

Peningkatan Laju Disolusi Trimetoprim dengan Teknik *Co-Grinding* Menggunakan Polimer Polivinilpirolidon K-30

(Enhanced Dissolution Rate of Trimethoprim by Co-grinding Technique with Polyvinylpyrrolidone K-30 Polymer)

AUZAL HALIM*, SYUKRAN HAMDENI, ERIZAL ZAINI

Laboratorium Teknologi Solida, Fakultas Farmasi Universitas Andalas,
Kampus Limau Manis, Padang, Sumatera Barat, Indonesia, 25168.

Diterima 9 Oktober 2012 , Disetujui 6 Desember 2013

Abstrak: Telah dilakukan peningkatan laju disolusi trimetoprim (TMP) sebagai model zat aktif yang sukar larut air dengan teknik penggilingan bersama (*co-grinding*) dengan polimer hidrofilik polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) menggunakan alat penggiling bola. Serbuk penggilingan bersama dibuat dengan perbandingan bahan obat dan polimer 1:1, 1:3 dan 1:5. Karakterisasi sifat padatan serbuk hasil penggilingan bersama dan campuran fisika dilakukan dengan analisis difraksi sinar-X serbuk, analisis termal DTA, mikrofoto SEM dan spektroskopi FT-IR. Laju disolusi ditentukan dengan metode alat tipe I USP. Hasil analisis difraksi sinar-X serbuk menunjukkan bahwa serbuk hasil penggilingan bersama TMP-PVP K-30 mengalami penurunan derajat kristalinitas. Analisis DTA menunjukkan pergeseran puncak endotermik TMP secara bermakna. Analisis difraksi sinar-X dan DTA menunjukkan perubahan fase kristalin TMP menjadi bentuk amorf akibat penggilingan bersama dengan polimer PVP K-30. Analisis spektroskopi FT-IR, menunjukkan tidak terjadi interaksi kimiawi dalam campuran hasil penggilingan. Hasil laju disolusi memperlihatkan secara jelas bahwa serbuk hasil penggilingan bersama TMP-PVP K-30 mengalami peningkatan laju disolusi secara bermakna dibandingkan dengan TMP murni dan campuran fisika. Secara umum, laju disolusi TMP hasil penggilingan bersama meningkat dengan semakin besar perbandingan jumlah PVP K-30.

Kata kunci: trimetoprim, polivinilpirolidon K-30, *co-grinding*, laju disolusi.

Abstract: Improvement of the dissolution rate of trimethoprim (TMP) as a model for a poorly water-soluble drug by solid state co-grinding technique with hydrophilic polymer polyvinylpyrrolidone K-30 (PVP K-30) using ball milling apparatus have been investigated. The ratios of drug to hydrophilic polymer were 1:1, 1:3 and 1:5. The solid state interaction of co-ground and physical mixture were characterized by powder X-ray diffraction, thermal DTA, SEM and FT-IR spectroscopy analysis. The dissolution studies were carried out in USP type I apparatus. The result of powder X-ray diffraction analysis showed that the co-grinding of TMP with PVP K-30 decreased the drug's crystallinity. The endothermic peak of TMP of co-ground products shifted to lower temperature and peak intensity decreased significantly. Powder X-ray diffraction and DTA analysis indicated transformation of crystalline state of TMP to amorphous form by co-grinding with PVP K-30. FT-IR Spectra indicated that no chemical interaction between TMP and PVP K-30 in the co-grounds. Significant enhancement in dissolution rates were observed with the co-ground products of TMP and PVP K-30 as compared to the intact TMP and its physical mixture. In general, the dissolution rates of TMP in the co-grounds were enhanced as the polymer ratio increased.

Key words: trimethoprim, polyvinylpyrrolidone K-30, co-grinding, dissolution rate.

* Penulis korespondensi, Hp. 081363434899, 081395029297
e-mail: auzalhalim@yahoo.co.id, erizal_faua@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

KELARUTAN merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air (*poorly soluble drugs*) seringkali menunjukkan ketersediaan hayati rendah dan kecepatan disolusi merupakan tahap penentu (*rate limiting step*) pada proses absorpsi obat^(1,2,3).

