

Studi Kelarutan Dan Disolusi Kompleks Inklusi Ketoprofen-Hidroksipropil β -Siklodekstrin (Dibuat Dengan Metode Kopresipitasi)

Bambang Widjaja, Achmad Radjaram, Herwinda Widi Utami

Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Abstract

The aim of this research was to enhance the solubility and dissolution rate of ketoprofen through inclusion complexes by hydroxypropyl β -cyclodextrin.

Inclusion complexes were prepared by coprecipitation method with 1:1 molar ratio. Solubility and dissolution test were carried out to evaluate the formation of inclusion complexes.

Ketoprofen-hydroxypropyl β -cyclodextrin inclusion complexes showed higher solubility, dissolution rate and dissolution efficiency than its physical mixture and pure drug.

Inclusion complexes by hydroxypropyl β -cyclodextrin increased the solubility and dissolution rate of ketoprofen.

Keywords: *hydroxypropyl β -cyclodextrin, solubility, ketoprofen, inclusion complexes, dissolution rate.*

PENDAHULUAN

Ketoprofen merupakan salah satu obat anti-inflamasi non steroid (OAINS) yang banyak digunakan pada gangguan muskuloskeletal dan sendi seperti *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis* (Sweetman, 2009). Berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) ketoprofen termasuk kelompok obat BCS kelas II (Shohin *et al.*, 2011) yang mempunyai kelarutan rendah (Loftsson, 2003). Obat yang memiliki kelarutan rendah akan mengakibatkan laju disolusinya juga rendah sehingga absorpsinya kurang sempurna dan memiliki bioavailabilitas yang rendah pula (Shargel dan Yu, 2005). Berbagai macam penelitian telah dilakukan untuk memperbaiki kelarutan dan laju disolusi kelompok obat BCS kelas II, salah satunya dengan cara pembentukan kompleks inklusi menggunakan siklodekstrin (Hladon *et al.*, 1999).

Berdasarkan struktur molekulnya, ketoprofen dapat dibentuk menjadi senyawa kompleks inklusi dengan siklodekstrin, karena ketoprofen memiliki gugus fenil non polar yang dapat masuk ke dalam rongga siklodekstrin yang bersifat lipofilik (Loftsson *et al.*, 2005). Jenis siklodekstrin yang digunakan dalam penelitian ini adalah hidroksipropil β -siklodekstrin, merupakan turunan dari β -siklodekstrin yang lebih larut dalam air dan tidak toksik dibandingkan β -siklodekstrin (Loftsson dan Brewster, 1996). Hidroksipropil β -siklodekstrin merupakan bahan pembentuk kompleks yang paling baik dan telah diakui sebagai bahan tambahan yang aman digunakan oleh Food and Drug Administration (FDA), US Pharmacopeia dan European Pharmacopoeia (Challa *et al.*, 2005; Loftsson dan Duchêne, 2007).

Pada penelitian ini digunakan metode kopresipitasi, karena memerlukan peralatan yang sederhana dan telah digunakan di laboratorium secara luas. Pembuatan kompleks inklusi dibuat dengan perbandingan molar 1:1

BAHAN DAN METODE

Bahan Penelitian. Bahan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah ketoprofen dan hidroksipropil

β -siklodekstrin *pharmaceutical grade* (p.g), ethanol pro analisis (p.a), isopropil alkohol (p.a), dan air suling.

Alat Penelitian. Spektrofotometer UV-Vis (Cary 50 Conc), spektrofotometer IR (Jasco FT - IR 5300), pengayak mesh no. 60 (Retsch Type ASTM), *shaker*, alat uji disolusi tipe II (Erweka DT 700) dan alat-alat gelas.

