

# POLIMORFISASI DAN SOLVATOMORFI AMOKSISILINA TRIHIDRAT SETELAH PROSES BEKU KERING

Ilma Nugrahani<sup>1)</sup>, Sukmadjaja Asyarie<sup>2)</sup>,

Sundani Nurono Soewandhi<sup>2)</sup>, Slamet Ibrahim<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Fakultas Farmasi Universitas Pancasila Jakarta

<sup>2)</sup> Sekolah Farmasi ITB, Jl. Ganesha 10 Bandung

## ABSTRACT

*The polymorphism of amoxicillin has been identified after freeze drying process. The freeze dried amoxicillin have some specific physical properties different from their raw material, that was proved by DSC, XRD, and polarize microscope. Exothermal curve from DSC thermogram changes to endothermal curve, diffractogram XRD changes to different profile, and the crystal shows different habit. All of data showed that freeze drying process improve amoxicillin to different crystal form which has higher melting oxidation point and lower hydrate. The improvement of the crystal structure might be impact to change physical-pharmaceutical properties like dissolution, absorption, and change it antibiotic potency.*

**Keywords:** amoxicillin trihydrate, freeze drying, polymorphism.

## ABSTRAK

*Telah diidentifikasi polimorfi/solvatomorfi amoksisilina trihidrat setelah proses beku kering. Amoksisilina trihidrat beku kering memiliki sifat fisika yang berbeda dari amoksisilina trihidrat sebelum dibekukeringkan yang dibuktikan dengan analisis DSC, XRD, dan mikroskop polarisasi. Analisis DSC menunjukkan bahwa kurva eksotermik dari amoksisilina trihidrat berubah menjadi kurva endotermik, analisis XRD menunjukkan pergeseran sudut-sudut difraksi dan perubahan puncak, sedangkan pengamatan dengan mikroskop polarisasi menunjukkan habit kristal beku kering berbeda. Keseluruhan data menunjukkan bahwa proses beku kering telah mengubah kristal amoksisilina trihidrat menjadi bentuk dan struktur kristal yang berbeda dengan suhu lebur dan suhu oksidasi yang lebih tinggi dari kristal asalnya. Perubahan struktur kristal tersebut dapat berakibat kepada perubahan sifat fisikokimia yang lain seperti disolusi, absorpsi, dan juga dapat mengubah potensi antibiotika.*

**Kata kunci:** amoksisilin trihidrat, beku kering, polimorfi.

---

Corresponding author : E-mail : [Ilma\\_nugrahani@yahoo.com](mailto:Ilma_nugrahani@yahoo.com)

## PENDAHULUAN

Penelitian tentang polimorf menjadi salah satu isu penting yang sedang banyak dipelajari oleh negara-negara industri obat akhir-akhir ini. Pada masa-masa kini dan mendatang spesifikasi bahan baku obat akan mencantumkan polimorf tertentu sebagai kriteria penerimaan bahan baku (ACPS, 2002; SSCI, 2007; FDA). Amoksisilina adalah antibiotika yang telah lazim digunakan untuk mengatasi infeksi bakteri spektrum luas. Selama ini yang banyak digunakan di dalam sediaan adalah bentuk amoksisilina trihidrat yang dinyatakan lebih stabil dibandingkan amoksisilina anhidrat. Pada penelitian tentang interaksi amoksisilina-klavulanat baru-baru ini, dilakukan preparasi sistem interaksi dua komponen dengan metode pelarutan (*cold contact methods*) dan terakhir dengan metode beku kering (*freeze drying*) yang menghasilkan kristal dengan organoleptis berbeda dibandingkan dengan kristal asalnya (Nugrahani et al, 2007).

Penelitian ini bertujuan menunjukkan terjadinya modifikasi struktur kristal amoksisilina trihidrat setelah proses beku kering. Laporan hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan masukan baik kepada pihak industri, peracik obat, dan tenaga medis mengingat proses beku kering telah dilakukan untuk pembuatan sediaan injeksi sementara modifikasi bentuk kristal akan membawa pengaruh pada berbagai

karakter fisikokimia, farmakokinetika, hingga efek farmakodinamika (Cartensen, 2001).

## METODE

### Alat

Pengayak bertingkat (Retsch AS-200, Sekolah Farmasi ITB), timbangan miligram (Mettler M3, USA), *freeze dryer* (ITB), XRD (Minifex 96012A26, Japan), XRD (Philips Analytical Xray B.V., Japan), DSC (Perkin Elmer, USA), mikroskop polarisasi (Olympus BX-50, Germany - Sekolah Farmasi ITB), *hot plate*, kamera digital (EX-Z70, Casio, Japan) kaca objek, *cover glass*, dan alat-alat gelas yang biasa digunakan dalam laboratorium kimia.

