Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, Vol. 12, No. 1, 2007, halaman 17-24
Akreditasi DIKTI Depdiknas RI No. 49/DIKTI/Kep/2003

ISSN : 1410 – 0177

Polimorfisme Diklofenak Natrium

Sundani Nurono Soewandhi*, Azas Rulyaqien**, Reni Indardini***
*,**,*** Kelompok Keilmuan Farmasetika, Sekolah Farmasi ITB

Diterima tanggal : 15 Januari 2007 disetujui : 27 Maret 2007

Abstract

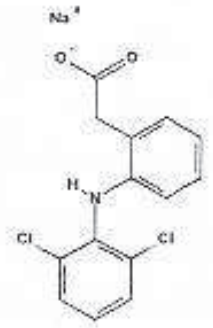
Active compound that have polymorphism, could have a tendency to crystallize into variously different forms and energetic level. The consequence is, it can show the polymorphic transformation that could influence its solubility, dissolution, stability, and bioavailability. Polymorphism of sodium diclofenac has been studies crystallographically, including crystal habits, crystal lattice distance, thermal content and its transformation. The Assay was carried out by polarization microscope, powder X-ray diffraction, differential scanning calorimetry (DSC), and *scanning electron microscope* (SEM). Treatments given to sodium diclofenac were heating at 50, 70 and 150 ^{0}C for 1-3 hours, pulverizing in grinding mill at 100 rpm for 2 hours, and recrystallizing from its saturated solutions in ethanol, acetone, water : ethanol (1 : 1) and water : acetone (1 : 1) mixtures. Observation under polarization microscope, showed that crystal habits from saturated ethanol was monoclinic, acetone orthorhombic. Whilst from ethanol : water (1 : 1) and acetone : water (1 : 1) mixture were hexagonal. X-ray diffractogram of crystals that recrystallized from solvent showed different pattern than those of commercial product. All of samples produced by thermal treatment were mixture of form I and II and showed identical diffractogram, except the heating product at 150°C for 3 hours. Thermogram profile of sodium diclofenac without treatment showed three endothermic curves at 51.5, 69.8, and 285.3 ^{0}C, indicating a possibility of presence of form II hydrate or co-crystal. Thermogram of product produced by both tribomechanic and thermal treatment ≤ 150°C for 1 hours, have two endothermic curves at 54,8 and 284,9 ^{0}C. Endothermic curve at 69,8°C dissapeared as a consequence of the release of hydrate water from their molecules. Loses of hydrate water caused roughness of crystal surface that produced from recrystallization. Observed by SEM microphotograph. Whilst thermogram of heating product at 150° C for 3 hours only had one endothermic curve. This indicated that all forms were totally transformed to form I.

Key words : sodium diclofenac, polymorphism, polarization microscope, powder X-ray diffraction, DSC, SEM

Pendahuluan

Senyawa aktif mungkin berubah menjadi polimorf yang berbeda, solvat (ko-kristal atau pseudo-polimorfisme), desolvat atau amorf setelah mengalami proses teknologi farmasi seperti rekristalisasi, penggilingan, pengering beku an, pengering semburan dan dispersi padat, yang tentu saja mengubah aktivitas farmasetikanya (Nongnuj, M., et.al., 2004). Oleh karena itu, industri farmasi memerlukan strategi untuk mengkarakterisasi polimorfik dan menghasilkan senyawa aktif dengan mutu yang konsisten (Yu, L., Reutzel, S.M., & Stephenson, G.A., 1998). Dengan demikian, sangat penting artinya untuk mempelajari perubahan yang dialami senyawa aktif melalui proses rekristalisasi dan perlakuan mekanik atau termik.

Diklofenak natrium atau voltaren, voltarol atau orthophen adalah suatu turunan asam fenil asetat dengan nama kimia natrium 2-[2-(2,6-diklorofenil) aminofenil]-1-oksido-etanon atau natrium {0-[(2,6 diklofenil) aminofenil}asetat. Diklofenak natrium mempunyai rumus molekul $C_{14}H_{10}Cl_2NO_2Na$ dengan bobot molekul sebesar 318,3. Diklofenak natrium merupakan suatu turunan asam lemah dengan pKa 4,2 (Lund, W., 1994). Di dalam air natrium diklofenak akan melarut sebagai ion Na^+ dan anion diklofenak. Struktur diklofenak natrium dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur kimia diklofenak natrium

