

## PENGARUH PENGGILINGAN TERHADAP PADATAN NIMODIPIN

Gressy Novita<sup>1,2</sup>, Sundani Nurono S.<sup>2</sup>, Lucy D.N. Sasongko<sup>2</sup> dan Ismunandar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung  
Jl. Ganesha No. 10, Bandung*

<sup>2</sup>*Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi, Universitas Riau  
Kampus Binawidya, Km. 12,5 Simpang Baru, Pekanbaru 28293*

<sup>3</sup>*Kimia-FMIPA, Institut Teknologi Bandung  
Jl. Ganesha No. 10, Bandung  
e-mail: gressynovita@gmail.com*

*Diterima: 14 Nopember 2013*

*Diperbaiki: 6 Januari 2014*

*Disetujui: 25 Pebruari 2014*

### ABSTRAK

**PENGARUH PENGGILINGAN TERHADAP PADATAN NIMODIPIN.** Energi mekanik melalui penggilingan dapat menyebabkan transformasi polimorfik dan kerusakan kristal pada suatu padatan kristalin sehingga akan mempengaruhi sifat fisikokimianya. Tujuan penelitian ini adalah untuk mempelajari pengaruh penggilingan terhadap padatan nimodipin. Penggilingan dilakukan dengan alat *Retsch RM 100 mortar grinder* selama 15 menit, 30 menit, 60 menit dan 120 menit. Karakterisasi padatan hasil penggilingan dilakukan menggunakan difraksi sinar-X serbuk, *Differential Scanning Calorimeter (DSC)*, *Scanning Electron Microscope (SEM)* dan spektrometer *Fourier Transform-Infrared (FT-IR)*. Difraktogram sinar-X serbuk padatan nimodipin hasil penggilingan menunjukkan puncak-puncak yang identik dengan nimodipin sebelum penggilingan. Termogram *DSC* nimodipin menunjukkan puncak endotermik pada suhu 124,2 °C. Titik lebur dan entalpi nimodipin akibat penggilingan mengalami sedikit pergeseran ke arah yang lebih rendah dengan meningkatnya waktu penggilingan. Fotomikrograf *SEM* menunjukkan terjadinya amorfisasi dan agregasi partikel. Spektrum *FT-IR* tidak menunjukkan adanya pergeseran bilangan gelombang. Data-data tersebut menegaskan bahwa energi mekanik akibat proses penggilingan sampai 120 menit tidak menyebabkan transformasi polimorfik pada padatan nimodipin.

**Kata kunci:** Nimodipin, Penggilingan, Difraksi sinar-X, Transformasi polimorfik

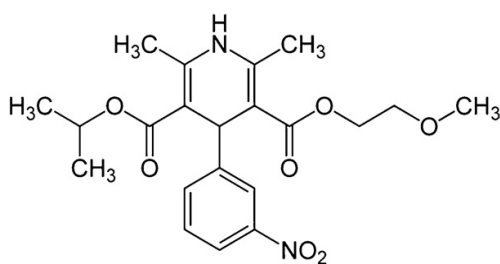
### ABSTRACT

**THE EFFECTS OF MILLING ON SOLID NIMODIPINE.** Application of mechanical energy in a solid crystalline can cause polymorphic transformations to the crystal and will affect the physicochemical properties of these solids. The purpose of this study is to investigate the effect of milling on the characteristics of solids nimodipine. The milling of nimodipine was performed using *Retsch RM 100 mortar grinder* for 15, 30, 60 and 120 minutes. Characterization was carried out using X-Ray Powder Diffractometer, *Differential Scanning Calorimeter (DSC)*, *Scanning Electron Microscope (SEM)*, and *Fourier Transform-Infrared (FT-IR)* spectrometer. Milling of the nimodipine does not change the positions of the  $2\theta$  reflection angles. *DSC* thermogram of nimodipine shows endothermic peak at 124.2 °C. Melting point and enthalpy of nimodipine due to grinding shifting to a lower value with increasing milling time. *SEM* photomicrograph shows the occurrence of amorphous and particle aggregation. *FTIR* spectra showed that no shifting in wave number. These data confirms that the mechanical energy due to the milling process does not lead to polymorphic transformations of nimodipine.

