

**Peningkatan Stabilitas Asam dari Lansoprazol dengan Teknik
Kokristalisasi Menggunakan Koformer Natrium Karbonat**
Improved Acid Stability of Lansoprazole by Cocystal Tehnique Using Coformer
Sodium Carbonate

¹Rizzqi Septiprajaamalia Rosdianto, ²Fitrianti Darusman dan ³Hilda Aprilia
^{1,2,3}Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung,
Jl. Tamansari No.1 Bandung 40116
email: ¹rizzqiseptiprajaamalia94@gmail.com, ²efit_bien@yahoo.com, ³hilda.aprilia@gmail.com

Abstract. Lansoprazole (LAN) is a gastric ulcer drug from the class of proton pump inhibitors that have unstable properties in acidic conditions, so that the effectiveness of the drug becomes low when in acidic conditions. In this research has been done co-crystallization technique LAN using a co-former sodium carbonate (NK) with a grinding method (neat grinding and solvent-drop grinding) which aims to see the interactions between LAN with NK and see the results of stability acid tests on cocystal LAN -NK. The solid co-crystallization result were characterized, which include thermal analysis using differential scanning calorimetry (DSC), crystallographic analysis using powder x-ray diffraction (PXRD) and morphological analysis using a scanning electron microscope (SEM). The results showed that the molecular interactions is not formed between LAN-NK, but NK just dispersed in the LAN at a mole ratio of 1:1. Furthermore, the acid stability test using high performance liquid chromatography (HPLC) indicated that a slight improve in acid stability LAN of co-crystallization results.

Keywords: lansoprazole, co-crystallization, acid stability.

Abstrak. Lansoprazol (LAN) merupakan salah satu obat tukak lambung dari golongan *proton pump inhibitor* yang memiliki sifat tidak stabil terhadap suasana asam, sehingga efektivitas obat menjadi rendah ketika berada dalam suasana asam. Pada penelitian ini telah dilakukan teknik kokristalisasi LAN menggunakan koformer natrium karbonat (NK) dengan metode penggilingan (*neat grinding* dan *solvent drop grinding*) yang bertujuan untuk melihat interaksi yang terjadi antara LAN dengan NK dan melihat hasil pengujian stabilitas asam pada kokristal LAN-NK. Padatan hasil kokristalisasi dikarakterisasi, yang meliputi analisis termal menggunakan *differential scanning calorimetry* (DSC), analisis kristalografi menggunakan *powder x-ray diffraction* (PXRD) dan analisis morfologi menggunakan *scanning electron microscope* (SEM). Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa tidak terbentuk interaksi molekular antara LAN-NK, melainkan NK hanya terdispersi dalam LAN pada perbandingan mol 1:1. Selanjutnya pengujian stabilitas asam menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) menunjukkan bahwa terlihat adanya sedikit peningkatan stabilitas asam pada LAN hasil kokristalisasi.

Kata Kunci: lansoprazol, kokristalisasi, stabilitas asam.

A. Pendahuluan

Rute oral adalah rute pemberian obat yang banyak dipilih, karena dianggap sederhana dan relatif mudah untuk digunakan bila dibandingkan dengan bentuk sediaan lainnya seperti rektal dan parenteral. Namun, melalui rute pemberian oral banyak hal yang harus diperhatikan, seperti munculnya *first pass effect* atau terdegradasinya obat pada kondisi pH asam. Solusi yang dapat dilakukan agar obat dapat tetap diberikan secara oral adalah dengan memodifikasi bahan aktif farmasi (BAF) misalnya dengan teknik kokristalisasi.

LAN merupakan salah satu obat golongan *proton pump inhibitor* (PPI) yang tidak stabil terhadap kondisi asam. LAN sering digunakan untuk terapi mengendalikan asam lambung, penyakit ulkus peptikum yang disebabkan oleh stress atau NSAID, GERD (*gastroesophageal reflux disease*) dan infeksi lambung yang disebabkan oleh bakteri *H. pylori* (Kuroda *et al*, 2006:89). Teknik kokristalisasi sedang dikembangkan untuk peningkatan stabilitas obat dengan cara yang lebih sederhana dan menghasilkan efektivitas obat yang serupa dengan teknik modifikasi lainnya.

