

Interkalasi Ion Mefenamat pada *Host* Mg/Al Hidrotalsit sebagai Rancangan Obat Lepas Lambat

Fajar Indah Puspita Sari

Jurusan Kimia, Universitas Bangka Belitung, Jl. Kampus Terpadu UBB, Kel. Balunijuk, Kec. Merawang, Kabupaten Bangka, Kepulauan Bangka Belitung 33172

Email: fajar-indah@ubb.ac.id

Received: April 2018; Revised: July 2018; Accepted: November 2018; Available Online: November 2018

Abstrak

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menginterkalasikan ion mefenamat pada struktur antarlapis Mg/Al hidrotalsit dan melakukan uji pelepasan ion mefenamat dari host antarlapis hidrotalsit untuk mengetahui potensinya sebagai rancangan obat lepas lambat. Telah dilakukan interkalasi ion mefenamat ke dalam struktur antar lapis Mg/Al hidrotalsit melalui metode penukaran ion. Keberhasilan tersebut dikonfirmasi oleh data XRD, difraktogram sebelum dan setelah interkalasi menunjukkan pergeseran pada d_{003} , d_{006} dan d_{009} . Perubahan pada d_{003} dari 8.717 Å menjadi 22.017 Å menunjukkan bahwa ion mefenamat telah masuk pada antar lapis Mg/Al hidrotalsit. Analisis FTIR mengkonfirmasi bahwa ion mefenamat telah berhasil menggantikan ion nitrat pada antar lapis hidrotalsit. Data FTIR menunjukkan adanya serapan simetri dan asimetri gugus karboksilat pada 1381 dan 1612 cm^{-1} dari ion mefenamat. Telah dipelajari juga kinetika penukaran dan pelepasan ion mefenamat dari *host* Mg/Al hidrotalsit untuk menentukan potensinya sebagai desain obat lepas lambat. Hasil menunjukkan, ion mefenamat dapat dilepas dari *host* antarlapis hidrotalsit selama 6 jam, sehingga Mg/Al hidrotalsit berpotensi untuk digunakan dalam rancangan obat lepas lambat.

Kata kunci: Hidrotalsit, ion mefenamat, interkalasi, penghantaran obat, lepas lambat

Abstract

The aim of this study was to intercalate mefenamic ions in the interlayer structure of Mg/Al hydrotalcite and to test the release of mefenamic ion from host hydrotalcite interlays to determine its potential as a slow release drug design. Intercalation of mefenamic ions into interlayer structure of Mg/Al hydrotalcite by ion exchange has been studied. This success intercalation was confirmed by XRD data, diffractogram before and after intercalation showed a shift of d_{003} , d_{006} and d_{009} . The change of d_{003} from 8.717 Å to 22.017 Å indicates that the mefenamic ion has entered the interlayers of hydrotalcite. The FTIR analysis confirms that the nitrate ion was successfully replaced by mefenamic ions in the hydrotalcite interlayer. FTIR data indicate the absorption of symmetry and asymmetry of carboxylic groups in 1381 and 1612 cm^{-1} of the mefenamic ion. Have studied ion exchange kinetics and release of mefenamic ions from hydrotalcite hosts to determine their potential as a slow-release drug design. The result show mefenamic ion can be released from the hydrotalcite host for 6 hours. So that Mg / Al hydrotalcite has the potential to be used in slow release drug design.

Keywords: Hydrotalcite, mefenamic ions, intercalations, drug delivery, slow release.

DOI: <http://10.15408/jkv.v4i2.7600>

1. PENDAHULUAN

Sistem penghantaran obat yang saat ini dikembangkan selalu mengarah pada bagaimana mendesain suatu sistem yang dapat

memaksimalkan efek terapi obat, sekaligus meminimalkan efek samping yang ditimbulkannya. Dasar pemikiran dari sistem penghantaran obat *sustained release* adalah

