

## KARAKTERISASI KOMPLEKS INKLUSI KETOKONAZOL- $\beta$ -SIKLODEKSTRIN MENGGUNAKAN METODE *CO-GRINDING* BERDASARKAN VARIASI MOL

Yeni Novita Sari<sup>2)</sup>, Syofyan<sup>1)</sup>, Yella Matagi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Andalas (UNAND), Padang

<sup>2)</sup>Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM), Padang

### ABSTRACT

The research about characterization inclusion complex of ketoconazole- $\beta$ -cyclodextrin with co-grinding method, with variations 1:1, 1:2,5 and 1:3 has been done. The formed inclusion complexes characterized by x-ray diffraction, IR spectrophotometer, scanning electron microscope and dissolution test. Dissolution test done based on Indonesian Pharmacopeia V Edition using apparatus type 2. The result of research showed that x-ray diffractogram was decreased the peak intensity and change crystalline form to amorphous form, while from IR spectrophotometer was a bit stretch compare with pure ketoconazole which indicate the formation of complex. Based on the results, concluded that the form of inclusion complex can increased dissolution rate from ketoconazole.

**Keywords :** Ketoconazole,  $\beta$ -cyclodextrin, Co-grinding

### ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang karakterisasi kompleks inklusi ketokonazol- $\beta$ -siklodekstrin dengan metode *co-grinding* dengan variasi mol 1:1, 1:2,5 dan 1:3 molar. Kompleks inklusi yang terbentuk dikarakterisasi dengan difraksi sinar-X, spektrofotometer IR, *scanning electron microscope* dan uji disolusi. Pengujian disolusi dilakukan berdasarkan Farmakope Indonesia Edisi V menggunakan aparatus tipe 2. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari difraktogram sinar-X mengalami penurunan intensitas puncak dan perubahan bentuk kristalin menjadi bentuk amorf sedangkan dari spektrofotometer IR mengalami sedikit peregangan dibandingkan dengan ketokonazol murni yang menunjukkan terbentuknya kompleks. Dari hasil tersebut, disimpulkan bahwa kompleks inklusi yang terbentuk dapat meningkatkan laju disolusi dari ketokonazol.

**Kata kunci :** Ketokonazol,  $\beta$ -siklodekstrin, *co-grinding*.

### PENDAHULUAN

Perbedaan ketersediaan hayati dari suatu produk sediaan obat yang terapeutiknya sama antara lain disebabkan oleh perbedaan rancangan bentuk sediaan (Ansel, 2008). Suatu bahan obat yang diberikan dengan cara apa pun harus memiliki daya larut dalam air untuk kemanjuran terapeutiknya. Senyawa-senyawa yang relatif tidak dapat dilarutkan mungkin memperlihatkan absorpsi yang tidak sempurna atau tidak menentu, Sehingga menghasilkan respon terapeutik yang minimum. Daya larut dalam air dapat ditingkatkan dengan senyawa-senyawa lain seperti garam dan ester dengan teknik

mikronisasi obat atau kompleksasi (Lachman *et al.*, 1989).

Salah satu senyawa obat yang memiliki kelarutan rendah didalam air adalah ketokonazol. Ketokonazol merupakan obat dengan golongan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II, yaitu memiliki permeabilitas membran yang tinggi tetapi kelarutan dalam media air yangrendahuntuk seluruh dosis yang akan dilarutkan dalam cairan gastrointestinal dalam kondisi normal. Ketokonazolbekerja spesifik terhadap sel fungi dengan menghambat enzim sitokrom P450 yang terlibat dalam jalur biosintesis sterol dan akan mengubah lanasterol

menjadi ergosterol pada membran sel fungi (Najmuddin,*et al.*, 2010).

Salah satu senyawa yang sering digunakan sebagai pembentuk kompleks inklusi adalah siklodekstrin. Siklodekstrin berbentuk *coneshaped* (kerucut) dengan bagian luar rongganya bersifat hidrofilik dan bagian dalam rongganya bersifat hidrofobik (Setyawan dan Isadiartuti, 2009).

Salah satu metode sederhana yang baru-baru ini dikembangkan untuk meningkatkan laju disolusi dan ketersediaan hayati obat-obat yang sukar larut adalah metode penggilingan (*co-grinding*) dengan polimer yang mudah larut dalam air seperti siklodekstrin (Chono,*et al.*, 2008; Bazegar,*et al.*, 2007).

