

## KARAKTERISASI KOMPLEKS INKLUSI SIMVASTATIN – $\beta$ -SIKLODEKSTRIN METODA *CO-GRINDING* DENGAN VARIASI WAKTU PENGGILINGAN

Maria Dona Octavia<sup>2)</sup>, Auzal Halim<sup>1)</sup>, Monica Afrinda<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Andalas (UNAND), Padang

<sup>2)</sup>Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM), Padang

### ABSTRACT

Characterization of simvastatin -  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes by co-grinding method had been studied. Solid state simvastatin -  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex prepared by co-grinding method in 1:1 mol ratio. Simvastatin,  $\beta$ -cyclodextrin, simvastatin -  $\beta$ -cyclodextrin physical mixture and inclusion complexes were characterization by X-ray Diffraction (XRD), Fourier Transformation Infra red (FTIR), Differential Thermal Analysis (DTA), scanning electron microscope (SEM) and dissolution studies. X-Ray Diffraction results showed decreasing peak intensity diffractogram very sharp compared to pure simvastatin and differential thermal analysis (DTA) were showed the interaction between simvastatin and  $\beta$ -cyclodextrin. In vitro dissolution rate studies of simvastatin, simvastatin -  $\beta$ -cyclodextrin physical mixture and inclusion complexes. Simvastatin -  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex showed increasing dissolution rate significant compared to simvastatin -  $\beta$ -cyclodextrin physical mixture and pure simvastatin. The results showed the formation of inclusion complex between simvastatin and  $\beta$ -cyclodextrin by co-grinding method.

**Keywords :** inclusion complexes, simvastatin,  $\beta$ -cyclodextrin dan co-grinding

### ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang karakterisasi kompleks inklusi simvastatin –  $\beta$ -siklodekstrin yang dibuat dengan metoda co-grinding. Kompleks inklusi simvastatin -  $\beta$ -siklodekstrin dilakukan dengan metoda co-grinding dengan perbandingan mol 1:1. Simvastatin,  $\beta$ -siklodekstrin, campuran fisik simvastatin-  $\beta$ -siklodekstrin dan kompleks inklusi simvastatin -  $\beta$ -siklodekstrin dikarakterisasi dengan difraksi sinar-X (XRD), spektroskopi FT-IR, analisis termal (DTA), Scanning Electron Microscopy (SEM) dan uji disolusi. Hasil karakterisasi dengan difraksi sinar-X menunjukkan terjadi penurunan intensitas puncak difraktogram yang tajam jika dibandingkan dengan simvastatin tunggal dan hasil analisis thermal (DTA) menunjukkan adanya interaksi antara simvastatin dan  $\beta$ -siklodekstrin. Uji disolusi secara in vitro dari simvastatin, campuran fisik dan kompleks inklusi simvastatin -  $\beta$ -siklodekstrin, Hasil kompleks inklusi simvastatin -  $\beta$ -siklodekstrin menunjukkan terjadinya peningkatan laju disolusi yang signifikan dibandingkan campuran fisik simvastatin -  $\beta$ -siklodekstrin dan simvastatin tunggal. Dari hasil karakterisasi tersebut menunjukkan telah terjadi pembentukan kompleks inklusi simvastatin -  $\beta$ -siklodekstrin yang dibuat dengan metoda co-grinding.

**Kata Kunci :** kompleks inklusi, simvastatin,  $\beta$ -siklodekstrin dan co-grinding

### PENDAHULUAN

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air, sering kali menunjukkan ketersediaan hayati yang rendah dan kecepatan disolusi merupakan tahap penentu (*rate limiting*

*step*) pada proses absorpsi obat (Leuner & Dressman, 2000; Shargel & Yu, 2005).

Kelarutan molekul obat salah satu aspek yang paling menantang dalam perkembangan formulasi. Formulasi yang sukses bergantung pada seberapa efisien formulasi menghasilkan obat ada pada sisi aktifnya. Efek terapi dari obat tergantung pada bioavailabilitas dan kelarutan obat khususnya pada formulasi per oral. Telah

berkali-kali ini menjadi tantangan untuk formulasi obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air (Reddy, *et al.*, 2013).

Banyak teknik yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu obat yang sukar larut dalam air (Chaudhary, *et al.*, 2012). Salah satunya dikembangkan melalui kompleks inklusi yang akan lebih cepat larut dari pada obat itu sendiri sehingga dapat memperbaiki kecepatan disolusi, absorpsi, ketersediaan hayati dan stabilitas kimia obat (Loftsson & Brewster, 1996).

Pada kompleks inklusi, molekul obat sebagai molekul *guest* terperangkap di dalam rongga siklodekstrin yang bersifat hidrofobik. Bagian luar siklodekstrin bersifat hidrofilik sehingga mudah larut dalam media air (Frank, 1975). Kompleks inklusi dibuat dengan metoda *physical blending, kneading, co-precipitation, solution/solvent evaporation, neutralization precipitation, milling/co-grinding, atomization/spray drying, lyophilization/freeze drying, microwave irradiation*, dan *supercritical antisolvent* (Patil, *et al.*, 2010).

Siklodekstrin merupakan oligosakarida siklik yang terdiri dari molekul-molekul glukosa, mempunyai kemampuan membentuk kompleks inklusi dengan berbagai molekul (Bekers, *et al.*, 1991). Pembentukan kompleks inklusi dengan eksipien turunan siklodekstrin telah banyak dilaporkan dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi zat aktif obat (Ghorab & Adeyeye, 2001).

Simvastatin secara luas digunakan untuk pengobatan hiperkolesterolemia, yang mempunyai mekanisme kerja menghambat 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktase yang mempunyai fungsi sebagai katalis dalam pembentukan kolesterol. Senyawa ini praktis tidak larut dalam air, berdasarkan sistem BCS (*Biopharmaceutics Classification System*), senyawa ini tergolong senyawa BCS kelas II, yang

memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (*low solubility and high intestinal permeability drugs*), bioavailabilitas oral rendah (5%) sehingga, kecepatan disolusi merupakan tahap penentu (*rate limiting step*) pada proses absorpsi obat oleh karena itu, peningkatan kelarutan dan laju disolusi sangat penting untuk meningkatkan bioavailabilitas obat (Prasad, *et al.*, 2011; Khaled, *et al.*, 2013).

Penelitian ini bertujuan untuk mengkarakterisasi kompleks inklusi simvastatin -  $\beta$ -siklodekstrin yang dibuat dengan metode *co-grinding* yang meliputi difraksi sinar-X, analisis termal DTA (*differential thermal analysis*), analisis spektroskopi *fourier transform infra red*, analisis *scanning electron microscopy* (SEM), dan melihat pengaruh waktu penggilingan terhadap karakteristik kompleks inklusi yang terbentuk. Mengetahui pengaruh pembentukan kompleks inklusi simvastatin -  $\beta$ -siklodekstrin terhadap laju disolusi simvastatin. Diharapkan perubahan karakteristik simvastatin dan variasi waktu penggilingan berpengaruh terhadap karakteristik kompleks inklusi yang terbentuk. Kompleks inklusi simvastatin -  $\beta$ -siklodekstrin yang dibuat dengan metode *co-grinding* dapat meningkatkan laju disolusi simvastatin.