Oleh karena itu dalam penelitian ini akan dilakukan peningkatan stabilitas asam bahan baku LAN dengan metode kokristalisasi menggunakan koformer NK. Dengan dibentuk kokristal, LAN yang berinteraksi secara molekular dengan NK dapat mempunyai kestabilan lebih baik pada kondisi asam.

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat interaksi LAN dengan NK menggunakan metode kokristalisasi dan melihat hasil pengujian kokristalisasi LAN-NK terhadap stabilitas asam.

B. Landasan Teori

Kokristalisasi

Kokristalisasi adalah metode pembentukan kokristal yang didasarkan pada interaksi fisika antara 2 atau lebih molekul, dimana salah satunya bertindak sebagai BAF dan yang lainnya bertindak sebagai koformer. Sebagian besar kokristal dibangun dengan ikatan hidrogen yang kuat. (Desiraju, 2012:2-5).

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

DSC merupakan metode analisis termal yang digunakan untuk mengkarakterisasi profil termal material padat baik kristalin maupun amorf. Prinsip kerja dari DSC ialah berdasarkan perbedaan suhu antara sampel dan suatu pembanding yang diukur ketika sampel dan pembanding dipanaskan dengan pemanasan yang beragam (Sultra, 2007:4).

Powder X-Ray Diffraction (PXRD)

PXRD banyak digunakan untuk mengkarakterisasi dan mengidentifikasi fase, untuk melihat kemampuan dalam membedakan material yang bersifat kristal dan amorf, juga dapat digunakan dalam studi kinetik transisi polimorfik (Lee, 2016:255-256; Sultra, 2007:4-5).

Scanning Electron Microscope (SEM)

SEM adalah jenis mikroskop elektron yang menggambarkan sampel dengan pemindaian menggunakan sinar energi tinggi elektron. Elektron berinteraksi dengan atom pada sampel yang menghasilkan sinyal untuk memberikan informasi tentang

topografi permukaan sampel (Qiao *et al.*, 2011:7).

Stabilitas Asam

Stabilitas obat dapat mempengaruhi bioavailabilitas obat di dalam tubuh. Beberapa obat dapat terdegradasi oleh kondisi asam lambung atau oleh enzim yang ada di dalam saluran pencernaan. Hal tersebut akan mengurangi atau menghilangkan efektivitas terapi dari obat (Smith, 1998:34).

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Pemeriksaan Bahan Baku

Bahan baku LAN yang diperoleh dari industri farmasi berada dalam kondisi campuran yang diformulasikan dalam bentuk pellet dengan kandungan LAN sebesar 8,5%. Bahan baku LAN yang berada di pasaran pada umumnya sudah dibuat dalam bentuk pellet untuk meningkatkan kestabilannya sehingga terhindar dari dampak degradasi terhadap lingkungan. Oleh karena itu pemeriksaan awal untuk bahan baku LAN tidak dapat disesuaikan secara langsung terhadap monografinya yang ada di PubChem. Sedangkan hasil pemeriksaan bahan baku NK menunjukkan kesesuaian terhadap data PubChem.

Tabel 1. Pemeriksaan Lansoprazol

Parameter	Pemeriksaan	Pustaka (PubChem)
Bentuk	Pellet	Serbuk
Warna	Putih	Putih
Bau	Tidak berbau	Tidak berbau

Tabel 2 Pemeriksaan natrium karbonat

Parameter	Pemeriksaan	Pustaka (PubChem)
Bentuk	Serbuk	Serbuk
Warna	Putih	Putih
Bau	Tidak berbau	Tidak berbau

Skrining Pembentukan Kokristalisasi dengan Berbagai Teknik

Metode pembentukan kokristal yang paling umum yaitu dengan pelarutan dan penggilingan (Qiao *et al.*, 2011:5-7). Metode pelarutan adalah metode reaksi kristalisasi dan pendinginan kristal. Metode penggilingan termasuk penggilingan kering (NG) dan penggilingan dengan adanya sedikit penambahan pelarut (SDG).

Pada metode skrining kokristal NG dilakukan pencampuran komponen bersama LAN-NK (1:1) yang diperoleh dari skrining ikatan hidrogen berdasarkan rumus struktur. Teknik NG dilakukan dengan tujuan melihat bagaimana pengaruh energi mekanik berupa penggilingan dan tekanan tertentu terhadap pembentukan ikatan hidrogen.

