

Karakterisasi sifat fisik sistem biner eritromisin stearat-sodium starch glycolate akibat pengaruh tekanan kompresi

Characterization of physical properties of binary system of erythromycin stearate-sodium starch glycolate by compression force effect

Dwi Setyawan^{*)}, Yeyet C Sumirtapura, Sundani N Soewandhi dan Daryono Hadi. Tj

Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung, Jalan Ganesha 10 Bandung

Abstrak

Telah dilakukan penelitian tentang karakterisasi sifat fisik sistem biner eritromisin stearat (ERS)-sodium starch glycolate (SSG) akibat pengaruh tekanan kompresi dengan menggunakan metode *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD), *Scanning electron microscope* (SEM) dan *Differential Thermal Analysis* (DTA). ERS-SSG dengan perbandingan 90:10, 80:20 dan 70:30 (b/b) dikempa menggunakan pengempa hidrolik dengan *flat plain punches* berdiameter 13 mm dan tekanan 29,5 kN. Puncak-puncak utama pada posisi $2\theta = 5,6; 10,6$ dan $25,6^\circ$ digunakan dalam perhitungan hasil difraksi sinar-X. Perhitungan nilai-nilai pelebaran puncak, ukuran kristalit dan orientasi kristal dilakukan dengan menggunakan program *WinPlotr*. Pelebaran puncak (*peak boardening*) dihitung dari nilai *full width at half maximum* (FWHM). Nilai FWHM meningkat dengan peningkatan jumlah SSG disertai penurunan ukuran kristalit dan intensitas difraksi sinar-X dibandingkan terhadap intensitas sebelum dikompresi. Dari hasil *scanning electron microscope* terlihat bahwa SSG terdispersi di antara ERS yang mengalami deformasi plastis. Diagram fase yang dibuat melalui metode campuran fisik menunjukkan sistem biner ERS dan SSG menunjukkan tidak adanya interaksi antara keduanya, masing-masing melebur sendiri-sendiri sesuai dengan titik leburnya. Nilai entalpi yang dibutuhkan untuk melebur semakin menurun dengan peningkatan jumlah ERS.

Kata kunci : karakterisasi, sifat fisik, ERS, SSG, tekanan kompresi

Abstract

Characterizations of the physical properties of binary system of erythromycin stearate (ERS)-sodium starch glycolate (SSG) due to compression force, had been carried out. The solid state properties were evaluated by powder X-ray diffraction (PXRD), scanning electron microscope (SEM) and differential thermal analysis (DTA) methods. The weight fraction of mixtures ERS: SSG (90:10), (80:20) and (70:30) were compressed using hydraulic press and flat plain punches with a diameter of 13 mm. The compression force was 29.5 kN. Diffraction peaks at $2\theta = 5.6; 10.6$ and 25.6° were used to determine the full width at half maximum (FWHM), crystallite size and preferred orientation. Peak broadening was calculated by measuring the FWHM. FWHM values, crystallite size and preferred orientation of the crystallites were calculated by WinPlotr program. The results of the study showed that the FWHM value increased at all the crystal lattice as the fraction of SSG increased. The crystallite size and peak intensity decreased gradually as fraction of SSG increased. Scanning Electron Microscope (SEM) analysis indicated that SSG was dispersed on surface and inside of the tablet of ERS at all combination. The phase diagram of binary system ERS and SSG showed a no interaction of ERS and SSG.

Key words : characterization, physical properties, ERS, SSG, compression force

Pendahuluan

Sediaan padat eritromisin stearat (ERS) yang beredar di Indonesia adalah bentuk kapsul dan tablet (Depkes RI, 1995). Beberapa sediaan padat eritromisin stearat diketahui tidak memenuhi persyaratan uji disolusi. Siregar dkk. 1995, menemukan beberapa sediaan tablet memiliki laju disolusi yang lebih baik (89,6-101%) dibandingkan dengan sediaan kapsul (40,4 – 44,6%) pada menit ke 120.

Laju disolusi yang rendah tersebut diduga disebabkan oleh formula (komposisi bahan), proses manufaktur atau kombinasi keduanya. Pengaruh tekanan kompresi terhadap sifat kristal dari tablet eritromisin asitrat menunjukkan peningkatan ukuran kristal pada permukaan tablet setelah diberi tekanan rendah (4 kN) dan juga pada semua sisi kristal yang diamati (Riipi, *et al*, 2000). Sifat-sifat fisika kristal dari bahan farmasi dan tekanan kompresi merupakan parameter penting yang dapat mempengaruhi stabilitas, *procesability* dan bioavailabilitas sediaan (Fukuoka, *et al*., 1993^a).

