

Kompleks Inklusi Amlodipin Besilat- β -Siklodekstrin dengan Metoda Co-grinding

Addina Zafrul *, Auzal Halim, Afriza Mayariz, Maria Dona Octavia

Departemen Teknologi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang, 25147, Sumatera Barat, Indonesia

*E-mail: dina.zafrul@gmail.com

Abstrak

Kompleks inklusi amlodipin besilat- β -siklodekstrin dibuat dengan metode co-grinding dengan perbandingan mol 1:1. Karakterisasi menggunakan *Fourier Transformation Infra-red* (FTIR), *Scanning Electron Mikroskop* (SEM), *X-ray Diffraction* (XRD), dan uji disolusi. Hasil FTIR menunjukan bilangan gelombang yang sama karena interaksi fisika dari kedua komponen penyusun yang menunjukkan bahwa tidak terdapat interaksi kimia antara amlodipin besilat dan β -siklodekstrin. Pada analisa SEM, habit amlodipin besilate tunggal sudah berbeda dengan habit amlodipin besilat pada kompleks inklusi amlodipin besilat- β -siklodekstrin yang menunjukan adanya interaksi dengan metoda *co-grinding*. Difraksi Sinar-X menunjukkan penurunan intensitas puncak difraktogram yang sangat tajam dibandingkan dengan amlodipin besilat murni. Uji disolusi in vitro kompleks inklusi amlodipin besilat- β -siklodekstrin menunjukkan peningkatan laju disolusi yang signifikan dibandingkan amlodipin besilat- β -siklodekstrin campuran fisik dan amlodipin besilat murni. Hasil penelitian menunjukkan terbentuknya kompleks inklusi antara amlodipin besilat dan β -siklodekstrin dengan metode co-grinding.

Kata kunci: kompleks inklusi, amlodipin besilat, beta cyclodextrin, uji disolusi

Abstract

Characterization of amlodipin besilat- β -cyclodextrin complexes by co-grinding method had been studied (methanol as a solvent). Solid state amlodipin besilat- β -cyclodextrin inclusion complex was prepared by co-grinding method in 1:1 mol ratio. The physical mixture and inclusion complexes were characterization by Fourier Transformation Infra red (FTIR), scanning electron microscope (SEM), X-ray Diffraction (XRD), and dissolution studies. The FTIR results show same wave number due to the physical interaction of the two components, which shows that there is no chemical interaction between amlodipine besylate and β -cyclodextrin. SEM analysis, the habit of single amlodipine besylate was different from the habit of amlodipine besylate in the amlodipine besylate- β -cyclodextrin inclusion complex, indicating an interaction with the co-grinding method. X-ray Diffraction results showed decreasing in peak intensity diffractogram very sharp compared to pure amlodipin besilat. In vitro dissolution rate studie of amlodipin besilat, physical mixture and inclusion complexes. Amlodipin besilat- β -cyclodextrin inclusion complex showed the increasing dissolution rate significant compared to amlodipin besilat- β -cyclodextrin physical mixture and pure amlodipin besilat. The result showed the formation of inclusion complex between amlodipin besilat and β -cyclodextrin by co-grinding method.

Keywords: inclusion complex, amlodipin besilate, beta cyclodextrin, dissolution rate

PENDAHULUAN

Ketersediaan hayati suatu sediaan yang diberikan secara oral tergantung pada beberapa faktor diantaranya adalah laju disolusi, kelarutan, dan laju absorpsi dalam saluran cerna. Obat yang diberikan secara oral, akan dilarutkan dalam media berair di saluran cerna untuk diabsorpsi. Perbaikan

kelarutan dan kecepatan disolusi obat yang sukar larut merupakan langkah pertama untuk perbaikan ketersediaan hayati (Bekers *et al.*, 1991; Loftsson & Brewster., 1996).

Amlodipin besilat merupakan garam dari obat Amlodipin, Amlodipin besilat merupakan obat antihipertensi yang memiliki mekanisme kerja sebagai antagonis kalsium. Amlodipin besilat termasuk pada antagonis

kalsium golongan dihidropiridin (Dollery *et al.*, 1991). Amlodipin besilat merupakan serbuk putih sampai hampir putih, mudah larut dalam metanol, agak sukar larut dalam etanol, sukar larut dalam 2-propanol dan dalam air (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia., 2014).