mengoptimalkan sifat biofarmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik obat sehingga fungsinya dapat maksimal, efek samping berkurang dan penyembuhan penyakit tercapai (Pundir *et al.*, 2017). Frekuensi pemberian obat yang semakin sering akan meningkatkan kemungkinan terjadinya efek samping yang semakin besar. Teknologi obat lepas lambat belakangan ini menjadi *trend* penelitian yang cukup populer. Sediaan obat lepas lambat merupakan bentuk khusus yang dirancang untuk memiliki waktu dan jumlah pelepasan terkontrol. Keunggulan yang ditawarkan dari sediaan jenis ini yaitu dapat mencapai target dan mempertahankan kadar terapi obat dalam darah pada kurun waktu yang panjang sehingga dapat mengurangi frekuensi konsumsi obat yang sekaligus berarti menurunkan potensi timbulnya efek samping (Shargel, 2005). Dengan mendesain sistem penghantaran obat menuju target dan rute yang dilewati bahan aktif obat dapat memecahkan beberapa masalah tersebut (Kumari *et al.*, 2010).

Asam mefenamat merupakan salah satu dari golongan Obat Anti Inflamasi Non-Steroids (OAINS) yang memiliki aksi kerja sebagai inhibitor siklooksigenase, analgesik dan antiinflamasi. Obat golongan ini memiliki masa kerja yang singkat sehingga diperlukan sistem penghantaran yang dapat mengontrol pelepasan obat untuk dapat memperpanjang masa kerjanya. Golongan OAINS memiliki gugus senyawa organik aromatis dengan muatan situs negatif yang dapat dipertukarkan dengan anion pada antarlapis hidrotalsit yang bermuatan positif.

Penggunaan material berlapis sebagai *host* atau matriks pelepasan obat telah lama dikenal. Hidrotalsit sebagai salah satu contoh material berlapis selain sebagai matriks juga memiliki keunggulan yaitu dapat meningkatkan kelarutan beberapa obat yang sukar larut seperti indometasin (Ambrogi *et al.*, 2003). Hidrotalsit merupakan material berlapis yang memiliki sifat biokompatibel, sehingga penggunaannya dalam bidang farmasi cukup luas. Diantara aplikasi hidrotalsit dalam bidang farmasi yang telah diteliti misalnya: sebagai tabir surya, antasida, *host* untuk menginterkalasikan berbagai jenis obat seperti penurun kadar kolesterol, antiinflamasi, antikanker, antibiotik, dan antikoagulan dengan waktu paruh singkat (Panda *et al.*, 2009; Choy *et al.*, 1999; Carja *et al.*, 2009 dalam Del Arco *et al.*, 2010). Del Arco *et al.*, (2007) telah melakukan interkalasi asam mefenamat dan meklofenamat pada struktur antarlapis hidrotalsit Mg/Al dengan anion antarlapis Cl menggunakan metode kopresipitasi dan rekonstruksi struktur, namun belum melakukan uji pelepasan anion obat tersebut dari matriks hidrotalsit.

Beberapa keunggulan material berlapis tersebut dalam penerapan *controlled release drugs* menyebabkan ketertarikan untuk dapat dikembangkan lebih lanjut. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mempelajari interkalasi ion mefenamat pada struktur antarlapis hidrotalsit, pelepasan ion mefenamat dari *host* Mg/Al Hidrotalsit, dan kinetika pelepasan ion mefenamat dari *host* Mg/Al Hidrotalsit guna mengetahui potensi Mg/Al hidrotalsit sebagai *host* rancangan obat lepas lambat.

2. METODE PENELITIAN

Bahan dan alat

Mg/Al Hidrotalsit NO_3^- hasil sintesis dengan perbandingan Mg:Al = 2 : 1 (Sari, 2017), KOH (Merck), tris-hidroksimetilaminometan (Merck), H_3PO_4 (Merck), asam mefenamat (PT. Indofarma, Bekasi), gas Nitrogen (PT. Samator, Kendal).

Instrumen yang digunakan dalam analisis penelitian ini adalah difraktometer sinar-X (XRD, Shimadzu S-6000), spektrofotometer inframerah (FTIR, Shimadzu Prestige-21), dan spektrofotometer UV- Vis (Hitachi, Model 150- 20).

