

Peningkatan Disolusi Ibuprofen dengan Sistem Dispersi Padat Ibuprofen - PVP K90

Dini Retnowati*, Dwi Setyawan

Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya

Kampus B, Jl Dharmawangsa Dalam, Surabaya 60286

*E-mail : blue_dheen@yahoo.com

In this study, solid dispersion of poorly water soluble drug ibuprofen were prepared by solvent method and characterized by X-Ray diffraction, Differential Thermal Analysis (DTA), Infrared Spectroscopy, and dissolution measurement. Methods of research conducted by making the ibuprofen – PVP K90 solid dispersion formula (1:0.125) (1:0,25), and (1:0.5), as well as its physical mixture. The results of X-ray diffraction characterization the solid dispersion (1:0.125) and (1:0,25) showed the persistence of the peaks of ibuprofen with decreasing intensity, whereas the solid dispersion (1:0.5) shows X-ray diffraction patterns of amorphous ibuprofen crystals in which the intensity peak is not visible. This showed a decrease of crystallinity of ibuprofen in solid dispersion. The characterization results with DTA showed a change in the peak of ibuprofen where the endotherm peak disappeared and the only visible peak is the widening of PVP K90, and a small value of enthalpy. From the value of enthalpy shows that the greater concentration of PVP in the solid dispersion will decrease the value of enthalpy. As for the characterization using Infrared spectroscopy shows no functional group interaction between ibuprofen and PVP K90. From the dissolution test results indicate an increase the dissolution rate of solid dispersion, formula (1:0.125) in the 45th minute of 54.89%, (1:0,25) of 44.03%, and (1:0.5) of 51.76% when compared with ibuprofen amounted to 14.20%. The higher concentration of PVP, the slower rate of dissolution, this is possibly because the high viscosity of PVP K90 made ibuprofen difficult to penetrate from the matrix and thereby producing a small release.

Key words : *ibuprofen, polyvinylpyrrolidone K90, solid dispersion, dissolution*

PENDAHULUAN

Ibuprofen merupakan salah satu *Non Steroid Anti Inflammation Drug* (NSAID) yang digunakan secara luas sebagai analgesik dan antipiretik. Kecepatan absorpsi ibuprofen merupakan faktor yang berpengaruh agar dapat memberikan efek terapi dalam waktu yang cepat. Karena kelarutan ibuprofen yang sangat kecil 46,9 µg/mL pada 37°C dan 29,1 µg/mL pada 25°C (Xu, 2007), peningkatan laju disolusi sangat diperlukan untuk dapat meningkatkan bioavailabilitas obat dalam darah. Pada bahan obat dengan kelarutan kecil, diketahui bahwa kelarutan dan laju disolusi merupakan salah satu faktor yang menentukan dalam proses absorpsi, terutama untuk sediaan-sediaan oral. Oleh karena itu banyak dikembangkan upaya untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi bahan obat ini, baik dengan modifikasi sifat-sifat fisika bahan obat maupun dengan menambahkan bahan peningkat kelarutan, membentuk senyawa baru dan sistem dispersi padat.

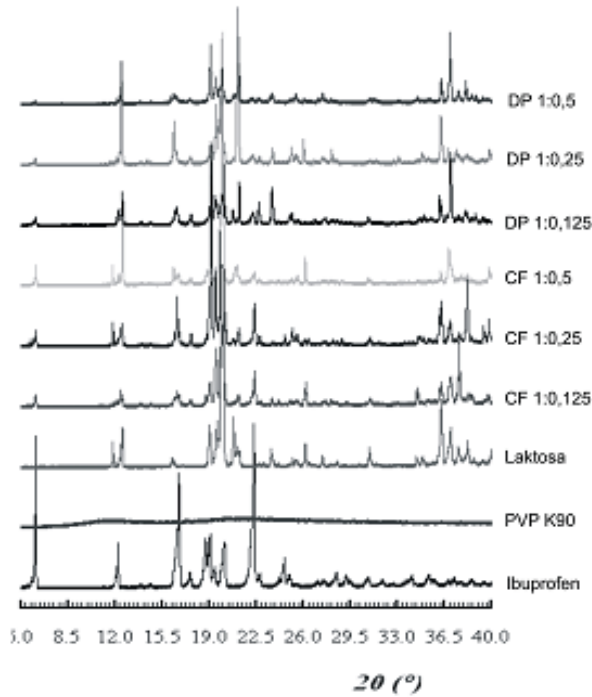
Dispersi padat adalah campuran yang homogen dari satu atau lebih bahan aktif dalam matriks yang inert dengan tujuan untuk

meningkatkan bioavailabilitas oral dari bahan obat yang sukar larut (Serajuddin,1999). Konsep dispersi padat pertama kali dikemukakan oleh Sekiguchi dan Obi pada tahun 1961 (Chiou and Riegelman,1971), teknologi ini dapat memperkecil ukuran partikel bahan obat dengan membentuk suatu campuran eutektik dari bahan obat yang sukar larut dengan pembawa yang mudah larut dalam air, sehingga dapat meningkatkan kelarutan serta absorpsi bahan obat.