Metode Penelitian. Pembuatan Kompleks Inklusi Ketoprofen-Hidroksipropil β -siklodekstrin. Ditimbang hidroksipropil β -siklodekstrin dan ketoprofen dengan perbandingan molar 1:1 (ketoprofen 0,5000g dan hidroksipropil β -siklodekstrin 2,7527g). Ketoprofen dicampur dengan hidroksipropil β -siklodekstrin secara *geometric dilution*, kemudian dilarutkan dalam etanol 7,5mL. Larutan ketoprofen-hidroksipropil β -siklodekstrin dimasukkan ke dalam beker glass dan ditambahkan isopropil alkohol 5 mL sedikit-sedikit sambil didinginkan sampai terbentuk endapan putih. Selanjutnya endapan yang terbentuk dikeringkan menggunakan oven pada suhu 40°C selama lima menit, kemudian dikeringkan pada suhu kamar selama tiga hari. Endapan diayak menggunakan pengayak ukuran mesh 60 dan disimpan di dalam eksikator.

Uji Kelarutan. Ditimbang sejumlah berlebih ketoprofen, campuran fisik dan kompleks inklusi ketoprofen-hidroksipropil β -siklodekstrin, kemudian dimasukkan ke dalam 25,0 mL larutan dapar klorida 0,2 M pH 1,2 dan dikocok menggunakan shaker dengan kecepatan 200 rpm pada suhu 37 $\pm$ 0,5 °C selama 5 jam. Dihitung konsentrasi ketoprofen terlarut melalui kurva baku ketoprofen dalam larutan dapar klorida 0,2 M pH 1,2. Uji kelarutan ini dilakukan dengan replikasi tiga kali.

Uji Disolusi. Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan media disolusi larutan dapar fosfat 0,05 M pH 7,4 sebanyak 1000 mL. Jenis alat yang digunakan adalah alat tipe II (dayung) dengan kecepatan 75 rpm dan suhu media disolusi 37 $\pm$ 0,5°C. Sampel diambil sebanyak 5,0 mL pada interval waktu 3, 5, 10, 20 dan 30 menit. Pada setiap pengambilan sampel dilakukan penggantian media disolusi larutan dapar fosfat 0,05 M pH 7,4 sejumlah volume sampel yang diambil. Masing-

masing sampel diencerkan dan diamati absorbannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum ketoprofen. Uji disolusi dilakukan tiga kali untuk setiap sampel yang diuji.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil uji kelarutan didapatkan bahwa konsentrasi terlarut kompleks inklusi ketoprofen-hidroksipropil β -siklodekstrin lebih besar dari pada campuran fisik ketoprofen-hidroksipropil β -siklodekstrin ketoprofen lebih besar dari pada ketoprofen (Tabel 1). Hasil uji statistik dengan ANOVA satu arah menghasilkan nilai kurang dari harga signifikansi (α) yaitu 0,05, menunjukkan bahwa ada perbedaan konsentrasi terlarut yang bermakna antar kelompok perlakuan.

Tabel 1. Konsentrasi ketoprofen terlarut dari tiap kelompok perlakuan dalam larutan dapar klorida 0,2 M pH 1,2.

Replikasi	Konsentrasi terlarut (mg/L)		
	KTP	CF KTP-HP β CD	KI KTP-HP β CD
1	105,0	850,0	950,0
2	105,0	850,0	960,0
3	105,0	850,0	950,0
Rata-rata	105,0 $\pm$ 0,0	850,0 $\pm$ 0,0	953,3 $\pm$ 5,8

Keterangan: KTP: ketoprofen, CF KTP-HP β CD: campuran fisik ketoprofen-hidroksipropil β siklodekstrin, KI KTP-HP β CD: kompleks inklusi ketoprofen-hidroksipropil β siklodekstrin

Campuran fisik ketoprofen-hidroksipropil β -siklodekstrin menghasilkan kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan ketoprofen, karena obat terdispersi dalam suatu matriks yang bersifat hidrofilik yaitu hidroksipropil β -siklodekstrin. Pencampuran sederhana antara ketoprofen dengan hidroksipropil β -siklodekstrin akan mempermudah pembasahan partikel-partikel ketoprofen oleh media pelarutnya, sehingga kelarutannya menjadi lebih cepat dibandingkan ketoprofen. Siklodekstrin mempunyai kemampuan untuk membentuk kompleks inklusi secara *in situ* dalam media disolusi sehingga dapat meningkatkan kelarutan obat walaupun pada keadaan padat tidak terbentuk kompleks inklusi (Bekers *et al.*, 1991; Challa *et al.*, 2005). Kelarutan kompleks inklusi ketoprofen-hidroksipropil β -siklodekstrin lebih tinggi dibandingkan campuran fisiknya. Kompleks inklusi dapat meningkatkan kelarutan ketoprofen karena adanya interaksi antara ketoprofen dengan hidroksipropil β -siklodekstrin yaitu masuknya gugus fenil dari ketoprofen ke dalam rongga hidroksipropil β -siklodekstrin yang lipofilik (Loftsson *et al.*, 2005; Challa *et al.*, 2005).