Prosedur Penelitian

Interkalasi asam mefenamat dalam antar lapisan hidrotalsit

Metode interkalasi anion mefenamat yang digunakan mengacu pada Del Arco *et al.* (2009) dengan modifikasi pada pembuatan larutan natrium mefenamat yang mengacu pada Bani-Jaber *et al.*, (2007). Larutan garam natrium mefenamat ditambahkan ke dalam larutan yang mengandung 2.36 gram hidrotalsit dalam 50 mL akuabides. Larutan diaduk hingga homogen dan ditambahkan larutan KOH 2 M hingga pH ~8. Suspensi yang terbentuk terus diaduk selama 4 jam. Endapan yang diperoleh disentrifugasi, kemudian dicuci. Endapan dikeringkan dalam oven pada suhu 70 °C selama 20 jam. Endapan kering dihaluskan dan dikarakterisasi menggunakan FTIR dan XRD.

Studi Pelepasan Asam Mefenamat

Metode yang digunakan mengacu pada United State Pharmacopeia (U.S. Pharmacopeia, 2007) dan British Pharmacopoea 2009 dengan beberapa penyesuaian. Sampel obat mefenamat sebanyak 25 mg dilarutkan dalam medium buffer tris pH 9 kemudian dimasukkan ke dalam shaker incubator yang memiliki suhu 37 ± 0.2 °C. Medium pelarutan yang digunakan adalah 90 mL tris buffer (tris-hidroksimetilaminometan + H_3PO_4 , pH= 9) 0.05 M. Volume sampel yang telah diambil diganti dengan buffer tris sehingga volume selalu tetap. Sampel obat yang lepas ke dalam medium diambil pada menit ke 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360. Sampel yang diambil kemudian dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 283 nm.

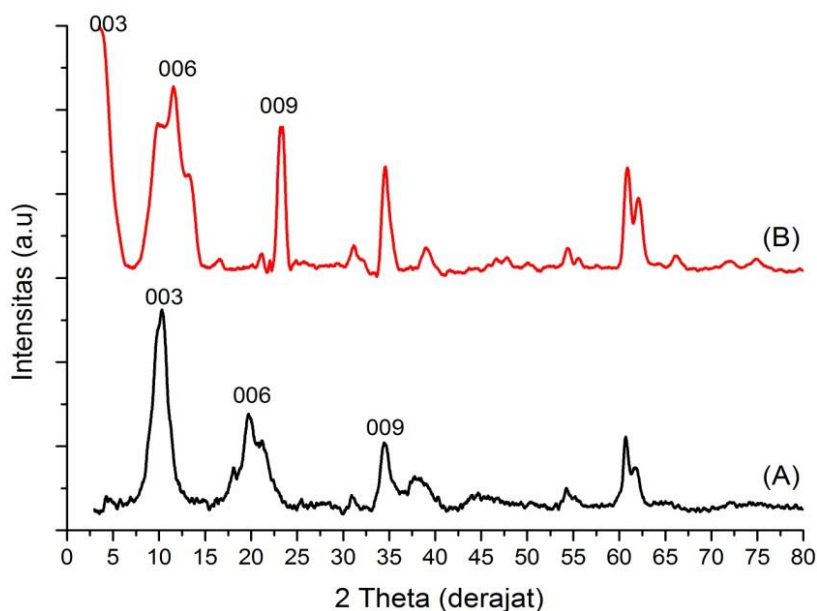
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Interkalasi ion mefenamat pada antar lapis hidrotalsit

