

Karakterisasi Rekrystalit Antalgin–Fenilbutason dengan Pelarut Aseton sebagai Suatu Sistem Interaksi Fisika

ILMA NUGRAHANI*, SLAMET IBRAHIM, SUNDANI NURONO SOEWANDHI,
SUKMADAJA ASYARIE

Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung

Diterima 12 Januari 2007, Disetujui 12 Maret 2007

Abstract: Recrystallization with acetone of antalgyne, phenylbutazone, and the mixture of binary system has been characterized. The aim of this research was looking for thermodynamic and x-ray diffraction characteristic of re-crystallite to compare with raw material characteristics. The result used to confirm validity of cool contact methods to identify physical interaction of antalgin-phenylbutazone that has been developed in the preliminary research. Recrystallites characterized by DSC and powder-XRD shows the polymorphism cases, but the co-recrystallite of binary system show the peritectic physical interaction, similar with the physical interaction of the raw material binary system before recrystallization. Principally, the results of this investigation prove that cool contact methods by acetone could be used for identify physical interaction of antalgin-phenylbutazone.

Keywords: antalgyne, phenylbutazone, recrystallization, acetone, polymorphism, solvatomorphisms, peritectic

PENDAHULUAN

Berdasar bentuk diagram fase campuran sistem dua komponen, interaksi fisika dapat digolongkan menjadi sistem interaksi fisika eutektikum, peritektikum, dan senyawa molekular. Sistem eutektikum menunjukkan satu titik lebur bersama, sistem peritektikum menunjukkan beberapa titik lebur bersama, sedangkan sistem senyawa molekular menunjukkan dua titik eutektikum dalam perbandingan molar yang tetap $AmBn^{(1,2,3)}$. Sistem campuran eutektikum tidak mengubah struktur kristal namun mengubah ukuran kristal menjadi lebih halus, sedangkan campuran peritektikum dan senyawa molekular mengubah struktur kristal. Pada karakterisasi dengan XRD dapat terlihat bahwa difraktogram sistem 2 komponen eutektikum akan memunculkan seluruh puncak difraksi dari kedua komponen, pada sistem peritektikum beberapa puncak dari salah satu atau kedua komponen hilang, sedangkan pada senyawa molekular akan timbul puncak-puncak baru yang menunjukkan terjadinya bangunan struktur fisika yang baru. Perubahan ukuran dan/atau struktur kristal mengubah karakteristik termodinamika dan luas permukaan kristal sehingga dapat menyebabkan

perubahan profil disolusi dan farmakokinetika dari bahan aktif.

Pada pembuatan sediaan tablet antalgin-fenilbutason dijumpai kesulitan saat pencetakan tablet karena massa tablet melengket dan tablet yang dihasilkan menunjukkan variabilitas yang tinggi secara farmakoteknik seperti kekerasan, warna, dan homogenitas sediaan tablet yang dihasilkan. Dalam penelitian sebelumnya telah dilakukan deteksi interaksi fisika yang terjadi antara antalgin-fenilbutason menggunakan metode kontak dingin dengan pelarut aseton. Konfirmasi dengan data DSC dan XRD terhadap campuran bahan baku membuktikan bahwa antalgin-fenilbutason mengalami interaksi fisika jenis peritektikum^(4,5).

Penelitian ini bertujuan mendalami karakteristik hasil isolasi sistem interaksi fisika antalgin-fenilbutason. Seperti yang telah dipaparkan pada hasil penelitian sebelumnya, aseton merupakan pelarut pilihan untuk pengamatan metode kontak dingin antalgin-fenilbutason karena kristal yang ditunjukkan bersifat stabil dan teramati di bawah mikroskop polarisasi dengan jelas⁽⁴⁾. Konfirmasi dengan DSC dan XRD pada penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa hasil interaksi dapat teramati jelas pada perbandingan molar antalgin : fenilbutason = 7:3. Untuk menguji kelayakan metode kontak dingin, pada percobaan ini dilakukan rekrystalisasi bahan baku campuran dua komponen dengan per-

* Penulis untuk korespondensi, Hp. 08129027310,
e-mail: ilma_nugrahani@yahoo.com

bandingan molar 7:3 dalam jumlah yang memadai untuk dapat dikarakterisasi dengan DSC dan XRD - serbuk.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Antalgin (batch no.C01W0508713, eks Nantong General Pharma Factory, China), fenilbutason (batch no.05040801, Wuhan Grand Pharm. Group Co. Ltd., China) dari PT Medifarma, Surabaya), aseton p.a.

