

## PENINGKATAN LAJU DISOLUSI SISTEM DISPERSI PADAT IBUPROFEN – PEG 6000

Auzal Halim<sup>1</sup>, Elvi Rahma Yulisman<sup>2</sup>, dan Erizal Zaini<sup>2</sup>

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

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

### ABSTRACT

It has done research on increasing the dissolution rate of solid dispersion system Ibuprofen with polymer Polyethyleneglycols 6000 (PEG 6000). Solid dispersion system prepared by melting method with a ratio of raw materials Ibuprofen - PEG 6000, namely : 6:4, 7:3, 8:2, and 9:1. As a comparison was made with the physical mixture of the same composition. The powder mixture of physics and solid dispersion system properties of solids characterized by spectroscopic analysis, SEM analysis, DTA analysis, and X-ray diffraction analysis. Dissolution test method is determined by a basket. The results showed that the powder solid dispersion system can improve the physicochemical properties of Ibuprofen. Dissolution profiles showed that the 7:3 solid dispersion system powder in the 45th minute to increase the dissolution rate compared to the powder mixture of physics.

**Keywords** : Solid Dispersion System, ibuprofen, PEG 6000

### ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang peningkatan laju disolusi sistem dispersi padat Ibuprofen dengan polimer Polietilenglikol 6000 (PEG 6000). Sistem dispersi padat dibuat dengan metoda peleburan dengan perbandingan bahan baku Ibuprofen – PEG 6000, yaitu : 6:4, 7:3, 8:2, dan 9:1. Sebagai pembandingan dibuat campuran fisika dengan komposisi yang sama. Serbuk campuran fisika dan dispersi padat dikarakterisasi sifat padatan dengan analisa spektroskopik, analisa SEM, analisa DTA, dan analisa difraksi sinar-X. Uji disolusi ditentukan dengan metoda keranjang. Hasil penelitian menunjukkan bahwa serbuk sistem dispersi padat dapat memperbaiki sifat fisikokimia Ibuprofen. Profil disolusi memperlihatkan bahwa serbuk dispersi padat 7:3 pada menit ke-45 mengalami peningkatan laju disolusi dibandingkan serbuk campuran fisika.

**Kata kunci** : Sistem dispersi padat, ibuprofen, PEG 6000

---

### PENDAHULUAN

Studi biofarmasetik memberikan fakta bahwa metoda fabrikasi dan formulasi dengan nyata mempengaruhi ketersediaan hayati suatu obat. Perbedaan ketersediaan hayati dari suatu produk sediaan obat yang terapeutiknya sama antara lain disebabkan oleh perbedaan rancangan bentuk sediaan (Ansel, 1989).

Obat dalam bentuk sediaan padat membutuhkan perhatian dalam proses pembuatannya, dimana harus memperhatikan berbagai aspek, salah satunya sifat fisika kimia dari suatu molekul obat, terutama kelarutannya. Agar

obat tersebut menghasilkan efek terapeutik, obat tersebut harus dalam bentuk larutan dalam saluran cerna masuk ke sirkulasi darah sehingga dapat diabsorpsi dan bekerja pada reseptor-reseptor yang dituju (Ansel, 1989).

Beberapa obat yang mempunyai kelarutan sangat kecil atau sukar larut dalam air. Hal ini dapat ditingkatkan kelarutannya dengan dirancang suatu bentuk sediaan farmasi. Berbagai upaya telah dilakukan supaya kelarutan obat dapat ditingkatkan salah satunya dengan metoda sistem dispersi padat, yang

merupakan sistem dispersi satu atau lebih zat aktif dalam pembawa inert yang mudah larut air pada keadaan padat. Sistem ini dapat dibuat dengan metoda pelarutan (*solvent method*), metoda peleburan (*melting method*), serta gabungan metoda pelarutan dan metoda peleburan (*solvent-melting method*) (Chiou & Riegelman, 1971).

Mekanisme peningkatan laju disolusi obat yang dibuat dengan teknologi sistem dispersi padat disebabkan oleh sebagai berikut : pengurangan ukuran partikel obat ke tingkat minimum, pengaruh solubilisasi pembawa, peningkatan daya keterbasahan, dan pembentukan sistem dispersi yang metastabil (Chiou & Riegelman, 1971).

