# Termodinamika pembentukan kompleks inklusi fenobarbital-hidroksipropil-β-siklodekstrin

## The thermodynamics of inclusion complex of phenobarbital with hydroxypropyl-β-cyclodextrin

**Dewi Isadiartuti [1] dan Suwaldi Martodihardjo [2 *]**
[1] Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
[2] Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

### Abstrak

Siklodekstrin merupakan senyawa oligosakarida siklis yang banyak digunakan untuk meningkatkan kelarutan bahan obat dengan jalan membentuk kompleks inklusi. Kemampuan siklodekstrin membentuk kompleks dengan molekul *guest* ditentukan oleh ukuran relatif rongga siklodekstrin terhadap ukuran molekul *guest* dan termodinamika interaksinya.

Pada percobaan ini pembentukan kompleks antara fenobarbital dengan hidroksipropil-β-siklodekstrin dilakukan dalam dapar asetat 0,01 M pH 4,4 dan dapar fosfat 0,01 M pH 7,4 masing-masing dengan kekuatan ionik 0, 10 serta pada suhu 32 °, 37 °, dan 42 ° ± 0,5 °C.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa fenobarbital dapat berinteraksi dengan hidroksipropil-β-siklodekstrin membentuk kompleks inklusi. Interaksi antara fenobarbital dengan hidroksipropil-β-siklodekstrin pada pH 4,4 dan 7,4 berlangsung secara eksotermik ( ΔH < 0), proses terjadi secara spontan (ΔG<0) dan terjadi peningkatan ketidakteraturan sistem (ΔS positif).

**Kata kunci** : *fenobarbital, hidroksipropil-β-siklodekstrin*, kompleks inklusi, *termodinamika*.

### Abstract

Cyclodextrins are cyclic oligosaccharides which have been used extensively to improve the solubility in the formation of inclusion complex. The ability of cyclodextrin to form an inclusion complex has been attributed to factors including size of cyclodextrin cavity to the guest molecule and thermodynamics of their interactions.

In this study, complex formation of phenobarbital and hidroxypropyl-β-cyclodextrin in the acetate buffer 0.01 M pH 4.4 and phosphate buffer 0.01 M pH 7.4 all with $\mu$ =0.10 and at temperatures of 32 °, 37 °, and 42 ° ± 0.5 °C were determined.

The results showed that phenobarbital formed inclusion complex with hidroxypropyl-β-cyclodextrin. The interaction shown a negative enthalphy (ΔH < 0 ), a spontaneous processes (ΔG < 0) and an increase in the entropy of the system (ΔS > 0).

**Key words** : phenobarbital and hidroxypropyl-β-cyclodextrin, inclusion complex, thermodynamics

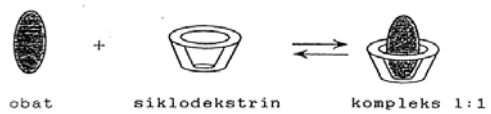
## Pendahuluan

Siklodekstrin adalah senyawa oligosakarida siklis yang sekurang-kurangnya mengandung 6 unit D-(+)-glukopiranosa berikatan pada ikatan glikosida α-1,4 dan mempunyai bentuk *toroidal*, dengan bagian dalam bersifat hidrofobik dan bagian luar bersifat hidrofilik. Siklodekstrin dikenal sebagai α, β dan γ-siklodekstrin yang masing-masing terdiri dari enam, tujuh dan delapan glukosa dengan dimensi rongga dan kelarutan dalam air yang berbeda. Berdasarkan diameter dan keda-

laman rongga siklodekstrin, *a*-siklodekstrin dapat membentuk kompleks dengan senyawa yang mempunyai berat molekul rendah atau senyawa rantai samping alifatis, *β*-siklodekstrin dapat membentuk kompleks dengan senyawa aromatik atau heterosiklis, dan *γ*-siklodekstrin dapat membentuk kompleks dengan senyawa makromolekul dan steroid (Anonim , 2002).

