

HASIL CEK_60970157(6)

by lis Wahyuningsih 60970157

Submission date: 03-Jun-2021 01:49PM (UTC+0700)

Submission ID: 1599503764

File name: 15.-PENINGKATAN_DISOLUS...pdf (124.81K)

Word count: 2638

Character count: 16124

PENINGKATAN DISOLUSI INTRINSIK DAN EFEK ANALGETIK IBUPROFEN DALAM SISTEM DISPERSI PADAT IBUPROFEN – POLIETILEN GLIKOL 4000

Iis Wahyuningsih, Arif Budi Setianto, Annas Binhardjo, Zihad, Dwi Lestari

Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan
Jl. Prof.Dr. Soepomo, Telp (0274) 379418

ABSTRAK

1 *Ibuprofen praktis tidak larut dalam air* dan termasuk *dalam* kelas II biofarmasetika. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kecepatan disolusi dan efek analgetik ibuprofen yang dilakukan dengan perubahan sifat fisik melalui pembentukan dispersi padat dengan polietilen glikol 4000 sebagai pembawa.

Penelitian ini menggunakan satu perbandingan antara ibuprofen dengan PEG 4000 adalah 1:1. Pembentukan dispersi padat dengan metode peleburan. Serbuk dispersi padat ibuprofen dan serbuk murni ibuprofen dibuat pellet untuk uji disolusi intrinsik. Uji disolusi intrinsik dilakukan pada medium air (50 ml, 37°C, 75 rpm) kemudian sampel diambil pada interval waktu (20, 30, 60, 90 dan 120 menit) dan diukur dengan spektrofotometri UV 222 nm. Kecepatan disolusi yang diperoleh dianalisis statistik Non Parametrik dengan menggunakan uji Kruskal Wallis pada $P = 0,05$. Karakteristik serbuk dispersi padat ibuprofen, ibuprofen murni dan campuran fisik dengan PEG 4000 (1:1) dilakukan dengan spektrofotometri inframerah. Selanjutnya dispersi padat ibuprofen PEG 4000 diuji efek analgetiknya menggunakan metode geliat.

Hasil penelitian menunjukkan kecepatan disolusi intrinsik dispersi padat dari ibuprofen dengan PEG 4000 sebagai pembawa lebih tinggi dibanding ibuprofen, kecepatan disolusi intrinsik dari ibuprofen $5,4.10^{-3} \pm 4,1.10^{-4}$ dan dispersi padat ibuprofen – PEG 4000 (1:1) $8,5.10^{-3} \pm 3,7.10^{-4}$ ($\text{mg.cm}^{-2}\text{menit}^{-1}$). Hasil karakteristik dispersi padat dengan spektrofotometer inframerah menunjukan adanya interaksi antara ibuprofen dengan PEG 4000. Pembentukan dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 dengan perbandingan 1:1 dapat meningkatkan efek analgetika ibuprofen.

Kata kunci : ibuprofen, dispersi padat, kecepatan disolusi intrinsik, efek analgetik

ABSTRACT

Ibuprofen is practically insoluble in water and has low bioavailability. Dissolution is rate limiting step in oral absorption. The research to accelerate ibuprofen dissolution rate has been done through physical property modification by solid dispersion forming polyethylene glycol 4000 carrier.

In current research, a solid dispersion of PEG 4000 with ibuprofen was prepared at a 1:1 ratio with melting method. Pure solid dispersion of ibuprofen and ibuprofen made a pellet for intrinsic dissolution. The dissolution intrinsic was examined in water as dissolution medium. The dissolution medium consisted of 50 ml, of distilled water at $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ and stirring rate 75 rpm then sample were taken at appropriate intervals (20, 30, 60, 90 dan 120 min) and analysed at 222 nm by UV spectrophotometer. The result of intrinsic dissolution was statistically computed using Kruskal Wallis method (Non Parametric) at $P = 0,05$. Pure solid dispersion ibuprofen, ibuprofen and physical mixture ratio (1:1) characterised with infra red spectrophotometer.

