

Peningkatan Laju Disolusi Ketoprofen dengan Teknik Co-grinding Menggunakan Polimer Hidroksipropil Metilselulosa E6

(Enhanced dissolution rate of ketoprofen by co-grinding technique with hydroxypropyl methylcellulose E6 polymer)

Najmi Hilaliyati, Elfi Sahlan Ben, & Erizal Zaini*

Fakultas Farmasi Universitas Andalas

Keywords:
ketoprofen;
hydroxypropyl
methylcellulose; co-
grinding; dissolution
rate.

Kata kunci:
ketoprofen;
hydroxypropyl
methylcellulose; co-
grinding; laju disolusi.

ABSTRACT: Improvement of the dissolution rate of ketoprofen as a model for a poorly water-soluble drug by solid state co-grinding technique with hydrophilic polymer hydroxypropyl methylcellulose E6 (HPMC) using mortar grinder apparatus have been investigated. Three different formulations prepared with varying drug : carrier ratio 1:2, 1:1, and 2:1 (w/w). The physical mixture prepared with ratio 1:1 (w/w). X-ray diffraction showed a decrease of the peak intensity of ketoprofen. DSC analysis showed a decrease of the melting point of ketoprofen. FTIR analysis showed no chemical interaction between drug and polymer. In this investigation, it was found that solubility tended to increase with an increase in the amount of polymer used. Solid dispersion ratio 1:2 showed the highest solubility (6,5 fold). However, unlike the solubility results, the dissolution rate increased with decreases in polymer concentration due to thick diffusion layer formation of the polymer. Solid dispersion ratio 2:1 showed the highest dissolution (2.1 times).

ABSTRAK: Telah dilakukan peningkatan laju disolusi ketoprofen sebagai model zat aktif yang sukar larut air dengan teknik penggilingan bersama (co-grinding) dengan polimer hidrofilik hydroxypropyl methylcellulose E6 (HPMC) menggunakan alat mortar grinder. Tiga formula disiapkan dengan perbandingan zat aktif : polimer 1:2, 1:1, dan 2:1 (b/b), dan campuran fisik dibuat dengan menggunakan perbandingan 1:1 (b/b). Difraktogram sinar-X menunjukkan terjadinya penurunan intensitas puncak ketoprofen. Termogram DSC menunjukkan terjadinya penurunan titik leleh ketoprofen. Analisis FTIR menunjukkan tidak terdapat interaksi kimia antara zat aktif dengan polimer. Pada penelitian ini didapatkan bahwa kelarutan obat meningkat dengan meningkatnya konsentrasi polimer. Dispersi padat rasio 1:2 menunjukkan peningkatan kelarutan terbesar (6,5 kali). Tidak seperti kelarutan, laju disolusi ketoprofen meningkat dengan menurunnya konsentrasi polimer karena terbentuknya lapisan difusi yang tebal oleh polimer. Dispersi padat rasio 2:1 menunjukkan peningkatan disolusi tertinggi (2,1 kali).

PENDAHULUAN

Sifat fisikokimia seperti kelarutan dan permeabilitas dari suatu zat aktif memainkan peranan penting dalam disolusi, absorpsi dan bioavailabilitas. Dalam *Biopharmaceutical Classification*

System (BCS), obat-obat dengan kelarutan rendah, dikelompokkan ke dalam kelas II dan IV. Salah satu obat yang tergolong dalam BCS kelas II adalah Ketoprofen [1,2].

Ketoprofen merupakan obat golongan antiinflamasi nonsteroid (NSAIDs), turunan

*Corresponding Author: Erizal Zaini (Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Kampus Limau Manis, Kec. Pauh, Kota Padang, Sumbar 21563). email: erizal@ffarmasi.unand.ac.id

Article History:

Received: 04 Jan 2017
Published: 20 May 2017

Accepted: 05 Feb 2017
Available online: 30 May 2017

dari asam propionat, yang digunakan secara luas sebagai analgetik dan antiinflamasi. Ketoprofen merupakan senyawa asam lemah, yang praktis tidak larut dalam air, hal ini menjadi masalah dalam hal formulasi dan keterbasan dalam bioavailabilitasnya [3,4]. Berbagai metode untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi senyawa obat telah banyak dilakukan antara lain dengan metode mikronisasi, pembuatan dispersi padat, pembentukan prodrugs, kompleks inklusi obat dengan pembawa dan modifikasi senyawa bentuk garam dan solvat [5,6]. Salah satu metode menarik dan sederhana yang baru-baru ini dikembangkan untuk meningkatkan laju disolusi adalah teknik penggilingan bersama (co-grinding) dengan polimer yang mudah larut air.

Co-grinding senyawa obat yang sukar larut air dengan berbagai polimer akan meningkatkan efek solubilisasi dan ketersediaan hayati, karena modifikasi sifat padatan senyawa obat. Pada saat penggilingan, padatan kristalin akan mengalami transformasi menjadi fase amorf dalam rantai-rantai polimer [7,8]. Jika dibandingkan dengan teknik peningkatan kelarutan yang lain, teknik co-grinding merupakan cara yang sederhana dan ramah lingkungan karena tidak memerlukan pelarut organik [9].

Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan laju disolusi ketoprofen melalui teknik co-grinding dengan polimer mudah larut air *hydroxypropyl methylcellulose* E6 (HPMC) dan karakterisasi sifat padatan ketoprofen hasil penggilingan bersama dengan polimer HPMC.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan adalah Ketoprofen (Hubei Xunda Pharmaceutical Co. Ltd), HPMC E6 (Shinetsu, Japan), Metanol (Merck), air suling, NaOH (Bratachem), dan KH_2PO_4 (Bratachem).

Pembuatan campuran co-ground

Sejumlah ketoprofen dan hydroxypropyl methylcellulose E6 (HPMC) dalam perbandingan berat 1:1, 1:2, 2:1 digiling secara bersama menggunakan alat mortar grinder. Penggilingan bersama dilakukan selama 120 menit, setiap 30 menit campuran diratakan. Bahan yang melekat pada dinding wadah penggilingan dilepaskan dengan spatula agar proses penggilingan berlangsung sempurna.

Pembuatan campuran fisika

Campuran fisika ketoprofen dan hydroxypropyl methylcellulose E6 (HPMC) pada perbandingan berat 1:1, dibuat dengan cara mencampur kedua bahan dengan menggunakan spatula.

Analisis Spektrofotometri FT-IR

Analisis sampel dilakukan dengan menggunakan teknik ATR (Attenuated Total Reflectance). Plat horizontal ATR berupa lempeng kristal bentuk prisma (ZnSe) dipasang pada alat spektrofotometer FT-IR, kemudian dilakukan pengukuran baseline. Sampel diletakkan diatas permukaan plat dan diukur. Spektrum IR direkam pada bilangan gelombang antara 4000 cm^{-1} dan 600 cm^{-1} [10].

Analisis Difraksi Sinar-X

Analisis pola difraksi sinar-X sampel dilakukan dengan menggunakan alat difraktometer tipe X'Pert Pro PANalytical (The Netherland). Kondisi pengukuran sebagai berikut, target logam Cu, Filter $\text{K}\alpha$, detektor X'celerator, voltase 40 kV, arus 30 mA, analisis dilakukan pada rentang 2 theta (θ) 10 - 100° [2,11].

Analisis Termal (DSC)

Analisa termal dilakukan dengan menggunakan alat DSC TA Mettler Toledo FP90 differential scanning calorimeter (Switzerland),

yang dialiri nitrogen dengan kecepatan 20 ml/menit. Sebanyak ± 2 mg sampel diletakkan pada wadah aluminium tertutup dan dipanaskan dengan laju 10°C / menit dari suhu $50 - 200^{\circ}\text{C}$ [2,11].

Analisis Mikroskopis (SEM)

Analisis mikroskopis dilakukan dengan menggunakan alat Scanning Electron Microscopy (JEOL Japan). Serbuk sampel diletakkan pada sampel holder aluminium dan dilapisi dengan emas dengan ketebalan ± 20 nm. Sampel kemudian diamati dengan alat SEM dengan berbagai perbesaran. Voltase diatur pada 15 - 20 kV dan arus 12 mA [2].

Penetapan profil disolusi ketoprofen

Penetapan disolusi serbuk ketoprofen murni dan ketoprofen hasil co-ground dengan hydroxypropyl methylcellulose E6 (HPMC) dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe II (Hanson SR08), dengan kecepatan dayung 50 rpm, dan medium disolusi larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 900 mL, yang diatur pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Larutan sampel dipipet 5 ml pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45 dan 60, dan setiap pipet diganti dengan medium disolusi baru dengan volume dan suhu yang sama saat pipet. Masing-masing larutan yang dipipet diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang serapan maksimumnya. Konsentrasi ketoprofen terdisolusi dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi.

HASIL DAN DISKUSI

Ketoprofen digunakan sebagai model zat aktif, yang merupakan salah satu contoh bahan obat yang praktis tidak larut dalam air, yang tergolong ke dalam kelompok BCS kelas II. Peningkatan kelarutan ketoprofen dapat dilakukan dengan berbagai cara, salah satunya dengan teknik co-

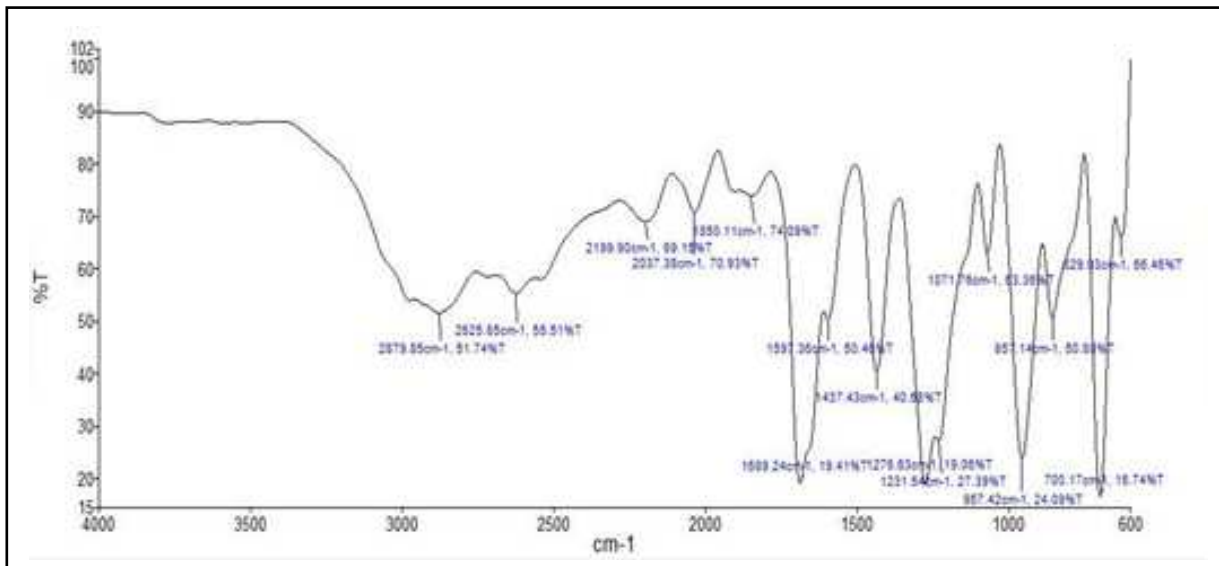
grinding.

