

PENINGKATAN KELARUTAN PENTAGAMAVUNON-1 MELALUI PEMBENTUKAN KOMPLEKS DENGAN POLIVINILPIROLIDON

SOLUBILITY ENHANCEMENT OF PENTAGAMAVUNON-1 BY COMPLEXING WITH POLYVINYLPIRROLIDONE

Erindyah R. W. dan Anita Sukmawati

Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta

ABSTRAK

Pentagamavunon-1 (PGV-1) merupakan senyawa hasil sintesis yang berkhasiat sebagai antiinflamasi dan antikanker, namun mempunyai kelarutan praktis tidak larut dalam air. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan PGV-1 melalui pembentukan kompleks dengan Polivinilpirolidon (PVP). Uji kelarutan PGV-1 dilakukan dalam larutan dapar asetat pH 5,0 dengan kadar PVP 1,0 mM; 1,2 mM dan 1,4 mM, pada suhu 42, 47 dan 52°C untuk mengetahui parameter termodinamikanya. Analisis kadar dilakukan dengan spektrofotometer visibel. Interaksi antara PGV-1 dengan PVP dianalisis dengan spektroskopi infra merah. Hasil uji menunjukkan bahwa penambahan PVP dapat meningkatkan kelarutan PGV-1 secara bermakna, dengan tetapan stabilitas kompleks adalah $5,45 M^{-1}$, $4,36 M^{-1}$, $4,33 M^{-1}$ dan harga parameter termodinamika beda entalpi (ΔH^0) $-4668,955 \text{ kal.mol}^{-1}$, energi bebas (ΔF^0) $-1,06$; $-0,94$; $-0,95 \text{ kkal.mol}^{-1}$, dan beda entropi (ΔS^0) $-11,45$; $-11,66$; $-11,45 \text{ kal.mol}^{-1} \cdot \text{der}^{-1}$ masing-masing untuk suhu 42, 47 dan 52°C. Hasil percobaan kelarutan dan analisis spektroskopi inframerah menunjukkan bahwa antara PGV-1 dan PVP dapat membentuk kompleks.

Kata kunci : *Pentagamavunon-1, polivinilpirolidon, kelarutan, kompleksasi*

ABSTRACT

Pentagamavunon-1 (PGV-1) was a synthetic compound as antiinflammation and anticancer agent, but poorly soluble in water. This study was aimed to increase the solubility of PGV-1 by complexation with polyvinylpyrrolidone

(PVP). The solubility of PGV-1 was tested by using shaking method in acetic buffer at pH 5, which contain PVP in 1,0; 1,2 and 1,4 mM at 42, 47 and 52°C to study the thermodynamic parameters. The result showed that PVP can increase the solubility of PGV-1. The values of K (stability constants) at 42, 47 and 52°C were 5,45 M⁻¹, 4,36 M⁻¹, 4,33 M⁻¹ respectively. The thermodynamic parameters ΔH^0 was -4668,955 cal/mol, ΔF^0 were) -1,06; -0,94; -0,95 kcal.mol⁻¹, and ΔS^0 were -11,45; -11,66; -11,45 cal.mol⁻¹.deg⁻¹ at 42, 47 and 52°C respectively. The result of solubility method and infrared spectroscopy analysis showed that there was complexation of PGV-1 and PVP.

Keywords : Pentagamavunon-1, polyvinylpyrrolidone, solubility, complexation

PENDAHULUAN

Kanker masih merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Menurut WHO, kanker menempati urutan kedua setelah penyakit jantung sebagai penyakit yang paling mematikan. Diperkirakan ada 170-190 kasus baru setiap 100.000 penduduk per tahun (Mulyadi, 1997; Tjindarbumi and Mangunkusumo, 2002)

Pentagamavunon-1 (PGV-1), yang merupakan bahan utama pada penelitian ini merupakan senyawa sintetik hasil modifikasi kurkumin, yang diharapkan akan menjadi obat baru yang potensial. Senyawa analog kurkumin ini telah terbukti berkhasiat sebagai antiinflamasi (Tim Molnas Fak. Farmasi UGM, 2001) dan mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara (Melannisa, 2004) yang cukup poten dengan efek samping yang relatif rendah, namun praktis tidak larut dalam air (Tim Molnas Fak. Farmasi UGM, 2001).