The result intrinsic dissolution rate shows solid dispersion of ibuprofen with PEG 4000 carrier is higher compare with pure ibuprofen. The intrinsic dissolution rate of pure ibuprofen were $5,4.10^{-3} \pm 4,1.10^{-4}$ and solid dispersion of ibuprofen with PEG 4000 (1:1) were $8,5.10^{-3} \pm 3,7.10^{-4}$ ($\text{mg cm}^{-2} \text{ minute}^{-1}$) respectively. The result with infrared spectrophotometer shows interactions between ibuprofen and PEG 4000.

Key word : *ibuprofen, solid dispersion, intrinsic dissolution rate, analgetic effect*

PENDAHULUAN

Ibuprofen merupakan derivat asam propionat yang mempunyai efek analgetik anti inflamasi. Absorpsinya cepat melalui lambung dan kadar maksimum dalam plasma tercapai dalam satu sampai dua jam. Waktu paruh dalam plasma kurang lebih dua jam (Ganiswama, 1995). Ibuprofen merupakan obat yang memiliki kelarutan yang rendah sehingga dalam formulasi sering menimbulkan permasalahan dalam bioavailabilitas per oral. Permasalahan bioavailabilitas ibuprofen yang timbul berhubungan dengan laju disolusi ibuprofen yang rendah. Ibuprofen praktis tidak larut dalam air (Anonim, 1995).

Peningkatan bioavailabilitas per oral dapat dilakukan dengan beberapa tehnik, seperti pembentukan garam, pengecilan ukuran partikel maupun dispersi padat (Gershanik dan Benita,

2000), dari beberapa cara dispersi padat dinilai paling efisien (Leuner dan Dressman, 2000). Dispersi padat dari obat yang mempunyai kelarutan rendah di dalam air dalam pembawa hidrofilik sudah pernah dilaporkan dapat meningkatkan kelarutan dan kecepatan disolusi (Seo, dkk., 2003). Peningkatan kelarutan dan disolusi obat dalam dispersi padat dapat disebabkan karena perubahan bentuk kristal menjadi amorf dan adanya interaksi antara obat dengan pembawanya (Yunzhe, 2008).

Berdasarkan struktur kimianya polietilenglikol 4000 melalui pembentukan dispersi padat diperkirakan dapat meningkatkan kecepatan disolusi dan kelarutan ibuprofen. Dengan meningkatnya kelarutan dan disolusi ibuprofen akibat pembentukan dispersi padat diharapkan efek analgetiknya juga meningkat.

BAHAN DAN METODE

Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer UV-Vis 1700 PC (Shimadzu), timbangan analitik Mettler Toledo (AG-285), spektrofotometer IR (Shimadzu FTIR-8201PC), motor pengaduk Ika Labortechnik RW 20.n, Julabo V thermostat, tabung percobaan disolusi dan penyangga (holder) tablet untuk percobaan disolusi rancangan Yuwono (1987) modifikasi penyangga Wood dkk, cetakan *pellet* spektrofotometer IR (Digilab), *stopwatch* dan alat-alat gelas.

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ibuprofen (derajat farmasi, PT. Phapros), PEG 4000 (derajat farmasi, E. Merck), parafin padat (derajat farmasi, E. Merck), asam asetat glasial pa. Pelarut yang digunakan adalah air suling bebas CO₂ (Laboratorium Kimia Analisa UAD), NaOH (derajat analisis, E. Merck). Hewan uji yang digunakan adalah mencit putih jantan galur DDY dengan berat badan 20-30 g, umur 2-3 bulan yang diperoleh di LPPT-Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

Pembuatan dispersi padat ibuprofen dengan PEG 4000

Dispersi padat ibuprofen dengan PEG 4000 dibuat dengan perbandingan 1:1. Dispersi padat ibuprofen dengan PEG 4000 dibuat dengan metode peleburan, dengan meleburkan dengan cara dipanaskan langsung sampai lebur kemudian dipadatkan secara cepat dengan es hingga terbentuk kopresipitat. Massa padat ini kemudian dihaluskan dalam mortir dan diayak.

Pembuatan *pellet*

Pellet bentuk tablet dibuat dengan mencetak kira-kira 400 mg serbuk ibuprofen, dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 (1:1), melalui alat penekan hidrolik dengan tekanan 1,5

ton selama 5 menit dalam cetakan *pellet* spektrofotometer inframerah.

