

Jurnal Ilmiah
FARMASI

(Scientific Journal of Pharmacy)



JURNAL ILMIAH FARMASI
(SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACY)

PIMPINAN UMUM/ PENANGGUNG JAWAB
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

WAKIL PIMPINAN UMUM/ WAKIL PENANGGUNG JAWAB
Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UII

MITRA BESTARI

1. Prof. Dr. Wiryatun Lestariana, Apt
2. Prof. Dr. Zullies Ikawati, Apt
3. Prof. Dr. Sudibyo Martono, Apt
4. Dr. Tedjo Yuwono, Apt
5. Prof. Dr. Dachriyanus, Apt
6. Prof. dr. Iwan Dwiprahasto, MMedSc, PhD
7. Prof. Dr. Lukman Hakim M.Sc., Apt
8. Prof. Dr. Achmad Fudholi, DEA, Apt
9. Prof. Dr. Ibnu Gholib Gandjar, DEA., Apt

DEWAN EDITOR

Ketua : Saepudin, M.Si., Apt
Sekretaris : Rochmy Istikharah, M.Sc., Apt.
Anggota : Vitarani Dwi Ananda Ningrum, M.Si., Apt
Okti R. Mafruhah, MSc., Apt
Dimas Adhi Pradana, MSc., Apt.
Fithria DA. Suryanegara, MSc., Apt.
Ari Wibowo, S.Farm., Apt
Arba Pramudita Ramadani, MSc., Apt.
Oktavia Indrati, S.Farm., Apt.

Penerbit

Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Alamat Penerbit

Jurusan Farmasi FMIPA UII
Jl. Kaliurang Km. 14,4 Yogyakarta 55584
Telp. (0274) 896439 ext. 3047
Email: jif@uii.ac.id

KARAKTERISASI DISPERSI PADAT IBUPROFEN-SSG (*Sodium Starch Glycolat*) DENGAN TEKNIK *KNEADING*

Bambang Hernawan Nugroho*, Shinta Dewi, Yandi Syukri

Jurusan Farmasi Fakultas MIPA, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

*e-mail: b.hernawan@staff.uii.ac.id

ABSTRAK

Ibuprofen merupakan Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS). Salah satu permasalahan yang dimiliki oleh ibuprofen ialah ibuprofen praktis tidak larut dalam air. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan ibuprofen dalam sistem dispersi padat dengan teknik *kneading*. Dispersi padat dengan teknik *kneading* dan campuran fisik disiapkan dengan perbandingan ibuprofen-*Sodium Starch Glycolate* (SSG) 1:1, 1:2, 1:3, dan 1:4 b/b. Dispersi padat dengan teknik *kneading* disiapkan dengan pembuatan pasta menggunakan pelarut air dan etanol 96%, yang kemudian dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C selama 24 jam. Interaksi dispersi padat dianalisis dengan spektrofotometer inframerah, dan uji disolusi dilakukan dengan metode keranjang dengan medium disolusi berupa dapar fosfat pH 7,2 dengan kecepatan putar 100 rpm pada suhu 37° ± 0,5°C selama 60 menit. Karakterisasi dispersi padat dilakukan berdasarkan uji spektrofotometri inframerah, uji disolusi, dan uji ukuran partikel. Parameter uji disolusi yang digunakan pada penelitian ini adalah *Dissolution Efficiency* (DE₁₀, DE₃₀, dan DE₆₀). Data yang didapatkan dari uji tersebut dianalisis secara statistik menggunakan *one way ANOVA* dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil uji spektra inframerah menunjukkan bahwa ada pergeseran dalam spektra dari dispersi padat maupun campuran fisik. Hasil tersebut menandakan adanya interaksi antara ibuprofen dan SSG. Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa peningkatan jumlah SSG sebagai pembawa dapat menurunkan kelarutan dispersi padat dengan teknik *kneading*. Untuk campuran fisik, peningkatan jumlah SSG dapat meningkatkan kelarutan sampai level tertentu, dan selanjutnya mengalami penurunan kelarutan. Hasil uji disolusi terbaik diperoleh dari formula campuran fisik 1:1, dengan selisih nilai DE₆₀ sebesar 12,23 dibandingkan dengan ibuprofen murni.

Kata kunci: disolusi, dispersi padat, ibuprofen, SSG, teknik *kneading*

ABSTRACT

Ibuprofen is one of Non-Steroidal Anti Inflammation Drugs (NSAIDs). Ibuprofen has low solubility and high permeability. The objective of this study was to increasing the ibuprofen release in a solid dispersion system which was prepared by kneading technique. Solid dispersion and physical mixture were prepared with ratio of ibuprofen-SSG 1:1, 1:2, 1:3, and 1:4 w/w. Solid dispersion with kneading technique was prepared by making paste which used sufficient ethanol 96% and water. Furthermore, paste was dried using oven at 50°C for 24 hour. Interactions of solid dispersion were analyzed by infrared spectrophotometer and dissolution test was carried on for 60 minutes and spinning rate was 100 rpm in the temperature 37° ± 0,5°C by using basket method where phosphate buffer solution pH (7,2) was used. Solid dispersion was characterized by in vitro dissolution study, infrared spectrophotometer, and particle size. Dissolution Efficiency (DE₁₀, DE₃₀, dan DE₆₀) were used as dissolution parameter in this study. The DE's datas were analyzed by statistical analysis using one way ANOVA with 95% confidence interval. Infrared spectra exhibited that there were friction in spectra of solid dispersion and physical mixture. This result indicated that ibuprofen and SSG were interacted each other. The result of dissolution test exhibited that increasing amount of SSG may decreased drug release of solid dispersion by kneading technique. On the other hand, the physical mixture showed that increasing of SSG may increased drug release up to an optimized level, further increase in its concentration decreased drug release. The highest

drug release was obtained from physical mixture formula 1 (1:1), it has DE_{60} 12.23 higher than pure ibuprofen.