**Keywords:** Nimodipine, Milling, X-Ray Diffraction, Polymorphic Transformation

## PENDAHULUAN

Nimodipin merupakan antagonis kalsium dihidropiridin dengan indikasi terapi untuk kejang serebrovaskular, *stroke* dan migrain. Saat ini, nimodipin tersedia dalam bentuk kapsul, tablet salut film dan injeksi intravena, namun ada beberapa sifat yang membatasi kemanjuran klinisnya, antara lain tidak larut air, ketersediaan hayati yang rendah dan terurai oleh cahaya terutama jika berada dalam bentuk larutan berair [1]. Adapun struktur kimia nimodipin diperlihatkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur kimia nimodipin

Nimodipin mempunyai dua polimorf yaitu modifikasi I dan modifikasi II. Polimorf yang tersedia di pasaran adalah modifikasi I yang merupakan bentuk metastabil [2]. Perbedaan polimorf diketahui dapat menyebabkan perbedaan yang signifikan dalam sifat fisikokimia senyawa, misalnya, suhu lebur, bobot jenis, tegangan permukaan, morfologi, kelarutan dan warna. Hal ini dapat memberi dampak pada stabilitas (fisika dan kimia), ketersediaan hayati dan *processability* selama manufaktur dan/atau saat penyimpanan produk akhir [3]. Bentuk kristal atau polimorf yang digunakan dalam manufaktur sediaan obat padat harus diperhatikan untuk mengetahui perubahan bentuk kristal sebab dapat mempengaruhi kinerja dan stabilitas sediaan obat. Hal ini merupakan masalah penting yang harus ditangani selama proses pengembangan sediaan obat [4]. Sejauh ini telah banyak literatur yang membahas tentang perubahan polimorfik nimodipin akibat pengaruh pelarut, tetapi belum ada yang mengkaji pengaruh energi mekanik dari penggilingan terhadap sifat kristalinitas nimodipin. Proses penggilingan sering dilakukan dalam tahapan manufaktur sediaan farmasi, baik untuk tujuan pengecilan ukuran partikel atau untuk tujuan lainnya.

Penggilingan merupakan suatu proses yang melibatkan energi mekanik yang dapat menyebabkan perubahan fisikokimia suatu bahan aktif farmasi termasuk transisi polimorfik dan transisi dari kristal menjadi amorf disamping efek pengecilan ukuran partikel [5]. Perbedaan sifat-sifat fisik suatu padatan berperan penting dalam penanganan bahan tersebut agar dapat dihasilkan suatu produk obat yang baik [6].

Transformasi polimorfik pada sediaan nimodipin telah dilaporkan pada pembuatan granul menggunakan

*high shear granulation* dan pada dispersi padat menggunakan polietilenglikol dengan metode pelelehan setelah penyimpanan selama 18 bulan [7,8].

Keterlibatan energi mekanik pada proses penggilingan dapat menginduksi terjadinya transformasi polimorfik dan juga dapat mempengaruhi tingkat kristalinitas suatu bahan sehingga menjadi lebih amorf. Difraksi sinar-X serbuk berguna untuk menentukan adanya transformasi polimorfik dan sifat amorf suatu senyawa padat obat. Jika pola difraksi dari dua bentuk kristal obat berbeda maka keduanya memiliki struktur internal yang berbeda pula (mempunyai sifat polimorfisme). Sebaliknya jika pola difraksinya sama berarti mempunyai struktur internal yang identik. Termogram *DSC* dapat menggambarkan energi dan suhu yang dibutuhkan suatu bahan selama proses peleburan. Umumnya semakin kristalin suatu bahan maka semakin besar energi yang dibutuhkan untuk meleburkannya [9].

Tujuan penelitian ini adalah untuk mempelajari pengaruh penggilingan terhadap karakteristik padatan nimodipin.

## METODE PERCOBAAN

### Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan adalah nimodipin yang diperoleh dari PT. Kalbe Farma. Alat-alat yang digunakan adalah *Retsch Muehle mortar grinder*, *PXRD* (Philips Analytical, PW1710 Based), *Scanning Electron Microscope* (Jeol, Japan), *Differential Scanning Calorimetry* (Linseis, Germany), Spektrometer *FT-IR*.

### Cara Kerja

#### Penyiapan Sampel

Sebanyak 5 gram sampel nimodipin ditempatkan pada alat *Retsch Muehle mortar grinder*. *Grinder* kemudian diputar dengan kecepatan 100 rpm dan skala 4, digiling selama 15 menit, 30 menit, 60 menit dan 120 menit. Sampel yang diperoleh dikarakterisasi dengan difraktometer sinar-X serbuk, *DSC*, spektrometer *FT-IR* dan *SEM*.