ERS yang dikempa dengan berbagai tekanan menunjukkan terjadinya deformasi plastis. Di samping itu, terjadi pula peristiwa *sintering* (hilangnya batas permukaan karena penggabungan partikel (Setyawan, *et al*., 2009^a). Pada penelitian selanjutnya (Setyawan, *et al*., 2009^b) mengamati pengaruh tekanan pada campuran ERS - PEG-6000 1:1 (b/b). Melalui mikrofoto SEM tampak bahwa pada tekanan kompresi 14,7 kN, eritromisin terdispersi secara molekular di antara matrik PEG-6000.

SSG merupakan garam natrium karboksimetil eter atau *crosslinked* karboksimetil eter dari amilum yang berfungsi sebagai disintegrasi untuk sediaan kapsul atau tablet. Kemampuan disintegrasi SSG sangat kuat dengan jumlah yang minimal (2-8%) (Rowe *et al*., 2009). Penelitian ini bertujuan untuk mengkarakterisasi sifat fisika sistem biner ERS - SSG akibat pengaruh tekanan kompresi.

Metodologi

Bahan dan alat

Bahan yang dipergunakan adalah eritromisin stearat (PT.Kimia Farma, Jakarta), *sodium starch glycolate* (SSG) (Yung ZIP Chemical.Co. China)

Alat-alat yang dipergunakan adalah *hydraulic press* (Graseby – Specac, Germany), *Powder X-Ray*

Diffraction (PXRD) (Philips X'Pert, Belanda), *Scanning Electron Microscope* (SEM) (Jeol-JSM-6360 LA, Japan) dan *Differential Thermal Analyzer* (DTA) (Metler Toledo, Japan).

Jalannya Penelitian

Campuran eritromisin stearat (ERS)-*sodium starch glycolate* (SSG) dengan perbandingan 90:10, 80:20 dan 70:30 (b/b) dikempa menggunakan pengempa hidrolik dengan *punches* datar diameter 13 mm dan tekanan kompresi 29,5 kN setara dengan 3000 kgf. Karakterisasi dilakukan dengan *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD), *Scanning Electron Microscope* (SEM) dan *Differential Thermal Analyzer* (DTA).

Karakterisasi dengan PXRD

Difraktometer sinar-X serbuk yang digunakan adalah Philips X'Pert PXRD. Sumber radiasinya Cu-K α , difilter Ni dan detektor *scintillation counter*. Kondisi pengukuran: tegangan 40 kV; arus 30mA; *divergence* dan *scatter slit* 0,5°; *receiving slit*, 0.15 mm. *Scattering* intensitas yang digunakan pada *fixed-time step scanning* antara 5° sampai 40° (2 θ).

Perhitungan Pelebaran Puncak

Perhitungan pelebaran puncak dihitung menggunakan *Full Width at Half Maximum* (FWHM) (Riipi, 2000). Data ditampilkan dalam bentuk grafik antara perbandingan bahan ERS:SSG (sumbu X) dan FWHM (2 θ) (sumbu Y).

Ukuran kristalit (*Crystallite Size*)

Ukuran kristalit dihitung dengan menggunakan persamaan Scherrer's

$D = k\lambda / \beta \cos\theta$ dimana:

k = diasumsikan 1

λ = panjang gelombang sinar-X = 0.1541 nm

β = integral lebar

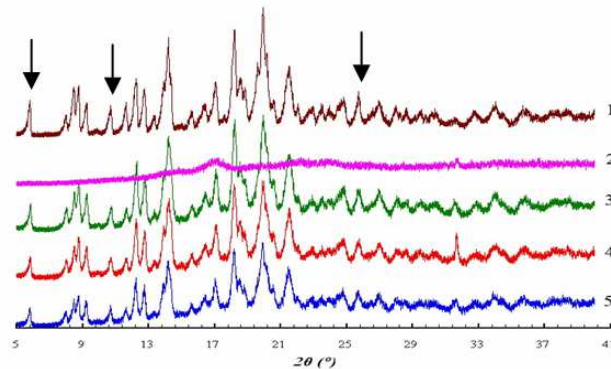
Data ditampilkan dalam bentuk grafik antara perbandingan bahan ERS:SSG (sumbu X) dan ukuran kristalit (sumbu Y) (Riipi, 2000).