Diklofenak natrium memiliki jarak lebur antara 283 sampai 285 °C, berupa serbuk hablur berwarna

putih atau hampir putih yang higroskopik (Florey, K., 1976; Adeyeye, C.M. & Pui Kai Li, 1990,). Diklofenak natrium mudah larut dalam metanol dan etanol, agak sukar larut dalam air dan asam asetat glasial, praktis tidak larut dalam eter (The Soc. of Jap. Pharm. 2001). Diklofenak natrium merupakan senyawa *NSAID (Nonsteroidal anti-inflammatory drug)*, aktif sebagai anti inflamasi yang diindikasikan untuk reumatoid artritis atau reumatoid lainnya. Diklofenak natrium diabsorbsi melalui saluran cerna dan mengalami metabolisme lintas awal di hati sebesar 40 – 50 %. Puncak konsentrasi plasma dicapai setelah 4 jam pemberian senyawa aktif salut enterik.

Bentuk kristal asam diklofenak adalah monoklin jika direkristalisasi dari metanol yang diuapkan perlahan atau dari aseton (Castellari, C., Ottani, S., 1997). Bentuk lainnya adalah ortorhombus hasil rekristalisasi dari metanol panas yang diuapkan perlahan (Jaiboon, N.,Yos-in, K., Ruangchaithaweesook, S., Chaichit, N., 2001). Bentuk psudo-polimorfismenya adalah diklofenak natrium tetrahidrat (Fini, A., Garuti, M., Fazio, G., Alvarez-Fuentes, I., & Holgado, M.A., 2001) dan pentahidrat (Muangsin, N., Prajaubsook, M., Chaichit, N., Siritaedmukul, K. & Hannongbua, S., 2002). adalah sangat menarik untuk meneliti perubahan-perubahan polimorfi senyawa diklofenak akhir ini.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Alat

Peralatan yang digunakan adalah peralatan gelas laboratorium, Buchner, penggiling (Reztech, Germany), Oven, Difraktometer *Rigaku* tipe *Geiger Flex*, DSC *Perkin Elmer*, mikroskop polarisasi Olympus ® B201, SEM Joel JSM 3630 LV).

Bahan

Bahan baku diklofenak natrium diperoleh dari PT. Kimia Farma Tbk Bandung dengan nomer batch HPL : 50308/ BB/ 05 kode : 1000203, air suling, etanol dan aseton.

Rekristalisasi larutan jenuh dalam berbagai pelarut.

Proses rekristalisasi dilakukan dengan melarutkan diklofenak natrium dalam pelarut etanol, aseton, campuran air : etanol (1:1) dan air : aseton (1:1) sampai keadaan jenuh. Larutan diklofenak natrium dihangatkan di atas tangas air sambil ditambahkan diklofenak natrium sedikit demi sedikit dan diaduk sampai tercapai kondisi jenuhnya. Larutan disaring dalam kondisi hangat menggunakan kertas saring. Filtrat yang diperoleh didinginkan dengan cepat pada suhu – 20 °C selama kurang lebih 20 menit atau hingga diperoleh kristal. Kristal yang diperoleh disaring melalui penyaring Buchner kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 37 – 40 °C selama 24 jam.

Perlakuan mekanik

Diklofenak natrium dihaluskan dengan menggunakan *grindingmill* (*Reztech, Germany*) kecepatan 100 putaran per menit (ppm) selama 2 jam.

Perlakuan termik

Serbuk diklofenak natrium dipanaskan pada suhu 50, 70, 150 °C selama 1-3 jam. Perlakuan yang sama juga dilakukan terhadap serbuk kristal hasil rekristalisasi dari etanol dan campuran aseton : air (1:1).

Pemeriksaan habit kristal

Kristal segar hasil rekristalisasi dalam berbagai pelarut di permukaan kaca objek diamati dibawah mikroskop polarisasi Olympus ® B201. Habit kristal yang terbentuk diamati melalui mikroskop polarisasi, direkam dengan menggunakan kamera digital Olympus 3.7 Mega-Pixel dengan pembesaran 15 kali.