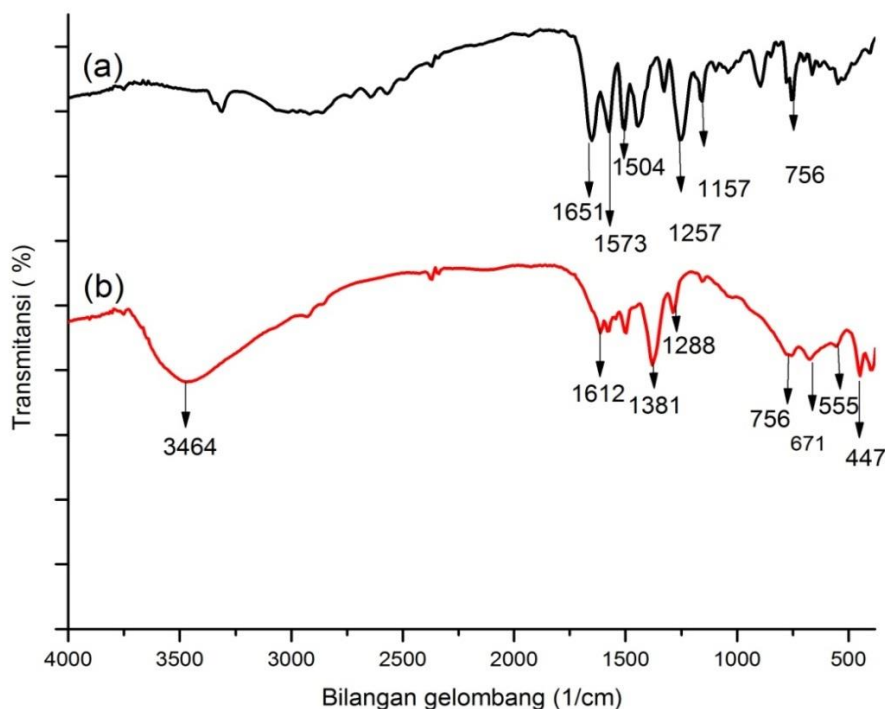
Hidrotalsit yang digunakan dalam penelitian ini adalah hasil sintesis dengan metode kopensipitasi hidrothermal dan diperoleh rumus molekul $Mg_{0,686}Al_{0,313}(OH)_2(NO_3)_{0,31} \cdot 0.848H_2O$ (Sari, 2017). Struktur dua dimensi hidrotalsit memiliki fleksibilitas yang tinggi untuk dapat diisi oleh molekul dengan berbagai ukuran.

Interkalasi ion mefenamat dilakukan dengan metode penukaran ion. Ion mefenamat menggantikan ion nitrat awal yang berada pada antar lapis hidrotalsit. Tujuan dari proses interkalasi adalah mengusir anion awal yaitu nitrat dan mengganti dengan anion baru, yang secara otomatis akan memperbesar jarak antar lapisan hidrotalsit.

Untuk mengkonfirmasi terjadinya penukaran ion pada antarlapis hidrotalsit dilakukan karakterisasi XRD. Difraktogram hidrotalsit sebelum dan setelah interkalasi disajikan pada Gambar 1. Anion mefenamat memiliki ukuran yang jauh lebih besar dari anion nitrat. Hal ini yang menyebabkan terjadinya pergeseran puncak d_{003} hidrotalsit dan magnetit-hidrotalsit setelah proses interkalasi. Pertukaran anion yang berdimensi kecil oleh anion yang berdimensi lebih besar menyebabkan kenaikan jarak antar bidang kristal. Terjadi pergeseran puncak d_{003} , d_{006} dan d_{009} antara sebelum dan setelah interkalasi. Nilai d_{003} untuk hidrotalsit awal sebesar 8.717 Å setelah proses interkalasi menjadi 22.017 Å. Nilai ini sesuai dengan pernyataan Del Arco *et al.* (2009) bahwa nilai d_{003} Mg/Al Cl hidrotalsit setelah terinterkalasi mefenamat berubah menjadi 22.5 Å. Nilai yang hampir berdekatan ini menunjukkan bahwa anion mefenamat telah berhasil masuk kedalam ruang antar lapisan hidrotalsit.



Gambar 1. Difraktogram (A) hidrotalsit dan (B) hidrotalsit terinterkalasi mefenamat



Gambar 2. Spektra FTIR (a) Mefenamat (b) Mg/Al hidrotalsit terinterkalasi mefenamat

Gambar 2 menyajikan spektra FTIR asam mefenamat, dan mefenamat terinterkalasi pada antar lapis hidrotalsit. Bilangan gelombang yang karakteristik untuk asam mefenamat yaitu pada: 1255, 1647, 1572, 1504, 757, dan 1163 cm^{-1} (Osselton *et al.*, 2003). Pada penelitian ini spektra asam mefenamat menunjukkan adanya 4 serapan tajam pada daerah 1600-1400 cm^{-1} , yang merupakan serapan dari C-C aromatik, 756 cm^{-1} (aromatik dengan substituen orto) dan 1257 cm^{-1} (C-O). Hal serupa diungkapkan oleh Del Arco *et al.* (2004) yang menyebutkan bahwa vibrasi C-C aromatik ditunjukkan pada 1613, 1579, 1484, dan 1467 cm^{-1} . Adanya asam bebas mefenamat ditunjukkan dengan bilangan gelombang 1651 cm^{-1} sesuai dengan referensi (1649 cm^{-1}) (Del Arco *et al.*, 2009).