Keywords: disolution, ibuprofen, kneading technique, solid dispersion, SSG

KARAKTERISASI DISPERSI PADAT IBUPROFEN-SSG (*Sodium Starch Glycolate*) DENGAN TEKNIK *KNEADING*

Bambang Hernawan Nugroho*, Shinta Dewi, Yandi Syukri

Jurusan Farmasi Fakultas MIPA, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

*e-mail: b.hernawan@staff.uii.ac.id

ABSTRAK

Ibuprofen merupakan Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS). Salah satu permasalahan yang dimiliki oleh ibuprofen ialah ibuprofen praktis tidak larut dalam air. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan ibuprofen dalam sistem dispersi padat dengan teknik *kneading*. Dispersi padat dengan teknik *kneading* dan campuran fisik disiapkan dengan perbandingan ibuprofen-*Sodium Starch Glycolate* (SSG) 1:1, 1:2, 1:3, dan 1:4 b/b. Dispersi padat dengan teknik *kneading* disiapkan dengan pembuatan pasta menggunakan pelarut air dan etanol 96%, yang kemudian dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C selama 24 jam. Interaksi dispersi padat dianalisis dengan spektrofotometer inframerah, dan uji disolusi dilakukan dengan metode keranjang dengan medium disolusi berupa dapar fosfat pH 7,2 dengan kecepatan putar 100 rpm pada suhu 37° ± 0,5°C selama 60 menit. Karakterisasi dispersi padat dilakukan berdasarkan uji spektrofotometri inframerah, uji disolusi, dan uji ukuran partikel. Parameter uji disolusi yang digunakan pada penelitian ini adalah *Dissolution Efficiency* (DE₁₀, DE₃₀, dan DE₆₀). Data yang didapatkan dari uji tersebut dianalisis secara statistik menggunakan *one way ANOVA* dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil uji spektra inframerah menunjukkan bahwa ada pergeseran dalam spektra dari dispersi padat maupun campuran fisik. Hasil tersebut menandakan adanya interaksi antara ibuprofen dan SSG. Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa peningkatan jumlah SSG sebagai pembawa dapat menurunkan kelarutan dispersi padat dengan teknik *kneading*. Untuk campuran fisik, peningkatan jumlah SSG dapat meningkatkan kelarutan sampai level tertentu, dan selanjutnya mengalami penurunan kelarutan. Hasil uji disolusi terbaik diperoleh dari formula campuran fisik 1:1, dengan selisih nilai DE₆₀ sebesar 12,23 dibandingkan dengan ibuprofen murni.

Kata kunci: disolusi, dispersi padat, ibuprofen, SSG, teknik *kneading*

ABSTRACT

Ibuprofen is one of Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs). Ibuprofen has low solubility and high permeability. The objective of this study was to increase ibuprofen release in a solid dispersion system prepared by kneading technique. Solid dispersion and physical mixture were prepared with ratio of ibuprofen-SSG 1:1, 1:2, 1:3, and 1:4 w/w. Solid dispersion with kneading technique was prepared by making paste which used sufficient ethanol 96% and water. Furthermore, paste was dried using oven at 50°C for 24 hour. Interactions of solid dispersion were analyzed by infrared spectrophotometer and dissolution test was carried on for 60 minutes and spinning rate was 100 rpm in the temperature 37° ± 0,5°C by using basket method where phosphate buffer solution pH (7,2) was used. Solid dispersion was characterized by in vitro dissolution study, infrared spectrophotometer, and particle size. Dissolution Efficiency (DE₁₀, DE₃₀, dan DE₆₀) were used as dissolution parameter in this study. The DE's data were analyzed by statistical analysis using one way ANOVA with 95% confidence interval. Infrared spectra exhibited that there were friction in spectra of solid dispersion and physical mixture. This result indicated that ibuprofen and SSG were interacted each other. The result of dissolution test exhibited that

increasing amount of SSG may decreased drug release of solid dispersion by kneading technique. On the other hand, the physical mixture showed that increasing of SSG may increased drug release up to an optimized level, further increase in its concentration decreased drug release. The highest drug release was obtained from physical mixture formula 1 (1:1), it has DE_{60} 12.23 higher than pure ibuprofen.

Keywords: disolution, ibuprofen, kneading technique, solid dispersion, SSG

PENDAHULUAN

Bioavailabilitas oral dari obat bergantung pada kelarutan dan atau kecepatan disolusi. Disolusi dapat merupakan langkah menentukan kecepatan untuk onset dari aktivitas terapeutik. Oleh karena itu, upaya untuk meningkatkan disolusi dari suatu obat sering diperlukan (Chaulang *et al.*, 2009). *Biopharmaceutical Classification System* untuk menentukan obat berdasarkan kelarutan dalam air dan permeabilitas intestinal. Sifat BCS (kelarutan dan permeabilitas) bersama dengan disolusi obat dari bentuk sediaannya merupakan faktor utama yang menentukan kecepatan dan tingkat/ besarnya absorpsi obat dari bentuk sediaan (Chiou dan Riegelman, 1971).