Pemeriksaan difraksi sinar X serbuk

Bahan baku diklofenak natrium perdagangan, kristal yang diperoleh dari hasil rekristalisasi dan perlakuan baik mekanik maupun termik diuji menggunakan alat difraktrometer PXRD *Rigaku* tipe *Geiger Flex* pada skala sudut difraksi 2θ antara 5 sampai 50° dengan sumber CuK_α, mengikuti metode pengukuran *Savitzkey-Golay's*. Sejumlah sampel dimampatkan pada wadah sampel berupa bak kecil berukuran kurang lebih 5x8 cm, selanjutnya diletakkan dalam *sample chamber*. Alat dioperasikan pada voltase 40 KV, arus 30 mA dengan kecepatan pengukuran 4° per menit.

Pemeriksaan dengan DSC

Sampel bahan baku diklofenak natrium perdagangan, kristal yang diperoleh dari hasil rekristalisasi, perlakuan mekanik dan termik, masing-masing ditimbang seksama sebanyak 3 sampai 5 mg, dimasukkan ke dalam pinggan aluminium dan diperiksa menggunakan DSC *Perkin Elmer* dengan jarak pemanasan 25 sampai 340 °C dan kecepatan pemanasan 10 °C per menit.

Pemeriksaan dengan Scanning Electron Microscope (SEM)

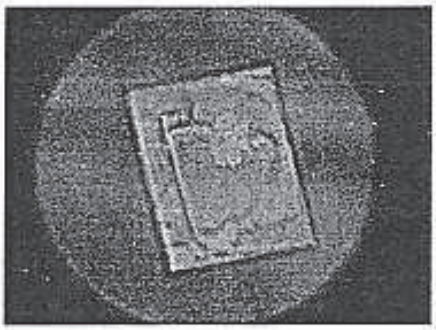
Sejumlah sampel ditempelkan pada *specimen holder* dengan cara ditaburkan pada *double sticky tape* berdiameter 8 mm, bebas kotoran dan tidak berminyak. Pembersihan sampel pada *spesimen*

holder dilakukan dengan menggunakan *hand blower*. Sampel pada *spesimen holder* diberi lapisan tipis (coating) gold - paladium (Au 80 % dan Pd 20%). Proses coating dilakukan dengan menggunakan mesin *Ion Sputter* JFC – 1100 dengan spesifikasi tegangan 1,2 kV, arus listrik 6-7,5 mA, dan tekanan 0,2 torr, selama waktu empat menit. Sampel hasil *coating* dimasukkan dalam *specimen chamber* pada mesin SEM (JSM-6360LA). Sampel diamati pada CRM (TV) dan difokuskan ke area yang akan dipotret.

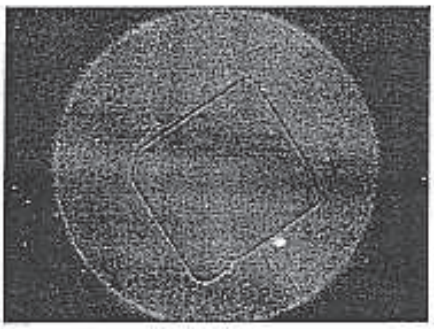
Hasil dan Pembahasan

Analisis habit kristal di bawah mikroskop polarisasi

Berbagai jenis bahan pelarut yang digunakan memiliki harga Konstanta Dielektrikum (KD) berlainan. KD_{H2O} 80,4; etanol 26,0; aseton 21,0; campuran etanol:air (1:1) 53,2 dan aseton:air (1:1) 50,5. Harga KD bahan pelarut menurun berturut-turut dari air, campuran etanol:air (1:1), campuran aseton :air (1:1), etanol dan aseton. Tingkat kepolaran bahan pelarutpun semakin rendah.



Gambar 2. Habit diklofenak natrium hasil rekristalisasi dari pelarut etanol (Pembesaran : mikroskop 40X, kamera 15X)



Gambar 3.) Habit diklofenak natrium hasil rekristalisasi dari pelarut aseton (Pembesaran : mikroskop 40X, kamera 15X

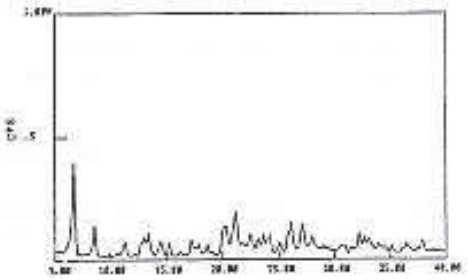
Gambar 2 dan 3 menunjukkan habit diklofenak natrium yang berbeda. Etanol dengan harga KD > KD aseton menghasilkan kristal berbentuk segiempat panjang miring (monoklinik) dengan sudut yang sempurna. Bertambah rendahnya kepolaran bahan pelarut, habit kristal menyerupai belah ketupat (orterhombus) dengan sudut tumpul. Ketumpulan sudut menunjukkan ketidaksempurnaan pertumbuhan kristal (diduga) pada bidang (111). Hal ini umumnya disebabkan tingginya tegangan permukaan pada bidang tersebut terhadap lingkungannya.