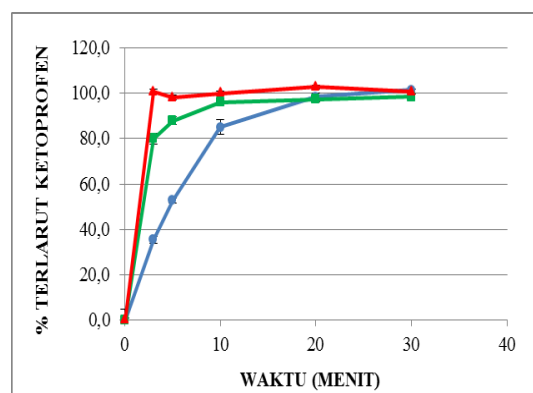
Hasil uji disolusi pada waktu 30 menit dapat dilihat pada Tabel 2. Persen terlarut dari tiap kelompok perlakuan telah memenuhi persyaratan USP 30 NF 25, bahwa dalam waktu 30 menit harus terlarut tidak kurang dari 80%. Selanjutnya dihitung kemiringan pada menit ke-0 sampai ke-3 (slope_{0-3}), dan sudut kemiringan ($\tan^{-1}\alpha$) untuk mengetahui laju disolusi antar kelompok perlakuan dan efisiensi disolusi menit ke-30 (ED_{30}) untuk membandingkan laju disolusi antar kelompok perlakuan.

Tabel 2. Hasil perhitungan persen terlarut ketoprofen dari tiap kelompok perlakuan dalam media larutan dapar fosfat 0,05 M pH 7,4.

Waktu (Menit)	% Terlarut (*)		
	KTP	CF KTP-HP β CD	KI KTP-HP β CD
0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
3	35,5 $\pm$ 0,8	80,0 $\pm$ 4,7	100,7 $\pm$ 1,2
5	52,7 $\pm$ 1,5	87,8 $\pm$ 2,3	98,0 $\pm$ 0,0
10	85,0 $\pm$ 1,0	96,0 $\pm$ 1,7	100,0 $\pm$ 0,0
20	98,3 $\pm$ 3,2	97,3 $\pm$ 0,6	102,7 $\pm$ 1,2
30	101,3 $\pm$ 1,5	98,3 $\pm$ 1,2	100,7 $\pm$ 1,2

* Data merupakan rata-rata dari tiga kali replikasi uji disolusi.

Keterangan: KTP: ketoprofen, CF KTP-HP β CD: campuran fisik ketoprofen-hidroksipropil β siklodekstrin, KI KTP-HP β CD: kompleks inklusi ketoprofen-hidroksipropil β siklodekstrin



Gambar 1. Profil disolusi ketoprofen, campuran fisik ketoprofen-hidroksipropil β -siklodekstrin dan kompleks inklusi ketoprofen-hidroksipropil β -siklodekstrin.

Keterangan.

—●—: KTP (ketoprofen)
 —■—: CF KTP-HP β CD (campuran fisik ketoprofen-hidroksipropil β -siklodekstrin)
 —▲—: KI KTP-HP β CD (kompleks inklusi ketoprofen-hidroksipropil β -siklodekstrin)

