

EFEK PEG 6000 TERHADAP HIGROSKOPISITAS ERDOSTEIN DAN KARAKTERISASINYA**EFFECT OF PEG 6000 ON HYGROSCOPICITY OF ERDOSTEINE AND ITS CHARACTERIZATION****Ikhsan Nazar Arrahman^{1*}, Sharon Susanto²**¹Departemen Teknologi Farmasi dan Bahan Alam, Universitas Muhammadiyah A.R. Fachruddin, Tangerang²Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Katolik Atmajaya, Jakarta*Corresponding Author Email : ikhsanarrahan@unimar.ac.idDOI : <http://dx.doi.org/10.47653/farm.v11i2.774>**ABSTRAK**

Higroskopisitas suatu senyawa obat maupun polimer farmasi sangat penting, terutama berhubungan dengan karakteristik fisikokimia dan stabilitas dari bahan dalam suatu campuran. Beberapa penelitian menunjukkan adanya fenomena saling mempengaruhi antara bahan aktif obat dengan polimer ketika dicampurkan, sehingga perlu dilakukan karakterisasi suatu campuran obat dengan polimer untuk mengetahui bagaimana mekanisme yang terjadi dalam suatu campuran. Penelitian ini bertujuan mengkarakterisasi secara mikromolekular senyawa polimer PEG 6000 saat dicampurkan dengan erdosteine, sehingga memberikan gambaran sifat fisikokimia campuran yang terjadi. Pencampuran erdosteine dengan PEG 6000 menggunakan metode penguapan pelarut, kemudian dilakukan karakterisasi secara kristalografi menggunakan XRPD dan pemindaian titik leleh menggunakan DSC serta pengujian higroskopisitas melalui uji *static vapor sorption*. Dari penelitian didapatkan hasil bahwa, adanya penambahan PEG 6000 pada rasio konsentrasi yang semakin tinggi dalam campuran dengan erdosteine menyebabkan penurunan kristalinitas campuran, penurunan titik leleh PEG 6000 dan erdosteine, serta peningkatan absorpsi air pada pengujian dalam kelembaban tinggi. Dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi jumlah PEG 6000 dalam campuran dengan erdosteine menyebabkan penurunan kristalinitas campuran, penurunan titik leleh erdosteine dan peningkatan absorpsi kelembaban pada padatan.

Kata Kunci: Erdosteine, PEG 6000, higroskopisitas, karakteristik fisikokimia**ABSTRACT**

The hygroscopicity of a drug compound or pharmaceutical polymer is very important, especially related to the physicochemical characteristics and stability of the ingredients in a mixture. Several studies have shown that there is a phenomenon of mutual influence between active drug ingredients and polymers when mixed, so it is necessary to characterize a mixture of drugs and polymers to find out what mechanisms occur in a mixture. This research aims to micromolecularily characterize the polymer compound PEG 6000 when mixed with erdosteine, thereby providing an overview of the physicochemical properties of the mixture that occurs. Erdosteine was mixed with PEG 6000 using the solvent evaporation method, then crystallographic characterization was carried out using XRPD and melting point scanning using DSC as well as hygroscopicity testing via the static vapor sorption test. From the research, it was found that the addition of PEG 6000 at a higher concentration ratio in the mixture with erdosteine caused a decrease in the crystallinity of the mixture, a decrease in the melting point of PEG 6000 and erdosteine, and an increase in water absorption in tests in higher humidity. It can be concluded that the higher the amount of PEG 6000 in the mixture with erdosteine causes a decrease in the crystallinity of the mixture, a decrease in the melting point of erdosteine and an increase in moisture absorption in the solid-state.