Sedangkan kokristalisasi dengan metode SDG dilakukan pula pencampuran komponen bersama-sama LAN-NK (1:1) dengan adanya penambahan sejumlah kecil pelarut yang bertujuan untuk meningkatkan tingkat kokristalisasi. Pilihan pelarut yang digunakan dalam metode SDG ini penting dan salah satu dasar persyaratan yaitu

bahwa pelarut harus mampu melarutkan setidaknya bagian dari komponen pembentuknya. Pada teknik SDG ini digunakan diklorometan sebagai pelarut yang dapat melarutkan lansoprazol dan dapat mempercepat pembentukan kokristal.

Karakterisasi Sifat Fisikokimia dan Kristalografi

Sampel hasil kokristalisasi dikarakterisasi dengan DSC, PXRD dan SEM. Untuk memverifikasi interaksi padatan antara kedua komponen LAN dan NK, maka termogram DSC, difraktogram sinar X dan mikrofoto SEM pada partikel padatan hasil interaksi kedua komponen dengan perlakuan NG dan SDG dibandingkan dengan komponen tunggal dan campuran fisik kedua komponen tanpa perlakuan apapun.

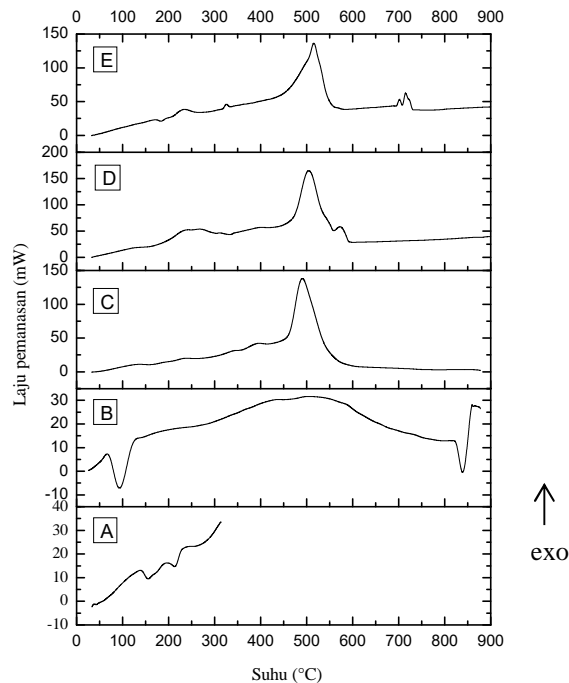
Analisis Termal (DSC)

Pada Gambar 1A menunjukkan hasil termogram DSC LAN murni, terlihat bahwa titik leleh dari LAN adalah 155,5°C. Sedangkan berdasarkan data Zhang (2012) titik leleh LAN adalah 181,6°C. Terjadinya penurunan titik leleh ini dikarenakan bahan baku LAN yang digunakan tidak murni, namun mengandung komponen bahan lain yang dibuat dalam bentuk pellet. Perbedaan titik leleh senyawa dipengaruhi oleh beberapa hal, diantaranya adalah perbedaan kuatnya ikatan yang dibentuk antar unsur dalam senyawa tersebut. Jika zat padat yang diamati tidak murni, maka akan terjadi penyimpangan dari titik leleh senyawa murninya. Penyimpangan itu berupa penurunan titik leleh dan perluasan range titik leleh.

Pada **Gambar 1B** dapat dilihat termogram DSC dari NK. Dalam termogram tersebut menunjukkan bahwa terdapat dua puncak endotermik yaitu 93,3°C dan 840,5°C. Pada puncak endotermik 93,3°C menunjukkan adanya proses hidrasi sedangkan titik leleh NK adalah 840,5°C yang ditunjukkan dengan adanya perubahan fasa kristalin Na_2CO_3 menjadi Na_2O . Hasil tersebut mendekati titik leleh NK yang tertera pada PubChem yaitu 851°C. Pada **Gambar 1C** dapat dilihat termogram DSC campuran fisik LAN-NK dengan perbandingan 1 : 1. Hasilnya menunjukkan bahwa titik leleh LAN berada pada 156,8°C dan titik leleh dari NK berada pada 843,8°C.

