

Identifikasi Interaksi Pencampuran Andrografolid dan Guaifenesin Dengan Metode Mikroskopi

Aris Perdana Kusuma

Jurusan Farmasi, Universitas Islam Indonesia
E-mail: arisperdana@uii.ac.id

ABSTRACT

Drug interactions can occur in the form of pharmacokinetic, pharmacodynamic or pharmaceutical interactions. Pharmaceutical interactions, in particular, occur by affecting the dosage form. Such interactions can lead to precipitation, increased humidity, or the formation of eutectic phases in the preparation, even resulting in a decrease in concentration due to degradation processes. This study analyzes a mixture model of andrographolide and guaifenesin. The mixture was tested to determine the presence of intermolecular interactions. Testing was conducted using a microscopic method where the samples were dissolved in ethanol. The results of this method showed that both compounds did not undergo physical transformation in the form of crystal shape modification. Nevertheless, further testing such as with PXRD or DSC is still required to confirm the safety of mixing the two substances.

Keywords: Intermolecular Interactions, Crystallography, Microscopy.

ABSTRAK

Interaksi obat dapat terjadi dalam bentuk interaksi farmakokinetik, farmakodinamik, maupun farmasetik. Interaksi farmasetik, khususnya, terjadi dengan memengaruhi sediaan obat yang bersangkutan. Interaksi semacam itu dapat menyebabkan terjadinya pengendapan, peningkatan kelembaban atau pembentukan fase eutektik pada sediaan, bahkan hingga penurunan kadar akibat proses degradasi. Penelitian ini menganalisis model campuran bahan andrografolid dan guaifenesin. Campuran tersebut diuji untuk mengetahui adanya interaksi intermolekuler. Pengujian dilakukan dengan metode mikroskopi dimana sampelnya dilakukan pelarutan dengan etanol. Hasil uji dengan metode ini menunjukkan bahwa kedua senyawa tersebut tidak mengalami transformasi fisik berupa modifikasi bentuk kristal. Meskipun demikian, tetap diperlukan uji lanjutan seperti dengan PXRD atau DSC untuk mengkonfirmasi keamanan pencampuran dua bahan tersebut.

Kata Kunci: Interaksi, Intermolekuler, Kristalografi, Mikroskopi.

PENDAHULUAN

Interaksi obat dapat terjadi berupa interaksi farmakokinetik, farmakodinamik, maupun farmasetik (Aronson, 2004; Bentley dkk., 2015; Fahimi dkk., 2015; Freedman, 1995; Tillement dkk., 2000). Interaksi dapat terjadi pada obat yang memang diformulasikan dalam satu sediaan atau karena pasien mengkonsumsinya secara bersamaan atau dalam waktu yang hampir berdekatan. Interaksi farmakokinetik maupun farmakodinamik umumnya timbul ketika obat tersebut sudah dikonsumsi, baik itu melalui rute oral, injeksi, maupun rute lainnya. Interaksi jenis ini dapat berakibat pada peningkatan maupun penurunan efikasi ataupun toksisitas obat tersebut. Interaksi ini beberapa diantaranya disebabkan oleh penggunaan jalur metabolisme yang sama, sehingga efektivitas maupun toksisitas obat akan terpengaruh (Aronson, 2004).

Sementara itu, interaksi farmasetik terjadi dengan membawa pengaruh pada sediaan obat yang dimaksud. Interaksi tersebut dapat berakibat pada pengendapan, sediaan menjadi basah/eutektik, hingga ke penurunan kadar akibat degradasi. Interaksi jenis ini dapat disebabkan oleh perubahan fisikokimia salah satu atau kedua obat yang berinteraksi tersebut (Bentley dkk., 2015).

Akibat-akibat tersebut akan membawa pengaruh buruk pada sediaan. Efikasi sediaan tersebut juga akan terpengaruh. Oleh karena itu sebisa mungkin produsen obat juga memikirkan terkait interaksi obat sebelum membuat campuran dalam satu sediaan. Interaksi juga tidak hanya terjadi diakibatkan oleh proses manufaktur semata. Hal lain yang dapat menimbulkan interaksi adalah pencampuran saat di fase klinis, misal di rumah sakit. Pencampuran dua atau lebih bahan obat

kedalam satu sediaan infus seringkali menyebabkan interaksi tersebut (Hanifah dkk., 2018). Interaksi yang terjadi dapat mulai dari penurunan kadar satu atau beberapa obat dalam campuran, hingga ke masalah yang lebih serius seperti emboli karena penyumbatan. Obat dapat berkurang kelarutannya dan mengendap menjadi partikel besar yang dapat menyumbat jika diberikan secara intravena (Hanifah dkk., 2018).