## METODE PENELITIAN

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah peralatan gelas standar laboratorium, timbangan digital (*Precisa XB 220A*), penggiling bola/*ball milling apparatus* (*Pascall L9FS*), Difraktometer sinar-X (*X'pert PRO PANanalytical*), *Differential Thermal Analysis* atau DTA (*Shimadzu TG 60, Simultaneous DTA-TG Aparatus*), alat uji disolusi (*Copley Scientific NE4-COPD*), Spektrofotometer UV – VIS (*Shimadzu UV Mini-1240*), *Scanning*

*Electron Microscopy* atau SEM (*Phenom world*), *Fourier transformation infra red spectrophotometer* (*Thermo Scientific*), pH meter, Desikator, ayakan dan alat-alat yang menunjang penelitian.

Sedangkan bahan yang digunakan adalah Simvastatin (PT. Kimia Farma),  $\beta$ -siklodekstrin (PT. Signa Husada), metanol p.a (Merck), natrium lauril sulfat (Brataco), natrium dihidrogen fosfat, natrium hidroksida (Brataco) dan aquadest.

#### **Pembuatan campuran fisika simvastatin - $\beta$ -siklodekstrin**

Campuran fisik Simvastatin -  $\beta$ -siklodekstrin dibuat dengan perbandingan mol 1:1, dicampurkan di dalam mortir hingga homogen. Kemudian diayak menggunakan ayakan *mesh* 40, campuran fisik yang sudah dibuat disimpan dalam desikator sebelum digunakan.

#### **Pembuatan kompleks inklusi simvastatin - $\beta$ -siklodekstrin**

Simvastatin dan  $\beta$ -siklodekstrin dicampur dengan perbandingan mol 1:1, Campuran ini kemudian digiling menggunakan alat *ball milling* dengan waktu penggilingan divariasikan yaitu masing-masing selama 1 jam, 2 jam dan 3 jam. Kemudian zat yang menempel pada dinding *ball milling* dan bola-bola penggiling dibersihkan setiap 30 menit sehingga didapat kompleks inklusi simvastatin -  $\beta$ -siklodekstrin. Kemudian diayak menggunakan ayakan *mesh* 40, kompleks inklusi yang terbentuk disimpan dalam desikator sebelum digunakan.

#### **Karakterisasi kompleks inklusi simvastatin - $\beta$ -siklodekstrin**

##### ***Analisis difraksi sinar-X***

Analisis difraksi sinar-X serbuk sampel dilakukan pada suhu ruang dengan menggunakan alat tipe difraktometer. Kondisi pengukuran sebagai berikut : target logam Cu, filter  $K\alpha$ , voltase 40 kV, arus 30 mA, analisis pengukuran pada

rentang 2 theta 5 – 35°. Sampel diletakan pada sampel holder (kaca) dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel. Analisis ini akan memperlihatkan pola difraksi dari campuran fisik, senyawa tunggal Simvastatin,  $\beta$ -siklodekstrin dan kompleks inklusi yang terbentuk.

##### ***Analisis spektroskopi FT-IR***

Uji dilakukan terhadap senyawa tunggal simvastatin,  $\beta$ -siklodekstrin, campuran fisik dan serbuk kompleks inklusi. sekitar 1-2 mg serbuk sampel dicampur dengan 10 mg KBr didalam lumpang kemudian digerus hingga homogen lalu dipindahkan ke cetakan *die* dan sampel tersebut kemudian dikempa ke dalam suatu cakram pada kondisi hampa udara dengan tekanan 800 kPa. Spektrum serapan direkam pada bilangan gelombang 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ , Ambil spektrum serapan IR sampel. Analisis ini akan memperlihatkan spektra yang menggambarkan gugus fungsional dari senyawa tunggal Simvastatin,  $\beta$ -siklodekstrin, campuran fisika dan kompleks inklusi yang terbentuk.

##### ***Analisis scanning electron microscopy (SEM)***

Sampel serbuk diletakan pada sampel holder aluminium dan dilapisi dengan emas dengan ketebalan 10 nm. Sampel kemudian diamati berbagai perbesaran. Voltase diatur pada 20 kV arus 12 mA. Analisis ini akan memperlihatkan morfologi bentuk partikel dari campuran fisik, senyawa tunggal simvastatin,  $\beta$ -siklodekstrin dan kompleks inklusi yang terbentuk.

##### ***Analisis termal***

Analisis dilakukan dengan menggunakan alat DTA (*differential thermal analysis*) terhadap sampel Simvastatin murni,  $\beta$ -siklodekstrin dan kompleks inklusi. Pada suhu pemanasan

dimulai dari 30 - 400 °C, dengan kecepatan pemanasan 10°C/menit. Analisis ini akan mengkarakterisasi interaksi dalam keadaan padat (*solid state interaction*) dari campuran fisik dan kompleks inklusi simvastatin -  $\beta$ -siklodekstrin yang terbentuk.

### **Penetapan kadar**

#### ***Penentuan panjang gelombang maksimum Simvastatin dalam metanol***

Dibuat larutan induk dengan konsentrasi 1000  $\mu\text{g/ml}$ , dengan cara melarutkan 10 mg simvastatin dalam metanol 10 ml di dalam labu ukur 10 ml, dari larutan induk dipipet 1 ml ke dalam labu ukur 25 ml dan dicukupkan dengan metanol sampai tanda batas, kocok homogen (konsentrasi 40  $\mu\text{g/ml}$ ), dari larutan tersebut dipipet 2,5 ml ke dalam labu ukur 10 ml sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 10  $\mu\text{g/ml}$ . serapan maksimum simvastatin dalam metanol diukur dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 200-400 nm.

#### ***Pembuatan kurva kalibrasi simvastatin dalam larutan metanol***

Dibuat seri larutan simvastatin dalam metanol dengan berbagai konsentrasi 6, 10, 14, 18, 22  $\mu\text{g/mL}$ . kemudian diukur serapan masing-masing larutan pada panjang gelombang maksimum simvastatin.

#### ***Penetapan kadar simvastatin***

Pada serbuk campuran fisik dan kompleks inklusi ditimbang setara dengan 10 mg simvastatin. serbuk dimasukkan ke dalam labu ukur dilarutkan dengan 10 ml metanol cukupkan volume sampai tanda batas (konsentrasi 1000  $\mu\text{g/ml}$ ). kemudian dari larutan tersebut diambil 1 ml, masukkan ke dalam labu ukur 25 ml dan cukupkan volume sampai tanda batas (konsentrasi 40  $\mu\text{g/ml}$ ). dari larutan 40  $\mu\text{g/ml}$  diambil 4,5 ml, masukkan ke dalam labu ukur 10 ml dan cukupkan volume

sampai tanda batas (konsentrasi 18  $\mu\text{g/ml}$ ) ukur serapan larutan tersebut pada panjang gelombang maksimum. kadar simvastatin dalam serbuk campuran fisik, kompleks inklusi ditentukan menggunakan kurva kalibrasi dan ditentukan persen perolehan kembalinya.