Orientasi kristal

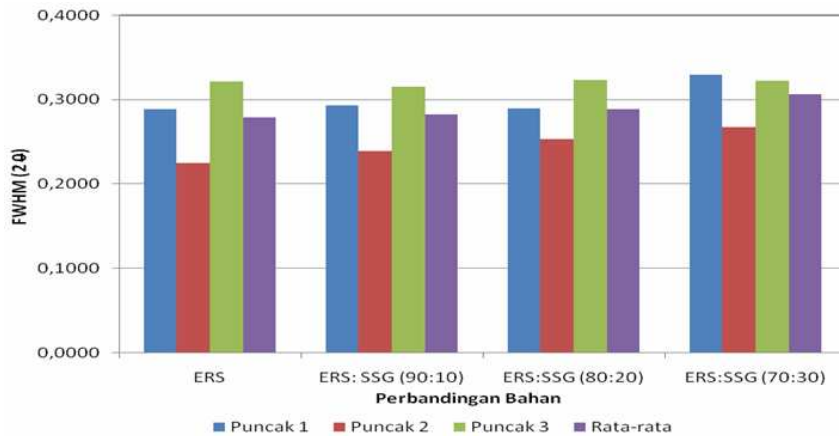
Orientasi kristal ini dilihat dari nilai intensitas puncak difraksi pada 2 θ tertentu. Data disajikan dalam bentuk grafik antara perbandingan bahan ERS:SSG (sumbu X) dan Intensitas (sumbu Y) (Riipi, 2000).

Karakterisasi dengan (SEM)

Struktur permukaan dan patahan tablet eritromisin stearat di amati dengan *Scanning Electron Microscope* (SEM) (JeolJSM-840A Scanning Microscope, Japan Electron Optics Limited, Japan) dengan perbesaran 1000 dan 5000 kali.



Gambar 1. Difraksi sinar-X dari 1: ERS serbuk, 2: SSG, 3: ERS:SSG (90:10) 4, ERS:SSG (80:20) dan 5, ERS:SSG (70:30).



Gambar 2. Nilai *FWHM* ERS serbuk, ERS:SSG (90:10), ERS:SSG (80:20), dan ERS:SSG (70:30) yang dikempa dengan tekanan 29,4 kN

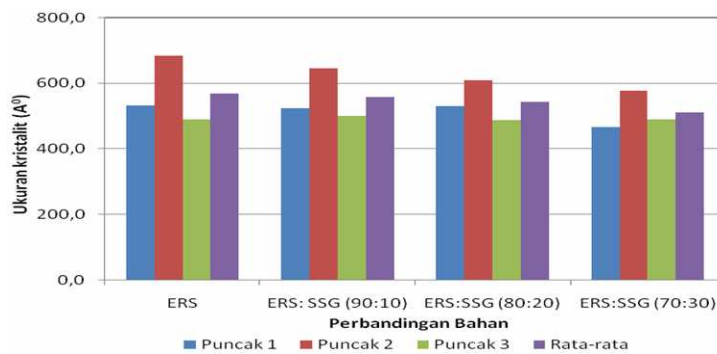
Karakterisasi dengan Menggunakan DTA

Ditimbang sebanyak ± 5 mg campuran ERS:SSG dengan berbagai perbandingan. Sampel dimasukkan ke dalam *crucible pan* tertutup. Pemanasan dilakukan pada suhu 50 – 250 °C dengan kecepatan pemanasan 10 °C /menit. Termogram yang terbaca dibuat diagram fasa.

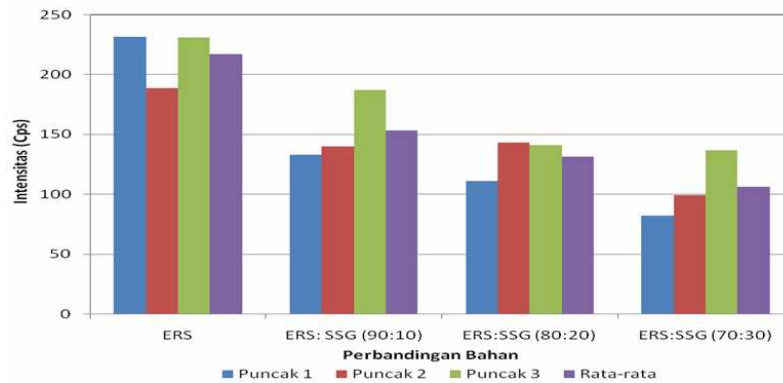
Hasil dan Pembahasan

Dari hasil karakterisasi menggunakan *PXRD* pada permukaan tablet dan serbuk (ERS) tampak pada gambar1. *FWHM* adalah pengukuran dari lebar puncak (x_2-x_1) pada setengah dari tinggi intensitas ($1/2 F_{maks}$) (Hebbar, 2007). Pengaruh tekanan ini pada nilai