Penggilingan secara luas digunakan untuk mengurangi ukuran partikel senyawa obat padat yang sukar larut, yang bertujuan untuk meningkatkan laju disolusi dan juga meningkatkan ketersediaan hayati. Teknik penggilingan merupakan cara sederhana, ekonomis dan mudah untuk dilakukan, namun ada keterbatasannya juga yaitu partikel-partikel halus hasil penggilingan mudah membentuk agregat dan proses penggilingan dapat menyebabkan hal-hal yang tidak diinginkan seperti peningkatan tekanan elektrostatis, perubahan bentuk Kristal (polymorphic transformation) serta peningkatan reaktivitas dalam keadaan padat [12].

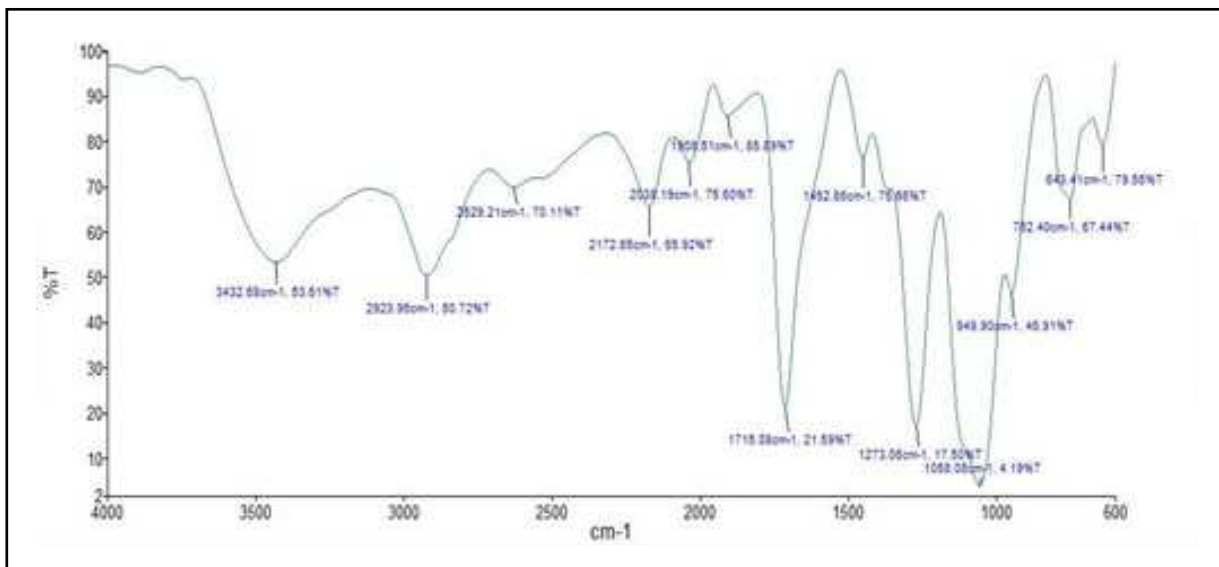
Penggilingan senyawa obat padat bersama eksipien yang sesuai seperti polimer hidrofilik dapat mengatasi permasalahan diatas. Beberapa penelitian terdahulu telah melaporkan pengaruh dari penggilingan bersama antara senyawa obat padat yang sukar larut dengan beberapa polimer seperti povidon, gelatin, PEG dan siklodekstrin terhadap laju disolusi dan ketersediaan hayati padatan kristalin obat [8,13].

HPMC merupakan polimer bersifat hidrofilik dengan struktur berbentuk amorf. Pembawa yang mudah larut dalam air akan mempercepat pelepasan obat dari matriks.

Analisis spektrofotometri FT-IR (Fourier Transform Infrared) dilakukan untuk mengidentifikasi gugus fungsi pada suatu senyawa, selain itu juga dapat digunakan untuk mengetahui ada tidaknya interaksi antara bahan obat (ketoprofen) dengan polimer (HPMC) pada sampel campuran fisik dan formula yang terbentuk. Pada spektrum FT-IR campuran fisik dan dispersi padat ketoprofen HPMC, tidak terjadi perubahan spektrum yang signifikan jika dibandingkan dengan ketoprofen dan HPMC murni, hal ini menandakan bahwa tidak terjadi interaksi kimia pada pembentukan dispersi padat ketoprofen dan



Gambar 1. Spektrum FT-IR ketoprofen murni



Gambar 2. Spektrum FT-IR hydroxypropyl methylcellulose E6

HPMC (Gambar 1 sampai Gambar 4).