#### Difraksi Sinar-X Serbuk

Pengumpulan data difraksi Sinar-X serbuk dilakukan menggunakan *X-Ray Powder Diffractometer* (Philips Analytical, PW1710 Based) (CuK $\alpha$ , tegangan 40 = kV, arus 30 = mA). Sampel dipindai pada rentang sudut 2 $\theta$  sebesar 5° hingga 45°. Kemudian dilanjutkan dengan penentuan indeks kristalinitas relatif nimodipin setelah penggilingan. Indeks kristalinitas relatif nimodipin dihitung dengan membandingkan luas di bawah puncak sampel nimodipin setelah penggilingan dengan luas di bawah puncak nimodipin sebelum penggilingan.

### Differential Scanning Calorimetry

Nimodipin sebelum dan sesudah penggilingan selama beberapa variasi waktu ditimbang sebanyak 5 mg dan dimasukkan dalam pinggan aluminium. Pinggan pembanding dibiarkan tetap kosong. Alat disetel dengan kenaikan suhu 10 °C/menit mulai dari 40 °C hingga 250 °C.

### Scanning Electron Microscope

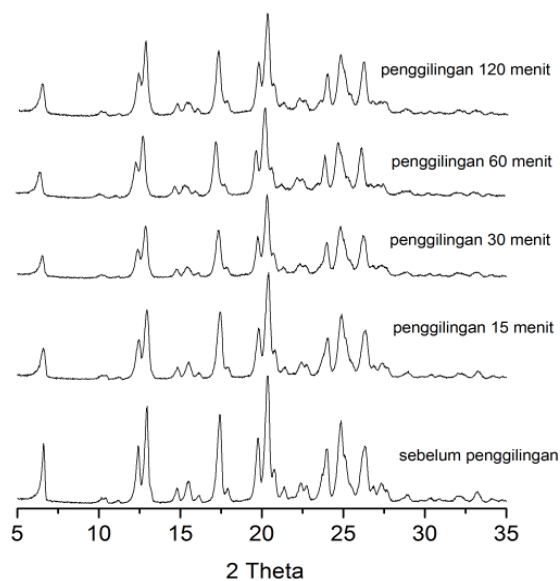
Fotomikrograf diamati dengan *Scanning Electron Microscope*, Jeol, JSM-840A, Japan Electron Optics Limited, Japan) dengan perbesaran 5000 kali.

### Spektrometer Fourier Transform-Infrared

Data spektrum infra merah didapat dengan menggunakan spektrometer *FT-IR* Perkin-Elmer yang dilengkapi dengan detektor *Deuterium Triglycine Sulfate (DTGS)*. Spektrum diperoleh dalam mode transmisi pada pelet KBr pada rentang bilangan gelombang 4000  $\text{cm}^{-1}$  hingga 450  $\text{cm}^{-1}$ .

## HASIL DAN PEMBAHASAN

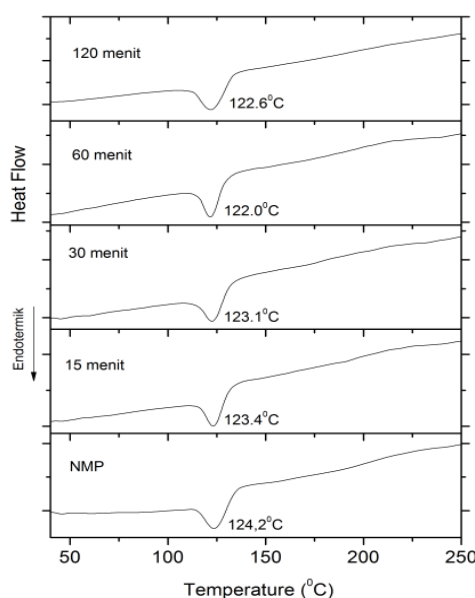
Difraktogram sinar-X padatan nimodipin sebelum dan sesudah penggilingan ditunjukkan pada Gambar 2, terlihat puncak-puncak utama yang muncul pada sudut  $2\theta$  sebesar 6,6°; 12,8°; 17,4°; 20,3° dan 24,9°. Ini merupakan puncak-puncak yang khas untuk nimodipin modifikasi I [1]. Pada pola difraksi sinar-X nimodipin setelah penggilingan selama 15 menit, 30 menit, 60 menit dan 120 menit, terlihat identik dengan pola difraksi nimodipin sebelum penggilingan. Hal ini ditunjukkan bahwa seluruh puncaknya muncul dinilai-nilai sudut yang identik, dan yang terjadi hanya perubahan



Gambar 2. Difraktogram sinar-X padatan nimodipin dan nimodipin hasil penggilingan