Sehingga mengakibatkan terjadinya polimorfisme senyawa dari bentuk kristal menjadi bentuk amorf. Energi yang dibutuhkan untuk suatu molekul obat dalam bentuk kristal lebih besar dari pada dalam bentuk amorf sehingga perubahan bentuk ini dimanfaatkan untuk meningkatkan laju disolusi dan kelarutan suatu senyawa obat yang sukar larut dalam air (Lachman *et al.*, 1989).

Pada penelitian sebelumnya telah dikembangkan beberapa metode yaitu dispersi padat dengan polimer mannitol, PEG, PVP dan  $\beta$ -siklodekstrin menggunakan metode *solvent evaporation*, *Melt solvent* dan *kneding* (Najmuddin *et al.*, 2010). Peneliti lain juga telah melakukan penelitian tentang metode kompleks inklusi dengan polimer  $\beta$ -siklodekstrin menggunakan metode penguapan pelarut berdasarkan variasi mol 1:1, 1:2,5 dan 1:5, terjadinya penurunan persentase disolusi pada perbandingan 1:2,5 (Balata *et al.*, 2009). Oleh sebab itu, peneliti memilih metode penggilingan (*Co-grinding*) dengan variasi mol 1:1, 1:2,5 dan 1:3 sebagai pengembangan metode lain untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi.

## METODE PENELITIAN

### Alat dan bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain peralatan gelas standar laboratorium, timbangan analitik (Precisa), alat penggilingan bola/*ball milling apparatus* (Pascall L9FS), desikator, spektrofotometer FT-IR (Thermo Scientific), alat difraksi sinar-X serbuk (X'Pert Pro Panalytical), spektrofotometer UV-VIS (Shimadzu-UVmini-1240), *Scanning Electron Microscopy* atau SEM (Hitachi), alat ukur kecepatan disolusi (Copley).

Sedangkan bahan yang digunakan adalah Ketokonazol (Kimia Farma),  $\beta$ -siklodekstrin (PT. Sigma Husada), Asam Klorida 12N (Merck), metano (PT.Brataco), Aqua destilata (PT. Brataco)

### Pembuatan campuran fisik ketokonazol- $\beta$ -siklodekstrin

Campuran fisik ketokonazol- $\beta$ -siklodekstrin dibuat dengan perbandingan mol 1:1, 1:2,5, 1:3 (Balata, *et al.*, 2010), bahan dihaluskan dengan digerus secara terpisah terlebih dahulu, lalu dicampur dan dihomogenkan selama 30 menit dalam lumping dan mortir. Campuran fisik yang terbentuk disimpan dalam desikator sebelum digunakan.

### Pembuatan Kompleks Inklusi ketokonazol- $\beta$ -Siklodekstrin dengan Metode *co-grinding*

Ketokonazol- $\beta$ -siklodekstrin dicampur dengan perbandingan molar 1:1, 1:2,5, 1:3 (Balata, *et al.*, 2010), Campuran ini kemudian digiling menggunakan alat *ball mill* dengan kecepatan 100 rpm per menit. Kemudian zat yang menempel pada dinding *ball mill* dan bola-bola penggiling dibersihkan setiap 60 menit sehingga didapat kompleks inklusi ketokonazol- $\beta$ -siklodekstrin. Kompleks inklusi yang terbentuk disimpan dalam desikator sebelum digunakan.

### **Penetapan Kadar ketokonazol dalam Kompleks Inklusi ketokonazol- $\beta$ -Siklodekstrin**

*Penentuan panjang gelombang serapan maksimum ketokonazol (Najmuddin, et al., 2010).*

Ketokonazol ditimbang sebanyak 10 mg dilarutkan dengan 100 mL metanol (100  $\mu\text{g/mL}$ ) lalu dikocok hingga homogen. Pipet 1 mL tambahkan metanol ad 10 mL (10  $\mu\text{g/mL}$ ) diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200 nm-400 nm. Kemudian didapat panjang gelombang maksimum ketokonazol 221,5 nm.