Analisis difraksi sinar-X merupakan metode handal untuk mengkarakterisasi interaksi padatan antara dua komponen padat (solid state interaction), apakah terbentuk fase kristalin baru atau tidak [15]. Hasil difraksi sinar-X digunakan untuk mengevaluasi pengaruh perubahan derajat kristalinitas ketoprofen dalam dispersi padat ketoprofen – hydroxypropyl methylcellulose E6 (HPMC).

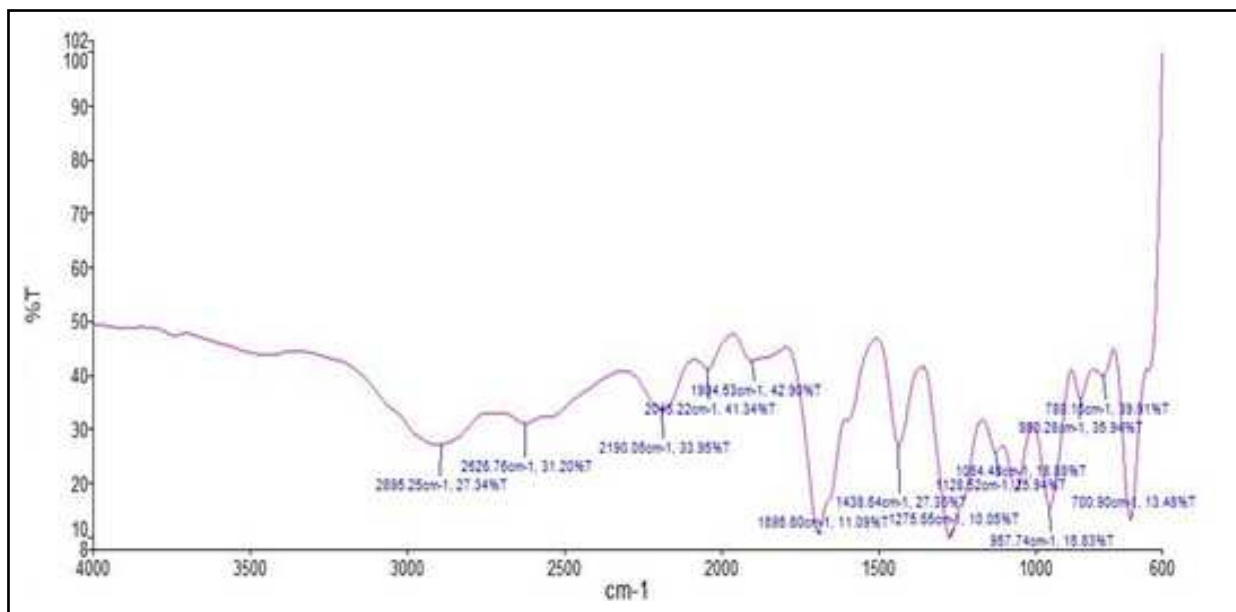
Difraktogram ketoprofen menunjukkan

padatan kristalin karena adanya puncak interferensi yang khas dan tajam dengan derajat kristalinitas tinggi pada sudut difraksi $2\theta = 13,1121; 14,3601; 17,2981; 18,3381; 22,8361; 23,8501$. Sedangkan HPMC E6 merupakan polimer yang bersifat amorf. Difraktogram campuran fisik dan dispersi padat ketoprofen-HPMC E6 masih terdapat puncak-puncak ketoprofen namun terjadi penurunan intensitas puncak padatan kristalin. Intensitas puncak pada F2 (1:2) paling rendah diantara formula lainnya.

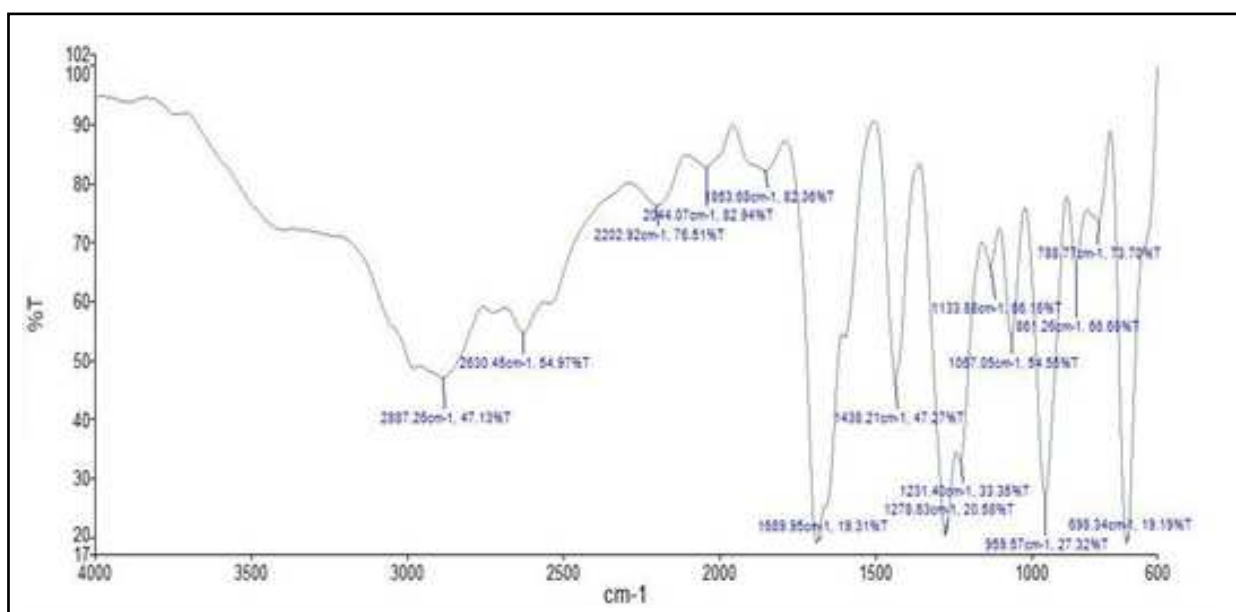
Penurunan intensitas puncak ini menunjukkan terjadinya perubahan derajat kristalinitas, sehingga derajat kristalinitas pada F2 paling kecil dibandingkan yang lainnya. Penurunan intensitas puncak, menandakan terjadinya proses amorfisasi fase padat ketoprofen dalam polimer HPMC E6. Hal ini menunjukkan bahwa semakin banyak jumlah polimer yang digunakan, maka akan semakin turun intensitas puncak interferensinya,