Timbangan miligram (Mettler M3, Lab. Farmasetika ITB), erlenmeyer, magnetik *stirrer*, penangas, minievaporator (Lab. Farmasetika ITB), cawan penguap, chamber, oven, DSC (Perkin Elmer, PT Tempo Scan Pacific, Cikarang), XRD (Minifex 96012A26, LIPI, Bandung).

METODE. Bahan baku antalgin murni, fenilbutason murni, dan campuran antalgin – fenilbutason dalam perbandingan molar 7 : 3 dilarutkan di

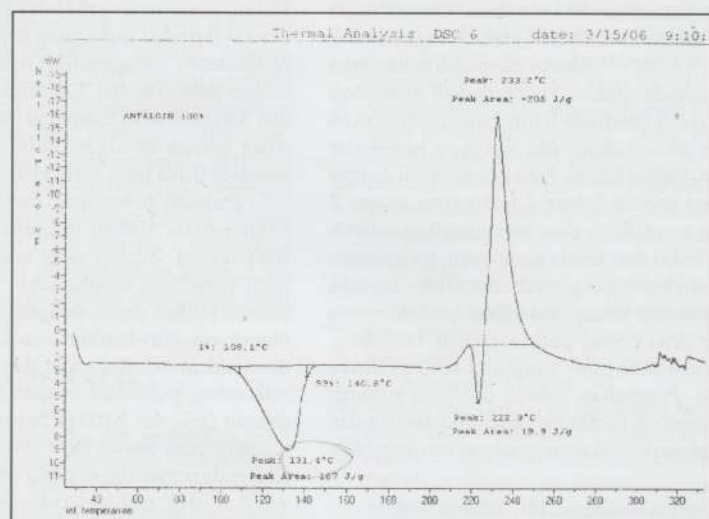
dalam aseton dengan bantuan magnetik stirrer pada suhu 40°C. Larutan direkristalisasi menggunakan minievaporator pada tekanan rendah dan suhu 40°C hingga aseton menguap seluruhnya. Kristal yang terbentuk pada dinding labu evaporator dikumpulkan di dalam cawan penguap dan disimpan di dalam oven suhu 40°C selama 2 jam. Kristal disimpan di dalam chamber berisi silikon dengan tekanan rendah selama 24 jam. Kristal-kristal tersebut dianalisis dengan DSC dan XRD.

HASIL DAN PEMBAHASAN

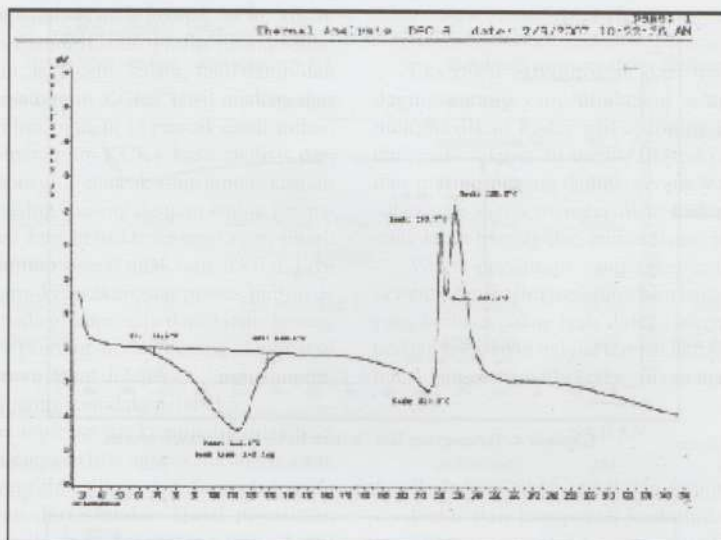
Pada penelitian sebelumnya digambarkan bahwa metode kontak dingin untuk deteksi awal terjadinya interaksi fisika antalgin-fenilbutason dapat dilakukan dengan mengamati proses ko-rekristalisasi dari larutan bahan baku di dalam aseton. Di dalam percobaan berikut dilakukan isolasi sistem interaksi dengan cara merekristalisasi bahan baku antalgin,

Tabel 1. Suhu transisi bahan baku dan rekristalit aseton antalgin

No	Bahan baku antalgin			Rekristalit aseton antalgin		
	Jenis kurva	Suhu °C	Keterangan	Jenis kurva	Suhu °C	Keterangan
1	Endotermik	131,4	Anhidratasi	Endotermik	111,6	Anhidratasi
2	-	-	-	Endotermik	218,8	Modif. III lebur
3	Endotermik	219,5	Modif. II→I	Eksotermik	220,7	Modif II →I
4	Endotermik	222,9	Modif. I lebur	Endotermik	223,4	Modif I lebur
5	Eksotermik	233,2	Oksidasi	Eksotermik	228,5	Oksidasi



Gambar 1. Termogram DSC bahan baku antalgin murni.