Gambar 1D merupakan hasil termogram DSC hasil kokristalisasi LAN-NK menggunakan metode NG dengan titik lelehnya adalah 157,2°C diduga sebagai titik leleh LAN dan 875,6° sebagai titik leleh NK. Dan titik leleh kokristal dengan metode SDG (**Gambar 1E**) adalah 156,9°C yang diduga sebagai titik leleh LAN dan 876,9°C sebagai titik leleh NK.

Dari hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa terdapat 2 puncak endotermik dalam kokristal LAN-NK yang masing-masing menunjukkan titik leleh. Hal ini mengindikasikan bahwa kokristal LAN-NK tidak menghasilkan senyawa molekular melainkan padatan NK hanya terdispersi pada padatan LAN.

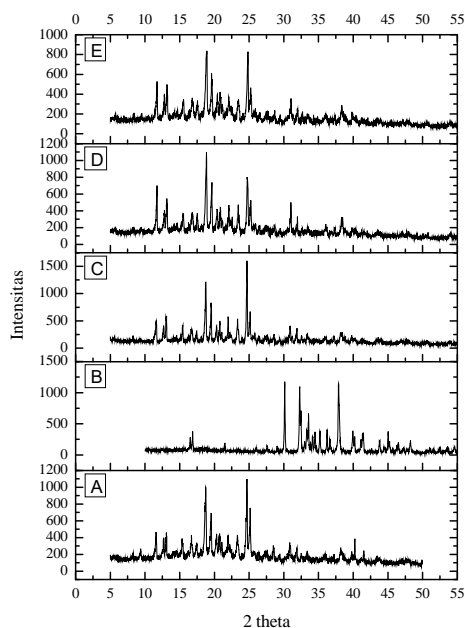


Gambar 1. Termogram DSC : A) LAN, B) NK, C) Campuran fisika LAN-NK (1:1), D) Kokristalisasi LAN-NK (1:1) dari perlakuan NG, E) Kokristalisasi LAN-NK (1:1) dari perlakuan SDG

Analisis Kristalografi (PXRD)

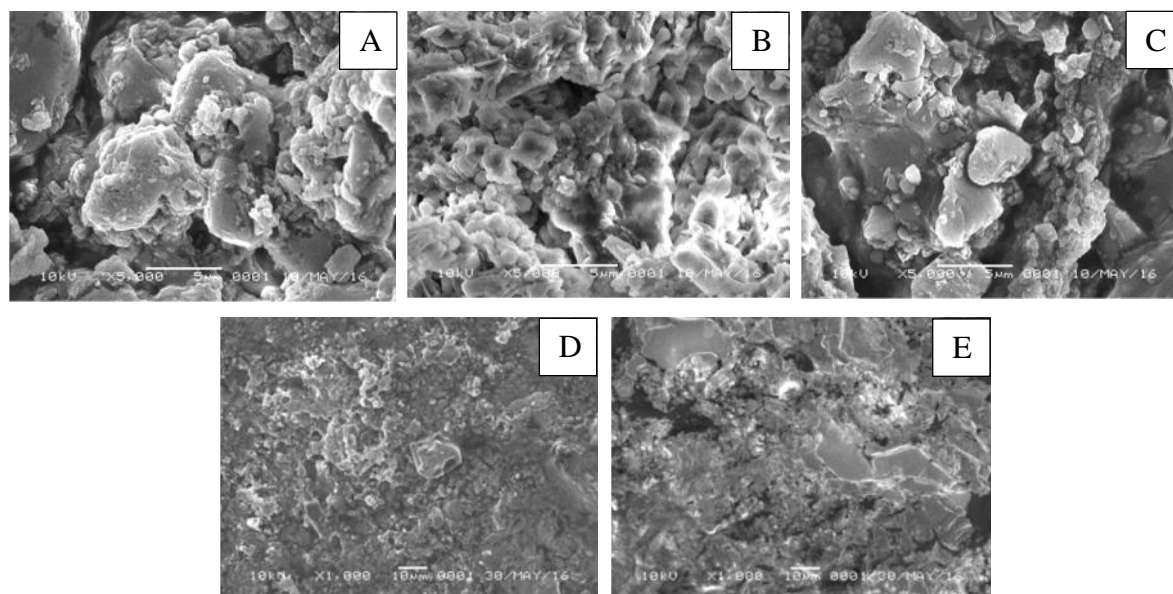
Pada **Gambar 2A** menunjukkan difraktogram LAN, intensitas tertinggi berada pada rentang 2θ yaitu $24,635^\circ$ dan $18,713^\circ$. Pada **Gambar 2B** menunjukkan difraktogram NK, intensitas tertinggi berada pada rentang 2θ yaitu $37,925^\circ$ dan $30,081^\circ$. Pada **Gambar 2C** menunjukkan difraktogram campuran fisik LAN-NK 1 : 1. Intensitas tertinggi berada pada rentang 2θ yaitu $24,651^\circ$ dan $18,719^\circ$. Sedangkan **Gambar 2D** menunjukkan difraktogram kokristal LAN-NK dengan metode NG dengan intensitas tertinggi berada pada rentang 2θ yaitu $18,809^\circ$ dan $24,748^\circ$. **Gambar 2E** menunjukkan difraktogram kokristal LAN-NK dengan metode SDG dengan intensitas tertinggi berada pada rentang 2θ yaitu $18,849^\circ$ dan $24,773^\circ$.

