

Pembentukan kompleks inklusi fenobarbital dengan hidroksipropil- β -siklodekstrin

The formation of inclusion complex of phenobarbital with hydroxypropyl- β -cyclodextrine

Dewi Isadiartuti ¹⁾ dan Suwaldi ²⁾

¹⁾ Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

²⁾ Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

Abstrak

Fenobarbital, suatu obat hipnotik dan sedatif, diketahui dapat membentuk kompleks inklusi dengan hidroksipropil- β -siklodekstrin dengan perbandingan molar 1 : 1. Kompleks inklusi yang terbentuk dalam larutan dapat dideteksi dengan peningkatan kelarutan fenobarbital sedangkan dalam keadaan padat dapat ditentukan dengan menggunakan *differential scanning calorimetry* (DSC), difraktometer sinar X, dan spektrofotometer inframerah.

Kompleks inklusi fenobarbital dengan hidroksipropil- β -siklodekstrin dalam keadaan padat dibuat dengan metode pengeringan beku. Hasil yang diperoleh dikarakterisasi dan dibandingkan dengan senyawa fenobarbital, hidroksipropil- β -siklodekstrin, dan campuran fisik fenobarbital-hidroksipropil- β -siklodekstrin.

Hasil analisis dengan DSC dan difraksi sinar X menunjukkan bahwa fenobarbital telah menyatu dengan hidroksipropil- β -siklodekstrin.

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

Abstract

Phenobarbital, a hypnotic and sedative agent, was found to form inclusion complex with hydroxypropyl- β -cyclodextrine at 1:1 molar ratio. The formation of inclusion complex in the solution was detected due to the increased solubility of phenobarbital and in the solid was confirmed by differential scanning calorimetry, X-Ray diffractometry, and infrared spectroscopy.

In the solid, inclusion complex was prepared by freezed drying method. The inclusion complex formed was characterized, compared with phenobarbital, hydroxypropyl- β -cyclodextrine, and the physical mixture of phenobarbital and hydroxypropyl- β -cyclodextrine.

Analyses using DSC and X-ray diffractometry showed that phenobarbital formed inclusion complex with hydroxypropyl- β -cyclodextrine.

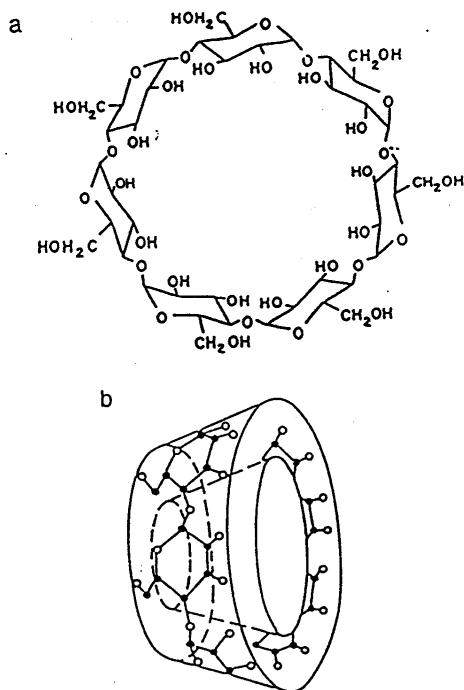
Key words : phenobarbital, hydroxypropyl- β -cyclodextrine, inclusion complex

Pendahuluan

Fenobarbital merupakan obat sedatif dan hipnotik yang tersedia dalam bentuk sediaan tablet, eliksir dan injeksi. Kelarutannya dalam air 1 : 1000. Kelarutan fenobarbital yang kecil merupakan masalah dalam pembuatan sediaan injeksi khususnya untuk pemakaian secara intravena.

Siklodekstrin merupakan oligosakarida siklik terdiri dari molekul-molekul glukosa,

mempunyai kemampuan membentuk kompleks inklusi dengan berbagai macam molekul. Bentuk molekul siklodekstrin tidak silindris melainkan berbentuk *toroidal* dengan bagian dalam senyawa bersifat hidrofob sedangkan bagian luar bersifat hidrofil. Struktur dan bentuk molekul β -siklodekstrin dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. (a) Struktur kimia dan (b) bentuk toroidal molekul β -siklodekstrin (Loftsson and Brewster, 1996)

Proses pembentukan kompleks inklusi terutama dipengaruhi oleh sifat hidrofob senyawa obat (*guest*) yang berinteraksi dengan bagian dalam rongga siklodekstrin. Selain itu interaksi juga dipengaruhi oleh bentuk dan ukuran senyawa obat. Sifat fisiko kimia senyawa obat dapat berubah karena terbentuk kompleks inklusi. Kompleks yang terbentuk dapat meningkatkan kelarutan, laju disolusi, bioavailitas, dan stabilitas obat (Bekers *et al.*, 1991). Kompleks inklusi yang terbentuk dalam larutan dapat dideteksi dengan meningkatnya kelarutan senyawa dan selanjutnya dapat ditentukan tetapan stabilitas kompleksnya. Kompleks inklusi dalam keadaan padat dapat dikarakterisasi dengan spektrofotometer inframerah, metode analisis panas, difraktometer sinar X, dan dengan kromatografi lapisan tipis (Bekers *et al.*, 1991).

