

IDENTIFIKASI INTERAKSI KIMIA FISIKA PADA KOMBINASI ANTIBIOTIKA AMOKSISILINA TRIHIDRAT – KALIUM KLAVULANAT DENGAN KALORIMETER LARUTAN DAN REKRISTALISASI

Ilma Nugrahani, Sukmadjaja Asyarie, Sundani N.S., Slamet Ibrahim
School of Pharmacy ITB, Jl. Ganesha 10, Bandung

ABSTRACT

Physico-chemical interaction of amoxicillin trihydrate – potassium clavulanate has been investigated. The method used in this experiment was solution calorimeter analysis that was collaborated by the re-crystallization observation. Amoxicillin-clavulanate were mixed on the variety ratios (0:10; 9:1; ...; 1:9 ; 0:10) and analyzed by solution calorimeter in the HCl 0,1 N and phosphate buffer pH 6,8 solution as the gastrointestinal liquids. After that, the re-crystallizations of amoxicillin-clavulanate on the variety ratios were analyzed by polarization microscope and digital camera. The results of observation showed that amoxicillin – clavulanate have the physical-chemical interactions in the ratios 3:7; 5:5; and 7:3 respectively in both of pH models of gastrointestinal liquids.

Key words : amoxicillin trihydrate – potassium clavulanate, physical chemical interaction, solution calorimetry, cool contact methods.

PENDAHULUAN

Amoksisilina adalah pilihan utama untuk pengobatan infeksi saluran pernafasan atas karena efektif dan murah. Karena digunakan begitu luas, fenomena resistensi terhadap amoksisilina dan golongan penisilin yang lain muncul dengan cepat, sehingga beberapa penelitian melaporkan bahwa efisiensi amoksisilina turun hingga 10-30% saja dari dosis yang digunakan. Untuk meningkatkan potensi amoksisilina, saat ini

digunakan kombinasi amoksisilina-klavulanat dengan beberapa perbandingan yang dibuktikan dalam beberapa penelitian mempunyai efektivitas lebih tinggi dari golongan penisilin yang lain (Odenholt *et al*, 2004). Amoksisilina tidak stabil karena segera dirusak oleh enzim beta-laktamase. Sejauh ini dinyatakan bahwa peningkatan potensi amoksisilina oleh klavulanat disebabkan oleh persaingan enzimatis amoksisilina dengan klavulanat yang menurunkan aktivitas beta-laktamase

Corresponding author : E-mail : ilma_nugrahani@yahoo.com; ilma_nugrahani@fa.itb.ac.id

terhadap amoksisilina (American Hospital Formulary Service, 2002).

Fenomena menarik yang disimpulkan oleh Smith dkk. (1998) menunjukkan bahwa kombinasi tersebut bukan hanya meningkatkan potensi amoksisilina terhadap kuman yang resisten penghasil beta-laktamase, namun juga menunjukkan peningkatan potensi terhadap kuman yang tidak menghasilkan beta-laktamase dengan mekanisme yang belum diketahui (Smith *et al*, 1998). Mekanisme potensiasi terhadap bakteri non-beta laktamase tersebut hingga kini belum terpecahkan (Storm *et al*, 2006). Di sisi lain, ditemukan permasalahan variabilitas disolusi dan ketersediaan hayati yang tinggi antar-*batch* produksi (Vree *et al*, 2003). Amoksisilina dan klavulanat masing-masing memiliki stabilitas yang rentan terhadap berbagai perubahan pH (Florence, Salole, 1994). Interaksi fisika kimia akan mempengaruhi potensi antibiotika dan di sisi lain berkemungkinan mengganggu kestabilan sistem kombinasi tersebut (Vahdat, 2000).

Mengingat sangat rentannya stabilitas kombinasi ini, maka dirasa perlu untuk melakukan pengamatan dalam keadaan padatnya. Metode yang digunakan adalah pengamatan bentuk rekristalit yang mengadopsi teknik "metode kontak dingin" yang baru-baru ini telah diteliti layak digunakan untuk mengamati interaksi bahan obat yang rentan terhadap panas, mengingat amoksisilina tri-

hidrat dan kalium klavulanat keduanya tidak tahan terhadap panas (Nugrahani *et al*, 2006).

Penelitian ini bertujuan mengamati interaksi fisika-kimia yang menjadi sumber variabilitas profil farmakokinetika amoksisilina-klavulanat. Di samping itu hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi tentang mekanisme potensiasi kerja dari amoksisilina-klavulanat selain yang telah diketahui selama ini.

