

PENINGKATAN KELARUTAN KETOKONAZOL DENGAN TEKNIK DISPERSI PADAT MENGGUNAKAN EUDRAGIT® E 100

Angga Cipta N

Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman, Samarinda, Kalimantan Timur.

ABSTRACT

Ketoconazole is an antifungal azole synthetic which derivated from imidazole. Ketoconazole is practically insoluble in water and its bioavailability depend on pH condition of the gastrointestinal tract. The purpose of the research is to increase the solubility of ketoconazole by solid dispersion method using Eudragit® E 100, PEG 6000, and glycerol. Solid dispersion was evaluated with respect to solubility, cristalinity, complexation and morphology of solid dispersion. The optimum formulation with the highest solubility was resulted by solid dispersion with ratio ketoconazole - Eudragit® E 100 - glycerol of 1:8:0.5. X-ray diffraction test revealed the change of crystalline ketoconazole and similar to Eudragit® E 100. This result was also supported by spectrum of infrared and endothermic peak of differential scanning calorimetry. Based on scanning electron microscopy morphology of pure Eudragit® E 100 and solid dispersion was similar. Solid dispersion of ketoconazole with Eudragit® E 100 and glycerol improved solubilty.

Keywords : ketoconazole, solid dispersion, Eudragit® E 100

ABSTRAK

Ketokonazol merupakan zat antijamur sintetik golongan azol yang merupakan turunan imidazol. Ketokonazol praktis tidak larut dalam air dan ketersediaan hayati melalui rute oral sangat beragam tergantung dari kondisi pH saluran pencernaan. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan ketokonazol dengan cara pembuatan dispersi padat menggunakan Eudragit® E 100, PEG 6000, serta gliserol. Dispersi padat di evaluasi dengan uji kelarutan jenuh, kristalinitas, kompleksasi, dan morfologinya. Formula optimal dengan peningkatan kelarutan tertinggi dihasilkan oleh perbandingan dispersi padat ketokonazol - Eudragit® E 100 - gliserol 1:8:0,5. Pengujian difraksi sinar-X menunjukkan adanya perubahan kristalinitas ketokonazol yaitu sama seperti Eudragit® E 100. Hasil ini juga didukung oleh hasil pengujian spektrofotometer infra merah dan puncak endotermik *differential scanning calorimetry*. Berdasarkan hasil *scanning electrom microscopy* terlihat morfologi dari Eudragit® E 100 murni dan dispersi padatnya yang hampir sama. Pembentukan dispersi padat ketokonazol dengan Eudragit® E 100 dan gliserol dapat meningkatkan kelarutan.

Kata Kunci : ketokonazol, dispersi padat, Eudragit® E 100

PENDAHULUAN

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat-obat yang

mempunyai kelarutan kecil dalam air seringkali menunjukkan ketersediaan hayati rendah dan kecepatan disolusi rendah merupakan tahap penentu pada proses absorpsi obat (Leuner et al, 2000).

Ketokonazol adalah zat antijamur sintetik golongan azol yang merupakan turunan imidazol. Rumus molekulnya adalah $C_{26}H_{28}N_4O_4$ yang berupa serbuk putih atau hampir putih, praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam metilen klorida, larut dalam metanol, dan agak sukar larut dalam etanol (British Pharmacopeia, 2002). Ketokonazol termasuk dalam BCS (Biopharmaceutical Classification System) kelas II. Dimana senyawa ini memiliki permeabilitas yang tinggi dan kelarutan yang buruk sehingga diperlukan usaha untuk memperbaiki kelarutan dalam air dan laju disolusinya. (Kumar et al, 2011).

Dalam penelitian ini ketokonazol akan ditingkatkan kelarutannya dengan menggunakan Eudragit® E 100 yang merupakan suatu kopolimer kationik sebagai pembawa dalam sistem dispersi padat. Beberapa bahan pembawa lain dalam sistem dispersi padat yang biasa digunakan antara lain PEG 4000, PEG 6000, PVP dan siklodekstrin (Martin et al, 1993).

