

PENGAMATAN VISUAL TAHAP-TAHAP PEMBENTUKAN KRISTAL SISTEM EUTEKTIKUM ASETAMINOFEN - PSEUDOEFEDRIN HIDROKLORIDA

Ilma Nugrahani, Sukmadjaja Asyarie, Sundani Nurono Soewandhi,
Slamet Ibrahim

Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung
Jl. Ganesha 10 Bandung

ABSTRACT

The aim of this research was to observe the recrystallization process of two component, acetaminophen-pseudoephedrine hydrochloride in ethanol and the thermal profiles. The visual data resulted from polarization microscope observation confirmed with thermograph DSC showed that the crystal habit was represented to the intrinsic character representative by thermodynamic properties of the binary system. The visualization process proved that in different molar ratios, the binary system formed crystals habit with different and step by step showed inhibit, to form polycrystalline until at molar ratio 6:4 formed the fines single crystals mixture which was smaller than before co-recrystallization. Acetaminophen was observed as monoclinic hexagonal crystals while pseudoephedrine hydrochloride was observed monoclinic/orthorombic forms.

Keywords: acetaminophen, crystals habit, ethanol, pseudoephedrine HCl.

ABSTRAK

Tujuan penelitian ini adalah mengamati bentuk hasil rekristalisasi sistem dua komponen asetaminofenpseidoefedrin HCl dengan etanol dikaitkan dengan profil termalnya. Data visual yang diperoleh dari pengamatan dengan mikroskop polarisasi dikonfirmasi dengan data DSC membuktikan bahwa habit kristal berkaitan dengan karakter intrinsik yang direpresentasikan dengan profil termalnya. Data visual menunjukkan bahwapada berbagai perbandingan molar sistem dua komponen membentuk kristal dengan habit yang berbeda-beda secara tahap demi tahap menunjukkan hambatan pembentukan polikristalin bersama dan menghasilkan kristal halus pada perbandingan molar 6:4 dengan ukuran yang jauh lebih kecil dibandingkan dengan kristal dari masing-masing komponen sebelum dikristalkan bersama. Asetaminofen termati dalam bentuk monoklinik/heksagonal sedangkan pseudoefedrin hcl termati dalam bentuk monoklinik/ortorombik.

Kata kunci: asetaminofen, habit kristal, etanol, pseudoefedrin-HCl.

Corresponding author : E-mail : ilma_nugrahani@yahoo.com

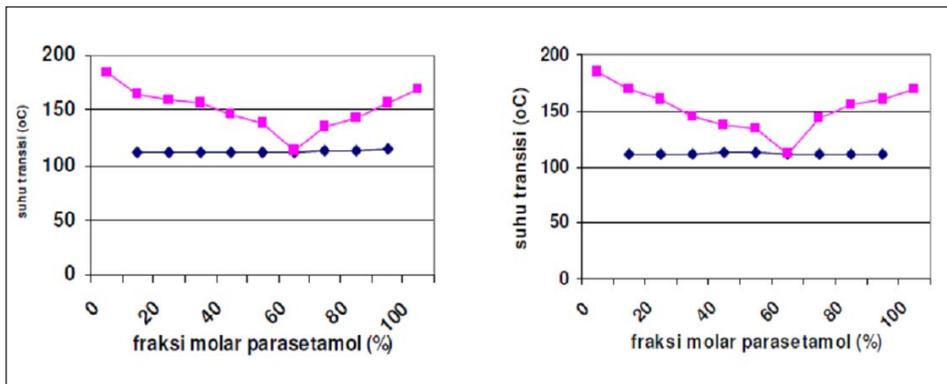
PENDAHULUAN

Pada proses pembuatan sediaan padat, beberapa tahap seperti pencampuran serbuk dan granulasi akan melibatkan energi termik dan mekanik yang secara sengaja maupun tidak, dapat mengubah aspek termodinamika dari materi obat yang diolah. Demikian juga penambahan berbagai bahan pengikat dan pelarut tanpa disadari dapat mengubah perilaku fisik dari bahan aktif yang diproses menjadi sediaan.