METODE

Alat

Alat yang digunakan adalah : Pengayak bertingkat (Retsch AS-200, Sekolah Farmasi ITB), timbangan miligram (Mettler M3, Sekolah Farmasi ITB), kaca objek, *cover glass*, dan alat-alat gelas yang biasa digunakan dalam laboratorium kimia, Solution Calorimeter (Parr-1455, LIPI, Serpong), mikroskop polarisasi (Olympus BX-50, Germany – Sekolah Farmasi ITB), kamera digital (EX-Z70, Casio).

Bahan

Bahan yang digunakan adalah : amoksisilina trihidrat (ex. Sandoz batch. no.243 Z dari PT Tempo Scan Pacific), kalium klavulanat (ex. Fermic, Mexico, batch no. CKA - 2967 dari PT Tempo San Pacific), air suling, larutan asam klorida pH 1-2, dapar fosfat pH 6,8.

Cara kerja

1. Pemeriksaan Baku
Pemeriksaan terhadap masing-masing partikel serta pengayakan Masing-masing komponen : dan kalium dalam komposisi (7:3), (6:4), (5:5), (1:9). Campurkan cara mengaduk mortir dengan selama kurang lebih 10 menit.
2. Pengukuran dengan Retsch Dibuat 3 susunan masing bahan dengan linearitas pada rutan dengan pelarutan dan baku dalam susunan dapat fosfat dilakukan pada rutan dari masing-masing amoksisilina disiapkan sebelum pelarut-pelarut masing-masing.
3. Pengamatan Amoksisilina-klavulanat, dilakukan pada suhu dingin.

Cara kerja

1. Pemeriksaan dan Penyiapan Bahan Baku

Pemeriksaan bahan dilakukan terhadap masing-masing bahan : amoksisilina trihidrat dan kalium klavulanat meliputi pengujian permerian, kelarutan, titik lebur, dan identifikasi. Penyeragaman ukuran partikel serbuk dilakukan melalui pengayakan bahan-bahan tersebut. Masing-masing kombinasi sistem dua komponen : amoksisilina trihidrat dan kalium klavulanat dicampur dalam komposisi molar : (1:9), (2:8), (7:3), (6:4), (5:5), (4:6), (3:7), (2:8), dan (1:9). Campuran fisik dibuat dengan cara mengaduk kedua bahan dalam mortir dengan bantuan *zalf cart* selama kurang lebih 5 menit.

2. Pengukuran Panas Pelarutan dengan Kalorimeter Larutan

Dibuat kurva kalibrasi masing-masing bahan untuk menunjukkan linearitas pengukuran panas pelarutan dengan mengukur panas pelarutan dari 10 mg - 100 mg bahan baku dalam pelarut HCl 0,1 N; dan dapar fosfat pH 6,8. Selanjutnya dilakukan pengukuran panas pelarutan dari masing-masing campuran amoksisilina-klavulanat yang telah disiapkan sebanyak 50 mg di dalam pelarut-pelarut tersebut sejumlah masing-masing 100 mL pelarut.

3. Pengamatan Rekristalisasi

Amoksisilina trihidrat, kalium klavulanat, dan campuran amoksi-

silina trihidrat-kalium klavulanat direkristalisasi dengan HCl 0,1 N dan dapar fosfat 6,8. Diamati di bawah mikroskop polarisasi dan direkam dengan kamera digital.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kurva kalibrasi dibuat untuk memperkirakan linearitas hubungan antara komposisi bahan aktif di dalam pelarut dengan harga peningkatan panas yang terbaca oleh kalorimetri larutan. Sedangkan kurva panas pelarutan dari berbagai komposisi bobot amoksisilina trihidrat - kalium klavulanat ditunjukkan pada Gambar 1 dan 2.

Pada kurva normal untuk panas pelarutan pada sistem normal tanpa interaksi akan menunjukkan profil kurva garis lurus seperti senyawa tunggal, namun kedua kurva tersebut menunjukkan profil lengkung dengan beberapa titik ekstrem, yaitu pada perbandingan bobot amoksisilina-klavulanat = 3:7, 5:5, dan 7:3. Kurva tersebut menunjukkan bahwa terjadi interaksi yang lebih kuat antara amoksisilina trihidrat dengan kalium klavulanat dibandingkan interaksi dengan pelarutnya baik dalam keadaan asam (pH 1) maupun netral (pH 6,8).