Peningkatan harga KD bahan pelarut melalui penambahan air, menghasikan habit kristal yang cenderung mengikuti pola pengaruh pelarut aseton. Habit kristal campuran air-etanol menunjukkan ketidaksempurnaan pertumbuhan pada dua sudut yang berseberangan. Demikian pula halnya dengan habit kristal aseton-air. Habit tampak seolah-olah heksagonal tidak sempurna (Gambar 4 dan 5) dan cenderung mirip trapesium ganda.

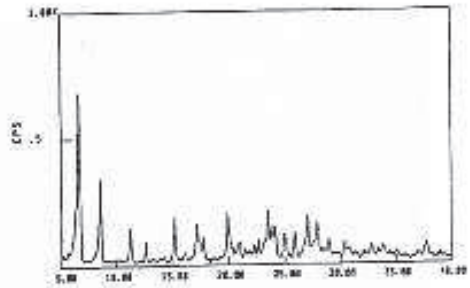
Gambar 4. Habit diklofenak natrium hasil rekristalisasi dari pelarut etanol : air (1:1) (Pembesaran : mikroskop 40X, kamera 15X)

Gambar 5. Habit diklofenak natrium hasil rekristalisasi dari pelarut aseton : air (1:1) (Pembesaran : mikroskop 20X, kamera 15X)

jarak bidang kisi lebar (d_{hkl}) atau sudut 2θ rendah (5-20°). Juga terjadi munculnya interferensi baru pada 2 θ 12,5° dan hilangnya interferensi pada 2θ 13-15°. Hal ini menunjukkan adanya peningkatan kristalinitas, tingkat simetri senyawa dan terjadinya transformasi polimorfik.

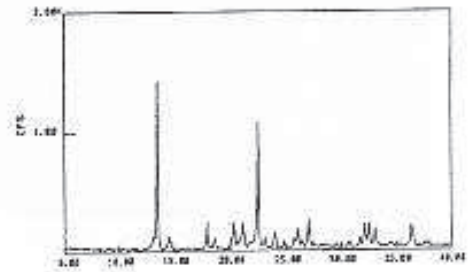


Gambar 6. Difraktogram diklofenak natrium perdagangan



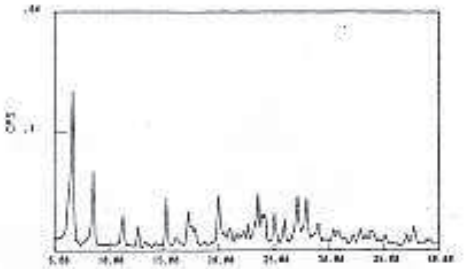
Gambar 7. Difraktogram diklofenak natrium perdagangan setelah dipanaskan 70°C

Sebaliknya, perlakuan tribomekanik tidak mengubah pola difraksi sinar-X diklofenak natrium kecuali mereduksi intensitas interferensi sekitar 50%. Dengan demikian, proses milling hanya menyebabkan terjadinya peristiwa amorfisasi, tanpa disertai peristiwa transformasi polimorfik.



Gambar 8. Diklofenak natrium hasil rekristalisasi dari pelarut etanol

Difraktogram kristal produk rekristalisasi dari berbagai jenis bahan pelarut (ko-kristal) menunjukkan struktur internal yang identik (Gambar 8), namun berbeda dengan produk perdagangan. Produk rekristalisasi menunjukkan interferensi tajam, serapit dengan intensitas relatif tinggi (3 kali lebih tinggi dari pada produk perdagangan). Hal ini mengindikasikan tingkat simetri yang lebih baik. Profil difraktogram seluruh ko-kristal akan berubah identik dengan difraktogram produk hasil pemanasan diklofenak natrium pada suhu 150°C 2 jam (Gambar 9). Jadi transformasi polimorfik diklofenak natrium akibat perlakuan mekanik (tribomekanik) dan termik dapat dirumuskan secara skematik sebagai berikut:

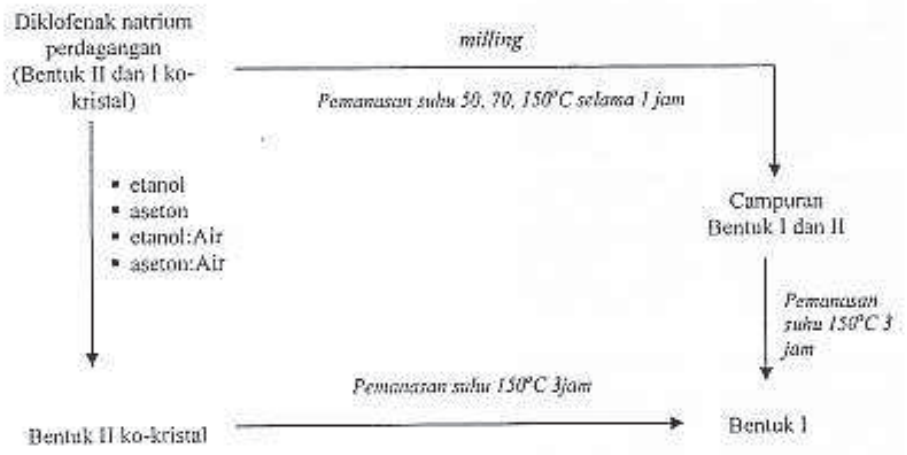


Gambar 9. Diklofenak natrium perdagangan dan rekristalisasi etanol dipanaskan 150°C 2 jam

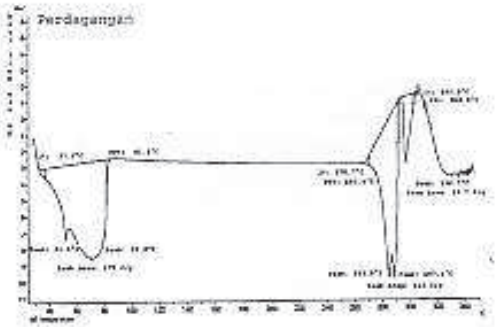
Analisis Termogram DSC

Diklofenak natrium adalah ko-kristal atau psudo-polimorf yang memiliki kandungan air kristal, yakni tetrahidrat (Fini, A., Garuti, M., Fazio, G., Alvarez-Fuentes, I., & Holgado, M.A., 2001) dan pentahidrat (Muangsin, N., Prajaubsook, M., Chaichit, N., Siritaedmukul, K. & Hannongbua, S., 2002). Pada seluruh sampel yang memiliki air kristal akan terjadi pembebasan air pada suhu sekitar 69,8-84,1°C, diindikasikan melalui kurva endotermik tumpul (Gambar 11 dan 12).

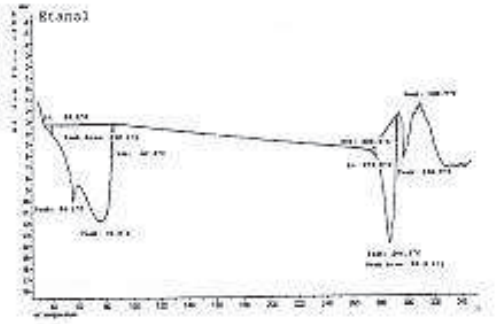
Kurva endotermik tajam pada suhu sekitar 51-54°C mengindikasikan adanya transformasi polimorfik bentuk II menjadi I. Bentuk I melebur pada suhu sekitar 283,9-285,3°C sesuai data referensi. Leburan tersebut akan segera mengalami rekristalisasi dan selanjutnya teroksidasi pada suhu sekitar 296,7°C. Seluruh sampel penelitian menunjukkan peristiwa rekristalisasi dan oksidasi tersebut (Gambar 11 s/d 14).