METODE

Alat

Alat yang digunakan antara lain timbangan analitik (Mettler Teledo), *magnetic stirrer*, pH meter (Mettler Teledo), alat uji disolusi tipe II (Erweka DT 6), Kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT Agilent Technology) dan alat gelas lain yang biasa digunakan di laboratorium.

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain ketokonazol (PT. Kimia Farma), Eudragit® E 100 (PT. Sanbe Farma), PEG 600, gliserol, metanol, natrium dihidrogen fosfat, acetonitrile,

aquadest, serta pereaksi lain yang berkaitan.

Pemeriksaan Bahan Baku

Pemeriksaan bahan baku dilakukan terhadap zat aktif ketokonazol dan polimer Eudragit® E 100 meliputi pemerian, kelarutan, identifikasi, dan penetapan kadar untuk zat aktif. Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan pustaka USP 32 dan Handbook of Pharmaceutical Excipient 5th untuk pembawa.

Pembuatan Kurva Kalibrasi Ketokonazol dan Pengukuran Kadar Ketokonazol

Dalam pembuatan kurva kalibrasi dibuat suatu seri larutan ketokonazol dengan konsentrasi tertentu kemudian ditentukan AUC nya. Dibuat kurva kalibrasi dengan cara mencari hubungan antara konsentrasi ketokonazol dengan AUC nya, kemudian dibuat suatu persamaan regresi linear dari kurva kalibrasi tersebut. Persamaan regresi linear yang baik memiliki nilai korelasi (r^2) lebih besar dari 0,997. Setelah didapat persamaan yang baik, dilakukan pengukuran kadar zat aktif dengan menggunakan hasil serapan yang diperoleh.

Analisis KCKT

Sistem KCKT menggunakan kolom Intersil® ODS-3 C18 (150x4,6 mm) sebagai fase diam dan asetonitril : dapar fosfat pH 4 (44 : 56) sebagai fase gerak. *Flow rate* saat analisis sebesar 1 mL/menit dengan *running time* 10 menit. Detektor yang digunakan adalah detektor ultraviolet dengan panjang gelombang 232 nm. Puncak kromatogram ketokonazol akan muncul pada waktu retensi sekitar 4,5 menit.

Pembuatan Dispersi Padat

Pembuatan dispersi padat menggunakan metode pelarutan. Ketokonazol dan Eudragit® E 100 dilarutkan dalam metanol, kemudian dicampurkan dengan *magnetic stirrer* pada berbagai perbandingan ketokonazol, Eudragit® E 100 dan gliserol. Kemudian dilakukan evaporasi agar pelarut menguap dengan pemanasan suhu 50 – 60 °C didalam lemari asam. Massa kering yang didapat dikeringkan dengan oven 50 °C selama satu jam untuk memastikan penguapan pelarut berjalan sempurna, kemudian massa tersebut dikeringkan hingga bobot konstan dengan deksikator selama 48 jam. Selanjutnya masa dispersi padat yang telah kering digerus menjadi serbuk dengan menggunakan mortar dan dilakukan penyeragaman ukuran partikel menggunakan mesh 315 µm.

Pembuatan dispersi padat dengan PEG 6000 juga menggunakan metode yang sama, hanya perbedaannya pada dispersi padat yang menggunakan PEG 6000, massa yang didapat dievaporasi pada suhu kamar, karena PEG 6000 memiliki titik leleh yang rendah.

Pembuatan Campuran Fisik

Pembuatan campuran fisik dilakukan dengan mencampur ketokonazol, Eudragit® E 100 dan gliserol. Eudragit® E 100 digerus terlebih dahulu untuk mendapatkan bentuk serbuk, dan dilakukan penyeragaman ukuran partikel menggunakan mesh 315 µm. Selanjutnya serbuk ketokonazol dan Eudragit® E 100 dengan penambahan gliserol digerus selama 10 menit.