Keywords: Erdosteine, PEG 6000, hygroscopicity, physicochemical characterization**PENDAHULUAN**

Erdosteine [N-(carboxy-methyl-thioacetyl)-homocysteine thiolactone] merupakan derivat

sintetis dari asam amino methionin pada bentuk N-thiolakton dengan 2 grup sulfhidril

terblokade yang dapat terlepas akibat metabolisme lintas pertama (Dechant dan Noble, 1996). Erdosteine memiliki enantiomer R dan S, sedangkan pada bahan baku obat, umumnya dalam bentuk rasemat R,S-Erdosteine yang memiliki kemampuan alir dan kelarutan yang buruk sehingga mempengaruhi proses pembuatan sediaan serta bioavailabilitas obat (Gatti dkk., 2007). Karena permasalahan fisikokimia dan mekanismenya, erdosteine ditambahkan polimer Polietilen glikol (PEG) sebagai peningkat sifat fisikokimia dan mekanis obat (Al-Zaitone dkk., 2022). Namun, PEG memiliki sifat higroskopis dan mengalami delikuesen pada kelembaban tinggi (Baird, dkk. 2010) sehingga dapat mempengaruhi sifat fisikokimia dari erdosteine dalam satu campuran.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik fisikokimia campuran erdosteine-PEG 6000 dan studi mikrostruktur padatan melalui studi kristalografi, analisis termal dan pengujian higroskopisitas padatan yang dihasilkan.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penelitian ini merujuk pada penelitian Gatti dkk., (2007) dengan modifikasi tahapan preparasi menggunakan metode penguapan pelarut dengan pelarut Metanol:Aseton rasio 1:1.

Hasil preparasi dilakukan pengujian karakterisasi padatan menggunakan *X-ray Powder Diffractometer* (XRPD) dan *Differential Scanning Calorimeter* (DSC), kemudian analisis difraktogram XRPD dan termogram DSC pada rasio campuran erdosteine-PEG 6000 seperti pada **Tabel 1** dibawah ini. Serta pengujian higroskopisitas padatan menggunakan metode *Static Vapor Sorption test* (Wolf et al., 1985).

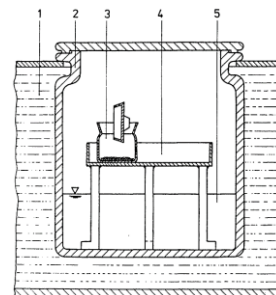
Tabel 1. Rasio campuran erdosteine-PEG 6000

No.	Kode sampel	Perbandingan	
		Erdosteine	PEG 6000
1.	ER	1	-
2.	PEG6K	-	1
3.	EP1	1	1
4.	EP2	1	2
5.	EP3	1	3

Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu apparatus *Static Vapor Sorption test* (**Gambar 1**), desikator vakum (DWK, Jerman), pengaduk-pemanas magnetik (DLAB, China),

timbangan analitik (Sartorius, Jerman), Bruker XRD D2 Phaser (Bruker, AS), Shimadzu DSC-60 Plus (Shimadzu, Jepang), dehidrator (Wirastar, Indonesia), perangkat lunak OriginPro 9.0, Match! 2.2 Crystal Impact, dan Mercury 3.8.



Keterangan:

- (1) Penangas air
- (2) Gelas kaca tertutup
- (3) Botol timbang berisi serbuk
- (4) Cawan petri
- (5) Larutan jenuh garam NH_4Cl

Gambar 1. Diagram apparatus *Static Vapor Sorption test* (Wolf et al., 1985).

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu Erdosteine *pharmaceutical grade* (Hwail Pharmaceutical Co. Ltd., South Korea) yang diperoleh dari PT. Simex Pharmaceuticals, Sukabumi-Jawa Barat, Polietilen glikol 6000 *pro analysis grade* (Merck, Jerman), Metanol *pro analysis* (Merck, Jerman), Asetone *pro analysis* (Merck, Jerman), Aquadest, NH_4Cl .

Metode

1. Preparasi campuran menggunakan metode penguapan pelarut.

Penimbangan sejumlah rasio campuran seperti pada **Tabel 1**. Dimasukkan kedalam pelarut Metanol:Aseton dengan rasio 1:1 didalam gelas *beaker*, diaduk menggunakan pengaduk magnetik hingga larut pada suhu dan kelembaban $27-30^\circ\text{C}/\text{RH} < 70\%$. Kemudian siapkan cawan petri kosong diatas pengaduk magnetik dengan pengaturan suhu $45-50^\circ\text{C}/\text{RH} < 70\%$. Tuangkan campuran larutan melewati corong gelas dengan kertas filter Whatman No. 41 sedikit demi sedikit sambil diuapkan hingga seluruh cairan menguap dan membentuk massa padat. Setelah itu, disimpan selama 2×24 jam didalam desikator vakum hingga terbentuk massa padat yang kering. Selanjutnya, massa padat kering tersebut diserbuk menggunakan mortar hingga halus dan serbuk dipindahkan kedalam vial, lalu disimpan didalam desikator vakum selama 24 jam sebelum digunakan untuk pengujian.