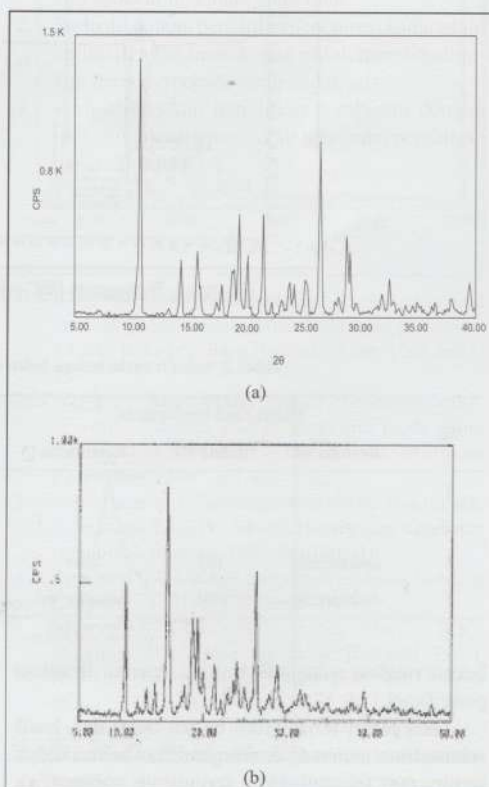


Gambar 2. Termogram DSC rekristalit antalgin dari aseton.

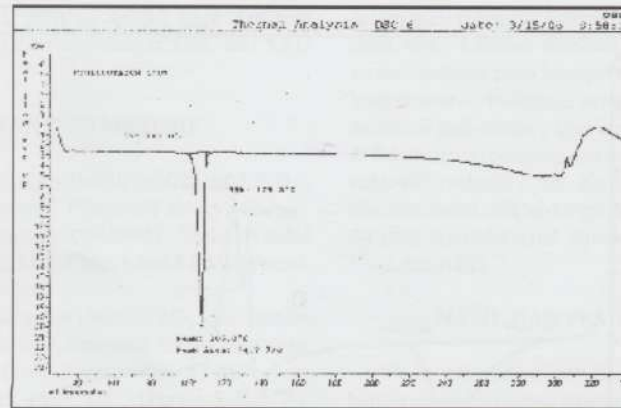
fenilbutason, dan campurannya dengan pelarut aseton dalam jumlah yang memadai untuk dikarakterisasi. Hasil rekristalisasi selanjutnya dianalisis dengan DSC untuk mendapatkan gambaran profil termal dan identifikasi jenis interaksi serta dikarakterisasi dengan XRD untuk mengamati kemungkinan perubahan struktur kristal hasil interaksi. Hasil karakterisasi rekristalit dibandingkan dengan karakteristik bahan baku awal dan campuran fisiknya.

Termogram bahan baku awal antalgin dan hasil rekristalisasinya di dalam aseton ditunjukkan pada Gambar 1 dan 2.