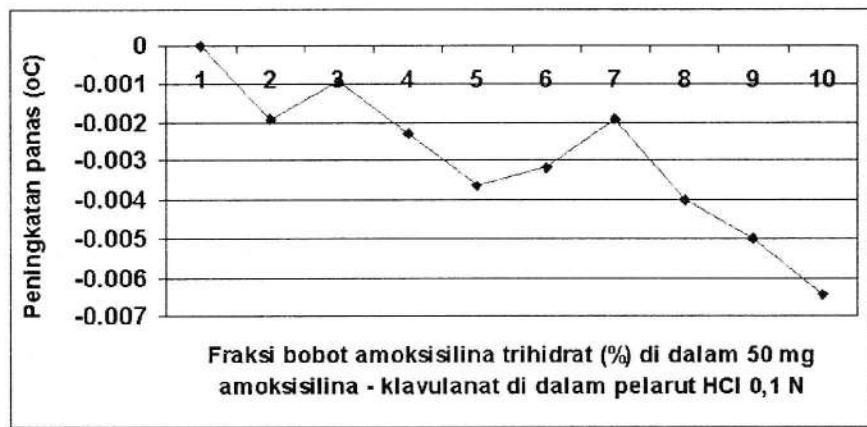
Selanjutnya pengamatan terhadap pembentukan kristal sistem kombinasi dalam HCl 0,1 N dan dapar fosfat pH 6,8 yang menghasilkan gambaran visual seperti dapat dilihat pada Gambar 3 dan 4.

Tabel 1. Suhu lebur rekristalit amoksisilina trihidrat, kalium klavulanat, dan amoksisilina-kalium klavulanat 1:1.

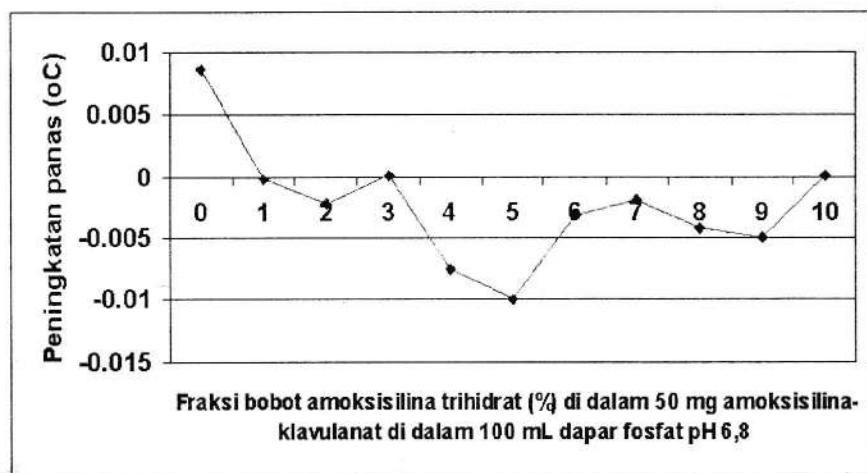
| Kristal | Suhu lebur (°C) |
|--|-----------------|
| Amoksisilina trihidrat | 194 |
| Kalium klavulanat | 188 |
| Amoksisilina trihidrat – kalium klavulanat 1:1 | 200 |



Gambar 3. A
B
C



Gambar 1. Kurva panas pelarutan sistem campuran amoksisilina-klavulanat pada berbagai komposisi di dalam larutan HCl 0,1N

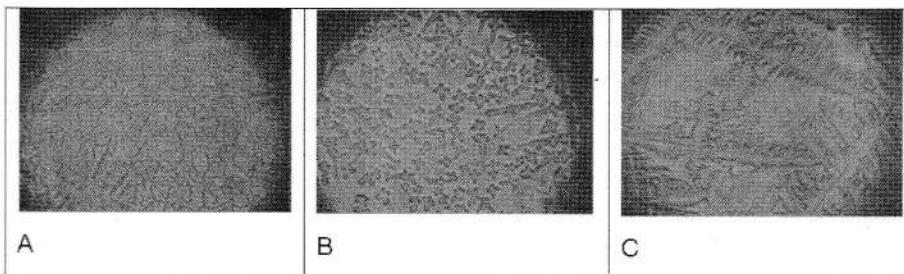


Gambar 2. Kurva panas pelarutan sistem campuran amoksisilina-klavulanat pada berbagai komposisi di dalam dapar fosfat 6,8.



Gambar 4. A
B
C

Gambar menunjukkan amoksisilina puran amok isolasi krista lambung (as Gambar 4A menunjukkan amoksisilina campuran di pH 6,8. Ga menunjukkan terlarut ca vulanan kompleks dengan terhabit/for campuran y



Gambar 3. A. rekristalisasi amoksisilina trihidrat/HCl 0,1 N
B. rekristalisasi kalium klavulanat/HCl 0,1N
C. rekristalisasi amoksisilina trihidrat – kalium klavulanat 1:1/HCl 0,1N



Gambar 4. A. rekristalisasi amoksisilina – trihidrat/dapar fosfat pH 6,8
B. rekristalisasi kalium klavulanat dari larutan/dapar fosfat pH 6,8
C. rekristalisasi amoksisilina trihidrat – kalium klavulanat 1:1/dapar fosfat pH 6,8.