Salah satu bahan obat yang kelarutannya sangat kecil adalah Ibuprofen, dimana Ibuprofen ini praktis tidak larut dalam air. Ibuprofen tergolong obat Anti Inflamasi Non Steroid merupakan derivat asam propionat yang mempunyai efek analgetik anti radang yang cukup kuat dan banyak dikenal diberbagai negara. Karena Ibuprofen ini sedikit larut dalam medium saluran cerna, maka dilakukan suatu cara untuk meningkatkan kelarutannya dengan mendispersikan pada suatu pembawa yang bersifat mudah larut dalam air sehingga konsentrasi zat yang larut dalam medium saluran cerna dapat ditingkatkan (Tjaj & Rahardja, 2007; The United State Pharmacopeial, 2007)

Polietilenglikol 6000 sebagai pembawa inert yang menghambat pertumbuhan kristal dan fase transformasi yang diikuti dengan peningkatan kelarutan dari obat disebabkan karena sifatnya yang mudah larut dalam air (Wade & Weller, 1994; Depkes RI, 1979).

Berdasarkan kenyataan di atas, dilakukan suatu penelitian untuk meningkatkan kelarutan dari Ibuprofen dengan metoda sistem dispersi padat dalam pembawa inert Polietilenglikol 6000 menggunakan metode peleburan.

## **METODE PENELITIAN**

### **Alat dan Bahan**

Alat yang digunakan adalah peralatan gelas yang biasa digunakan di laboratorium, timbangan analitik (Shimadzu AUX 220), penangas air, pengukur titik lebur (Fisher Melting Point Apparatus), Spektrofotometer UV-VIS (Shimadzu 1700), FT-IR (Perkinelmer 160), ayakan 425  $\mu\text{m}$ , piknometer, alat SEM (Seol, Japan), alat difraksi sinar-X (Rigaku, Japan), alat DTA (Mettler Toledo), alat uji disolusi (Harrison Research), mikroskop dan okulo mikrometer (Griffin Carton), desikator, dan alat-alat lainnya yang menunjang pelaksanaan penelitian.

Bahan-bahan yang digunakan adalah Ibuprofen, PEG 6000, aquadest, etanol 96%, NaOH 0,1 N, NaOH 0,2 M, kalium dihidrogen fosfat 0,2 M, parafin, dan dapar fosfat pH 7,2.

**Pembuatan Sistem Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000****Tabel I.** Perbandingan bahan sistem dispersi padat.

No.	Bahan	Perbandingan Bahan (g)			
		6	7	8	9
1.	Ibuprofen	6	7	8	9
2.	PEG 6000	4	3	2	1
Total (g)		10	10	10	10

**Pembuatan Sistem Dispersi Padat**

Sistem dispersi padat dibuat dengan metoda peleburan sebagai berikut : Ibuprofen-PEG 6000 ditimbang sesuai komposisi campuran, kedua bahan dicampur dan dihomogenkan lalu dipanaskan di atas “penangas air” pada suhu  $\pm 80^{\circ}\text{C}$  sampai melebur sempurna sambil terus diaduk. Kemudian leburan didinginkan dengan cepat menggunakan es, biarkan selama 1 jam. Setelah memadat, simpan dalam desikator selama 24 jam. Padatan yang dihasilkan dikerok lalu digerus sampai halus dan dilewatkan pada ayakan ukuran  $425\ \mu\text{m}$ .

**Analisa Spektroskopi Inframerah**

Uji dilakukan terhadap serbuk campuran fisika dan dispersi padat Ibuprofen-PEG 6000 menggunakan spektroskopi inframerah dengan pembandingan spektrum inframerah bahan baku Ibuprofen.

**Analisa Scanning Electron Microscopy (SEM)**

Sampel serbuk diletakkan pada sampel holder aluminium dan dilapisi dengan emas dengan ketebalan 10 nm. Sampel kemudian diamati berbagai perbesaran alat SEM. Voltase diatur pada 20 kV dan arus 12 mA.

**Analisa Differential Thermal Analysis (DTA)**

Uji sampel dilakukan dengan menggunakan alat DTA. Alat DTA diprogram pada rentang suhu  $40^{\circ}\text{C}$  sampai  $300^{\circ}\text{C}$  dengan kecepatan pemanasan  $10^{\circ}\text{C}$  per menit. Analisis diferensial termal berdasarkan pada perubahan kandungan panas akibat perubahan temperatur dan titrasi termometrik. Dalam DTA (Differential Thermal Analysis), panas diserap atau diemisikan oleh sistem kimia bahan yang dilakukan dengan pembandingan yang inert (Alumina, Silikon, Karbit atau manik kaca) dan suhu keduanya ditambahkan dengan laju yang konstan.