Penggunaan siklodekstrin alami, khususnya β -siklodekstrin dalam sediaan injeksi dapat menyebabkan toksisitas pada ginjal dan hemolis sel darah merah, sehingga dibuat modifikasi kimia siklodekstrin. Hidroksipropil-

β -siklodekstrin merupakan modifikasi kimia siklodekstrin yang dapat digunakan untuk sediaan parenteral. Hal ini dikarenakan selain kelarutan hidroksipropil- β -siklodekstrin yang jauh lebih besar ($>50\text{g}/100\text{ml}$) juga efek toksiknya lebih kecil dibandingkan β -siklodekstrin (Bekers *et al.*, 1991 dan Loftsson and Brewster, 1996).

Penelitian Isadiartuti *and* Suwaldi (2000) menunjukkan fenobarbital dapat membentuk kompleks inklusi dengan hidroksipropil- β -siklodekstrin dengan tipe kompleks 1:1. Pembentukan kompleks inklusi fenobarbital-hidroksipropil- β -siklodekstrin ditandai dengan meningkatnya kelarutan fenobarbital dan diperoleh harga tetapan stabilitas kompleks pada pH 4,4 dan 7,4 berturut-turut sebesar 873 M^{-1} dan 720 M^{-1} . Dengan mengetahui perbandingan molar kompleks, larutan fenobarbital-hidroksipropil- β -siklodekstrin dibuat dan kompleks inklusi yang terbentuk dalam larutan dipadatkan dengan metode pengeringan beku. Beberapa metode digunakan untuk membuat kompleks inklusi, seperti pengeringan beku, kopresipitasi, *kneading* dan *co-grinding*. Penelitian Koruzumi *et al.*, 1975 menunjukkan bahwa pembuatan kompleks inklusi dengan metode pengeringan beku lebih baik dibandingkan dengan cara kopresipitasi.

Penelitian ini bertujuan untuk melihat karakter kompleks inklusi fenobarbital dengan hidroksipropil- β -siklodekstrin yang terbentuk dalam keadaan padat dan kompleks inklusi tersebut dibandingkan dengan senyawa fenobarbital, hidroksipropil- β -siklodekstrin dan campuran fisiknya (perbandingan 1:1).

Metodologi

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah fenobarbital *pharmaceutical grade* (PT. Kimia Farma), hidroksipropil- β -siklodekstrin *laboratory grade* (Aldrich Chemical)

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer IR *Shimadzu FTIR-8201 PC*, *Differential Scanning Calorimeter Shimadzu*, Difraktometer Sinar X *Jeol*, dan *Freezed dryer Christ*.

Jalan Penelitian

Hidroksipropil- β -siklodekstrin ditimbang 4,14000 g dan dilarutkan dalam 100 ml air suling. Ke dalam larutan tersebut dimasukkan 0,69672 g fenobarbital ditambah 5 tetes NH₄OH (28%). Campuran kemudian diaduk dengan pengaduk magnetik sampai larut. Larutan yang terjadi dipadatkan dengan alat pengering beku pada suhu -30° C dan tekanan 170.10⁻³ Torr selama 10 jam. Padatan yang terbentuk divakum dan disimpan dalam eksikator pada suhu kamar.

Karakterisasi kompleks inklusi

a. Analisis panas dengan Differential Scanning Calorimeter (DSC)

Sampel ditimbang \pm 5 mg dan dimasukkan dalam sel aluminium kemudian diletakkan pada wadah sampel dalam DSC. Sampel dipanaskan dengan kecepatan pemanasan 20°/ menit terhadap hidroksipropil- β -siklodekstrin, fenobarbital, campuran fisik fenobarbital dan hidroksipropil- β -siklodekstrin serta kompleks inklusi fenobarbital-hidroksipropil- β -siklodekstrin. Analisis ini akan memperlihatkan titik lebur dari senyawa dalam keadaan tunggal, campuran fisik dan kompleks inklusi.

b. Analisis dengan Difraktometer Sinar X

Sejumlah serbuk sampel diletakkan pada kaca preparat, ditekan sampai rata dan dimasukkan ke dalam alat difraktometer. Dilakukan percobaan difraksi sinar X dengan kecepatan scan 0,040 per detik. Sampel yang diteliti adalah hidroksipropil- β -siklodekstrin, fenobarbital, campuran fisik fenobarbital dan hidroksipropil- β -siklodekstrin serta kompleks inklusi fenobarbital-hidroksipropil- β -siklodekstrin. Analisis ini akan memperlihatkan pola difraksi dari senyawa tunggal, campuran fisiknya dan kompleks inklusi yang terbentuk.

c. Analisis dengan Spektrofotometer inframerah

Sejumlah sampel dibuat pelet dengan Kalium Bromida. Pelet dibuat dengan cara campuran sampel dan KBr ditekan dengan tekanan 8-9 ton. Selanjutnya pelet yang terbentuk dianalisis dengan spektrofotometer inframerah. Sampel yang dilihat spektranya adalah hidroksipropil- β -siklodekstrin, fenobarbital, campuran fisik fenobarbital dan hidroksipropil- β -siklodekstrin, serta kompleks inklusi fenobarbital-hidroksipropil- β -siklodekstrin. Analisis ini akan memperlihatkan spektra yang menggambarkan gugus fungsional dari senyawa tunggal, campuran fisik dan kompleks inklusi yang terbentuk.