Gambar 10. Skema transformasi polimorfik senyawa diklofenak natrium

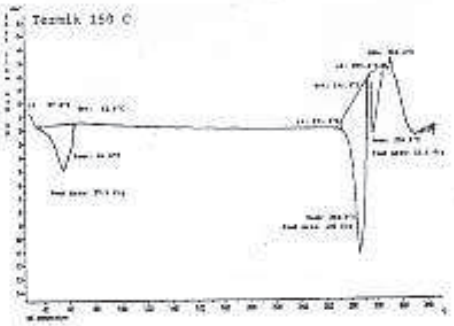


Gambar 11. Termogram natrium diklofenak perdagangan



Gambar 12. Termogram natrium diklofenak hasilrekristalisasi dengan pelarut etanol

Kurva endotermik yang mengindikasikan pembebasan air tidak lagi dijumpai baik pada diklofenak natrium hasil perlakuan mekanik maupun pemanasan suhu 150°C (Gambar 13 dan 14).

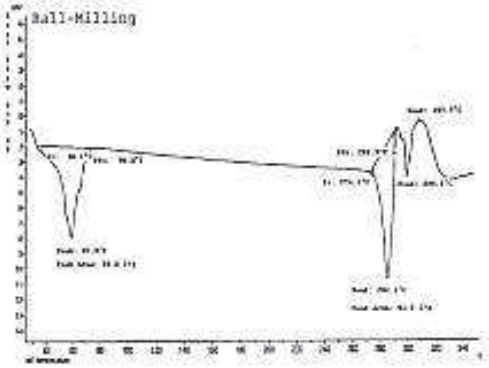


Gambar 13. Termogram natrium diklofenak hasil rekristalisasi dengan pelarut aseton : air (1:1) setelah dipanaskan pada suhu 150 °C 1 jam

Akibat kedua perlakuan tersebut, air kristal yang berada di dalam struktur kristal diklofenak natrium terbebaskan. Meskipun demikian, tingkat energi yang dilibatkan baik dalam perlakuan mekanik maupun termik < 100°C belum cukup untuk menyebabkan terjadinya transformasi polimorfik secara sempurna. Produk perlakuan masih menunjukkan adanya kurva endotermik pada suhu sekitar 57°C atau bahkan suhu 37,4°C untuk produk perlakuan termik, yang mengindikasikan masih adanya sisa bentuk II. Pemanasan pada suhu 150°C selama 3 jam mengubah produk perdagangan secara total menjadi bentuk I (Gambar 15).

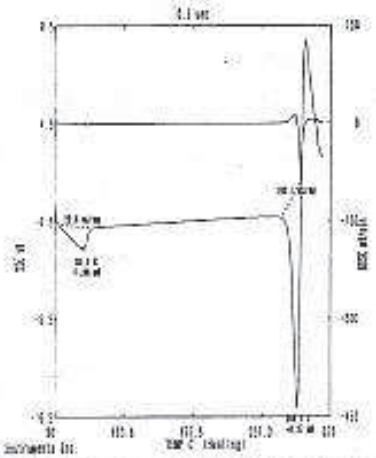
Sedangkan produk rekristalisasi dari etanol setelah dipanaskan 150°C 3 jam masih tetap merupakan

campuran bentuk II dan I hanya tanpa air kristal (Gambar 16). Besar kecilnya entalpi kurva endotermik pertama mengindikasikan jumlah sisa bentuk II yang belum berubah menjadi I, baik akibat tribomekanik maupun termik. Hal ini terekam pada kurva endotermik pertama produk tribomekanik (Gambar 14) yang menunjukkan harga entalpi sebesar 92,0 J/g dibandingkan produk termik (Gambar 11) yang hanya 37,4 J/g.

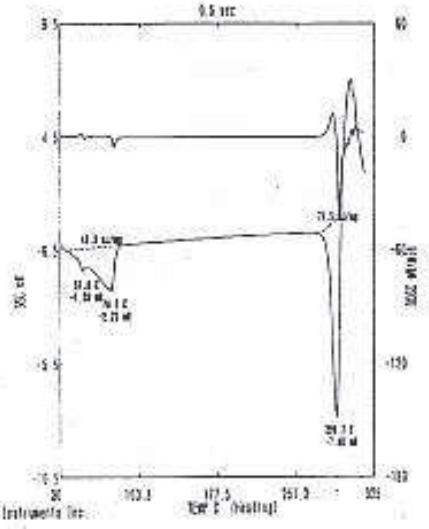


Gambar 14. Termogram natrium diklofenak setelah penghalusan dengan alat grindingmill

Artinya, jumlah bentuk II yang belum mengalami transformasi menjadi I lebih besar daripada produk termik. Hal ini menunjukkan bahwa perlakuan yang diberikan kepada diklofenak natrium baik tribomekanik maupun pemanasan suhu ≤150°C selama 1 jam, belum sepenuhnya mampu mengubah bentuk II menjadi I. Transformasi polimorfik diklofenak natrium baru berlangsung pada pemanasan suhu 150°C selama 3 jam.