2. Karakterisasi padatan & analisis termal.

Karakterisasi padatan meliputi pengujian XRPD dan DSC. Sejumlah sampel padatan dianalisis menggunakan difraktometer x-ray pada panjang gelombang 1,54060 Å di 5 - 40° (2 theta), kemudian data difraktogram diolah menggunakan perangkat lunak OriginPro 9.0. Sedangkan pada pengujian DSC, ditimbang secara presisi sebanyak 5mg sampel padatan dalam wadah aluminium tertutup rapat dan dipindai menggunakan DSC pada suhu (T) 45 – 200°C dengan laju pemanasan (mW) 10°C/menit. Kemudian termogram diolah menggunakan perangkat lunak OriginPro 9.0 dan Match! 2.2 Crystal Impact.

3. Penentuan higroskopisitas padatan.

Higroskopisitas padatan ditentukan menggunakan metode pengujian *Static Vapor Sorption* (SVS) dengan menghitung kelembaban kesetimbangan (X_{eq}). Higroskopisitas padatan ditentukan menggunakan modifikasi metode gravimetri statis seperti yang dijelaskan dalam penelitian Oliveira dkk. (2014) untuk menentukan adsorpsi kelembaban isothermal menggunakan larutan jenuh garam Amonium Klorida (NH_4Cl). Larutan garam disiapkan dan dimasukkan ke dalam wadah kaca yang disegel dengan *plastic wrap* dan disimpan dalam penangas air bersuhu $27 \pm 5^\circ C$ (kelembaban atmosfer teoritis wadah kaca tertutup berkisar antara 77,90-78,57% RH). Pengukuran adsorpsi isothermal dilakukan replikasi masing-masing sebanyak 3 kali/sel. Untuk setiap sel ditimbang dalam botol timbang sejumlah 0,2 g serbuk. Setelah itu, botol timbang dimasukkan kedalam sel yang berisi larutan garam jenuh (**Gambar 1**). Kemudian ditimbang menggunakan timbangan analitik setiap 24 jam selama 7 hari sampai tercapai kelembaban kesetimbangan. Selanjutnya dilakukan penentuan kadar air dengan pengeringan menggunakan dehidrator pada suhu $45 \pm 2^\circ C$ hingga bobot konstan. Kelembaban kesetimbangan (X_{eq}) dihitung menggunakan persamaan:

$$X_{eq} = \frac{m_{eq} - m_s}{m_s} \dots\dots\dots (1)$$

Keterangan:

X_{eq} : *Equilibrium moisture* (g.w./g.d.b.)

Meq: Massa sampel yang ditimbang (g.w.)

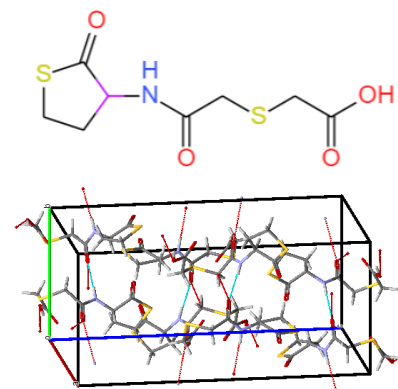
Ms : Massa sampel kering (g.d.b)

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Preparasi campuran menggunakan metode penguapan pelarut.

Pada preparasi campuran erdosteine-PEG 6000 pada rasio 1:1; 1:2; dan 1:3 dalam pelarut Metanol:Aseton 1:1 menggunakan metode penguapan pelarut diperoleh padatan hablur berwarna putih dengan bentuk kristal jarum yang menggumpal.

