

Peningkatan Stabilitas Asam dari Omeprazol dengan Teknik Kokristalisasi Menggunakan Koformer Natrium Karbonat

Increased Stability Omeprazol Acid by Co-Crystallization Technique using Sodium Carbonate as Coformer

¹Mia Audina, ²Fitrianti Darusman, ³Hilda Aprilia

^{1,2,3}Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Jl. Tamansari No.1 Bandung 40116

email: ¹miaudina23@gmail.com, ²efit_bien@yahoo.com, ³hilda.aprilia@gmail.com

Abstract. Omeprazole (OMEP) is one of the benzimidazole class of drugs which has selective proton pump inhibitory activity. OMEP has a low stability to acidic conditions in the stomach. In this study has been carried out co-crystallization of omeprazolused sodium carbonate (NK) as coformer with *neat grinding* and *solvent drop grinding* methods, which aims to see interaction between OMEP and NK and also see the test results of co-crystallization OMEP-NK on the stability of the acid. The solid phase was characterized by using differential scanning calorimetry, powder x-ray diffraction and scanning electron microscope. The identification and characterization result showed that no formation of molecular compounds between OMEP-NK at the mole ratio of 1:1. Furthermore, the acid stability testing using HPLC method. The acid stability of the co-crystallization product showed a slight improve by using HPLC test.

Keywords: Omeprazole, co-crystallization, acid stability.

Abstrak. Omeprazol (OMEP) merupakan salah satu obat golongan benzimidazol dengan aktivitas penghambatan pompa proton selektif. OMEP memiliki kestabilan yang rendah terhadap kondisi asam di lambung. Pada penelitian ini telah dilakukan kokristalisasi OMEP menggunakan koformer natrium karbonat (NK) dengan metode *neat grinding* dan *solvent drop grinding* yang bertujuan untuk melihat interaksi yang terjadi antara OMEP dengan NK dan melihat hasil pengujian kokristalisasi OMEP-NK terhadap stabilitas asam. Padatan hasil kokristalisasi ditentukan karakteristik fisiknya dengan menggunakan *differential scanning calorimetry*, *powder x-ray diffraction* dan *scanning electron microscope*. Hasil identifikasi dan karakterisasi menunjukkan tidak terbentuknya interaksi molekular antara OMEP-NK pada perbandingan mol 1:1. Selanjutnya, dilakukan pengujian stabilitas asam menggunakan metode KCKT. Terlihat adanya sedikit peningkatan stabilitas asam pada OMEP hasil kokristalisasi.

Kata Kunci: Omeprazol, kokristalisasi, stabilitas asam.

A. Pendahuluan

Rute oral adalah rute pemberian yang paling umum dan paling banyak digunakan karena lebih mudah dan lebih nyaman saat digunakan. Namun, terdapat masalah dalam pemberian obat melalui rute oral, seperti adanya bahan aktif farmasi yang tidak stabil dalam kondisi asam di lambung.

Salah satu obat yang tidak stabil dalam kondisi asam yaitu omeprazol (OMEP). OMEP memiliki aktivitas penghambatan pompa proton selektif. Obat ini banyak digunakan pada pasien dengan ulkus di lambung, ulkus di duodenum, *gastroesophageal reflux disease* (GERD) dan pada pasien dengan kondisi hipersekresi asam lambung yang abnormal seperti sindrom Zollinger-Ellison (Halba *et al.*, 2013:147). Kebanyakan sediaan oral OMEP dalam bentuk tablet salut enterik atau dengan memformulasi granul-granul salut enterik dalam kapsul. Hal ini bertujuan untuk meningkatkan kestabilan dari OMEP.

Pada saat ini teknik yang sedang dikembangkan yaitu teknik kokristalisasi. Teknik kokristalisasi digunakan karena teknik ini lebih sederhana dibandingkan dengan pembuatan tablet salut enterik atau memformulasi granul salut enterik dalam kapsul, tetapi memiliki efektivitas yang sama dalam meningkatkan stabilitas obat terhadap asam. Tujuan lain dari pembentukan kokristal yaitu untuk meningkatkan kelarutan, laju disolusi, bioavailabilitas, kompresibilitas, dan higroskopisitas dari suatu bahan aktif farmasi (Qiao *et al.*, 2011:1).