Untuk meningkatkan kelarutan suatu obat yang sukar larut dalam air, dapat dikembangkan dengan metode kompleks inklusi. Kompleks inklusi dapat memperbaiki kecepatan disolusi, absorpsi, ketersediaan hayati, dan stabilitas kimia obat. Pada kompleks inklusi, molekul obat bertindak sebagai molekul *guest* yang terperangkap di dalam rongga siklodekstrin yang bersifat hidrofobik. Bagian luar siklodekstrin bersifat hidrofilik sehingga mudah larut dalam media air. Kompleks inklusi dibuat dengan metode evaporasi, kopresipitasi, *kneading*, *freeze drying*, dan metode penggilingan (*Co-grinding*) (Bekers *et al.*, 1991).

Co-grinding merupakan satu metode yang paling banyak digunakan untuk mengurangi ukuran partikel obat yang sukar larut dalam air dengan tujuan untuk meningkatkan laju disolusi dan ketersediaan hayati obat (Vogt *et al.*, 2008). Pada saat penggilingan, padatan kristal ini akan mengalami transformasi menjadi fase amorf dalam rantai-rantai polimer (Friedrich *et al.*, 2005). Jika dibandingkan dengan berbagai teknik peningkatan kelarutan lain, teknik *co-grinding* merupakan cara yang sederhana dan ramah lingkungan karena tidak menggunakan pelarut organik (Garg & Singh., 2009).

Siklodekstrin dapat digunakan untuk membentuk kompleks inklusi dengan berbagai molekul obat, digunakan terutama untuk memperbaiki disolusi dan bioavailabilitas untuk meningkatkan kelarutan dan meningkatkan stabilitas kimia dan fisika (Rowe *et al.*, 2006). Siklodekstrin merupakan senyawa oligosakarida siklis yang terdiri atas beberapa unit D-(+)-

glukopiranososa dengan ikatan α -1,4 glikosida. Siklodekstrin dihasilkan dari *bacillus macerans* pada medium yang mengandung pati/amilum yang dikonversi oleh enzim siklodekstrin glikosiltransferase (CGT-ase) pada pH netral (6.0-7.0). Enzim CGT-ase yang digunakan dapat diperoleh dari alam atau terbentuk secara genetik oleh mikroorganisme (Bekers *et al.*, 1991).

Siklodekstrin berbentuk seperti toroidal atau kerucut, memiliki struktur yang kaku dan rongga sentral, ukuran yang bervariasi sesuai dengan jenis siklodekstrin. Permukaan internal rongga hidrofobik dan luar adalah hidrofilik, hal ini disebabkan susunan gugus hidroksil dalam molekul. Hal ini memungkinkan siklodekstrin untuk mengakomodasi molekul *guest* di dalam rongga membentuk kompleks inklusi (Rowe *et al.*, 2006).

Berdasarkan hal di atas maka dilakukan penelitian untuk melihat karakterisasi dan peningkatan profil disolusi kompleks inklusi amlodipin besilat dengan β -Siklodekstrin yang dibuat dengan menggunakan metode *co-grinding*.

METODE

Alat dan bahan

Alat yang digunakan adalah : Ballmilling, Difraktometer sinar-X (X'pert PRO PAN analytical), alat uji disolusi (Copley Scientific NE4-COPD), Spektrofotometer UV-VIS (Shimadzu UV Mini-1240), Scanning Electron Microscopy (SEM) (Phenom world), Fourier Transformation Infra Red Spectrophotometer (Thermo Scientific), Optilab.

Bahan baku Amlodipin Besilat (PT Kimia Farma), β -Siklodekstrin (PT Signa Husada), Metanol P (Merck), Asam Klorida (Merck), Aquadest (PT Ikafarminda)

Prosedur Kerja

Pembuatan Kompleks Inklusi Amlodipin besilate - β -siklodekstrin

- Pembuatan serbuk campuran fisika

Campuran fisika amlodipin besilate dengan β -siklodekstrin dibuat dengan perbandingan 1:1 mol. Amlodipin besilate dengan β -siklodekstrin dicampur masing-masing dalam lumpang. Lalu keduanya dicampur dan dihomogenkan tanpa tekanan selama lebih kurang 30 menit, lalu disimpan pada desikator (Octavia *et al.*, 2022).

- Pembuatan Kompleks inklusi Amlodipin besilate- β -siklodekstrin

Amlodipin Besilate dan β -Siklodekstrin dicampur dengan perbandingan mol 1:1. Campuran ini kemudian digiling dengan alat ballmill. Waktu penggilingan divariasikan selama 1 jam dan 4 jam. Zat yang menempel pada dinding ballmill dan bola-bola penggiling dibersihkan sehingga didapatkan kompleks inklusi Amlodipin Besilate dengan β -Siklodekstrin. Kompleks inklusi yang terbentuk disimpan dalam desikator sebelum digunakan (Octavia *et al.*, 2022).

