolusi fenilbutason dalam campuran fisika. Proses *milling* selama 18 jam, menghasilkan senyawa molekular yang lebih banyak dibandingkan dengan produk *milling* selama 5,5 jam sehingga laju disolusinya lebih tinggi.

Fenilbutason hasil pemanasan bersama dengan metampiron, meng-

hasilkan laju disolusi yang dua kali lebih tinggi dibandingkan hasil *milling* 18 jam, 4 kali lebih tinggi daripada campuran fisika maupun produk *milling* 5,5 jam serta hampir 11 kali lebih tinggi daripada fenilbutason senyawa tunggal. Hal ini terjadi karena senyawa molekular yang terbentuk akibat pemanasan metampiron-fenilbutason menghasilkan senyawa molekular yang lebih banyak dibandingkan senyawa molekular yang terbentuk akibat hasil *milling* 5,5 jam maupun 18 jam.

Perbandingan rata-rata metampiron dan fenilbutason yang terdisolusi hasil *milling* 18 jam, pada waktu pengambilan sampel adalah



Gambar 6. Profil disolusi fenilbutason dan fenilbutason dalam campuran fenilbutason-metampiron 3:7 dengan berbagai perlakuan.

1.198 ± 0.324. Nilai perbandingan tersebut tidak berbeda secara bermakna dengan perbandingan laju disolusi antara metampiron dan fenilbutason hasil pemanasan (1.151 ± 0.265) jika diuji dengan *t-student*. Hal ini diduga terjadi karena senyawa molekular yang terbentuk, berada dalam komposisi tertentu sehingga jumlah fenilbutason terdisolusi akan mempengaruhi jumlah metampiron yang terdisolusi.

KESIMPULAN

Pengaruh mekanik dalam proses *milling* selama 5,5 dan 18 jam terhadap campuran fisika metampiron-fenilbutason (7:3) menyebabkan terjadinya interaksi fisika yang menyebabkan kenaikan laju disolusi fenilbutason. Interaksi fisika yang terjadi tidak mempengaruhi laju disolusi metampiron pada campuran fisik hasil *milling* 5,5 jam, tetapi menurunkan laju disolusi metampiron pada campuran fisik hasil *milling* 18 jam.

DAFTAR PUSTAKA

Clarke, E.G.C, *Isolation and Identification of Drugs*, ed.2, The Pharmaceutical Press, London, 1986, 563, 564, 892, 893.

Dibbern, H.W, *UV- und IR - spektren Wichtiger Pharmazeutischer Wirkstoffe*, Editio Cantor, Frankfurt, 1978, 109, 701.

Ditjen POM Depkes RI, *Farmakope Indonesia*, ed. 4, DepKes RI, Jakarta, 1995, 492-493.

Florey, K.(Ed.), *Analytical Profiles of Drugs Substances*, vol 23, Academic Press Inc., London, 1994, 487.

McEvoy, G, *AHFS Drug Information, America : American Society of Health System Pharmacist*, Winconsin, 2002, 2452.

Soewandhi, S. N, *Kristalografi Farmasi 1*, School of Pharmacy Institut Teknologi Bandung, Bandung, 2005, 17-20.

Soewandhi, S. N, *Kristalografi Farmasi 2*, School of Pharmacy Institut Teknologi Bandung, Bandung, 2005, 70-77, 88-90, 115-117.

Soewandhi, S. N, *Kristalografi Farmasi 3*, School of Pharmacy Institut Teknologi Bandung, Bandung, 2005, 6-7.

Suryono, A.M., *Campuran Biner Antalgin dan Fenilbutason*, skripsi sarjana, Sekolah Farmasi-ITB, Bandung, 2006, 11-15.

Yugana, M., *Profil Adsorpsi Isotermik Mtampiron dan Fenilbutason serta Campuran Keduanya*, skripsi sarjana, Sekolah Farmasi-ITB, Bandung, 2007, 13-14