*Penentuan kurva kalibrasi ketokonazol*

Penetapan kurva kalibrasi ketokonazol dalam metanol dibuat dengan mengukur serapan larutan dengan konsentrasi 6  $\mu\text{g/mL}$ , 7  $\mu\text{g/mL}$ , 8  $\mu\text{g/mL}$ , 9  $\mu\text{g/mL}$  dan 10  $\mu\text{g/mL}$  pada panjang gelombang maksimumnya 221,5 nm. Masing-masing konsentrasi larutan yang akan diukur dipipet sebanyak 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 dan 1 mL dari konsentrasi 100  $\mu\text{g/mL}$  yang diambil dari larutan diatas kemudian dicukupkan dengan methanol sampai 10 mL pada labu ukur. Absorbansi yang diperoleh dari pengukuran konsentrasi di atas dicatat dan hitung nilai dari persamaan garis  $y = a + bx$  serta nilai r.

*Penetapan kadar ketokonazol dalam sampel (Najmuddin, et al., 2010)*

Sampel ditimbang setara 10 mg ketokonazol, dilarutkan dalam metanol sampai 100 mL, kocok homogen. Pipet larutan sebanyak 0,7 mL tambahkan metanol ad 10 mL (7  $\mu\text{g/mL}$ ) kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 221,5 nm

### **Penentuan Karakterisasi Kompleks Inklusi**

a. Analisis serbuk Difraksi Sinar-X (XRPD) (Balata, et al., 2010)

Analisis difraksi sinar-X sampel direkam dengan sebuah alat yaitu difraktometer dengan radiasi  $\text{CuK}\alpha$ , analisis dilakukan pada rentang  $2\theta$  0-8 $^\circ$  C.

b. Analisis Spektroskopi Infra Merah (FT-IR) (Najmuddin, et al., 2010)

Pembuatan spektrum infra merah serbuk ketokonazol- $\beta$ -Siklodekstrin dilakukan dengan cara mencampurkan sampel dengan KBr (1:100) pada pelet KBr yang dikempa dengan tekanan tinggi (penekan hidrolik) kemudian di analisis dengan FT-IR spektrofotometer.

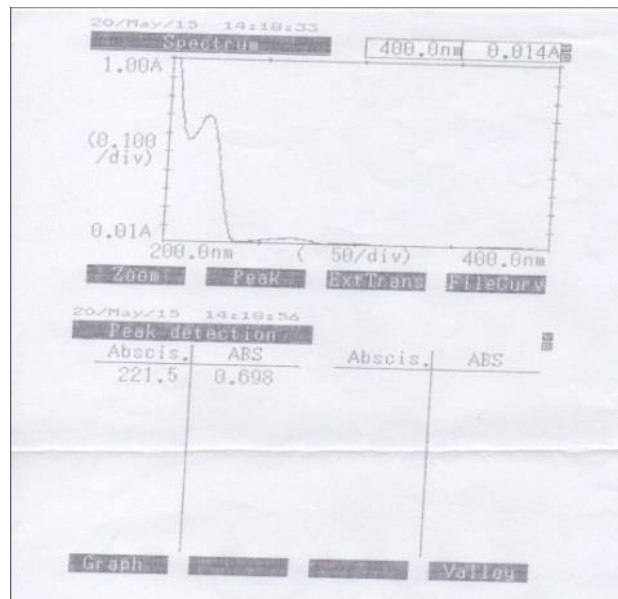
c. *Scanning Electron Microscope* (SEM) (Reimer, 1998).

Tujuan dari penggunaan Scanning Electron Microscope adalah untuk memperoleh karakterisasi topografi far masimelalui penggunaan mikroskopelektron. Wadah alumunium yang digunakan untuk SEM pertama kalidilapisi dengancat logam, kemudian dibilas dengan etanol dan dilapisi dengan lapisantipis perekat. Sampel kemudian ditabur diatas wadah kemudian dilapisi dengan selapis tipis logam mulia atau emas. Analisis dilakukan terhadap ketokonazol murni,  $\beta$ -siklodekstrin, campuran fisik dan kompleks inklusi ketokonazol- $\beta$ -siklodekstrin.

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

a. Penentuan panjang gelombang ( $\lambda$ ) analisis

Hasil penentuan panjang gelombang maksimum ketokonazol dalam Metanol diperoleh oleh gelombang maksimum ketokonazol 221,5 nm.