Hasil Dan Pembahasan

Differential Scanning Calorimetry (DSC), difraktometer sinar X dan spektrofotometer inframerah digunakan untuk mendeteksi interaksi antara fenobarbital dengan hidroksipropil- β -siklodekstrin dalam keadaan padat.

a. Analisis panas dengan DSC

Termogram DSC untuk hidroksipropil- β -siklodekstrin, fenobarbital, campuran fisik fenobarbital dan hidroksipropil- β -siklodekstrin serta kompleks inklusi fenobarbital-hidroksipropil- β -siklodekstrin yang terbentuk, masing-masing dapat dilihat pada Gambar 2,3,4, dan 5.

Titik lebur hidroksipropil- β -siklodekstrin menurut Aldrich Chemical adalah 278° C sedangkan menurut Bekers *et al.*, (1991) titik lebur siklodekstrin berada sekitar suhu 300° C. Di atas suhu lebur tersebut siklodekstrin mengalami degradasi.

Termogram DSC hidroksipropil- β -siklodekstrin (Gambar 2), memperlihatkan bahwa di bawah suhu 300° C termogram tidak memperlihatkan adanya puncak yang tajam. Hal ini mungkin dikarenakan hidroksipropil- β -siklodekstrin berbentuk amorf sehingga sangat boleh jadi titik leburnya tidak ditunjukkan dengan adanya puncak yang tajam. Seperti diketahui bahwa bentuk padatan amorf tidak memberikan puncak termogram karena amorf merupakan substansi dengan struktur tidak teratur sehingga tidak memberikan titik lebur yang jelas.

Pada Gambar 3 dapat dilihat titik lebur fenobarbital pada suhu 176,2°C dengan puncak endotermik, hal ini sesuai dengan karakterisasi titik lebur fenobarbital menurut Marcus (1974) antara 174 -178°C. Fenobarbital merupakan padatan berbentuk kristal dengan struktur teratur, sehingga titik lebur yang merupakan transisi perubahan dari fase padat ke fase cair terlihat jelas.

Termogram campuran fisik fenobarbital dan hidroksipropil- β -siklodekstrin dapat dilihat pada Gambar 4. Titik lebur fenobarbital pada Gambar 4 tersebut terlihat pada suhu 170,3°C. Fenobarbital mengalami penurunan titik lebur dari 176,2°C menjadi 170,3°C. Penurunan ini terjadi karena bercampurnya suatu bahan

dengan bahan lain menyebabkan turunnya titik lebur suatu bahan karena bahan kedua menyatu masuk dalam kisi kristal bahan lain.

Termogram kompleks inklusi pada Gambar 5, tidak memperlihatkan titik lebur nyata dalam termogram ini. Fenomena ini sangat mungkin menunjukkan fenobarbital telah masuk ke dalam rongga hidroksipropil- β -siklodekstrin, sehingga titik lebur fenobarbital tidak terlihat disekitar suhu 170°C.

Perbedaan termogram fenobarbital (Gambar 2) dengan termogram campuran fisik (Gambar 4) dan termogram kompleks inklusi (Gambar 5), menunjukkan kemungkinan telah terbentuk kompleks inklusi antara fenobarbital dengan hidroksipropil- β -siklodekstrin. Dengan masuknya senyawa fenobarbital ke dalam rongga hidroksipropil- β -siklodekstrin menyebabkan titik lebur fenobarbital tidak terlihat lagi pada termogram kompleks inklusi (Gambar 5).

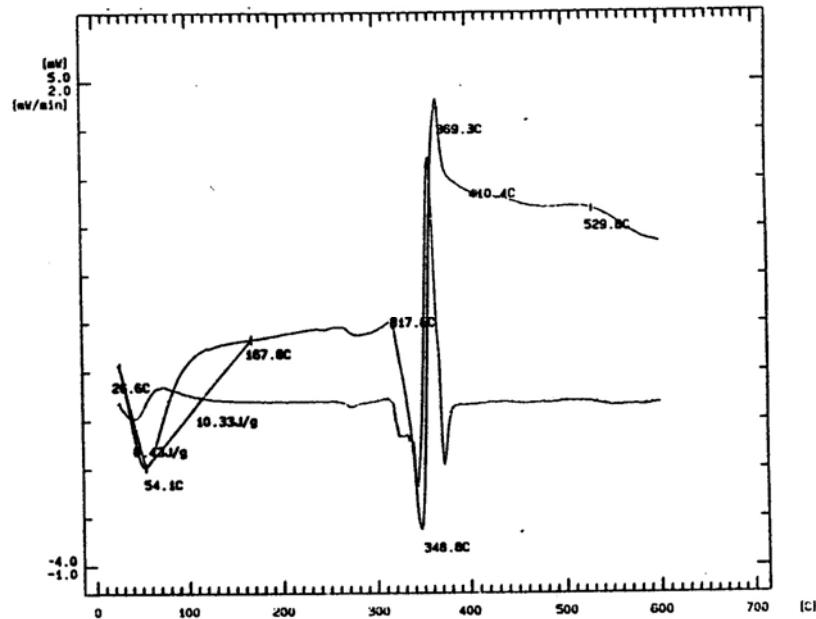
b. Analisis dengan Difraktometer Sinar X

Difraktogram hidroksipropil- β -siklodekstrin, fenobarbital, campuran fisik dan kompleks inklusi fenobarbital-hidroksipropil- β -siklodekstrin dapat dilihat masing-masing pada Gambar 6a, 6b, 6c, dan 6d.

