

Research Article

**PEMBENTUKAN KOKRISTAL KETOKONAZOL-ASAM SUKSIKINAT
YANG DIBUAT DENGAN METODE PENGGILINGAN (GRINDING)**

Yuli Ainun Najih¹, Dwi Setyawan², Achmad Radjaram³

¹Bagian Farmasetika, Prodi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Surabaya

²Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya

³Departemen Farmasetika, Prodi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah, Malang

ABSTRACT

The Co-crystal formation ketoconazole (KTZ) - succinic acid (SA) has been performed by molar ratio (1:1) using milling method (grinding).. Milling is done using Planetary Ball mill PM 200 MA-type tool, Retsch with 75 rpm milling speed. The physical mixture of KTZ and AS molar ratio (1:1) was prepared in the absence of a dry grinding solution with milling time of 5, 15, 30, 45 and 60 min at a constant velocity. The milling results are seen by using powder X-ray diffraction (PXRD) at an angle ($2\theta = 7.8^\circ$). From the results of X-ray powder diffraction there is an increase in the percentage of crystalline (% w/w). The result of the grinding time curve with the percentage of crystal (%w/w), the result that the percentage of crystalline (% w/w) increases linearly with increasing milling time (min) based on the maximum intensity data of each milling time by the line equation ($y = 0.690x + 51.09$) and correlation coefficient $r = 0.9905$. As conclusion, based on kinetic formation of cocrystal with milling method obtained for slope value = 0,690 % cocrystal (%b/b)/min.

Keywords : Ketoconazole, Succinic acid, cocrystal, dry grinding, kinetic grinding, PXRD crystallography

ABSTRAK

Telah dilakukan pembentukan kokristal ketokonazol (KTZ) – asam suksinat (AS) dengan perbandingan molar (1:1) menggunakan metode penggilingan (grinding). Penggilingan dilakukan dengan menggunakan alat Planetary Ball mill PM 200 MA-type, Retsch dengan kecepatan penggilingan 75 rpm. Campuran fisik KTZ dan AS perbandingan molar (1:1) dibuat tanpa adanya tambahan pelarut (dry grinding) dengan waktu penggilingan selama 5, 15, 30, 45 dan 60 menit pada kecepatan konstan. Hasil penggilingan dilihat dengan menggunakan difraksi sinar-X serbuk pada sudut ($2\theta=7,8^\circ$). Dari data hasil difraksi sinar-X serbuk terjadi peningkatan jumlah persentase kokristal (%b/b). Hasil kurva waktu penggilingan dengan jumlah persentase kokristal (%b/b), didapatkan hasil bahwa persentase kokristal (%b/b) meningkat secara linier dengan meningkatnya waktu penggilingan (menit) berdasarkan data intensitas maksimum dari masing-masing waktu penggilingan dengan persamaan garis ($y = 0,690x + 51,09$) dan koefisien korelasi $r = 0,9905$. Kesimpulannya ialah berdasarkan kinetika pembentukan kokristal dengan metode penggilingan yang didapatkan sebesar nilai slope = 0,690 % kokristal (%b/b)/menit.

Kata kunci : Ketokonazol, Asam suksinat, kokristal, penggilingan, grinding, difraksi sinar-X

Correspondence: Yuli Ainun Najih, Bagian Farmasetika, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Surabaya. **E-mail:** yuli.najih@hangtuah.ac.id

PENDAHULUAN

Ketokonazol (KTZ) merupakan bahan obat yang termasuk dalam BCS kelas II menunjukkan kelarutan dalam air rendah dan permeabilitas dalam saluran cerna tinggi sehingga bioavailabilitasnya rendah jika diberikan per oral [1]. Upaya untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari ketokonazol salah satunya ialah dengan menggunakan teknik kokristalisasi. Teknik ini merupakan bentukan kristal dari dua komponen molekul tanpa merubah efek farmakologi dari bahan obat itu sendiri [2].

Pembentukan kokristal dapat dilakukan dengan metode grinding, penguapan pelarut, peleburan, dan *slurry* [2]. Metode grinding atau penggilingan terdiri penggilingan tanpa menggunakan pelarut (*dry grinding*) dan penggilingan dengan menambahkan pelarut saat proses penggilingan (*solvent drop grinding*) [3]. Pada penelitian ini, pembentukan kokristal ketokonazol dengan pembentuk kokristal (koformer) asam suksinat (AS) menggunakan metode *dry grinding*. Penelitian sebelumnya telah dilakukan oleh Martin, *et al.* (2013) menyebutkan bahwa kokristal ketokonazol - asam suksinat menunjukkan laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan ketokonazol murninya pada perbandingan molar (1:1) dengan metode penguapan pelarut [4].