Kemampuan siklodekstrin untuk membentuk kompleks inklusi dengan senyawa *guest* dipengaruhi oleh dua faktor yaitu ukuran relatif rongga siklodekstrin terhadap ukuran molekul *guest* dan interaksi termodinamika yang terjadi antara molekul *guest*, siklodekstrin dan pelarut (Anonim, 2002). Kompleks inklusi yang terbentuk dapat memperbaiki kelarutan, disolusi, stabilitas dan bioavailabilitas molekul *guest*, serta dapat mengurangi penguapan dan iritasi lokal pada saluran cerna dan mata. Bekers *et al*., 1991; Loftsson dan Stefansson, 1997; Anonim, 2002).

Fenobarbital adalah obat hipnotik-sedatif dan merupakan senyawa yang sukar larut dalam air. Adanya gugus fenil pada fenobarbital memungkinkannya untuk berinter-aksi dengan *β*-siklodekstrin. Penelitian Isadiartuti dan Suwaldi (2000) membuktikan bahwa interaksi fenobarbital dengan hidroksipropil-*β*-siklodekstrin mampu mening-katkan kelarutan fenobarbital. Kelarutan fenobarbital meningkat dengan semakin meningkatnya konsentrasi hidroksipropil-*β*-siklodekstrin menunjukkan bahwa kompleks inklusi telah terbentuk dalam larutan. Kompleks inklusi fenobarbital-hidroksipropil-*β*-siklodekstrin terbentuk dengan perbandingan 1:1. Selain itu, hasil karakterisasi kompleks inklusi fenobarbital-hidroksipropil-*β*-siklodekstrin dalam keadaan padat dengan menggunakan DSC (*Differential Scanning Calorimeter*) dan difraksi sinar X menunjukkan interaksi antara keduanya (Isadiartuti dan Suwaldi, 2005).




Gambar 1. Ilustrasi kesetimbangan obat dan siklodekstrin membentuk kompleks 1 : 1 (Rajewski dan Stella, 1996)

Kompleks antara molekul *guest* dan siklodekstrin bersifat *reversible*. Molekul *guest* berasosiasi dan berdisosiasi secara berkesinambungan dari rongga siklodekstrin. Kemampuan molekul untuk berasosiasi dan berdisoasiasi sehingga mencapai kesetimbangan dapat dilihat dari harga tetapan stabilitas kompleks (Shimpi *et al*., 2005). Harga tetapan stabilitas kompleks untuk tipe kompleks 1 : 1 dapat dihitung dengan persamaan :

$$K = \frac{slope}{S_0(1 - slope)}$$

Penelitian ini bertujuan untuk melihat harga parameter-parameter termodinamika (ΔG, ΔH, dan ΔS) proses pembentukan kompleks inklusi fenobarbital-hidroksipropil-*β*-siklodekstrin sehingga mekanisme interaksi keduanya dapat lebih dipahami.

## Metodologi

### Bahan

Fenobarbital *pharmaceutical grade* (PT Kimia Farma), hidroksipropil-*β*-siklodekstrin *laboratory grade* (Aldrich), asam asetat glasial *pro analysis* (E Merck), natrium asetat *pro analysis* (E Merck), dinatrium hidrogen fosfat, asam fosfat, dan air suling.

### Alat

*Shaking Waterbath* Julabo SW3, Spektrofotometer ultraviolet Spectronic Genesys 5 dan seperangkat alat-alat gelas.

### Jalannya penelitian

1. Pembuatan larutan dapar
   a. Larutan dapar asetat 0,01 M dengan pH 4,4
      Larutan dapar asetat 0,01M dengan pH 4,4 dibuat dengan cara mencampur sejumlah larutan natrium asetat 0,01 M dengan larutan asam asetat 0,01 M dan untuk mendapat kekuatan ionik sebesar 0,10 ditambahkan natrium klorida.

   b. Larutan dapar fosfat 0,01 M dengan pH 7,4
      Larutan dapar fosfat 0,01M dengan pH 7,4 dibuat dengan cara mencampur sejumlah larutan dinatrium hidrogenfosfat 0,01 M dengan larutan natrium dihidrogenfosfat 0,01 M dan untuk mendapatkan kekuatan ionik sebesar 0,10 ditambahkan natrium klorida.

