

Pengaruh konsentrasi PEG 4000 terhadap laju disolusi ketoprofen dalam sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000

Influence of PEG 4000 concentration dissolution rate of ketoprofen in solid dispersion system of ketoprofen-PEG 4000

Fikri Alatas¹⁾, Sundani Nurono S²⁾ dan Sukmadjaja Asyarie²⁾

¹⁾ Jurusan Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani

²⁾ Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung

Abstrak

Pengaruh konsentrasi PEG 4000 terhadap laju disolusi ketoprofen telah diteliti dalam sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000. Sistem dispersi padat dibuat dengan metode peleburan dalam berbagai perbandingan berat ketoprofen-PEG 4000, yaitu 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, dan 1:4. Uji Laju disolusi dilakukan terhadap dispersi padat tersebut dengan menggunakan metode dayung dalam medium disolusi 900 mL larutan dapar asam hidroklorida pH 1,2 suhu $37^{\circ}\pm0,5^{\circ}\text{C}$ dan kecepatan 50 putaran per menit. Laju disolusi ketoprofen meningkat sebanding dengan banyaknya PEG 4000 dalam sistem dispersi padat tersebut. Penambahan natrium lauril sulfat ke dalam sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000, meningkatkan laju disolusi ketoprofen.

Kata kunci : dispersi padat, ketoprofen, PEG 4000, natrium lauril sulfat,

Abstract

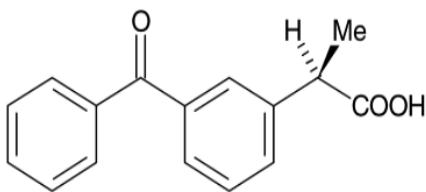
Influence of PEG 4000 concentration dissolution rate of ketoprofen was studied in solid dispersion system of ketoprofen-PEG 4000. Solid dispersion system was prepared by melting method with various weight ratio of ketoprofen-PEG 4000, i.e. 2:1, 1:1, 1:3, and 1:4. The dissolution test was carried out using the paddle method at temperature of $37^{\circ}\pm0,5^{\circ}\text{C}$ and 50 rotations per minute (rpm) in 900 mL of hydrochloric acid buffer solution at pH 1.2. The dissolution rate of ketoprofen improved by increasing PEG 4000 concentration. Incorporation of sodium lauryl sulfate into solid dispersion system of ketoprofen-PEG 4000 enhanced the dissolution rate of ketoprofen.

Key words : solid dispersion, ketoprofen, PEG 4000, sodium lauryl sulfate

Pendahuluan

Laju disolusi atau kecepatan molarat obat-obat yang relatif tidak larut dalam air telah lama menjadi masalah pada industri farmasi. Obat-obat tersebut umumnya mengalami proses disolusi yang lambat demikian pula laju absorpsinya. Dalam hal ini partikel obat terlarut akan diabsorpsi pada laju rendah atau bahkan tidak diabsorpsi seluruhnya. Dengan demikian absorpsi obat tersebut menjadi tidak sempurna (Abdou, 1989).

Ketoprofen atau asam 2-(3-benzoilfenil) propionat merupakan suatu obat anti inflamasi nonsteroid yang digunakan secara luas untuk mengurangi nyeri, dan inflamasi yang disebabkan oleh beberapa kondisi seperti, osteoarthritis dan rheumatoid arthritis. Ketoprofen praktis tidak larut dalam air (Parfitt, 1999). Kecepatan disolusi dan ketersediaan hayatinya rendah. Berbagai upaya untuk meningkatkan ketersediaan hayati ketoprofen pada pemberian oral telah banyak dilakukan dalam bentuk dispersi padat.



Gambar 1. Struktur kimia ketoprofen

Teknik dispersi padat pertama kali diperkenalkan oleh Sekiguchi dan Obi pada tahun 1961 dengan tujuan untuk memperkecil ukuran partikel, meningkatkan laju disolusi dan absorpsi obat yang tidak larut dalam air. Pada tahun 1965, konsep tersebut dikembangkan Tachibana dan Nakamura dengan menggunakan polivinilpirolidon (PVP) sebagai pembawa dan dispersi dibuat melalui metode pelarutan (Leuner and Dressman, 2000; Serajuddin, 1999).