Ibuprofen merupakan Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS). Obat yang bersifat asam lemah termasuk dalam BCS kelas II yang memiliki kelarutan rendah tetapi sangat permeabel dan mudah diabsorpsi di saluran gastrointestinal (Granero *et al.*, 2003). Salah satu permasalahan yang dimiliki oleh ibuprofen ialah ibuprofen praktis tidak larut dalam air (Edge and Miller, 2006). Ibuprofen namun memiliki permeabilitas yang baik sehingga dalam sistem BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) termasuk dalam klasifikasi kelas II. Upaya untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi bahan obat telah banyak dikembangkan. Diantaranya dengan mengubah sifat fisika bahan obat, menambahkan bahan pengikat kelarutan, membentuk senyawa ester atau garam yang larut, dan sistem dispersi padat (Prasanthi *et al.*, 2010). *sodium starch glycolate* (SSG) dapat dijadikan sebagai pembawa dalam dispersi padat untuk meningkatkan sifat disolusi dari obat yang sukar larut. Oleh karena itu, pada penelitian ini Polimer SSG diharapkan dapat memudahkan obat kontak dengan air dan meningkatkan keterbasahan.

Chaulang *et al.* (2009) telah melakukan penelitian tentang dispersi padat dari furosemid dalam SSG dengan teknik pencampuran (*kneading*) dan diketahui bahwa dispersi padat dengan teknik ini dapat meningkatkan kecepatan disolusi obat. SSG merupakan *superdisintegrant* memiliki peran penting dalam peningkatan disolusi. Sama halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Prasanthi *et al.* (2010) mereka mengamati efek dari berbagai *superdisintegrant* (salah satunya SSG) terhadap dispersi padat ziprasidone yang dibuat dengan teknik *kneading* (Yadav dan Yadav, 2008; Jagdale *et al.*, 2010; Swami *et al.*, 2010; Modi dan Tayade, 2006). Hasil penelitian tersebut dapat meningkatkan kecepatan disolusi obat. Rane *et al.* (2007) juga menggunakan SSG sebagai pembawa hidrofil pada dispersi padat carbamazepin dan kecepatan disolusi obat meningkat. Formulasi dispersi padat ziprasidone yang diteliti oleh Prashanti *et al.* (2010) juga menggunakan SSG sebagai pembawa hidrofil dan kecepatan disolusi mengalami peningkatan.

Teknik *kneading* menurut Rane *et al.* (2007) dipersiapkan dengan cara menimbang zat aktif yang hidrofob dan pembawa hidrofilik. Kemudian dimasukkan ke dalam mortar dan diadon dengan menggunakan sejumlah pelarut hingga terbentuk massa pasta. Pasta yang terbentuk kemudian

dikeringkan pada suhu dan waktu tertentu. Beberapa peneliti menggunakan teknik campuran fisik (Dehghan *et al.*, 2006; Sadeghi *et al.*, 2003; Bhise *et al.*, 2009; Dabbagh *et al.*, 2007) dalam membuat dispersi padat. Teknik campuran fisik ini dipersiapkan secara sederhana yaitu kedua bahan ditimbang, zat aktif yang hidrofob, dan pembawa hidrofil, kemudian dicampur dengan hati-hati di dalam mortir selama waktu tertentu. Selanjutnya serbuk diayak dan disimpan dalam wadah.

Pembuatan dispersi padat ibuprofen pada penelitian ini menggunakan teknik *kneading* dan teknik campuran fisik. Hasil dari kedua teknik tersebut dilakukan pengukuran ukuran partikel, analisis interaksi ibuprofen dengan disintegran dilakukan menggunakan spektra IR metode pelet KBr, dan uji disolusi metode keranjang menggunakan media dapar fosfat pH 7,2. Data yang didapatkan dari uji disolusi tersebut dianalisis secara statistik menggunakan *one way ANOVA* dengan taraf kepercayaan 95%.

METODE PENELITIAN

Pada penelitian ini bahan yang digunakan yaitu ibuprofen (derajat farmasetik), *sodium starch glycolate* (SSG) (kualitas farmasetik), etanol 96% (derajat farmasetis), kalium dihidrogenfosfat (kualitas pro analisis), natrium hidroksida (kualitas pro analisis), kalium bromida (kualitas pro analisis), aquades.

Alat yang akan digunakan adalah alat uji disolusi (Erweka tipe DT 700), spektrofotometer UV-Vis (Hitachi tipe U-2810 *Spectrophotometer*), spektrofotometer inframerah (FTIR Thermo Nicolet AVATAR 360), pH meter (SG2 Mettler Toledo), timbangan analitik (Mettler Toledo tipe Dragon 204), mikroskop optik (Olympus CX 41), *magnetic stirrer* (Hp-3000), mortir dan stemper, alat gelas, ayakan mesh 60.

Pembuatan dispersi padat

Teknik *kneading*

Formulasi ibuprofen dan SSG menggunakan 4 perbandingan yaitu 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, dan pelarut yang digunakan untuk pembuatan dispersi padat dengan teknik *kneading* adalah etanol 96%:air dengan perbandingan mengikuti perbandingan formula. Dispersi padat ibuprofen-SSG dengan teknik *kneading* disiapkan dengan pembasahan. Ibuprofen dan SSG dibasahi dengan masing-masing pelarut. Ibuprofen dibasahi dengan etanol, SSG dibasahi dengan air, kedua massa ini dicampurkan ke dalam mortir dan diaduk \pm 1 jam sampai terbentuk massa pasta. Setelah itu dikeringkan di dalam oven pada suhu 50°C, selama 24 jam. Pasta yang sudah kering digerus dalam mortir hingga terbentuk serbuk halus. Serbuk diayak dengan ayakan mesh 60.