### Uji kelarutan

Uji kelarutan fenobarbital dalam berbagai konsentrasi hidroksipropil-*β*-siklodekstrin (0; 2,5. $10^{-3}$; 5,0.$10^{-3}$; 7,5.$10^{-3}$; dan 10,0.$10^{-3}$ M) dilakukan dalam

larutan dengan pH 4,4 dan 7,4 dengan kekuatan ionik 0,10 pada suhu 32 °, 37 °, dan 42 ° ± 0,5 °C.

Larutan hidroksipropil-*β*-siklodekstrin dengan kadar dan pH tertentu sebanyak 5,0 ml dimasukkan ke dalam vial 10 mL. Vial dimasukkan ke dalam *shaker waterbath* dan diatur suhunya sesuai dengan suhu percobaan. Setelah suhu percobaan tercapai, ke dalam vial dimasukkan fenobarbital sekitar 50 mg dan dikocok dengan frekuensi 140 per menit sampai terbentuk larutan jenuh. Larutan diambil dengan menggunakan spuit injeksi, disaring dengan kertas *millipore* 0,45 μ dan ditentukan konsentrasinya dengan spektrofotometer ultraviolet pada λ maksimum = 256,0 nm

## Hasil Dan Pembahasan

Uji kelarutan fenobarbital dalam berbagai konsentrasi hidroksipropil-*β*-siklodekstrin (0 sampai 10,0. $10^{-3}$ M) dilakukan dalam media dengan pH 4,4 dan pH 7,4. Pemilihan pH ini didasarkan pada harga pKa 1 fenobarbital sebesar 7,4. Berdasarkan pada perhitungan dengan menggunakan persamaan Henderson-Hasselbach, pada pH 4,4 atau 3 unit di bawah harga pKa, 99,9 % fenobarbital berada dalam bentuk tak terion, sedangkan pada pH sama dengan harga pKa (7,4) jumlah fenobarbital dalam bentuk tak terionkan sebesar 50 %. Perbedaan jumlah bentuk tak terion dari molekul *guest* akan mempengaruhi interaksi dengan rongga siklodekstrin yang bersifat hidrofob.

Hasil uji kelarutan fenobarbital dapat dilihat pada Gambar 2 dan 3.

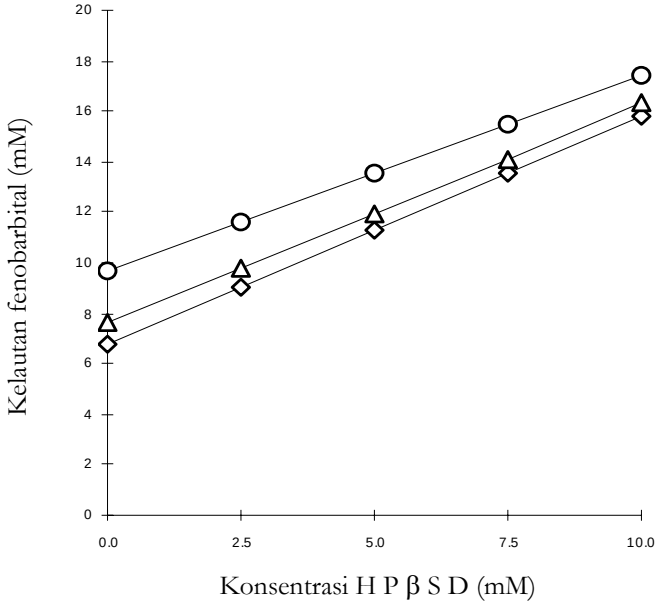
Berdasarkan grafik hubungan kelarutan fenobarbital (M) dengan konsentrasi hidroksipropil-*β*-siklodekstrin (M) dengan pH 4,4 pada masing-masing suhu percobaan (Gambar 2), diperoleh hubungan linear dengan harga koefisien korelasi (r) hitung untuk suhu 32 °, 37 ° dan 42 °C berturut-turut sebesar 0,9922, 0,9902, dan 0,9859. Ketiga harga r hitung tersebut lebih besar daripada r tabel dengan derajat kepercayaan 95% sebesar 0,754. Demikian juga untuk grafik dengan pH 7,4 (Gambar 3), diperoleh harga r hitung pada suhu 32 °, 37 °, dan 42 °C berturut-turut sebesar 0,9970, 0,9872 dan 09488. Linearitas kurva kelarutan fenobarbital baik pada pH 4,4 maupun pH 7,4 menunjukkan interaksi yang terjadi antara molekul *guest* (fenobarbital) dengan hidroksipropil-*β*-siklodekstrin membentuk kompleks 1 : 1.