Oleh karena itu, dalam penelitian ini dilakukan upaya peningkatan stabilitas asam OMEP dengan metode kokristalisasi menggunakan natrium karbonat (NK) sebagai koformer. Kokristal yang terbentuk diharapkan memiliki kestabilan yang lebih baik terhadap asam sehingga meningkatkan ketersediaan hayati OMEP yang diberikan secara oral.

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat interaksi yang terjadi antara OMEP dengan NK dan melihat hasil pengujian kokristalisasi OMEP-NK terhadap stabilitas asam.

B. Landasan Teori

Kokristalisasi

Kokristalisasi adalah interaksi fisika antar dua atau lebih konstituen molekuler, dimana salah satunya bertindak sebagai *host* (bahan aktif farmasi/BAF) dan komponen lainnya sebagai *guest* (koformer) yang terikat bersama dalam kisi kristal melalui interaksi non-kovalen, terutama ikatan hidrogen (Almarsson, Matthew dan Michael, 2012:314).

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

DSC adalah alat termodinamika untuk melihat serapan energi panas yang terjadi pada sampel ketika dilakukan peningkatan atau penurunan suhu (Gill *et al.*, 2010). DSC dapat mengidentifikasi terjadinya transisi polimorfik, pelelehan, dan desolvasi atau dehidratasi yang ditunjukkan dengan puncak endotermik dan eksotermik pada termogram.

Powder X-Ray Diffraction (PXRD)

Powder X-Ray Diffraction (PXRD) adalah analisis sinar-x yang paling banyak digunakan dalam karakterisasi kristal. Salah satu kegunaan dari metode ini adalah kemampuan dalam membedakan material yang bersifat kristal atau amorf. Mayoritas senyawa obat dijumpai dalam bentuk kristal.

Scanning Electron Microscope (SEM)

Scanning Electron Microscope (SEM) adalah suatu tipe mikroskop elektron yang menggambarkan permukaan sampel melalui proses scan dengan menggunakan pancaran energi yang tinggi dari elektron (Sanjay *et al.*, 2014:394).

Stabilitas Asam

Stabilitas merupakan derajat degradasi suatu obat dipandang dari segi kimia. Stabilitas obat dapat diketahui dari ada tidaknya penurunan kadar selama penyimpanan. Perbedaan pH di sepanjang saluran cerna memungkinkan berkembangnya teknik modifikasi bahan aktif obat atau sediaan agar obat terjaga kestabilannya. Peruraian obat dapat terjadi baik melalui katalis asam atau basa (Shargel *et al.*, 2012:416-417).

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Pemeriksaan Bahan Baku

Bahan baku OMEP yang diperoleh dari industri farmasi berada dalam kondisi campuran yang diformulasikan dalam bentuk pellet dengan kandungan OMEP sebesar 8,5%. Bahan baku OMEP yang berada dipasaran 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 OMEP tidak dapat disesuaikan secara langsung terhadap monografinya yang ada pada Farmakope Indonesia Edisi V. Sedangkan hasil pemeriksaan bahan baku NK menunjukkan kesesuaian terhadap data yang terdapat pada Pubchem.

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Bahan Baku Omeprazol

Pemeriksaan	Pustaka (Kemenkes RI, 2014)	Hasil
Bentuk	Serbuk	Pellet
Warna	Putih atau hampir putih	Hampir putih
Bau	Tidak berbau	Tidak berbau

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Bahan Baku Natrium Karbonat

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

Skrining Pembentukan Kokristal dengan Berbagai Teknik

Skrining pembentukan kokristal dilakukan untuk mengetahui performa kokristal yang diperoleh dari teknik yang berbeda. Pembentukan kokristal OMEP-NK bertujuan untuk meningkatkan stabilitas asam pada OMEP. Teknik pembuatan kokristal yang digunakan adalah teknik penggilingan padat/kering (*Neat Grinding/NG*) dan penggilingan padat dengan penambahan sejumlah kecil pelarut (*Solvent Drop Grinding/SDG*).