Percobaan kecepatan disolusi intrinsik ibuprofen

Pellet ditaruh pada penyangga, kemudian bagian atas *pellet* dituangi parafin padat yang dicairkan sehingga hanya satu permukaan *pellet* yang langsung bersinggungan dengan medium disolusi. Penyangga yang sudah diisi sampel ditutup dan dihubungkan dengan motor pemutar. Tabung disolusi diisi dengan medium disolusi yaitu aqua bebas CO₂ sebanyak 50,0 ml, suhunya diatur dengan termostat pada suhu 37^oC. *Pellet* yang sudah terpasang dalam penyangga, dicelupkan dalam medium disolusi, diatur agar tidak ada gelembung udara dibawahnya, kemudian dipasang pada motor pemutar dan segera diputar dengan kecepatan 75 putaran permenit. Sampel hasil disolusi diambil 7,0 ml tiap selang waktu 20; 30; 60; 90 dan 120 menit, cairan yang diambil segera diganti medium dengan volume dan suhu yang sama.

Tiap sampel yang diambil ditambah NaOH 0,1 N sebanyak 3,0 ml. Selanjutnya absorbansi dibaca pada panjang gelombang 222 nm.

Analisis interaksi antara ibuprofen dengan PEG 4000

Analisis dilakukan dengan membandingkan spektra IR campuran fisik dan dispersi padat ibuprofen dengan PEG 4000 dengan perbandingan 1:1. Campuran fisik dibuat dengan mencampur secara fisik ibuprofen dengan PEG 4000 dengan perbandingan yang sama dengan pembentukan dispersi padat.

Pengujian daya analgetik

Uji daya analgetik menggunakan metode induksi cara kimia (metode Siegmund). Dalam metode ini rasa nyeri timbul berasal dari rangsang zat kimia yang diinjeksikan secara intraperitoneal (i.p) pada hewan uji, zat yang sering digunakan untuk menimbulkan rasa nyeri salah satunya adalah asam asetat. Keunggulan

1 metode ini adalah cukup peka untuk pengujian senyawa-senyawa analgetik yang mempunyai daya analgetik lemah. Selain peka, metode ini sederhana, reproduktif, dan hasilnya spesifik. Pemberian analgetik akan mengurangi atau menghilangkan rasa nyeri, sehingga jumlah geliat yang terjadi berkurang sampai tidak terjadi geliat sama sekali (Anonim, 1993).

Pengujian daya analgetik dengan metode geliat ditetapkan dengan menghitung jumlah kumulatif geliat selama 60 menit. Hewan uji dibagi menjadi 6 kelompok masing-masing terdiri dari 8 ekor mencit putih jantan galur DDY.

Adapun pengelompokan sebagai berikut:

- Kelompok I : kontrol negatif (CMC Na 0,5%)
- Kelompok II : kontrol negatif (PEG 4000)
- Kelompok III : kontrol positif (ibuprofen dosis 26 mg/kg BB)
- Kelompok IV : dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 dosis 52 mg/kg BB
- Kelompok V : diberi dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 dosis 104 mg/kg BB
- Kelompok VI : diberi dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 dosis 156 mg/kg BB

Masing-masing kelompok pemberiannya dilakukan secara peroral, setelah selang waktu 5 menit diberikan asam asetat 0,5 % v/v ke dalam

rongga perutnya (secara *intra peritoneal*). Asam asetat berfungsi sebagai rangsangan nyeri secara kimia.

Penentuan Geliat

Setelah pemberian asam asetat secara *intra peritoneal* langsung dihitung jumlah geliat yang ditimbulkan selama 60 menit. Hal ini ditandai dengan kaki belakang ditarik ke belakang dan perut mengempis.

Penentuan Daya Analgetik

Data jumlah kumulatif geliat selama 60 menit yang diperoleh kemudian digunakan untuk menghitung % daya analgetik menurut persamaan Hendershot-Forsaith:

$$\% \text{ daya analgetik} = 100 - (P/K \times 100 \%)$$

P : jumlah kumulatif geliat percobaan (perlakuan).