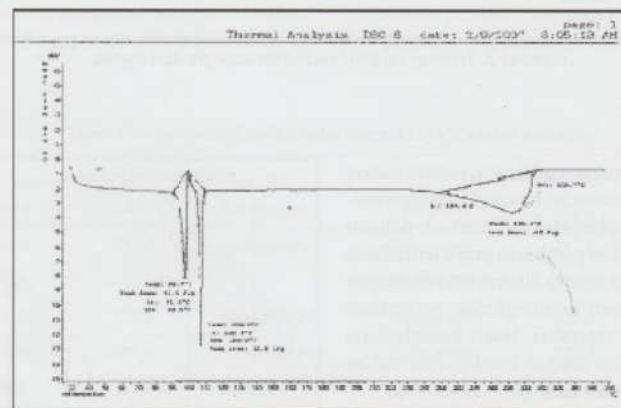
Termogram DSC rekristalit antalgin menunjukkan pola yang relatif berbeda dibandingkan dengan termogram bahan baku asalnya sebelum direkristalisasi dengan aseton. Puncak endotermik pertama yang menunjukkan proses anhidrasi antalgin, pada bahan baku berada pada suhu 131,4°C sedangkan puncak endotermik antalgin hasil rekristalisasi terjadi pada suhu 111,6°C dengan luas kurva yang lebih kecil, hal ini menunjukkan bahwa jumlah air kristal pada hasil rekristalisasi lebih sedikit dibandingkan bahan bakunya. Puncak berikutnya dari termogram bahan baku antalgin adalah puncak eksotermik pertama pada suhu 218°C diikuti puncak endotermik ke dua pada suhu 222,9°C dan selanjutnya puncak eksotermik ke dua pada suhu 233,2°C. Sedangkan pada hasil rekristalisasi ditunjukkan puncak endotermik kedua pada suhu 218,8°C diikuti dua puncak eksotermik pada suhu 220,7 dan 228,5°C.



Gambar 3. Difraktogram XRD antalgin bahan baku (a) dan rekristalit dalam aseton (b).



Gambar 4. Termogram DSC bahan baku fenilbutason murni.



Gambar 5. Termogram DSC rekristalit fenilbutason dari aseton.

Tabel 2. Suhu transisi bahan baku dan rekristalit aseton fenilbutason

No	Bahan baku fenilbutason			Rekristalit aseton fenilbutason		
	Jenis kurva	Suhu (°C)	Keterangan	Jenis kurva	Suhu (°C)	Keterangan
1	-	-	-	endotermik	96,7	polimorf 1 lebur
2	-	-	-	eksotermik	100	terbentuk polimorf 2
3	endotermik	105	lebur	endotermik	106,7	polimorf 2 lebur
4	endotermik	300	dekomposisi	endotermik	300	dekomposisi

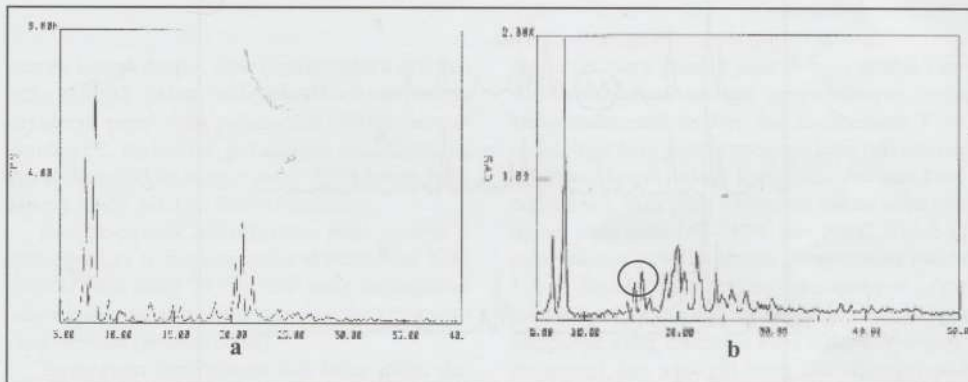
Secara ringkas, suhu-suhu transisi tersebut disajikan pada Tabel 1.

Dari profil termogram bahan baku dan hasil rekristalisasi aseton diperoleh gambaran bahwa kedua termogram menunjukkan terjadinya polimorfisa dari antalgin. Secara garis besar, ditinjau dari profil termalnya, ada dua jenis polimorfisme ya-

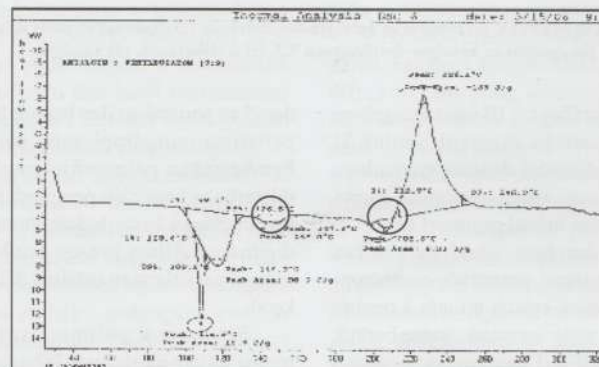
itu entantiotropi dan monotropi. Enantiotropi adalah polimorfisme yang didahului dengan peristiwa melebur yang diikuti dengan pembentukan polimorfisa, sedangkan monotropi didahului dengan peleburan polimorf modifikasi II (lebih tidak stabil) diikuti dengan pembentukan polimorf modifikasi I. Dari bentuk termogramnya, diperkirakan antalgin

Tabel 3. Suhu transisi bahan baku dan rekristalit aseton campuran antalgin : fenilbutason = 7:3.