Penentuan Kelarutan Jenuh Ketokonazol

Penentuan kelarutan jenuh ketokonazol murni dan dispersi padat dilakukan dengan melarutkan sejumlah zat dalam vial, kemudian diisi media dapar fosfat pH 6,8. Serbuk yang setara dengan 25 mg ketokonazol dilarutkan dalam 20 mL media dapar fosfat pH 6,8. Vial dikocok selama 48 jam dalam *orbital shaker* pada suhu 37 ± 0,5 °C dan 100 rpm. Larutan uji disaring kemudian filtrat dianalisis dengan menggunakan KCKT pada panjang gelombang 232 nm.

Pengujian Difraksi Sinar-X

Pengujian dilakukan pada suhu kamar menggunakan difraktometer dengan Cu sebagai anoda dan grafit monokromatik. Instrumen dioperasikan pada voltase 40 kV, arus 30 mA. Sampel dianalisis dengan rentang 2θ pada 5 - 70°, dan parameter proses diatur pada ukuran tahap scan 0,02° dan waktu tahap scan 0,5 detik.

Pengamatan Morfologi Partikel

Ketokonazol, dispersi padat dan campuran fisiknya dianalisis dengan menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscopy*). Sampel kering disalut dengan campuran emas dan paladium, kemudian dilakukan pengambilan gambar.

Pengamatan Spektrofotometer Infra Merah

Ketokonazol, dispersi padat dan campuran fisiknya dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer infra merah menggunakan metode pelet KBr.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ketokonazol termasuk dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II. Dimana senyawa ini memiliki permeabilitas yang tinggi dan kelarutan yang buruk sehingga diperlukan usaha untuk memperbaiki kelarutan dalam air (Kumar et al, 2011). Pembuatan dispersi padat dilakukan untuk memperbaiki sifat kelarutan ketokonazol. Polimer yang digunakan pada pecorbaan ini adalah Eudragit® E 100. Eudragit® E 100 selain sebagai peningkat kelarutan juga dapat berfungsi sekaligus sebagai *coating film*, menutupi bau dan perlindungan dari cahaya (Six K et al, 2004; Felisiak T, 2009 dan Rya A et al, 2011).

Pemeriksaan bahan baku dilakukan untuk menjamin kualitas bahan yang digunakan dalam penelitian. Dilakukan pemeriksaan pemerian, kelarutan, identifikasi dan kadar (hanya zat aktif) terhadap bahan baku yaitu ketokonazol, Eudragit® E 100 dan PEG 6000 kemudian dibandingkan dengan pustaka.

Teknik pembuatan dispersi padat yang digunakan adalah metode pelarutan. Metode ini dipilih karena perbedaan titik lebur ketokonazol dan Eudragit® E 100 yang cukup jauh. Titik lebur ketokonazol adalah 148 – 152°C, Eudragit® E 100 memiliki titik lebur sekitar 300°C, sedangkan untuk PEG 6000 memiliki titik lebur 58-63°C. Selain itu metode pelarutan ini tidak membutuhkan proses yang rumit dan dapat dikerjakan pada skala laboratorium serta dapat menghindari dekomposisi termal obat maupun polimer karena proses penguapan pelarut yaitu metanol dilakukan pada suhu rendah.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan ketokonazol

Pemeriksaan	Persyaratan pustaka (USP 32, 2009)	Hasil Pemeriksaan
Pemerian	Serbuk putih atau hampir putih	Sesuai
Kelarutan	Praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam metilen klorida, larut dalam metanol, dan agak sukar larut dalam etanol	Sesuai
Identifikasi	Sesuai dengan spektrum IR ketokonazol	Sesuai
Kadar	98,0 – 102,0 %	98,6%

Tabel 2. Hasil pemeriksaan Eudragit® E 100

Pemeriksaan	Persyaratan pustaka (Rowe, 2006)	Hasil Pemeriksaan
Pemerian	Granul tidak berwarna sampai kuning	Sesuai
Kelarutan	Praktis tidak larut dalam air, larut baik dalam metilen klorida, dan larut perlahan dalam etanol	Sesuai
Identifikasi	Sesuai dengan spektrum IR pembanding	Sesuai