K : jumlah kumulatif geliat kontrol negatif (Turner, 1965).

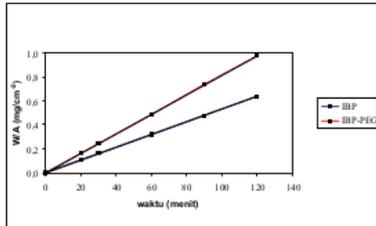
HASIL DAN PEMBAHASAN

Kecepatan disolusi intrinsik adalah penentuan massa yang larut dalam suatu sistem pada luas permukaan yang konstan tiap satuan waktu. Dalam uji disolusi diusahakan agar *sink condition* tercapai. *Sink condition* adalah suatu kondisi konsentrasi zat terlarut dijaga dalam konsentrasi rendah. Jumlah ibuprofen yang terdisolusi per satuan luas (W/A) terlihat pada tabel I.

Tabel I : Jumlah ibuprofen yang terdisolusi tiap satuan luas (W/A) terhadap waktu.

No.	waktu (menit)	ibuprofen (mg/cm ²)	ibuprofen-PEG 4000 (1:1) (mg/cm ²)
1	20	0,12 ± 0,01	0,16 ± 0,01
2	30	0,16 ± 0,02	0,24 ± 0,06
3	60	0,32 ± 0,04	0,49 ± 0,01
4	90	0,48 ± 0,06	0,73 ± 0,02
5	120	0,64 ± 0,08	0,98 ± 0,02

Untuk menggambarkan data-data tersebut, selanjutnya dibuat kurva hubungan antara jumlah ibuprofen rata-rata yang terlarut tiap satuan luas (W/A) dengan waktu disolusi (menit) yang dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Kurva hubungan antara jumlah ibuprofen terdisolusi persatuan luas (W/A) dengan waktu disolusi.

Dari kurva tersebut menunjukkan pengaruh waktu terhadap zat yang terdisolusi dan pengaruh PEG 4000 dalam dispersi padat terhadap zat yang terdisolusi. Kurva tersebut menunjukkan semakin lama waktu berjalan maka obat yang terdisolusi semakin banyak dan adanya dispersi padat antara ibuprofen – PEG 4000, obat yang terdisolusi semakin banyak. Kurva tersebut membuktikan dengan pembentukan dispersi padat menggunakan PEG 4000 mampu mempersingkat waktu ibuprofen untuk terdisolusi.

Kecepatan disolusi intrinsik dari *pellet* ibuprofen merupakan *slope* dari persamaan regresi *linear* antara jumlah ibuprofen yang terlarut tiap satuan luas (W/A) dengan waktu disolusi (menit), seperti terlihat pada tabel II.

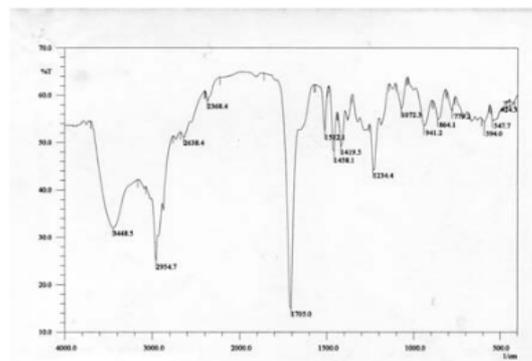
Tabel II : Kecepatan disolusi intrinsik ($k. cm^{-2}. menit^{-1}$) dari *pellet* ibuprofen

sampel	ibuprofen ($k. cm^{-2}. menit^{-1}$)	ibuprofen – PEG 4000 (1:1) ($k. cm^{-2}. menit^{-1}$)
1	4,68.10-3	8,35. 10-3
2	4,84.10-3	8,16. 10-3
3	4,81.10-3	7,71. 10-3
4	5,56.10-3	8,25. 10-3
5	6,69.10-3	8,18. 10-3
6	5,44.10-3	8,22. 10-3
Rata-rata	$5,33.10^{-3} \pm 4,1. 10^{-4}$	$8,42.10^{-3} \pm 3,7. 10^{-4}$