Asetaminofen dan pseudoefedrin HCl umum dijumpai di dalam sediaan obat flu. Kasus faktual di industri menunjukkan timbulnya kesulitan dalam menjaga kestabilan massa tablet dan kekerasan tablet selama pencetakan sediaan yang mengandung dua komponen obat tersebut. Pada penelitian sebelumnya telah dibuktikan bahwa asetaminofen dan pseudoefedrin hidroklorida saling berinteraksi secara

fisik dan menghasilkan sistem campuran eutektikum dengan titik lebur bersama pada perbandingan molar 6:4. Pembuktian telah dilakukan dengan metode peleburan (metode panas) maupun pelarutan (metode dingin) dari sistem biner asetaminofen-pseudoefedrin hidroklorida yang diagram fasenya ditunjukkan pada gambar 1 di bawah ini (Nugrahani, Asyarie, Soewandhi, 2006-a, 2006-b, 2007).

Pada proses rekristalisasi leburan atau larutansistem eutektikum akan dihasilkan kristal-kristal yang lebih kecil dari bahan baku masing-masing. Akibatnya, hasil rekristalisasi tersebut dapat terdisolusi lebih cepat. Fenomena pencampuran eutektikum telah banyak digunakan untuk dasar pembuatan disperi padat. Pembentukan kristal yang lebih kecil kemungkinan disebabkan oleh peningkatan viskositas leburan/larutan serta pembatasan ruang gerak molekul yang mengakibatkan ter-



Gambar 1. (a) Kurva eutektikum hasil rekristalisasi asetaminofen-pseudoefedrin hidroklorida dengan etanol ;(b) kurva eutektikum campuran bahan baku tanpa perlakuan rekristalisasi(3).

batasnya pertumbuhan ruang kristal (Parikh (ed), 1997, Swarbrick, Boylan (ed.), 1994, Varma, Pandi, 2005).

Tujuan penelitian berikut ini adalah mengamati tahap-tahap pembentukan kristal berdasar perbedaan komposisi dari perbandingan terendah hingga perbandingan tertinggi dikaitkan dengan profil termik sistem dua komponen dan membuktikan terbentuknya kristal-kristal yang lebih kecil pada titik eutektikum, yaitu pada perbandingan 6:4. Melalui proses rekristalisasi dengan etanol yang belum pernah dipaparkan pada penelitian-penelitian sebelumnya.

Pengamatan visual dilakukan dengan mengkristalkan sistem dua komponen dengan etanol dan mengamati habit kristal yang terbentuk dengan mikroskop polarisasi (Nugrahani, Asyarie, Soewandhi, 2006). Hasil pengamatan dikonfirmasi dengan profil termik yang tergambar dalam termogram DSC. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan gambaran secara visual tahap-tahap perubahan habit kristal versus komposisi dari sistem interaksi dua komponen asetaminofen-pseudoefedrin HCl, sekaligus memberikan gambaran bentuk kristal pada titik eutektikum.

METODE

Alat

Timbangan milligram digital (Mettler, USA), mikroskop polarisasi (Olympus, Germany), kameradigital (Exilim-Casio, Japan), DSC (Perkin

Elmer, USA), dryer (Phillips, Japan), pengayak bertingkat (Retsch, USA).

Bahan

Asetaminofen (batch no. KLB 0511520, eks Changshu Huagang Pharm.Co., China) dan Pseudoefedrin hidroklorida (batch no. 204105, eks Mongolia Ertok Qianqi Ephedrine Factory, China) dari PT Kalbe Farma, etanol p.a., larutan dapar fosfatpH 6,8.

Cara kerja

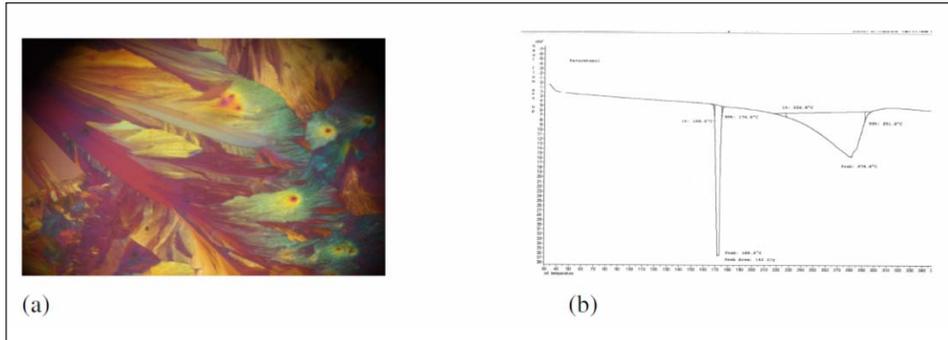
Asetaminofen dan pseudoefedrin dibuat campuran dengan perbandingan molar = 1:9; 2:8; 3:7; 4:6; 5:5; 6:4; 7:3; 8:2; dan 9:1. Masing-masing bahan baku tunggal diayak, diambil fraksi yang melewati 100 *mesh*. Masing-masing bahan tunggal dan campurannya dilarutkan dengan etanol, diteteskan di atas kaca objek, pelarut diuapkan dengan bantuan pengering dan diamati pembentukan kristalnya di bawah mikroskop polarisasi. Masing-masing komposisi dianalisis dengan DSC untuk mendapatkan gambaran hubungan antara bentuk kristal campuran dengan profil termiknya (Cartensen, 2001, Giordano, 2000, Davis, 2004, Cartensen, 1980).