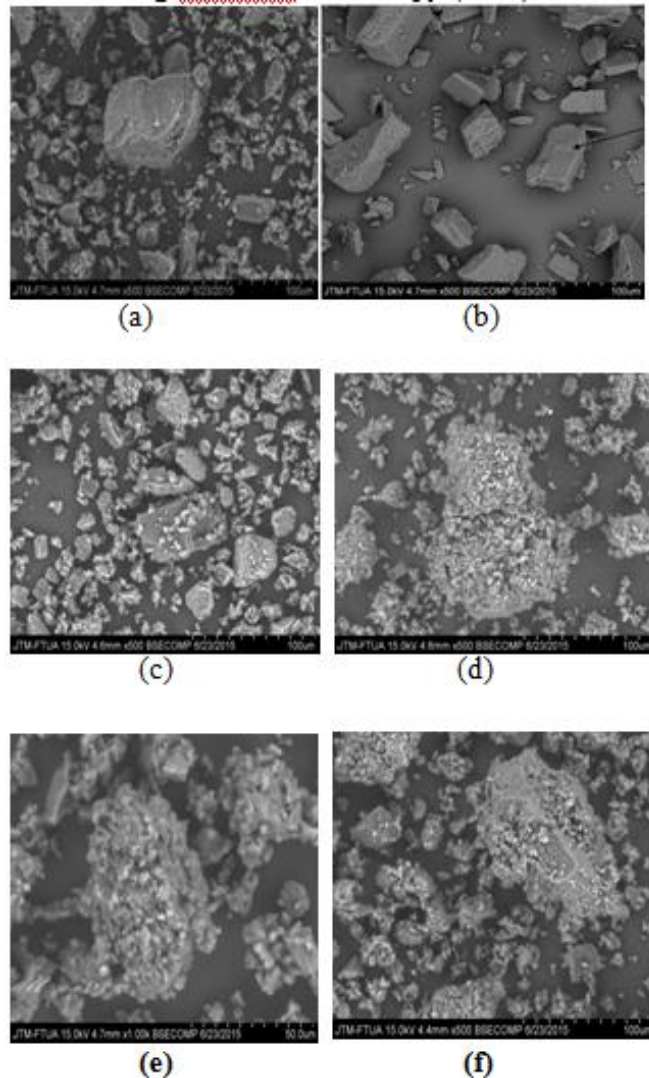


**Gambar 1.** Panjang gelombang ( $\lambda$ )<sub>analisis</sub> dalam metanol 221,5 nm.

Pembuatan kurva kalibrasi ketokonazol dalam Metanol diperoleh persamaan garis  $y = 0,11186x - 0,497$  dengan nilai koefisien regresi 0,9986. Hasil uji penetapan kembali memberikan hasil 101,10% untuk kompleks inklusi dan

100,97% untuk campuran fisik, yang artinya keduanya memenuhi syarat yang tertera diantara 98,0% sampai 102,0% (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

b. Scanning Electrone Microscopy (SEM)



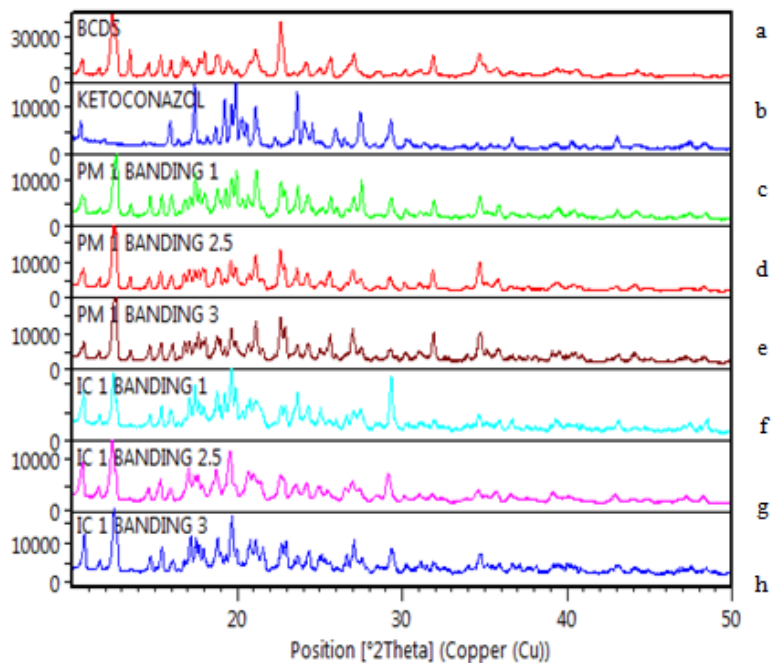
**Gambar 2.** Analisis mikroskopik dengan *Scanning Electron Microscopy* kompleks inklusi metode penggilingan dengan waktu 1 jam dan campuran fisik.