Pengaruh Eudragit® E 100 terhadap kelarutan ketokonazol dilakukan pada media dapar fosfat pH 6,8. Berdasarkan uji kelarutan jenuh selama 48 jam, kelarutan jenuh ketokonazol adalah 5,428 mg/L dalam media dapar fosfat pH 6,8. Dari hasil uji ini juga terlihat bahwa kelarutan ketokonazol mengalami kenaikan dengan

adanya Eudragit® E 100 dan gliserol. Secara teoritis dengan semakin bertambahnya jumlah Eudragit® E 100 dan gliserol kelarutan jenuh akan semakin meningkat. Hal ini sesuai dengan hasil percobaan yang didapat, dimana terlihat pada tabel 3 yang semakin meningkatnya jumlah Eudragit® E 100 maka kelarutan ketokonazol juga ikut bertambah.

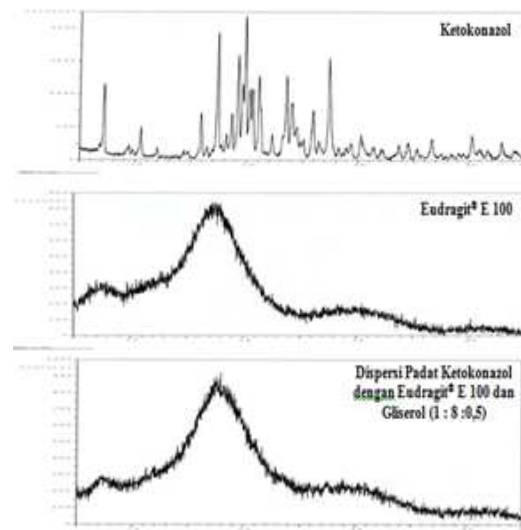
Tabel 3. Kelarutan Jenuh Ketokonazol dan Dispersi Padat

Sampel	Perbandingan	
	Ketokonazol : Eudragit® E 100 : Gliserol	Kelarutan (mg/L)
Ketokonazol	-	5,428 ± 0,437
Dispersi Padat	1 : 0,25 : 0	9,225 ± 0,408
	1 : 0,5 : 0	10,225 ± 0,580
	1 : 4 : 0	10,649 ± 0,417
	1 : 8 : 0	19,034 ± 0,993
	1 : 8 : 0,5	25,776 ± 0,899

Peningkatan kelarutan jenuh yang optimal dalam media dapar fosfat pH 6,8 terlihat pada perbandingan ketokonazol - Eudragit® E 100 (1:8) yaitu 19,034 mg/L. Selanjutnya juga diuji kelarutan jenuh untuk melihat pengaruh penambahan gliserol pada dispersi padat dengan perbandingan ketokonazol - Eudragit® E 100 - gliserol (1:8:0,5) yaitu dengan jumlah kelarutan 25,776 mg/L. Peningkatan dispersi padat ini disebabkan oleh adanya interaksi dan perubahan kristalinitas antara zat aktif dengan pembawa Eudragit® E 100 dan gliserol.

Evaluasi atau karakterisasi dilakukan terhadap dispersi padat untuk mengamati interaksi antara ketokonazol dan Eudragit® E 100. Difraktogram sinar-X ketokonazol murni menunjukkan bentuk kristalin ketokonazol dengan banyak puncak dan puncak-puncak utama dengan intensitas

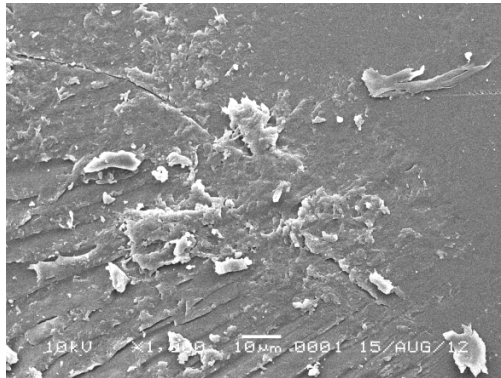
tinggi teramati pada 2θ 7,22; 17,41; 19,27; 19,63; 19,92; 20,30; 20,59; 21,10; 23,60; 24,09, dan 27,42. Untuk Eudragit® E 100 menunjukkan bentuk amorf dengan tidak adanya puncak. Perubahan puncak ketokonazol terjadi pada spektrum ketokonazol yang dalam bentuk dispersi padat. Dalam bentuk dispersi padat ketokonazol dengan Eudragit® E 100 difraktogram menunjukkan grafik seperti pada Eudragit® E 100 murni yang dikarenakan perbandingan Eudragit® E 100 yang lebih besar sehingga semua zat aktif terselimuti oleh Eudragit® E 100.