Karakterisasi Kompleks inklusi Amlodipin besilate- β -siklodekstrin

Analisa Spektrofotometer Inframerah

Uji dilakukan terhadap senyawa tunggal amlodipin besilate murni, β -siklodekstrin murni, campuran fisika, dan kompleks inklusi amlodipin besilate- β -siklodekstrin. Sekitar 1-2 mg serbuk sampel dicampur dengan 300-400mg KBr di dalam lumpang kemudian digerus hingga homogen lalu dipindahkan ke cetakan dan sampel tersebut kemudian dikempa ke dalam suatu cakram pada kondisi hampa udara dengan tekanan kurang lebih $7,5 \times 10^{-3}$ mmHg. Spektrum serapan direkam pada bilangan gelombang 400-4000 cm^{-1} . Analisis ini akan memperlihatkan spektrum yang menggambarkan gugus fungsional dari senyawa tunggal amlodipin besilate murni, β -siklodekstrin, campuran fisika, dan kompleks

inklusi amlodipin besilate- β -siklodekstrin (Watson., 2019; Octavia *et al.*, 2015a).

Analisa Scanning Electron Microscopy (SEM)

Sampel serbuk diletakan pada sampel holder aluminium dan dilapisi dengan emas dengan ketebalan 10 nm. Sampel kemudian diamati berbagai perbesaran alat SEM (Jeol, Japan). Voltase diatur pada 20 kV arus 12 mA. Analisis ini akan memperlihatkan morfologi bentuk partikel dari campuran fisika, senyawa tunggal Amlodipin Besilate, β -siklodekstrin dan kompleks inklusi yang terbentuk (Whalley & Langway., 1980; Octavia *et al.*, 2015b).

Analisa pola difraksi sinar X (XRD)

Analisis difraksi sinar-X serbuk sampel dilakukan pada suhu ruang dengan menggunakan difraktometer sinar-X (*Philips X'Pert Powder*). 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 dilakukan terhadap amlodipin besilate murni, β -siklodekstrin, campuran fisika, dan kompleks inklusi amlodipin besilate- β -siklodekstrin (Chiou & Riegelman, 1971; Octavia *et al.*, 2023).

Analisis Distribusi Ukuran Partikel

Mikroskop sebelum digunakan dikalibrasi terlebih dahulu dengan mikrometer pentas. Lalu sejumlah serbuk didispersikan dalam parafin cair dan ditetaskan pada gelas objek. Kemudian diletakkan di bawah mikroskop, amati ukuran partikel serbuk dan hitung jumlah partikelnya sebanyak 1000 partikel (Swarbrick & Boylan., 1991).

Uji Disolusi

Penentuan profil disolusi Amlodipin Besilat menggunakan alat disolusi tipe II dengan medium HCl 0,01 N sebanyak 900 mL dengan suhu diatur $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, dengan kecepatan 50 rpm. Sediaan kompleks inklusi ditimbang setara dengan 50 mg dimasukkan ke dalam wadah, lakukan sampling pada menit ke 5; 10; 15; 30; 45 dan 60 menit. Dan ukur serapan menggunakan spektrofotometer (Bharathi *et al.*, 2012; Makmur *et al.*, 2018)