Untuk sediaan campuran, kelarutan bahan aktif merupakan faktor yang sangat menentukan. Hal ini sangat berpengaruh pada tahap formulasi sediaan cair, maupun pada tahap disolusi untuk sediaan padat. Oleh karenanya, kombinasi campuran dua atau lebih bahan aktif dalam satu sediaan harus benar-benar diperhatikan. Penelitian terkait campuran obat telah dilakukan dengan melihat kejadian interaksinya (Hanifah dkk., 2018). Namun demikian, penelitian tersebut hanya dilakukan pada sediaan campuran untuk injeksi intravena. Selain itu, penyebab terjadinya interaksi tersebut belum masuk dalam kajian penelitian. Sehingga, pada penelitian ini akan dilakukan upaya untuk melengkapi penelitian-penelitian lain sebelumnya terkait interaksi obat dalam hal prediksi terjadinya interaksi termasuk melihat karakteristik campuran yang menyebabkan interaksi tersebut.

Interaksi ini beberapa diantaranya disebabkan oleh timbulnya ikatan hidrogen antar kedua molekul-molekul obat dan membentuk sistem kokristal. Sistem kokristal yang baru terbentuk ini berbeda dari packing kristal obat tunggalnya. Packing baru yang terbentuk ini dapat berupa sistem kubik, orthorombik, maupun sistem kristal lainnya. Perubahan ini dapat membuat beberapa gugus fungsi dari molekul-molekul tersebut lebih terekspos keluar. Apabila gugus-gugus polar menjadi lebih terekspos, maka molekul tersebut akan lebih mudah larut. Contoh ini dapat ditemui pada sistem kristal pada umumnya (Long dkk., 2017). Beberapa penelitian memfokuskan pada peningkatan kelarutan maupun peningkatan kompatibilitas dengan memanipulasi ekspos gugus dengan teknik kokristal. Selain kokristal, penelitian-penelitian tersebut juga menggunakan beberapa teknik lain seperti co-amorf maupun pembentukan garam (Gniado dkk., 2016).

Berbeda dengan penelitian-penelitian tersebut yang memang menyengaja membuat kokristal untuk meningkatkan kelarutan, interaksi obat dapat terjadi dengan sendirinya dan justru berakibat pada menurunnya kelarutan. Gugus-gugus non polar yang berubah menjadi terekspos keluar akibat interaksi, akan mengakibatkan penurunan kelarutan pada senyawa tersebut. Dugaan inilah yang akan ditelusuri dalam penelitian ini. Mayoritas molekul obat memiliki gugus donor maupun acceptor ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen merupakan ikatan ketiga terkuat setelah ikatan kovalen dan ikatan ion. Ikatan hidrogen yang terbentuk antar molekul-molekul dari sistem kristal akan mengakibatkan perubahan packing kristalnya dari bentuk semula. Dengan pencampuran khusus, maupun sistem campuran yang terjadi kebetulan, gugus-gugus dari kedua molekul berbeda ini dapat saling berinteraksi. Energi ikatan, jarak antar atom, dan kondisi yang tepat, sangat mempengaruhi pembentukan ikatan ini (Kusuma dkk., 2022).

Terkait hal ini, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui terjadinya interaksi antar dua campuran obat. Dalam hal ini, digunakan model campuran senyawa murni andrografolid (AND) serta obat guaifenesin (GUA). Andrografolid merupakan senyawa metabolit sekunder sambiloto (*Andrographis paniculata*). Senyawa ini telah banyak diteliti sebagai antiinflamasi, antioksidan, antivirus, dan imunostimulan. Sementara, guaifenesin merupakan obat yang telah banyak digunakan sebagai obat batuk dengan mekanisme ekspektoran. Meskipun demikian, kedua senyawa tersebut dapat dicampurkan dan dikembangkan untuk mekanisme kerja yang lain, yakni dalam pengobatan epilepsi (Huang dkk., 2022).