### **Disolusi**

#### ***Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,0 yang mengandung Na.Lauril Sulfat 0,5%***

Larutan dibuat dengan melarutkan 30 g natrium lauril sulfat dan 8,28 g natrium fosfat monobasa dalam 6000 ml air. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan larutan natrium hidroksida 50 % b/v.

#### ***Penentuan panjang gelombang maksimum simvastatin dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 yang mengandung Na.Lauril Sulfat 0,5%***

Larutan dibuat dengan konsentrasi 200  $\mu\text{g/ml}$ , dengan cara melarutkan 20 mg simvastatin dalam 100 ml larutan dapar fosfat pH 7,0 di dalam labu ukur 100 ml, kemudian dari larutan tersebut dipipet 1,25 ml dimasukkan ke dalam labu ukur 25 ml dilarutkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,0 cukupkan sampai tanda batas labu ukur (konsentrasi 10  $\mu\text{g/ml}$ ). serapan maksimum simvastatin dalam larutan dapar diukur pada panjang gelombang 200-400 nm.

#### ***Pembuatan kurva kalibrasi simvastatin dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 yang mengandung Na.Lauril Sulfat 0,5%***

Dibuat seri larutan simvastatin dalam dengan berbagai konsentrasi 6, 8, 10, 12, 14  $\mu\text{g/mL}$ . kemudian diukur serapan pada panjang gelombang maksimum.

#### ***Penentuan profil disolusi simvastatin***

Penentuan profil disolusi dari kompleks inklusi simvastatin -  $\beta$ -siklodekstrin dengan menggunakan alat

disolusi tipe I dengan medium larutan dapar fosfat pH 7,0 yang mengandung Na.Lauril Sulfat 0,5% sebanyak 900 ml dan suhu diatur  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . kemudian kompleks inklusi setara dengan 20 mg dimasukkan ke dalam wadah keranjang yang diputar dengan kecepatan 50 rpm. Larutan disolusi dipipet 5 ml pada menit ke 5; 10; 15; 30; 45 dan 60. Pada setiap pemipetan diganti dengan medium disolusi (volume dan suhu yang sama saat pemipetan). Serapan larutan yang telah dipipet dari medium disolusi diukur pada panjang gelombang maksimum. Kadar simvastatin yang terdisolusi pada setiap waktu dapat dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi.

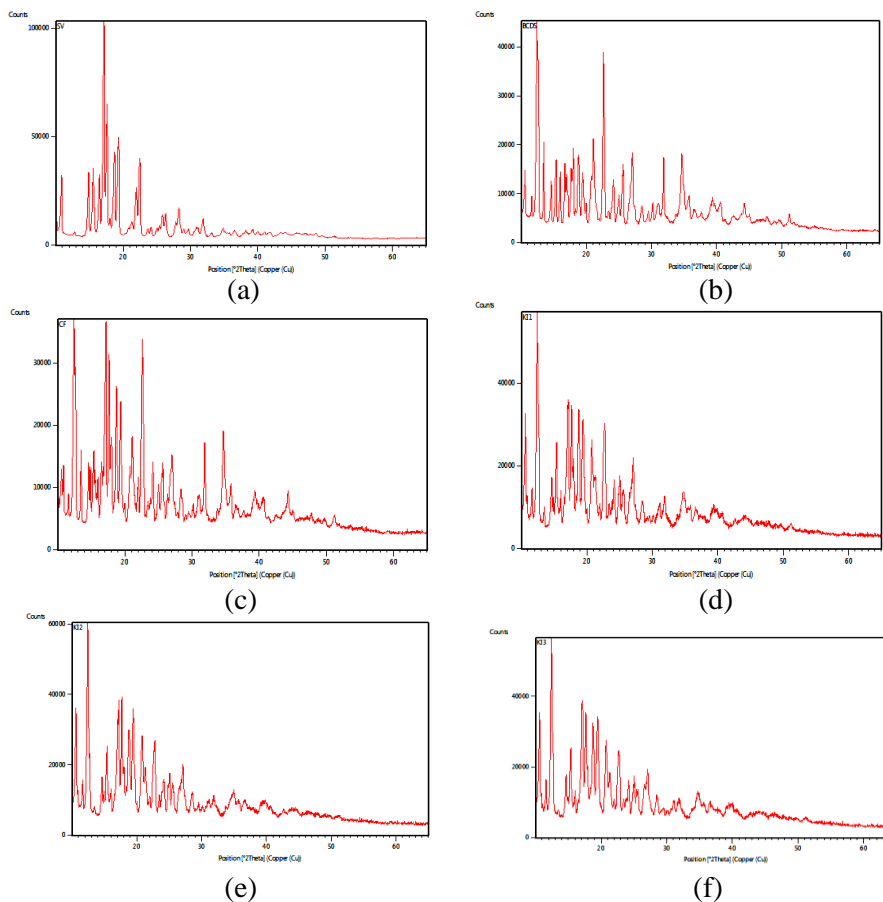
### Analisis data

Data hasil disolusi kompleks inklusi dilakukan penetapan model kinetika pelepasan obat berdasarkan persamaan orde 0, orde satu, Higuchi dan Korsmeyer-peppas dan ditentukan Efisiensi disolusi. Data efisiensi disolusi diolah secara statistik menggunakan SPSS 17 dengan ANOVA satu arah, dilanjutkan dengan uji lanjut Duncan.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Analisis difraksi sinar-X (XRD)

Analisis Difraksi sinar-X ini digunakan untuk mengevaluasi pengaruh penggilingan terhadap fase padat dan perubahan derajat kristalinitas senyawa padat obat simvastatin setelah dibentuk kompleks inklusi yang dibuat dengan metoda *co-grinding*.



**Gambar 1.** Difraktogram XRD (a) simvastatin, (b)  $\beta$ -siklodekstrin, (c) campuran fisik, (d) kompleks inklusi *co-grinding* 1 jam, (e) kompleks inklusi *co-grinding* 2 jam (f) kompleks inklusi *co-grinding* 3 jam

Hasil difraktogram simvastatin murni menunjukkan karakteristik kristalin, difraktogram menunjukkan puncak interferensi yang khas dan tajam pada sudut  $2\theta$  ( $10^\circ$ ;  $16^\circ$ ;  $17^\circ$ ;  $18^\circ$ ;  $21,9^\circ$  dan  $22,5^\circ$ ), Difraktogram  $\beta$ -siklodekstrin juga menunjukkan karakteristik kristalin yang terlihat jelas pada  $2\theta$  ( $12^\circ$ ;  $22,8^\circ$ ;  $31,7^\circ$  dan  $34^\circ$ ), Pada difraktogram campuran fisika pola kristalin  $\beta$ -siklodekstrin bercampur dengan pola kristalin simvastatin. Puncak-puncak kristalin simvastatin terlihat jelas pada sudut  $2\theta$ :  $10,5^\circ$ ,  $17,5^\circ$  dan  $24,5^\circ$ . Hal ini memperlihatkan bahwa simvastatin dan  $\beta$ -siklodekstrin belum menyatu. Hasil difraktogram ini menunjukkan terjadinya tumpang tindih (superposisi) pada difraktogram simvastatin –  $\beta$ -siklodekstrin (Gambar 1)