Berbagai metode untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi senyawa obat telah banyak dilakukan antara lain dengan metode mikronisasi, pembuatan dispersi padat, pembentukan *prodrugs*, kompleks inklusi obat dengan pembawa dan modifikasi senyawa menjadi bentuk garam dan solvat^(4,5). Salah satu metode menarik dan sederhana yang baru-baru ini dikembangkan untuk meningkatkan laju pelarutan dan ketersediaan hayati obat yang sukar larut, adalah teknik penggilingan bersama (*co-grinding*) dengan polimer yang mudah larut air.

Co-grinding senyawa obat yang sukar larut air dengan berbagai polimer akan meningkatkan efek solubilisasi dan ketersediaan hayati, karena modifikasi sifat padatan senyawa obat. Pada saat penggilingan, padatan kristalin akan mengalami transformasi menjadi fase amorf dalam rantai-rantai polimer^(6,7). Jika dibandingkan dengan berbagai teknik peningkatan kelarutan lain, teknik *co-grinding* merupakan cara yang sederhana dan ramah lingkungan karena tidak memerlukan pelarut organik⁽⁸⁾.

Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan laju pelarutan obat yang sukar larut dalam air melalui teknik *co-grinding* dengan polimer mudah larut air polivinilpirolidon K-30 dan karakterisasi sifat padatan trimetoprim hasil penggilingan bersama dengan polimer polivinilpirolidon. Dalam penelitian ini digunakan trimetoprim sebagai model obat yang sukar larut air, merupakan senyawa sintetik antibakteri spektrum luas yang bekerja menghambat enzim reduktase dihidrofolat. Sedangkan polimer yang mudah larut air digunakan polivinilpirolidon K-30 yang bersifat *inert*, dan mempunyai toksisitas yang rendah. Studi terdahulu melaporkan peningkatan kelarutan dan pelarutan trimetoprim melalui pembentukan kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin dan sistem eutektik sederhana dengan nikotinamida^(9,10).

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Bahan yang digunakan trimetoprim (Shou guang Fukang Pharm Co. Ltd) No. batch 200703342, polivinilpirolidon K-30 (Merck, Germany), pelarut metanol, air suling, kertas Whatman, dan lain-lain.

Alat. Alat penggiling bola (*ball milling apparatus*), difraktometer sinar-X serbuk (PANalytical, Netherland), alat analisa termal DTA (Mettler), mikroskop elektron (Jeol Japan), spektrofotometer FT-IR, spektrofotometri UV-Vis (Shimadzu, Japan), alat uji disolusi (Hanson SR08), pH meter, timbangan analitik dan alat laboratorium lain.

METODE. Pembuatan campuran *co-ground*. Sejumlah trimetoprim dan polivinilpirolidon K-30 dalam perbandingan berat 1:1, 1:3 dan 1:5 digiling secara bersama menggunakan *ball mill apparatus* dengan kecepatan 120 putaran per menit selama 120 menit. Setiap 30 menit penggilingan, bahan yang melekat pada dinding wadah penggiling dilepaskan dengan spatula agar proses penggilingan berlangsung dengan sempurna.

Pembuatan campuran fisika. Campuran fisika trimetoprim dan polivinilpirolidon pada perbandingan berat 1:1, dibuat dengan cara mencampur kedua bahan dalam mortar dan pestel secara ringan selama 30 menit.

Analisis mikroskopik dengan SEM. Serbuk trimetoprim, polivinilpirolidon dan campuran *co-ground* diamati habit dan morfologi kristal dengan *scanning electron microscope* (SEM). Sampel serbuk dilapisi dengan serbuk Au. Kemudian disinari dengan berkas elektron.

Analisis pola difraksi sinar X. Penetapan pola difraksi sinar X serbuk kokristal dilakukan dengan menggunakan difraktometer. Kondisi pengukuran sebagai berikut, sumber Cu K α , voltase 45 kV, arus 25 mA dan kecepatan *scanning* 0,05° per detik.

Analisis termal DTA. Analisis dilakukan menggunakan alat DTA. Suhu pemanasan 20 °C sampai 250 °C, dengan kecepatan pemanasan 10 °C per menit.