- Ket :** (a) Ketokonazol  
(b)  $\beta$ -siklodekstrin  
(c) Campuran fisik perbesaran 500x  
(d) Kompleks Inklusi 1:1 500x  
(e) Kompleks Inklusi 1:2,5 1000x  
(f) Kompleks Inklusi 1:3 500x

Padatan hasil penggilingan menunjukkan ukuran partikel yang berbeda setelah penggilingan. Kompleks Inklusi hasil penggilingan memiliki bentuk yang

tidak teratur. Sedangkan pada campuran fisik, masih terlihat kristal ketokonazol dan  $\beta$ -siklodekstrin yang belum membentuk kompleks Inklusi.

c. Analisis pola Difraksi Sinar X (XRD)



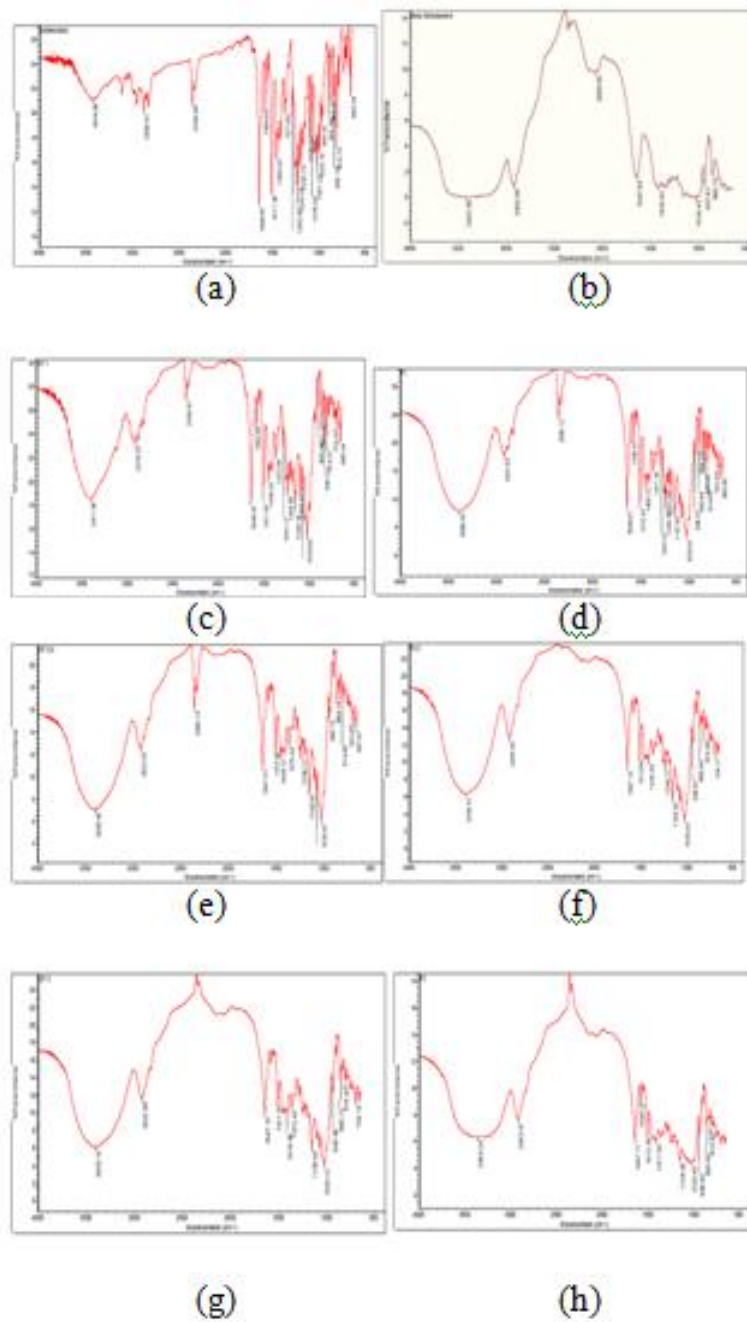
**Gambar 3.** Difraktogram sinar-X gabungan  $\beta$ -siklodekstrin ketokonazol kompleks inklusi dan campuran fisik.