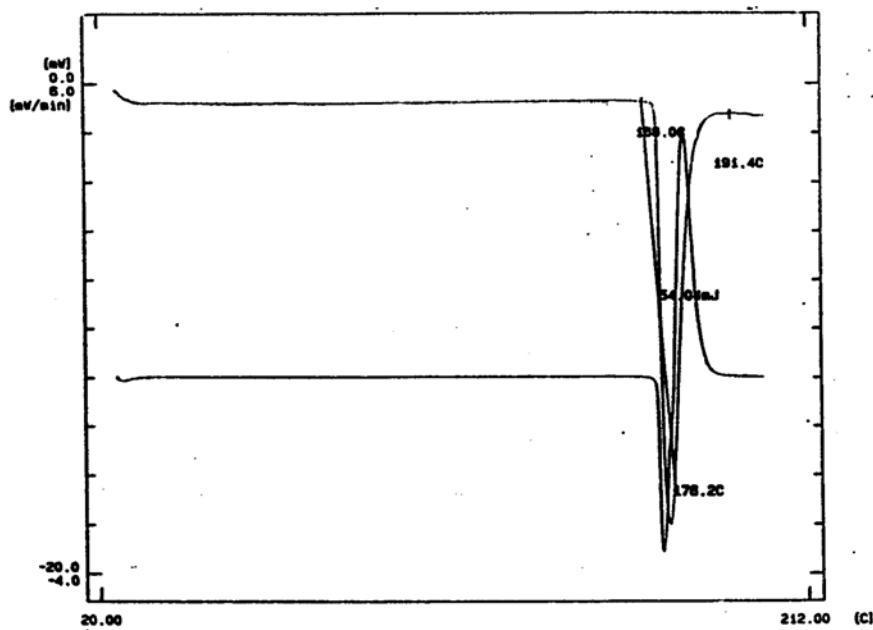
Hasil difraktogram hidroksipropil- β -siklodekstrin (Gambar 6a) menunjukkan karakteristik amorf dan difraktogram fenobarbital (Gambar 6b) menunjukkan karakteristik kristalin. Difraktogram substansi amorf ditunjukkan oleh pola yang menyebar, karena substansi amorf merupakan substansi dengan struktur yang tidak teratur dan tersusun tanpa arah. Keadaan ini berbeda dengan substansi kristal yang tersusun dari struktur yang teratur, sehingga jarak antara bidang-bidang parallel dapat diukur dan pada pola difraktogram terlihat sebagai puncak-puncak yang intensif.

Hasil difraktogram campuran fisik fenobarbital dan hidroksipropil- β -siklodekstrin pada Gambar 6c dapat dilihat pola amorf hidroksipropil- β -siklodekstrin bercampur dengan pola kristalin fenobarbital. Puncak-puncak kristalin fenobarbital terlihat jelas pada sudut 2 θ : 7,490°, 11,250°, 15,130° dan 23,730°. Hal ini memperlihatkan bahwa fenobarbital dan hidroksipropil- β -siklodekstrin belum menyatu. Difraktogram hasil pengeringan beku kompleks inklusi fenobarbital-hidroksipropil- β -siklodekstrin (Gambar 6d) menunjukkan pola amorf.

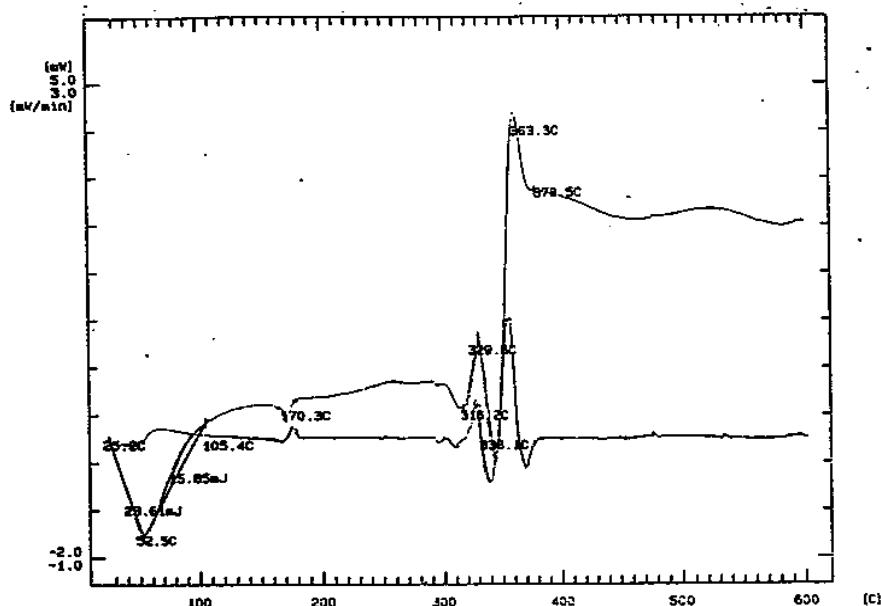
Dengan membandingkan difraktogram fenobarbital, campuran fisik dan kompleks