Analisis spektroskopi FT-IR. Pembuatan spektrum infra merah serbuk trimetoprim, polivinilpirolidon dan campuran *co-ground* dilakukan dengan mendispersikan sampel pada pelet KBr yang dikempa dengan tekanan tinggi. Kemudian diukur persen transmitan dari bilangan gelombang 400 cm⁻¹–4000 cm⁻¹.

Penetapan profil disolusi trimetoprim. Penetapan disolusi serbuk trimetoprim murni dan trimetoprim hasil *co-ground* dengan polivinilpirolidon dilakukan dengan menggunakan alat tipe I, medium asam klorida 0,1 N sebanyak 900 mL, kecepatan putaran 100 rpm serta suhu 37±0,5°C. Sampel diambil setelah 5, 10, 20, 30, 45 dan 60 menit. Setiap pemipetan diganti dengan sebanyak medium yang diambil pada suhu yang sama sehingga volume medium disolusi tetap. Masing-masing larutan yang dipipet diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang serapan maksimumnya. Konsentrasi trimetoprim terdisolusi dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Beberapa senyawa obat yang dikembangkan baru-baru ini menunjukkan kelarutan yang rendah dalam air. Peningkatan laju disolusi senyawa obat yang sukar larut air merupakan pendekatan yang sangat tepat untuk memperbaiki absorpsi senyawa obat tersebut dalam saluran pencernaan⁽¹¹⁾.

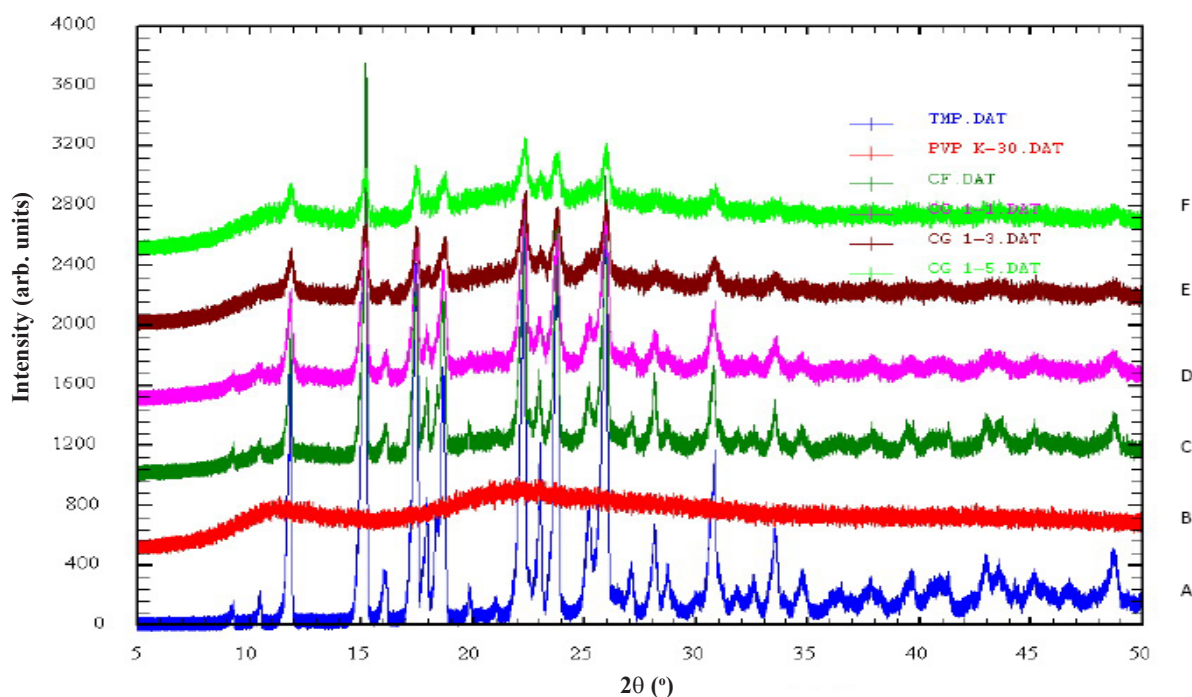
Penggilingan (*grinding*) secara luas digunakan untuk mengurangi ukuran partikel senyawa obat padat yang sukar larut, yang bertujuan untuk meningkatkan laju disolusi dan berikutnya juga meningkatkan ketersediaan hayati. Teknik penggilingan merupakan cara sederhana, ekonomis dan mudah untuk dilakukan, namun ada keterbatasannya juga yaitu pertikel-pertikel halus (*fine*) hasil penggilingan mudah membentuk agregat dan proses penggilingan dapat menyebabkan hal-hal yang tidak diinginkan seperti peningkatan tekanan elektrostatis, perubahan bentuk kristal (*polymorphic transformation*) serta peningkatan reaktivitas dalam keadaan padat⁽¹²⁾.

