

KARAKTERISASI KOKRISTAL PARASETAMOL – ASAM SUKSINAT MELALUI METODE *SOLVENT DROP GRINDING*

Haeria, Asia Musfikah, Muh. Fitrah

Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar

ABSTRACT

Research has been conducted to characterize and test kokristal dissolution of paracetamol - succinic acid. This study aims to determine whether the formation of paracetamol kokristal using succinic acid using solvent-drop grinding method is based on the analysis of the characterization of the structure and determine the dissolution rate of paracetamol kokristal - suksint acid produced.

The formation of paracetamol kokristal-succinic acid (1: 1) using the method of solvent drop grinding with the addition of ethanol. Characterization of the structure using Faurier Transform Infra-Red (FT-IR), Differential Scanning Calorimetry (DSC) and X-Ray diffractometry (XRD), and surface morphology observation and observation by microscope Scanning Electron Microscope (SEM), as well as the dissolution test methods basketball the dissolution medium artificial gastric fluid without pepsin pH 1.2.

The results showed that cocrystalisasi parasetamol-cocrystal succinic acid forming phase. Decreasein the instrument DSC melting point of 58°C becomes 156.17°C 185 temperature, the XRD instrumentwithinterferencethere is a new peak at 2θ peak 20, 3000; 25, 15,000; 35, 10,000. FT-IR instrumentsareshiftingwave number 3163.26cm^{-1} and 3111.16cm^{-1} to 3159.40cm^{-1} and 3109.25cm^{-1} .

Key words: paracetamol, succinat acid, cocrystal.

PENDAHULUAN

Salah satu metode menarik dan sederhana yang baru-baru ini dikembangkan dalam bidang ilmu bahan dan rekayasa kristal untuk meningkatkan laju pelarutan dan ketersediaan hayati obat-obat yang sukar larut adalah teknik kokristalisasi untuk menghasilkan kokristal dengan sifat-sifat fisika dan fisikokimia yang lebih unggul.

Pembentukan kokristal dapat dilakukan dengan metode pelarutan dan metode *grinding*. Metode pelarutan dilakukan dengan mencampurkan

dua komponen yang terdiri dari zat aktif obat dan koformer yang dilarutkan dalam satu pelarut atau campuran pelarut. Metode pelarutan terdiri dari beberapa metode yaitu, metode evaporasi, metode reaksi kristalisasi, metode pendinginan. Metode pelarutan banyak dilakukan dalam pembentukan kokristal, namun pada prosesnya membutuhkan pelarut dalam jumlah yang cukup banyak. Metode *grinding* dilakukan dengan mencampurkan kedua komponen penyusun kokristal secara bersama-sama yang kemudian digiling dengan menggunakan lumpang dan alu atau

dengan *ball mill* atau *vibratory mill* (Qiao, 2011:1-11). Metode *grinding* dapat dilakukan dengan dua metode yaitu metode *dry grinding* dan *solvent drop grinding*. Metode *grinding* dilaporkan sebagai salah satu metode yang ekonomis dan ramah lingkungan (BS Sekhon, 2009:103).

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat-alat gelas (PYREX) alat uji disolusi (SOTAX), DSC *Differential Scanning Calorimetry* (Perkin Elmer DSC 4000), FT-IR *Faurier Transform Infra-Red* (SHIMADZU IR Prestige-21), kuvet kaca, lumping dan alu, pipet mikro, pH meter (ATC), SEM *Scanning Electron Microscope* (BRUKER), spektrofotometer UV-Vis (Kern), timbangan analitik (Kern) *X-Ray Diffractometry* (RIGAKU MiniFlexII)

Bahan-bahan yang digunakan adalah air suling, asam suksinat, etanol p.a, parasetamol dan HCl pekat.

Uji pendahuluan kokristal.

a. Pembuatan kokristal dengan berbagai perbandingan.

Dilakukan pembuatan kokristal parasetamol-asam suksinat dengan beberapa perbandingan molar yaitu: (1:0), (1:1), (1:2), (2:1). Pembuatan kokristal digerus pada lumpang dengan penambahan etanol p.a. sampai seluruh

bagian kokristal terbasahi, setelah homogeny selama 15 menit, kemudian dikeringkan pada suhu ruangan.

Uji kelarutan

Dibuat uji kelarutan dengan menggunakan alat titrasi dimana pelarut yang digunakan adalah aquadest. Ditimbang masing-masing bahan sebanyak 1 g yaitu, kokristal parasetamol- asam suksinat perbandingan 1:1, 1:2 dan 2:1, parasetamol tunggal dan asam suksinat.