Teknik NG bertujuan untuk melihat bagaimana pengaruh energi mekanik berupa penggilingan dan tekanan tertentu, sedangkan teknik SDG dilakukan untuk melihat pengaruh dari adanya energi mekanik dan penambahan pelarut. Pada teknik SDG, penambahan sejumlah kecil pelarut (dalam bentuk tetesan) dapat meningkatkan laju pembentukan kokristal. Pelarut harus mampu melarutkan setidaknya sebagian kecil dari komponen pembentuknya. Pelarut yang digunakan pada perlakuan SDG yaitu diklorometan, dimana OMEP dapat larut dalam diklorometan. Pada teknik NG dan SDG sama-sama dilakukan penggilingan, yang bertujuan untuk memperkecil ukuran partikel sehingga terjadi amorfisasi.

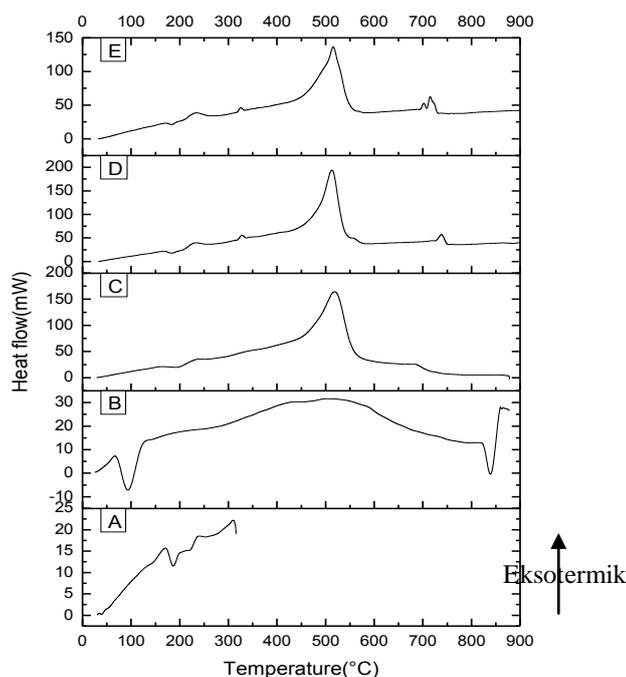
Karakterisasi Sifat Fisikokimia dan Kristalografi

Sampel hasil kokristalisasi dikarakterisasi dengan DSC, PXRD dan SEM. Untuk memverifikasi interaksi padatan antara kedua komponen OMEP dan NK, maka termogram DSC, difraktogram sinar-X dan mikrofoto SEM 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)

Analisis termal menggunakan DSC bertujuan untuk mengevaluasi perubahan-perubahan sifat termodinamik yang terjadi pada saat materi diberikan energi panas. Perubahan tersebut ditunjukkan oleh puncak endotermik atau eksotermik pada termogram DSC.



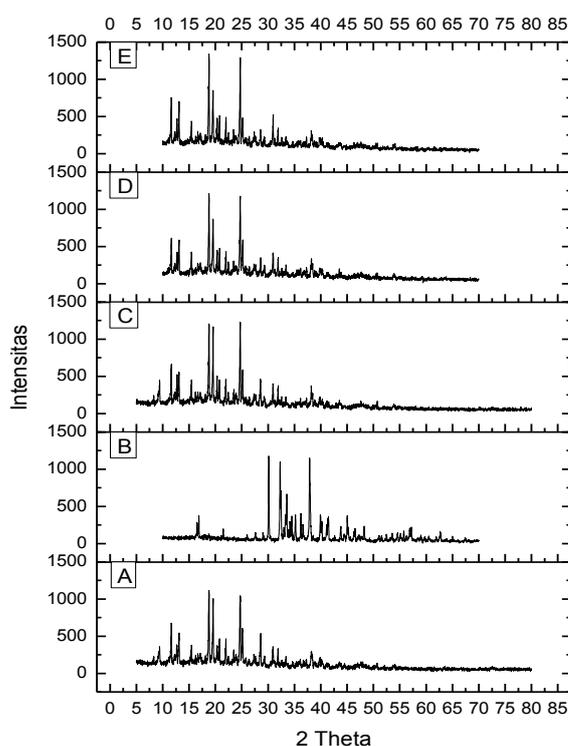
Gambar 1. Termogram DSC : A) OMEP, B) NK, C) Campuran fisika OMEP-NK (1:1), D) Kokristalisasi OMEP-NK (1:1) dari perlakuan NG, E) Kokristalisasi OMEP-NK (1:1) dari perlakuan SDG.