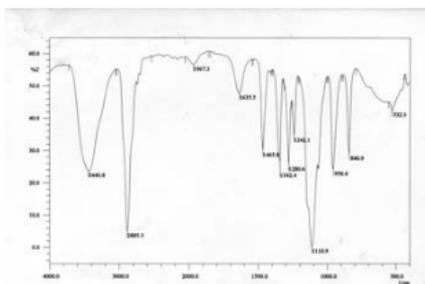
Untuk melihat dari kedua macam perlakuan memiliki populasi yang sama/identik dan normal maka dilakukan uji *Levene* dan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Dari uji ini diperoleh kedua sampel tidak homogen dan distribusinya tidak normal.

Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang signifikan untuk dua sampel yang independen dapat dilakukan dengan menggunakan uji *Mann-Whitney*. Diperoleh kedua data kecepatan disolusi intrinsik tersebut memang berbeda secara signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa kecepatan disolusi intrinsik ibuprofen dengan penambahan PEG 4000 pada perbandingan 1:1 yang digunakan memberikan peningkatan kecepatan disolusi intrinsik ibuprofen secara bermakna terhadap ibuprofen tanpa perlakuan.

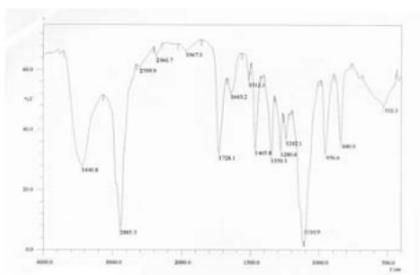
Hasil dari analisa spektra inframerah dapat diketahui adanya interaksi dengan membandingkan profil spektra dari ibuprofen tanpa perlakuan dengan dispersi padat ibuprofen – PEG 4000 serta campuran fisik. Gambar spektrum serapan inframerah ibuprofen tanpa perlakuan, polietilen glikol 4000, campuran fisik ibuprofen – PEG 4000, dan dispersi padat ibuprofen – PEG 4000 dapat dilihat pada gambar 2, 3, 4, dan 5.



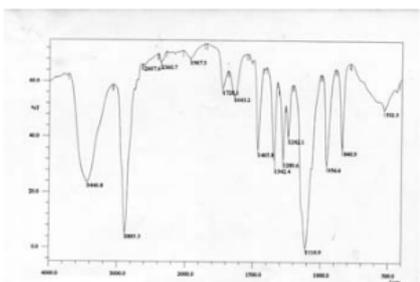
Gambar 2. Spektra inframerah ibuprofen



Gambar 3. Spektra inframerah polietilen glikol 4000



Gambar 4. Spektra inframerah campuran fisik ibuprofen – PEG 4000

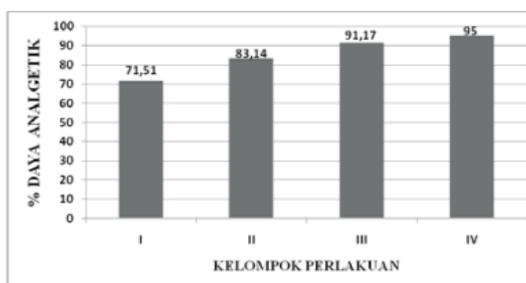


Gambar 5. Spektra inframerah dispersi padat ibuprofen – PEG 4000

Berdasarkan hasil serapan spektrum inframerah ibuprofen tanpa perlakuan, dispersi padat ibuprofen – PEG 4000 dan campuran fisik secara keseluruhan menunjukkan dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 mengalami perubahan pita serapan. Hal ini membuktikan bahwa antara molekul ibuprofen dan PEG 4000 dalam dispersi padat terjadi interaksi antarmolekuler terutama terhadap gugus fungsional. Hasil uji spektra inframerah terkait peningkatan kecepatan di-

solusi intrinsik ibuprofen berdasarkan perubahan spektra menunjukkan terjadinya pembentukan kompleks antara molekul ibuprofen dengan molekul PEG 4000.