Permasalahan di atas dapat diatasi dengan cara penggilingan senyawa obat padat bersama eksipien yang sesuai seperti polimer hidrofilik, sehingga efisiensi proses penggilingan dapat ditingkatkan secara bermakna. Beberapa penelitian terdahulu telah melaporkan pengaruh dari penggilingan bersama (*co-grinding*) antara senyawa obat padat yang sukar larut dengan beberapa polimer seperti povidon, gelatin, PEG dan siklodekstrin terhadap laju disolusi dan ketersediaan

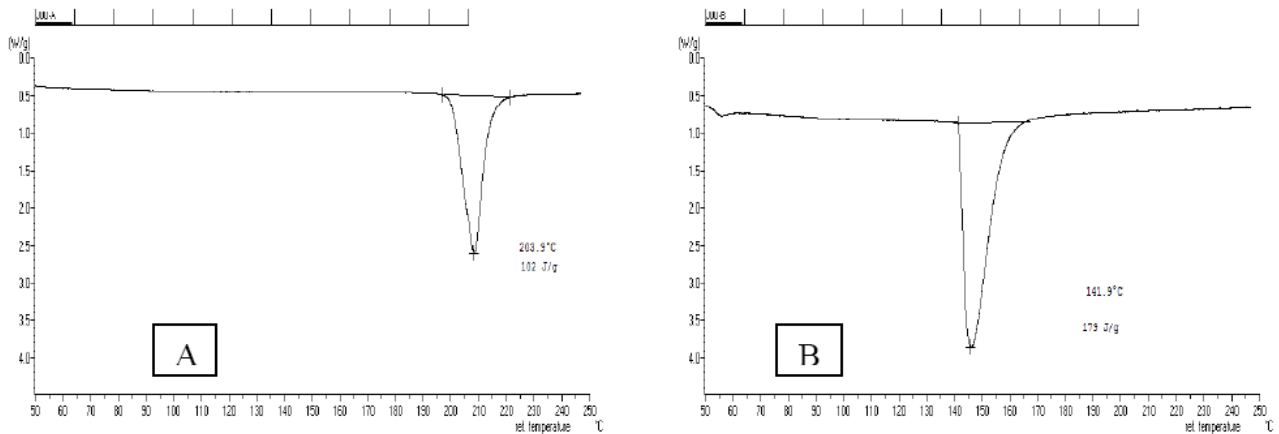
hayati padatan kristalin obat^(7,11).

Dalam penelitian ini, trimetoprim digunakan sebagai model senyawa obat padat yang sukar larut dan polivinilpirolidon K-30 sebagai polimer hidrofilik dan dievaluasi pengaruh proses penggilingan bersama dengan polimer terhadap sifat padatan kristalin senyawa trimetoprim serta pengaruhnya terhadap laju disolusi serbuk senyawa obat trimetoprim.