Bahan yang telah ditimbang dimasukkan ke gelas kimia kemudian di titrasi dengan pelarut aquadest. kemudian di ukur volume pelarut yang dibutuhkan. Diulangi sebanyak 3 kali. Pembuatan kokristal parasetamol-asam suksinat dengan metode *solvent drop grinding*.

Ditimbang parasetamol dan asam suksinat dengan perbandingan molar 1:1, 2:1, 1:2 kemudian dimasukkan kedalam lumpang dan digerus secara konstan selama 10 menit dan ditetaskan etanol. Hasil yang didapat dikumpulkan dan dikeringkan pada suhu kamar. Serbuk yang dihasilkan nantinya akan di karakterisasi.

Penetapan kadar parasetamol dalam kokristal

a. Penyiapan media disolusi

Media disolusi yang digunakan adalah cairan lambung buatan tanpa pepsin yang dibuat dengan cara 2,0 g natrium klorida dilarutkan dalam 7,0 ml

asam klorida pekat dan di cukupkan volume dengan air suling hingga 100 ml. larutannya mempunyai pH 1,2.

b. Penentuan λ maksimum

Parasetamol dengan konsentrasi 100 bpj dalam cairan lambung buatan diukur serapannya pada spektrofotometri UV-Vis hingga diperoleh panjang gelombang pada absorbansi maksimum.

c. Pembuatan kurva baku

Dibuat seri pengenceran larutan parasetamol dalam cairan lambung buatan dengan konsentrasi 20, 30, 40, 50 dan 60 bpj kemudian masing-masing diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Selanjutnya dibuat kurva antara serapan dengan konsentrasi.

Uji disolusi kokristal parasetamol-asam suksinat

a. Pelaksanaan uji disolusi

Uji dilakukan dengan menggunakan metode keranjang dengan cara sebagai berikut: kokristal parasetamol yang setara dengan 50 mg parasetamol dimasukkan kedalam keranjang disolusi, kemudian keranjang dicelupkan kedalam labu disolusi yang berisi 900 ml media dengan suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. selanjutnya keranjang diputar dengan kecepatan 100 rpm. Pengambilan larutan contoh dilakukan pada menit ke 10, 20, 30, 45 dan 60 masing-masing sebanyak 5 ml. setiap pengambilan larutan contoh, segerah

ditambahkan kembali dalam labu disolusi larutan media disolusi yang baru dengan volume yang sama.

Penetapan kadar

Jumlah parasetamol yang terdisolusi tiap satuan waktu tertentu ditentukan dengan mengukur serapan pada panjang gelombang maksimum dan dihitung kadarnya dengan menggunakan persamaan kurva baku. Kemudian ditentukan berapa kadar parasetamol terdisolusi dalam cairan lambung.

Karakteristik kokristal

a. Pengamata mikroskopik (*Scanning Electron Microscopy*)

Mikroskop electron mempunyai pembesaran sampai 100 ribu kali, electron digunakan sebagai pengganti cahaya. SEM digunakan untuk studi detail bentuk permukaan sel. sejumlah sampel diletakkan pada sampel holder aluminium dan dilapisi dengan emas palladium (Au) dengan ketebalan 10 nm menggunakan vakum. Sampel kemudian diamati pada berbagai perbesaran alat SEM (BRUKER). Voltase diatur pada 15 dan 20 kV dan arus 0.4 mA dengan menggunakan Det.BSE dan SE.

b. Uji difraksi sinar-X

Uji difraksi sinar-x dilakukan terhadap parasetamol dan kokristal. Direkam menggunakan difraktometer sinar-x radiasi dengan Cu sebagai bahan anoda dan monokromator grafit,

dioperasikan pada tegangan 40 kV, arus 20 mA .

c. Uji termal (*Differential Scanning Calorimetry*)

Uji dilakukan terhadap parasetamol, dan kokristal menggunakan alat *Differential Scanning Calorimetry*. Sejumlah kokristal (3-5mg) dimasukkan kedalam *cruble* 10 μ L per menit. Sebagai *pure gas* digunakan gas nitrogen dengan kecepatan alir 20 ml/menit.

d. FT-IR (*Faurier Transform Infra-Red*)

Uji dilakuka terhadap kokristal parasetmol, asam suksinat, parasetamol tunggal.spektrum infrareddari sampel-sampel tersebut direkam dengan menggunakan spektrofotometer inframerah (SHIMADZU) menggunakan pellet 1:20 dari sampel dan KBr, menggunakan metode difusi reflektansi KBr (konsentrasi sampel 2 mg dalam 20 mg KBr). Spectrum serapan direkam pada bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} . (Alatas, Fikri et al, 2013:2-3).

e. High resolution X-Ray Powder Diffraction (H-XRPD)