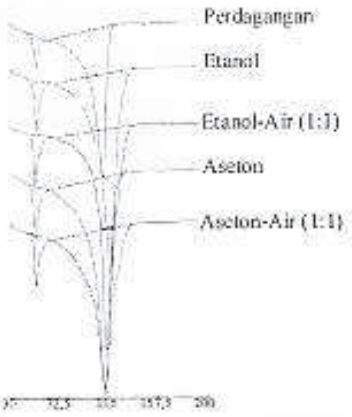


Gambar 15. Termogram diklofenak na perdagangan hasil pemanasan 150°C selama 3 jam

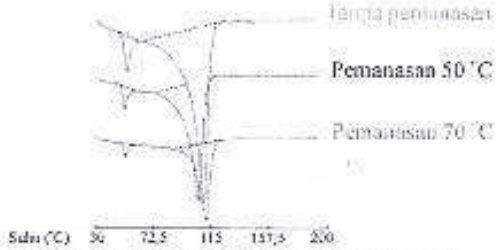


Gambar 16. Termogram diklofenak na produk rekristalisasi dari etanol setelah dipanaskan 150°C selama 3 jam

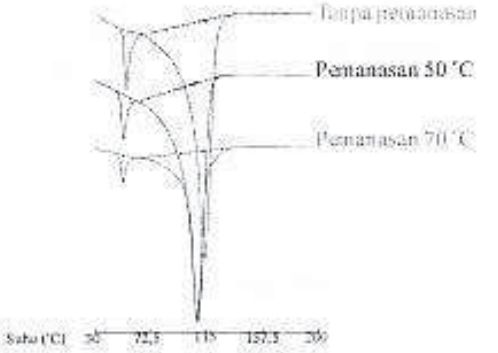
Jika dilakukan separasi kurva endotermik pertama secara lebih rinci untuk membedakan antara peristiwa transformasi polimorfik dan pembebasan air, maka seluruh produk kristalisasi menunjukkan termogram seperti tampak pada Gambar 17 berikut.



Gambar 17. Perbandingan termogram diklofenaknatrium perdagangan dan hasil rekristalisasi tanpa pemanasan



Gambar 18. Perbandingan termogram diklofenak natrium perdagangan

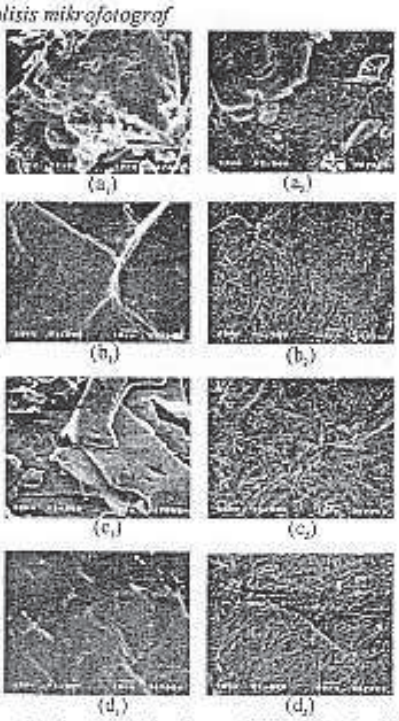


Gambar 19. Termogram DSC produk rekristalisasi dari aseton dan hasil pemanasannya

Sedangkan Gambar 18 dan 19 masing-masing menunjukkan penurunan entalpi akibat pemanasan produk perdagangan dan rekristalisasi dari aseton pada suhu yang meninggi. Tampak bahwa semakin tinggi suhu, harga entalpi semakin menurun. Pada produk perdagangan, sebelum dipanaskan memiliki harga entalpi sebesar 21,8 J/g. Namun setelah dipanaskan 50°C menurun menjadi 11,7 J/g dan mencapai harga terendah 5,6 J/g setelah pemanasan pada suhu 70°C.