Salah satu polimer yang umum digunakan pada pembuatan dispersi padat adalah polietilen glikol (PEG). Polietenglikol (PEG) disebut juga makrogol, merupakan polimer sintetik dari oksietilen dengan rumus struktur $H(OCH_2CH_2)_nOH$, dimana n adalah jumlah rata-rata gugus oksietilen. PEG umumnya memiliki bobot molekul antara 200–300000. Penamaan PEG umumnya ditentukan dengan bilangan yang menunjukkan bobot molekul rata-rata. Konsistensinya sangat dipengaruhi oleh bobot molekul. PEG dengan bobot molekul 200-600 (PEG 200-600) berbentuk cair, PEG 1500 semi padat, dan PEG 3000-20000 atau lebih berupa padatan semi kristalin, dan PEG dengan bobot molekul lebih besar dari 100000 berbentuk seperti resin pada suhu kamar. Umumnya PEG dengan bobot molekul 1500-20000 yang digunakan untuk pembuatan dispersi padat (Leuner and Dressman, 2000; Weller, 2003). Polimer ini mudah larut dalam berbagai pelarut, titik leleh dan toksitasnya rendah, berada dalam bentuk semi kristalin (Craig, 1990). Kebanyakan PEG yang digunakan memiliki bobot molekul antara 4000 dan 20000, khususnya PEG 4000 dan 6000. Proses pembuatan dispersi padat dengan PEG 4000, umumnya menggunakan metode peleburan, karena lebih mudah dan murah (Leuner and Dressman, 2000).

Disolusi sistem dispersi padat dengan obat hidrofobik dapat ditingkatkan dengan meningkatkan kelarutan obat dalam pembawa. Dalam hal ini, penambahan surfaktan dapat meningkatkan laju disolusi obat yang sukar larut dalam air (Wulff *et al*, 1996). Salah satu surfaktan yang biasa digunakan dalam sistem dispersi padat adalah natrium lauril sulfat.

Tujuan penelitian ini adalah mempelajari pengaruh konsentrasi PEG 4000 dalam sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000 terhadap laju disolusi ketoprofen dan pengaruh penambahan surfaktan natrium lauril sulfat ke dalam sistem dispersi padat terhadap peningkatan laju disolusi.

Metodologi

Bahan

Ketoprofen (Yuhan-Korea), PEG 4000 (E-Merck), kalium klorida (E-Merck), asam hidroklorida (E-Merck), silika gel.

Alat

Desikator, timbangan analitik (Sartorius AG204), Spektrofotometer ultra lembayung (Beckman DU-7500i), Difraktometer (Rigaku Miniflex), *Dissolution Tester* (Erweka DT6).

Jalan penelitian

Pembuatan dispersi padat ketoprofen-PEG 4000

Dispersi padat ketoprofen-PEG 4000 dibuat dengan metode peleburan dalam perbandingan berat ketoprofen dan PEG 4000, yaitu 2:1; 1:1; 1:2; 1:3; dan 1:4. Ditimbang masing-masing zat sesuai perbandingan kemudian dicampur dan dilebur di atas penangas air sambil diaduk hingga keduanya melebur. Kemudian leburan dibekukan pada suhu kamar dan disimpan dalam desikator berisi silika gel selama 21 hari. Setelah seluruh leburan membeku, selanjutnya diserbukkan dan diayak dengan ayakan mesh 60 (250 µm). Kemudian dilakukan uji perolehan kembali dan laju disolusi serbuk masing-masing campuran. Pembuatan dispersi padat dengan penambahan surfaktan natrium lauril sulfat sebanyak 2 % dilakukan pada komposisi dengan laju disolusi paling baik.

Uji perolehan kembali dispersi padat ketoprofen-PEG 4000

Uji perolehan kembali dilakukan dengan menetapkan kadar cuplikan masing-masing dispersi padat ketoprofen-PEG 4000 secara spektrofotometri ultra lembayung. Cuplikan ditimbang setara dengan 100,0 mg ketoprofen. Kemudian dilarutkan

dalam 100,0 mL larutan natrium hidroksida 0,1 N. Sebanyak 5,0 mL dipipet larutan kemudian diencerkan dengan larutan natrium hidroksida 0,1 N hingga 50,0 mL. Sebanyak 2,0 mL larutan diencerkan dengan pelarut yang sama hingga 25,0 mL. Kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang serapan maksimum 260 nm dengan persamaan kurva kalibrasi $A = 0,0639c + 0,0111$ koefisien korelasi (r) = 0,9992 dan rentang linieritas 4-16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ menggunakan larutan natrium hidroksida 0,1 N sebagai blanko. Masing-masing cuplikan diuji sebanyak tiga kali.