Hasil rata-rata slope_{0-3} kompleks inklusi ketoprofen-hidroksipropil β -siklodekstrin adalah (33,5 $\pm$ 0,4) %/menit, lebih besar daripada campuran fisik ketoprofen-hidroksipropil β -siklodekstrin (26,7 $\pm$ 1,6) %/menit, lebih besar daripada ketoprofen (11,8 $\pm$ 0,2) %/menit, sedangkan $\tan^{-1}\alpha$ kompleks inklusi

ketoprofen-hidroksipropil β -siklodekstrin adalah $(88,3 \pm 0,0)^\circ$, lebih besar daripada campuran fisik ketoprofen-hidroksipropil β -siklodekstrin $(87,8 \pm 0,1)^\circ$, lebih besar daripada ketoprofen $(85,2 \pm 0,1)^\circ$. Hasil rata-rata ED_{30} kompleks inklusi ketoprofen-hidroksipropil β -siklodekstrin adalah $(93,3 \pm 0,5)$ lebih besar dari pada campuran fisik ketoprofen-hidroksipropil β -siklodekstrin $(89,7 \pm 0,8)$ lebih besar dari pada ketoprofen $(79,0 \pm 0,5)$. Hasil uji statistik dengan ANOVA satu arah menunjukkan ada perbedaan slope₀₋₃, $\tan^{-1}\alpha$ dan ED_{30} yang bermakna antar kelompok perlakuan.

Tabel 3. Efisiensi disolusi menit ke-30 (ED_{30}) dari tiap kelompok perlakuan dalam media larutan dapar fosfat 0,05 M pH 7,4.

Replikasi	ED_{30} (%)		
	KTP	CF KTP-HP β CD	KI KTP-HP β CD
1	79,2	90,2	93,7
2	79,3	88,8	93,6
3	78,4	90,2	92,7
Rata-rata	$79,0 \pm 0,5$	$89,7 \pm 0,8$	$93,3 \pm 0,5$

Peningkatan laju disolusi juga ditunjukkan oleh campuran fisik selain dari kompleks inklusi ketoprofen-hidroksipropil β -siklodekstrin.

Berdasarkan persamaan Noyes-Whitney dinyatakan bahwa laju disolusi obat akan meningkat sebanding dengan meningkatnya kelarutan jenuh dari suatu obat. Kelarutan jenuh dari obat merupakan faktor utama dari rumus Noyes-Whitney (Lund, 1994; Martin, 2006).

Kesimpulan. Kelarutan dan laju disolusi kompleks inklusi ketoprofen-hidroksipropil β -siklodekstrin yang dibuat dengan metode kopresipitasi lebih besar dibandingkan ketoprofen dan campuran fisik ketoprofen-hidroksipropil β -siklodekstrin.

DAFTAR PUSTAKA

- Bekers O, Uijtendaal EV, Beijnen DA, Bult A, Underberg WJM, 1991. Cyclodextrin in the Pharmaceutical Field. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Vol. 17 No.22, p.1503-1548.
- Challa R, Ahuja A, Ali J, Khar RK, 2005. Cyclodextrins in Drug Delivery : An Updated Review, *AAPS Pharmaceutical Science Technology*, Vol.6 No.2, p.329-357.
- Hladon T, Pawlaczyk J, Szafran B, 1999. Stability of Mefenamic Acid in The Inclusion Complex with β -cyclodextrin in The Solid Phase, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, Vol.35, p.497-506.
- Loftsson T, Duchêne D, 2007. Cyclodextrins and Their Pharmaceutical Applications, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 329, p.1-11.
- Loftsson T, Brewster ME, 1996. Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. 1. Drug Solubilization and Stabilisation, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol.85, No.10, p.1017-1025.
- Loftsson T, 2003. Cyclodextrins and Biopharmaceutics Classification System of Drugs, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, Vol.44, p.63-67.
- Loftsson T, Jarho P, Masson M, Jarvinen T, 2005. Cyclodextrin in Drug Delivery, *Expert Opinion Drug Delivery*, Vol.2, p.335-351.
- Shohin IE, Kulinich II, Ramenskaya GV, Vasilenko GF, 2011. Evaluation of In Vitro Equivalence for Drugs Containing BCS Class II Compound Ketoprofen, *Dissolution Technologies*, p.26-29.
- Sweetman SC, 2009. *Martindale The Complete Drug Reference*, 36th Ed., London : The Pharmaceutical Press, p.73
- Shargel L, Yu ABC, 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Diterjemahkan oleh Fasich, Surabaya : Airlangga University Press, hal. 86-87.