Gambar 2. Termogram DSC hidroksipropil- β -siklodekstrin



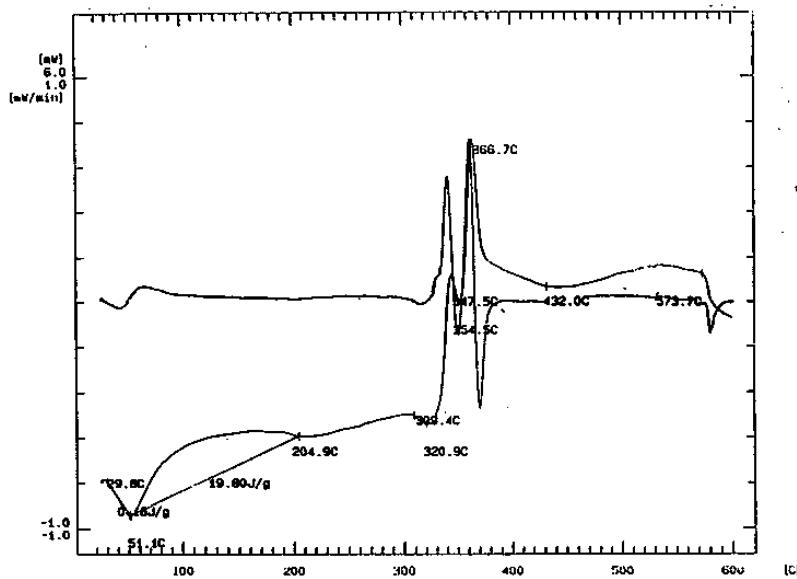
Gambar 3. Termogram DSC fenobarbital



Gambar 4. Termogram DSC campuran fisik fenobarbital dan hidroksipropil- β -siklodekstrin (1:1)

inklusii yang terbentuk diperoleh difraktogram yang berbeda. Difraktogram fenobarbital memperlihatkan puncak-puncak intensif yang mengindikasikan bentuk kristalin, pola difraktogram campuran fisik fenobarbital dan hidroksipropil- β -siklodekstrin memperlihatkan bentuk amorf yang bercampur dengan bentuk

kristalin sedangkan difraktogram kompleks inklusi memperlihatkan pola difraksi bentuk amorf. Bentuk amorf yang terlihat sangat mungkin menunjukkan terjadinya interaksi antara fenobarbital dan hidroksipropil- β -siklodekstrin.



Gambar 5. Termogram DSC kompleks inklusi fenobarbital-hidroksipropil- β -siklodekstrin

c. Analisis dengan Spektrofotometer Inframerah

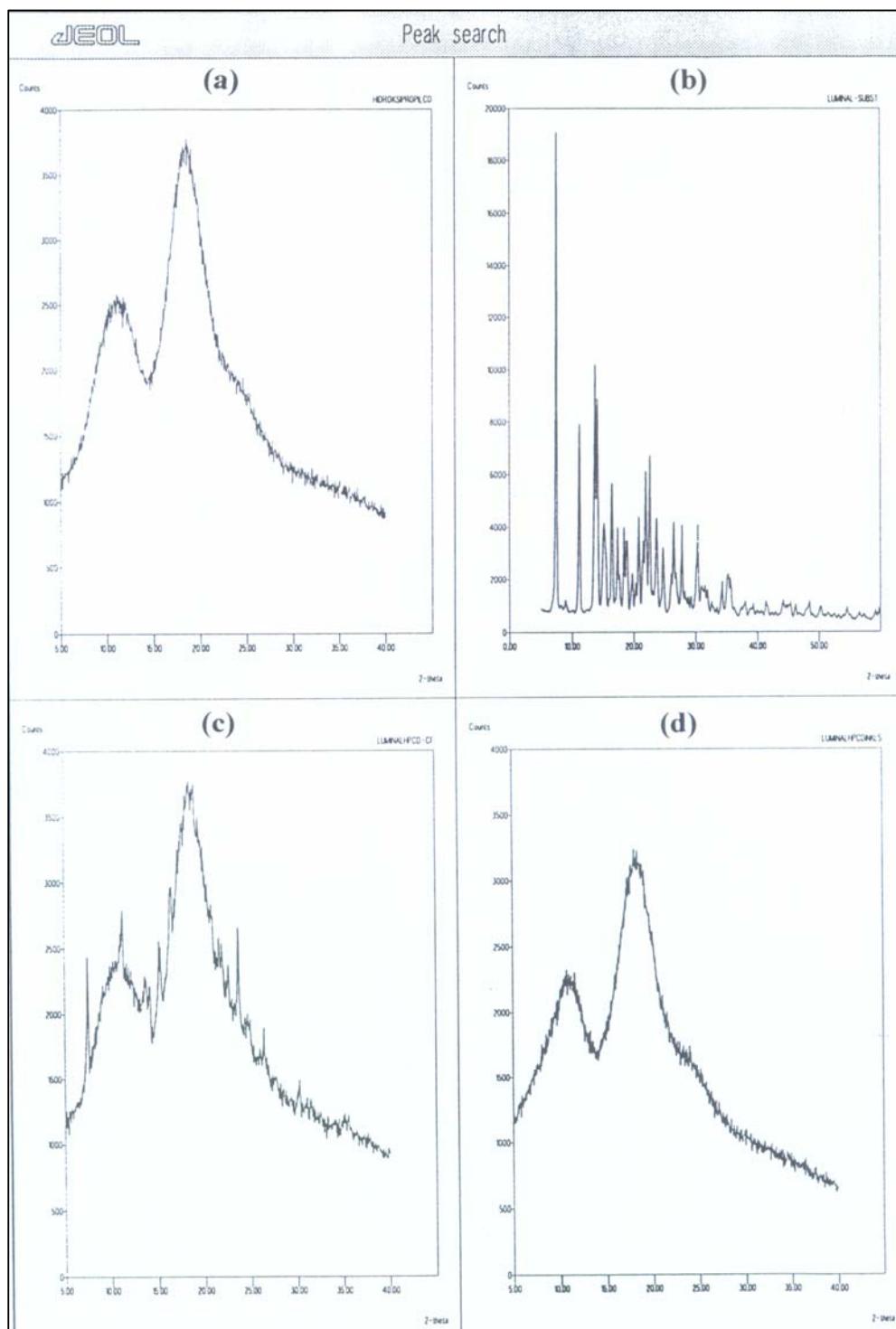
Hasil spektrum inframerah hidroksipropil- β -siklodekstrin (Gambar 7) menunjukkan serapan O-H muncul dengan pita lebar dan intensitas kuat pada bilangan gelombang 3600 – 3300 cm⁻¹, serapan C-O muncul pada bilangan gelombang 1300 – 1000 cm⁻¹ dan serapan eter muncul pada bilangan gelombang 1033 cm⁻¹.