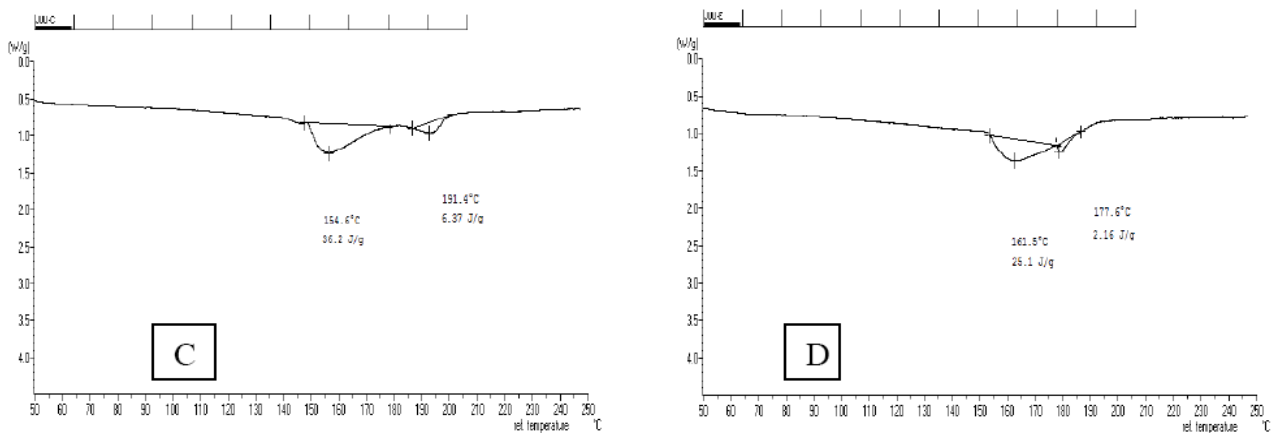
Difraksi sinar-X serbuk merupakan metode yang handal untuk karakterisasi interaksi padatan antara dua komponen padat (*solid state interaction*), untuk menentukan padatan TMP berada dalam keadaan kristalin atau amorf. Gambar 1A adalah difraktogram padatan TMP dalam keadaan padatan kristalin yang ditunjukkan oleh puncak-puncak difraksi yang tajam dan khas pada $2\theta = 11,7; 15; 17,3; 18,6; 22,2; 23,8; 25,7;$ dan $30,8$. Sedangkan PVP K-30 merupakan polimer hidrofilik yang bersifat amorf, terlihat dari difraktogram pada Gambar 1B. Campuran fisika TMP-PVP K-30 (1:1 b/b) menunjukkan derajat kristalinitas padatan TMP yang masih tinggi (Gambar 1C). Difraktogram sinar-X padatan hasil penggilingan bersama TMP dan PVP K-30 dalam berbagai perbandingan 1:1, 1:3 dan 1:5 b/b menunjukkan penurunan intensitas puncak-puncak difraksi TMP secara bermakna. Hal ini mengindikasikan padatan kristalin TMP mengalami penurunan derajat kristalinitas yang cukup signifikan setelah digiling bersama polimer hidrofilik PVP K-30. Semakin banyak proporsi PVP K-30 dalam campuran maka penurunan derajat kristalinitas juga semakin besar.



Gambar 1. Difraktogram sinar-X serbuk A) Trimetoprim, B) PVP K-30, C) Campuran fisika TMP-PVP K-30 (1:1), D) Penggilingan bersama TMP-PVP K-30 (1:1), E) Penggilingan bersama TMP-PVP K-30 (1:3), F) Penggilingan bersama TMP-PVP K-30 (1:5).



Gambar 2. A.Termogram DTA Trimetoprim (TMP); B. Polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30)



Gambar 3. C.Termogram DTA Campuran Fisika TMP dan PVP K-30 (1:1); D.Padatan hasil penggilingan bersama TMP-PVP K-30 (1:3).

Analisis termal DTA juga merupakan instrumen analitik yang sangat bermanfaat dalam karakterisasi interaksi keadaan padat antara dua atau lebih material. Analisis termal DTA digunakan untuk mengevaluasi perubahan-perubahan sifat termodinamik yang terjadi pada saat materi diberikan energi panas, berupa rekristalisasi, peleburan, desolvasi atau transformasi fase padat, yang ditunjukkan oleh puncak endotermik atau eksotermik pada termogram DTA. Hasil analisis termal DTA disajikan pada Gambar 2 sampai Gambar 5. Termogram TMP menunjukkan puncak endotermik tunggal pada 203,9 °C yang merupakan titik lebur dari TMP. PVP K-30 menunjukkan puncak endotermik yang agak lebar pada 141,9 °C yang merupakan temperatur transisi gelas (T_g) polimer PVP, karena polimer yang bersifat amorf atau semikristalin seringkali menunjukkan keadaan transisi gelas jika dipanaskan.