Uji laju disolusi dispersi padat dispersi padat ketoprofen-PEG 4000

Uji disolusi dilakukan terhadap bahan baku ketoprofen, campuran fisik ketoprofen-PEG 4000 dengan atau tanpa penambahan natrium lauril sulfat, dispersi padat ketoprofen-PEG 4000, dan ketoprofen-PEG 4000-natrium lauril sulfat. Uji disolusi juga dilakukan terhadap Uji laju disolusi menggunakan alat berupa dayung dalam media disolusi dapar asam hidroklorida pH 1,2 di suhu $37^\circ \pm 0,5^\circ$ dan kecepatan 50 putaran per menit. Serbuk ditimbang seksama setara dengan 100 mg ketoprofen, kemudian dimasukkan ke dalam wadah yang berisi 900 mL larutan dapar asam hidroklorida pH 1,2. Cuplikan diambil setelah 5; 10; 15; 20; 30; 40; 50; 60; 70; 80; dan 90 menit masing-masing sebanyak 10,0 mL dan segera diganti dengan 10,0 mL media disolusi bersuhu sama. Cuplikan diukur serapannya secara spektrofotometri ultra lembayung pada panjang gelombang serapan maksimum 260 nm dengan persamaan kurva kalibrasi $A = 0,0568c + 0,0273$, koefisien korelasi (r) = 0,9994, dan rentang linieritas 4-16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dengan menggunakan larutan dapar asam hidroklorida pH 1,2 sebagai blanko.

Penentuan karakteristik dispersi padat dengan difraksi sinar-X

Dispersi padat dan campuran fisik ketoprofen-PEG 4000 dengan atau tanpa penambahan natrium lauril sulfat dikarakterisasi secara difraksi sinar-X serbuk menggunakan difraktometer Rigaku Miniflex sumber Cu K α , tegangan 30 kV, arus 15 mA dan kecepatan $2^\circ/\text{menit}$.

Hasil Dan Pembahasan

Sistem dispersi padat dapat mengubah obat dari semula bentuk kristalin menjadi amorf atau parsial kristalin dengan cara meleburkan atau melarutkannya bersama pembawa hidrofilik. Sistem dispersi padat dengan PEG menginformasikan tentang perubahan obat dari bentuk kristal menjadi sebagian amorf atau

sebagian kristal dengan membentuk eutektik atau monotektik (Craig, 2002). Sedangkan ketoprofen merupakan suatu anti inflamasi nonsteroid (AINS) berbentuk kristal dan sedikit larut dalam air.

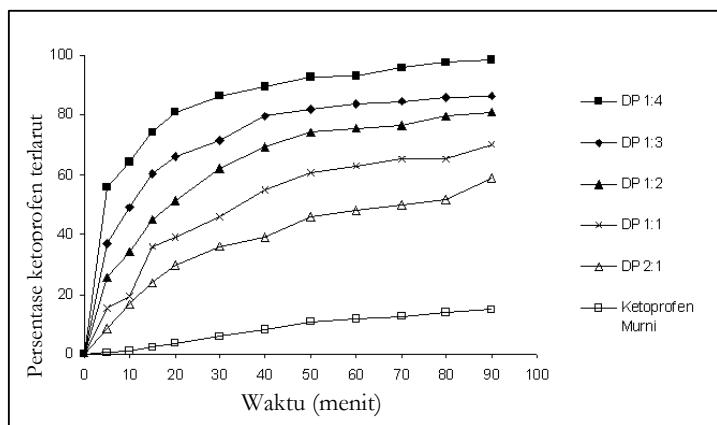
Untuk mempelajari pengaruh komposisi dispersi padat ketoprofen-PEG 4000 terhadap laju disolusi ketoprofen digunakan medium disolusi dapar asam hidroklorida pH 1,2. Pengaruh ionisasi ketoprofen dapat berkurang dalam medium ini. Penetapan kadar ketoprofen terlarut dilakukan secara spektrofotometri ultra lembayung pada panjang gelombang 260 nm. Adanya PEG 4000 tidak mengganggu puncak serapan ketoprofen. Tabel I menunjukkan perolehan kembali ketoprofen pada seluruh komposisi sistem dispersi padat. Hasilnya cukup baik, yaitu antara 99,24-100,98 %, sehingga dapat dilanjutkan dengan uji laju disolusi.