semakin rendah derajat kristalinitasnya, dan semakin amorf hasil dari penggilingan bersama yang terbentuk.

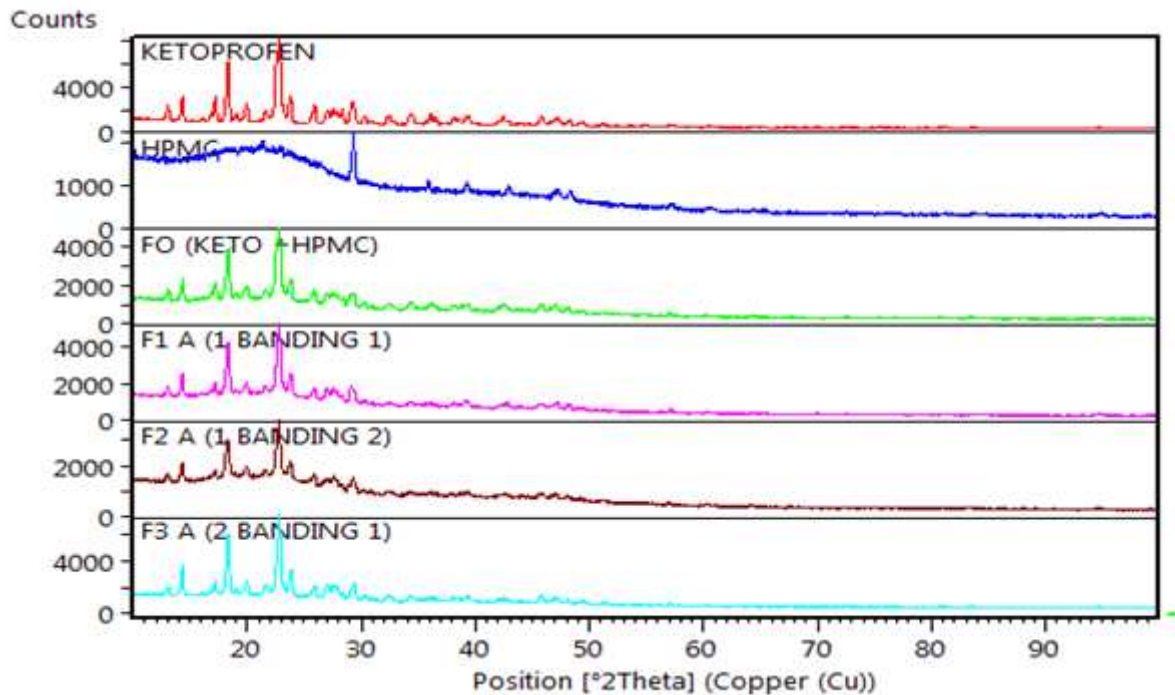
Analisis termal dengan DSC juga merupakan instrumen analitik yang bermanfaat dalam mengarakterisasi interaksi keadaan padat antara dua atau lebih komponen obat. Analisis DSC digunakan untuk mengevaluasi perubahan-perubahan sifat termodinamika suatu material



Gambar 3. Spektrum FT-IR campuran fisika ketoprofen-HPMC (1:1)



Gambar 4. Spektrum FT-IR serbuk hasil penggilingan bersama ketoprofen-HPMC E6 (1:2)



Gambar 5. Spektrum difraktogram sinar x ketoprofen, HPMC E6, campuran fisik ketoprofen-HPMC E6 (1:1), penggilingan bersama ketoprofen-HPMC (1:1), penggilingan bersama ketoprofen-HPMC (1:2), penggilingan bersama ketoprofen-HPMC (2:1).