**Analisa Difraksi Sinar-X**

Uji difraksi sinar-X dilakukan terhadap serbuk campuran fisika dan dispersi padat Ibuprofen-PEG 6000 pada suhu ruang dan direkam menggunakan difraktometer sinar-X radiasi dengan Cu sebagai bahan anoda dan monokromator grafit, dioperasikan pada tegangan 40 kV, arus 30 mA, analisis dilakukan pada rentang  $2\ \theta$   $5^{\circ} - 50^{\circ}$ . Serbuk diletakkan pada sampel holder (kaca) dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel.

**Uji Disolusi**

Pengukuran panjang gelombang maksimum dan serapan larutan Ibuprofen dengan kadar  $0,25\ \text{mg/mL}$  dalam Dapar Fosfat pH 7,2, diukur pada panjang

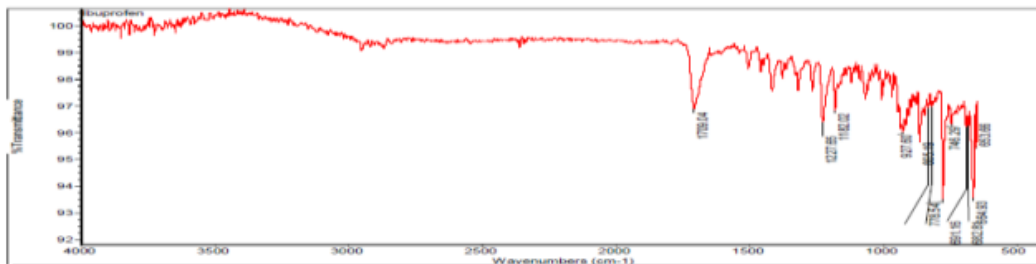
gelombang 200 – 400 nm, lalu buat grafik antara serapan dengan panjang gelombang menggunakan Spektrofotometer UV.

Kurva kalibrasi Ibuprofen dalam Dapar Fosfat pH 7,2 dibuat dengan konsentrasi larutan standar Ibuprofen dalam Dapar Fosfat pH 7,2 dengan konsentrasi 0,12 ; 0,18 ; 0,25 ; 0,30 ; 0,36 mg/mL. Lalu

ditentukan serapannya pada panjang gelombang serapan maksimum. Dibuat kurva hubungan antara konsentrasi dengan serapan.

Uji disolusi serbuk dispersi padat Ibuprofen-PEG 6000 dalam Dapar Fosfat pH 7,2 dilakukan menurut metoda pada USP XXX.

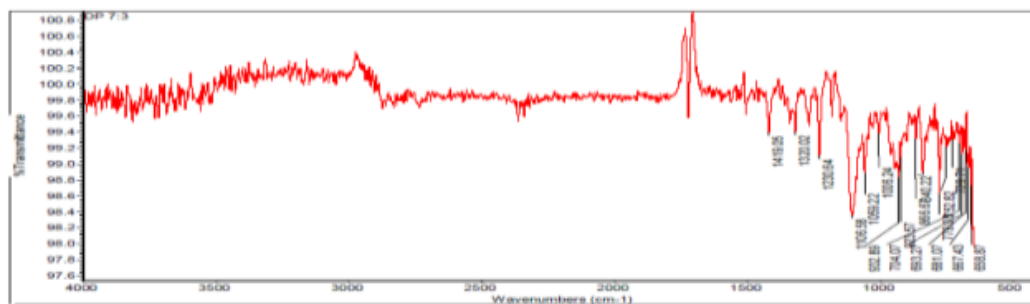
## HASIL DAN PEMBAHASAN



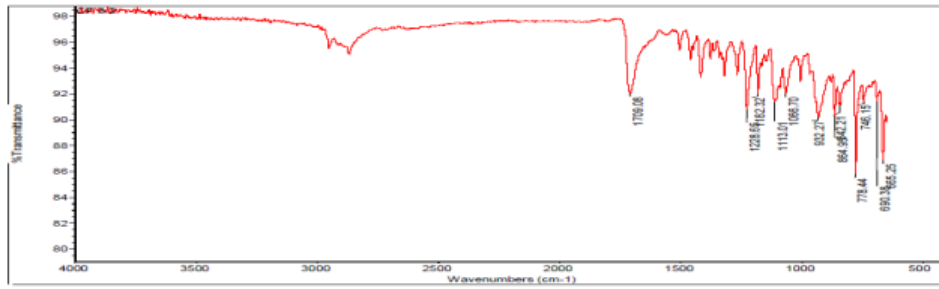
**Gambar 1.** Spektrum inframerah serbuk bahan baku Ibuprofen