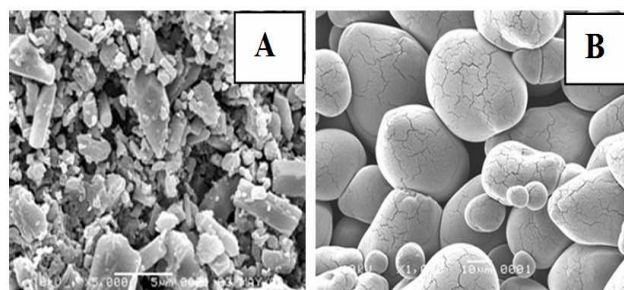
FWHM dipelajari dari permukaan $t\backslash$ bel (Gambar 2). Tiga puncak yang dipelajari menggambarkan kisi-kisi kristal sampel memberikan arah yang berbeda. Pada permukaan tablet ERS terjadi peningkatan nilai *FWHM* pada arah kisi pada semua puncak dengan peningkatan jumlah SSG pada tekanan 29,5 kN. Peningkatan nilai *FWHM* ini disebabkan karena gaya tekan dan panas sehingga kristalit saling berdekatan satu dengan yang lainnya. Kristalit-kristalit akan patah dan kemungkinan mengisi ruang antara kristalit sehingga hal inilah yang meningkatkan kisi-kisi kristal. Suatu pelebaran puncak difraksi akan



Gambar 3. Ukuran kristalit ERS serbuk, ERS:SSG (90:10), ERS:SSG (80:20), dan ERS:SSG (70:30) yang dikempa dengan tekanan 29,4 kN.



Gambar 4. Nilai Intensitas ERS serbuk, ERS:SSG (90:10), ERS:SSG (80:20), dan ERS:SSG (70:30) yang dikempa dengan tekanan 29,4 kN.

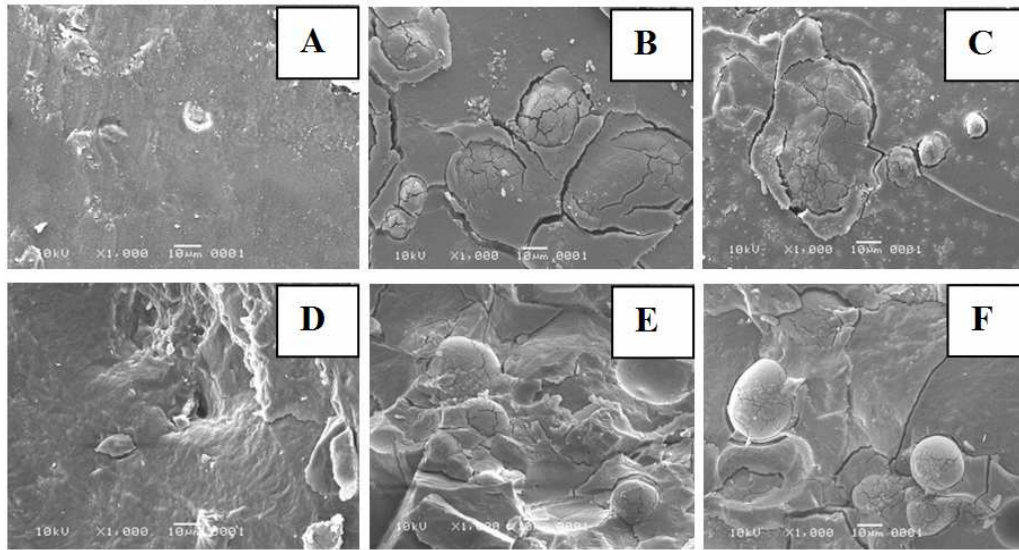


Gambar 5. Mikrofoto SEM dari ERS serbuk (perbesaran 5000 x) dan SSG (perbesaran 1000X).