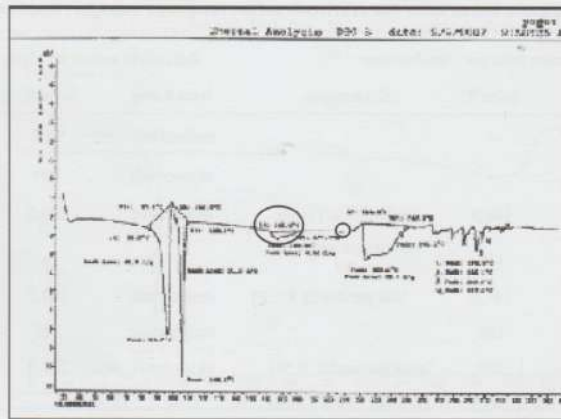
No	Bahan baku antalgin : fenilbutason = 7:3			Rekristalit aseton antalgin : fenilbutason = 7:3		
	Jenis kurva	Suhu °C	Keterangan	Jenis kurva	Suhu °C	Keterangan
1	-	-	-	endotermik	95,7	fenilbutason modif. II lebur
2	-	-	-	eksotermik	100	fenilb. modif. II → I
3	endotermik	106,9	fenilbutason I lebur	endotermik	105,2	fenilbutason modif. I lebur
4	endotermik	116	anhidrasasi antalgin →?	-	-	-
5	endotermik	147,0	titik peritektik I	endotermik	162,5	titik peritektik I
6	endotermik	198	-	endotermik	208	titik peritektikum II
7	eksotermik	200	antalgin modif. II → I	eksotermik	221,4	antalgin modif. II → I
8	eksotermik	205,5	antalgin modif. I lebur	-	-	-
9	endotermik	226	oksidasi	endotermik	223	antalgin modif. I → lebur → oksidasi



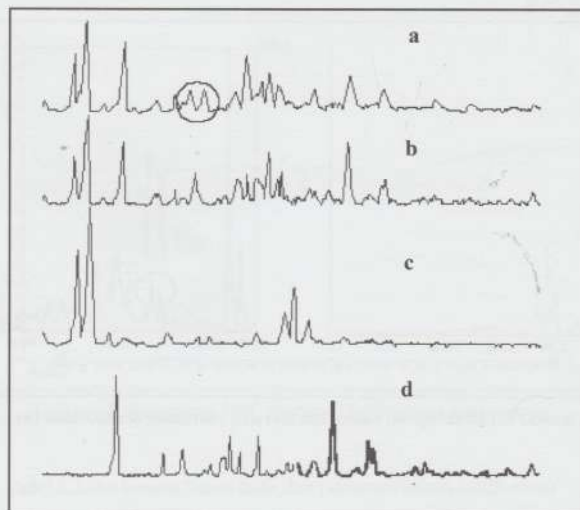
Gambar 6. Difraktogram bahan baku(a) dan rekristalit fenilbutason (b).



Gambar 7. Termogram DSC antalgin – fenilbutason 7:3.



Gambar 8. Termogram DSC antalgin – fenilbutason 7:3.

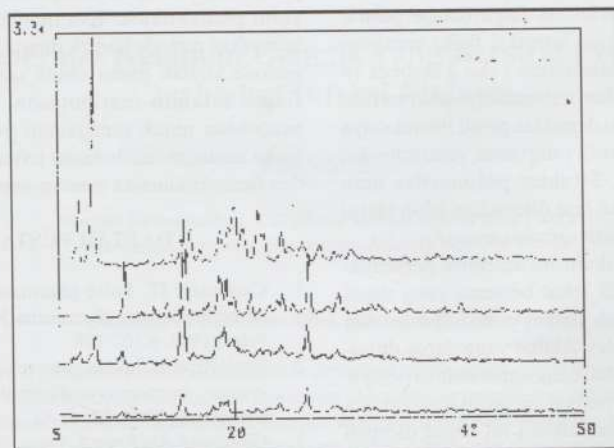


Gambar 9. Difraktogram bahan baku (a) campuran antalgin-fenilbutason 7:3 dipanaskan pada suhu 114°C selama 1 jam, (b) campuran antalgin-fenilbutason 7:3, (c) fenilbutason, (d) antalgin.