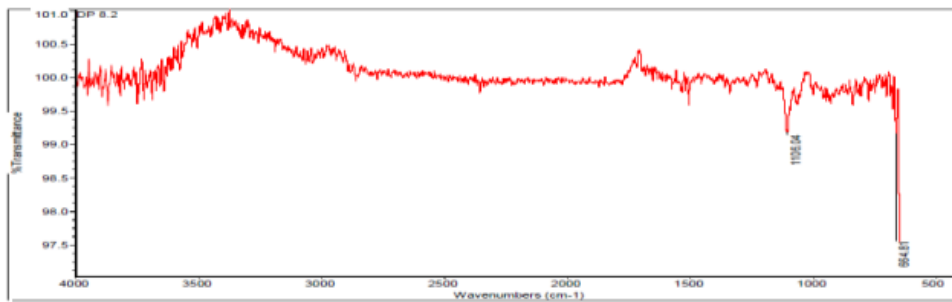
**Gambar 2.** Spektrum inframerah serbuk campuran fisika Ibuprofen – PEG 6000 formula 7 : 3



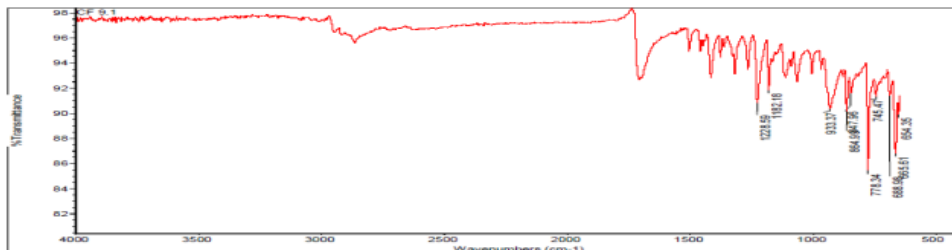
**Gambar 3.** Spektrum inframerah serbuk sistem dispersi padat Ibuprofen – PEG 6000 formula 7 : 3



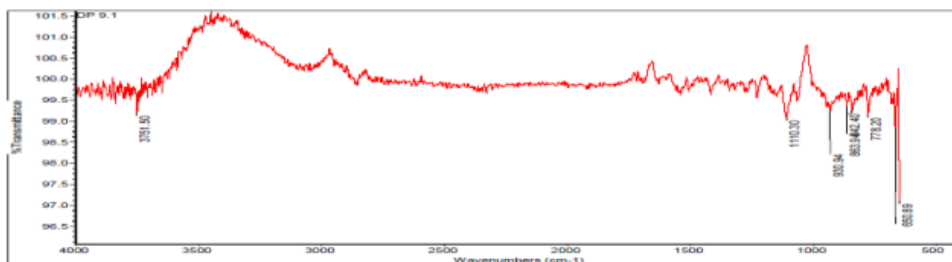
**Gambar 4.** Spektrum inframerah serbuk campuran fisika Ibuprofen – PEG 6000 formula 8 : 2



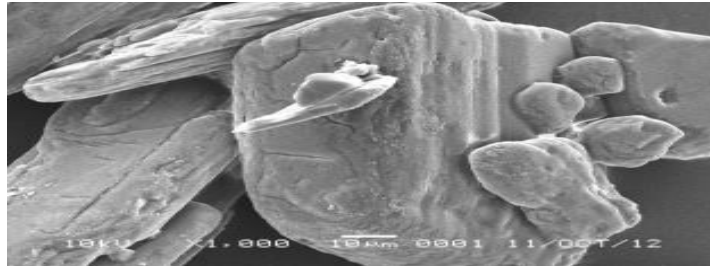
**Gambar 5.** Spektrum inframerah serbuk sistem dispersi padat Ibuprofen – PEG 6000 formula 8 : 2



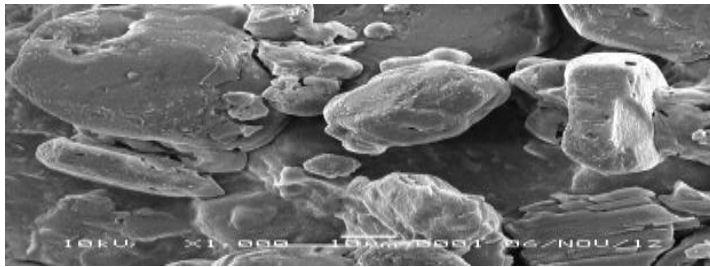
**Gambar 6.** Spektrum inframerah serbuk sistem dispersi padat Ibuprofen – PEG 6000 formula 9 : 1