Sampel diletakkan pada sampel holder (wadah kaca) berukuran 2 cm persegi dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel. Uji difraksi sinar-X dilakukan terhadap parasetamol dan kokristal. Analisis difraksi sinar-X sampel dilakukan pada suhu ruang dengan menggunakan difraktometer (RIGAKU). Kondisi pengukuran sebagai berikut: target

logam Cu, Filter $\text{K}\alpha$, voltase 40kV, arus 20-40 Ma, kelembaban relative 50%, temperature 23⁰C. Analisi dilakukan pada rentang 2 Theta 5-35 0 (Srinivas Basavoju, dan Bostrom, Sitaram P, 2012:1.562)

f. Spektrometri UV-Vis

Pengukuran panjang gelombang maksimum untuk sampel kokristal, parasetamol, asam suksinat dengan menggunakan spektro UV-Vis, pada konsentrasi masing-masing sampel sebanyak 100 bpj.

Dilakukan uji kelarutan dengan menggunakan pelarut air. Dimana menggunakan sampel; parasetamol tunggal sebanyak 1 g, kokristal dengan perbandingan 1:1, 1:2, dan 2:1 setara 1 g parasetamol, dan juga asam suksinat sebanyak 1 g. Hasil yang didapatkan untuk parasetamol tunggal membutuhkan pelarut sebanyak 212.6 ml untuk melarutkan 1 g parasetamol. Kokristal parasetamol-asam suksinat 1:1 sebanyak 91 ml, kokristal 1:2 sebanyak 116 ml, kokristal 2:1 sebanyak 139.5 ml sedangkan asam suksinat sebanyak 86.33 ml. Dari data diatas dapat disimpulkan bahwa terjadi peningkatan kelarutan melalui pembentukan kokristal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Parasetamol memiliki gugus NH sebagai donor ikatan hidrogen, sedangkan asam suksinat memiliki

gugus C=O sebagai akseptor ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen (NH---O) terbentuk dari interaksi antara gugus NH dari parasetamol dengan gugus C=O pada asam suksinat. Dengan interaksi yang terjadi, perbandingan yang diambil dalam pembuatan kokristal ini yaitu 1 parasetamol: 1 asam suksinat. Ikatan hidrogen yang dibentuk berupa heterosynton antara gugus amida-karboksilat.

Dibuat seri pengenceran larutan parasetamol dalam cairan lambung buatan dengan konsentrasi 20, 30, 40, 50 dan 60 bpj kemudian masing-masing diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Selanjutnya dibuat kurva antara serapan dengan konsentrasi. Kurva baku yang didapatkan adalah $y = 0.0132 x - 0.0406$ dan $r^2 = 0.9919$. Pada alat XRD menunjukkan difraktogram sampel yang dihasilkan dari metode penguapan pelarut dengan perbandingan 1:1 menunjukkan peningkatan intensitas difraktogram dibandingkan dengan parasetamol standar. Hal ini menunjukkan bahwa dengan intensitas yang tinggi menandakan adanya perubahan bentuk serta struktur atau penambahan kisi kristal.

Berdasarkan penelitian sebelumnya proses pembentukan kokristal menyebabkan perubahan pola XRD yang akan memperlihatkan beberapa puncak baru dan perubahan

peak yang mengindikasikan terbentuknya formasi kokristal. Pada instrumen XRD terdapat puncak baru dengan interferensi 2θ pada puncak 20, 3000; 25, 15.000; 35, 10.000. Dimana difraksi parasetamol tunggal menunjukkan interferensi 2θ pada puncak 15, 400; 20, 1000; 30, 1500.

Menurut hasil termogram parasetamol standar terlihat titik lebur pada puncak endotermik pada suhu 185.58°C sedangkan kokristal parasetamol-asam suksinat terjadi penurunan titik lebur yaitu 156.17°C . Sehingga dapat disimpulkan penurunan titik lebur disebabkan perubahan kisi dan ukuran kristal.

Dari hasil spectrum FT-IR teramati terjadi perubahan intensitas pada bilangan gelombang 3163.26 cm^{-1} dan 3111.16 cm^{-1} menjadi 3159.40 cm^{-1} dan 3109.25 cm^{-1} yang merupakan daerah regangan -OH. Perubahan intensitas pada spektrum -OH ini sejalan dengan bentuk hipotetik interaksi antara parasetamol dan asam suksinat, dimana terjadi ikatan hidrogen antara cincin fenol parasetamol dan hidrogen pada gugus karboksilat asam suksinat.

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Pembentukan kokristal dengan koformer asam suksinat melalui metode *solvent drop grinding*

menunjukkan peningkatan kelarutan dari sukar larut menjadi agak sukar larut dan konstanta kecepatan atau laju disolusi untuk parasetamol tunggal yaitu 0.3608 mg/ menit dan untuk kokristalnya yaitu 0.8039 mg/menit.