Pada difraktogram hasil kompleks inklusi simvastatin –  $\beta$ -siklodekstrin *co-grinding* 1 jam, 2 jam dan 3 jam menunjukkan terjadinya penurunan intensitas yang sangat tajam dari puncak simvastatin sampai mendekati profil difraktogram  $\beta$ -siklodekstrin. Hal ini menunjukkan bahwa molekul simvastatin telah masuk kedalam struktur rongga dari  $\beta$ -siklodekstrin. Sehingga pola difraktogramnya mendekati pola difraktogram  $\beta$ -siklodekstrin. Penurunan intensitas puncak menunjukkan terjadinya perubahan derajat kristalinitas terutama pada  $2\theta$  ( $16^\circ$ ;  $17^\circ$ ;  $18^\circ$ ;  $21^\circ$ ;  $22^\circ$ ;  $31^\circ$  dan  $34^\circ$ ). Hal ini disebabkan oleh adanya energi mekanik yang terjadi pada saat penggilingan sehingga simvastatin dan  $\beta$ -siklodekstrin saling tarik menarik dan membentuk ikatan hidrogen dengan polimer (Colombo, *et al.*, 2009). Dengan kata lain, substituent/gugus fungsi molekul tamu (*guest*) berinteraksi dengan gugus pada sisi atau bagian  $\beta$ -siklodekstrin dan terjadi pembentukan ikatan hidrogen antara molekul tamu dengan  $\beta$ -siklodekstrin (Bekers, *et al.*, 1991).

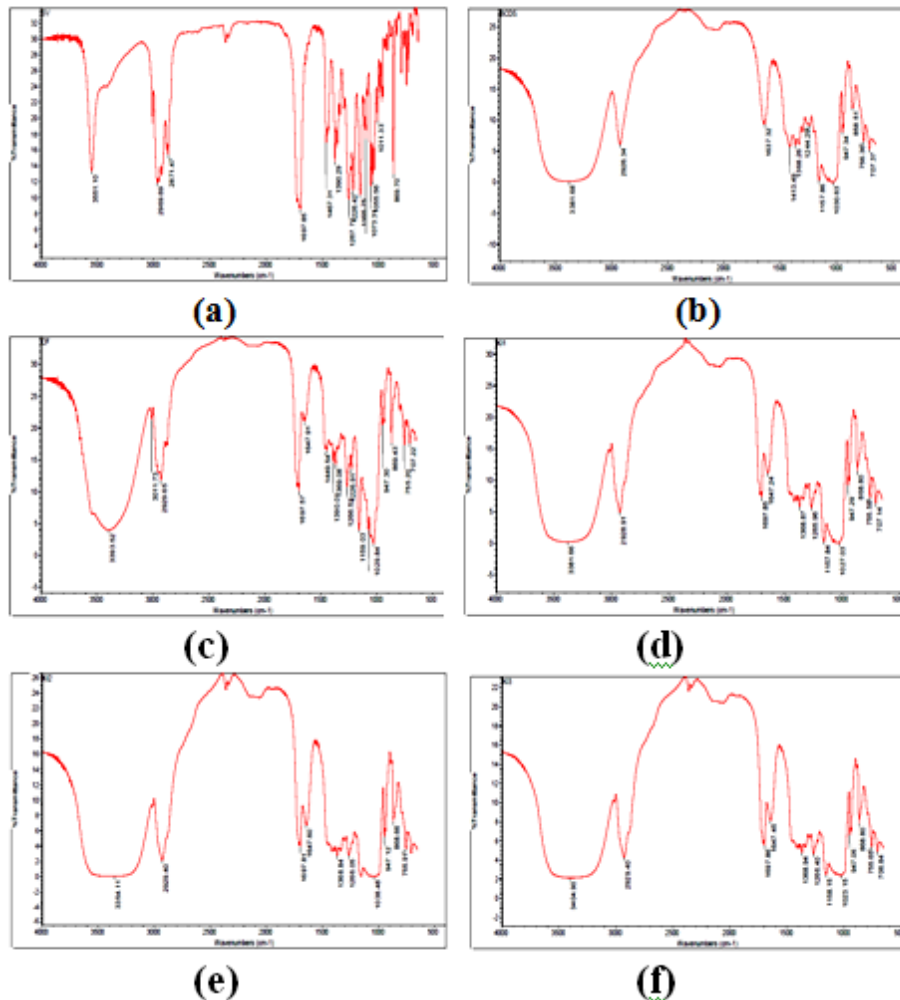
### Analisis spektroskopi FT-IR

Analisis spektroskopi FT-IR (*fourier transformation infra red*) dilakukan untuk mengidentifikasi gugus fungsi pada suatu senyawa. Setiap pita serapan pada bilangan gelombang tertentu menggambarkan adanya suatu gugus fungsi spesifik Hasil karakterisasi pada spektrum FT-IR serbuk simvastatin, terlihat adanya gugus fungsi O-H pada bilangan gelombang  $3551,10\text{ cm}^{-1}$ , gugus fungsi C-H pada bilangan gelombang;  $3011\text{ cm}^{-1}$ ,  $2969,69\text{ cm}^{-1}$ ,  $2871,47\text{ cm}^{-1}$  dan gugus fungsi C=O pada bilangan gelombang  $1697,85\text{ cm}^{-1}$ . Spektrum FT-IR  $\beta$ -siklodekstrin menunjukkan puncak yang lebar pada bilangan gelombang  $3381,68\text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan adanya gugus fungsi O-H. Puncak lain pada bilangan gelombang  $2926,34\text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya ikatan C-H, pada bilangan gelombang  $1030,63\text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya ikatan C-O dari alkohol sekunder. Pada hasil karakterisasi campuran fisik terdapat puncak yang menunjukkan adanya gugus fungsi dari simvastatin pada bilangan gelombang  $3011,73$ ;  $1697,57$  dan  $1390,01\text{ cm}^{-1}$ , juga terdapat gugus fungsi dari  $\beta$ -siklodekstrin yaitu adanya puncak yang lebar pada bilangan gelombang  $3393,52\text{ cm}^{-1}$ . Munculnya puncak – puncak yang menunjukkan adanya gugus fungsi yang dimiliki simvastatin dan  $\beta$ -siklodekstrin menunjukkan bahwa tidak terdapat interaksi antara simvastatin dengan  $\beta$ -siklodekstrin (Gambar 2).