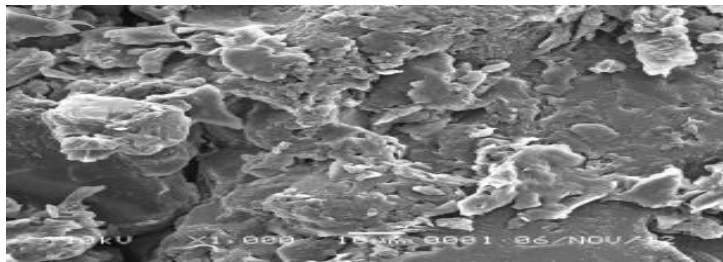
**Gambar 7.** Spektrum inframerah serbuk sistem dispersi padat Ibuprofen – PEG 6000 formula 9 : 1



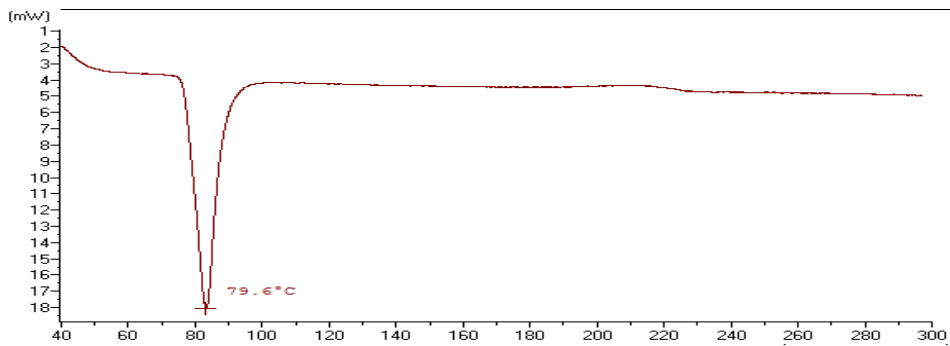
**Gambar 8.** Mikrofotograf SEM Ibuprofen



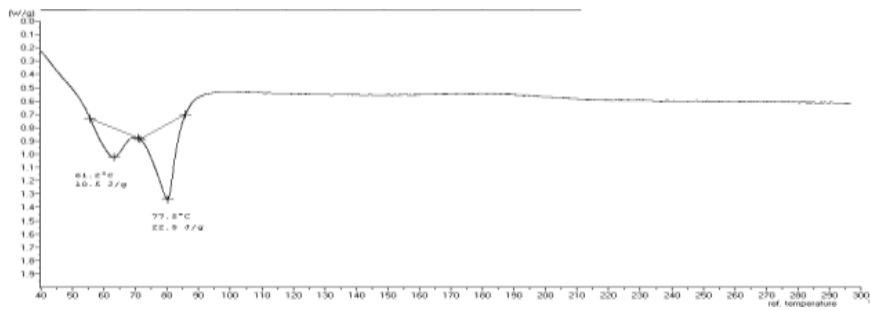
**Gambar 9.** Mikrofotograf SEM campuran fisika 8:2



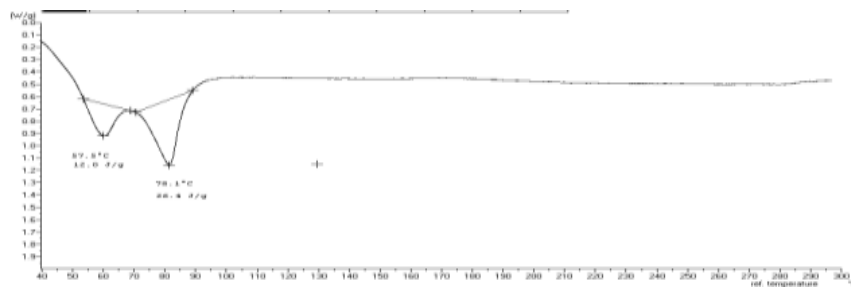
**Gambar 10.** Mikrofotograf SEM Dispersi Padat 8:2



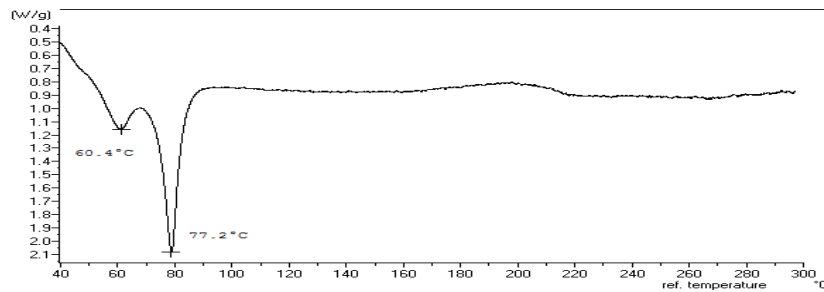
**Gambar 11.** Termogram DTA serbuk bahan baku Ibuprofen