Teknik campuran fisik

Sejumlah serbuk ibuprofen dan SSG dengan perbandingan berat tertentu ditempatkan dalam mortir. Campuran yang dibuat dihomogenkan menggunakan stamper \pm 15 menit, kemudian diayak menggunakan ayakan mesh 60.

Pengukuran ukuran partikel

Serbuk dengan berbagai perbandingan masing-masing disuspensikan ke dalam pelarut yang tidak melarutkan zat aktif yaitu gliserin. Sampel ini diletakkan di atas gelas objek kemudian diamati dan dihitung ukuran dari partikel dari setiap sisi yang teramati di bawah mikroskop.

Analisis interaksi dispersi padat

Analisis interaksi ibuprofen dengan disintegran dilakukan menggunakan spektro Infra merah. Bahan uji yang terdiri dari serbuk ibuprofen tunggal, SSG tunggal, dispersi padat ibuprofen-SSG (1:1), campuran fisik ibuprofen-SSG (1:1) diserbuk halus bersama kristal KBr (1: 150), dibuat pelet dengan tekanan 7-8 ton selama 5 menit. Pelet yang transparan diletakkan pada sel sampel kemudian direkam serapan pada bilangan gelombang 4000-500 cm^{-1} .

Uji disolusi

Media yang digunakan larutan dapar fosfat pH 7,2. Pembuatan larutan induk ibuprofen 50,0 $\mu\text{g/ml}$ digunakan dalam penentuan panjang gelombang maksimum ibuprofen dan pembuatan kurva baku. Uji disolusi menggunakan metode keranjang, dispersi ibuprofen dengan berbagai perbandingan dimasukkan ke dalam cangkang kapsul. Selanjutnya kapsul tersebut dimasukkan ke dalam tabung disolusi yang berisi larutan dapar fosfat sebanyak 900,0 ml pada suhu $37 \pm 0,5$ °C. Pengaduk (basket) diputar dengan kecepatan pengadukan 100 rpm. Diambil larutan sebanyak 5,0 ml pada menit ke 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60. Setiap pengambilan sampel diganti dengan media disolusi (dapar fosfat pH 7,2) dengan volume dan suhu yang sama. Masing-masing larutan yang diambil dan diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV. Kadar ibuprofen dihitung dengan menggunakan persamaan kurva baku yang sudah didapat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil dispersi padat dan campuran fisik

Serbuk yang dihasilkan dari pembuatan dispersi padat dengan menggunakan teknik *kneading* memiliki warna yang sama dengan serbuk dari campuran fisik. Serbuk dari kedua formula ini memiliki warna putih yang lebih kuat dibandingkan dengan ibuprofen murni. Serbuk cenderung berwarna seperti warna SSG disebabkan karena SSG yang dominan jumlahnya. Serbuk dispersi padat yang dihasilkan dari teknik *kneading* atau adonan berwujud serbuk kasar/ berupa granul, dan granul akan semakin kasar dan besar ukurannya seiring dengan peningkatan SSG yang digunakan.

Tabel 1. Karakteristik serbuk dengan metode dispersi padat

Sifat Organoleptis	Kontrol	DP1	DP2	DP3	DP4
Bentuk	Serbuk halus	Serbuk agak kasar	Serbuk agak kasar	Serbuk agak kasar	Serbuk agak kasar
Warna	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih
Rasa	Pahit	Pahit	Pahit	Pahit	Pahit
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas

Keterangan: Kontrol = ibuprofen murni; DP1 = ibuprofen : SSG (1:1); DP2 = ibuprofen : SSG (1:2); DP3 = ibuprofen : SSG (1:3); DP4 = ibuprofen : SSG (1:4)

Serbuk yang dihasilkan dari teknik campuran fisik berupa serbuk yang halus. Serbuk yang dihasilkan dari teknik campuran fisik ini dilakukan dengan cara mencampur dan mengaduk ibuprofen dan SSG selama \pm 15 menit. Selanjutnya dilakukan pengayakan serbuk dengan ayakan nomor 60 untuk menyeragamkan ukuran serbuk.

Tabel 2. Karakteristik serbuk dengan metode campuran fisik

Sifat Organoleptis	Kontrol	CF1	CF2	CF3	CF4
Bentuk	Serbuk halus	Serbuk halus	Serbuk halus	Serbuk halus	Serbuk halus
Warna	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih
Rasa	Pahit	Pahit	Pahit	Pahit	Pahit
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas

Keterangan: Kontrol = ibuprofen murni; CF1 = ibuprofen : SSG (1:1); CF2 = ibuprofen : SSG (1:2); CF3 = ibuprofen : SSG (1:3); CF4 = ibuprofen : SSG (1:4)

Hasil penentuan ukuran partikel

Ukuran partikel adalah salah satu faktor penting yang menentukan sifat kelarutan suatu zat. Semakin kecil ukuran partikelnya maka semakin besar luas permukaan efektifnya yang berarti semakin mudah partikel tersebut berinteraksi dengan suatu pelarut. Evaluasi ukuran partikel digunakan untuk membandingkan ukuran partikel ibuprofen murni, hasil campuran fisik, dan dispersi padat teknik *kneading* sebelum dan sesudah didispersikan maupun yang hanya dicampurkan saja dengan SSG. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan mikroskop optik dengan perbesaran 40 kali. Perbedaan baik ukuran maupun distribusi dari ukuran partikel masing masing formula dapat dilihat dari hasil uji mikroskopik dapat dilihat pada Tabel 3.