Karakterisasi kompleks inklusi menunjukkan adanya gugus fungsi dari  $\beta$ -siklodekstrin yaitu pada kompleks inklusi simvastatin -  $\beta$ -siklodekstrin *co-grinding* 1 jam, 2 jam dan 3 jam terdapat sebagian besar puncak - puncak serapan  $\beta$ -siklodekstrin. Hilangnya sebagian besar puncak simvastatin ini menunjukkan adanya interaksi antara simvastatin dengan  $\beta$ -siklodekstrin yang berarti telah terjadi pembentukan kompleks inklusi antara

simvastatin dengan  $\beta$ -siklodekstrin yang

dibuat dengan metoda *co-grinding*.



**Gambar 2.** Spektrum FT-IR (a) simvastatin, (b)  $\beta$ -siklodekstrin, (c) campuran fisik, (d) kompleks inklusi *co-grinding* 1 jam, (e) kompleks inklusi *co-grinding* 2 jam (f) kompleks inklusi *co-grinding* 3 jam

**Analisis Scanning Electrone Microscopy (SEM)**

Berdasarkan analisis bentuk partikel dengan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) dengan berbagai perbesaran memperlihatkan karakteristik dari simvastatin,  $\beta$ -siklodekstrin, campuran fisik, dan kompleks inklusi (Gambar 3).

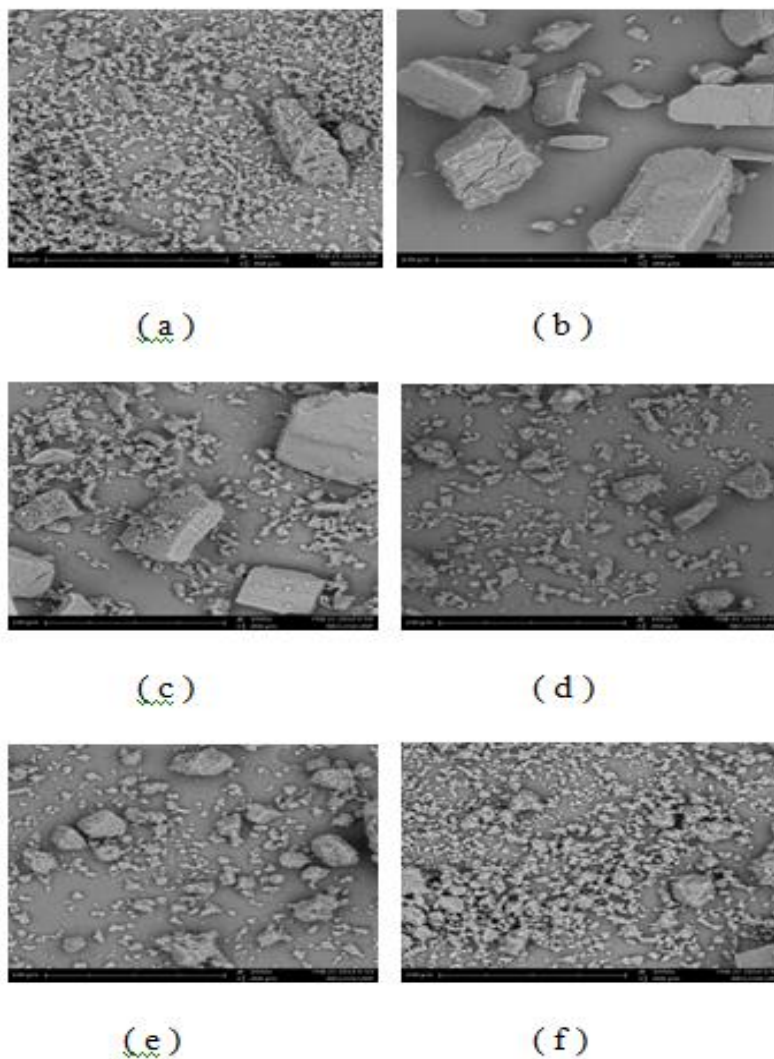
Hasil SEM simvastatin terlihat berupa padatan kristal dengan bentuk batang.  $\beta$ -siklodekstrin terlihat berbentuk seperti bongkahan besar dengan tekstur

permukaan yang kasar. Pada campuran fisik morfologi simvastatin murni dan  $\beta$ -siklodekstrin murni masih dapat dibedakan.

Pada kompleks inklusi simvastatin -  $\beta$ -siklodekstrin *co-grinding* 1 jam masih terlihat sebagian kecil morfologi simvastatin murni sedangkan morfologi  $\beta$ -siklodekstrin murni tidak terlihat lagi melainkan berubah menjadi bentuk yang tidak beraturan, tidak rata. Dimana terlihat permukaan tidak rata tersebut diperkirakan telah terjadi interaksi antara simvastatin

dengan  $\beta$ -siklodekstrin. Pada kompleks inklusi *co-grinding* 2 jam, memiliki bentuk yang tidak beraturan membentuk suatu agregat dengan permukaan yang lebih kasar. sedangkan pada kompleks inklusi *co-grinding* 3 jam, memiliki bentuk yang tidak beraturan dan menunjukkan bentuk yang koheren dimana morfologi

simvastatin dan  $\beta$ -siklodekstrin sulit untuk dibedakan. Hal ini menunjukkan bahwa serbuk hasil kompleks inklusi menghasilkan senyawa yang lebih amorf karena derajat kristalinitasnya telah berkurang.



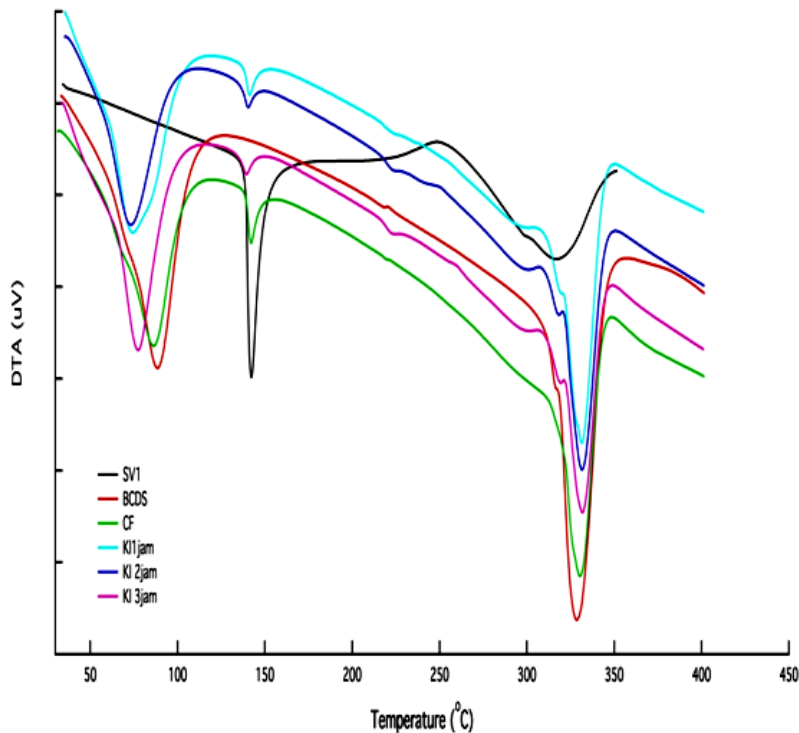
**Gambar 3.** (a) simvastatin perbesaran 1000x, (b)  $\beta$ -siklodekstrin perbesaran 1000x, (c) campuran fisik perbesaran 1000x, (d) kompleks inklusi *co-grinding* 1 jam perbesaran 1000x, (e) kompleks inklusi *co-grinding* 2 jam perbesaran 1000x, (f) kompleks inklusi *co-grinding* 3 jam perbesaran 1000x.