Analisis Data

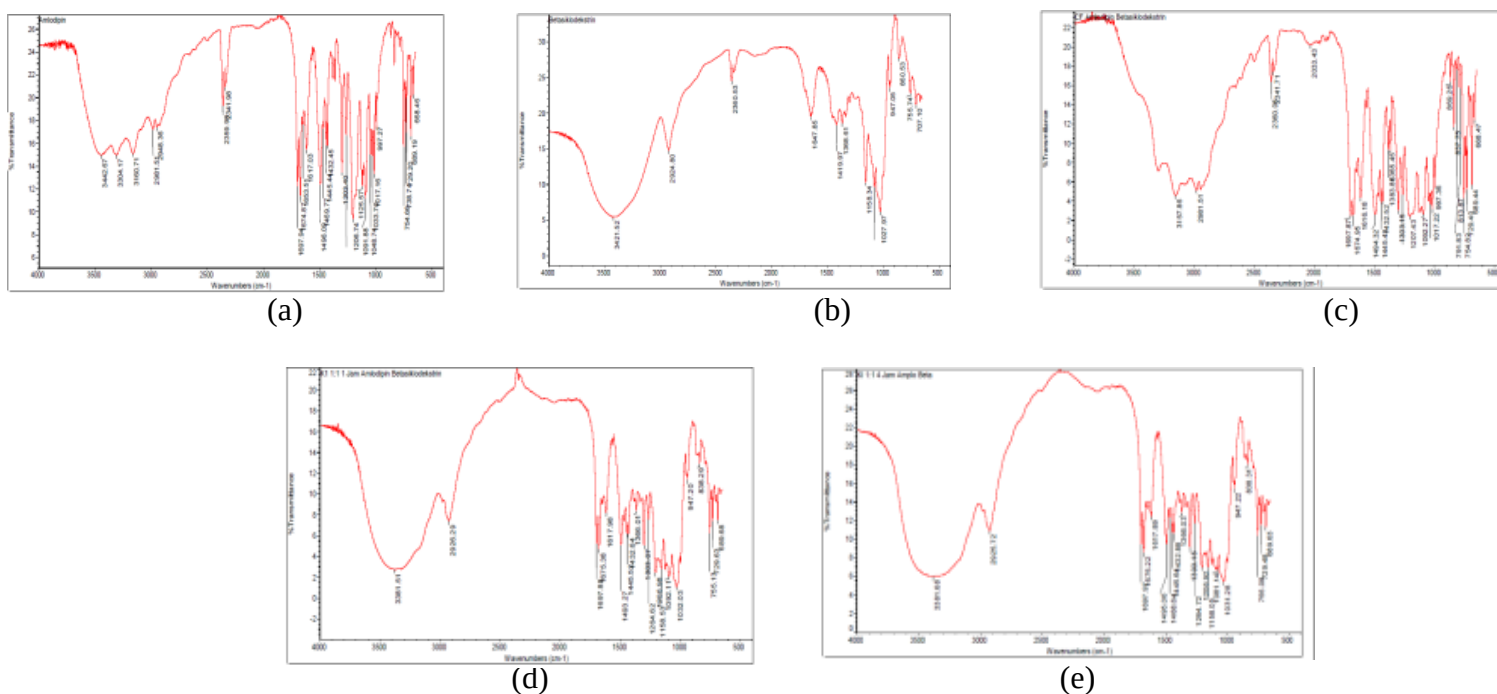
Data yang diperoleh diolah secara statistik. Analisis yang dilakukan yaitu menggunakan uji ANOVA satu arah.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Evaluasi Kokristal

Pada Gambar 1a Menunjukkan spektrum inframerah Amlodipin besilat, terlihat adanya

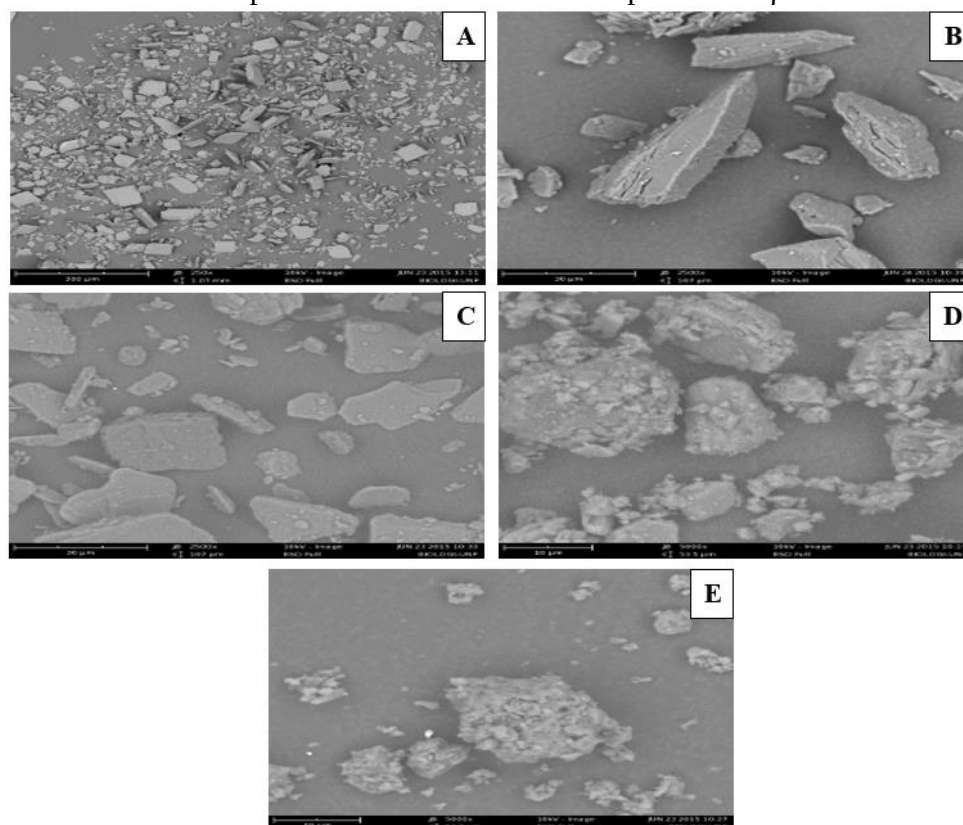
gugus fungsi N-H, C-O dan C=C. Spektrum FT-IR β -siklodekstrin (Gambar 1b) menunjukkan puncak yang lebar. menunjukkan adanya gugus fungsi O-H, puncak lain C-H dan C-O (Makmur *et al.*, 2018). Pada campuran fisik (Gambar 1c) menunjukkan adanya gugus fungsi dari amlodipin besilat, juga terdapat puncak yang menunjukkan adanya gugus fungsi β -siklodekstrin, sedangkan pada kompleks inklusi (Gambar 1d dan 1e) menunjukkan adanya gugus fungsi dari β -siklodekstrin yang lebih dominan adanya puncak yang lebar pada bilangan gelombang $3381,68\text{cm}^{-1}$. Puncak-puncak yang muncul identik dengan gugus fungsi yang dimiliki β -siklodekstrin, hanya saja terjadi sedikit pergeseran bilangan gelombang karena interaksi fisika dari kedua komponen penyusun yang menunjukkan bahwa tidak terdapat interaksi kimia antara amlodipin besilat dan β -siklodekstrin.



