

PENDAHULUAN

Dalam tahapan preformulasi, penentuan bentuk kristal dari bahan obat aktif merupakan satu hal penting yang harus dilakukan. Sampai saat ini masih terdapat anggapan, bila suatu bahan obat aktif telah diketahui susunan kimiawi molekulnya, maka bahan tersebut telah siap untuk formulasi dan uji klinis. Kenyataan yang sering dijumpai dalam praktek menunjukkan bentuk kristal yang berbeda dari suatu bahan obat dapat mengakibatkan perbedaan-perbedaan aktifitas biologis, stabilitas fisis maupun kimiawi (1,2,3).

Dalam beberapa dekade terakhir ini, persyaratan kimiawi baik kualitatif maupun kuantitatif obat belum merupakan jaminan terhadap keberhasilan terapi, mengingat masih banyak faktor-faktor yang dapat mempengaruhi keberhasilan tersebut (4,5). Keberhasilan terapi umumnya diperkirakan setara dengan kadar obat bebas yang ada dalam darah sedangkan kadar obat bebas dalam darah ditentukan oleh banyaknya obat yang diabsorbsi dan diekskresi dari dalam tubuh dalam jangka waktu tertentu.

Wagner berpendapat (5) bahwa absorpsi obat dalam tubuh ditentukan oleh banyak faktor, antara lain :

- Sifat fisiko-kimia obat.

- Bentuk sediaan dan cara penggunaan.
- Ada tidaknya bahan tambahan.
- Cara pembuatan sediaan.

Salah satu sifat fisika-kimia obat yang penting adalah kelarutan obat yang dipengaruhi antara lain oleh bentuk kristal, keadaan amorf, polimorf, dan solvat, asam bebas, basa bebas atau bentuk garam, adanya pembentukan kompleks dan peristiwa eutektik, serta adanya surfaktan. Diduga bahwa polimorf turut bertanggung jawab atas perbedaan efektifitas terapi suatu obat terutama sediaan obat dalam bentuk padat, suspensi dan semi solida, oleh karena eksistensinya dalam bentuk larutan tidak dijumpai (6).

Polimorfisa adalah fasa kristal padat yang mungkin diberikan oleh suatu senyawa, sebagai hasil kemungkinan dari dua atau lebih susunan molekul yang berbeda dalam kisi kristal pada proses kristalisasinya (7). Bentuk polimorf yang berbeda menunjukkan sifat yang berbeda antara lain : Kelarutan, suhu lebur, tekanan uap dan susunan kisi-kisi kristalnya. Perbedaan tersebut akan dapat mempengaruhi aktifitas biologis, stabilitas fisis maupun kimiawinya, sehingga dapat menimbulkan masalah dalam proses formulasi dan fabrikasinya. Bentuk-bentuk polimorf ini hanya dapat dibedakan dalam keadaan padat, sedangkan dalam bentuk larutan atau uap mempunyai sifat kimia-fisis yang

identik (7).

Salah satu contoh bahan obat yang mempunyai bentuk polimorf adalah kloramfenikol palmitat. Kloramfenikol palmitat merupakan bahan obat yang banyak digunakan secara luas dan dipasarkan dalam berbagai bentuk sediaan, mempunyai kelarutan yang sangat kecil bahkan dikatakan praktis tidak larut dan mempunyai tiga bentuk polimorf, yaitu A, B dan C serta satu bentuk amorf. Akan tetapi dari ketiganya hanya polimorf B yang digunakan dalam formulasi karena absorpsinya lebih tinggi daripada polimorf A. Karena bentuk polimorf A yang tidak efektif tersebut, maka British Pharmacopoeia, FDA dan USP XX mencantumkan bahwa kandungan polimorf A dalam suspensi kloramfenikol palmitat tidak boleh lebih dari 10%. Proses Hidrolisa dari Kloramfenikol palmitat merupakan faktor penentu kecepatan absorpsinya, dimana skala hidrolisa sangat tergantung dari struktur kristalin Kloramfenikol Palmitat (6).

Polimorf dapat diperoleh dengan cara rekristalisasi dengan berbagai pelarut, suhu maupun kecepatan pendinginan. Metoda pembuatan bentuk polimorf A, B dan amorf dari Kloramfenikol palmitat dapat dilakukan sesuai dengan cara C.Tamura dan H.Kuwano. Polimorf A Kloramfenikol palmitat dibuat dengan cara pendinginan perlahan-lahan dan penguapan pada suhu

kamar, sedangkan polimorf B dibuat dengan cara pendinginan dengan cepat dari larutan jenuh kloramfenikol palmitat.

Berdasarkan hal tersebut di atas, terlihat bahwa macam dan jumlah polimorf yang terbentuk tergantung pada jenis pelarut, suhu dan proses pengendapannya. Dengan demikian adanya perubahan pada proses pelarutan maupun kondisi kristalisasi dan kecepatan pendinginan dapat menyebabkan terjadinya bentuk kristal yang berbeda. Keadaan ini dapat terjadi tidak hanya pada proses pembuatan bahan baku kloramfenikol palmitat saja, tetapi juga mungkin terjadi di dalam proses pembuatan sediaan. Salah satu formula suspensi kloramfenikol palmitat dapat kita jumpai dalam Formularium der Nederlandse Apothekers (FNA), yang bila kita amati pada proses pembuatannya melibatkan proses pelarutan, pemanasan dan presipitasi, sehingga kemungkinan akan terjadi perubahan bentuk kristal atau polomorf Kloramfenikol palmitat.

Tertarik pada permasalahan tersebut diatas, maka pada penelitian tugas akhir ini dicoba mengamati bentuk polimorf Kloramfenikol palmitat yang terjadi pada pembuatan suspensi Kloramfenikol palmitat sesuai formula standard FNA.

Beberapa metoda identifikasi polomorf yang sering digunakan, antara lain spektrofotometer

inframerah, difraktometer sinar-X, differential scanning calorimeter, DTA, penentuan titik leleh dan penentuan secara mikroskopis. Didalam melakukan identifikasi polimorf, tidak cukup hanya digunakan satu metoda saja. Dengan melakukan beberapa metoda diharapkan dapat saling menunjang hasil identifikasi yang diperoleh (8). Pada penelitian ini metoda yang digunakan adalah titik leleh, spektrofotometer inframerah, differential scanning calorimeter (DSC), sebagai metoda identifikasi minimal yang terpilih.

Diharapkan hasil penelitian ini dapat digunakan untuk menambah ataupun memperkaya khazanah ilmu pengetahuan khususnya pada bidang penelitian polimorfisa.