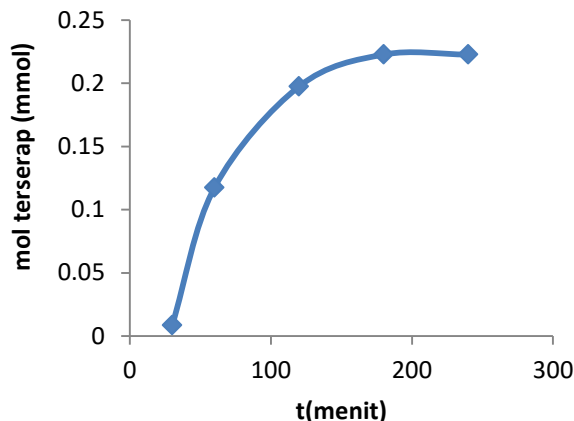
Spektra FTIR asam mefenamat terinterkalasi pada antar lapis hidrotalsit menunjukkan adanya serapan pada bilangan gelombang 555 dan 447 cm^{-1} yang merupakan vibrasi metal-okrida, mengindikasikan bahwa ikatan logam dalam struktur hidrotalsit tidak berubah. Serapan dari gugus-gugus karakteristik mefenamat yang melemah dan sedikit bergeser diperkirakan karena interaksi elektrostatis dengan lapisan hidrotalsit (Del Arco *et al.*, 2009). Serapan asam bebas dari

mefenamat tidak lagi muncul setelah proses interkalasi, dan digantikan oleh serapan asimetri dan simetri gugus karboksilat yang muncul pada 1612 dan 1381 cm^{-1} . Wang *et al.* (2010) menyatakan vibrasi asimetri dan simetri (COO^-) pada bilangan gelombang 1597 cm^{-1} dan 1391 cm^{-1} . Munculnya serapan karboksilat dan hilangnya serapan asam bebas dari mefenamat setelah interkalasi mengkonfirmasi bahwa anion mefenamat telah masuk ke dalam antar lapisan hidrotalsit.

Data XRD dan FTIR di atas, menunjukkan bahwa penukaran ion tidak berlangsung secara sempurna, jumlah ion mefenamat yang menggantikan ion nitrat dapat dihitung dengan menentukan jumlah ion mefenamat yang masuk dalam antar lapisan hidrotalsit kemudian dibandingkan dengan jumlah anion nitrat awal. Penentuan jumlah anion yang berhasil ditukar dilakukan menggunakan metode spektrofotometri pada panjang gelombang maksimum mefenamat 283 nm. Dari perhitungan diperoleh jumlah anion tertukar pada Mg/Al NO_3 hidrotalsit sebesar 0.258 mmol mefenamat dari 0.334 mmol nitrat atau sebesar 77.33%.

Kinetika penukaran ion nitrat terhadap mefenamat dipelajari dengan variabel waktu kontak. Penukaran diamati dari 30 menit

hingga diperoleh kesetimbangan, dimana tidak terjadi penambahan jumlah anion tertukar sering dengan pertambahan waktu. dan diperoleh hasil sebagai berikut:



Gambar 3. Plot pengaruh waktu kontak terhadap jumlah mol mefenamat terserap.

Dari grafik tersebut terlihat bahwa semakin lama waktu kontak, jumlah mol mefenamat terserap semakin besar sampai tercapai kesetimbangan. Waktu dimana terjadi kesetimbangan ini merupakan waktu optimum penukaran ion. Waktu kesetimbangan untuk penukaran anion mefenamat terhadap anion nitrat pada hidrotalsit maupun magnetit-hidrotalsit dicapai pada saat 180 menit.