METODE

Alat

Alat yang digunakan adalah mikroskop (Olympus CX41), kaca preparat, vial, vortex, serta pipet tetes, kamera.

Bahan

Bahan yang digunakan adalah serbuk murni andrografolid dan guaifenesin. Adapun solven yang digunakan adalah etanol.

Prosedur Kerja

1. Pencampuran bahan

Campuran obat ditetesi solven hingga larut di vial. Untuk membantu pelarutan, digunakan vortex selama 60 detik dalam kondisi vial tertutup. Setelah larut, diambil beberapa tetes larutan dan ditetaskan ke kaca preparat. Sampel tersebut didiamkan 24 jam untuk memberikan waktu terbentuknya kristal campuran bahan aktif (Zhou dkk., 2016).

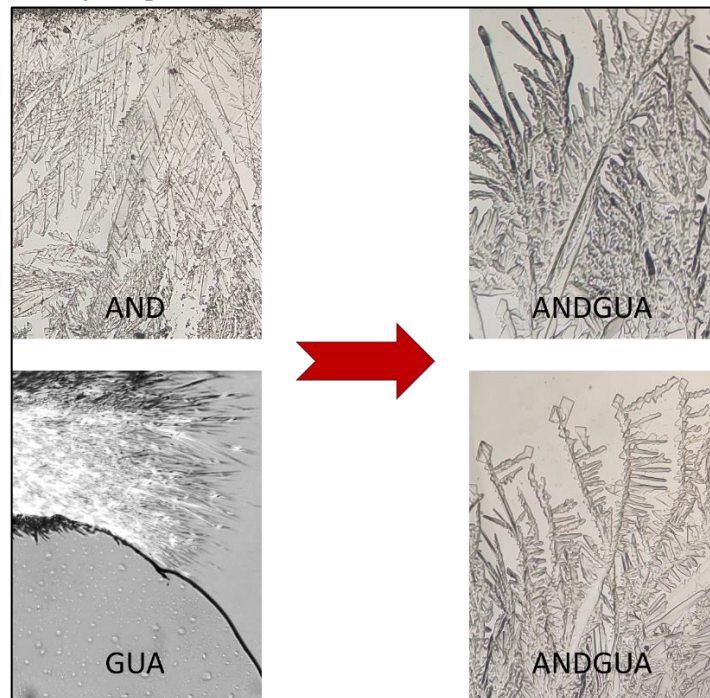
2. Pengamatan mikrokopi

Kaca preparat diamati di bawah mikroskop. Perbesaran pada lensa objektif diatur sedemikian rupa untuk memastikan bahwa bentuk morfologi sampel dapat terlihat dengan jelas. Setelah sampel teramati, dilakukan perekaman gambar dengan kamera untuk mendokumentasikan bentuk kristalnya (Berry dkk., 2008).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Pengamatan Mikroskopis

Hasil pengamatan dengan mikroskop menunjukkan bahwa tidak ada interaksi antara kedua bahan aktif tersebut. AND tunggal menunjukkan bentuk prisma bercabang yang bersudut tegas. Sementara GUA tunggal menunjukkan bentuk bulu-bulu halus runcing bercabang. Kombinasi keduanya (ANDGUA) tetap menunjukkan bentukan khas kristal tunggalnya. Kombinasi ANDGUA terlihat memiliki pola percabangan yang sama dengan AND tunggal. Pola bentuk prisma dengan sudut tegas masih terlihat jelas pada kombinasi tersebut.



Gambar1. Tampilan mikroskopis AND, GUA, dan ANDGUA

Untuk dapat dikatakan kedua kombinasi bahan mengalami interaksi, umumnya hasil kombinasinya menunjukkan bentuk morfologi yang sama sekali berbeda dari bentuk tunggalnya. Bentuk morfologi yang berbeda menunjukkan bahwa terjadi modifikasi fisika berupa perubahan bentuk kristal. Bentuk kristal hasil modifikasi tersebut merupakan gabungan dari kedua molekul penyusunnya. Pada kondisi tersebut, posisi dan orientasi kristal gabungan akan sangat berbeda dari konformasi kristal awalnya (Berry dkk., 2008).