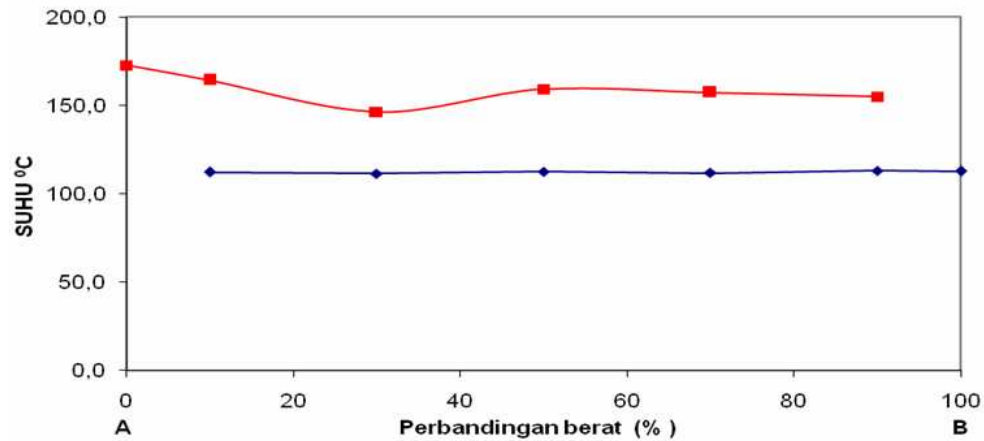
dipengaruhi oleh ukuran kristalit dan kerusakan kisi kristal. Pada teori parakristal, suatu kristalit yang berukuran kurang dari 1000 Å, akan menyebabkan pelebaran dari puncak difraksi dan pelebaran ini tidak tergantung dari sudut hamburan (*scattering angle*).

Kerusakan dari kisi kristal juga menghasilkan pelebaran puncak dengan meningkatnya sudut hamburan (Fukuoka, 1993^{a,b}).

Rata-rata ukuran kristalit ERS menurun dengan meningkatnya jumlah SSG (Gambar 3).



Gambar 6. Mikrofoto SEM A= ERS:SSG (90:10), B.= ERS:SSG (80:20), C= ERS:SSG (70:30) tampak muka, D= ERS:SSG (90:10), E= ERS:SSG (80:20), F= ERS:SSG (70:30) tampak penampang (perbesaran 1000 x).



Gambar 7. Diagram fase sistem biner ERS: SSG yang dibuat berbagai perbandingan berat (A) 100 % SSG dan (B) 100 % ERS

Difraksi sinar-X sangat sensitif terhadap perubahan susunan atom dalam rentang panjang yang berada dalam bahan kristalin. Puncak – puncak difraksi menjadi lebih landai dan kurang intensif jika terjadi penurunan ukuran kristal dan kontinuitas bidang-bidang atom. Jika terjadi penurunan ukuran kristal maka terjadi penurunan secara kontinyu bidang

planar atomik pada skala panjang, hal ini dapat dilihat dari peningkatan *FWHM* dari puncak difraksi (Wopenka dan Pasteri, 2005).

Orientasi kristal atau tekstur dapat didefinisikan sebagai suatu kondisi dimana distribusi dari orientasi kristal adalah non-random. Perubahan dari intensitas difraksi maksimum dapat dijelaskan dengan orientasi

Tabel 1. Data termogram campuran fisik ERS : SSG yang dibuat dengan berbagai perbandingan berat

Bahan	Endo 1 °C / J/g	Endo 2 °C / J/g
SSG	-	172.5/ 169.0
ERS : SSG (10:90)	112.3/ 1.18	164.3/ 181.0
ERS : SSG (30:70)	111.4/ 11.4	146.3/ 125.0
ERS : SSG (50:50)	112.6/ 22.5	159.2/ 99.3
ERS : SSG (70:30)	111.8/ 35.5	157.4/ 46.6
ERS : SSG (90:10)	112.9/ 45.8	155.0/ 26.3
ERS	112.8/ 52.0	-

kristal ini. Kekuatan dari orientasi kristalit akan meningkat dengan peningkatan gaya kempa (Yamamura *et al*, 1996). Pengaruh dari gaya tekan terhadap orientasi kristal pada permukaan tablet eritromisin asitrat telah dilakukan. Orientasi kristal ini dilihat dari nilai intensitas puncak difraksi pada 2θ tertentu (Riipi *et al*, 2000). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa intensitas difraksi sinar-X ERS menurun seiring dengan peningkatan jumlah SSG pada tekanan 29,5 kN. Hal ini menunjukkan bahwa orientasi kristal ERS menuju ke arah random (acak) dan ini dapat menyebabkan terjadinya penurunan kekuatan ikatan antar molekul ERS.