Gambar 3A,B,C masing-masing menunjukkan bentuk kristal amorf amoksisilina, klavulanat, dan campuran amoksisilina-klavulanat dari isolasi kristal di dalam suasana asam lambung (asam HCl 0,1 N) sementara Gambar 4A, B, C masing-masing menunjukkan bentuk kristal dari amoksisilina, klavulanat, dan sistem campuran dalam pelarut dapar fosfat pH 6,8. Gambar-gambar tersebut menunjukkan bahwa dalam keadaan terlarut campuran amoksisilina-klavulanat menghasilkan suatu bentuk kompleks baru yang dibuktikan dengan terbentuknya kristal dengan habit/form/bentuk baru dari sistem campuran yang berbeda dari kedua-

nya. Pada penentuan suhu lebur yang ditunjukkan pada Tabel 1 teramatinya bahwa isolat rekristalit amoksisilina trihidrat melebur dan teroksidasi pada suhu 194°C, kalium klavulanat pada suhu 188°C, dan sistem campuran 1:1 pada suhu 200°C yang berarti bahwa sistem campuran memiliki energi kisi kristal yang berbeda dari komponennya.

Hasil analisis kalorimeter larutan dan pengamatan visual bentuk kristal campuran menunjukkan bahwa amoksisilina trihidrat dan kalium klavulanat berpotensi mengalami interaksi fisika-kimia pada berbagai perbandingan bobot dan kondisi pH. Hubungan kuantitatif antara inter-

aksi kimia-fisika dengan profil farmakokinetika sistem kombinasi amoksisilina-klavulanat serta implikasi medisnya perlu diteliti lebih lanjut. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi pihak industri obat, peracik obat di apotek, dokter, dan tenaga medis sebagai informasi jika ditemukan permasalahan medis akibat interaksi berupa peningkatan potensi atau di sisi lain timbulnya efek samping seperti reaksi alergi dari penggunaan amoksisilina - klavulanat.

KESIMPULAN

Amoksisilina trihidrat dan kalium klavulanat mengalami interaksi fisika-kimia baik dalam bentuk larutan maupun bentuk padatan yang dapat diidentifikasi secara sederhana dengan pengamatan visual menggunakan mikroskop polarisasi dan pengukuran panas pelarutan menggunakan kalorimeter larutan. Sistem interaksi ini berkemungkinan terkait dengan mekanisme peningkatan potensi antibiotika dan di sisi lain membawa pengaruh terhadap timbulnya reaksi samping, variabilitas kualitas fisik sediaan, serta variabilitas profil farmakokinetika.

UCAPAN TERIMA KASIH

Disampaikan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada PT Tempo Scan Pacific Tbk., Cikarang atas bantuan bahan baku dan Kimia-LIPI Serpong atas bantuan alat kalorimeter larutan.

DAFTAR ACUAN

- American Hospital Formulary Service. 2002. *Drug Information*. American Society of Hospital Pharmacists Inc., Wisconsin.
- Chadha R, et.al. 2004. Microcalorimetric evaluation of the in vitro compatibility of amoxicillin/clavulanic acid and ampicillin/sulbactam with ciprofloxacin. *J Pharm Biomed Anal*. 36: 195-307.
- Florence AT & Salole EG (ed). 1994. *Formulation Factors in Adverse Reactions*. Wright, London: 40-52.
- Nugrahani I, Asyarie S, Soewandhi SN. 2006. Metode Kontak Dingin untuk Mendeteksi Interaksi Fisika Sistem 2 Komponen : Pseudoefedrin hidroklorida-Paracetamol dan Antalgan - Fenilbutason (I). *Artocarpus*. 6: 18-29.
- Odenholt I, Cars O, and Lowdin E. 2004. Pharmacodynamic studies of amoxicillin against *Streptococcus pneumoniae* : comparison of a new pharmacokinetically enhanced formulation (2000 mg twice daily) with standard dosage regimens. *J Antimicrob Chemother*. 54(6):1062-1066.
- Smith GM, et al. 1998. Activity of Amoxicillin-Clavulanate against Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in an Experimental respiratory Infection Model in Rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 42(4): 813-817.
- Storm KH, Conley CP, and Roush JA. 25th February 2006. Amoxicillin and potassium clavulanate dos-

age form
6.756.057
Vahdat L. 200
the rate of
sodium an
in the liqui
Thesis, C
Technolo
mation Se

- age form. *United States Patent: 6,756,057, 2003.*
- Vahdat L. 2000. *Factors influencing the rate of degradation of Amoxicillin sodium and potassium clavulanate in the liquid and frozen states.* PhD Thesis, Curtin University of Technology, Library and Information Service.
- Vree TB, Dammers E, and Exler PS. 2003. Identical pattern of highly variable absorption of clavulanic acid from four different oral formulations of co-amoxiclav in healthy subjects. *J Antimicrob Chemother.* 51: 373-378.