Tabel I. Data perolehan kembali ketoprofen dalam dispersi padat ketoprofen-PEG 4000

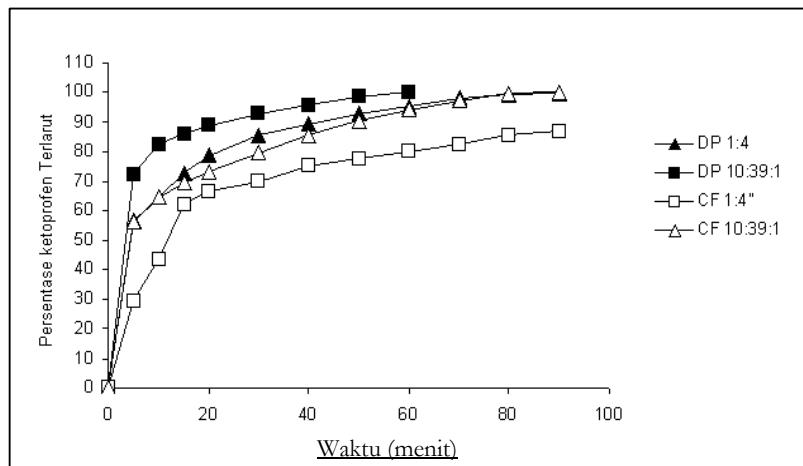
No.	Komposisi ketoprofen : PEG 4000	Perolehan kembali ^a (%)
1	2:1	99,24±0,56
2	1:1	100,91±0,45
3	1:2	100,98±0,30
4	1:3	100,79±0,49
5	1:4	99,63±0,49

Keterangan : ^a= Rerata ± simpangan baku, n = 3

Gambar 2 menunjukkan, bahwa seluruh sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000, yaitu komposisi 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, dan 1:4 memiliki laju disolusi yang lebih baik daripada ketoprofen murni ($P < 0,05$). Peningkatan laju disolusi bahan obat dalam sistem dispersi padat disebabkan pengecilan ukuran partikel, sehingga luas permukaan kontak obat dengan medium disolusi lebih besar, efek pembasahan yang dapat mencegah agregasi partikel-partikel obat, dan meningkatnya kelarutan jenuh obat. Sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000 dengan perbandingan berat 1:4 memiliki laju disolusi paling baik. Persentase ketoprofen terlarut selama 5 menit (DP_5) dan DP_{90} pada dispersi padat ketoprofen 1:4 berturut-turut 56,1 % dan 98,8 % lebih baik daripada dispersi padat dengan komposisi 1:3, 1:2, 1:1, dan 2:1 ($P < 0,05$). Sistem dispersi padat dengan konsentrasi PEG 4000 semakin besar menyebabkan



Gambar 2. Profil disolusi dispersi padat ketoprofen-PEG 4000 dalam medium larutan dapar asam hidroklorida pH 1,2



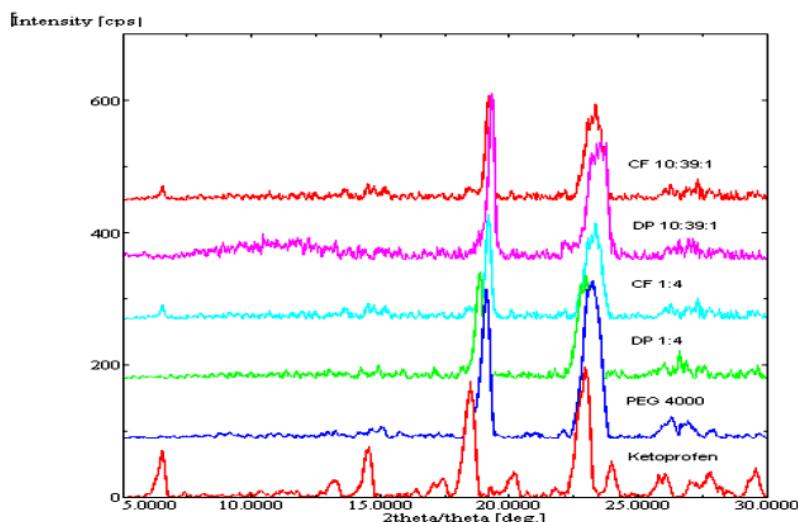
Gambar 3. Profil disolusi serbuk dispersi padat dan campuran fisik ketoprofen-PEG 4000 dan ketoprofen-PEG 4000-natrium lauril sulfat

Jumlah ketoprofen yang terdispersi molekular dalam PEG 4000 menjadi semakin besar, sehingga ketoprofen menjadi semakin amorf. Jadi, laju disolusi ketoprofen meningkat sebanding dengan banyaknya PEG 4000 dalam sistem dispersi padat tersebut.