Terbentuknya kokristal KTZ-AS dapat dilihat dengan membuat diagram fase sistem biner antara KTZ dan AS, yang terbukti bahwa campuran KTZ-AS terbentuk kokristal dengan perbandingan molar (1:1). Setelah itu dilanjutkan dengan pembentukan kokristal KTZ-AS pada perbandingan molar (1:1) dengan metode penguapan pelarut. Pembentukan kokristal KTZ-

AS dapat dilihat dengan menggunakan difraksi sinar-X serbuk, adanya puncak interferensi difraksi yang khas pada sudut ($2\theta=7,8^\circ$) dibandingkan dengan ketokonazol murninya [5].

Pada proses manufaktur pembuatan sediaan obat mengalami perlakuan seperti penggilingan (*ball mill*) penggerusan atau lumpuran (*slurry*) serta tabletasi. Kinetika atau kecepatan pembentukan kokristal terjadi saat pemberian energi panas atau mekanik pada saat penggilingan dan kompresi, perubahan temperatur, dan kelembaban yang berbeda dapat menginduksi transformasi fasa padatan [6].

Penelitian sebelumnya telah dilakukan pengaruh penambahan variasi konsentrasi pelarut terhadap kinetika pembentukan fasa kokristal KTZ-AS. Kinetika pembentukan kokristal ketokonazol-asam suksinat dengan metode lumpuran semakin meningkat dengan meningkatnya konsentrasi pelarut yang ditambahkan berdasarkan data dari difraksi sinar X serbuk [5]. Sedangkan untuk perlakuan dengan penggilingan terhadap kinetika pembentukan fasa kokristal ketokonazol dengan asam suksinat belum pernah dilakukan penelitian. Oleh karena itu pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh waktu penggilingan terhadap kinetika pembentukan kokristal ketokonazol-asam suksinat berdasarkan data dari difraksi sinar-X serbuk.

METODE PENELITIAN

Bahan dan Alat

Bahan-bahan yang digunakan ialah ketokonazol (*Pharmaceutical Grade*) diperoleh dari Zhejiang East-Asia Pharmaceutical Co., Ltd,

China; asam suksinat diperoleh dari Merck KGaA, Germany.

Alat-alat yang digunakan: timbangan analitik CHYO JP 160; Diffractometer PXR D Phillips Xpert Netherland; Planetary Ball mill PM 200 MA-type, Retsch.

Karakterisasi menggunakan Difraksi sinar-X serbuk

Powder X-Ray Diffraction (Philips X'Pert Diffractometer) dianalisis pada suhu kamar. Kondisi pengukuran sebagai berikut: Cu metal, K α filter, voltase 45 kV, arus 25 mA. Dianalisis pada sudut 2θ (theta) 5° - 40° [7].

Pengaruh waktu penggilingan terhadap kinetika pembentukan kokristal

Campuran fisik KTZ dan AS pada perbandingan molar (1:1) digiling dengan menggunakan mesin *Planetary ball mill* PM 200 MA-type, *Retsch* dengan waktu penggilingan selama 5, 15, 30, 45 dan 60 menit pada kecepatan konstan. Penggilingan menggunakan ukuran diameter bola 10 mm sebanyak 24 bola dengan kecepatan konstan 75 rpm, kemudian fasa kokristal KTZ-AS dikarakterisasi dengan difraksi sinar-X serbuk pada rentang sudut 2θ $5,0^{\circ}$ - $50,0^{\circ}$ dilihat intensitas maksimumnya dari masing-masing waktu penggilingan. Kemudian dipilih salah satu puncak difraksi yang khas pada fasa kokristal untuk dibuat kurva hubungan antara persentase kokristal dengan intensitas puncak interfensi pada 2θ yang khas, yaitu sudut ($2\theta=7,8^{\circ}$).