**Analisis termal DTA(differential thermal analysis)**

Analisis termal DTA (*differential thermal analysis*) merupakan instrumen yang sangat bermanfaat dalam karakterisasi interaksi dalam keadaan padat (*solid state interaction*) antara dua atau

lebih material obat. Analisa termal DTA (*differential thermal analysis*) dilakukan dengan tujuan untuk mengevaluasi perubahan sifat termodinamik yang terjadi pada saat sampel diberi energi panas yang ditunjukkan oleh puncak endotermik atau eksotermik pada termogram DTA



**Gambar 4.** Termogram simvastatin,  $\beta$ -siklodekstrin, campuran fisika dan kompleks inklusi *co-grinding* 1 jam, 2 jam, 3 jam.

Hasil termogram simvastatin (Gambar 4) menunjukkan puncak endotermik yang tajam pada temperatur 142,39<sup>o</sup>C yang merupakan peristiwa peleburan dari simvastatin dan termogram  $\beta$ -siklodekstrin menunjukkan puncak endotermik yang melebar pada temperatur 88,59<sup>o</sup>C yang merupakan transisi gelas (Tg). Pada campuran fisika terdapat 2 puncak endotermik yang merupakan puncak endotermik dari masing-masing bahan, sedangkan pada serbuk kompleks inklusi simvastatin -  $\beta$ -siklodekstrin *co-grinding* 1 jam, 2 jam dan 3 jam masing-masing terjadi interaksi fisika berupa pergeseran titik lebur

Dari hasil termogram DTA kompleks inklusi masing-masing *co-grinding* 1 jam, 2 jam dan 3 jam menunjukkan dengan semakin lamanya waktu penggilingan simvastatin –  $\beta$ -siklodekstrin maka titik lebur dari simvastatin akan terjadi pergeseran ke suhu yang lebih rendah. Hal ini mengindikasikan telah terjadi interaksi antara simvastatin –  $\beta$ -siklodekstrin, dimana telah terbentuk kompleks inklusi antara simvastatin dengan  $\beta$ -siklodekstrin. Sesuai dengan literatur, dengan berkurangnya puncak endotermik simvastatin ini dapat disebabkan karena terbentuknya padatan amorf, dimana simvastatin masuk ke dalam

rongga  $\beta$ -siklodekstrin (Jug, *et al.*, 2005). Struktur non kristalin akan memberikan kurva titik lebur yang tidak tajam dan tidak defenitif (Charumanee, 2004). Jika suatu molekul *guest* masuk ke dalam rongga  $\beta$ -siklodekstrin, maka titik lebur molekul *guest* tersebut akan menghilang atau bergeser ke suhu yang lebih rendah (Manca, *et al.*, 2005).

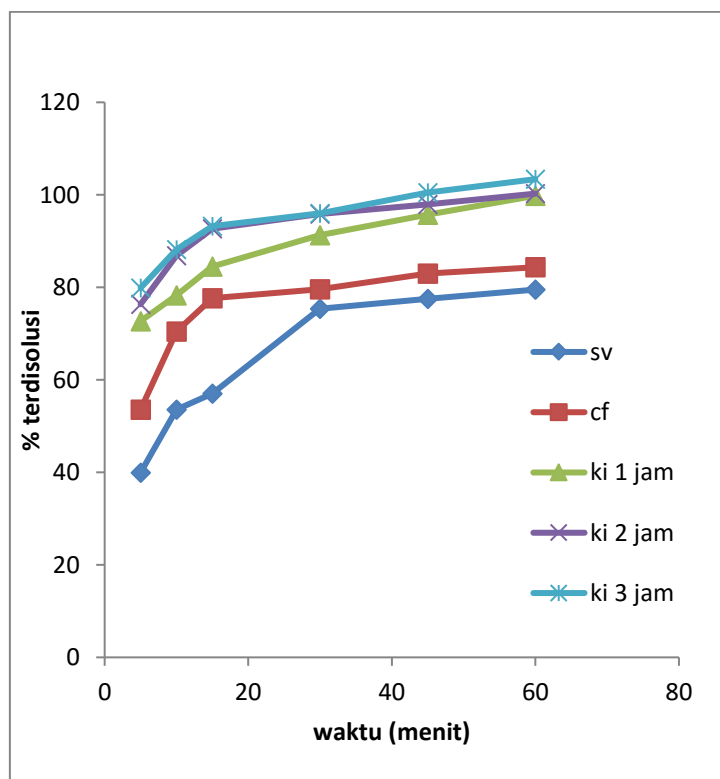
**Penetapan kadar**

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum simvastatin dalam metanol dengan konsentrasi 10  $\mu\text{g/ml}$  diperoleh panjang gelombang maksimum simvastatin 237,5 nm. Kurva kalibrasi simvastatin dalam metanol dibuat dengan konsentrasi 6, 10, 14, 18 dan 22  $\mu\text{g/ml}$ . diperoleh persamaan garis  $y = 0,0256x + 0,0814$  dengan nilai  $r = 0,9999$ . Penetapan kadar simvastatin diperoleh 100,94 %.

Sedangkan, hasil penetapan kadar simvastatin dalam serbuk campuran fisika dan kompleks inklusi diperoleh  $\text{CF} = 98,33\%$ ,  $\text{KI } 1 = 99,92\%$ ,  $\text{KI } 2 = 100,29\%$ ,  $\text{KI } 3 = 100,65\%$ . Dari semua hasil penetapan kadar yang didapat sesuai dengan persyaratan yang tertera pada Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi IV 2009 dimana, kadar simvastatin tidak kurang dari 98,0 % dan tidak lebih dari 101,0 %.

**Disolusi**

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum simvastatin didalam medium dapar fosfat pH 7,0 yang mengandung Na.Lauril Sulfat 0,5% menggunakan larutan dengan konsentrasi 10  $\mu\text{g/mL}$  diperoleh panjang gelombang serapan maksimum simvastatin 238,5 nm dan diperoleh persamaan garis  $y = 0,0475x + 0,0039$  dengan nilai  $r = 0,9999$ .



**Gambar 5.** Kurva Profil Disolusi Simvastatin dalam larutan dapar fosfat pH 7,0 yang mengandung Na.Lauril Sulfat 0,5%

Dari hasil disolusi (Gambar 5) menunjukkan simvastatin tunggal memiliki laju disolusi yang paling lambat bila dibandingkan dengan campuran fisik dan kompleks inklusi simvastatin -  $\beta$ -siklodekstrin. Pada campuran fisik simvastatin -  $\beta$ -siklodekstrin memiliki laju disolusi yang lebih cepat dibandingkan simvastatin tunggal walaupun pada campuran fisik tidak terbentuk kompleks inklusi antara simvastatin dengan  $\beta$ -siklodekstrin.