rekristalit adalah polimorf bentuk III yang mengalami polimorfisme enantiotropi menjadi bentuk II sebelum teroksidasi, ditandai dengan munculnya kurva endotermik leburan yang mengawali kurva eksotermik pembentukan kristal polimorf bentuk I. Sedangkan antalgin bahan baku adalah polimorfisa bentuk II yang mengalami peristiwa monotropi menjadi bentuk I. Artinya, sejauh ini ada 3 bentuk polimorfisa antalgin yang teramati, yaitu bentuk III, II, dan I. Urutan III-II-I menunjukkan urutan kestabilan termodinamika ketiga bentuk polimorfisa. Modifikasi dari bentuk III ke bentuk II merupakan peristiwa enantiotropi yang bersifat reversibel, se-

dangkan perubahan dari bentuk II ke bentuk I adalah peristiwa monotropi yang bersifat irreversibel. Pembentukan polimorfisa antalgin modifikasi III dilatarbelakangi oleh pengaruh pelarut aseton yang kemungkinan besar bukan merupakan pelaut yang digunakan dalam proses pembuatan bahan baku mengingat kelarutan antalgin di dalam aseton sangat kecil.

Fenomena polimorfisasi antalgin dapat menjelaskan peristiwa leburan tak dapat balik menjadi kristal lagi yang teramati pada peleburan antalgin yang menjadikannya tak dapat teliti dengan metode kontak panas. Dalam pengamatan dengan



Gambar 10. Difraktogram rekristalit aseton dari (a) fenilbutason, (b) antalgin, (c) campuran antalgin-fenilbutason 7:3.

metode kontak dingin, diperkirakan bahwa oksidasi yang tampak dalam wilayah IV menunjukkan terjadinya perubahan polimorfisa diikuti dengan oksidasi^(4,5). Perbedaan polimorfisa modifikasi III dan II ditunjukkan dengan hasil XRD bahan baku dan rekristalit antalgin dalam Gambar 3.

Puncak-puncak difraktogram pada gambar 3 menunjukkan perbedaan sudut difraksi dan kristalinitas pada sudut $2\theta = 8 - 20^\circ$ yang menegaskan bahwa kedua bahan tersebut memiliki struktur kristal yang berbeda (polimorfisme).

Termogram fenilbutason dari bahan baku dan hasil rekristalisasi juga menunjukkan profil yang berbeda seperti yang ditunjukkan pada Gambar 4 (fenilbutason bahan baku) dan Gambar 5 (rekristalit fenilbutason dari aseton).

Kurva-kurva yang setara dari termogram bahan baku dan rekristalit fenilbutason ditabelkan pada Tabel 2. Selanjutnya pada Gambar 6 ditunjukkan difraktogram bahan baku dan hasil rekristalisasi fenilbutason. Difraktogram tersebut menunjukkan perbedaan pada puncak-puncak yang dilingkari.

Tahap berikutnya adalah mengkarakterisasi rekristalit campuran antalgin - fenilbutason dalam perbandingan molar 7 : 3 sebagai perbandingan yang dinyatakan dapat menunjukkan sistem interaksi fisika secara jelas (5). Gambar 7 menunjukkan termogram campuran fisik bahan baku sedangkan gambar 8 menunjukkan termogram hasil rekristalisasi campuran dari larutan aseton. Suhu-suhu transisi dari kedua termogram ditabelkan pada Tabel 3.

Termogram rekristalit campuran menunjukkan terbentuknya kurva endotermik baru pada suhu 165,9

dan 210°C serta puncak-puncak baru setelah kurva endotermik leburan antalgin yang bertumpuk dengan kurva endotermik terakhir dari fenilbutason. Kurva endotermik baru pada termogram hasil rekristalisasi tersebut diperkirakan kongruen dengan kurva endotermik baru pada campuran bahan baku yang terjadi pada suhu 142-147°C dan 198°C. Tidak ada suhu transisi yang kongruen dengan suhu puncak 116°C, karena diperkirakan suhu tersebut adalah suhu terbentuknya senyawa molekular pada sebagian campuran yang diinisiasi oleh terlepasnya gugus air kristal dari antalgin yang tak dijumpai pada rekristalit antalgin dari aseton. Pelepasan gugus air kristal diikuti reaksi hidratisasi fenilbutason dan memunculkan puncak baru pada difraktogram campuran bahan baku 7:3 yang dipanaskan pada suhu 114°C seperti tercantum pada Gambar 9.