Pada sampel campuran fisika terjadi pergeseran puncak endotermik TMP ke temperatur yang lebih rendah 191,4 °C dengan intensitas puncak endotermik yang secara bermakna menurun. Sedangkan termogram setelah hasil penggilingan bersama TMP dan PVP K-30 pergeseran puncak endotermik TMP semakin

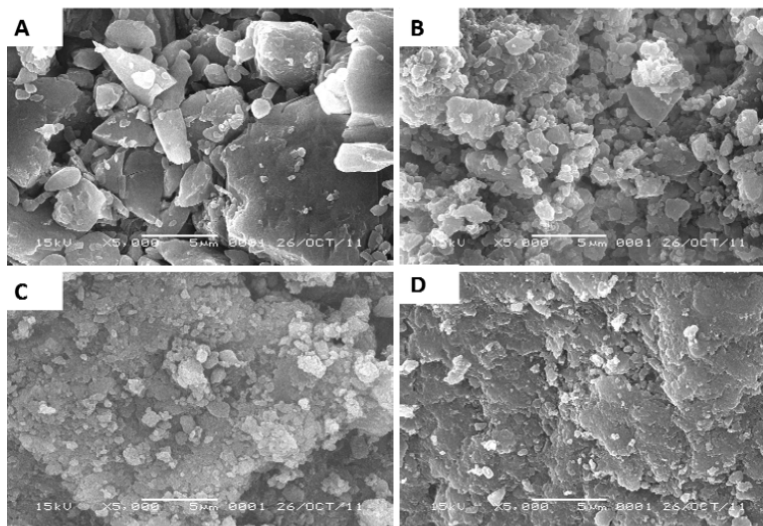
besar yaitu pada temperatur 177 °C. Hal ini secara jelas menunjukkan bahwa terjadi interaksi fisika antara padatan TMP dan PVP K-30 setelah digiling bersama dengan *ball milling* selama 120 menit. Sebagian besar dari padatan kristalin TMP mengalami transformasi menjadi fase amorf yang terdispersi dalam rantai-rantai polimer PVP K-30.

Gambar 4 menunjukkan analisis mikrofoto SEM. Pada campuran fisika TMP-PVP K-30 secara jelas terlihat dua tipe morfologi partikel, partikel rectangular dengan sisi-sisi yang tajam merupakan partikel TMP dan partikel berbentuk bundar merupakan PVP K-30. Gambar 4B-D, menunjukkan morfologi partikel hasil penggilingan bersama antara TMP dan PVP K-30. Bentuk awal dari masing-masing partikel obat dan polimer tidak terlihat lagi terutama pada perbandingan TMP-PVP K-30 yang lebih besar (1:3 dan 1:5). Bagian-bagian bidang tajam dari partikel TMP tidak terlihat lagi, yang mengindikasikan penurunan derajat kristalinitas pada hasil penggilingan bersama. Pada Gambar 4 juga terlihat secara jelas bahwa padatan amorf TMP terdispersi secara homogen dalam ukuran partikel halus pada pembawa polimer hidrofilik PVP K-30. Penurunan

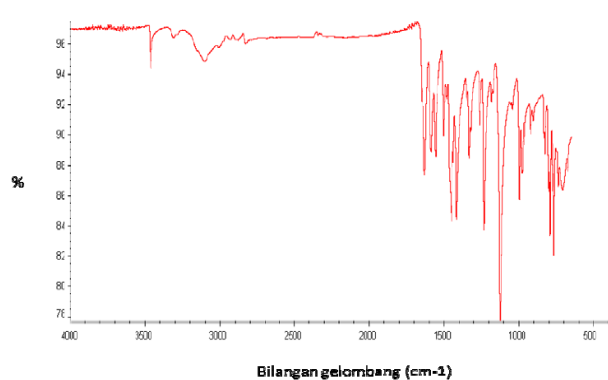
derajat kristalinitas ini juga telah diperkuat dengan analisis difraksi sinar-X serbuk dan analisis termal DTA.