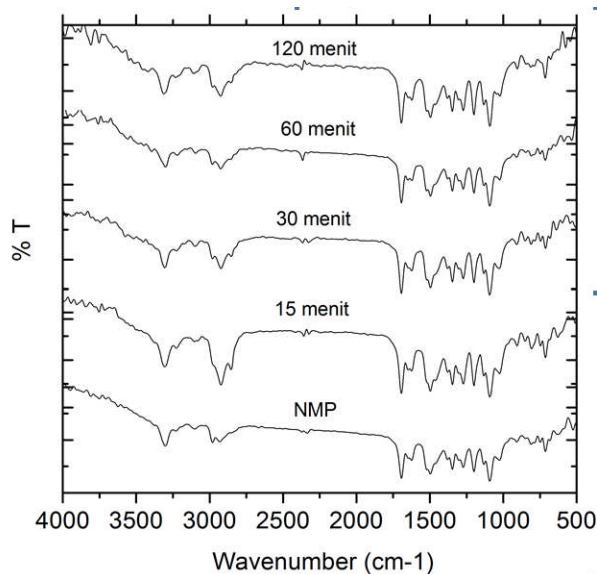
intensitasnya. Jika dua kristalin mempunyai puncak yang identik pada sudut  $2\theta$  tertentu, mengindikasikan bahwa kedua kristalin tersebut mempunyai struktur internal yang sama. Berarti tidak terjadi transformasi polimorfik nimodipin akibat energi mekanik dari penggilingan, walaupun polimorf yang digunakan pada bahan baku nimodipin ini adalah polimorf modifikasi I yang merupakan polimorf metastabil. Energi yang dihasilkan dari penggilingan nimodipin selama 15 menit, 30 menit, 60 menit dan 120 menit tidak mampu untuk merubah struktur internal dari nimodipin artinya nimodipin cukup stabil terhadap penggilingan.

Indeks kristalinitas relatif nimodipin diperoleh dengan cara membandingkan luas area di bawah puncak kristalin dan luas puncak keseluruhan dari difraktogram sinar-X nimodipin. Difraksi sinar-X serbuk merupakan metode yang sangat berguna untuk menentukan adanya sifat amorf, polimorfisme atau modifikasi habit kristal pada padatan obat. Hasilnya berturut-turut dari penggilingan selama 15 menit, 30 menit, 60 menit dan 120 menit sebagai berikut 64,0 %; 64,3 %; 54,91 %; 53,1 % dan 54,9 %. Terlihat bahwa hasil penggilingan nimodipin menunjukkan perubahan ke bentuk yang lebih amorf. Hal ini didukung oleh data termogram *DSC* nimodipin, dimana terlihat satu puncak endotermik yang cukup tajam pada suhu 124,2 °C yang merupakan suhu lebur dari nimodipin modifikasi I sesuai dengan yang dilaporkan peneliti sebelumnya [1]. Terdapat pergeseran suhu lebur dan entalpi dari nimodipin hasil penggilingan, tetapi ini tidak menunjukkan perubahan polimorf. Gambar 3 menunjukkan termogram *DSC* dari nimodipin sebelum dan sesudah penggilingan.



Gambar 3. Termogram *DSC* padatan nimodipin dan nimodipin hasil penggilingan

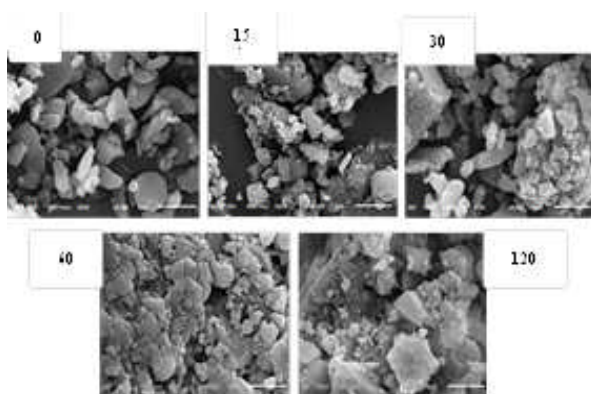
Teknik lain yang dapat menggambarkan terjadinya polimorf adalah *FT-IR*, dengan melihat pergeseran bilangan gelombang spektrum pada gugus tertentu.



Gambar 4. Spektrum FT-IR padatan nimodipin dan nimodipin hasil penggilingan

Gambar 4 menunjukkan spektrum FT-IR dari nimodipin sebelum dan sesudah penggilingan. Tidak ada pergeseran pada bilangan gelombang yang terjadi pada nimodipin setelah penggilingan. Hal ini sesuai dengan hasil difraksi sinar-X serbuk nimodipin yang menggambarkan tidak terjadi perubahan pola difraksi dan struktur internalnya.