Dari hasil mikrofoto SEM terlihat bahwa terjadinya pendispersian SSG di dalam leburan ERS pada semua perbandingan dengan SSG (Gambar 5 dan 6). Pendispersian ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dimana ERS dengan tekanan 4,9 kN menyebabkan struktur lamelar atau *sintering* (hilangnya batas permukaan karena penggabungan partikel (Setyawan, 2009^a)). Hal ini merupakan karakter yang khas untuk ERS.

Daftar Pustaka

- Departemen Kesehatan RI, 1995. *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, Jakarta: Departemen Kesehatan RI, hal. 36-363
- Fukuoka E., Makita M., Yamamura S., 1993^a, Preferred Orientation of Crystallites in Tablets. III. Variation of Crystallinity and Crystallite Size Of Pharmaceuticals with Compression, *Chem.Pharm.Bull.* 41(3) 595-598
- Fukuoka E., Makita M., Yamamura S., 1993^b, Pattern Fitting Procedure for the Characterization of Crystals and/or Crystallites in Tablets, *Chem.Pharm.Bull.* 41(12) 2166-2171

Karakter sintering dan pendispersian ini akan berpengaruh pada proses pembuatan dan formula sediaan padat ERS.

Pada diagram fasa antara ERS-SSG dengan semua perbandingan menunjukkan tidak adanya interaksi antara keduanya, masing-masing melebur sendiri-sendiri sesuai dengan titik leburnya. Nilai entalpi yang dibutuhkan untuk melebur semakin menurun dengan peningkatan jumlah ERS.

Kesimpulan

Sistem biner ERS-SSG dengan tekanan tabletasi 29,5 kN memberikan peningkatan pelebaran puncak (FWHM), penurunan ukuran kristalit dan orientasi kristal ERS dengan peningkatan jumlah SSG.

Sistem biner ERS-SSG dengan tekanan tabletasi 29,5 kN secara mikroskopis menunjukkan pendispersian SSG di dalam struktur lamelar ERS.

Sistem biner ERS-SSG dengan tekanan tabletasi 29,5 kN tidak menunjukkan terjadinya interaksi antar kedua bahan.

- Hebbar,K.R. 2007, *Basic of X-ray Diffraction and Its Applications*, IK International Publishing, New Dehli
- Riipi M.,Tanninen V.P., Yliruusi J., 2000, Effect of Compression Force on Crystal Properties of Erythromycin Acitrate Tablets, *Eur.J.Pharm.Biopharm*,50, 365-371
- Rowe C.R., Sheskey P.J., and Quinn, M .E.,2009, *Handbook of Pharmaceutical Exipients*,16th ed., Pharmaceutical Press, London, p 663
- Setyawan D., Yeyet C. Sumirtapura, Sundhani Nuroño S, 2009 ^a, *Effect of Compression Force on Crystal Properties of Erythromycin Stearate*, Proceeding International Conference of Medicinal Chemistry, Bandung Indonesia
- Setyawan D., Yeyet C. Sumirtapura, Sundhani Nuroño S, 2009 ^b, *Effect of compression force on the crystal properties of binary mixtures of erythromycin stearate and polyethylene glycol (PEG) 6000*, Proceeding International Conference on Pharmacy and Advanced Pharmaceutical , Yogyakarta, Indonesia
- Siregar,C., dkk, 1995, Formulasi Sediaan Tablet dari 21 Macam Zat Aktif yang Digunakan sebagai Obat Esensial Nasional, *Laporan Penelitian Hibah Bersaing III/1*, Institut Teknologi Bandung
- Wopenka,B., and Pasteris,J., 2005, A Mineralogical Prespective on The Apatite in Bone, *Material Science and Engineering*, 25: 131-143
- Yamamura,S, Momose Y., 1996, Pysicochemical Characterization of naproxen and gryseofulvin crystals by X-ray powder diffraction, *Pharm.Res*.13, 347

*) Korespondensi: Dwi Setyawan
Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung,
Jalan Ganesha 10 Bandung
Email : dwisetawan_90@yahoo.com