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia yang penting untuk diperhatikan pada tahap preformulasi sebelum memformula bahan obat menjadi sediaan. Beberapa metode dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat, antara lain: melalui pembentukan garam, perubahan struktur internal kristal (polimorfi) atau penambahan suatu bahan penolong, misalnya bahan pengompleks, surfaktan dan kosolven (Yalkowsky, 1981).

Bertolak dari pemikiran bahwa kelarutan adalah penting dalam formulasi obat, maka dilakukan penelitian untuk meningkatkan kelarutan PGV-1 agar nantinya dapat dibuat sediaan parenteral. Menurut Wahyuningsih (2003), PVP dapat meningkatkan kelarutan dan absorpsi PGV-0 (Pentagamavunon-0). Dengan penelitian ini diharapkan PVP dapat meningkatkan kelarutan PGV-1 melalui mekanisme pembentukan kompleks.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat alat gelas, magnetik stirer, kelereng, sendok tanduk, cawan porselin, termometer *celcius*, pH meter (*Lutron PH 206*), *spektrofotometri inframerah Shimadzu FT IR-8201 PC*, *spektrofotometri UV- Vis 2000 RS Genesis 10*, timbangan analitik (*Precisa XT 120 A, Swiss Made*), *shaking thermostatic waterbath Julabo U3*, Membran filter 0,45 (*Millipore*) im, Filter (*Swinnex*) dan *Disposable polyethylene Syringe 10 ml*.

Sedangkan bahan yang digunakan adalah pentagamavunon-1 (tim MOLNAS Fak.Farmasi UGM) dan polivinilpirolidon (E. Merck), kalium bromida, asam asetat, dimetilsulfoksida, metanol dan natrium asetat dengan kualitas pro analisis dan akuades (teknis).

Jalannya Penelitian

1. Pembuatan larutan dapar asetat pH 5,0
Dibuat larutan dapar asetat pH 5 dengan cara mencampur larutan natrium asetat 0,02 M dengan larutan asam asetat 0,02 M hingga diperoleh pH 5,0.
2. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dan kurva baku PGV-1
Dua milligram PGV-1 dilarutkan dalam 2,0 ml dimetilsulfoksida. Dari larutan tersebut dibuat larutan stok 0,20 mg/ml, kemudian dibuat seri konsentrasi dengan menggunakan dapar asetat pH 5 mengandung PVP 1,0 mM; 1,2 mM; 1,4 mM. Serapannya dibaca dengan spektrofotometri sinar tampak pada panjang gelombang 400-500 nm. Pada serapan tertinggi merupakan panjang gelombang maksimum yang selanjutnya digunakan untuk pengukuran serapan pada penetapan kadar PGV-1 selanjutnya. Dari masing-masing konsentrasi diukur serapannya dengan spektrofotometri sinar tampak pada panjang gelombang maksimum. Persamaan kurva baku yang diperoleh digunakan untuk penetapan kadar PGV-1 pada percobaan uji kelarutan.
3. Uji Kelarutan PGV-1
 - a. Orientasi kejenuhan PGV-1
Ke dalam flakon 10 ml dimasukkan 5,0 ml larutan dapar asetat pH 5 yang mengandung PVP 1,0 mM; 1,2 mM; 1,4 mM dan diletakkan dalam *shaking thermostatic waterbath* sampai suhu percobaan 42, 47 dan 52°C ± 1°C. Selanjutnya dimasukkan PGV-1 berlebih dan dilakukan pengocokan 180 rpm dengan menggunakan kelereng sebagai pengaduk. Sampel diambil pada jam ke 1; 2; 3; 4 dan seterusnya sampai larutan jenuh dengan menggunakan *disposable polyethylene syringe 10 ml*,

disaring dengan membrane filter 0,45 µm dan diukur serapannya menggunakan spektrofotometri sinar tampak. Kejenuhan tercapai apabila serapan yang diperoleh tiap pengukuran tetap.

b. Uji kelarutan PGV-1 dalam berbagai kadar larutan PVP

Uji kelarutan dilakukan dengan cara yang sama seperti pada percobaan orientasi, tetapi pengambilan sampel dimulai setelah jenuh berdasarkan data orientasi. Jumlah PGV-1 yang terlarut ditentukan dengan spektrofotometri sinar tampak pada panjang gelombang maksimum dan kadarnya dihitung dengan menggunakan persamaan regresi linier dari kurva baku PGV-1.