Studi spektroskopi FT-IR menunjukkan tidak terjadi perubahan signifikan spectrum padatan hasil penggilingan bersama TMP-PVP K-30 dibandingkan dengan TMP murni dan campuran fisika TMP-PVP K-30. Dispersi material TMP ke dalam polimer PVP

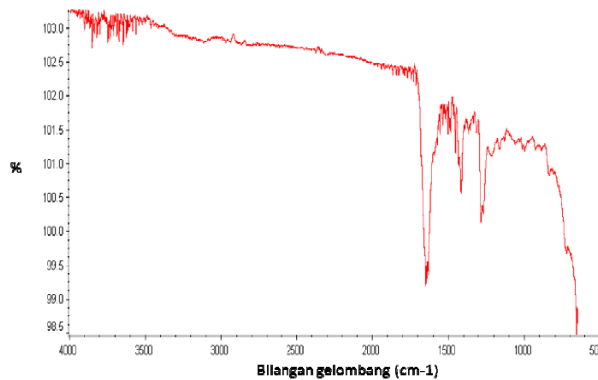
K-30 tidak merubah posisi-posisi gugus fungsinya. Pergeseran bilangan gelombang transmitan TMP juga tidak terjadi terutama pada daerah sidik jari (1200 cm^{-1} - 400 cm^{-1}), yang mengindikasikan tidak terjadi interaksi kimiawi yang bermakna antara TMP dan PVP K-30 dalam campuran (Gambar 5 sampai Gambar 8).



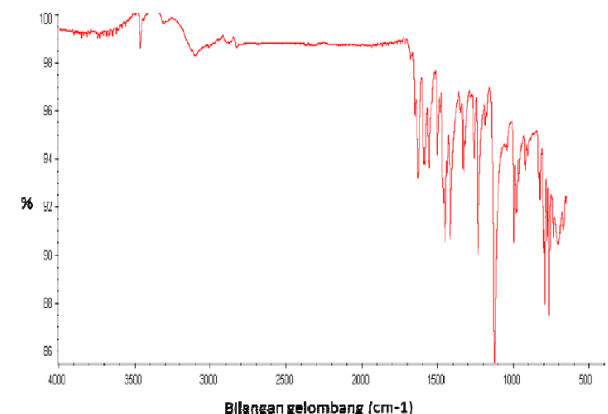
Gambar 4. Mikrofoto SEM serbuk A) campuran fisika TMP-PVP K-30, B) penggilingan bersama TMP-PVP K-30 (1:1), C) penggilingan bersama TMP-PVP K-30 (1:3) dan D) penggilingan bersama TMP-PVP K-30 (1:5) (Perbesaran 5000 x).



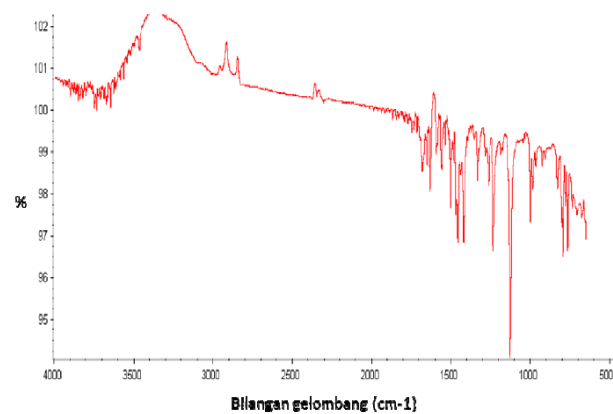
Gambar 5. Spektrum FT-IR trimetoprim.



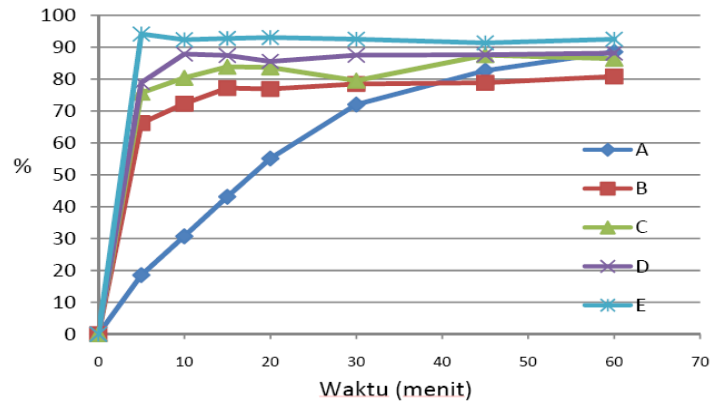
Gambar 6. Spektrum FT-IR polivinilpirolidon K-30



Gambar 7. Spektrum FT-IR campuran fisika TMP-PVP K-30 (1:1).