Ukuran partikel dari campuran fisik memiliki ukuran partikel yang lebih besar daripada kontrolnya (ibuprofen murni), sedangkan untuk dispersi padat terjadi pengurangan ukuran partikel. Ukuran partikel terlihat lebih besar pada campuran fisik, namun tidak begitu jauh berbeda ukurannya dengan kontrol. Ukuran partikel terlihat lebih kecil untuk dispersi padat dengan teknik *kneading* bila dibandingkan dengan kontrol. Partikel pada dispersi padat terlihat bertumpuk (melekat satu sama lain) yang dapat dikarenakan karena terjadinya aglomerasi (Raneef *et al.*, 2007). Aglomerasi didefinisikan sebagai suatu keadaan dimana dua atau lebih partikel berkumpul dan memiliki daya ikat *kohehive* yang relatif lemah. Chiou menyatakan aglomerasi dapat saja pecah, namun dispersinya dalam cairan lambung sangat tidak efisien. Agregasi dan aglomerasi

merupakan hal yang sangat mengganggu pada aplikasi dan efikasi dari zat murni yang halus karena area permukaan spesifik yang efektif secara nyata berkurang (Chiou dan Riegeiman, 1971).

Pada dispersi padat, disebabkan adanya aglomerasi, formula yang memiliki proporsi SSG lebih banyak nampak memiliki ukuran partikel yang lebih besar. Hal tersebut dikarenakan pada teknik dispersi dengan teknik *kneading*, SSG (*swellable matriks*) dilarutkan terlebih dahulu dalam pelarut aquades, sehingga mengakibatkan SSG mengembang. Semakin banyak jumlah SSG dalam suatu formula maka kemungkinan SSG tersebut untuk dapat mengembang dan berinteraksi dengan cara melingkupi zat aktif akan lebih besar. Peneliti sebelumnya menyatakan bahwa peningkatan konsentrasi matriks, dapat meningkatkan kelarutan. Hal ini mungkin disebabkan oleh adanya lapisan film dari SSG yang melingkupi zat aktif dan membantu dalam peningkatan kelarutannya.

Tabel 3. Ukuran partikel campuran fisik dan dispersi padat

Formula	Ukuran Partikel (μm)
Kontrol	16,75 \pm 1,90
CF 1	17,50 \pm 0,88
CF 2	17,75 \pm 3,90
CF3	18,00 \pm 2,88
CF4	18,50 \pm 1,63
DP 1	15,50 \pm 1,43
DP 2	15,75 \pm 1,12
DP 3	15,75 \pm 1,90
DP 4	16,00 \pm 2,98

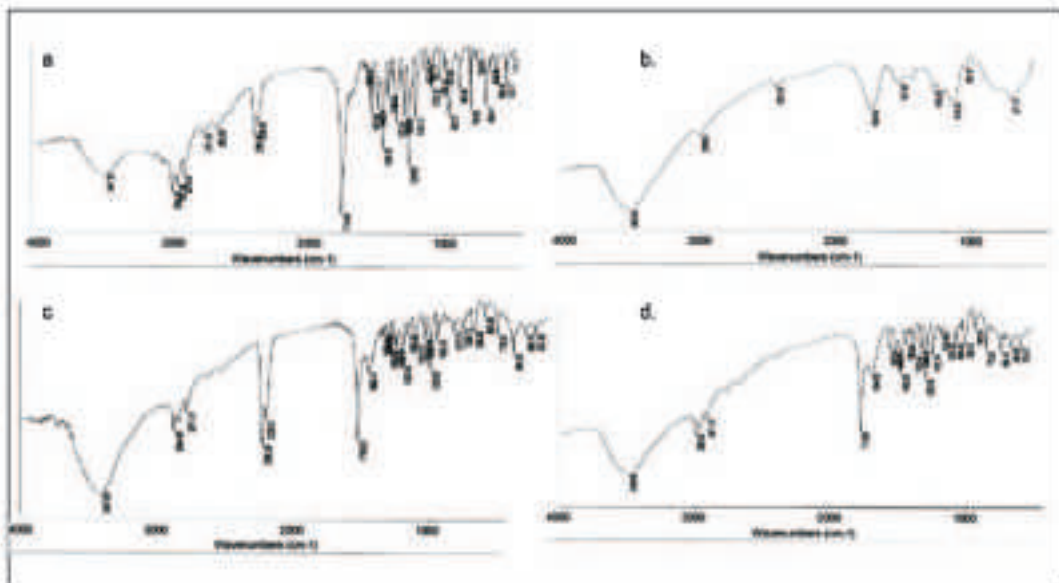
Hasil analisis spektrofotometri inframerah

Setiap tipe ikatan yang berbeda mempunyai sifat frekuensi vibrasi yang berbeda. Tipe ikatan yang sama dalam dua senyawa berbeda terletak dalam lingkungan yang sedikit berbeda, maka tidak ada dua molekul yang berbeda strukturnya akan mempunyai bentuk serapan infra merah atau spektrum infra merah yang tepat sama (Sastrohamidjojo, 1992).