Meskipun demikian, hasil pengujian dengan metode mikroskopi ini tidak menunjukkan adanya transformasi fisika berupa kokristal. Dengan demikian, kisi kristal penyusun yakni molekul AND dan GUA akan tetap berada pada kondisi semula. Kondisi yang demikian ini akan mengakibatkan bentuk morfologi mikroskopisnya tetap sama seperti semula, sebagaimana yang teramati pada mikroskop tersebut (Timbul dkk., 2013).

Hal yang berbeda justru dimungkinkan untuk teramati pada level yang lebih besar (makroskopis). Bisa jadi gabungan dua kristal tersebut akan membentuk sistem dispersi padat yang memungkinkan pertumbuhan kristalnya saling tumpang tindih dan tidak dapat membesar secara maksimal sebagaimana pada kondisi tunggalnya. Pada kondisi tumpang tindih ini ukuran partikelnya akan cenderung lebih kecil dari biasanya (Barmapalexis dkk., 2011).

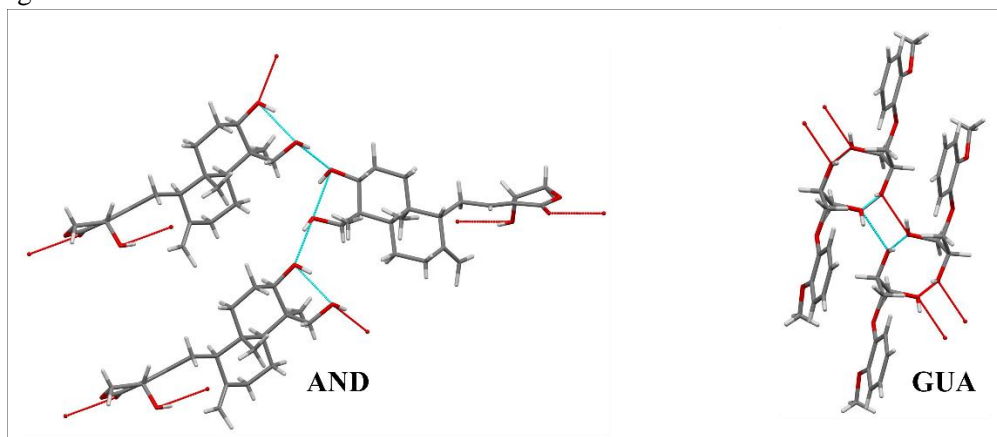
Pada kondisi dispersi padat ini, karena ukuran partikel lebih kecil maka secara umum dimungkinkan akan mempercepat laju disolusinya. Parameter laju disolusi ini akan sangat berguna dalam penilaian keberhasilan suatu sediaan, contohnya tablet lepas segera (*immediate release tablet*). Laju disolusi akan mempengaruhi kecepatan obat untuk siap diabsorpsi di saluran cerna. Dengan demikian, parameter ini sangat mempengaruhi *onset of action* suatu obat (Deng dkk., 2012).

Pengujian lanjutan

Pengujian lanjutan yang dapat dilakukan adalah melihat pola difraksi dengan Powder X-Ray Diffraction (PXRD), mengamati profil termal dengan Differential Scanning Calorimetry, maupun memastikan tidak terjadinya perubahan kimiawi dengan Fourier Transform infrared (FTIR) (Diniz dkk., 2018; Maddileti dkk., 2015). Pengujian ini dilakukan untuk lebih memastikan lagi terjadi atau tidaknya transformasi bentuk kristal setelah pencampuran. Selain itu, pengujian FTIR juga dapat melihat ada tidaknya perubahan kimiawi akibat pencampuran tersebut (Alkrad dkk., 2017).