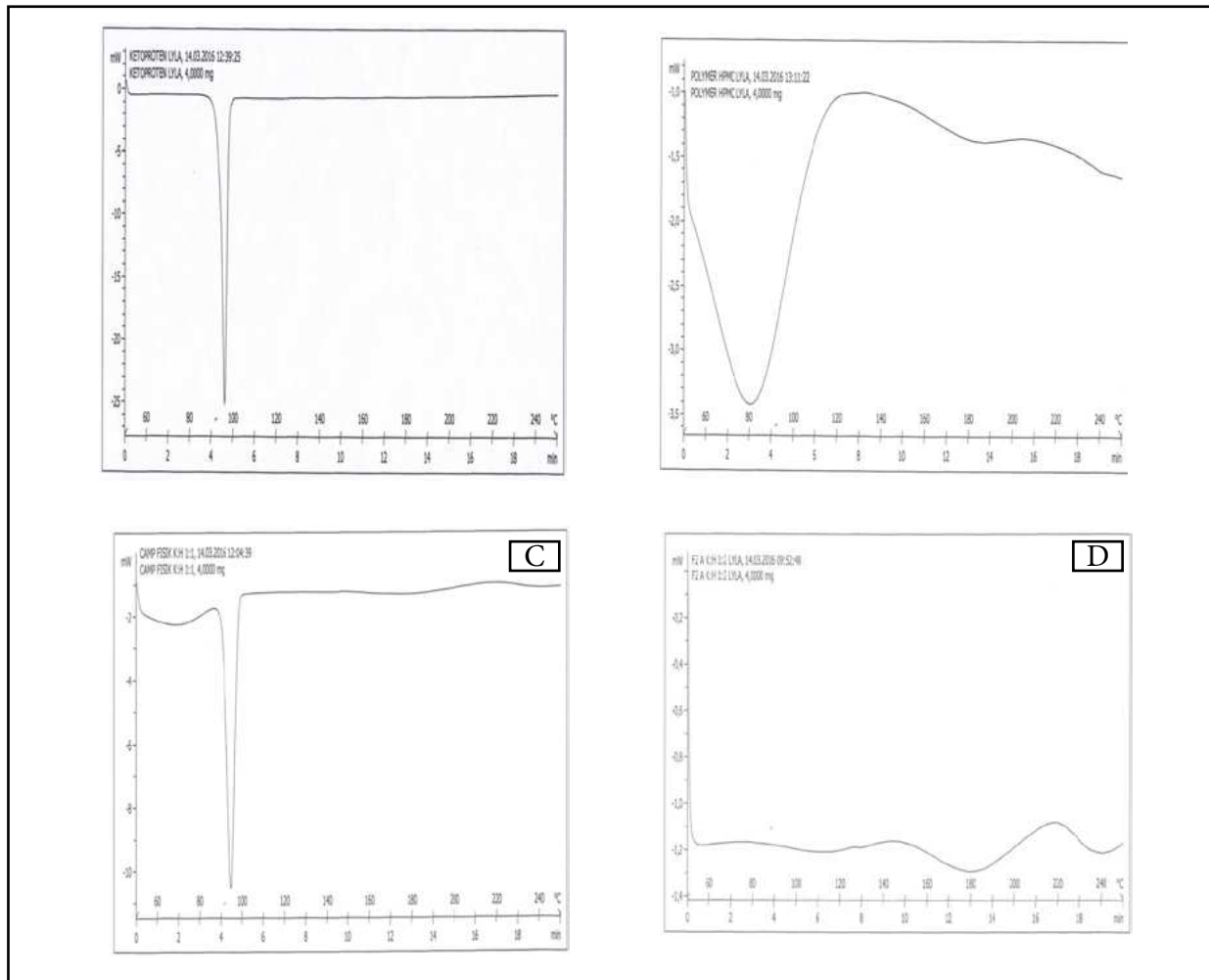
yang terjadi pada saat material tersebut diberikan panas, yang ditunjukkan oleh puncak endotermik dan eksotermik [14].

Pada termogram ketoprofen terlihat puncak endotermik tunggal pada $95,30^{\circ}\text{C}$, yang merupakan titik leleh dari ketoprofen tersebut. AUC yang sempit dan tajam menandakan bahwa ketoprofen merupakan padatan kristal, dengan ikatan kisi-kisi kristal yang kuat dan derajat kristalinitas yang tinggi, yang terlihat pada nilai ΔH ketoprofen yaitu $-110,82 \text{ J/g}$. Pada HPMC E6 tidak dapat diamati nilai T_g (transition glass temperature), namun dapat dilihat AUC yang melebar sebagai tanda adanya kandungan air pada HPMC E6.

Pada campuran fisik dan dispersi padat ketoprofen-HPMC, terdapat puncak endotermik yang melebar dan memendek dibandingkan ketoprofen, yang menandakan terjadinya penurunan derajat kristalinitas campuran fisik dan dispersi padat, seperti yang terlihat pada **Gambar 3**.

Nilai titik leleh dan ΔH dari CF dan F1, secara berturut-turut adalah $94,47^{\circ}\text{C}$ dan $-59,70 \text{ J/g}$; $88,99^{\circ}\text{C}$ dan $-54,76 \text{ J/g}$. Puncak endotermik pada F2 (1:2) lebih lebar dan pendek dibandingkan formula lainnya. Hal ini menandakan derajat kristalinitas dispersi padat pada F2 lebih rendah dibandingkan dengan yang lainnya. Hasil ini didukung oleh data yang diperoleh dari analisis difraksi sinar-X, dimana semakin banyak HPMC E6 yang digunakan, semakin rendah derajat kristalinitasnya, dan semakin amorf dispersi padat yang terbentuk. Nilai titik leleh dan ΔH dari F3 (2:1) adalah $91,32^{\circ}\text{C}$ dan $-54,21 \text{ J/g}$.