Gambar 1. (a) Amlodipin besilat, (b) β -Sikodekstrin, (c) Campuran Fisika, (d) Kompleks inklusi 1 jam, (e) Kompleks inklusi 4 jam

Pada analisis SEM, terlihat di Gambar 2. menunjukkan permukaan kompleks inklusi amlodipin besilat- β -siklodekstrin dengan metode Co-grinding perbesaran 2500 kali terlihat secara jelas bahwa, hasil SEM ini sekaligus menunjukkan bahwa terjadi interaksi fisika antara amlodipin besilat dan

β -siklodekstrin melalui tehnik kompleks inklusi dengan metoda co-grinding yang dapat mempengaruhi morfologi kristal masing-masing zat. Dimana habit amlodipin besilat tunggal sudah berbeda dengan habit amlodipin besilat pada kompleks inklusi amlodipin besilat- β -siklodekstrin.



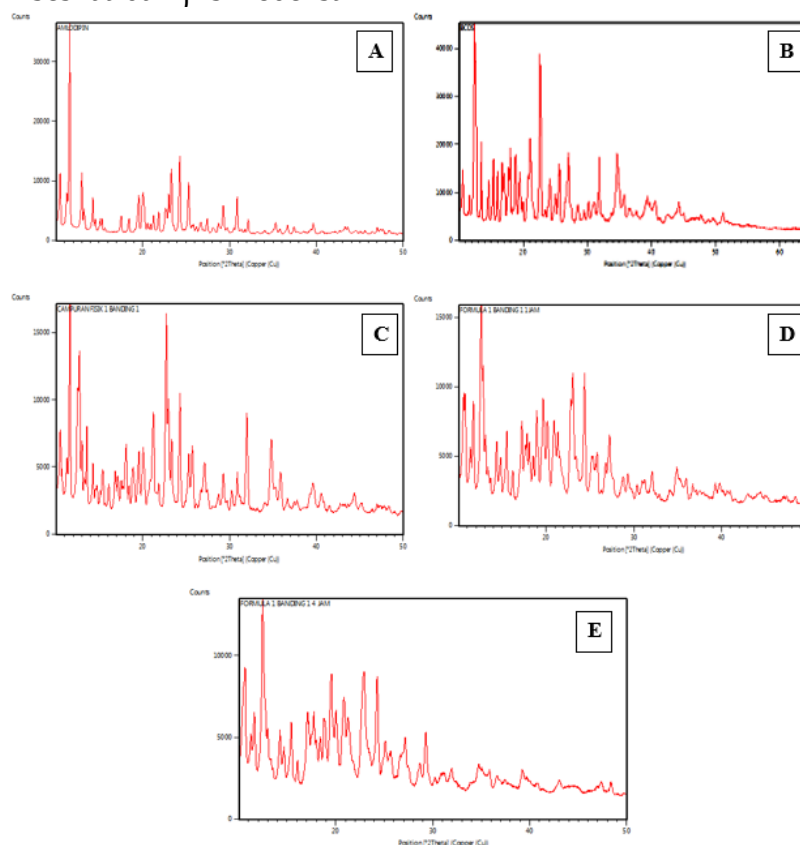
Gambar 2. (A) Amlodipin besilat, (B) β -siklodekstrin, (C) campuran fisika, (D) kompleks inklusi 1jam, (E) kompleks inklusi 4 jam