Tetapi, bila dibandingkan dengan serbuk kompleks inklusi laju disolusi campuran fisik lebih lambat dibandingkan dengan kompleks inklusi. Campuran fisik antara obat yang sukar larut atau yang tidak larut dalam air seperti simvastatin dengan  $\beta$ -siklodekstrin memiliki laju disolusi yang lebih cepat dibandingkan dengan laju disolusi obat tunggal karena pencampuran sederhana antara obat yang sukar terbasahi seperti simvastatin dengan  $\beta$ -siklodekstrin akan mempermudah obat terbawa secara pasif ke dalam media disolusi sebagaimana matriksnya melarut dan mempermudah pembasahan partikel – partikel obat oleh media disolusi, sehingga laju disolusinya menjadi lebih cepat bila dibandingkan dengan laju disolusi obat tunggal (Bekers, *et.al.*, 1991).

Dari hasil yang diperoleh, persen terdisolusi kompleks inklusi yang paling bagus adalah serbuk kompleks inklusi *co-grinding* 3 jam, hal ini disebabkan dengan adanya variasi waktu penggilingan simvastatin dimana semakin lama waktu penggilingan maka persen terdisolusi semakin meningkat. Dari hasil menunjukkan dengan pembentukan kompleks inklusi simvastatin –  $\beta$ -siklodekstrin terjadi peningkatan laju disolusi simvastatin yang signifikan dibandingkan dengan campuran fisik dan simvastatin tunggal. Dimana pada simvastatin tunggal pada menit ke-5 hanya terdisolusi sekitar 39,94%, campuran fisik 53,58% sedangkan, setelah dibentuk

kompleks inklusi persentase disolusi simvastatin pada menit ke-5 sudah terdisolusi sekitar 79,87%.

Peningkatan laju disolusi tersebut disebabkan obat terkompleks dalam suatu matriks yang berbentuk rongga dimana bagian dalam rongga bersifat hidrofobik dan bagian luar  $\beta$ -siklodekstrin bersifat hidrofilik. Kompleks inklusi suatu obat yang awalnya sukar larut dalam air akan menghasilkan suatu kompleks yang sifatnya hidrofil dari obat itu sendiri karena kompleks akan lebih mudah terbasahi dan obat juga melarut lebih cepat. Peningkatan kecepatan disolusi kompleks inklusi ini dapat disebabkan oleh adanya penurunan kristalinitas kompleks tersebut dari bentuk kristal menjadi bentuk amorf. Oleh karena adanya perbaikan dalam hal keterbasahan, peningkatan kelarutan, dispersi molekul dan luas permukaan yang lebih besar, maka hal inilah yang menjadi dasar peningkatan kecepatan disolusi molekul obat yang diinklusi siklodekstrin (Bekers, *et al.*, 1991).

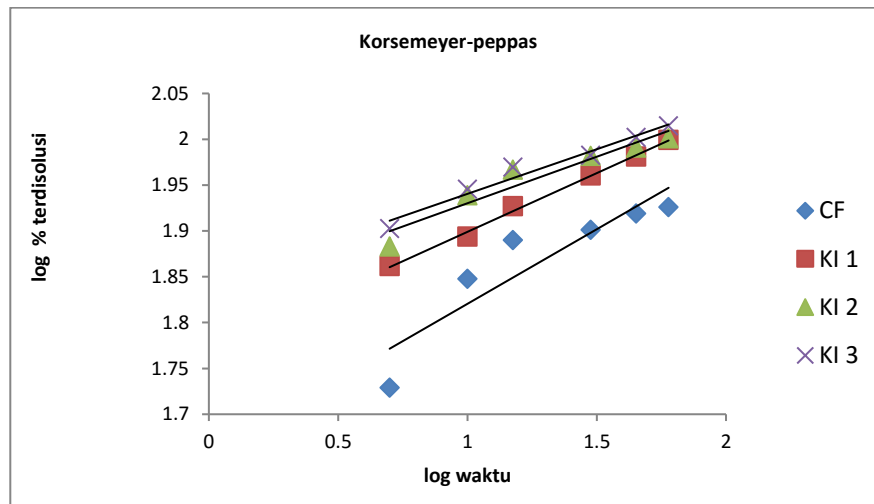
Dengan penambahan pengompleks  $\beta$ -siklodekstrin, zat yang memiliki masalah kelarutan dan laju disolusi, maka laju disolusinya akan lebih cepat dibandingkan laju disolusi obat tunggal sehingga dapat memperbaiki kecepatan absorpsi dan meningkatkan ketersediaan hayati obat (Loftsson & Brewster, 1996).

Hasil disolusi ini mengkonfirmasi hasil analisa FT-IR, difraksi sinar-X, SEM, DTA dan lain-lain. Selain itu reduksi kristalinitas juga berperan dalam peningkatan laju disolusi (Challa, *et al.*, 2005) sebagaimana terlihat pada hasil difraksi sinar-x. Jadi, peningkatan laju disolusi simvastatin setelah dibentuk kompleks inklusi dengan  $\beta$ -siklodekstrin selain karena masuknya bagian hidrofobik dari molekul simvastatin ke dalam rongga  $\beta$ -siklodekstrin juga disebabkan karena terjadinya reduksi kristalinitas simvastatin.

Selanjutnya, dilakukan penetapan model kinetika pelepasan obat pada

kompleks inklusi simvastatin –  $\beta$ -siklodekstrin dilakukan berdasarkan model kinetika orde 0, orde satu, Higuchi dan Korsemeyer-peppas. Dari keempat model kinetika tersebut, koefisien korelasi dari persamaan model kinetika korsemeyer-

peppas lah yang paling mendekati satu. Harga koefisien korelasi  $r$  dari campuran fisika, kompleks inklusi *co-grinding* 1 jam, 2 jam dan 3 jam secara berturut-turut adalah 0,9091; 0,9978; 0,9565 dan 0,9835.



**Gambar 6.** Kurva % terdisolusi dari campuran fisika dan kompleks inklusi simvastatin –  $\beta$ -siklodekstrin berdasarkan model kinetika Korsemeyer-peppas, log % terdisolusi terhadap log t.

Berdasarkan tinjauan dari aspek kinetika tersebut maka kinetika pelepasan obat pembentukan kompleks inklusi mengikuti model kinetika korsemeyer-peppas yang mengindikasikan mekanisme pelepasannya mengikuti hukum difusi Fick. Menurut Fick kecepatan disolusi dikontrol oleh kecepatan difusi dari membran yang sangat tipis dari larutan jenuh yang terbentuk seketika di sekitar partikel padat. Obat yang terlarut dalam larutan jenuh berdifusi kedalam pelarut dari daerah dengan konsentrasi obat tinggi ke daerah dengan konsentrasi obat yang rendah (Abdou, 1989).