Pada penelitian kali ini digunakan *polyvinylpyrrolidone* (PVP) dengan berat molekul yang besar (PVP K90) sebagai matriks dispersi padat, karena dengan adanya peningkatan viskositas dari PVP maka akan terjadi hambatan rekristalisasi bahan obat yang lebih baik dalam dispersi padat (Tantishaiyakul, 1999). Dengan semakin meningkatnya kadar PVP akan dapat meningkatkan kelarutan dalam air dan laju disolusinya akan semakin cepat.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peningkatan laju disolusi dari ibuprofen dengan sistem dispersi padat ibuprofen-PVP K90, serta untuk mengetahui karakteristik sistem dispersi padat ini dibandingkan campuran fisiknya. Untuk

mencapai tujuan ini, hasil karakterisasi dispersi padat ibuprofen-PVP K90 akan dievaluasi dengan menggunakan pengamatan difraktometer sinar-X, *Differential Thermal Analysis* (DTA), dan spektroskopi inframerah. Diharapkan dengan adanya peningkatan laju disolusi, dispersi padat menjadi salah satu pertimbangan dalam pengembangan formulasi bahan obat yang sukar larut, khususnya ibuprofen.



Gambar 1. Difraktogram sinar-X ibuprofen murni, PVP-K90 murni, laktosa murni, dispersi padat ibuprofen-PVP K90 (1:0.125), (1:0,25), dan (1:0.5), serta campuran fisik ibuprofen-PVP K90 (1:0.125), (1:0,25), dan (1:0.5)

BAHAN DAN METODE

Bahan

Ibuprofen (Brataco), *Polyvinylpirrolidone* (PVP) K90 (Kollidon®), Laktosa (Brataco) yang dipergunakan adalah pharmaceutical grade serta Metanol p.a (Merck).

Metode

1. Pembuatan Campuran Fisik Ibuprofen-PVP K90

Ibuprofen dicampur dengan PVP K90 yang telah lolos ayakan mesh 60 dengan perbandingan (1:0.125), (1:0,25), dan (1:0.5) dalam mortir, kemudian ditambahkan laktosa sebagai pengering dengan jumlah dua kali ibuprofen. Campuran ini diaduk hingga homogen dan disimpan dalam eksikator.

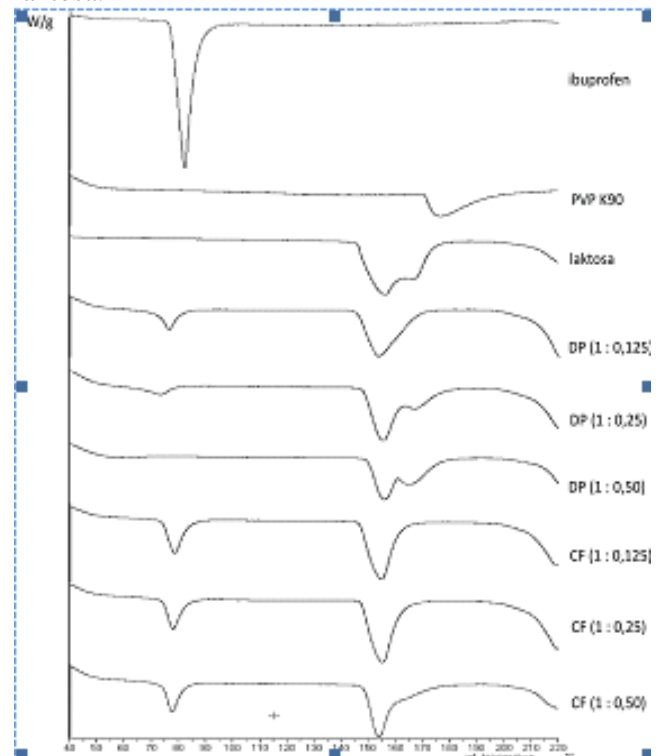
2. Pembuatan Dispersi Padat Ibuprofen-PVP K90