Gambar 1. Spektrum difraksi sinar-X Ketokonazol murni, Eudragit® E 100, dan solid dispersi ketokonazol dengan Eudragit® E 100

Pengamatan pencitraan SEM (*Scanning Electron Microscopy*) dilakukan juga pada ketokonazol murni, Eudragit® E 100 murni, dan dispersi padat ketokonazol dengan Eudragit® E 100. Dari hasil pencitraan SEM pada gambar 2 untuk ketokonazol terlihat permukaan partikel yang halus dan teratur, sedangkan untuk Eudragit® E 100 terlihat seperti bongkahan kasar dan keras, dan untuk dispersi padat ketokonazol dan Eudragit® E 100 terlihat permukaan seperti

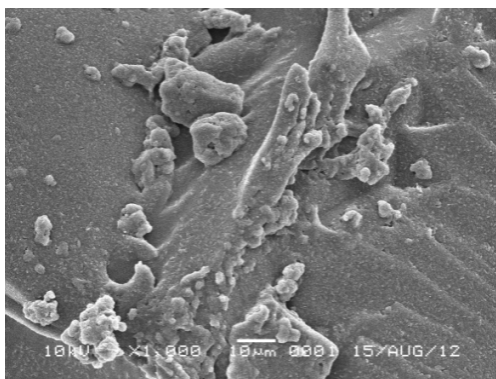
bongkahan yang menyerupai bentuk Eudragit[®] E 100 murninya.



Ketokonazol



Eudragit[®] E 100

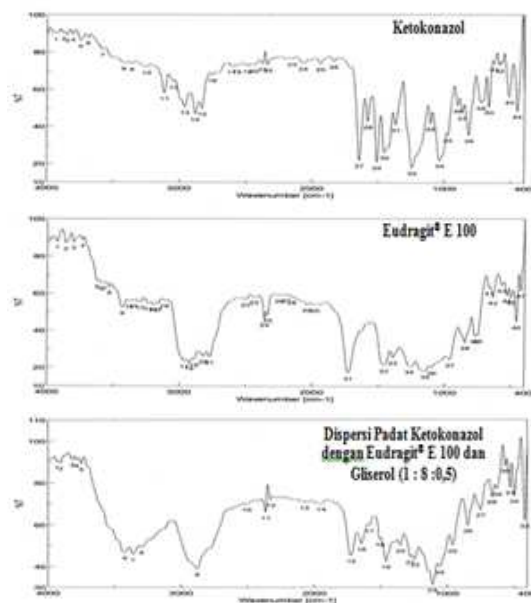


Dispersi Padat Ketokonazol dengan Eudragit[®] E 100 dan Gliserol (1 : 8 :0,5)

Gambar 2. Morfologi ketokonazol murni, Eudragit[®] E 100, dispersi padat ketokonazol dengan Eudragit[®] E 100, dan PEG 6000 murni, dispersi padat ketokonazol dengan PEG 6000

Selain itu karakterisasi antara ketokonazol, Eudragit[®] E 100, dan dispersi padatnya dievaluasi menggunakan spektrofotometer infra merah. Ketokonazol murni menunjukkan puncak dari C = O, C – O eter alifatik dan C – O eter siklik pada 1643,05; 1037,52 dan 1245,79 cm⁻¹. Apabila terjadi suatu interaksi antara ketokonazol dengan polimer yaitu Eudragit[®] E 100 akan terjadi pergeseran dan perluasan dari spektrum infra merah.