Pada termogram DSC **Gambar 1.A** terlihat adanya puncak endotermik pada 186,8°C yang menunjukkan leburan padatan OMEP. Menurut Farmakope Indonesia Edisi V, OMEP dapat melebur pada suhu 150°C hingga 160°C. Hasil yang diperoleh berbeda dan tidak termasuk ke dalam rentang tersebut. Hal ini diduga karena adanya pengaruh dari komponen lain dalam OMEP, sehingga kemurnian suatu zat dapat mempengaruhi titik leburnya. Pada termogram DSC **Gambar 1.B** menunjukkan dua puncak endotermik, dimana puncak pertama pada 93,3°C mengindikasikan terjadinya proses hidrasi pada sampel NK, sedangkan puncak kedua pada 840,5°C menunjukkan leburan padatan NK. Hasil titik lebur NK mendekati titik leburnya yang tertera pada Pubchem yaitu sebesar 851°C.

Pada termogram DSC campuran fisika OMEP-NK, kokristalisasi OMEP-NK (1:1) dari perlakuan NG dan SDG masing-masing terlihat adanya puncak endotermik pada 191,2°C; 183,2°C dan 183,2°C yang menunjukkan titik lebur OMEP serta puncak endotermik pada 849,5°C; 878,5°C dan 830,1°C yang menunjukkan titik lebur NK (**Gambar 1.C, D dan E**). Hal ini mengindikasikan bahwa kokristalisasi antara OMEP-NK (1:1) tidak menghasilkan senyawa molekular melainkan padatan NK hanya terdispersi pada padatan OMEP.

Analisis Pola Difraksi Sinar-X (PXRD)

Difraksi sinar-X serbuk merupakan metode yang banyak digunakan untuk karakterisasi interaksi padatan antara dua komponen padat, apakah terbentuk fase kristalin baru atau tidak. Jika terbentuk fase kristalin baru dari hasil interaksi antar kedua komponen maka akan teramati secara nyata dari difraktogram sinar-x serbuk yang berbeda dari campuran fisika kedua komponen.



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

Fase padat OMEP (**Gambar V.3.A**) dikarakterisasi oleh puncak-puncak interferensi khas pada pola difraksi sinar-X serbuk yaitu pada 2 theta $18,752^\circ$; $19,504^\circ$ dan $24,675^\circ$. Fase padat NK (**Gambar V.3.B**) dikarakterisasi oleh puncak-puncak interferensi khas pada pola difraksi sinar-X serbuk yaitu pada 2 theta $30,081^\circ$; $32,215^\circ$ dan $37,925^\circ$.

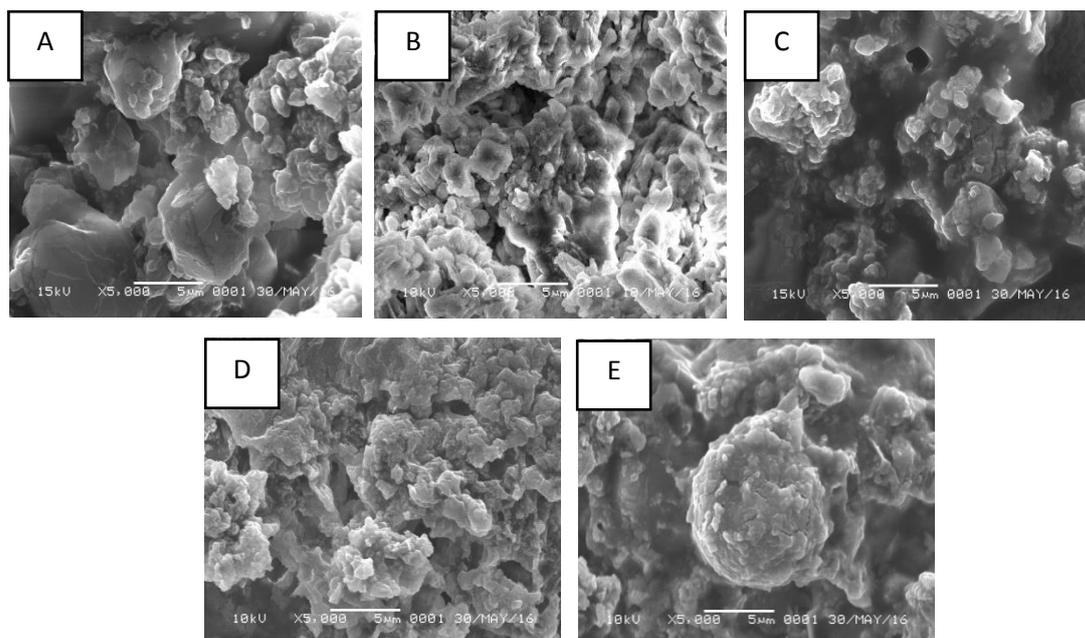
Dari difraktogram sinar-X terlihat bahwa padatan hasil interaksi antara OMEP dan NK memiliki pola difraksi yang sama dengan campuran fisik dan OMEP tunggal. Hal ini diduga karena jumlah NK yang digunakan pada pembentukan kokristal terlalu kecil dibandingkan jumlah OMEP. Pola difraksi ini juga mengindikasikan bahwa kokristalisasi antara OMEP-NK (1:1) tidak menghasilkan fase kristalin baru (senyawa molekular).