4. Analisis interaksi antara PGV-1 dengan PVP

Interaksi antara PGV-1 dengan PVP dianalisis dengan membandingkan spektra inframerah antara senyawa tunggal PGV-1, PVP, campuran fisik dan kopresipitat PGV-1 dengan PVP dengan perbandingan 1 : 1. Campuran fisik dibuat dengan mencampurkan PGV-1 dengan PVP. Kopresipitat dibuat dengan melarutkan PGV-1 dan PVP dalam metanol, kemudian diuapkan pelarutnya. Baik campuran fisik maupun kopresipitat dibuat pelet dengan KBr (Kalium Bromida) dan kemudian dilihat spektrumnya dengan spektroskopi inframerah.

5. Cara analisis

Kurva baku PGV-1 didapat dengan membuat persamaan garis linier dari data serapan vs kadar. Kadar terukur secara spektrofotometri sinar tampak di-peroleh dari persamaan kurva baku, yaitu :

$$Y = BX + A \dots\dots\dots (1)$$

dengan Y adalah nilai serapan, X adalah kadar terukur, B adalah *slope*, dan A adalah *intersep*.

Data hasil kelarutan kompleks PGV-1 dengan PVP dalam berbagai konsentrasi dianalisis dengan uji *Anova* (Analisis Varian satu jalan) dan dilanjutkan ke uji *LSD* dengan taraf kepercayaan 95%.

Harga tetapan stabilitas kompleks (K) dihitung dari persamaan (2) yang diperoleh dari kurva hubungan antara kadar PVP (mM) dengan kelarutan PGV-1 (mM). Dari nilai K dibuat persamaan regresi linier lagi antara log K dan 1/T, setelah itu akan mendapatkan nilai *slope* yang dipergunakan untuk menghitung parameter termodinamika, yang meliputi beda energi bebas (ΔF), beda entalpi (ΔH), serta entropi (ΔS) dengan rumus seperti pada persamaan (3), (4) dan (5) (Martin, *et al*, 1994).

$$K = \frac{\text{Slope}}{\text{Intersept}(1 - \text{slope})} \dots\dots\dots (2)$$

$${}^{\circ}F = - 2,303 R.T \text{ Log } K \dots\dots\dots (3)$$

$$\text{Log}K = - \frac{\Delta H^0}{2,303R} \cdot \frac{1}{T} + C \dots\dots\dots (4)$$

$$\Delta S^0 = \frac{\Delta H^0 - \Delta F^0}{T} \dots\dots\dots (5)$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Baku PGV-1

Pada penentuan panjang gelombang serapan maksimum PGV-1 dalam larutan PVP dengan berbagai konsentrasi digunakan spektrofotometri sinar tampak dengan merekam spektra pada panjang gelombang 400-500 nm, ternyata PGV-1 memberikan serapan maksimum pada panjang gelombang 430 nm.

Tabel 1. Persamaan Kurva Baku PGV-1 dalam Larutan PVP Berbagai Kadar

Kadar PVP (mM)	Persamaan kurva baku	r hitung (n=6)	r tabel (n=6)
1,0	$Y = 1,1169 X - 0,0018$	0.9955	0.811
1,2	$Y = 1,2217 X - 0,0148$	0.9956	0.811
1,4	$Y = 1,2686 X - 0,0309$	0.9953	0.811

Dilihat dari harga r hitung yang lebih besar dari r tabel (pada taraf kepercayaan 95%), maka terdapat korelasi bermakna antara kadar PGV-1 (mg%) dengan serapan diukur, sehingga persamaan garis tersebut dapat digunakan untuk penetapan kadar.

2. Orientasi Kejenuhan Kelarutan PGV-1

Hasil orientasi kejenuhan PGV-1 dalam larutan dapar asetat pH 5,0 yang mengandung PVP 1,0 mM; 1,2mM; 1,4mM; pada suhu 42, 47, dan 52 °C di-

peroleh pada jam ke-4. Pada waktu tersebut didapat serapan yang stabil sehingga digunakan untuk pengambilan sampel berikutnya.

3. Uji kelarutan PGV-1 dalam larutan PVP berbagai kadar pada suhu 42, 47 dan 52° C

Hasil uji kelarutan PGV-1 dalam larutan dapar fosfat pH 5 dengan berbagai kadar PVP pada berbagai suhu dapat dilihat pada tabel 2 dan gambar 3.