Spektrum inframerah fenobarbital (Gambar 8) menunjukkan pada daerah bilangan gelombang 3740 – 3095 cm⁻¹ muncul rentangan N – H *inter-bonded*, pada bilangan gelombang 1683 cm⁻¹ muncul rentangan C=O, pada bilangan gelombang 1496 cm⁻¹ muncul vibrasi skeletal cincin aromatik, rentangan C-N muncul pada bilangan gelombang 1417 – 1226 cm⁻¹ dan gugus C-H keluar bidang deformasi dari monosubsitusi fenil muncul pada bilangan gelombang 767 cm⁻¹.

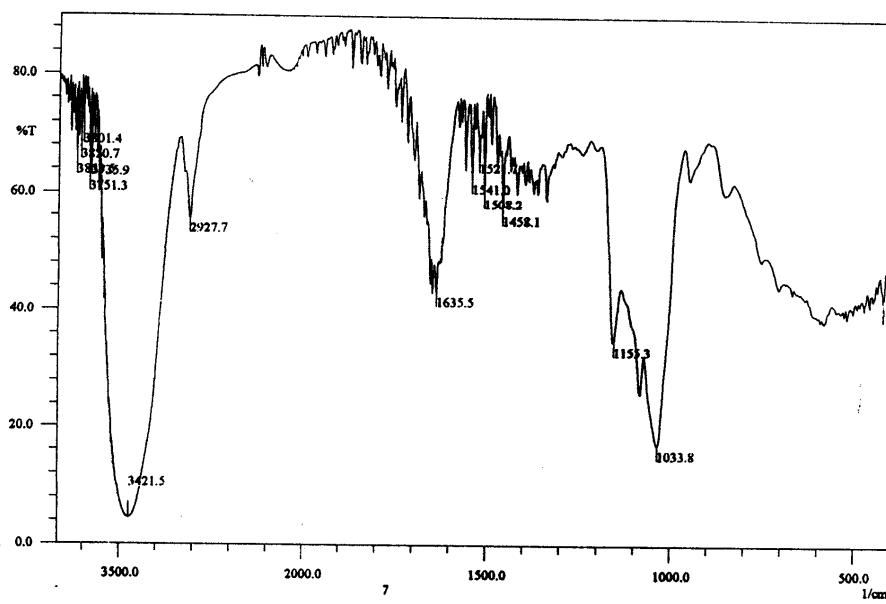
Spektrum inframerah campuran fisik dan hasil pengeringan beku kompleks inklusi fenobarbital-hidroksipropil- β -siklodekstrin (Gambar 9 dan Gambar 10). Kedua spektra memberikan spektra yang praktis tidak berbeda. Hasil spektrum tersebut menunjukkan pita rentangan N-H *interbonded* dari fenobarbital tertutup oleh pita lebar dan kuat gugus O-H