Analisis Morfologi Mikroskopik (SEM)

Hasil mikrofoto SEM pada **Gambar V.4** tidak dapat ditarik kesimpulan untuk

melihat komponen secara jelas, dikarenakan bahan baku OMEP yang digunakan tidak murni. Selain itu, jumlah NK yang digunakan pada pembentukan kokristal terlalu kecil dibandingkan jumlah OMEP. Sehingga diduga padatan NK hanya terdispersi pada padatan OMEP.

Namun pada **Gambar V.4.D** terlihat bentuk serbuk yang lebih kecil dibandingkan campuran fisiknya, karena pada pembuatan kokristalisasi OMEP-NK (1:1) dengan perlakuan NG terjadi proses pengecilan ukuran partikel. Pada gambar **Gambar V.4.E** terlihat adanya gumpalan serbuk yang menunjukkan terjadinya rekristalisasi akibat penambahan sejumlah tetesan pelarut.



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

Pengujian Stabilitas Asam

Dilakukan pengujian stabilitas asam dengan menggunakan KCKT terhadap OMEP murni dan OMEP hasil kokristalisasi. Tujuan menggunakan KCKT yaitu untuk melihat degradasi dari OMEP dan melihat seberapa besar peningkatan stabilitas asam dari OMEP hasil kokristalisasi yang ditunjukkan dengan peningkatan persentase kadar yang diperoleh.

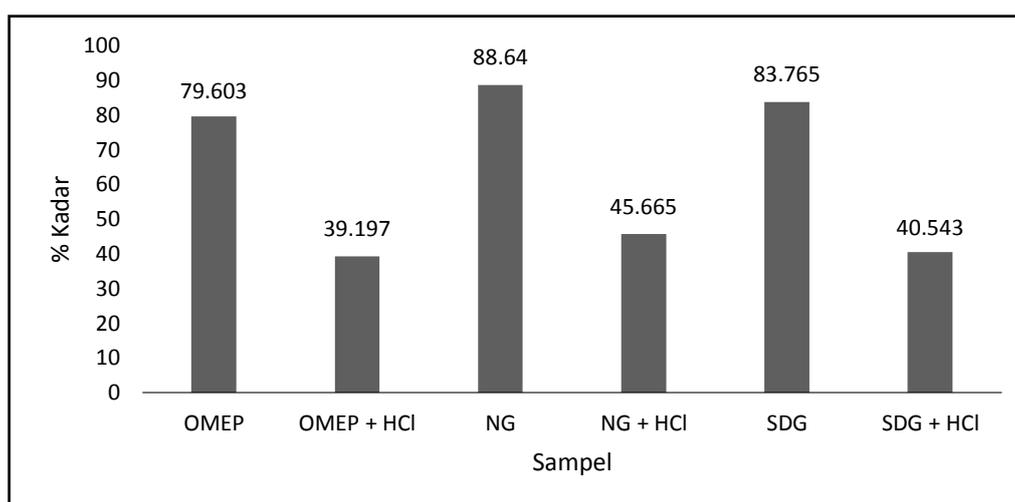
Metode KCKT dapat digunakan untuk analisa kualitatif maupun kuantitatif. Analisa kualitatif dapat dilakukan dengan melihat waktu retensinya. Waktu retensi dan luas area dari sampel dapat dilihat pada **Tabel 3**.