Bentuk kristal teoritis

Bentuk kristal awal AND dan GUA menjadi salah satu patokan dalam melihat kejadian transformasi fisik pada campuran dua obat tersebut (Manjula dkk., 2018). AND dan GUA tunggal memiliki kisi kristal yang hanya terdiri atas molekul tunggal saja (Wang dkk., 2005). Dalam hal ini seluruh kristal hanya terdiri atas satu jenis molekul saja. Apabila terjadi transformasi fisik maka gabungan keduanya akan memiliki kristal yang sekaligus terdiri atas dua molekul tersebut. Terbentuknya gabungan ini disebut sebagai kokristal. Hal inilah yang dalam penelitian ini dianalisis. Terbentuknya kokristal biasanya akan mengakibatkan perbedaan morfologi bentuk kristal secara makroskopis. Hal ini dapat diamati dengan bantuan mikroskop seperti yang dilakukan pada penelitian ini. Hasil penelitian menunjukkan bahwa AND dan GUA tidak mengalami perubahan morfologis.



Gambar 2. Konformasi kristal AND dan GUA

Efek transformasi

Terjadinya perubahan kimiawi juga dimungkinkan dari suatu interaksi gabungan dua bahan. Perubahan ini berarti terdapat transformasi dari gugus fungsi satu atau kedua molekul gabungan tersebut. Perubahan ini akan menyebabkan modifikasi kimia. Modifikasi kimiawi ini tidak diinginkan dari suatu campuran obat karena akan berpotensi merubah khasiat, sifat farmakoterapi, farmakokinetik, serta farmakodinamikanya. Berubahnya obat secara kimiawi berarti merubah bentuk molekuler obat tersebut. Karena efek nya tidak terduga, perubahan semacam ini sangat tidak diinginkan. Molekul yang berbeda akan menghasilkan efek maupun toksisitas yang berbeda pula (Bentley dkk., 2015).

Terkadang transformasi fisik, seperti pembentukan polimorf dapat terjadi kapan saja, dengan pemicu yang tidak terduga, bahkan untuk suatu obat yang telah lulus dalam pengujian di badan regulator sekalipun. Oleh karena itu, produsen perlu melakukan antisipasi terkait transformasi ini, terutama untuk bahan aktif yang dikombinasikan. Hal ini karena transformasi fisik seperti terjadinya polimorf maupun kokristal akan dapat membawa perubahan pula dalam hal sifat fisiknya, seperti kecepatan disolusi maupun stabilitas (Bentley dkk., 2015).

KESIMPULAN

Hasil uji dengan metode mikroskopi dari hasil rekristalisasi menunjukkan bahwa senyawa AND dan GUA tidak mengalami transformasi fisik berupa modifikasi bentuk kristal. Meskipun demikian, tetap diperlukan uji lanjutan seperti dengan PXRD atau DSC untuk mengkonfirmasi keamanan pencampuran dua bahan tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Alkrad, J. A., Abu Shmeis, R., Alshwabkeh, I., Abazid, H., dan Mohammad, M. A. (2017): Investigation of the potential application of sodium bentonite as an excipient in formulation of sustained release tablets, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **12**(3), 259–265. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.01.004>
- Aronson, J. K. (2004): Classifying drug interactions, *British Journal of Clinical Pharmacology*, **58**(4), 343–344. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02244.x>
- Barpalexis, P., Kachrimanis, K., dan Georgarakis, E. (2011): Solid dispersions in the development of a nimodipine floating tablet formulation and optimization by artificial neural networks and genetic programming, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **77**(1), 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.09.017>
- Bentley, J., Heard, K., Collins, G., dan Chung, C. (2015): Mixing medicines: how to ensure patient safety, *The Pharmaceutical Journal*, **294**(7859), 453–456.
- Berry, D. J., Seaton, C. C., Clegg, W., Harrington, R. W., Coles, S. J., Horton, P. N., Hursthouse, M. B., Storey, R., Jones, W., Friscic, T., dan Bladgen, N. (2008): Applying Hot-Stage Microscopy to Co-Crystal Screening : A Study of Nicotinamide with Seven Active Pharmaceutical Ingredients, *Crystal Growth & Design*, **8**(5), 1697–1712. <https://doi.org/10.1021/cg800035w>
- Deng, H., Prusak, B., Martin, L., Vass, S., Missaghi, S., Farrell, T. P., dan Rajabi-Siahboomi, A. R. (2012): Critical Material Attributes Consideration for Extended Release Propranolol HCl Hydrophilic Matrix Tablets, *AAPS*.
- Diniz, L. F., Souza, M. S., Carvalho, P. S., da Silva, C. C. P., D’Vries, R. F., dan Ellena, J. (2018): Novel Isoniazid cocrystals with aromatic carboxylic acids: Crystal engineering, spectroscopy and thermochemical investigations, *Journal of Molecular Structure*, **1153**, 58–68. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.09.115>
- Fahimi, F., Sefidani, A., Taghikhani, S., dan Saliminejad, L. (2015): The Rate of Physicochemical Incompatibilities , Administration Errors . Factors Correlating with Nurses ` Errors, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, **2015**(14), 87–93.
- Freedman, M. D. (1995): Drug Interactions: Classification and Systematic Approach, *American Journal of Therapeutics*, **2**(6), 433–443.