Pada **Gambar 2** terlihat bahwa pola difraktogram LAN dan NK baik yang tunggal, campuran fisik serta kokristalnya tidak ada perbedaan pola difraktogram. Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa pada rentang 2θ tersebut tidak menunjukkan fasa kristalin baru, karena pola difraktogram dari kokristal LAN-NK yang serupa dengan pola difraktogram LAN. Hal ini diduga dapat terjadi karena jumlah NK yang dicampurkan hanya sedikit.



Gambar 2. Difraktogram sinar-X serbuk: A) LAN, B) NK, C) Campuran fisika LAN-NK (1:1), D) Kokristalisasi LAN-NK (1:1) dari perlakuan NG, E) Kokristalisasi LAN-NK (1:1) dari perlakuan SDG

Analisis Morfologi (SEM)



Gambar 3. Mikrofoto SEM : A) LAN 5000 x, B) NK 5000 x, C) Campuran fisika LAN-NK (1:1) 5000 x, D) Kokristalisasi LAN-NK (1:1) dari perlakuan NG 1000 x, E) Kokristalisasi LAN-NK (1:1) dari perlakuan SDG 1000 x

Hasil mikrofoto SEM pada **Gambar 3** tidak dapat menunjukkan komponen morfologi yang spesifik. Hal ini dikarenakan bahan baku LAN yang tidak murni, dengan adanya zat lain tersebut menyebabkan sulitnya menganalisis morfologi LAN yang sebenarnya. Selain itu, kesulitan analisis diduga karena kandungan NK yang sedikit dibandingkan dengan jumlah LAN dalam campuran. Namun diduga NK sebagai koformer telah terdispersi ke dalam LAN. Terlihat pada **Gambar 3D** adanya pengecilan ukuran partikel LAN-NK dengan adanya energi mekanik pada saat

dilakukan metode penggerusan kering, sedangkan pada **Gambar 3E** terlihat adanya rekristalisasi karena penambahan sejumlah kecil pelarut.

Pengujian Stabilitas Asam

Pengujian stabilitas asam ini dilakukan dengan menggunakan instrumen KCKT untuk mengidentifikasi terjadinya degradasi pada LAN dan kokristal LAN-NK. KCKT merupakan salah satu teknik kromatografi yang didasarkan pada perbedaan distribusi molekul-molekul komponen di antara dua fasa (fasa gerak dan fasa diam) yang berbeda kepolarannya. Secara kualitatif, hasil yang diperoleh dari pengujian ini berupa waktu retensi yang spesifik untuk lansoprazol, dapat dilihat pada **Tabel 3**.