SEM dapat menunjukkan secara morfologis yang dapat dihubungkan dengan adanya perubahan bentuk kristal atau cacat kristal akibat penggilingan. Bila energi yang diberikan cukup untuk mengatasi energi penghalang terjadinya kristalisasi, maka hasil penggilingan akan menghasilkan sifat yang berbeda, seperti sifat aliran dan terjadi pembentukan agregat [10]. Mikrograf SEM nimodipin sebelum dan sesudah penggilingan selama 15 menit, 30 menit, 60 menit dan 120 menit pada perbesaran 5000x berturut turut ditunjukkan pada Gambar 5. Kristal nimodipin, setelah proses penggilingan tidak menunjukkan perubahan bentuk kristal. Terlihat adanya bagian yang tidak beraturan pada permukaan yang merupakan karakteristik



Gambar 5. Mikrograf SEM padatan nimodipin dan nimodipin hasil penggilingan dengan perbesaran 5000x

amorf. Partikel-partikel yang lebih besar menunjukkan adanya pembentukan agregat akibat banyaknya bagian amorf pada permukaan partikel.

## KESIMPULAN

Penggilingan nimodipin selama 15 menit, 30 menit, 60 menit dan 120 menit tidak menyebabkan terjadinya perubahan polimorfik dari padatan nimodipin, hanya merubah bentuk kristalnya menjadi lebih amorf. Jadi proses penggilingan tidak berpengaruh signifikan terhadap padatan nimodipin.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada PT. Kalbe Farma atas bantuan bahan baku nimodipin.

## DAFTAR ACUAN

- [1]. A. Grunenber, B. Keil, J.-O. Henck. "Polymorphism in binary mixtures, as exemplified by nimodipine." *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 118, pp. 11–21, May 1995.
- [2]. M.K. Riekes, R.N. Pereira, G.S. Rauber, S.L. Cuffini, C.E.M. de Campos, M.A.S. Silva, H.K. Stulzer. "Polymorphism in nimodipine raw materials: Development and validation of a quantitative method through differential scanning calorimetry." *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 70, pp. 188-193, Nov. 2012.
- [3]. A. Heinz, C.J. Strachan, K.C. Gordon, T. Rades. (2009, Aug.). "Analysis of Solid-State Transformations of Pharmaceutical Compounds Using Vibrational Spectroscopy." *Journal Pharmacy and Pharmacology*. [On-line]. 61(8), pp. 971-988. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1211/jpp.61.08.0001> [Jan., 2010].
- [4]. A.W. Newman and S.R. Byrn. "Solid State Analysis of the Active Pharmaceutical Ingredient in Drug Product." *Drug Discovery Today*, vol. 8, pp. 898-905, Oct. 2003.
- [5]. G.G.Z. Zhang, D. Law, E.A. Schmitt, Y. Qiu. "Phase Transformation Consideration During Process Development and Manufacture of Solid Oral Dosage Form." *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 56, pp. 371-390, Feb. 2004.
- [6]. V. Caron, L.Tajber, I.O. Corrigan, and A.M. Healy. [2011, Apr.]. "A Comparison of Spray Drying and Milling in the Production of Amorphous Dispersions of Sulfathiazole / Polyvinylpyrrolidone and Sulfadimidine / Polyvinylpyrrolidone." *Molecular Pharmaceutics*. [On-line]. 8( 2), pp. 532–542, Available: <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/mp1003674> [Feb. 2011].
- [7]. A. Docoslis, K.L. Huszarik, G.Z. Papageorgiou, D. Bikiaris, A. Stergiou, E. Georganakis. [2007, Sep.].

- “Characterization of The Distribution, Polymorphism, and Stability of Nimodipine in Its Solid Dispersions in Polyethylene Glycol by Micro-Raman Spectroscopy and Powder X-Ray Diffraction.” *The AAPS Journal*. [On-line]. 9(3), pp. E361-E370. Available: <http://link.springer.com/article/10.1208/aapsj0903043> [Sep. 2007].
- [8]. Z. Guo, M. Ma, T. Wang, D. Chang, T. Jiang, S. Wang. [2011, Jun.]. “A Kinetic Study of The Polymorphic Transformation of Nimodipine and Indomethacin during High Shear Granulation.” *AAPS Pharmaceutical Science Technology*. [On-line]. 12(2), pp. 610-619. Available: <http://link.springer.com/article/10.1208/s12249-011-9628-8> [Jun. 2011].
- [9]. S.N. Soewandhi, A. Rulyaqien, R. Andardini. “Polymorphism of Sodium Diclofenac.” *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, vol. 12, 2007.
- [10]. L.R. Schenck, R.V. Plank. “Impact Milling of Pharmaceutical Agglomerates in The Wet and Dry States.” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 348, pp.18-26, Feb. 2008.