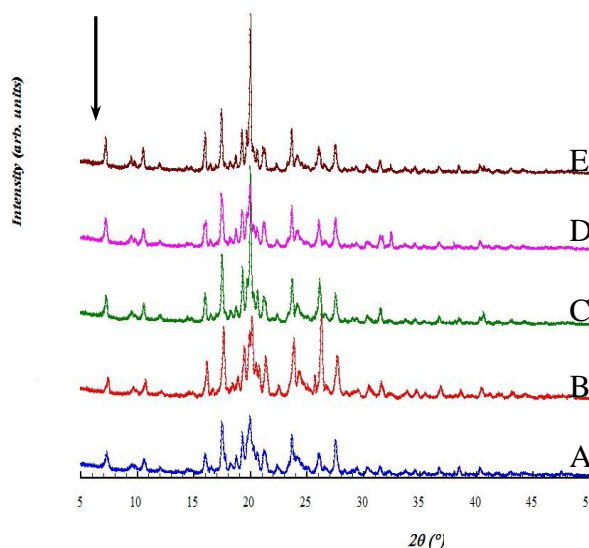
Kurva waktu penggilingan terhadap kinetika pembentukan kokristal

Kurva pengaruh waktu penggilingan terhadap kinetika pembentukan kokristal metode

penggilingan dilakukan dengan cara plot antara waktu penggilingan (menit) dengan persentase kokristal (%b/b) yang terbentuk berdasarkan data intensitas maksimum. Kemudian nilai dari intensitas maksimum tersebut dimasukkan dalam persamaan regresi kurva baku persentase kokristal sebagai sumbu y, maka didapatkan persentase kokristal (sebagai sumbu x) yang dihasilkan. Nilai kurva baku persentase kokristal KTZ-AS adalah $y = 5,671x - 5,555$ dengan koefisien korelasi $r = 0,9884$ [5].

HASIL

Karakterisasi kokristal KTZ-AS yang dilakukan dengan metode penggilingan dianalisis menggunakan alat difraktometer PXR D pada rentang sudut 2θ $5,0^{\circ}$ - $50,0^{\circ}$ dengan variasi waktu penggilingan, yaitu 5, 15, 30, 45 dan 60 menit. Difraktogram XRD bisa dilihat pada gambar 1. Puncak interfensi difraksi yang khas dipilih pada sudut ($2\theta=7,8^{\circ}$) kemudian dilihat intensitas maksimumnya.



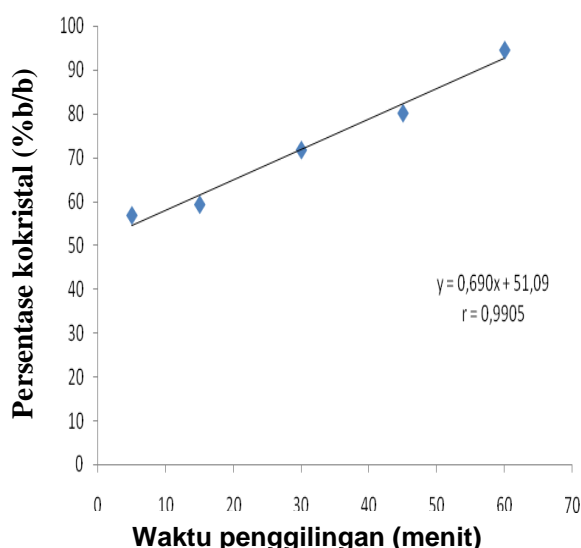
Gambar 1. Perbandingan difraktogram XRD kokristal KTZ-AS metode penggilingan dengan waktu penggilingan 5 menit (A), 15 menit (B), 30 menit (C), 45 menit (D) dan 60 menit (E).

Keterangan: Tanda panah (\downarrow) puncak khas difraksi yang dijadikan pedoman pembuatan kurva baku kokristal pada ($2\theta=7,8^{\circ}$).

Kurva waktu penggilingan terhadap kinetika pembentukan kokristal metode penggilingan dilakukan dengan cara plot antara waktu penggilingan (menit) dengan persentase kokristal (%b/b) dapat dilihat pada tabel 1 dan gambar 2.

Waktu penggilingan (menit)	5	15	30	45	60
Persentase kokristal (%b/b)	57	59	72	80	94

Tabel 1. Waktu penggilingan (menit) dan persentase kokristal (%b/b)



Gambar 2. Kurva waktu penggilingan (menit) vs persentase kokristal (%b/b) berdasarkan data intensitas maksimum metode penggilingan. Persamaan garis persentase kokristal metode penggilingan ($y = 0,690x + 51,09$) dan koefisien korelasi $r = 0,9905$.