### Bahan

Amoksisilina trihidrat (ex. Sandoz batch. no.243 Z dari PT Tempo Scan Pacific), air suling dapar fosfat pH 6,8.

### Cara kerja

Amoksisilina trihidrat dilarutkan dengan dapar fosfat pH 6,8. Selanjutnya larutan dibekukeringkan dengan alat *freeze dryer* selama 18 jam. Kristal-kristal yang diperoleh segera dimasukkan ke dalam wadah kedap udara dan disimpan di dalam refrigerator sebelum dianalisis lebih lanjut. Dilakukan analisis DSC untuk mendapatkan profil termal kristal dan pengamatan dengan mikroskop polarisasi untuk mendapatkan gambaran visual tentang bentuk kristal

amoksisilina klavulanat beku kering. Terakhir dilakukan konfirmasi dengan XRD untuk mempelajari perubahan struktur kisi kristal.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

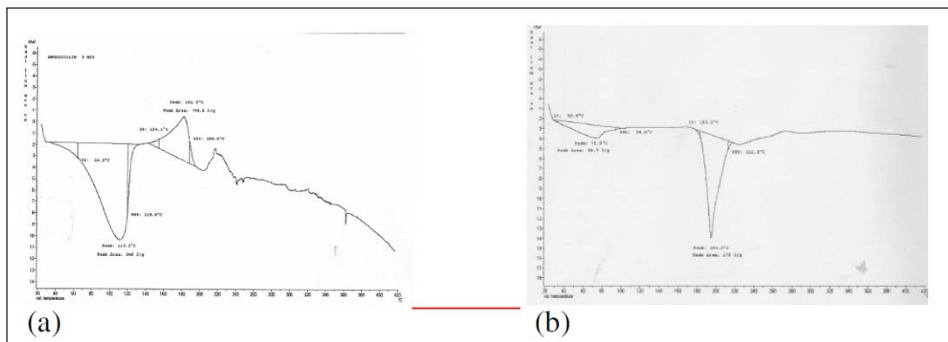
Hasil analisis DSC berupa termogram dari amoksisilina trihidrat bahan baku dan amoksisilina beku kering ditunjukkan pada gambar 1a dan 1b.

Termogram bahan baku menunjukkan kurva endotermik pertama yang merupakan kurva anhidrasi amoksisilina trihidrat diikuti dengan kurva eksotermik yang merupakan kurva oksidasi dari amoksisilin anhidrat. Sedangkan pada amoksisilina beku kering kurva eksotermik tidak muncul, digantikan dengan kurva endotermik. Dengan pola demikian, diperkirakan bahwa struktur bahan baku adalah amorf sedangkan struktur amoksisilina beku kering adalah kristalin. Proses beku kering diperkirakan telah

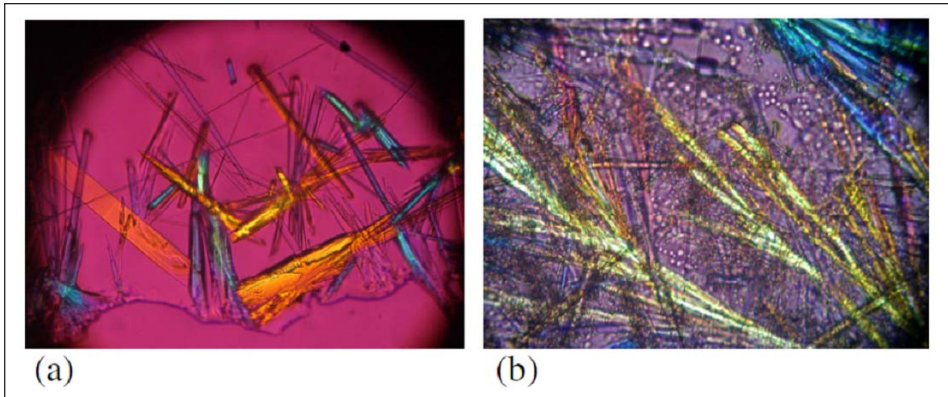
mengubah struktur kristal dari bentuk amorf menjadi kristalin. Bentuk amorf ditandai dengan bentuk kurva eksotermik pada perubahan fase dari padat menjadi gas setelah teroksidasi. Sedangkan bentuk kristalin melalui tahap peleburan endotermik sebelum teroksidasi.