Untuk mempelajari lebih lanjut mengenai mekanisme penukaran ion, maka data pengaruh waktu terhadap jumlah ion tertserap diplotkan beberapa model kinetika, yaitu kinetika orde satu dan kinetika orde dua. Persamaan kinetika orde 1 yaitu $\ln C_a = -k_1 t + \ln C_0$ (Moore, 1995). Parameter konstanta laju reaksi (k_1) pada penelitian ini diperoleh melalui plot hasil pengukuran $\ln (C_0 - C_a)$ yang merupakan konsentrasi mefenamat tersisa dalam larutan versus waktu pengambilan sampel. Kinetika reaksi orde 2 menggunakan persamaan $(1/C_a) = k_2 t + (1/C_0)$. Hasil plot dua model kinetika reaksi tersebut diperoleh nilai parameter kinetika sebagai berikut:

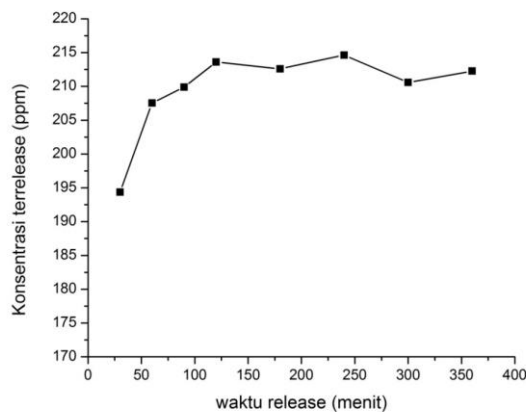
Tabel 1. Parameter kinetika penukaran ion

Sampel	Model kinetika	Nilai parameter	
		k	R ²
Hidrotalsit	Orde-1	0.0081	0.946
	Orde-2	9×10^{-6}	0.992

Berdasarkan nilai koefisien korelasi (R^2) yang diperoleh maka model kinetika penukaran ion mefenamat terhadap anion nitrat pada hidrotalsit yang diusulkan adalah kinetika orde dua dengan tetapan laju reaksi untuk hidrotalsit $9 \times 10^{-6} \text{ ppm}^{-1} \cdot \text{menit}^{-1}$.

Studi pelepasan ion mefenamat dari host hidrotalsit

Studi pelepasan mefenamat dari hidrotalsit dipelajari dengan mengamati pengaruh waktu terhadap jumlah mefenamat terlepas dalam medium pelepasan. Studi pelepasan mefenamat dilakukan pada kondisi yang mendekati sistem tubuh, yaitu mengacu pada prosedur standar USP pada suhu 37 °C dan medium buffer tris pH 9 dengan beberapa modifikasi. Sampel mefenamat terlindung dalam struktur antarlapis hidrotalsit dimasukkan ke dalam medium pelepasan, kemudian jumlah mefenamat terlepas diukur dengan mengambil sampel pada menit ke 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360. Plot kurva pengaruh waktu terhadap pelepasan ion mefenamat dari hidrotalsit disajikan pada gambar berikut:



Gambar 4. Plot waktu *release* lawan konsentrasi ion mefenamat dari hidrotalsit.

Dari plot diatas terlihat bahwa konsentrasi mefenamat terlepas dalam medium pelepasan meningkat seiring penambahan waktu, pada saat 120 menit konsentrasi mefenamat yang terlepas mencapai maksimum kemudian mengalami penurunan. Titik ini disebut titik optimum pelepasan ion mefenamat dari *host* hidrotalsit. Menurut Betageri *et al.*, (1995) mefenamat tanpa terlindung dalam matriks terlepas mendekati sempurna pada 2 jam. Dengan kata lain,

interkalasi ion mefenamat di dalam antar lapisan hidrotalsit berhasil memperpanjang waktu pelepasannya.