Analisis mikroskopis terhadap sampel dilakukan dengan menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscopy*). Analisis ini bertujuan untuk melihat polimorfisme, tekstur dan morfologi permukaan dari suatu sampel. Hasil SEM juga dapat menunjukkan terjadinya interaksi antara kedua zat yang akan mempengaruhi morfologi kristal masing-masing zat.



Gambar 6. Termogram DSC A) ketoprofen; B) HPMC E6; C) campuran fisika ketoprofen-HPMC E6 (1:1); dan D) padatan hasil penggilingan bersama ketoprofen-HPMC (1:2)

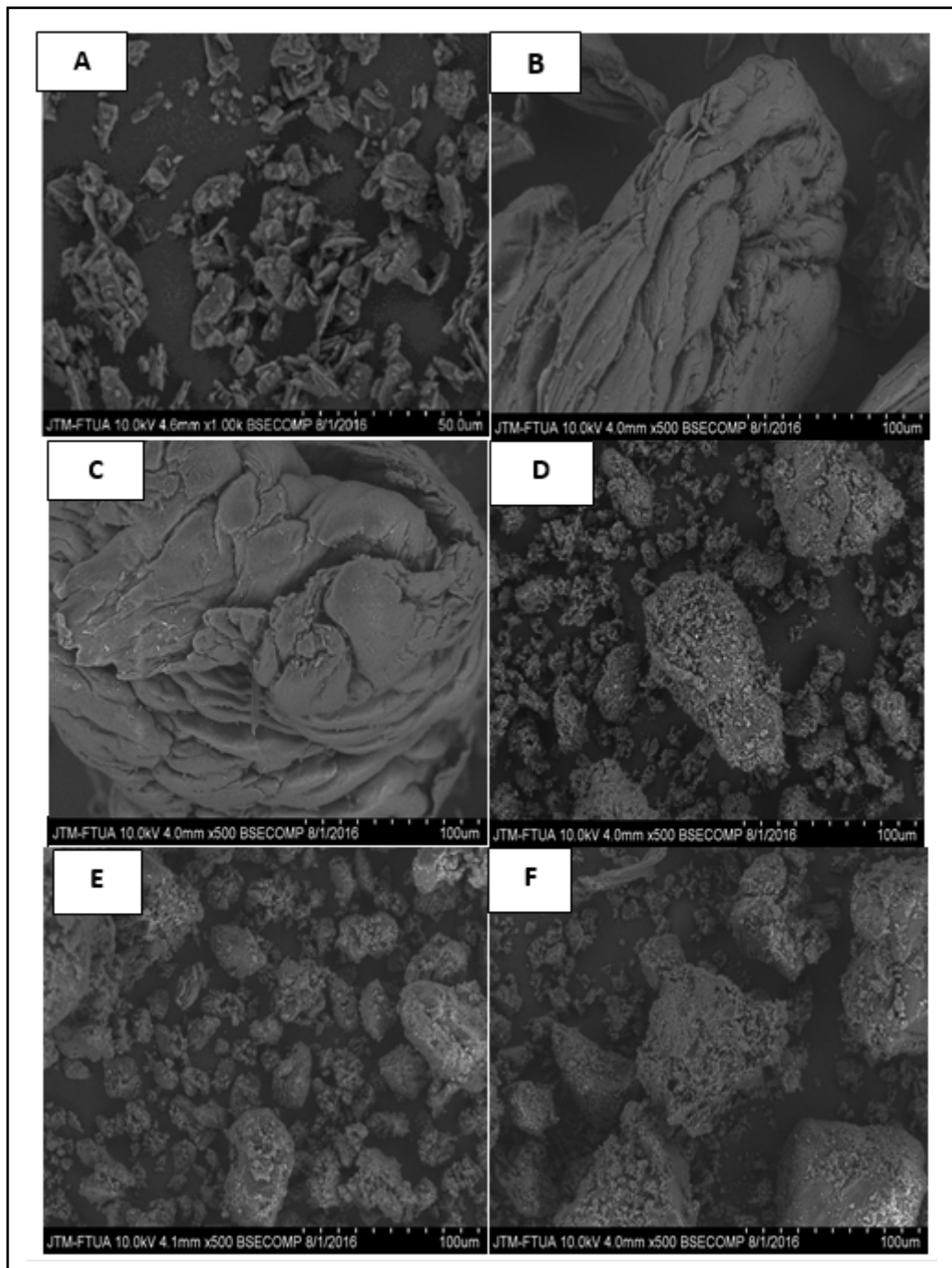
Pada hasil mikrofotograf SEM perbesaran 500 kali (**Gambar 7**), terlihat bentuk habit kristal pada ketoprofen yang berupa padatan Kristal berbentuk seperti gumpalan besar tidak beraturan dengan tekstur yang berongga, sedangkan HPMC E6 berbentuk seperti serat.