Analisis difraksi sinar-X merupakan metode yang handal untuk karakterisasi interaksi padatan antara dua komponen padat, apakah terbentuk fase kristalin baru atau tidak. Jika terbentuk fase kristalin baru dari hasil interaksi antar kedua komponen maka akan teramati secara nyata dari difraktogram sinar-X yang berbeda dari campuran fisika kedua komponen. Hasil difraksi sinar X terlihat pada Gambar 3. Fase padat amlodipin besilat dan β -siklodekstrin menunjukkan

derajat kristalinitas yang tinggi yang dikarakterisasi oleh puncak-puncak interferensi khas pada pola difraksi sinar-X serbuk. Amlodipin besilat memiliki interferensi khas pada $2\theta = 11,65$, sedangkan β -siklodekstrin pada $2\theta = 12$; $22,7$ dan $29,4$ (Makmur *et al.*, 2018). Difraktogram sinar-X campuran fisika, merupakan super imposisi antara kedua komponen pembentuknya. Difraktogram sinar-X padatan hasil interaksi antara

amlodipin besilat dan β -siklodekstrin memiliki pola difraksi yang berbeda dengan campuran fisika, amlodipin besilat dan β -siklodekstrin, dimana muncul puncak-puncak kristal baru pada amlodipin besilat yang terlihat pada $2\theta = 11,62$. Hal ini mengindikasikan bahwa kompleks inklusi antara amlodipin besilat dan β -siklodekstrin

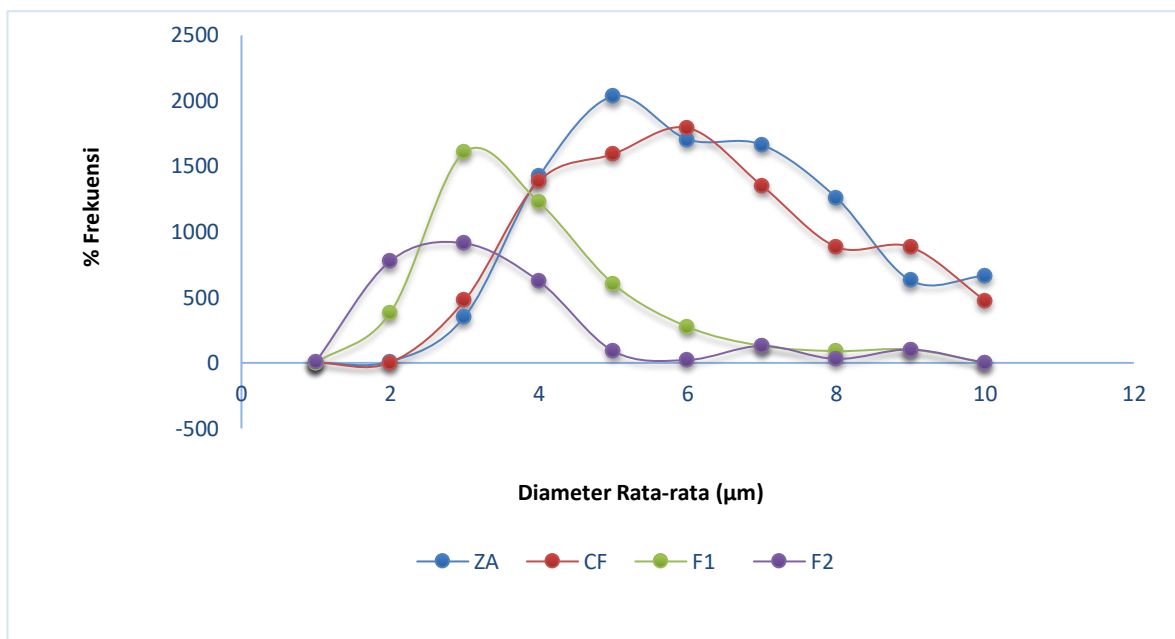
menghasilkan fase kristalin baru (senyawa molekular). Perubahan ukuran dan struktur kristal mengubah karakteristik termodinamika dan luas permukaan kristal sehingga dapat menyebabkan perubahan profil disolusi dan farmakokinetika dari bahan aktif (Challa *et al.*, 2005)



Gambar 3. Difraktogram X-RD (A) Amlodipin besilat, (B) β -siklodekstrin, (C) campuran fisika, (D) kompleks inklusi 1 jam, (E) kompleks inklusi 4 jam