- Ket:**
- a. Beta SikloDekstrin
  - b. Ketokonazol
  - c. Campuran Fisik Perbandingan 1:1 mol
  - d. Campuran Fisik Perbandingan 1:2,5 mol
  - e. Campuran Fisik Perbandingan 1:1 mol
  - f. Kompleks Inklusi Perbandingan 1:1 mol
  - g. Kompleks Inklusi Perbandingan 1:2,5 mol
  - h. Kompleks Inklusi Perbandingan 1:3 mol

Jika terbentuk fase kristalin baru dari hasil interaksi kedua komponen, maka akan teramati secara nyata dari difragtogram sinar-X yang berbeda dari campuran fisika kedua komponen (Sahoo, *et al.*, 2011). Gambar 3, difraksi sinar-X terjadi penurunan intensitas puncak dan

serbuk menjadi lebih amorf jika dibandingkan dengan ketokonazol murni sebanding dengan banyaknya polimer yang dipakai. Ini mengindikasikan terjadinya interaksi fisika antara Ketokonazol- $\beta$ -siklodekstrin dan mengakibatkan terbentuknya kompleks.

d. Spektrofotometer IR



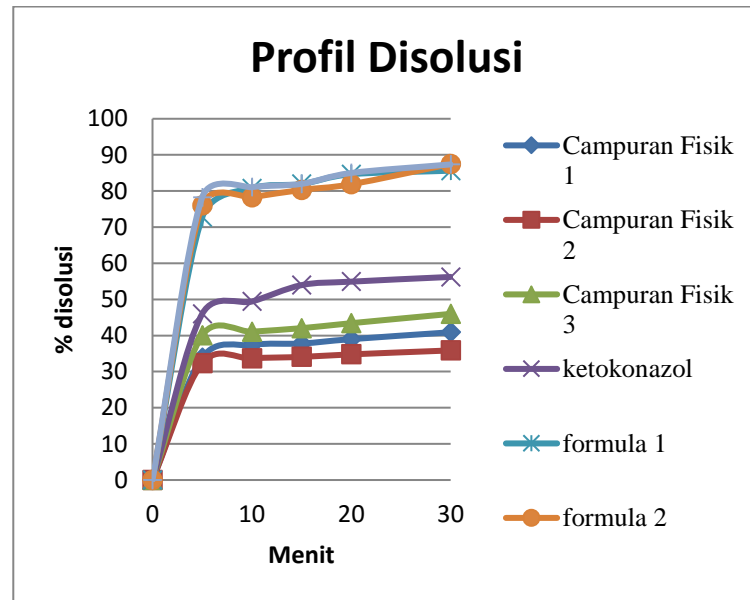
**Gambar 4.** Analisis dengan menggunakan spektroskopi FT-IR

- Ket :** (a) FT-IR Ketokonazol  
(b) FT-IR β-siklodekstrin  
(c) campuran fisik 1:1 mol  
(d) Kompleks inklusi 1:1 mol  
(e) campuran fisik 1:2,5 mol  
(f) kompleks inklusi 1:2,5 mol  
(g) campuran fisik 1:3 mol  
(h) kompleks inklusi 1:3.

Pada spektrum infra merah kompleks inklusi hanya terjadi perubahan bilangan pada karbonil yang berbeda. Indikasi ini menunjukkan bahwa pada

kompleks inklusi ketokonazol- $\beta$ -siklodekstrin tidak terjadi reaksi kimia, karena tidak ada terbentuk gugus yang baru.

e. Disolusi



**Gambar 5.** Kurva profil disolusi ketokonazol, campuran fisik dan kompleks Inklusi dalam larutan HCl 0,1 N

Dari hasil disolusi menunjukkan ketokonazol murni menunjukkan laju disolusi yang paling lambat dibandingkan dengan kompleks inklusi. Pada campuran fisika ketokonazol- $\beta$ -siklodekstrin memiliki laju disolusi yang lebih lambat dibandingkan dengan kompleks inklusi. Dan antara kompleks inklusi 1:1, 1:2,5 dan 1:3 yang memiliki laju disolusi paling tinggi adalah kompleks inklusi dengan perbandingan 1:2,5. Dimana pada ketokonazol tunggal pada menit ke-30 hanya terdisolusi 50,0608%, campuran fisik 1:3 adalah 45,9896%, sedangkan setelah dibentuk kompleks inklusi dengan perbandingan 1:3 pada menit ke-30 sudah terdisolusi sampai 87,3597%.