Hasil pengamatan bentuk kristal amoksisilina trihidrat bahan baku dan amoksisilina trihidrat beku kering ditunjukkan pada gambar 2a dan 2b.

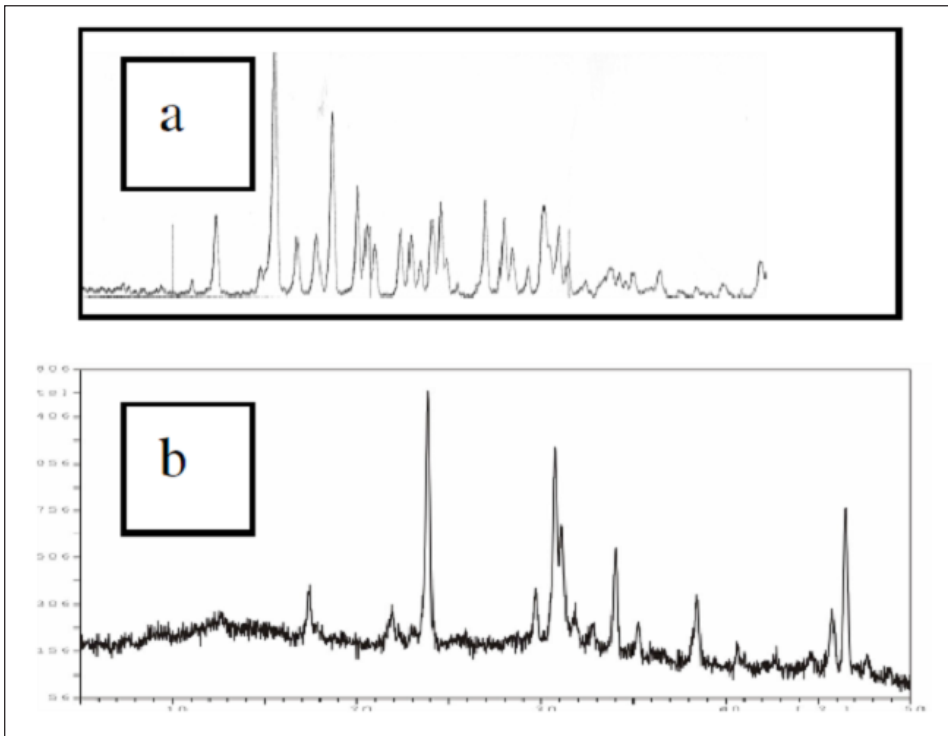
Hasil analisis DSC dikonfirmasi dengan pengamatan bentuk kristal dan perilaku peleburan di bawah mikroskop polarisasi. Pada pengamatan di bawah mikroskop polarisasi, perubahan struktur kristal dan tingkat kristalinitas diwakili secara umum dengan perubahan habit dan warna kristal, warna lembayung dan transparan menunjukkan kondisi amorf sedangkan warna yang mengarah ke merah kuning menunjukkan kristalinitas tinggi. Dari bentuk dan warna seperti ditunjukkan pada



**Gambar 1.** Termogram DSC : a) Amoksisilina trihidrat bahan baku, kurva endotermik pada 110°C dan kurva eksotermik pada 181,9°C. b) Amoksisilina hasil beku kering, kurva endotermik pada 72,9°C dan kurva eksotermik pada 194°C.



**Gambar 2.** Foto habit kristal : (a) Amoksisilina trihidrat bahan baku. (b) Amoksisilina beku kering (200x).



**Gambar 3.** Difraktogram : a). Amoksisilina trihidrat bahan baku; b) Amoksisilina beku kering.

**Tabel 1.** Hasil penetapan suhu lebur dan proses yang teramati saat pemanasan

Sampel	Suhu lebur (°C)	Proses
Amoksisilina trihidrat bahan baku	181,9	menyusut, kemudian teroksidasi
Amoksisilina beku kering	194	melebur, kemudian teroksidasi

gambar 2a dan 2b dapat disimpulkan bahwa amoksisilina beku kering memiliki kristalinitas lebih tinggi dibandingkan bahan bakunya.