Pembuatan dispersi padat ibuprofen-PVP K90 dilakukan dengan metode pelarutan. Ibuprofen dan PVP K90 dicampur dengan perbandingan (1:0.125), (1:0,25), dan (1:0.5). Ibuprofen dan PVP K90 masing-masing dilarutkan dalam metanol secukupnya dalam beker glass hingga larut. Keduanya dicampur dalam cawan penguap, aduk dengan bantuan stirrer. Campuran ditambahkan laktosa sebagai pengering dengan jumlah dua kali ibuprofen. Kemudian pelarut diuapkan dengan bantuan aliran udara kering. Setelah kering, dispersi padat diayak dengan ayakan mesh 60 dan disimpan dalam eksikator.

3. Evaluasi Sistem Dispersi Padat Ibuprofen – PVP K90

Karakterisasi Sistem Dispersi Padat

Karakterisasi dispersi padat Ibuprofen – PVP K90 dilakukan dengan pemeriksaan Difraktometer Sinar-X, *Differential Thermal Analysis* (DTA), dan Spektroskopi Inframerah (FT-IR) kemudian hasilnya dibandingkan dengan campuran fisik dan substansi murni yaitu ibuprofen, PVP K90, dan laktosa.



Gambar 2. Termogram ibuprofen murni, PVP K90 murni, laktosa murni, dispersi padat (1:0.125), (1:0,25), (1:0,50), dan campuran fisik (1:0.125), (1:0,25), (1:0,50).

Penentuan Laju Disolusi Ibuprofen Dalam Media Air Bebas CO₂

Ditimbang dengan seksama 50,0 mg Ibuprofen, dilarutkan dalam metanol hingga larut,

kemudian dipindahkan dalam labu ukur 500,0 mL. Ditambahkan kedalamnya air bebas CO₂ ad tanda, sehingga didapatkan larutan baku induk 100,0 mg/L. Dilakukan pengenceran larutan baku induk ibuprofen hingga diperoleh larutan baku kerja dengan kadar 2,0 ; 4,0 ; 12,0 ; 16,0 ; dan 20,0 mg/L.

Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan cara meletakkan sejumlah sampel (setara 50 mg Ibuprofen) ke dalam keranjang mesh 125 yang dihubungkan dengan sebuah motor dengan kecepatan 100 rpm. Keranjang dicelupkan ke dalam labu berbentuk semiferik yang berisi air suling 900 mL dengan suhu 37°C±0,5°C. Cairan sampel diambil dengan interval waktu 5, 10, 15, 30, dan 45 menit dengan filter holder yang dilengkapi kertas saring millipore 0,45 µm. Absorbansi sampel diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 220,97 nm kemudian dihitung kadarnya dengan persamaan kurva baku ibuprofen.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakterisasi Dispersi Padat dengan Difraktometer Sinar-X

Hasil uji difraksi sinar-X menunjukkan pola difraksi polimer PVP K90 murni tipe amorf, sedangkan pola difraksi ibuprofen murni menunjukkan tipe kristal. Terjadi superposisi pada campuran fisik dengan perbandingan (1:0,125), (1:0,25), dan (1:0,5), namun intensitasnya semakin menurun dengan bertambahnya jumlah PVP K90 dalam campuran fisik. Pada dispersi padat dengan perbandingan (1:0,125) dan (1:0,25) masih tampak puncak-puncak dari Ibuprofen dengan intensitas yang menurun. Sedangkan pada dispersi padat (1:0,5) menunjukkan pola difraksi sinar-X bentuk amorf dimana intensitas puncak kristal ibuprofen tidak terlihat lagi. Hal ini menunjukkan penurunan kristalinitas dari Ibuprofen dalam dispersi padat, ditunjukkan dengan sebagian molekul Ibuprofen berada dalam

bentuk monomolekuler (kristal) dan sebagian dalam keadaan amorf (Charumanee, 2004). Sehingga dapat disimpulkan bahwa ibuprofen dalam sistem dispersi padat dapat terdispersi secara homogen dalam suatu keadaan amorf atau terlarut kedalam PVP K90.