Pada campuran fisik, bentuk ketoprofen dan HPMC E6 masih dapat dibedakan terlihat habit kristal ketoprofen yang menempel pada permukaan HPMC E6. Hal ini dikarenakan campuran fisik dibuat hanya dengan cara pencampuran yang sederhana tanpa adanya perlakuan khusus yang dapat merusak bentuk dari masing-masing bahan. Pada hasil penggilingan bersama, bentuk morfologi dari ketoprofen tidak terlihat lagi karena telah

terdispersi secara merata dipermukaan HPMC E6. Hasil ini sekaligus menunjukkan bahwa terjadi interaksi antara ketoprofen dan HPMC yang akan menghasilkan senyawa yang lebih amorf.

Pengujian disolusi ketoprofen, campuran fisik dan hasil penggilingan ketoprofen – HPMC E6 dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe II, dengan kecepatan dayung 50 rpm, dalam medium dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 900 ml, suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan dilakukan selama 60 menit. Secara umum, campuran fisik dan dispersi padat ketoprofen – HPMC E6 menunjukkan peningkatan laju disolusi secara bermakna dibandingkan dengan ketoprofen itu sendiri.

Persentase zat terdissolusi rata-rata dari



Gambar 7. Mikrofotograf SEM: (A) ketoprofen, (B) HPMC E6, (C) campuran fisik ketoprofen-HPMC E6 1:1, (D) penggilingan bersama ketoprofen-HPMC E6 1:1, (E) penggilingan bersama ketoprofen-HPMC E6 1:2, (F) penggilingan bersama ketoprofen-HPMC E6 2:1.

ketoprofen pada menit pada ke-60 adalah 44,376%, sedangkan pada CF, F1, F2 dan F3 adalah 52,788%; 68,114%; 61,076%, dan 88,612%. Dari hasil disolusi ini terlihat bahwa peningkatan konsentrasi polimer HPMC E6 yaitu pada perbandingan 1:2 justru menunjukkan persentasi terdisolusi yang

lebih rendah dibandingkan persentasi terdisolusi dari hasil penggilingan bersama 2:1. Hal ini dikarenakan HPMC mengembang dan membentuk lapisan gelatin sehingga menghalangi pelepasan zat ke medium disolusi.

KESIMPULAN

Penggilangan bersama ketoprofen dengan HPMC E6 dapat memperbaiki sifat fisikokimia ketoprofen dan laju disolusinya dalam medium dapar fosfat pH 7,4.

DAFTAR PUSTAKA

- Jagadeesan, R., & Radhakrishnan, M. (2013). Novel approaches in the preparation of solid dispersion on solubility: a review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(3), 1000-1004.
- Yadav, P. S., Kumar, V., Singh, U. P., Bhat, H. R., & Mazumder, B. (2013). Physicochemical characterization and in vitro dissolution studies of solid dispersions of ketoprofen with PVP K30 and d-mannitol. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 21(1), 77-84.
- Shohin, I. E., Kulinich, J. I., Ramenskaya, G. V., Abrahamsson, B., Kopp, S., Langguth, P., ... & Dressman, J. B. (2012). Biowaiver monographs for immediate-release solid oral dosage forms: Ketoprofen. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101(10), 3593-3603.
- Zayed, G. (2014). Dissolution Rate Enhancement of Ketoprofen by Surface Solid Dispersion with Colloidal Silicon Dioxide. *Unique Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences*, 1, 33-38.
- Chiou, W. L., & Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60(9), 1281-1302.
- Abdou, H. M. (1989). *Dissolution, bioavailability and bioequivalence*. Easton Pennsylvania: Mack Publishing Company.
- Sugimoto, M., Okagaki, T., Narisawa, S., Koida, Y., & Nakajima, K. (1998). Improvement of dissolution characteristics and bioavailability of poorly water-soluble drugs by novel cogrinding method using water-soluble polymer. *International Journal of Pharmaceutics*, 160(1), 11-19.
- Friedrich, H., Nada, A., & Bodmeier, R. (2005). Solid state and dissolution rate characterization of co-ground mixtures of nifedipine and hydrophilic carriers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31(8), 719-728.
- Garg, A., Singh, S., Rao, V. U., Bindu, K., & Balasubramaniam, J. (2009). Solid state interaction of raloxifene HCl with different hydrophilic carriers during co-grinding and its effect on dissolution rate. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 35(4), 455-470.
- Watson, D.G. (1999). *Pharmaceutical Analysis*. New York: Churchill Livingstone.
- Khaleel, N. Y., Abdulrasool, A. A., Ghareeb, M. M., & Hussain, S. A. (2011). Solubility and dissolution improvement of ketoprofen by solid dispersion in polymer and surfactant using solvent evaporation method. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(4), 431-435
- Mura, P., Faucci, M. T., Maestrelli, F., Furlanetto, S., & Pinzauti, S. (2002). Characterization of physicochemical properties of naproxen systems with amorphous β -cyclodextrin-epichlorohydrin polymers. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 29(6), 1015-1024.
- Chono, S., Takeda, E., Seki, T., & Morimoto, K. (2008). Enhancement of the dissolution rate and gastrointestinal absorption of pranlukast as a model poorly water-soluble drug by grinding with gelatin. *International Journal of Pharmaceutics*, 347(1), 71-78.
- Zaini, E., Sumirtapura, Y. C., Soewandhi, S. N., & Halim, A. (2010). Identifikasi Interaksi Fisika Antara Trimetoprim dan Sulfametoksazol dengan Metode Kontak Kofler dan Reaksi Kristalisasi. *Majalah Farmasi Indonesia*, 21(1), 32-39.