Asetaminofen dan pseudoefedrin hidroklorida mudah larut di dalam etanol, sistem larutannya stabil, dan menunjukkan proses rekristalisasi yang cepat, akurat dan reproduibel. Percobaan pengamatan bentuk kristal masing-masing dilakukan sebanyak 3x.

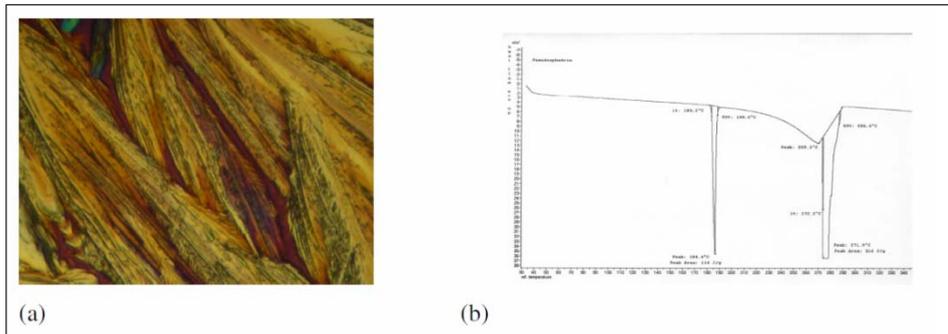
HASIL DAN PEMBAHASAN

Asetaminofen dan pseudoefedrin hidroklorida mudah larut di dalam etanol, sistem larutannya stabil dan menunjukkan proses rekristalisasi yang cepat, akurat dan reprodu-

sibel. Percobaan pengamatan bentuk kristal masing-masing dilakukan sebanyak 3x. Pengamatan dengan mikroskop polarisasi terhadap bentuk kristal dari masing-masing komposisi campuran menunjukkan hasil sebagai berikut :