hidroksipropil- β -siklodekstrin pada bilangan gelombang 2423,4 cm⁻¹. Disamping itu, gugus-gugus fungsional fenobarbital yang lain seperti rentangan C=O, vibrasi gugus aromatik, rentangan C-N tidak terlihat pada hasil spektrum karena tertutup spektrum hidroksipropil- β -siklodekstrin. Hasil spektra yang praktis tidak berbeda antara campuran fisik dengan kompleks inklusi kemungkinan dikarenakan pada campuran fisik terjadi ikatan lemah antara fenobarbital dan hidroksipropil- β -siklodekstrin dan ikatan itu terjadi saat sampel dipreparasi dengan KBr mendapat tekanan sekitar 9 ton (Ventura *et al.*, 1994). Selain itu, kemungkinan pada pembentukan kompleks inklusi antara fenobarbital dan hidroksipropil- β -siklodekstrin tidak terbentuk ikatan khas. Menurut Bekers, *et al.* (1991), kompleks inklusi terbentuk dengan masuknya senyawa obat ke dalam rongga siklodekstrin. Senyawa yang terbentuk distabil-kan oleh interaksi hidrofob, gaya van der Waals, ikatan hidrogen, pelepasan air energi tinggi dan pelepasan energi tegangan cincin siklodekstrin tanpa melibatkan ikatan yang kuat seperti ikatan kovalen.

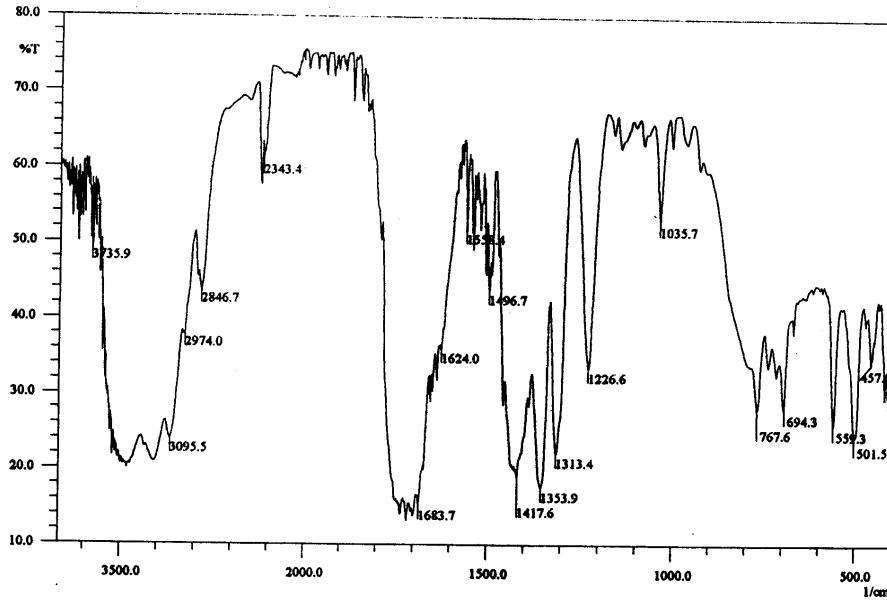
Dengan melihat hasil spektrum antara campuran fisik dan hasil pengeringan beku kompleks inklusi dapat disimpulkan bahwa



Gambar 6. Difraktogram (a) hidroksipropil- β -siklodekstrin ; (b) fenobarbital ; (c) campuran fisik fenobarbital dan hidroksipropil- β -siklodekstrin (1:1) dan (d) kompleks inklusi fenobarbital- hidroksipropil- β - siklodekstrin.



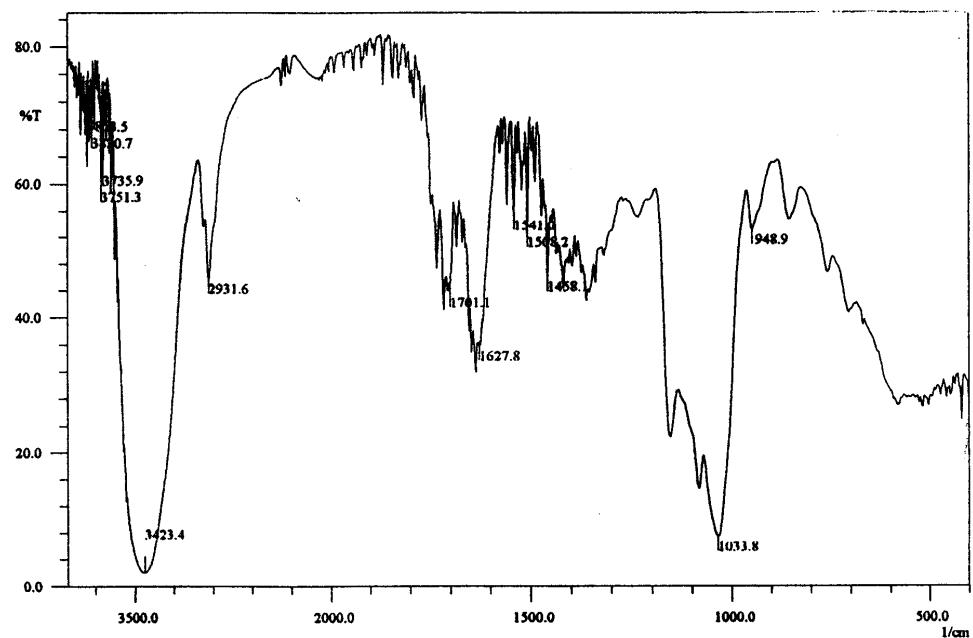
Gambar 7. Spektrum inframerah hidroksipropil- β -siklodekstrin