Spektrofotometer inframerah bekerja berdasarkan besarnya vibrasi yang dihasilkan oleh atom-atom yang berinteraksi. Vibrasi dari atom-atom umumnya adalah tarik ulur (*stretching*) dan naik turun (*bending*). Vibrasi dari atom-atom tertentu akan menghasilkan frekuensi tertentu. Frekuensi berbanding lurus dengan bilangan gelombang (cm^{-1}). Setiap interaksi antar atom atau gugus mempunyai frekuensi tertentu dan muncul pada bilangan gelombang tertentu pada spektrum. Setiap interaksi atom-atom dapat memiliki kedua jenis vibrasi tersebut sehingga muncul di dua bilangan gelombang yang berbeda (Skog *et al.*, 1992).

Interpretasi IR ditekankan pada pergeseran pita gugus fungsional pada daerah bilangan gelombang yang karakteristik pada spektra ibuprofen, SSG, hasil dispersi padat dan campuran fisik pada gugus-gugus fungsional berikut yaitu 3500-3200 cm^{-1} (rentang O-H), 3000-2850 cm^{-1} (rentang C-H), 1725-1700 cm^{-1} (rentang C=O), 1600-1475 cm^{-1} (rentang C=C), dan 1300-1000 cm^{-1} (rentang C-O).

Gugus fungsional yang ada pada tabel di atas yaitu gugus O-H, C-H, C=O, C-C, dan C-O. Pada ibuprofen mumi, dispersi padat dan campuran fisik, gugus fungsi C=O menunjukkan pita serapan yang sangat khas namun tidak pada SSG. Serapan yang muncul pada masing-masing gugus berbeda-beda untuk tiap formulasinya. Semuanya menunjukkan pergeseran pita baik ke arah kanan maupun ke arah kiri. Salah satunya dapat dilihat pada ibuprofen tunggal yang memberikan serapan gugus O-H $3447,39\text{ cm}^{-1}$; DP 1:1 $3447,09\text{ cm}^{-1}$; CF 1:1 $3459,90\text{ cm}^{-1}$. Hal ini menunjukkan adanya pergeseran pita ke arah kanan untuk DP dan kiri untuk CF yang berarti terjadi interaksi antara ibuprofen dengan SSG.



Gambar 1. Spektira infra merah (a) Ibuprofen; (b) SSG; (c) Dispersi Padat 1:1; (d) Campuran fisik 1:1

Analisis uji disolusi

Penentuan panjang gelombang maksimal ibuprofen

Penentuan panjang gelombang maksimal (λ maks) ibuprofen ditentukan dengan mengukur serapan larutan ibuprofen dalam medium dapar fosfat pH 7,2 dengan kadar $10\text{ }\mu\text{g/ml}$. Pengukuran panjang gelombang maksimal dilakukan pada kisaran panjang gelombang 200–400 nm menggunakan spektrofotometer Ultra Violet dan memberikan hasil puncak serapan pada panjang gelombang 222 nm dan 264,5. Panjang gelombang 222 nm (absorbansi 0,668) digunakan pada penelitian ini. Pembacaan harus dilakukan pada range 0,2 - 0,8.

Penetapan kurva baku

Kurva baku dibuat untuk menetapkan kadar ibuprofen yang terlarut dalam uji disolusi. Kurva baku dibuat mulai dari konsentrasi $5\text{ }\mu\text{g/ml}$; $7\text{ }\mu\text{g/ml}$; $9\text{ }\mu\text{g/ml}$; $11\text{ }\mu\text{g/ml}$; $13\text{ }\mu\text{g/ml}$; $15\text{ }\mu\text{g/ml}$; dan $17\text{ }\mu\text{g/ml}$. Kurva baku ibuprofen dibuat dengan mengukur serapan suatu seri kadar ibuprofen dalam dapar fosfat pH 7,2 pada panjang gelombang 222 nm. Kemudian dibuat kurva yang

menggambarkan hubungan antara seri kadar ibuprofen dengan absorbansi. Diperoleh persamaan kurva baku diperoleh $Y = 0,048X - 0$, harga korelasi (r) yaitu 0,999.

Penetapan kadar ibuprofen terdisolusi

Kadar ibuprofen terdisolusi per satuan waktu dihitung dengan memasukkan nilai absorbansi (Y) yang diperoleh ke dalam persamaan kurva baku yang diperoleh yaitu $Y = 0,048X - 0,025$. Hasil penetapan kadar dapat dilihat pada Tabel 4. Kadar ibuprofen yang terlarut pada tiap formulanya menunjukkan hasil yang bervariasi yang dapat dilihat dari tabel di atas. Hal tersebut terjadi karena jumlah pembawa yang proporsinya berbeda-beda. Hasil uji disolusi menunjukkan persen terlarut dari ibuprofen murni pada menit ke-60 sudah mencapai $102,59 \pm 5,21$. Kadar ibuprofen yang memiliki nilai lebih dari 100% masih memenuhi syarat pada penetapan kadar yaitu $\pm 10\%$. Menurut literatur, ibuprofen memiliki kelarutan yang rendah. Saiful *et al.*, 2010 dalam penelitiannya menyatakan bahwa % terlarut dari ibuprofen murni pada menit ke-60 adalah 59,4%. Menurut penelitian Siva *et al.*, 2010, % terlarut ibuprofen pada menit ke-60 hanya 31%. Kelarutan dari tiap formulanya tidak meningkat seiring dengan peningkatan jumlah SSG, melainkan semakin tinggi jumlah SSG dalam formula, jumlah persen ibuprofen terlarut semakin menurun. Fenomena ini dapat dikembangkan menjadi *sustained release*. Fenomena ini sejalan dengan penelitian dari Prashanti dan Rama (2010) yang mengembangkan *sustained release* dari propranol HCl menggunakan gom xanthan. Dalam penelitiannya disebutkan bahwa pelepasan obat terhambat terkait dengan jumlah gom yang digunakan.