Gambar 3 menunjukkan, bahwa laju disolusi ketoprofen dalam sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000-natrium lauril sulfat 10:39:1 lebih baik daripada sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000 1:4 ($P<0,05$). Adanya natrium lauril sulfat yang terlarut dalam medium disolusi juga dapat menurunkan tegangan antar muka antara medium disolusi dan ketoprofen, sehingga lebih memudahkan pembasahan ketoprofen. Serbuk dispersi padat ketoprofen-PEG 4000 dan ketoprofen-PEG

4000-natrium lauril sulfat memiliki laju disolusi lebih baik daripada masing-masing campuran fisiknya ($P<0,05$). Hal ini disebabkan dalam sistem dispersi padat, selain efek pembasahan yang disebabkan oleh PEG 4000 dan natrium lauril sulfat, adanya pengelilan ukuran partikel menyebabkan laju disolusi sistem dispersi padat lebih baik daripada campuran fisik. DP₅ dalam sistem dispersi padat dan campuran fisik ketoprofen-PEG 4000 berturut-turut 56,9 % dan 29,1 %, sedangkan DP₅ dalam sistem dispersi padat dan campuran fisik ketoprofen-PEG 4000-natrium lauril sulfat berturut-turut 72,1 % dan 56,3 %.

Pola difraktogram (Gambar 4) menunjukkan, bahwa intensitas ketoprofen baik pada sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000,



Gambar 4. Difraktogram dispersi padat dan campuran fisik ketoprofen-PEG 4000 dengan atau tanpa penambahan natrium lauril sulfat

maupun ketoprofen-PEG 4000 menurun, bila dibandingkan dengan ketoprofen murni. Namun, pada campuran fisiknya intensitasnya tidak berubah. Hal ini menunjukkan, bahwa pembentukan sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000 dengan atau tanpa penambahan natrium lauril sulfat menyebabkan perubahan fisik sebagian ketoprofen dari bentuk amorf ke bentuk kristal, sedangkan pada campuran fisik tidak terjadi perubahan fisik tersebut.

Pola difraktogram juga menunjukkan, bahwa sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000-natrium lauril sulfat (10:39:1) lebih amorf daripada sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000. Hal ini disebabkan ketoprofen dalam sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000-natrium lauril sulfat lebih amorf daripada dalam sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000. Adanya natrium lauril sulfat yang terlarut dalam

PEG 4000 dapat menurunkan tegangan antar muka antara PEG 4000 dan ketoprofen, sehingga ketoprofen yang terdispersi molekular dalam PEG 4000 lebih besar daripada dalam sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000 tanpa penambahan natrium lauril sulfat

Kesimpulan

Semakin besar konsentrasi PEG 4000 dalam sistem dispersi padat, maka semakin banyak ketoprofen yang terdispersi molekular dalam PEG 4000, sehingga ketoprofen menjadi semakin amorf. Laju disolusi ketoprofen meningkat sebanding dengan banyaknya PEG 4000 dalam sistem dispersi padat tersebut. Penambahan natrium lauril sulfat ke dalam sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000 dapat lebih meningkatkan laju disolusi ketoprofen.

Daftar Pustaka

- Abdou, H.M., 1989, *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*, Mack Publishing Company, Pennsylvania, 53-72.
- Craig, D.Q.M., 1990, Polyethylene Glycols and Drug Release, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 16, 2501-2526.
- Craig, D.Q.M., 2002, The Mechanisms of Drug Release From Solid Dispersion in Water-Soluble Polymers, *Int. J. Pharm.*, 231, 131-144.
- Leuner, C. and Dressman, J., 2000, Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersion, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, 47-60.
- Parfitt, K., 1999, Martindale, *The Complete Drug Reference*, Vol.1, Pharmaceutical Press, London, 48-49.

- Serajuddin, A.T.M., 1999, Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs, *J. Pharm. Sci.* 88, 1058-1066.
- Weller, P.J., 2003, *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, 4th ed., The American Pharmaceutical Ass., Washington DC, 568-570.
- Wulff, M., M. Alden and Craig, D.Q.M., 1996, An investigations into the critical surfactant concentration for solid solubility of hydrophobic drug in different polyethylene glycols, *Int. J. Pharm.* 142, 189-198.