2. Profil hasil karakterisasi kokristal parasetamol-asam suksinat menggunakan instrument DSC, XRD, FT-IR, dan SEM; menghasilkan berbagai karakteristik yang khas, yang menandakan terbentuknya kokristal antara kedua komponen yaitu parasetamol dan asam suksinat dengan adanya interaksi hidrogen. Pada instrumen DSC terjadi penurunan titik lebur dari suhu 185.58⁰C menjadi 156.17⁰C, pada instrumen XRD terdapat puncak baru dengan interferensi 2 θ pada puncak 20, 3000; 25, 15.000; 35, 10.000. pada instrumen FT-IR terdapat pergeseran bilangan gelombang 3163.26 cm⁻¹ dan 3111.16 cm⁻¹ menjadi 3159.40 cm⁻¹ dan 3109.25 cm⁻¹.

KESIMPULAN

Dari penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa terjadi kokristal antara parasetamol dan asam suksinat.

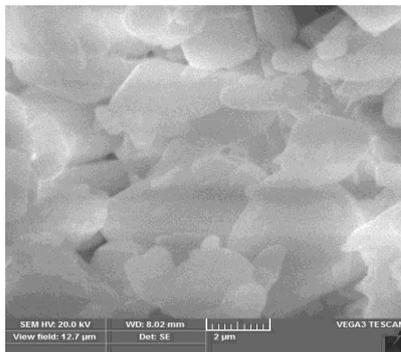
KEPUSTAKAAN

- Alatas,at al.,*Cocrystal Formation Between Didanosine And Two Aromatic Acid*.international journal of pharmacy and pharmaceutical sciences 5 (2013): h. 275
- BS, Sekhon. *Pharmaceutical Co-Crystals-A Review*. Ars Pharm 50 no.3 (2009): h. 99-100
- Issa, Nizar. *Towards More Efficient Screening Of Pharmaceutical Cocrystals*. London. University collage London: (2011) h.
- Kerns, Edwards., Li Di. *Drug-Like Properties : Concepts, Sctructure Design and Methods : for ADME to Toxicity Optimization*. British Library : USA (2008). h.56

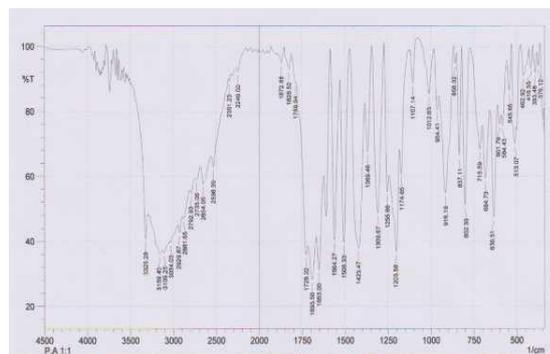
LAMPIRAN

Tabel. 1 Pengamatan makroskopik

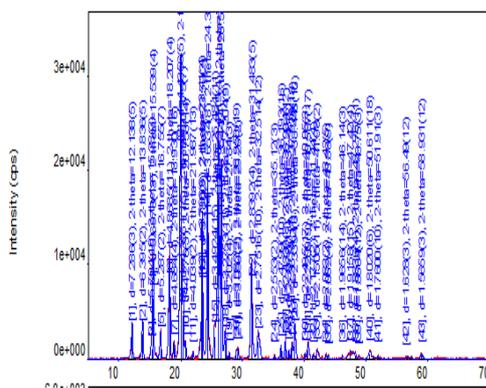
Karakterisasi pengamatan	Bahan		
	Parasetamol	Asam suksinat	kokristal
Warna	Putih	Putih	Putih
Bau	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau
Bentuk	Amorf	Serbuk	Serbuk kristal
Pergeseran λ max	288 nm	313 nm	288 nm



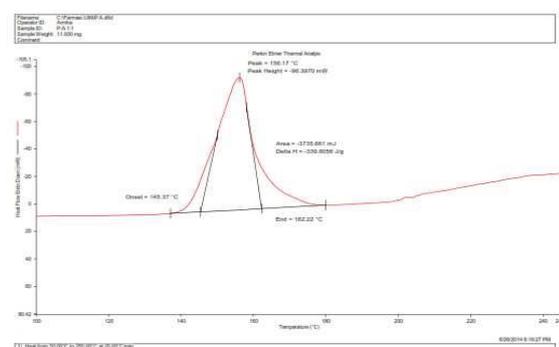
Gambar. 1 SEM kokristal



Gambar. 2. FTIR kokristal



Gambar. 3 XRD kokristal



Gambar. 4 DSC Kokristal