Campuran fisik dan dispersi padat tidak mampu meningkatkan kelarutan dari ibuprofen. Menurut teori, dengan adanya pembawa yang larut dalam air maka akan membantu zat aktif untuk kontak dengan medium disolusi. Keadaan ini terjadi karena partikel-partikel zat aktif yang praktis tidak larut dalam air akan dilapisi oleh pembawa dalam bentuk dispersi molekuler sehingga bisa kontak dengan medium disolusi. Hal ini tidak berlaku karena SSG merupakan pembawa yang mudah mengembang. Saat disolusi berlangsung, ketika SSG kontak dengan media disolusi maka SSG akan segera mengembang membentuk suatu massa gel. Massa gel ini yang kemudian memenuhi basket/ keranjang disolusi yang menghambat pelepasan ibuprofen.

Tabel 4. Kadar ibuprofen terlarut metode dispersi padat (%)

Formula Dispersi Padat	Kadar ibuprofen (%)						
	5 menit	10 menit	15 menit	20 menit	30 menit	45 menit	60 menit
Kontrol	59,27±	83,57 ±	91,37±	95,13±	98,72±	98,89±	102,59±
	7,76	9,13	9,49	9,88	7,73	5,21	5,21
DP 1	45,52±	66,37±	78,06 ±	83,45±	91,22 ±	99,00 ±	103,11±
	8,97	7,49	5,02	5,30	3,50	3,02	1,76
DP 2	25,33±	49,01±	62,05±	69,59±	85,15±	94,01±	101,20±
	5,40	7,84	9,95	10,29	11,53	9,91	7,94
DP 3	10,99±	15,58±	17,87±	19,49±	22,31±	26,71±	29,35±
	3,47	4,89	5,10	5,06	5,30	7,41	7,32
DP 4	9,88±	11,80±	12,93±	14,12±	16,41±	18,86±	21,18±
	3,70	2,83	2,87	2,73	2,96	3,04	3,46

Keterangan: Kontrol = ibuprofen murni; DP1 = ibuprofen : SSG (1:1); DP2 = ibuprofen : SSG (1:2); DP3 = ibuprofen : SSG (1:3); DP4 = ibuprofen : SSG (1:4)

Tabel 5. Kadar ibuprofen terlarut metode campuran fisik (%)

Formula Campuran Fisik	Kadar ibuprofen (%)						
	5 menit	10 menit	15 menit	20 menit	30 menit	45 menit	60 menit
Kontrol	59,27±	83,57±	91,37±	95,13±	98,72±	98,89 ±	102,59±
	7,76	9,13	9,49	9,88	7,73	5,21	5,21
CF 1	82,30±	104,93±	109,66±	110,17±	108,57±	108,05±	108,88±
	8,11	2,73	1,62	2,45	2,66	1,83	1,00
CF 2	81,19±	98,26±	103,66±	105,82±	106,12±	105,92±	104,85±
	12,06	3,79	1,84	1,50	2,71	4,57	4,51
CF 3	45,84±	84,64±	89,04±	90,43±	88,98±	90,95±	95,13±
	26,76	8,33	3,75	3,58	3,75	2,04	4,59
CF 4	28,80±	100,94±	105,16±	103,16±	102,30±	103,58±	107,49±
	27,42	4,23	4,67	4,72	1,59	1,86	3,66

Keterangan: Kontrol = ibuprofen murni; CF1 = ibuprofen : SSG (1:1); CF2 = ibuprofen : SSG (1:2); CF3 = ibuprofen : SSG (1:3); CF4 = ibuprofen : SSG (1:4)

Dengan demikian, semakin banyak proporsi SSG yang digunakan maka semakin penuh massa gel SSG pada keranjang disolusi. Keadaan ini juga menyebabkan semakin sedikit kesempatan ibuprofen untuk kontak dengan media disolusi karena tertahan oleh massa gel SSG. Pemikiran ini sejalan dengan apa yang telah diungkapkan oleh Rane *et al.*, 2007 dalam penelitiannya yang menyatakan penurunan disolusi obat bisa saja terjadi seiring dengan peningkatan jumlah pembawa yang digunakan. Menurut hal ini terjadi karena matriks polimer *swellable* yang hidrofil dapat menjadi gel didalam media disolusi yang kemudian bisa saja membentuk suatu lapisan penghalang/ *barrier layer* antarmuka yang sangat kental antara obat dengan media disolusi.

Perbedaan hasil pada penelitian ini dibandingkan dengan penelitian sebelumnya, bisa saja terjadi karena perbedaan bentuk sediaan, dosis serta apparatus disolusi yang digunakan. Saiful *et al.* (2010) serta Siva *et al.* (2010) dalam penelitiannya tentang dispersi padat dari ibuprofen, untuk uji disolusi menggunakan apparatus *paddle* (dayung). Peneliti disini menggunakan bentuk sediaan kapsul yang menurut USP30 untuk uji disolusi sediaan kapsul menggunakan apparatus basket/ keranjang. Saiful *et al.* (2010) juga menggunakan dosis ibuprofen yang kecil yaitu hanya 50 mg, peneliti disini menggunakan dosis ibuprofen sebesar 200 mg.