Gambar 6 menyajikan rata-rata % daya analgetik terhadap asam asetat dari kelompok perlakuan pada mencit dengan kontrol negatif CMC Na. Dari gambar tersebut menunjukkan adanya perbedaan daya analgetik dari semua kelompok perlakuan. Besarnya daya analgetik dari masing-masing kelompok menunjukkan besarnya kemampuan menghambat nyeri. Suatu percobaan dikatakan mempunyai daya analgetik jika persen penghambatannya sama dengan atau lebih besar dari 50%.



Gambar 6. Diagram batang rata-rata % daya analgetik terhadap asam asetat dari kelompok perlakuan pada mencit dengan kontrol negatif CMC Na

Keterangan gambar :

- Kelompok I : Kontrol positif (ibuprofen dosis 26 mg/kg BB)
- Kelompok II : Dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 dosis 52 mg/kg BB
- Kelompok III : Dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 dosis 104 mg/kg BB
- Kelompok IV : Dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 dosis 156 mg/kg BB

Untuk mengetahui adanya perbedaan daya analgetik semua kelompok perlakuan dianalisis statistik, dimana terlebih dahulu diuji homogenitas dan normalitasnya. Diperoleh hasil data

berupa distribusi normal tetapi tidak homogen sehingga data dianalisis secara Non-Parametrik. Dari hasil uji Kruskal Wallis diperoleh Asymp.Sig. $0,000 < 0,05$ berarti ada perbedaan yang bermakna pada kelompok perlakuan, maka dilanjutkan Uji Mann-Whitney untuk memastikan ada tidaknya perbedaan antara pasangan kelompok perlakuan. Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Newa dkk (2008) yang meneliti tentang peningkatan kelarutan, dissolusi dan bioavailabilitas ibuprofen dari sistem dispersi padat ibuprofen dan PEG 8000. Peningkatan kecepatan disolusi intrinsik dan efek analgetik ibuprofen dapat dicapai kemungkinan dikarenakan adanya pengurangan ukuran partikel yang terdispersi merata pada pembawa sehingga luas permukaan yang bersinggungan dengan medium semakin besar. Pengurangan ukuran partikel dari pembentukan dispersi padat tidak dapat diperoleh dengan pengecilan secara konvensional seperti mikronisasi partikel yang sering menimbulkan penggumpalan. Hal lain yang memungkinkan meningkatnya kecepatan disolusi intrinsik dan diikuti meningkatnya efek analgetik ibuprofen adalah terbentuknya molekul kompleks antara ibuprofen dengan PEG 4000 serta pembentukan polimorfi.

KESIMPULAN

Sistem dispersi padat ibuprofen-poli-tilen glikol 4000 dapat meningkatkan disolusi intrinsik dan efek analgetik ibuprofen.

DAFTAR PUSTAKA

Anonim, 1993, *Penapisan Farmakologi Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinik*, 3-7, Yayasan Pengembangan Obat

Bahan Alam Phyto Medica, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.

Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia* edisi ke-IV, 400, Departemen Kesehatan Indonesia, Jakarta

Ganiswarna, 1995, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi ke-4, 389-391, 800-813, Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran UI, Jakarta.

Gershanik, T., Benita, S., 2000, Self Dispersing Lipid Formulations for Improving Oral Absorption of Liphophilic Drugs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, 179-188.