Gambar 2. (a) Asetaminofen (b) Termogram DSC asetaminofen

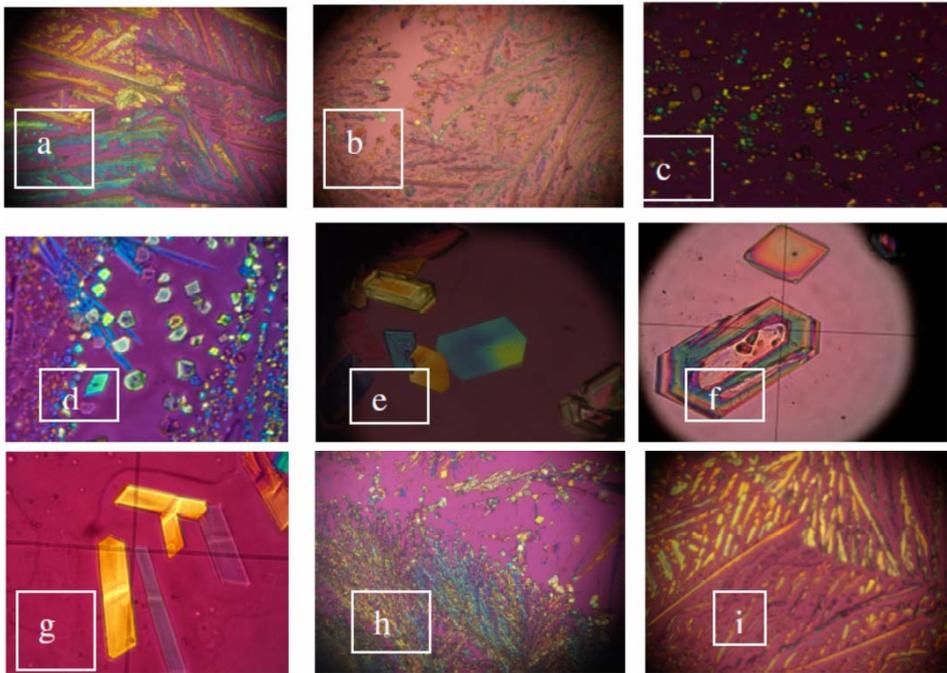


Gambar 3. (a) Pseudoefedrin hcl (b) Termogram pseudoefedrin hcl

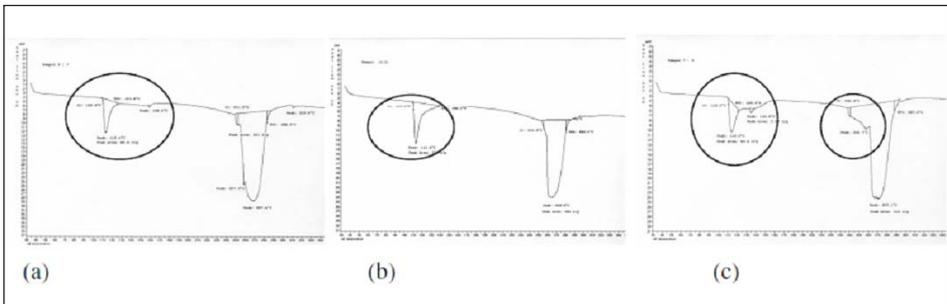
Dari gambar-gambar tersebut ditunjukkan bahwa bentuk dari kristal sistem dua komponen sangat terkait dengan sifat intrinsiknya yang digambarkan dengan profil termal DSC. Pada gambar 2b dan 3b ditunjukkan bahwa suhu transisi asetaminofen 169 dan pseudoefedrin HCl

adalah 184°C. Pada keadaan tunggal terbentuk kristal yang cepat membentuk polikristalin yang memenuhi wilayah pengamatan (gambar 2a dan 3a).

Pada kristal bahan tunggal ditunjukkan terbentuknya polikristalin yang penuh tanpa rongga. Selanjut-



Gambar 4. Bentuk kristal sistem dua komponen asetaminofen-pseudoefedrin hcl = (a)2:8 (40x); (b) 5:5 (40x);(c) 6:4 (40x); (d) 6:4 (200x); (e) 6:4 (800x); (f) asetaminofen – eutektik / monoklinik dan heksagonal (1000x) (g) pseudoefedrin eutektik / ortorombik (1000x); (h) 2:8 (40x); (i) 1:9 (40x)



Gambar 5. Termogram hasil rekristalisasi sistem dua komponen asetaminofen-pseudoefedrin HCl pada perbandingan molar : (a) 3:7; (b) 6:4 (c) 7:3.

nya pada sistem campuran 1:9 – 1:3 dan 3:7- 9:1 ditunjukkan hambatan-hambatan proses rekristalisasi berupa rongga-rongga dari polikristalin.

Pada perbandingan 5:5 dan 4:6 dihasilkan polikristalin terbuka dengan kristal-kristal kecil yang tersebar di sekitarnya. Pada per-

bandingan 6:4 yang dinyatakan sebagai perbandingan eutektikum ditunjukkan kristal-kristal tunggal kecil monoklin dan Heksagonal dari parasetamol sedangkan pseudoefedrin hidroklorida berbentuk ortorombus (gambar 4c-4g).

Dihubungkan dengan bentuk termogram pada 5a dan 5c, perbandingan 3:7 dan 7:3 sistem belum mencapai 1 titik lebur bersama secara total sehingga bentuk kristal (3:7) masih mirip dengan polikristal pseudoefedrin HCl sebagai fraksi yang lebih besar sedangkan bentuk kristal (7:3) mirip polikristal asetaminofen. Semakin jauh dari 6:4, rongga-rongga kembali menyempit dan polikristalin akan terbentuk dengan cepat dan padat. Pada perbandingan molar 6:4 telah terjadi sistem interaksi berkesitimbangan yang menyebabkan pembentukan polikristalin terhambat oleh pembentukan kristal komponen yang lain dan masing-masing kristal cenderung untuk mempertahankan bentuk tunggalnya. Hal ini yang menyebabkan terbentuknya kristal-kristal yang lebih kecil dari kristal asalnya.