Dari kurva kelarutan Gambar 2 dan 3, perpotongan antara kurva dengan sumbu Y atau intersep menunjukkan konsentrasi fenobarbital bebas dalam larutan dan harga *slope* menunjukkan kemampuan hidroksipropil-*β*-siklodekstrin membentuk kompleks dengan molekul *guest* fenobarbital. Gambar 2 yang menunjukkan kurva kelarutan fenobarbital pada pH 4,4 dengan suhu 32 °, 37 ° dan 42 °C menunjukkan bahwa persamaan garis mempunyai harga intersep yang semakin meningkat dengan meningkatnya suhu. Hal ini terjadi pula untuk kelarutan fenobarbital pada pH 7,4. Fenomena itu menunjukkan bahwa kelarutan fenobarbital mengikuti proses endotermik, yaitu semakin meningkat suhu semakin meningkat pula kelarutan fenobarbital bebas. Harga *slope* kurva dengan pH 4,4 dan 7,4 untuk suhu 32 °, 37 °, dan 42 °C menunjukkan adanya kecenderungan menurun dengan meningkatnya suhu. Ini mengindikasikan bahwa kenaikan suhu menurunkan kemampuan hidroksipropil-*β*-siklodekstrin membentuk kompleks dengan fenobarbital. Fenomena ini kemungkinan karena terjadinya disosiasi kompleks.

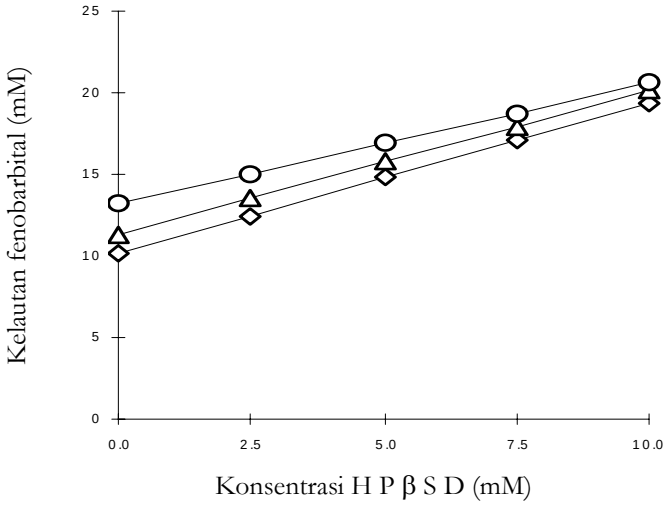
Harga tetapan stabilitas kompleks dapat dihitung dengan menggunakan persamaan dan harga tersebut dapat dilihat pada Tabel II dan III.

Data dari Tabel II dan III menunjukkan bahwa baik pada pH 4,4 maupun 7,4, adanya kenaikan suhu menyebabkan penurunan harga tetapan stabilitas kompleks. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan suhu menyebabkan kompleks inklusi yang terbentuk semakin tidak stabil, artinya interaksi antara fenobarbital dengan hidroksipropil-*β*-siklodekstrin lebih mudah lepas.