Hasil analisa ukuran partikel terlihat pada Gambar 4. Hasil menunjukkan bahwa serbuk kompleks inklusi memiliki ukuran partikel yang kecil dibandingkan dengan campuran fisika. Akan tetapi, campuran fisika memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan Amlodipin Besilat murni. Hal ini disebabkan karena

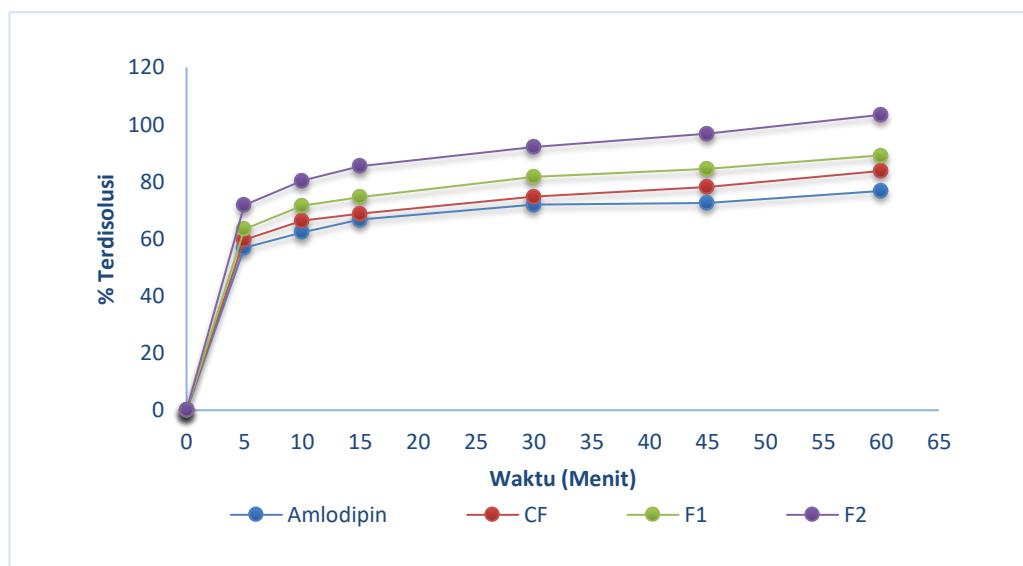
Amlodipin Besilat dan β -siklodekstrin dalam pembuatan serbuk kompleks inklusi terhomogen secara molekular kemudian mengalami penggabungan dan membentuk ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan pembuatan campuran fisika.



Gambar 4. Distribusi Ukuran Partikel. (Za) Zat Aktif, (CF) Campuran Fisik, (F1) Komplek inklusi 1 jam dan (F2) Komplek inklusi 4 jam

Hasil disolusi (Gambar 5) menunjukkan pembentukan kompleks inklusi amlodipin besilat- β -siklodekstrin terjadi peningkatan laju disolusi amlodipin besilat yang signifikan dibandingkan dengan campuran fisik dan amlodipin besilat tunggal. Disolusi amlodipin besilat tunggal pada menit ke-5 hanya terdisolusi sekitar 56,80 %, campuran fisik 59,63 % sedangkan, setelah dibentuk kompleks inklusi persentase disolusi amlodipin besilat pada menit ke-5 sudah terdisolusi sekitar 63,4861 dan 71,74 %. Peningkatan laju disolusi tersebut disebabkan obat terkompleks dalam suatu matriks yang berbentuk rongga dimana bagian dalam

rongga bersifat hidrofobik dan bagian luar β -siklodekstrin bersifat hidrofilik. Peningkatan kecepatan disolusi kompleks inklusi ini dapat disebabkan oleh adanya penurunan kristalinitas kompleks tersebut dari bentuk kristal menjadi bentuk amorf (Bekers *et al.*, 1991).



Gambar 5. Uji Disolusi. (CF) Campuran Fisik, (F1) Kompleks inklusi 1 jam dan (F2) kompleks inklusi 4 jam

Analisis Data

Hasil analisa uji disolusi amlodipin besilat murni, campuran fisika, dan kompleks inklusi 1 jam dan kompleks inklusi 4 jam diolah secara statistik menggunakan ANOVA satu arah (*one way anova*) pada program SPSS 17. Hasil uji ANOVA satu arah memberikan nilai p ($<0,05$), menunjukkan bahwa rata-rata disolusi dari masing-masing sampel memberikan hasil yang berbeda secara nyata. Hasil uji lanjut Duncan menunjukkan bahwa amlodipin besilat murni, campuran fisika, serta kompleks inklusi 1 jam dan kompleks inklusi 4 jam memiliki perbedaan disolusi yang signifikan.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa kompleks inklusi amlodipin besilat- β -siklodekstrin menggunakan metode co-grinding dapat

meningkatkan kelarutan dari amlodipin besilat. Dengan semakin lamanya waktu penggilingan yang dilakukan, laju disolusi Amlodipin Besilat akan semakin meningkat.