Tabel 2. Kelarutan PGV-1 dalam Larutan dengan Berbagai Kadar PVP

Kadar PVP (mM)	Kelarutan PGV-1 ($\times 10^{-3}$ mM) pada suhu percobaan		
	42°C	47°C	52°C
0,0	0,93 \pm 0,00*	1,29 \pm 0,00*	1,50 \pm 0,00*
1,0	6,03 \pm 0,06	7,03 \pm 0,17	7,91 \pm 0,14
1,2	6,86 \pm 0,06	7,74 \pm 0,32	9,37 \pm 0,14
1,4	8,05 \pm 0,08	9,27 \pm 0,13	10,49 \pm 0,17

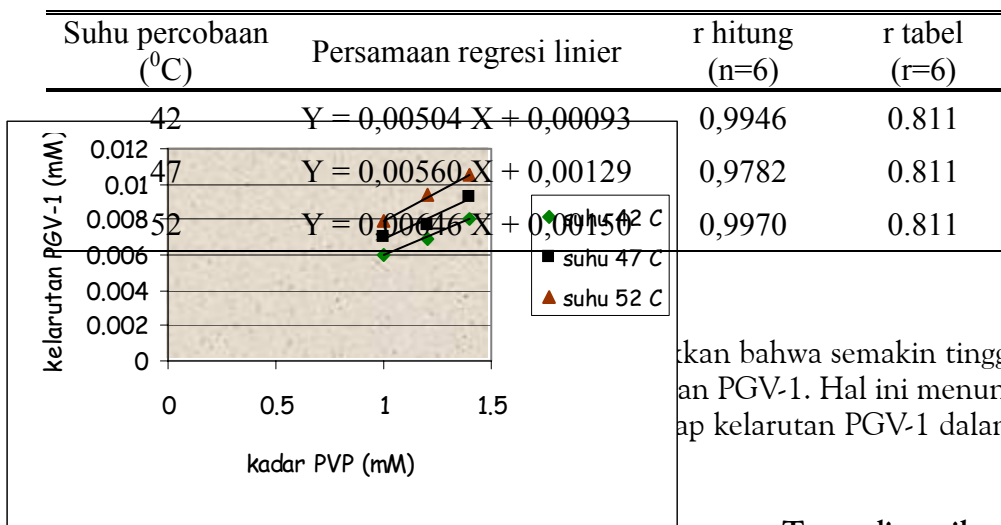
* : hasil ekstrapolasi

Hasil statistik Anava satu jalan dengan taraf kepercayaan 95% menunjukkan bahwa kelarutan PGV-1 pada suhu 42, 47 dan 52°C dengan penambahan PVP memberikan peningkatan kelarutan PGV-1 secara bermakna. Hasil uji t juga menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada kelarutan PGV-1 antar kadar PVP.

Dari gambar 3 terlihat bahwa kenaikan kelarutan PGV-1 berbanding lurus dengan kenaikan kadar PVP pada ketiga suhu percobaan. Persamaan regresi linier antara kadar PVP dan rata-rata kelarutan PGV-1 dapat dilihat pada tabel 3.

Gambar 3. Grafik Hubungan Kelarutan PGV-1 dan Kadar PVP

Tabel 3. Persamaan Regresi Linier antara Kadar PVP dan Kelarutan PGV-1



akan bahwa semakin tinggi kadar PGV-1. Hal ini menunjukkan bahwa kelarutan PGV-1 dalam

4. Penetapan Harga Stabilitas Kompleks dan Parameter Termodinamika

Dari persamaan regresi linier pada tabel III dapat dihitung tetapan stabilitas kompleks (K) dan juga parameter termodinamika, seperti tersaji pada tabel 4.

Tabel 4. Harga Tetapan Stabilitas Kompleks dan Parameter Termodinamika

Tabel 4 menunjukkan bahwa kenaikan suhu mengakibatkan penurunan harga tetapan stabilitas kompleks (K). Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan suhu menyebabkan kompleks yang terbentuk semakin tidak stabil, artinya interaksi antara PGV-1 dan PVP semakin mudah lepas.