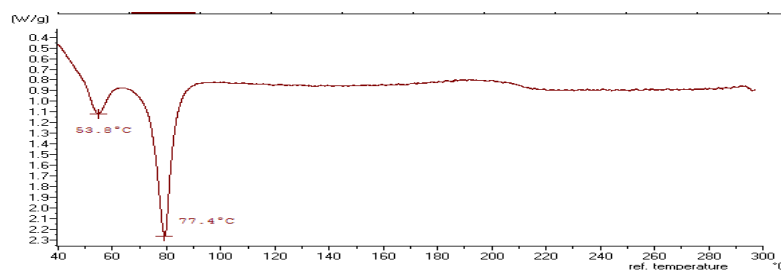
**Gambar 12.** Termogram DTA serbuk campuran fisika Ibuprofen – PEG 6000 formula 8 : 2



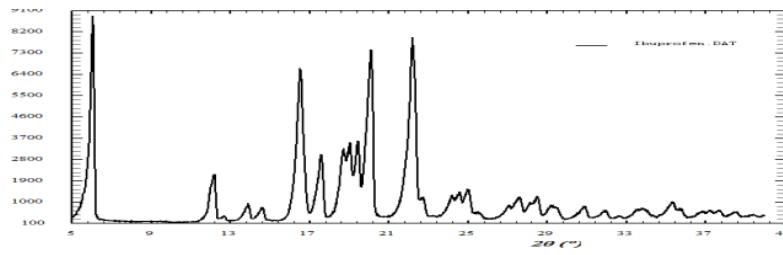
**Gambar 13.** Termogram DTA serbuk sistem dispersi padat Ibuprofen – PEG 6000 formula 8 : 2



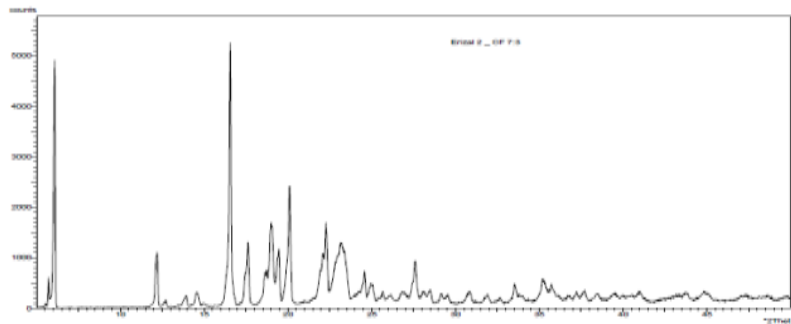
**Gambar 14.** Termogram DTA serbuk campuran fisika Ibuprofen – PEG 6000 formula 9 : 1



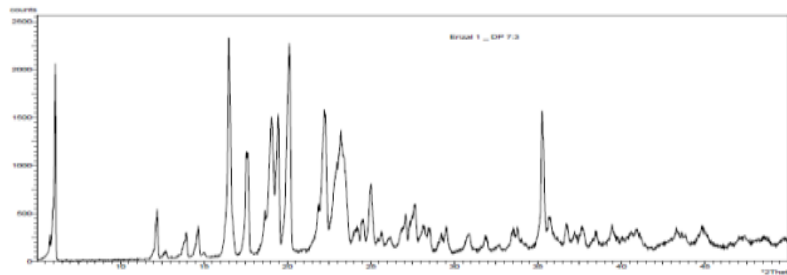
**Gambar 15.** Termogram DTA serbuk sistem dispersi padat Ibuprofen – PEG 6000 formula 9 : 1



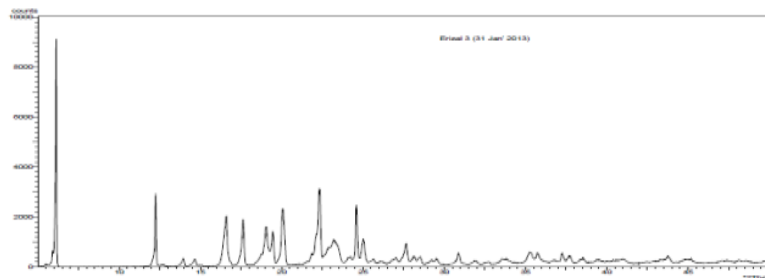
**Gambar 16.** Difraktogram sinar-X serbuk bahan baku Ibuprofen