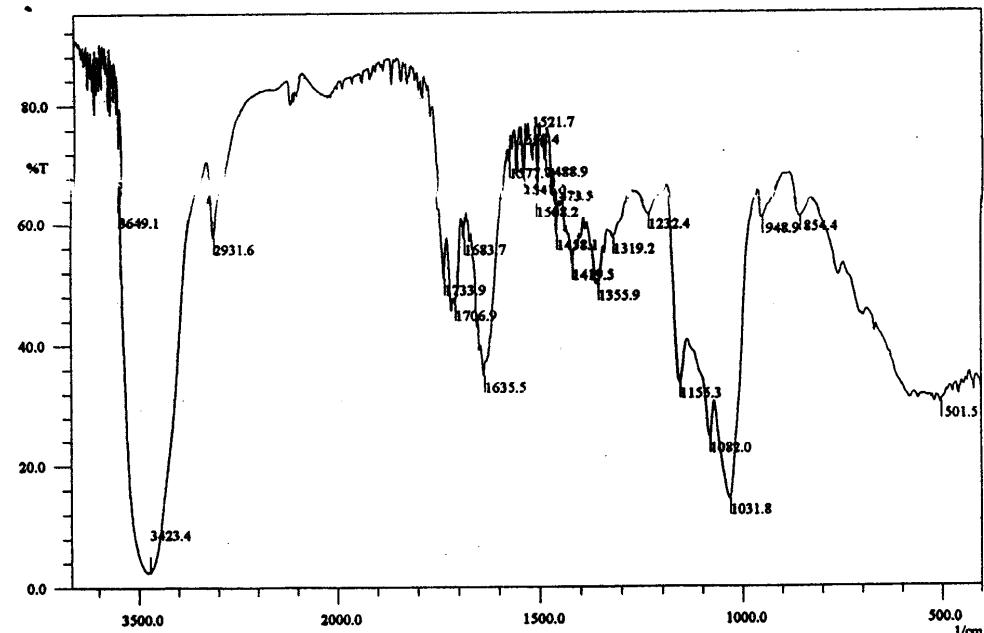
Gambar 8. Spektrum inframerah fenobarbital

metode ini kurang dapat mendeteksi dan menjelaskan kompleks inklusi yang terbentuk dibandingkan dengan metode lain. Pita siklodekstrin seringkali berubah sedikit hanya karena terbentuk kompleks dan jika bagian

molekul *guest* yang terinklusi kurang dari 25%, maka pita yang menunjukkan molekul *guest* yang terinklusi dengan mudah tertutup oleh pita siklodekstrin (Bekers, *et al.*, 1991).



Gambar 9. Spektrum inframerah campuran fisik fenobarbital dan hidroksipropil- β -siklodekstrin (1:1)



Gambar 10. Spektrum inframerah kompleks inklusif fenobarbital- hidroksipropil- β -siklodekstrin

Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa analisis dengan DSC memberikan hasil termogram yang berbeda antara fenobarbital

dengan hasil pengeringan beku kompleks inklusi yang ditandai dengan tidak terlihatnya titik lebur fenobarbital; analisis dengan difraksi sinar X menunjukkan perbedaan pola

difraktogram fenobarbital yang berupa puncak-puncak yang intensif menjadi pola yang tersebar pada difraktogram kompleks inklusi fenobarbital-hidroksipropil- β -siklodekstrin; sedangkan analisis dengan spektrofotometer inframerah memberikan spektrum yang sama

antara campuran fisik dengan kompleks inklusi. Dari ketiga analisis yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa kompleks inklusi fenobarbital-hidroksipropil- β -siklodekstrin telah terbentuk dalam keadaan padat.

Daftar Pustaka

- Loftsson, T., and Brewster, M.E., 1996, Pharmaceutical Application of Cyclodextrin.1. Drug Solubilization and Stabilization, *J. Pharm. Sci.*, 85 (10), 1017-1025.
- Bekers, O., Uijtendaal, E.V., Beijnen, J.H., Bult, A., and Undenberg, W.J.M., 1991, Cyclodextrin in Pharmaceutical Field, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 17 (11), 1503 –1549.
- Isadiartuti, D., and Suwaldi, 2000, Pengaruh Senyawa Hidroksipropil- β -siklodekstrin Terhadap Kelarutan Fenobarbital, *Majalah Farmasi Indonesia*, 11(4), 205-208.
- Kurozumi, M., Nambu, N., and Nagai, T., 1975, Inclusion Compounds of non-steroidal anti-inflammatory and other slightly water soluble drugs with α and β -cyclodextrin in powdered forms, *Chem. Pharm Bull.*, 23 (12), 3063.
- Marcus K.C., 1974, *Analytical profiles of Drug Substances* (Florey K. Ed), 7, 362-399, Academic Press, New York.
- Ventura, C.A., Puglisi, G., Giammona, G., and Bottino, F.A., 1994, Comparative Study on Inclusion compounds of 4-Biphenylacetic acid with β -cyclodextrin, hidroxypropyl- β -cyclodextrin and methylated- β -cyclodextrin, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20(14), 2245-2265.