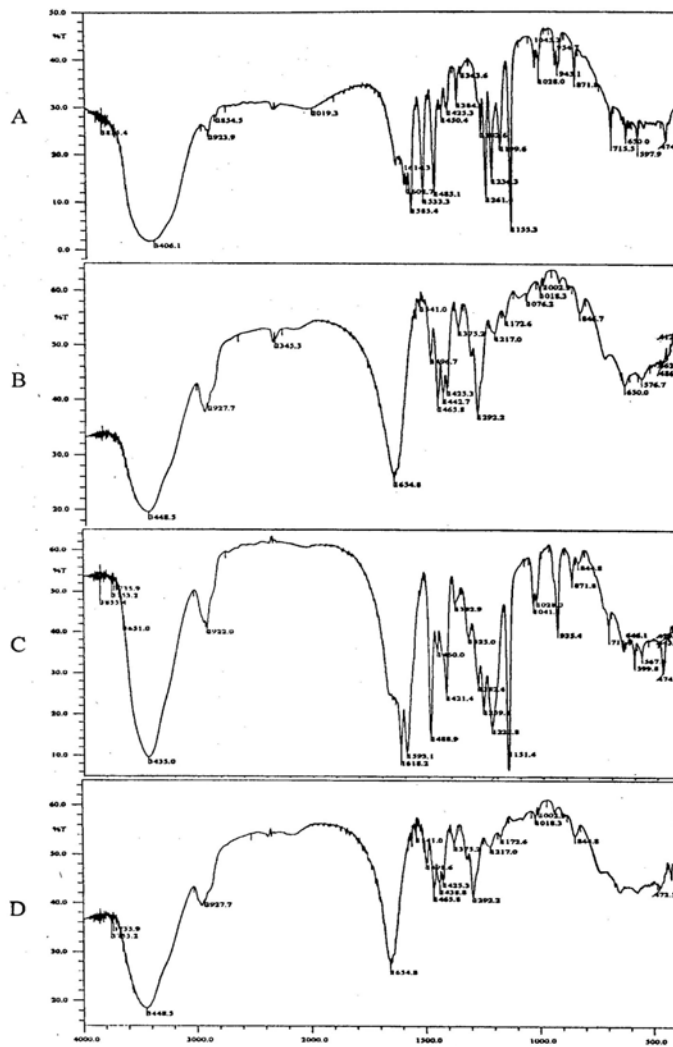
Pada tabel IV dapat dilihat, perubahan entalpi (ΔH^0) negatif ini menunjukkan bahwa proses pembentukan kompleks berlangsung secara eksotermik. Harga perubahan energi bebas (ΔF^0) yang dihasilkan negatif menggambarkan proses pelarutan berlangsung secara spontan. Harga entropi (ΔS^0) yang dihasilkan negatif menunjukkan terjadinya peningkatan keteraturan sistem.

5. Evaluasi Interaksi PGV-1 dan PVP dengan Spektroskopi Inframerah

Untuk mengetahui adanya interaksi antara PGV-1 dengan PVP maka digunakan spektra dari analisis spektroskopi inframerah dari senyawa tunggal PGV-1, senyawa tunggal PVP, campuran fisik PGV-1-PVP dan kopresipitat PGV-1-PVP seperti terlihat pada gambar 4.

Interpretasi spektra pada pergeseran pita-pita puncak, profil serta intensitas spektra pada daerah bilangan yang berkarakteristik pada spektra PGV-1 tunggal, PVP tunggal, campuran fisik PGV-1-PVP dan kopresipitat PGV-1-PVP. Spektra inframerah digunakan untuk mengetahui gugus fungsional yang terdapat pada senyawa obat PGV-1 tunggal dan PVP tunggal serta membandingkan dengan campuran fisik dan kopresipitat PGV-1 dengan PVP.

Suhu (°C)	K (M ⁻¹)
42	5,45
47	4,36
52	4,33



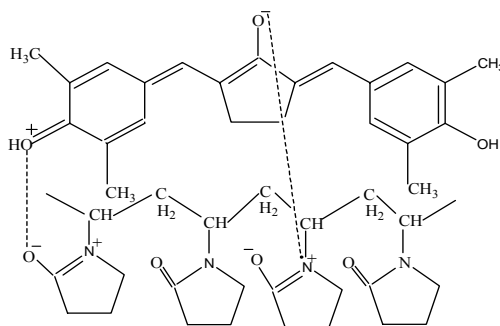
Gambar 4. Gabungan Spektra Inframerah: A. PGV-1, B. PVP, C. Campuran Fisik PGV-1-PVP, D. Kopresipitat PGV-1-PVP

Pergeseran pita-pita dari PGV-1 dan PVP baik tunggal maupun campuran fisik dan kopresipitat dari kedua senyawa tersebut dapat dilihat pada tabel V.