Dengan membandingkan data pada Tabel II dan III juga dapat dilihat bahwa peningkatan pH dari 4,4 menjadi 7,4 untuk suhu percobaan yang sama, memberikan harga tetapan stabilitas kompleks (K) yang semakin kecil. Pada pH 7,4 jumlah fenobarbital dalam bentuk terion lebih besar daripada pH 4,4. Besarnya jumlah molekul terion ini mempengaruhi kemampuan fenobarbital untuk memasuki rongga hidroksipropil-*β*-siklodeks-




Gambar 2. Kelarutan fenobarbital dalam larutan dengan beberapa konsentrasi hidroksipropil-β-siklodekstrin pada pH 4,4 suhu 32º (◊), suhu 37º (Δ), dan suhu 42ºC (o)




Gambar 3. Kelarutan fenobarbital dalam larutan dengan beberapa konsentrasi hidroksipropil-β-siklodekstrin pada pH 7,4 suhu 32º (◊), suhu 37º (Δ), dan suhu 42ºC (o)

trin. Kompleks yang terbentuk menjadi kurang stabil, karena molekul fenobarbital cenderung keluar dari rongga hidroksipropil-*β*-siklodekstrin yang bersifat hidrofob. Dari data harga tetapan stabilitas kompleks (K) yang tertera pada Tabel II dan III dibuat grafik hubungan antara log K dan 1/T. Hasil percobaan dengan pH 4,4 diperoleh persamaan garis : Y = 5618,08 X – 15,24 dengan r = 0,9848, sedangkan untuk pH 7,4 diperoleh

Tabel I. Persamaan garis regresi hubungan antara kelarutan fenobarbital (M) dengan konsentrasi hidroksipropil-β-siklodekstrin (M)

| pH | Suhu | | |
|---|---|---|---|
| | 32 ºC | 37ºC | 42 ºC |
| 4,4 | $Y=0,9052\ X + 6,77.10^{-3}$<br>r =0,9922 | $Y=0,8692\ X +7,61.10^{-3}$<br>r=0,9902 | $Y=0,7792\ X + 9,64.10^{-3}$<br>r=0,9859 |
| 7,4 | Y=0,9320 X + 0,0101<br>r= 0,9970 | Y=0,8904 X + 0,0113<br>r=0,9872 | Y=0,7420 X + 0,0132<br>r=0,9488 |

Tabel II. Harga Tetapan Stabilitas Kompleks (K) dan Parameter Termodinamika (ΔH, ΔG, dan ΔS) pada pH 4,4

| 1/T (ºK) | K ($M^{-1}$) | Parameter Termodinamika | | |
|---|---|---|---|---|
| | | ΔH (kal/mol) | ΔG (kal/mol) | ΔS (kal/mol) |
| 305 | 1410,83 | -1277,71 | -4395,72 | 10,22 |
| 310 | 873,49 | -1277,71 | -4172,39 | 9,34 |
| 315 | 366,23 | -1277,71 | -3695,55 | 7,68 |

Tabel III. Harga Tetapan Stabilitas Kompleks (K) dan Parameter Termodinamika (ΔH, ΔG, dan ΔS) pada pH 7,4

| 1/T (ºK) | K ($M^{-1}$) | Parameter Termodinamika | | |
|---|---|---|---|---|
| | | ΔH (kal/mol) | ΔG (kal/mol) | ΔS (kal/mol) |
| 305 | 1355,94 | -1660,88 | -4371,66 | 8,89 |
| 310 | 720,22 | -1660,88 | -4053,54 | 7,72 |
| 315 | 218,67 | -1660,88 | -3372,71 | 5,43 |

persamaan garis : Y = 7600,27 X – 21,74 dengan r = 0,9830. Dari data persamaan garis tersebut dapat dihitung parameter termodinamika (ΔG, ΔH dan ΔS)

Dari hasil percobaan baik dengan pH 4,4 maupun 7,4 memberikan harga entalpi (ΔH) dengan tanda negatif yang menunjukkan bahwa proses pelarutan berlangsung secara eksotermik. Interaksi yang terjadi antara fenobarbital dengan hidroksipropil-*β*-siklodekstrin terutama berupa interaksi hidrofobik dengan harga ΔH pada pH 4,4 sekitar 1,3 kkal dan pH 7,4 sekitar 1,7 kkal. Harga perubahan energi bebas (ΔG) mempunyai tanda negatif, menunjukkan bahwa proses pembentukan kompleks berlangsung secara spontan.