Rekristalit masing-masing bahan baku dan campuran dianalisis dengan XRD serbuk menghasilkan difraktogram yang ditunjukkan pada Gambar 10. Dibandingkan dengan difraktogram masing-masing bahan tunggal, difraktogram campuran menunjukkan beberapa puncak fenilbutason yang tertutup oleh puncak antalgin pada puncak-puncak yang mirip namun puncak pada sudut 2θ yang tidak berimpit masih menunjukkan eksistensinya. Hasil ini menegaskan bahwa sistem 2 komponen antalgin-fenilbutason mengalami interaksi fisika peritektikum, sesuai dengan karakter termodinamika campuran bahan baku yang telah dipaparkan sebelumnya.

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa fenomena interaksi fisika dari bahan baku dengan pendekatan DSC kongruen dengan hasil rekristalitnya

dalam aseton. Keseluruhan hasil percobaan mendukung kelayakan metode kontak dingin dengan pelarut aseton untuk identifikasi interaksi fisika antalgin-fenilbutason. Suhu peritektikum 1 dan 2 berbeda 16 dan 12 derajat disebabkan terbentuknya polimorfisa/solvatomorfisa, namun demikian profil interaksinya masih menunjukkan profil yang sama, yaitu interaksi fisika peritektikum. Struktur polimorfisa atau solvatomorfisa tersebut bisa ditentukan lebih lanjut dengan perhitungan hasil difraksi sinar-X.

Interaksi peritektikum membentuk persenyawaan dengan titik-titik lebur bersama yang dapat menimbulkan masalah dalam pencampuran dan pencetakan massa tablet. Akibat yang dapat ditimbulkan selanjutnya adalah tidak terpenuhinya persyaratan fisik tablet serta perbedaan profil disolusi dan farmakokinetika. Permasalahan ini dapat dicegah dengan memperhatikan tahap-tahap pencampuran bahan, pemilihan metode dan teknologi yang digunakan, serta penggunaan bahan-bahan tambahan yang tepat untuk menghindari pelengketan dan fenomena lain yang tidak diharapkan.

SIMPULAN

Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa rekristalit antalgin dan fenilbutason dari aseton merupakan polimorf/solvatomorf yang berbeda dengan bahan bakunya dengan karakter termodinamika yang lebih tidak stabil. Namun demikian, kristal hasil ko-rekristalisasi campuran dua bahan dari aseton menunjukkan jenis interaksi fisika

yang sama dengan campuran bahan bakunya, yaitu peritektikum. Kesimpulan ini mendukung kelayakan metode kontak dingin sebagai substituen metode kontak panas untuk mengamati interaksi fisika antalgin-fenilbutason. Perlu dilakukan percobaan untuk mengamati pengaruh interaksi fisika antalgin-fenilbutason terhadap profil disolusi dan farmakokinetika masing-masing bahan aktif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cartensen JT. Solid pharmaceuticals: mechanical properties and rate phenomena. New York: Academic Press; 1980. p.102-108.
2. Davis RE et al. Studies phase relationships in cocrystal systems, american crystallographic association, ACA transaction. 2004; 39: 41-61.
3. Giordano F dan Rossi A. Phase diagrams in the binary system. *Boll Chim Farm.* 2000; 139(4): 345-9.
4. Nugrahani I, Asyarie S, Soewandhi SN. Metode kontak dingin untuk mendeteksi interaksi fisika pseudoefedrin hidroklorida-parasetamol dan antalgin-fenilbutason (I). *Artocarpus Media Pharmaceutica Indonesiana.* 2006; (6).
5. Nugrahani I, Murat AS, Asyarie S, Soewandhi SN, Ibrahim S. Konfirmasi metode kontak dingin dengan DSC dan XRD untuk penentuan jenis interaksi fisika pseudoefedrin hidroklorida-parasetamol dan antalgin-fenilbutason(II), *Artocarpus Media Pharmaceutica Indonesiana.* 2006; (7).
6. Soewandhi SN, Moegihardjo, Pamuji JS, dan Mauludin R. Profil disolusi campuran peritektik mixed crystal ibuprofen dan asetaminofen, *Acta Pharmaceutica Indonesia,* 2005; 30: 65-71.