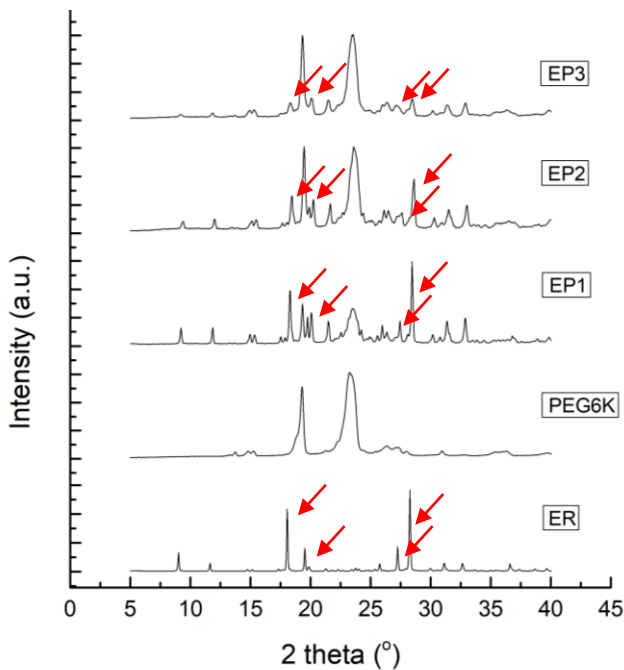
Hal ini sesuai dengan penelitian Inoue & Hirasawa (2013) yang mengatakan bahwa zat aditif berupa polimer yang dicampurkan dalam suatu sistem bahan kristalin mempengaruhi arah pertumbuhan kristal dan mengubah habit kristal.



Gambar 2. Struktur kimia dan *packing* kristal erdosteine menggunakan Mercury 3.8.

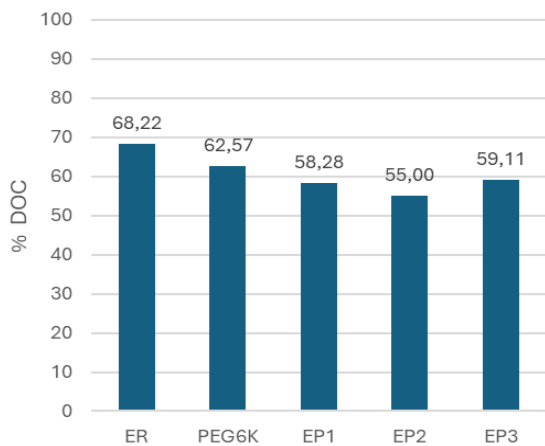
2. Karakterisasi padatan & analisis termal.

Karakterisasi mikrostruktur padatan menggunakan XRPD pada panjang gelombang 1,54060 Å di 5-40° (2 theta) diperoleh difraktogram seperti pada **Gambar 3**. Perbedaan intensitas antar difraktogram campuran ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor pada proses preparasi, terutama struktur kristal, multiplisitas bidang kristal, faktor polarisasi-Lorentz, suhu pengukuran dan absorpsi sinar X. Penurunan intensitas difraktogram menunjukkan keadaan amorf, terjadi peregangan kisi kristal atau pelebaran ukuran kristal.



Gambar 3. Difraktogram XRPD

Data intensitas difraksi kemudian dilakukan analisis derajat kristalinitas (DOC) padatan menggunakan perangkat lunak Match! 2.2 Crystal Impact (**Gambar 4**).

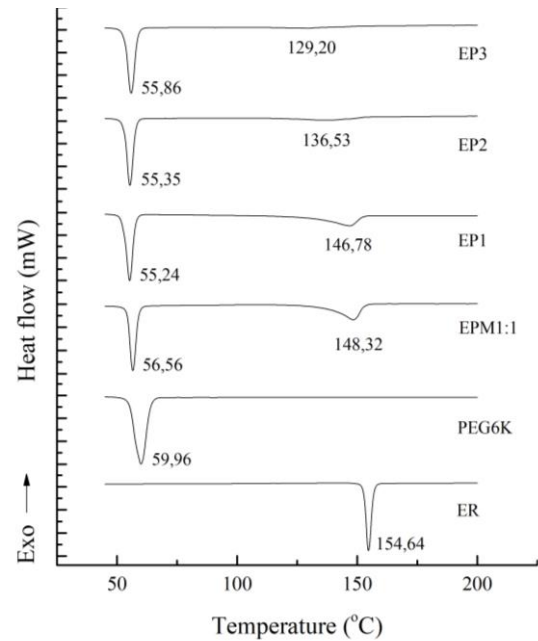


Gambar 4. Diagram hasil perhitungan DOC.