Tabel 3. Waktu retensi dan luas area sampel

Sampel	Waktu Retensi	Luas Area
OMEPE	10,283	51144628
OMEPE + HCl	10,210	25988785
NG	10,240	56771122
NG + HCl	10,200	30015788
SDG	10,247	53736037
SDG + HCl	10,143	26827044

Pada analisis kuantitatif digunakan metode kurva kalibrasi. Dari konsentrasi 50, 100, 200, 300, 400 dan 500 ppm diperoleh nilai r 0,997. Menggunakan persamaan linier $y = 311286,8299 x + 1585955,452$ dapat dihitung persentase kadar dari OMEPE dan kokristal OMEPE-NK hasil perlakuan NG dan SDG tanpa penambahan HCl, kemudian dibandingkan dengan persentase kadar dari OMEPE dan kokristal OMEPE-NK hasil perlakuan NG dan SDG dengan penambahan HCl.

Kadar OMEPE murni dan OMEPE hasil kokristalisasi dengan metode NG serta SDG masing-masing diperoleh sebesar 79,603%, 88,640% dan 83,765%, sedangkan kadar OMEPE murni dan OMEPE hasil kokristalisasi dengan metode NG serta SDG yang masing-masing diberi perlakuan penambahan HCl yaitu sebesar 39,197%, 45,665% dan 40,543%. Hasil pengujian menunjukkan bahwa stabilitas sampel dari perlakuan NG dan SDG pada OMEPE-NK (1:1) lebih stabil dibandingkan OMEPE murni, walaupun terlihat dari **Gambar 4** hasil peningkatan stabilitasnya tidak begitu signifikan. Hal ini diduga karena jumlah NK yang digunakan pada pembentukan kokristal terlalu kecil dibandingkan jumlah OMEPE.

**Gambar 4.** Persentase Kadar Sampel

D. Kesimpulan

Karena bahan baku yang digunakan dalam kondisi campuran, sehingga teknik kokristalisasi tidak dapat sempurna menunjukkan interaksi molekular antara OMEP dengan NK. Namun dari uji stabilitas asam yang dilakukan dapat terlihat adanya sedikit peningkatan stabilitas asam pada BAF OMEP dari teknik NG dan SDG, yaitu masing-masing sebesar 45,665% dan 40,543%. Persen kadar ini lebih tinggi jika dibandingkan dengan bahan baku OMEP sebelum dikokristalisasi yaitu sebesar 39,197%.

Daftar Pustaka

Almarsson, O., Matthew L.P. and Michael Z. (2012). *The A to Z of pharmaceutical cocrystals: a decade of fast-moving new science and patents*, *Pharmaceutical Patent Analyst*, 1(3): 313–327.

Gill, P., Tahereh, T.M. and Bijar, R. (2010). *Differential Scanning Calorimetry Techniques: Applications in Biology and Nanoscience*, *Journal Of Biomolecular Techniques*, 21(4): 167–193.

Halba, et.al. (2013). *Formulation and Evaluation of Enteric Coated Delayed Release Tablets of Omeprazole for Duodenal Ulcer*, *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars (IJPRS) V-2, I-2* : 146-161.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Farmakope Indonesia*, Edisi V, Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Jakarta.

NCBI PubChem. (2005). *Natrium Karbonat (Na₂CO₃)*. [Online]. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. Diunduh pada 18 November 2015.

Qiao, N. et.al. (2011). *Pharmaceutical cocrystal : An overview*, *International Journal of Pharmaceutics* 419: 1-11.

Sanjay, A.N., Shinkar, D.M. and Saudagar, R.B. (2014). *Pharmaceutical Cocrystallization: A Review*, *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*, Vol 4: 388-396.

Shargel, L., Susanna, W. and Andrew, B.C.Y. (2012). *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Edisi Kelima, Universitas Airlangga, Surabaya.