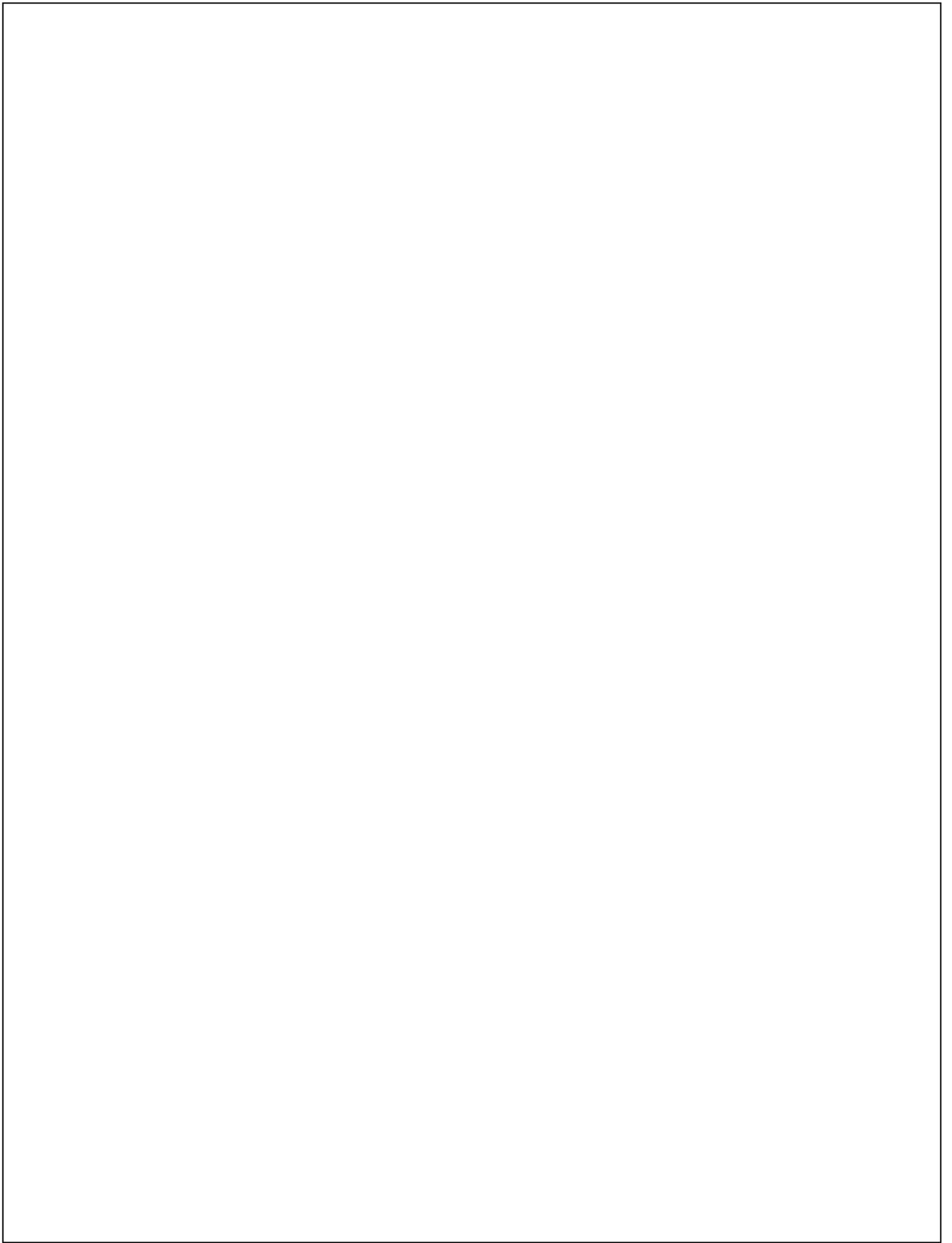
Leuner, C., Dressman, J., 2000, Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersion, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, 47-60.

Newa, M., Bhandari, K.H., Kim, J.O., Im, J.S., Kim J.A., 2008, Enhancement of Solubility, Dissolution and Bioavailability of Ibuprofen in Solid Dispersion System, *Chem. Pharm. Bull.*, 56(4), 569-574.

Seo A., Holm P., Kristensen H.G., Schaefer T., 2003, The Preparation of Agglomerates Containing Solid Dispersion of Diazepam by Melt Agglomeration in a High Shear Mixer, *Int. J. Pharm.*, 259, 161-171.

Turner, R.A., 1965, *Screening Methods in Pharmacology*, 100-117, Academic Press, New York.

Yunzhe, S., Rui, Y., Wenliang, Z., Xing, T., Nimodipine Semisolid Capsules Containing Solid Dispersion for Improving Dissolution, *Int. J. of Pharmaceutic*, 359, 144-149.



HASIL CEK_60970157(6)

ORIGINALITY REPORT

14%

SIMILARITY INDEX

14%

INTERNET SOURCES

10%

PUBLICATIONS

6%

STUDENT PAPERS

MATCHED SOURCE



text-id.123dok.com

Internet Source

2%

2%

★ text-id.123dok.com

Internet Source

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On