Permukaan kristal diklofenak natrium hasil rekristalisasi berbagai pelarut (ko-kristal) menunjukkan kondisi yang halus dalam wujud polikristalin. Kondisi semacam ini disebabkan terjadinya agregasi kristal tunggal pada saat proses pertumbuhan kristal berlangsung. Tampak bahwa kristal yang diperoleh dari pelarut campur baik etanol:air maupun aseton:air memiliki tingkat kehalusan permukaan yang lebih tinggi dibandingkan pelarut tunggalnya. Hal ini diduga disebabkan karena jumlah molekul air yang terkandung di dalam kristal pelarut campur lebih tinggi dan dapat terdistribusi secara statistik di seluruh partikel. Kehalusan permukaan produk rekristalisasi tersebut akan berubah jika kristal dipanaskan 70°C.

Analisis mikrofotograf



Gambar 20. Mikrofotograf SEM kristal diklofenak natrium hasil rekristalisasi sebelum (1) dan sesudah (2) pemanasan 70 °C. Keterangan: Pelarut rekristalisasi (a) Etanol, (b) Etanol-Air (1:1), (c) Aseton, (d) Aseton-Air (1:1).

Pada suhu tersebut, tidak hanya terjadi pembebasan sejumlah tertentu molekul-molekul air dari struktur kristal, akan tetapi juga terjadi transformasi polimorfik sebagian bentuk II menjadi I. Akibatnya, bentuk awal partikel tidak dapat dikenali lebih jauh. Disamping itu, pembebasan air dari permukaan ko-kristal meninggalkan jejak berupa sulur memanjang membentuk profil permukaan yang kasar (Gambar 20)

Kesimpulan

- Kristal diklofenak natrium perdagangan adalah ko-kristal dengan sejumlah air kristal. Data termogram menunjukkan bahwa produk perdagangan merupakan campuran bentuk II (dominan) dan I, hidrat.
- Produk rekristalisasi menunjukkan pola difraksi sinar-X berbeda dengan produk perdagangan, yaitu bentuk II hidrat . Bentuk ini akan berubah menjadi campuran I dan II anhidrat jika diberi perlakuan tribomekanik atau termik. Diperlukan suhu yang lebih tinggi dan waktu lebih panjang untuk mengubah

campuran II dan I menjadi total bentuk I. Pemanasan pada suhu 150°C selama 3 jam, mampu mengubah produk perdagangan menjadi bentuk I. Meskipun belum mampu 100% mengubah produk rekristalisasi dari etanol.

- Perlakuan tribomekanik tidak mengubah produk perdagangan menjadi bentuk I akan tetapi membuatnya menjadi lebih amorf dan kehilangan air kristal. Sedangkan jumlah bentuk II yang mengalami transformasi menjadi I lebih banyak dihasilkan melalui perlakuan termik ditandingkan tribomekanik
- Pemanasan pada suhu 70°C, cukup membuat permukaan kristal menjadi kasar akibat pembebasan molekul air dari struktur molekulnya.

Daftar Pustaka

Adeyeye, C.M. and Pui Kai Li, 1990, Diclofenac Sodium, in: Analytical Profiles of Drug Substances, K. Florey (Ed.), vol. 19, Academic Press Inc., San Diego, 127, 134.

Castellari, C., Ottani, S., 1997, Acta Cryst. C53, 794-797

Fini, A., Garuti, M., Fazio, G., Alvarez-Fuentes, L., & Holgado, M.A., 2001, Diclofenac salts. I. Fractal and thermal analysis of sodium and potassium diclofenac salts, J.Pharm. Sci., 90 (12), 2049-2057

Florey, K., 1976, Analytical Profiles of Drugs Compounds, vol. XIX, Academic Press, New York, 123 - 144.

Jaiboon, N.,Yos-in, K., Ruangchaithaweesook, S., Chaichit, N., 2001, Anal. Sci. 17, 1465-1466.

Lund, W., 1994, The Pharmaceutical Codex, 12th ed, The Pharmaceutical Press, London, 835-836.

Muangsin, N., Prajaubsook, M., Chaichit, N., Siritaedmukul, K. & Hannongbua, S., 2002,Anal.Sci.18,967-968.

Nongnuj, M., et.al., 2004, Structure determination of diclofenac in a diclofenac-containing chitosan matrix using conventional X-ray powder diffraction data, J.Appl.Cryst. 37, 288-284.

Yu, L., Reutzel, S.M., & Stephenson, G.A., 1998, Pharm.Sci.Technol. Today, 1, 118-127.