4. SIMPULAN

Mg/Al Hidrotalsit dengan anion antarlapis NO_3^- dapat digunakan sebagai penukar ion dalam memodifikasi sistem penghantaran obat lepas lambat asam mefenamat. Penukaran ion cukup efektif dalam rancangan obat lepas lambat sistem *host-guest*. Hasil menunjukkan ion mefenamat dapat dilepas hingga 6 jam dari antar lapis hidrotalsit.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada Bapak Dr. Roto, M.Eng dan Bapak Dr. Rer.nat. Nurul Hidayat Aprilita, Departemen Kimia FMIPA UGM atas bimbingannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Ambrogi V, Fardella G, Grandolini G, Nocchetti M, Perioli L. 2003. Effect of hydrotalcite-like compounds on the aqueous solubility of some poorly water-soluble drugs. *Journal of pharmaceutical sciences*. 92(7): 1407-1418.
- Bani-Jaber A, Hamdan I, Al-Khalid B. 2007. Sodium mefenamate as a solution for the formulation and dissolution problems of mefenamic acid. *Chem. Pharm. Bull.* 55(8): 1136—1140.
- Betageri GV, Jenkins SA, Parsons D. 1993 *Liposome Drug Delivery Systems*. Technomic publishing co. Inc.
- British Pharmacopeia. 2009. The Stationary Office under license from the Controller of Her Majesty's Stationary Office for the Department of Health on Behalf of the Health Medicines, London, Volume I and II, 3023-3025, 10952.
- Carja G, Kameshima Y, Ciobanu G, Chiriac H, Okada K. 2009. New hybrid nanostructures based on oxacillin-hydrotalcite-like anionic clays and their textural properties. *Micron*. 40(1): 147-150.
- Choy JH, Kwak SY, Park JS, Jeong YJ, Portier J. 1999. Intercalative nanohybrids of nucleoside monophosphates and DNA in layered metal hydroxide. *Journal of the American Chemical Society*. 121(6): 1399-1400.
- Del Arco M, Fernández A, Martín C, Rives V. 2009. Release studies of different NSAIDs encapsulated in Mg, Al, Fe-hydrotalcites. *Applied Clay Science*. 42(3-4): 538-544.
- Del Arco M, Fernandez A, Martin C, Rives V. 2010. Solubility and release of fenbufen intercalated in Mg, Al and Mg, Al, Fe layered double hydroxides(LDH): The effect of Eudragits S 100 covering. *J. Solid State Chem*. 183: 3002–3009.
- Del Arco M, Gutiérrez S, Martín C, Rives V, Rocha J. 2004. Synthesis and characterization of layered double hydroxides (LDH) intercalated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID'S). *J. Solid State Chem*. 177: 3954– 3962.
- Del Arco M, Fernández A, Martín C, Rives V. 2007. Intercalation of mefenamic and meclofenamic acid anions in hydrotalcite-like matrices. *Appl. Clay Sci*. 36: 133–140.
- Kumari A, Yadav SK, Yadav SC. 2010. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 75(1): 1-18.
- Moore WJ. 1995. *Physical Chemistry*, 2nded, Prentice-Hall Inc., Great Britain.
- Osselton D, Widdop B, Galichet LY. 2003. *Clarke's analysis of Drugs and Poisons*. London (UK): Pharmaceutical Press.
- Panda HS, Srivastava R, Bahadur D. 2009. In-vitro release kinetics and stability of anticardiovascular drugs-intercalated layered double hydroxide nanohybrids. *The Journal of Physical Chemistry B*. 113(45): 15090-15100.
- Pundir S, Badola A, Sharma D. 2017. Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system: a review. *International Journal Of Drug Research And Technology*. 3(1): 8.
- Sari FIP. 2017. Sintesis, karakterisasi nanopartikel magnetit, Mg/Al NO_3 -hidrotalsit dan komposit magnetit-hidrotalsit. *Jurnal Kimia VALENSI*. 3(1): 44-49.

- Shargel, Leon, BC. Andrew. 2005. Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan. Surabaya (ID): Airlangga Univeersity Press.
- U.S. Pharmacopeia. The United States Pharmacopeia, USP 30/The National Formulary, NF 25. 2007 Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention, Inc., p.2635.
- Wang J, Zhou J, Li Z, Liu Qi, Yang P. 2010. Design of Magnetic and Fluorecent Mg-Al Layered Double Hydroxide by intoducing Fe₃O₄ Magnetic Nanoparticles and Eu³⁺ Ions for Intercalation of Glycine. *Mater. Res. Bull.* 45: 640-645.