DAFTAR RUJUKAN

- Bekers, O., Ujutendaal, E.V., Beijnen, J.H., Bult, A., Udenberg, W.J.M., (1991), Cyclodextrin in Pharmaceutical Field, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 17 (11), 1503-1549.
- Bharathi, A. Ramakrishna, K. Sowjanya & Deepti, K. S., (2012). Formulation Development and In-Vitro Evaluation Of Orally Disintegrating Tablet Of Amlodipin Besilate Besylate. *International Journal Of Research Pharmacy and chemistry*. 2231-2781.
- Challa, R., Ahuja, A., Ali, J., & Khar, R. K. (2005) Cyclodextrin in drug delivery: an updated review. *AAPS PharmSciTech*, 6. (2), E329-E357.
- Chiou, W.L., & Riegelman, S., (1971). *Pharmaceutical Applications of solid*



- Dispersion Sysrym. *J Pharm Sci*, 60(9), 1281-1302.
- Dollery, S. C (1991). *Therapeutic Drugs, Volume 1*. London: The Pharmaceutical Press.
- Friedrich, H., Nada, A., Boidmeir, R. (2005). Solid State and Dissolution Rate Characterization of co-ground mixture of Nifedipine and Hydrophilic Carriers, *Drug Dev. Ind Pharm*, 31, 719-728.
- Garg, H., & Singh, S., (2009). Solid State Interaction of Raloxifene HCL with Different Hydrophilic Carriers During Co-grinding and its Effect on Dissolution Rate, *Drug Dev, Ind Pharm*, 35, 445-470.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Farmakope Indonesia* (Edisi V). Jakarta.
- Lofsson, T., & Brewster, M.E., (1996). Pharmaceutical Applications of cyclodextrins. Drug Solubilization and Stabilization, *J Pharm Sci*. 85, (10), 1017-1024.
- Makmur, I., Halim, A., Oktavia, M. D., & Angraeni, H. (2018). Kompleks Inklusi Amlodipin Besilat- β -siklodekstrin Dengan Metode Kneading. *Jurnal Farmasi Higea*, 10(1), 68-82.
- Octavia, M.D., Andini, F., Wahyuni, R., (2022). Characterization and Dissolution Rate Studies of HYdrochlorotiazide Cyclodextrin Inclusion Complex Using Co-Grinding Technique, *INTERNATIONAL JOURNAL OF RESEARCH PUBLICATIONS AND REVIEW*, 3(12), 1915-1919
- Octavia, M., D., Halim, A., & Zaini., E. (2015a). Karakterisasi Komplek Inklusi Simvastatin-Betasiklodekstrin yang dibuat dengan Metode kneading. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 7(3), 149-156
- Chiou, W.L., & Riegelman, S., (1971). Pharmacetical Applications of solid Dispersion Sysrym. *J Pharm Sci*, 60(9), 1281-1302
- Octavia, M., D., Halim., A., & Zaini., E. (2015b). Preparation of Simvastatin-Cyclodextrin inclusion complexes using co-evaporation technique, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(2), 740-747
- Octavia, M., D., Hasmiwati, H., Revilla., G.,, Zaini., E. (2023). Multicomponent Crystals of Piperin-Nicotinic Acid: The Physicochemical and Dissolution Rate Properties. *Trop J Nat Prod Res*; 7(8):3701-3705
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J & Quinn, M.E. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, fifth edition. Washington: Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association.
- Swarbrick, J., & Boylan, J.C. (1991). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. (Volume 5). New York and Bassel: Marcell Dekker Inc.
- Vogt, M., Kunath, K., Dressman, J.B. (2008) Co-grinding enhances the oral bioavailability of EMD 57033, a poorly watersoluble drug in dogs. *Eur K. Pharm Biopharm*, 68, 338-45.
- Watson, D.G. (2009). *Analisis Farmasi*. (Edisi 2). Penerjemah: Winny R. Syarif. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Whalley, W.B., & Langway, C.C. (1980). A Scanning Electron Microscope Examination of Subglacial Quartz Grains from Camp Century Core. *Journal of Glaciology*, Vol 25, No.91.