Peningkatan laju disolusi tersebut disebabkan senyawa obat terkompleks dalam suatu matriks yang berbentuk rongga dimana bagian dalam rongga

bersifat hidrofobik dan bagian luar  $\beta$ -siklodekstrin bersifat hidrofilik. Peningkatan kecepatan disolusi kompleks inklusi ini dapat disebabkan oleh adanya penurunan kristalinitas kompleks tersebut dari bentuk kristal menjadi bentuk amorf. Dengan menambahkan senyawa pengompleks zat yang memiliki kelarutan dan laju disolusi yang rendah dapat ditingkatkan kecepatan absorpsi dan ketersediaan hayati (Loftsson dan Brewster, 1996).

**KESIMPULAN**

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat diambil kesimpulan :

1. Ketokonazol- $\beta$ -siklodekstrin dapat dibuat dengan metode *co-grinding* terlihat dari hasil karakterisasi kompleks inklusi menggunakan FT-IR yang menunjukkan peregangan dan



pergeseran yang hamper sama dengan ketokonazol murni sedangkan pada difraksi sinar-X terjadi penurunan intensitas puncak dan serbuk menjadi lebih amorf jika dibandingkan dengan ketokonazol murni. Pada SEM terlihat bahwa serbuk hasil kompleks inklusi menghasilkan senyawa yang lebih amorf karena bentuknya tidak beraturan dan tidak dapat dibedakan.

2. Perbandingan mol pada pembentukan kompleks inklusi yang dibuat dengan metode penggilingan dapat meningkatkan laju disolusi ketokonazol murni. Persentase efisiensi disolusi yang paling tinggi adalah pada kompleks inklusi dengan perbandingan 1:3 mol.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H. C. (2008). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi (Edisi IV)*. diterjemahkan oleh Ibrahim, F. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Balata, G., Mahdi, M., and Bakera, R, A. (2010). Improvement of Solubility and Dissolution Properties of Ketoconazole by Solid Dispersions and Inclusion Complexes. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2010. 5(1): 1-12.
- Bazegar, M., Valizadeh, H., and Adibkia, K. (2007). Enhancing Dissolution Rate of Carbamazepine via Co-grinding with Crosspovidone and Hydroxypropylmethylcellulose, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 6(3): 159-165.
- Chono, S., Takeda, E., Sekis, T., and Mariimoto, K. (2008). Enhancement of the Dissolution Rate and Gastrointestinal Absorption of Pralukast as a Model Poorly Water Soluble Drug by Grinding with Gelatin, *International Journal of Pharmaceutics*. 34(7): 71-78.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Farmakope Indonesia (Edisi V)*. Jakarta : Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., dan Kanig, J. L. (1989). *Teori dan Praktek Farmasi Industri I (edisi III)*, diterjemahkan oleh Suyatmi, S. Jakarta : Universitas Indonesia.
- Loftsson, T., and Brewster, M. E. (1996). Pharmaceutical applications of  $\beta$ -Cyclodextrin drug solubilization and stabilization. *J. Pharm. Sci.* 85(10): 1017-1024.
- Najmuddin, M., Khan, T., Mohsin, A.A., Shellar .S., and Patel, V. (2010). Enhancement of Dissolution Rate of Ketoconazole by Solid Dispersion Technique. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2(3): 132-136.
- Reimer, L. (1998). *Scanning electron microscopy : Physics of Image Formation and Microanalysis (Edisi 2)*. London : Springer.
- Sahoo, S., Chakraborti, C K., Misshra, S. C., Nanda, U. N., Naik. S. (2011) FTIR and XRD Investigation of some Fluoroquinolones. *Int J Pharm Sci*. 15(1): 165-170.
- Setyawan, D., dan Isadiartuti, D. (2009). Karakterisasi Kompleks Inklusi Asam Mefenamat- $\beta$ -Siklodekstrin yang Dibuat dengan Metoda Freeze Drying. *Jur. Kefarmasian Indo*. 1(1): 1-9