Interaksi fisis yang *irreversible* dikhawatirkan dapat menyebabkan perubahan aktivitas farmakologis, namun interaksi jenis eutektikum pada umumnya bersifat *reversible* dan hanya mengubah ukuran kristal sehingga diperkirakan hanya akan mengubah kecepatan disolusi. Asetaminofen dan pseudoefedrin HCl memiliki struktur yang sangat mirip meskipun memiliki aktivitas

farmakologis yang berbeda (Cartensen, 1993, Byrn, Pfeiffer, Stowell, 2000).

Fenomena yang teramati dari proses kristalisasi bersama asetaminofen dengan pseudoefedrin hidroklorida dapat dilanjutkan dengan pengukuran ukuran partikel secara lebih rinci dilanjutkan dengan uji disolusi untuk membuktikan sejauh mana proses rekristalisasi eutektikum tersebut dapat meningkatkan laju disolusi. Fenomena ini juga menarik untuk didalami lebih lanjut sebagai wacana lain dari formulasi sistem dispersi padat yang tidak hanya dapat dilakukan antara bahan aktif dengan bahan pembantu namun juga dapat dilakukan antara bahan aktif dengan bahan aktif (Swarbrick, Boylan(ed.), 1994). Di samping itu hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi jawaban kepada pihak industri atau peracik obat di lapangan jika menemukan permasalahan pada pencampuran obat asetaminofen-pseudoefedrin HCl sehingga dapat dilakukan langkah-langkah untuk mengatasinya.

KESIMPULAN

Tahap-tahap pembentukan kristal sistem eutektikum asetaminofen-pseudoefedrin HCl dapat teramati dengan mikroskop polarisasi dan analisis DSC. Bentuk kristal sistem dua komponen asetaminofen pseudoefedrin hcl hasil rekristalisasi dengan etanol berkaitan dengan energi termik sistem dua komponen

tersebut. Pada titik eutektikum akan terbentuk kristal-kristal tunggal kecil heksagonal asetaminofen dan monoklinik / ortorombik dari pseudoefedrin HCl.

DAFTAR ACUAN

- Brittain HG. 1993. *Analytical Profiles of Drug Substances & Excipient*, (8):489, (11):483, (14) :551, Academic Press, Inc. San Diego, California.
- Byrn SR., Pfeiffer RR., Stowell JG. 2000. *Solid State Chemistry of Drugs*, 2nded. SSCL Inc., West Labosette. Indiana, 69-79, 280-303.
- Cartensen JT. 1980. *Solid Pharmaceutics: Mechanical Properties and Rate Phenomena*. Academic Press. New York. 102-108.
- Cartensen JT. 1993. *Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms*. Technomic Publ. Co. Inc., Lancaster, 204-205.
- Cartensen JT. 2001. *Advanced Pharmaceutical Solids*. Marcel Dekker. New York. 80.
- Davis RE, et.al. 2004. Studies Phase Relationships in Co-crystal Systems, *American Crystallographic Association, ACATransaction*, **39**: 41-61.
- Drugbank: Acetaminophen, Pseudoephedrine. 2006. *Drugbank*, <http://en.wikipedia.org/wiki/DrugBank>.
- Giordano F, Rossi A. 2000. Phase Diagrams in the Binary System, *Boll. Chim. Farm*, **139**(4):345-349.
- Nugrahani I, Asyarie S, Soewandhi SN. 2006-a. Metode Kontak Dingin untuk Mendeteksi Interaksi Fisika Pseudoefedrin hidroklorida -Asetaminofen dan Antalgin - Fenilbutason (I). *Artocarpus*, **6**.
- Nugrahani I, Asyarie S, Soewandhi SN, Ibrahim S. 2007. *Characterization Eutecticum Crystal Paracetamol-Pseudoephedryne HCl by DSC, XRD, and FTIR as Cold Contact Method Development*, Seminar ICNX-2007. ITB. Bandung.
- Nugrahani I, Asyarie S, Soewandhi SN. 2006-b. Konfirmasi Metode Kontak Dingin dengan DSC dan XRD untuk Penentuan Jenis Interaksi Fisika Pseudoefedrin hidroklorida - Asetaminofen dan Antalgin - Fenilbutason (II). *Artocarpus*, **7**.
- Parikh DM.(ed). 1997. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. Marcel Dekker. New York. 1-23.
- Swarbrick, J. And Boylan, J.C. (ed.). 1994. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol.3. Marcel Dekker Inc. New York & Basel, 337-344.
- Varma MM, Pandi JK. 2005. Dissolution, Solubility, XRD, DSC Studies on Flurbiprofen-Nicotinamide Solid Dispersions. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **31** (4-5): 417-423.