DISKUSI

Berdasarkan data dari difraktogram PXRD, pembentukan kokristal dengan metode penggilingan, didapatkan bahwa semakin lama waktu penggilingan, menunjukkan adanya

pergeseran sudut $2\theta(^{\circ})$ kokristal $7,8^{\circ}$ ke arah yang lebih rendah dari $2\theta(^{\circ})$ $7,3^{\circ}$ pada menit ke-5 dan $7,2^{\circ}$ pada menit ke-60, sedangkan intensitas maksimumnya semakin meningkat. Hal ini menunjukkan bahwa pada pembentukan kokristal metode penggilingan terjadi pergeseran jarak antar kisi-kisi kristalnya, sedangkan intensitas maksimumnya semakin meningkat yang menunjukkan bahwa kristalinitas atau jumlah kokristal yang dihasilkan semakin meningkat. Pergeseran kisi kristalnya dikarenakan adanya pengaruh aktivasi mekanik yang diberikan saat penggilingan sehingga mengakibatkan berbagai deformasi dan kerusakan pada suatu padatan. Jika energi yang diberikan cukup besar, maka sel satuan tiga dimensi kristal akan rusak [6].

Kinetika kokristal metode penggilingan dilakukan dengan cara intensitas maksimum dari puncak interferensi yang khas dari kokristal dengan masing-masing waktu penggilingan 5, 15, 30, 45 dan 60 menit, kemudian dimasukkan ke dalam persamaan regresi dari kurva baku kokristal (sumbu y), dan didapatkan kokristal (sumbu x). Hasil pengamatan yang didapatkan sesuai dengan gambar 2 bahwa persentase kokristal (%b/b) meningkat secara linier dengan meningkatnya waktu penggilingan (menit) berdasarkan data intensitas maksimum dari masing-masing waktu penggilingan yang ditunjukkan dengan koefisien korelasi $r = 0,9905$ dan persamaan garis intensitas maksimum metode penggilingan ($y = 0,690x + 51,09$). Kinetika pembentukan kokristal dapat dilihat disini dengan kemiringan dari garis persamaan regresi atau nilai slope sebesar 0,690.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa persentase kokristal (%b/b) meningkat secara linier dengan meningkatnya waktu penggilingan (menit). Kinetika pembentukan kokristal sebesar 0,690 %kokristal (%b/b)/menit.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dr. Dwi Setyawan dan Dr. Achmad Radjaram atas kerjasamanya selama penelitian ini.

PENDANAAN

Penulis dalam penelitian ini tidak didanai oleh institusi.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis tidak memiliki konflik kepentingan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kumar P., Mohan Chander, Uma Shankar S.K.M., and Gulati Monica, 2011. Physiochemical Characterization and Release Rate Studies of Solid Dispersions of Ketoconazole with Pluronic F127 and PVP K-30. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 10 (4): 685-694
2. Chandramaouli Y., Gandhimathi R., Yasmeen, B.R., Vikram A., Mahitha B., Imroz S.M., 2012. Review On Cocrystal As An Approach with Newer Implications In Pharmaceutical Field. *International Journal of Medicinal Chemistry & Analysis*, Vol. 2 : 91-100
3. Haeria, Musfikah Asia, Fitrah Muh., 2015. Karakterisasi Kokristal Parasetamol - Asam Suksinat Melalui Metode Solvent Drop Grinding. *Jurnal Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar*, Vol. 2 : 108-114
4. Martin, F.A., Mihaela M.P., Borodi G., Filip X., and Irina K., 2013. Ketoconazol Salt and Cocrystals with Enhanced Aqueous Solubility. *Romania Cryst. Growth*, 13(10): 4295-4304.
5. Conferences Proceeding. Najih Y.A., Setyawan Dwi, Radjaram Achmad. Kinetics Study CoCrystals Ketoconazole-Succinic Acid Prepared With Slurry Method Based On Powder X-Ray Diffraction (PXRD). *Proceeding of International Conference On Pharmaceutics & Pharmaceutical Sciences*; 14-15 November; Surabaya, Indonesia. Indonesia: Pullman; 2014.
6. Zaini, E., Sumirtapura, Y.C., Soewandhi S.N., Halim, A., Uekusa, H., and Fujii, K., 2010. Cocrystalline Phase Transformation of Binary Mixture of Trimethoprim and Sulfamethoxazole by Slurry Technique. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, Vol. 3: 26-29.
7. Zaini E., Azal Halim, Sundani N.S., Setyawan Dwi, 2011. Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi Dengan Nikotinamida. *Jurnal Farmasi Indonesia*, Vol. 5: 205-212