Gambar 8. Spektrum FT-IR serbuk hasil penggilingan bersama TMP-PVP K-30 (1:3).



Gambar 9. Profil disolusi (A) TMP, (B) CF TMP-PVP K-30 (1:1) (C) serbuk hasil penggilingan bersama TMP-PVP K-30 (1:1), (D) penggilingan bersama TMP-PVP K-30 (1:3) dan (E) penggilingan bersama TMP-PVP K-30 (1:5).

Secara umum serbuk hasil penggilingan bersama antara TMP dan PVP K-30, menunjukkan peningkatan laju disolusi secara bermakna (Gambar 9), dibandingkan dengan TMP murni dan campuran fisika. Pada menit ke-10, serbuk hasil penggilingan bersama telah terdisolusi lebih dari 80%, sedangkan TMP murni hanya terdisolusi 30,7%. Terlihat secara jelas bahwa proses penggilingan bersama dengan polimer PVP K-30 sangat efektif meningkatkan laju disolusi bahan aktif yang sukar larut. Mekanisme yang berperan dalam peningkatan laju TMP adalah terjadinya penurunan derajat kristalinitas TMP dalam polimer. Bentuk amorf material farmasi lebih mudah larut dibandingkan bentuk kristalinya. Selain itu, terjadinya pengurangan ukuran partikel bahan aktif ikut berkontribusi dalam peningkatan laju disolusi serta peningkatan daya keterbasahan material oleh polimer PVP K-30 yang bersifat hidrofilik.

SIMPULAN

Penggilingan bersama trimetoprim dengan polimer hidrofilik PVP K-30 secara bermakna meningkatkan laju disolusi serbuk trimetoprim. Selain itu penggilingan bersama juga menurunkan derajat kristalinitas fase padat trimetoprim.

DAFTAR PUSTAKA

1. Racz I. Drug formulation. New York: John Wiley and Sons; 1989. 323-6.
2. Shargel L, Yu A. Applied Biopharmaceutics and pharmacokinetics. 3rd edition. Norwalk Connecticut: Appleton & Lange; 1993. 136-8.
3. Leuner C, Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000.50:47-60.
4. Chiou WL, Riegelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersion system. *J Pharm Sci.* 1971.60(9):1281-302.
5. Abdou HM. Dissolution, bioavailability and bioequivalence. Easton Pennsylvania: Mack Publishing Company; 1989. 11.
6. Sugimoto M, Okayagi T, Narisawa S, Koida Y, Nakajima K. Improvement of dissolution characteristics and bioavailability of poorly water soluble drugs by novel co-grinding method using water soluble polymer. *Int J Pharm* 1998. 160: 11-9.
7. Friedrich H, Nada A, Bodmeir R. Solid state and dissolution rate characterization of co-ground mixture of nifedipine and hydrophilic carriers. *Drug Dev Ind Pharm.* 2005.31:719-28.
8. Garg A, Singh S. Solid state interaction of raloxifene HCl with different hydrophilic carriers during co-grinding and its effect on dissolution rate. *Drug Dev Ind Pharm.* 2009.35:455-70.
9. Li N, Zhang Y-H, Wu Y-N, Xiong X-L, Zhang YH. Inclusion complex of trimethoprim with β -cyclodextrin. *J Pharm and Bio Anal.* 2005.39:824-9.
10. Zaini E, Halim A, Soewandhi SN, Setyawan D. Peningkatan laju pelarutan trimetoprim melalui metode kokristalisasi dengan nikotinamida. *Jurnal Farmasi Indonesia.* 2011.5(4):205-12.
11. Chono S, Takeda E, Seki T, Morimoto K. Enhancement of the dissolution rate and gastrointestinal absorption of pranlukast as a model of poorly water soluble drug by grinding with gelatin. *Int J Pharm.* 2008.347:71-8.
12. Mura P, Faucci MT, Maestrelli S, Furlanetto, Pinzauti S. Characterization of physicochemical properties of naproxen systems with amorphous-cyclodextrin-epichlorohydrin polymers. *J Pharm and Bio Anal.* 2002.29:1015-24.