Harga perubahan entropi (ΔS) yang positif menunjukkan adanya peningkatan ketidakteraturan sistem. Sistem air yang teratur mengelilingi molekul fenobarbital menjadi tidak teratur karena fenobarbital masuk ke dalam hidroksipropil-*β*-siklodekstrin. Kondisi ini tidak disukai karena terjadi gaya tolak menolak polar-nonpolar antara molekul air dengan bagian dalam rongga siklodekstrin sehingga kondisi ini dengan cepat diganti oleh adanya molekul *guest* yang bersifat kurang polar dibandingkan molekul air. Molekul *guest* bebas berada dalam kesetimbangan dengan yang terikat dalam rongga siklodekstrin. Pembentukan kompleks dipengaruhi oleh pelepasan molekul air dari rongga siklodekstrin, pelarutan obat dan interaksi antara molekul *guest* dan siklodekstrin (Ventura *et al.,* 1994). Selama pembentukan dan pemecahan kompleks tidak terjadi pembentukan atau pemecahan ikatan kovalen, sehingga di bawah kondisi fisiologis tubuh kompleks siklodekstrin mudah sekali terdisosiasi (Bekers *et al.,* 1991).

## Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa interaksi fenobarbital membentuk kompleks inklusi dengan hidroksipropil-*β*-siklodekstrin :

a. berlangsung secara eksotermik (ΔH < 0)
b. interaksi terutama melibatkan interaksi hidrofobik
c. berlangsung secara spontan (ΔG <0) dan
d. terjadi peningkatan ketidakteraturan sistem (ΔS positif).

## Daftar Pustaka

Anonim, 2002. Cyclodextrin for Pharmaceutical Application, International Speciality Products, *www.isocorp.com*, diakses tanggal 2 September 2005

Bekers, O., Uijtendaal, E.V., Beijnen, J.H., Bult, A., Undenberg, W.J.M., 1991 Cyclodextrin in Pharmaceutical Field, *Drug Dev. Ind. Pharm.,* 17(11), 1503-1549.

Isadiartuti, D., dan Suwaldi, 2000, Pengaruh Senyawa Hidroksipropil-$\beta$-siklodekstrin Terhadap Kelarutan Fenobarbital, *Majalah Farmasi Indonesia,* 11(4), 205-208.

Isadiartuti, D., dan Suwaldi, 2005, Pembentukan Kompleks Inklusi Fenobarbital dengan Hidroksipropil-$\beta$-siklodekstrin , *Majalah Farmasi Indonesia,* 16(1), 28-37.

Loftsson, T., and Stefansson, E., 1997, Effect of Cyclodextrin on Topical drug Delivery to the Eye, *Drug Dev. Ind. Pharm.,* 473-481.

Rajewski, R.A., and Stella, V.J., 1996, Pharmaceutical Application of Cyclodextrin. 2. In Vivo Drug Delivery, *J.Pharm.Sci.,* 85(11), 1142-1169.

Shimpi, S., Chauhan, B., Shimpi, P., 2005. Cyclodextrin Application in Different Routes of Drug Administration, *Acta Pharm*, 55, 139-155.

Ventura, C.A., Puglisi, G., Giammona, G., and Bottino, F.A., 1994, Comparative Study on Inclusion Compounds of 4- Biphenylacetic acid with $\beta$-cyclodextrine, *Drug Dev. Ind. Pharm.,* 20 (14), 2245-2265.

* Korespondensi : Prof. Dr. Suwaldi Martodihardjo M.Sc., Apt.
Fakultas Farmasi UGM - Sekip Utara , Yogyakarta, 55281
Telepon : 0274 – 543120, Fax. 0274 - 543120
E-mail : farmasi@ugm.ac.id