Dari perhitungan DOC diperoleh hasil; ER 68,22%, PEG6K 62,57%, EP1 58,28%, EP2 55,00%, dan EP3 59,11%. Semakin rendah nilai DOC menunjukkan penurunan bagian kristalin padatan atau semakin amorf padatan yang dihasilkan. Tingkat kristalinitas, struktur kristal, dan morfologi spherulit material dapat dipengaruhi oleh suhu fusi, laju pendinginan, dan faktor lainnya (Nasr & Svoboda, 2023). Sejalan dengan penelitian Lu dkk. (2017) yang menunjukkan adanya penurunan kristalinitas dengan penambahan PEG 6000 pada campuran kristal azilsartan yang mampu

menghasilkan waktu penyimpanan yang lebih baik (De Mohac dkk., 2020).

Analisis termal menggunakan DSC pada suhu ($T^{\circ}\text{C}$) 45–200 $^{\circ}\text{C}$ dengan laju aliran panas (mW) 10 $^{\circ}\text{C}/\text{menit}$ diperoleh termogram seperti pada **Gambar 5**.



Gambar 5. Termogram DSC

Berdasarkan analisis termogram DSC didapatkan titik leleh padatan ER (154,64 $^{\circ}\text{C}$), dan titik leleh erdostein pada campuran EP1 (146,78 $^{\circ}\text{C}$), EP2 (136,53 $^{\circ}\text{C}$), dan EP3 (129,20 $^{\circ}\text{C}$) dengan perbandingan erdostein dalam campuran fisik erdostein-PEG 6000 1:1 (EPM1:1) dengan titik leleh 148,32 $^{\circ}\text{C}$.

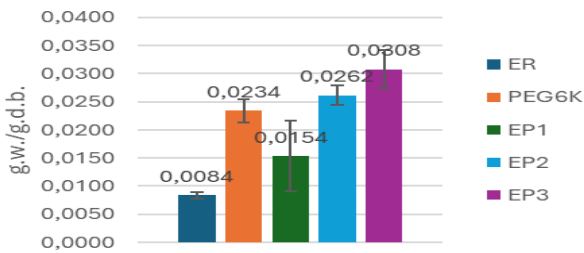
Penurunan titik leleh erdostein ini terjadi disebabkan semakin besar rasio PEG 6000 yang ditambahkan. Hal ini terjadi karena senyawa dengan titik leleh yang lebih rendah menyebabkan penurunan titik leleh senyawa lain dengan titik leleh yang lebih tinggi dalam satu campuran (Allen dkk., 2011).

3. Penentuan higroskopisitas padatan.

Pada penentuan higroskopisitas padatan dengan menghitung nilai kelembaban kesetimbangan (X_{eq}) diperoleh kondisi suhu dan kelembaban kesetimbangan wadah gelas yaitu $T = 27 \pm 3^{\circ}\text{C}$ / $\text{RH} = 70 \pm 5\%$ dengan data X_{eq} seperti pada **Gambar 6**.

Dari perhitungan menggunakan persamaan (1) diperoleh hasil X_{eq} (g.w./g.d.b.) pada sampel ER; PEG6K; EP1; EP2; dan EP3 berturut-turut: 0,0084 \pm 0,0006; 0,0234

$\pm 0,0021$; $0,0154 \pm 0,0062$; $0,0262 \pm 0,0017$; dan $0,0308 \pm 0,0034$.