Tabel 5. Pergeseran Puncak dan Bilangan Gelombang Karakteristik pada PGV-1, PVP, Campuran Fisik dan Kopresipitat dari PGV-1-PVP

Gugus	PGV-1 (cm ⁻¹)	PVP (cm ⁻¹)	Campuran fisik (cm ⁻¹)	Kopresipitat (cm ⁻¹)	Perubahan pita (cm ⁻¹)
Rentangan C=O	1602,7 sedang, tajam	1654,8 kuat, tajam	1618,2 kuat, tajam	1654,8 kuat, tajam	Geser
Rentangan C=C aromatik	1585,4 kuat, tajam	-	1593,1 kuat, tajam	1541 lemah, tajam	Geser
Rentangan O-H	3406,1 lebar, kuat	3448,5 lebar, kuat	3435 lebar, kuat	3448,5 lebar, kuat	Geser
Rentangan C-H alkana	2854,5 sedang, lemah	-	-	-	Hilang

Pergeseran ini disebabkan terjadinya delokalisasi elektron antara molekul PGV-1 dan molekul PVP sehingga dimungkinkan terjadinya interaksi antar molekul. Diusulkan interaksi yang terjadi antara PGV-1 dengan PVP seperti pada gambar 7.



Gambar 7. Perkiraan Ikatan Kompleks Molekuler PGV-1 dan PVP

SIMPULAN

1. Dari data percobaan kelarutan dan spektroskopi inframerah menunjukkan bahwa PGV-1 dan PVP dapat membentuk senyawa kompleks yang mudah larut.

2. PVP dengan kadar 1,0 mM, 1,2 mM, dan 1,4 mM dapat meningkatkan kelarutan PGV-1 secara bermakna pada suhu percobaan 42°C, 47°C, 52°C dengan harga tetapan stabilitas kompleks (K) 5,45 M⁻¹, 4,36 M⁻¹, 4,33 M⁻¹ dan harga parameter termodinamika beda entalpi (ΔH^0) -4668,955 kal.mol⁻¹, energi bebas (ΔF^0) -1,06; -0,94; -0,95 kkal.mol⁻¹, dan beda entropi (ΔS^0) -11,45; -11,66; -11,45 kal.mol⁻¹.der⁻¹ masing-masing untuk suhu 42, 47 dan 52°C.

DAFTAR PUSTAKA

- Martin, A., Bustamante, P., and Chun, A. H. C. 1993. *Physical Pharmacy : Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences*, 4th ed., pp. 212-214, 221-230, 254-268, Lea & Febiger, Philadelphia.
- Melannisa, R. 2004. Pengaruh PGV-1 pada Sel Kanker Payudara T47D yang Diinduksi 17- β -Estradiol: Kajian Antiproliferasi, Pemacuan Apoptosis, dan Antiangiogenesis, *Thesis*, Program Pascasarjana, UGM, Yogyakarta.
- Mulyadi. 1997. *Kanker, Karsinogen, Karsinogenesis, dan Antikanker*. Yogyakarta: PT. Tiara Wacana Yogyakarta.
- Tim Molnas Fak. Farmasi UGM. 2001. Uji Antiinflamasi Senyawa PGV-0, PGV-1, dan HGV-1 Pada Tikus Jantan dan Betina dan Elusidasi Mekanisme Antiinflamasi, *Laporan Penelitian Tim Molnas*, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jogjakarta.
- Tjindarbuni, D. and Mangunkusumo, R. 2002. Cancer in Indonesia, Present and Future, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 32 (Suplement 1), S17-S21.
- Wahyuningsih, I. 2003. Peningkatan Kelarutan dan Absorpsi Pentagamavunon-0 (PGV-0) secara In Vitro dan In Situ melalui Pembentukan Kompleks dengan Polivinilpirolidon (PVP) pada Tikus Putih Jantan, *Thesis*, Program Pascasarjana UGM, Jogjakarta.
- Yalkowsky, S. H. 1981. *Techniques of Solubilization of Drugs*, pp. 135-143, New York: Marcel Dekker.