#### Efisiensi disolusi

Efisiensi disolusi digunakan untuk membandingkan jumlah simvastatin yang terlarut dalam media disolusi dari

simvastatin tunggal, campuran fisik dan kompleks inklusi simvastatin  $\beta$ -siklodekstrin pada waktu yang sama (menit ke-60). Perhitungan rata-rata efisiensi disolusi Efisiensi disolusi adalah perbandingan antara luas daerah dibawah kurva disolusi pada waktu (t) dengan luas persegi empat pada waktu zat aktif terdisolusi mencapai 100%. Nilai efisiensi disolusi simvastatin murni diperoleh 65,50%, campuran fisika 74, 47%, kompleks inklusi *co-grinding* 1 jam 85,88%, kompleks inklusi *co-grinding* 2 jam 90,02% dan kompleks inklusi *co-grinding* 3 jam 91,58%. Dari data efisiensi disolusi memperlihatkan terjadi peningkatan nilai efisiensi disolusi simvastatin setelah pembentukan kompleks inklusi dibandingkan dengan campuran fisika dan simvastatin tunggal. dimana

kompleks inklusi *co-grinding* 3 jam memiliki nilai efisiensi disolusi paling tinggi.

### Analisa statistik

Analisis statistik dari efisiensi disolusi menggunakan uji ANOVA satu arah dengan program SPSS 17. Hasil perhitungan ANOVA menunjukkan bahwa nilai F hitung = 111,543 dengan Sig. = 0,000 (< 0,05), yang berarti  $H_0$  ditolak. Hal ini menunjukkan bahwa rata-rata efisiensi disolusi dari simvastatin, campuran fisik dan kompleks inklusi itu adalah berbeda nyata.

Hasil uji lanjut dengan uji Duncan Hasil menyatakan bahwa terdapat perbedaan efisiensi disolusi yang signifikan antara simvastatin tunggal, campuran fisik dan kompleks inklusi. Tapi, apabila dibandingkan antara efisiensi disolusi masing – masing *co-grinding* 1 jam, 2 jam dan 3 jam untuk kompleks inklusi *co-grinding* 2 jam dan 3 jam tidak terlalu berbeda secara signifikan.

### KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat diambil kesimpulan :

1. Pembentukan kompleks inklusi simvastatin –  $\beta$ -siklodekstrin yang dibuat dengan metoda *co-grinding* dapat meningkatkan laju disolusi simvastatin dibandingkan simvastatin tunggal.
2. Dengan semakin lamanya waktu penggilingan yang dilakukan, laju disolusi dan nilai efisiensi disolusi simvastatin semakin meningkat, nilai efisiensi disolusi yang terbaik ditunjukkan pada kompleks inklusi simvastatin –  $\beta$ -siklodekstrin *co-grinding* 3 jam.
3. Berdasarkan hasil karakterisasi kompleks inklusi simvastatin-  $\beta$ -siklodekstrin menggunakan FT-IR menunjukkan hilangnya sebagian puncak simvastatin dan pergeseran

puncak simvastatin sedangkan, karakterisasi dengan difraksi sinar-X terjadi penurunan intensitas puncak difraktogram yang tajam jika dibandingkan dengan simvastatin tunggal. karakterisasi menggunakan DTA menunjukkan telah terjadi interaksi fisika berupa pergeseran titik lebur simvastatin. Dari hasil karakterisasi tersebut menunjukkan telah terjadi pembentukan kompleks inklusi simvastatin dengan  $\beta$ -siklodekstrin yang dibuat dengan metode *co-grinding*.

### DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H. M. (1989). *Dissolution, Bioavailability And Bioequivalence*. Pennsylvania: Mark Publishing Company Easton.
- Bekers, O., Uitjtendaal, E. V., Beijnen, J. H., Bult, A., & Udenberg, W. J. M. (1991). Cyclodextrin in pharmaceutical field. *Drug Dev. Ind. Pharm*, 17, (11), 1503-1549.
- Challa, R., Ahuja, A., Ali, J., & Khar, R. K. (2005). Cyclodextrins in drug delivery: an updated review. *AAPS PharmSciTech*, 6, (2), E329-E357.
- Charumanee, S. (2004). Amorphization and Dissolution Studies of Acetaminophen -  $\beta$ -Cyclodextrin Inclusion Complexes. *CMU Journal*, 3, (1), 13-2.
- Chaudhary, A., Nagaich, U., Gulati, N., Sharma, V., K., & Khosa, R., L. (2012). Enhancement of solubilization and bioavailability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications: A recent review. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*, 2, (1), 32-6.
- Colombo., G. G., & Grasi, M. (2009). Drug mechanochemical activation. *Journal of*

- pharmaceutical sciences*, 98, (11), 3961-3986.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2009). *Suplemen I Farmakope Indonesia*. (Edisi IV), Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Frank, S. G. (1975). Inclusion compound. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 64, (10), 1585-1601.
- Ghorab, M. K., & Adeyeye, M., C. (2001). Enhancement of ibuprofen dissolution via wet granulation with  $\beta$ -cyclodextrin. *Pharm. Dev. Technol*, 6,(3), 303-312.
- Jug, M., Becirevic, L. M., & Cetina, C., B. (2005). Influence of Cyclodextrin Complexation on Piroxicam Gel Formulations, *Acta Pharm*, 55, (2), 223-236.
- Khaled, M. H, Ahmed, & Seham, S. E. (2013). Preparation and evaluation of orodispersible tablets containing hydroxylbutyl- $\beta$ -cyclodextrin-simvastatin solid dispersion. *Trop. J. Pharm. Res*, 12, (4), 469-476.
- Leuner, C., & Dressman, J. (2000). Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, 50, (2), 47-60.
- Loftsson, T., & Brewster, M. E. (1996). Pharmaceutical applications of  $\beta$ -siklodekstrin, drug solubilization and stabilization. *J Pharm Sci*, 85, (10), 1017-1024.
- Manca, M. L., Zaru, M., Ennas, G., Valenti, D., Sinico, C., Loy, G., & Fadda, A. M. (2005). Diclofenac- $\beta$ -Cyclodextrin Binary Systems : Physicochemical Characterization and In Vitro Dissolution and Diffusion Studies, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 6, (3), 464-472.
- Patil, J. S., Kadam D. V., Marapur, S. C., & Kamalapur, M. V. (2010). Inclusion Complex System; A Novel Technique To Improve The Solubility And Bioavailability Of Poorly Soluble Drugs: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 2, (2), 29-34.
- Prasad, T., Dipti J., & Gaud, R. S. (2011). Formulation and evaluation of extended release solid dispersions containing simvastatin. *Asian Journal Of Biomedical And Pharmaceutical Sciences*, 1, (3), 13 -19.
- Reddy, N., Reddy, A., Srinivasan, S., Kavitha, K., Kumar, R., & Singh, J. (2013). Review On: Better Solubility Enhancement Of Poorly Water Soluble Drugs. *Int.J.Inv.Pharm.Sci.*, 1, (4), 267-273.
- Shargel, L., & Yu, A. B. C. (2005). *Biofarmasetika dan farmakokinetika terapan*. (Edisi Penerjemah: Fasich. Surabaya: Universitas Airlangga Press