Saiful *et al.* (2010) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa dispersi padat yang dibuat dengan teknik campuran fisik dapat dipertimbangkan sebagai teknik yang bagus untuk meningkatkan sifat disolusi dari obat yang sukar larut seperti ibuprofen dan fenofibrate. Dispersi padat yang dibuat dengan menggunakan pembawa polimer dengan teknik campuran fisik ini dapat meningkatkan disolusi terkait dengan sifat permukaan aktif (dapat menurunkan tegangan permukaan antara zat aktif dengan pelarut/ medium). Selain itu, dapat peningkatan sifat kemampuan terbasahi dari zat aktif.

Hasil disolusi dari dispersi padat dan campuran fisik ibuprofen-SSG dapat dilihat melalui data DE (*Dissolution Efficiency*). Harga efisiensi disolusi digunakan untuk mengetahui kecepatan pelarutan atau untuk mengetahui kemampuan obat melepaskan zat aktifnya sampai suatu waktu tertentu. Nilai DE yang dipakai yaitu DE₁₀, DE₃₀, dan DE₆₀ yang disajikan dalam Tabel 6.

Tabel 6. Nilai DE₁₀, DE₃₀, dan DE₆₀ ibuprofen 200mg/kapsul dari ibuprofen murni dan ke-4 formula dispersi padat

Formula	DE ₁₀	DE ₃₀	DE ₆₀
Kontrol	8,42 ± 0,95	39,64 ± 3,72	89,52 ± 6,10
DP 1	6,56±1,03*	33,86 ±2,49*	82,91 ± 3,73*
DP 2	4,15±0,75*	27,16 ±4,03*	73,96 ± 8,79*
DP 3	1,57±0,48*	8,00 ± 2,18*	21,13 ± 5,60*
DP 4	1,30±0,42*	6,00 ± 1,35*	15,41 ± 2,86*

Keterangan: Kontrol = ibuprofen murni; DP1 = ibuprofen : SSG (1:1); DP2 = ibuprofen : SSG (1:2); DP3 = ibuprofen : SSG (1:3); DP4 = ibuprofen : SSG (1:4)

Tabel 7. Nilai DE₁₀, DE₃₀, dan DE₆₀ ibuprofen 200mg/kapsul dari ibuprofen tunggal dan ke 4 formula campuran fisik

Formula	DE ₁₀	DE ₃₀	DE ₆₀
Kontrol	8,42 ± 0,95	39,64 ±3,72	89,52 ± 6,10
CF 1	11,23±0,64*	47,56±1,10*	101,75 ±1,79*
CF 2	10,86 ±1,12	45,66±1,19*	98,51 ± 1,52*
CF 3	7,35 ± 2,13	37,01 ±2,35	82,76 ± 3,26*
CF 4	6,61 ± 2,34	41,00 ±2,68	93,11 ± 2,77

Keterangan: Kontrol= ibuprofen murni; CF1 = ibuprofen : SSG (1:1); CF2 = ibuprofen : SSG (1:2); CF3 = ibuprofen : SSG (1:3); CF4 = ibuprofen : SSG (1:4)

Pada Tabel 6 dan Tabel 7 dapat dilihat DE dispersi padat dan campuran fisik pada menit ke-10, 30, dan 60. Analisis dilakukan menggunakan uji anova nilai DE dengan taraf kepercayaan 95%. Diperoleh hasil berturut-turut bahwa pada DE₁₀ dari dispersi padat semua formula menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kontrol. Selain itu, diperoleh hasil untuk campuran fisik hanya formula 1 yang menunjukkan perbedaan signifikan dengan kontrol. Perbedaan signifikan ini diperoleh dari data hasil uji *Post Hoc*. Perbedaan yang signifikan ini menandakan bahwa penggunaan SSG sebagai pembawa hidrofil dapat mempengaruhi kelarutan dari ibuprofen. Hasil DE₃₀ dari semua formula dispersi padat serta campuran fisik formula 1 dan 2 terlihat adanya perbedaan yang signifikan terhadap kontrol. Sedangkan hasil DE₆₀ dari semua formula dispersi padat serta campuran fisik formula 1, 2, dan 3 menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan terhadap kontrol. Hal tersebut menandakan bahwa ada peningkatan kelarutan yang signifikan pada ibuprofen untuk campuran fisik formula 1 dan 2. Sedangkan untuk dispersi padat semua formula menunjukkan adanya penurunan kelarutan yang signifikan pada ibuprofen. Hal diatas juga menunjukkan bahwa semakin besar jumlah SSG yang digunakan sebagai pembawa pada dispersi padat ibuprofen ini tidak dapat meningkatkan kelarutan ibuprofen malah sebaliknya yaitu menurunkan kelarutan ibuprofen secara signifikan.

Untuk campuran fisik menunjukkan bahwa penggunaan SSG sebagai pembawa dapat meningkatkan kelarutan ibuprofen sampai level tertentu. Sama halnya dengan dispersi padat, semakin banyak SSG yang digunakan maka kelarutan ibuprofen semakin menurun. Tabel 7 menunjukkan nilai DE₆₀ pada CF 3 yang lebih kecil jika dibanding pada formula CF4 campuran fisik.