Gambar 6. Diagram hasil perhitungan kelembaban kesetimbangan padatan (X_{eq})

Hasil perhitungan higroskopisitas campuran erdosteine-PEG 6000 ini sejalan dengan penelitian Baird dkk. (2010) yang mengatakan bahwa bobot molekul PEG yang semakin tinggi (dalam fasa padat) akan mengalami proses delikuesen pada kelembaban relatif (RH) yang tinggi. Hal ini dapat secara signifikan mempengaruhi sifat fisikokimia bahan aktif dan bentuk sediaan yang akan dibuat.

PEG dengan bobot molekul yang lebih tinggi secara molekular memiliki panjang rantai atom dan ikatan hidrogen yang lebih besar serta perubahan secara kualitatif kristalinitas dari data difraktogram XRPD setiap campuran menunjukkan telah terjadi transformasi fasa (delikuesen) sampel. Sedangkan dari data termogram DSC, menunjukkan terjadinya penurunan secara tidak signifikan pada titik leleh PEG yang dipengaruhi oleh mekanisme eutektik dan rasio PEG yang ditambahkan kedalam campuran.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan secara mikrostruktur padatan yang diperoleh dengan penambahan PEG 6000 mengalami penurunan kristalinitas yang ditunjukkan oleh penurunan intensitas puncak difraksi sinar-X. Sedangkan pada analisis termal menggunakan DSC, dengan penambahan PEG 6000 menunjukkan penurunan titik leleh erdosteine. Dan pada pengujian higroskopisitas diperoleh kesimpulan bahwa semakin tinggi konsentrasi PEG 6000 yang ditambahkan kedalam campuran menyebabkan peningkatan keterbasahan dan peningkatan higroskopisitas padatan.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penelitian ini dapat terlaksana dengan baik atas bantuan dari berbagai pihak, untuk itu peneliti mengucapkan terima kasih kepada PT. Simex Pharmaceuticals yang membantu dalam penyediaan bahan aktif erdosteine, Laboratorium Terpadu Universitas Islam Indonesia, dan Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Jenderal Ahmad Yani yang membantu dalam analisis instrumentasi pada penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L. V. dkk., 2011. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery System 9th Edition: Section II, Chapter 4 – Dosage Form Design: Pharmaceutical and Formulation Considerations*. Lippincott William & Wilkins. China: halm. 90-142.
- Al Zaitone, B., dkk. 2022. Spray Drying of PEG 6000 Suspension: Reaction Engineering Approach (REA) Modeling of Single Droplet Drying Kinetics. *Processes* 10 (1365): 1-13.
- Baird J. A, dkk. 2010. Effect of molecular weight, temperature, and additives on the moisture sorption properties of polyethylene glycol. *J Pharm Sci.* 99 (1):154-68.
- Dechant, K. L. dan Noble, S. 1996. Erdosteine. *Drugs* 52 (6): 875-881.
- De Mohac, L. M., dkk., 2020. Multicomponent Solid Dispersion a New Generation of Solid Dispersion Produced by Spray-drying. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 57: 1-6
- Gatti, P. A., dkk. 2012. Polymorphs of Enantiopure Erdosteine. United States Patent US008269022B2.
- Inoue, M. & Hirasawa, I. (2013). The Relationship Between Crystal Morphology and XRD Peak Intensity on $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. *Journal of Crystal Growth* 380: 169–175.
- Lu, J. dkk., 2007. Polymorphism and Crystallization of Famotidine. *Cryst. Growth Des.* 7 (9): 1590-1598.
- Nasr, A. & Svoboda, P. 2023. Influence of Fusion Temperature on Nonisothermal Crystallization Kinetics of Polyamide 6. *Polymers* 15 (1952): 1-17.
- Oliviera, D. M. dkk. 2014. Hygroscopic Behavior and Degree of Caking of Grugru Palm (*Acrocomia aculeata*) Powder, *J. Food Sci. Technol.* 51 (10): 2783–2789.
- Wolf, W. dkk. 1985. Standardization of Isotherm Measurements (Cost-Project 90

and 90 Bis). Properties Of Water in Foods,
Martinus Nijhoff Publishers, Dordrecht:

halm. 661-679.