Tabel 3. Luas Area dan Waktu Retensi dengan Berbagai Perlakuan Menggunakan Sistem HPLC

Perlakuan	Luas area	Waktu retensi
LAN	69699968	16,030
LAN + HCl	24547374	16,063
NG	59747081	16,050
NG + HCl	20227431	15,337
SDG	56493346	16,070
SDG + HCl	21169911	15,227

Secara kuantitatif untuk mengetahui kadar lansoprazol dilakukan perhitungan berdasarkan hasil kurva baku, dengan nilai $y = 82553,59448x + 13336852,81$. Hasil perhitungan kadar (**Tabel 4**), menunjukkan bahwa kadar LAN adalah 341,37% sedangkan LAN yang diberi perlakuan penambahan asam kadarnya adalah 67,90%. Selisih keduanya yang diduga sebagai % degradasi adalah sebesar 273,47%. Sedangkan kadar kokristal LAN-NK dengan metode NG adalah 281,09 % dan kokristal LAN-NK dengan metode NG yang diberi perlakuan penambahan asam kadarnya sebesar 41,73%. Selisih dari kadar keduanya yang diduga sebagai % degradasi adalah 239,36%. Dan kadar kokristal LAN-NK dengan metode SDG adalah 261,38%, sedangkan kokristal LAN-NK dengan metode SDG yang diberi perlakuan penambahan asam kadarnya adalah 47,44%. Selisih dari kadar keduanya yang diduga sebagai % degradasi adalah 213,94%.

Tabel 4. Hasil persentase kadar LAN dengan berbagai perlakuan

Perlakuan	Kadar (%)
LAN	341,37
LAN + HCl	67,90
NG	281,09
NG + HCl	41,73
SDG	261,38
SDG + HCl	47,44

Hasil yang ditunjukkan tersebut tidak berbeda secara signifikan. Namun dapat dilihat bahwa dengan metode kokristalisasi dapat meningkatkan kestabilan terhadap asam dibandingkan dengan LAN murninya. Dari kedua metode kokristalisasi yang dilakukan, metode SDG merupakan metode yang lebih efektif meningkatkan stabilitas asam pada LAN yang dibuktikan dari selisih kokristal LAN-NK yang tidak

ditambahkan HCl dengan yang telah ditambahkan HCl.

D. Kesimpulan

Karena bahan baku yang dipakai dalam kondisi campuran sehingga teknik kokristalisasi yang dilakukan tidak bisa sempurna menunjukkan interaksi molekular antara LAN-NK. Namun, dari uji stabilitas asam yang dilakukan bisa dilihat bahwa ada sedikit pengaruh dari teknik kokristalisasi yang dilakukan terhadap peningkatan stabilitas asam BAF LAN.

Daftar Pustaka

- Desiraju, Gautam R.2012. *Pharmaceutical Salt and Co-crystals:Retrospect and Prospects.India:Royal Society of Chemistry*.hlm 2-5.
- Kuroda, Masaaki et.al.2006.*Lansoprazole, A Proton Pump Inhibitor, Reduces the Severity of Indomethacin-Induced Rat Enteritis*. Jepang:Kyoto Prefectural University of Medicine.hlm 89.
- Lee, Myeongkyu.2016. *X-Ray Diffraction for Materials Research:From Fundamentals to Applications*.Canada:Apple Academic Press, Inc.hlm 255-256.
- PubChem.2015.*Lansoprazole*.*[Online]*. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. Diakses tanggal 30 November 2015. Pukul 02:23 pm.
- PubChem.2015.*Natrium Karbonat*.*[Online]*. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. Diakses tanggal 18 November 2015. Pukul 12:34 pm.
- Qiao et al.2011.Pharmaceutical cocrystals : An overview.*International Journal of Pharmaceutics*.[http:// www.elsevier.com/locate/ijpharm/](http://www.elsevier.com/locate/ijpharm/)
- Smith and Williams. 1998. *Introduction to the Principles of Drug Design and Action*.3rd Edition.Amsterdam:Overseas Publishers Association.hlm 34.
- Sultra, Yudi Kurniadi.2007. *Pembuatan Dan Pencirian Poli(Asam Glikolat) Dengan Metode Solid State Polymerization*.Bogor:Institut Pertanian Bogor.hlm 4-5.
- Zhang et al.2012.*Enhanced Dissolution and Stability of Lansoprazol by Cyclodextrin Inclusion Complexation : Preparation, Characterization, and Molecular Modeling*.AAPS PharmSciTech.Published online 2012 Sep 12. doi : 10.1208/s12249-012-9842-z.PCMID : PMC3513431.