Selanjutnya dilakukan uji titik lebur terhadap kristal beku kering yang menunjukkan bahwa pada tahap pertama teramati pengeluaran air, tahap berikutnya peleburan, dan diakhiri dengan oksidasi. Tahapan ini tidak ditemui pada penetapan titik lebur (oksidasi) bahan baku yang menunjukkan oksidasi terjadi secara langsung tanpa peleburan. Suhu lebur amoksisilina bahan baku dan beku kering yang ditetapkan dengan *hot plate* dapat dilihat pada Tabel 1. Pada tabel tersebut ditunjukkan bahwa terdapat perubahan proses visual dan suhu lebur dari 181,9°C menjadi 194°C yang mengindikasikan terjadinya perubahan karakteristik kristal menjadi lebih stabil yang kemungkinan ditimbulkan oleh perubahan struktur kristal dan penarikan hidrat (polimorfisasi dan solvatomorfi) (Byrn, Pfeiffer & Stowell, 2000; Cartensen, 2001; Brittain, 1999).

Konfirmasi dengan XRD menunjukkan difraktogram seperti ditunjukkan pada gambar 3. Difraktogram amoksisilina trihidrat terletak di

sebelah atas, menunjukkan puncak-puncak pada  $2\theta = 10 - 40$  derajat, sedangkan amoksisilina beku kering menunjukkan puncak-puncak yang bergeser pada  $2\theta = 18 - 50$  derajat. Puncak tertinggi amoksisilina bahan baku terdapat pada sudut  $2\theta \pm 15$  derajat sedangkan amoksisilina beku kering pada sudut 23 derajat. Puncak kedua dan ke tiga dari bahan baku amoksisilina trihidrat ditunjukkan pada 18,5 dan 19,5 derajat sedangkan kristal beku kering pada sudut 30,6 dan 46,5 derajat. Intensitas puncak tertinggi amoksisilina beku kering  $> 1800$  cps, lebih tinggi dibandingkan dengan intensitas kristal bahan baku dengan tinggi  $\pm 750$  cps. Dengan demikian kristalinitas amoksisilina beku kering  $>$  kristal amoksisilina trihidrat.

Konsekuensi dari perubahan struktur kristal amoksisilina trihidrat setelah proses beku kering adalah berubahnya kelarutan, profil disolusi, profil absorpsi, dan kemungkinan berubahnya efek antibiotika seperti yang terjadi pada kasus kloramfenikol dan ampisilin (Brittain, 1999; Gamberini et al, 2006). Oleh karena itu perlu dilakukan uji lanjutan untuk membuktikan hubungan antara

perubahan polimorfisa dengan parameter-parameter fisik maupun mikrobiologis.

## KESIMPULAN

Dari keseluruhan hasil pengamatan disimpulkan bahwa setelah proses beku kering, amoksisilina trihidrat mengalami polimorfisasi membentuk modifikasi dengan titik lebur yang lebih tinggi dan dengan air hidrat yang lebih kecil. Bentuk modifikasi tersebut bisa polimorfisasi-solvatomorfi atau solvatomorfi saja. Selanjutnya perlu dilakukan analisis struktur kisi secara lebih mendalam untuk menentukan bentuk kisi dari modifikasi tersebut dengan FTIR, NMR dan spektroskopi massa.

## DAFTAR ACUAN

- Brittain H.G. 1999. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. Marcel Dekker Inc. New York, 321-325, 395- 419.
- Byrn S.R., Pfeiffer R.R., Stowell J.G. 2000. *Solid State Chemistry of Drugs*. SSCL Inc. Indiana, 69-90.
- Cartensen J.T. 2001. *Advanced Pharmaceutical Solids*. Taylor and Francis. Basel, 117-132.
- Definition of Identity Polymorphism. 2002. *ACPS Meeting*. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3900B1\\_04\\_Polymorphism.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3900B1_04_Polymorphism.htm).
- FDA. *Regulatory Issues Relating to Polymorphism*. [www.fda.gov/cder/ondc/Presentations/Wilson-DeCamp.ppt](http://www.fda.gov/cder/ondc/Presentations/Wilson-DeCamp.ppt),
- Gamberini M.C., et.al. 2006. Solid state characterization of chloramphenicol palmitate. Raman spectroscopy applied to pharmaceutical polymorphs, *Journal of molecular structure*, **785** (1-3) : 216-224.
- Ilma N., dkk. 2007. *The Cold Contact Method for Chemical Physical Interaction Detection of Amoxicillin Trihydrate - Potassium Clavulanate*. Yogya : ICCS-UGM Seminar.
- SSCI. 2007. *Screening (Polymorphs, Salts, Cocrystals)*. <http://www.ssciinc.com/DrugSubstance/ScreeningPolymorphsSalts-Cocrystals/tabid/76/Default.aspx>.