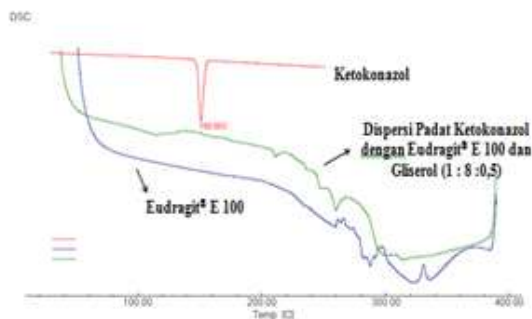
Pada dispersi padat untuk spektrum infra merah daerah sidik jari (*fingerprint region*) terlihat seperti spektrum polimer murninya, namun terjadi penurunan ketajaman dari puncak-puncaknya.



Gambar 3. Spektrum infra merah ketokonazol murni dan Eudragit[®] E 100 murni, PEG 6000 murni, dispersi padat ketokonazol dengan Eudragit[®] E 100, dan dispersi padat ketokonazol dengan PEG 6000

Evaluasi dan karakterisasi lain dilakukan terhadap dispersi padat untuk mengamati interaksi antara ketokonazol, Eudragit[®] E 100 dan dispersi padatnya. Termogram dari uji DSC ketokonazol menunjukkan puncak pada 150,6°C yang merupakan titik leleh

ketokonazol. Puncak yang tajam menunjukkan kiralinitas ketokonazol yang tinggi dan membutuhkan energi yang tinggi untuk pelelehannya. Puncak pada termogram Eudragit® E 100 cukup lebar yang menunjukkan Eudragit® E 100 lebih bersifat amorf. Termogram dispersi padat menunjukkan seperti termogram pada Eudragit® E 100 murni hal ini akibat jumlah dari Eudragit® E 100 yang lebih banyak, sehingga yang terjadi adalah sifat Eudragit® E 100 lebih dominan daripada ketokonazol.



Gambar 4. Termogram DSC ketokonazol murni, PEG 6000 murni, Eudragit® E 100 murni, dan dispersi padatnya.

KESIMPULAN

Pembentukan dispersi padat ketokonazol dengan Eudragit® E 100 dan gliserol dapat meningkatkan kelarutan ketokonazol dalam media dapar fosfat pH 6,8.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chiou et al, **1971**, Pharmaceutical Application of Solid Dispersion Systems, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1281-1302.
2. Felisiak T, **2009**, Solubility Enhancement, in: Eudragit® Application Guidelines 11th ed., Evonik Rohm GmbH, Darmstadt, 1-10
3. Heo M. Y. et al, **2005**, Effect of Solubilizing and Microemulsifying Excipients in Polyethylen Glycol 6000 Solid Dispersion on Enhanced Dissolution and Bioavailability of Ketoconazole, Arch. Pharm. Res., 28 (5) : 604-611.
4. Kumar P et al, **2011**, Physicochemical Characterization and Release Rate Studies of Solid Dispersion of Ketoconazole with Pluronic F127 and PVP K-30, IJPR, 10 (4): 685-694.
5. Martin et al, **1993**, Interfacial phenomenon In: Physical Pharmacy, 3rd edition, Lea and Febiger, Philadelphia. 362 – 392.
6. M.T. Esclusa-Diaz, M et al, **1996**, Characterization and In Vitro Dissolution Behavior of Ketoconazole/ β - and 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Inclusion Compounds, Int. J. Pharm., 143, 203-210.
7. Leuner et al, **2000**, Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions, Eur. J. Pharm. Biopharm. 50: 47-60.
8. Rowe, C.R. et al, **2006**, Handbook of Pharmaceutical Exipients, 5th Edition, London: Pharmaceutical Press, Electronic version.
9. Six K et al, **2004**, Increased physical stability and improved dissolution properties of itraconazole, a class II drug, by solid dispersions that combine fast- and slow-dissolving polymers, J. Pharm. Sci., Jan;93(1):124-31.
10. Sweetman, S. C., **2007**, Martindale: The Complete Drug Reference, 35th ed., The Pharmaceutical Press, London.
11. The Council of Pharmaceutical Society of Great Britain, 2008, British Pharmacopeia 2008, vol 3, The Pharmaceutical Press, London.