- Gniado, K., Löbmann, K., Rades, T., dan Erxleben, A. (2016): The influence of co-formers on the dissolution rates of co-amorphous sulfamerazine/excipient systems, *International Journal of Pharmaceutics*, **504**(1–2), 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.023>
- Hanifah, S., Ball, P., dan Kennedy, R. (2018): Medication incompatibility in intravenous lines in a paediatric intensive care unit (PICU) of Indonesian hospital, *Critical Care and Shock*, **21**(3), 118–127.
- Huang, Y., Xu, H., Wang, P., Gu, R., Li, X., Xu, Y., Wang, J., Qiao, S., Shi, D., Gao, Z., dan Li, J. (2022): Identification of Guaifenesin–Andrographolide as a Novel Combinatorial Drug Therapy for Epilepsy Using Network Virtual Screening and Experimental Validation, *ACS Chemical Neuroscience*, **13**(7), 978–986. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.1c00774>
- Kusuma, A. P., Soewandhi, S. N., Mauludin, R., Suendo, V., Kurniawan, F., Pamungkas, G., dan Nugraha, Y. P. (2022): Energetics of carboxylic acid-pyridine heterosynthons revisited: A computational study of intermolecular hydrogen bond domination on phenylacetic acid-nicotinamide cocrystals, *Open Chemistry*, **20**(1), 949–957. <https://doi.org/10.1515/chem-2022-0207>
- Long, S., Mao, T., Chen, P., Liu, M., Parkin, S., Zhang, M., Li, T., Zhou, P., dan Yu, F. (2017): Strong Hydrogen Bond Leads to a Fifth Crystalline Form and Polymorphism of Clonixin, *ChemistrySelect*, **2**(17), 4942–4950. <https://doi.org/10.1002/slct.201700947>
- Maddileti, D., Swapna, B., dan Nangia, A. (2015): Tetramorphs of the antibiotic drug trimethoprim: Characterization and stability, *Crystal Growth and Design*, **15**(4), 1745–1756. <https://doi.org/10.1021/cg501772t>
- Manjula, S., Kalaiarasi, C., Pavan, M. S., Hathwar, V. R., dan Kumaradhas, P. (2018): Charge density and electrostatic potential of hepatitis C anti-viral agent andrographolide: an experimental and theoretical study, *Acta Crystallographica Section B*, diperoleh melalui situs internet: <https://doi.org/10.1107/S2052520618014981>, **74**(6), 693–704.
- Tillement, J. P., Hannaire, C., Grandidier, M., dan Albengres, E. (2000): Interactions and incompatibilities in prescription drugs. Incidents in dental surgery, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, **58**(4), 247–253.
- Timbul, P., Soewandhi, S. N., Pambudi, J. S., dan Wikarsa, S. (2013): Identification of physical interaction between anti malarial drugs combination artesunate-amodiaquine hydrochloride, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **5**(3), 206–210.
- Wang, Y., Liu, L., Zhou, L., Li, M., dan Wang, J. (2005): 3-(2-Methoxy-phen-oxy)propane-1,2-diol, *Acta Crystallographica Section E*, **61**(7), o1999–o2000. <https://doi.org/https://doi.org/10.1107/S1600536805016909>
- Zhou, Z., Chan, H. M., Sung, H. H., Tong, H. H. Y., dan Zheng, Y. (2016): Identification of New Cocrystal Systems with Stoichiometric Diversity of Salicylic Acid Using Thermal Methods, *Pharmaceutical Research*, **33**(4), 1030–1039. <https://doi.org/10.1007/s11095-015-1849-1>.