**Gambar 17.** Difraktogram sinar-X serbuk campuran fisika Ibuprofen – PEG 6000 formula 7 : 3

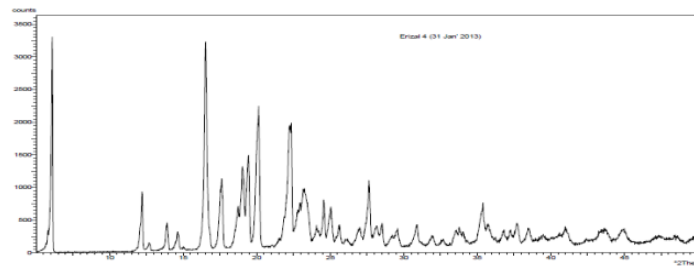


**Gambar 18.** Difraktogram sinar-X serbuk sistem dispersi padat Ibuprofen – PEG 6000 formula 7 : 3

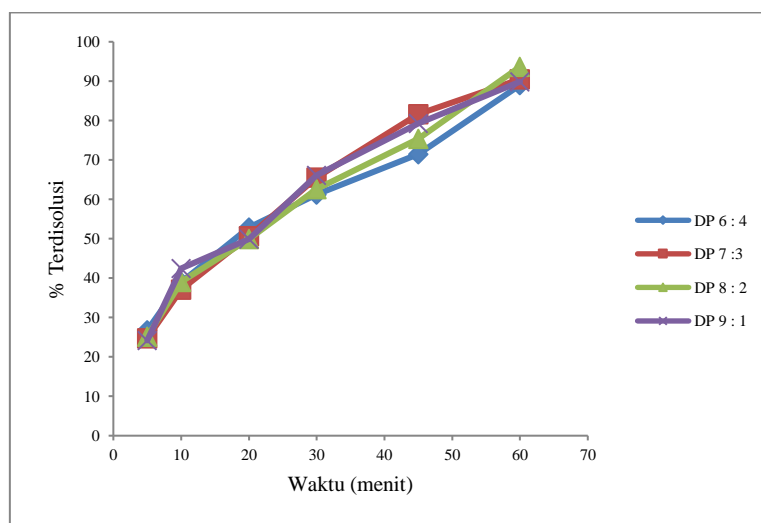


**Gambar 19.** Difraktogram sinar-X serbuk campuran fisika Ibuprofen – PEG 6000 formula 8 : 2





**Gambar 20.** Difraktogram sinar-X serbuk sistem dispersi padat Ibuprofen – PEG 6000 formula 8 : 2



**Gambar 21.** Kurva profil disolusi serbuk sistem dispersi padat Ibuprofen – PEG 6000

Pada spektrum inframerah pita-pita absorpsi yang utama pada ibuprofen tetap muncul pada bilangan gelombang yang sama, ini dapat dilihat dari daerah sidik jari yang sama, hanya berbeda pada angka gugus karboksilnya dimana sistem dispersi padat mengalami hilangnya beberapa molekul atau interaksi antar atom yang disebabkan karena perubahan sifat fisiknya, namun tidak merubah bentuk dari strukturnya hanya terjadi kerenggangan ikatan antar molekul atau atom (Shargel, *et al.*, 2005).

Hasil SEM pada sistem dispersi padat bentuk dari partikel Ibuprofen tidak terlihat lagi karena ditutupi oleh partikel PEG 6000. Hal ini disebabkan karena perbedaan cara pembuatannya, dimana

serbuk sistem dispersi padat partikelnya dilebur sempurna sehingga kedua komponen saling melebur atau partikel Ibuprofen terdispersi dalam partikel PEG 6000, sedangkan serbuk campuran fisika hanya dengan penggerusan (Zaini, *et al.*, 2010).

Pada hasil DTA serbuk sistem dispersi padat membutuhkan energi panas yang lebih rendah dari bahan baku Ibuprofen, hal ini mengindikasikan terjadi amorfisme pada serbuk sistem dispersi padat yang memiliki sifat lebih mudah larut dalam saluran cerna.

Pola difraksi dispersi padat menunjukkan beberapa puncak yang khas pada  $2\theta$ , hanya berbeda dalam intensitas puncak, yang disebabkan perbedaan derajat

kristalinitas. Bukti terjadinya amorfisme yaitu intensitas puncak serbuk sistem dispersi padat yang lebih rendah dibandingkan dengan bahan baku Ibuprofen (Zaini, *et al.*, 2010).

Dari data persen terdisolusi sistem dispersi padat saat menit ke-45 dengan perbandingan bahan 7 : 3 merupakan sistem terbaik profil disolusinya karena relatif lebih tinggi dibandingkan dengan serbuk campuran fisika dan sistem dispersi padat yang lain. Disebabkan karena metode pembuatannya yang baik, yaitu sistem dispersi padat dengan metode pelebunan, sehingga daya keterbasahannya yang baik dalam medium, ukurannya kecil dalam pembawanya, tidak terbentuk agregat dan aglomerat, serta pengaruh dari pembawa inert. Menghasilkan perubahan bentuk kristal yang stabil menjadi tidak stabil atau amorf (Save & Venkitachalam, 1992).

## KESIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Hasil evaluasi serbuk campuran fisika dan serbuk sistem dispersi padat dengan cara uji DTA, SEM, dan sinar-X mengindikasikan Ibuprofen pada serbuk campuran fisika dan serbuk dispersi padat terjadi penurunan derajat kristalinitas setelah dicampur dengan PEG 6000. Hal ini menunjukkan perubahan bentuk dari kristal ke bentuk amorf yang ukuran partikelnya lebih kecil dan lebih mudah larut.
2. Pada penentuan profil disolusi menunjukkan bahwa serbuk sistem dispersi padat dengan perbandingan 7 : 3 memiliki profil disolusi lebih baik. Ini dapat dilihat dari persen terdisolusi saat menit ke-45 relatif lebih tinggi daripada serbuk campuran fisika dan perbandingan sistem dispersi padat yang lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H. C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. (Edisi 4). Penerjemah : Farida Ibrahim. Jakarta : Universitas Indonesia Press.
- Basavoju, S. & Bostrom, S. P. V. (2007). Indomethacin – Saccharin Cocrystal : Design, Synthesis, and Preliminary Pharmaceutical Characterization. *Pharm Res*, 25, (3), 530 – 540.
- Basavoju, S. & Bostrom, S. P. V. (2007). Indomethacin – Saccharin Cocrystal : Design, Synthesis, and Preliminary Pharmaceutical Characterization. *Pharm Res*, 25, (3), 530 – 540.
- Chiou, W. L. & Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion System. *J Pharm Sci*, 60 (9), 1281 – 1302.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1979). *Farmakope Indonesia* (Edisi III). Jakarta.
- Garekani, H. A., Sadeghi, F., Badice, A., Mostafa, S. A., & Rajabi, A. R. (2001). Crystal Habit Modifications of Ibuprofen and Their Physicochemical Characteristics. *Drug, Dev, and Ind Pharm*, 27 (8), 803 – 809.
- Garekani, H. A., Sadeghi, F., Badice, A., Mostafa, S. A., & Rajabi, A. R. (2001). Crystal Habit Modifications of Ibuprofen and Their Physicochemical Characteristics. *Drug, Dev, and Ind Pharm*, 27 (8), 803 – 809.
- Llyod, G. R., Craig, D. Q. M., & Smith, A. (1997). An Investigation Into The Melting Behavior of Binary Mixes and Solid Dispersion of Paracetamol

- and PEG 6000. *J Pharm Sci*, 86 (9), 991 – 996.
- Llyod, G. R., Craig, D. Q. M., & Smith, A. (1997). An Investigation Into The Melting Behavior of Binary Mixes and Solid Dispersion of Paracetamol and PEG 6000. *J Pharm Sci*, 86 (9), 991 – 996.
- Save, T., & Venkitachalam, P. (1992). Studies on Solid Dispersion of Nifedipin. *Drug, Dev, and Ind Pharm*, 18 (15), 1663 – 1679.
- Shargel, L., & Yu, A. B.C. (2005). *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. (Edisi 2). Penerjemah : Fasich. Surabaya : Universitas Airlangga Press.
- The United State Pharmacopeial Convention. (2007). *The United State Pharmacopeia*. New York.
- Tjay, H. T., & Rahardja, K. (2007). *Obat – Obat Penting*. (Edisi 6). Jakarta : PT. Elex Media Komputindo Kelompok Kompas - Gramedia.
- Wade, A., & Weller, P. J. (1994). *Handbook of Pharmaceutical Excipient* (2<sup>th</sup> ed). London : The Pharmaceutical Press.
- Zaini, E., Sumirtapura, Y. C., Soewandhi, S. N., & Halim, A. (2010). Identifikasi Interaksi Fisika antara Trimetoprim dan Sulfametoksazol dengan Metode Kontak Kofler dan Reaksi Kristalisasi. *Majalah Farmasi Indonesia*, 21 (1), 32 – 39.