Karakterisasi Dispersi Padat dengan DTA

Dari puncak termogram DTA terlihat terjadi perubahan puncak peleburan dari ibuprofen pada dispersi padat dibandingkan dengan ibuprofen murni dan campuran fisik. Pada ibuprofen murni puncak pelelehan terjadi pada titik 79,1°C dan pada PVP K90 terlihat puncak endotermis melebar yang menunjukkan keadaan amorf. Pada campuran fisik Ibuprofen-PVP K90 kedua titik lebur masih terlihat jelas puncak endotermisnya. Sedangkan pada termogram dispersi padat, puncak endotermis Ibuprofen semakin kecil untuk kadar PVP yang semakin besar dan akhirnya hilang pada formula dispersi padat (1:0,50), hanya terlihat puncak endotermis yang melebar dari PVP K90. Hal ini disebabkan karena terjadinya pengecilan ukuran partikel dari ibuprofen, sehingga energi yang dibutuhkan untuk melebur dispersi padat menjadi lebih kecil.

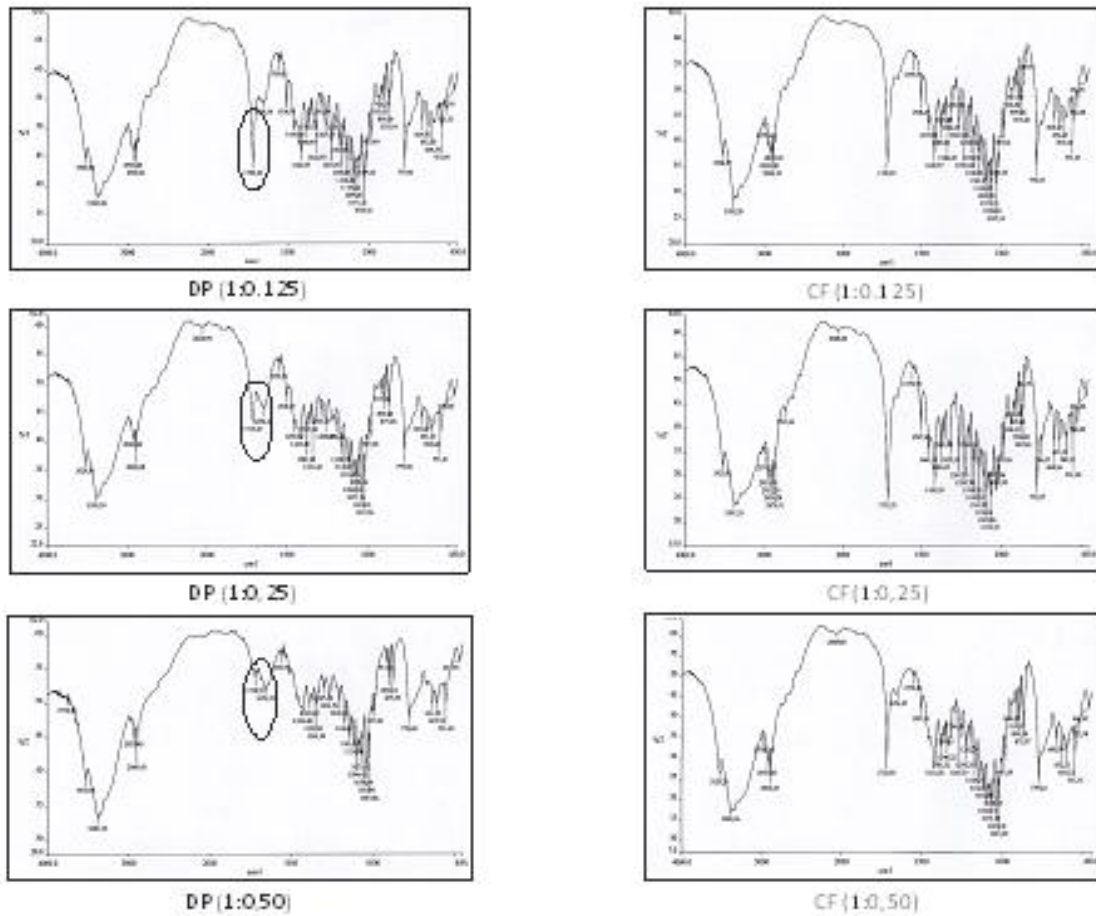
Karakterisasi Dispersi Padat dengan Spektrofotometer Inframerah

Pada spektrum inframerah dispersi padat, peak Ibuprofen terlihat namun intensitas absorpsinya terlihat lebih melandai, terutama pada daerah panjang gelombang 2500 – 1700 cm⁻¹. Sedangkan pada spektrum campuran fisik peak-peak tersebut terlihat lebih jelas dan tajam. Dengan demikian, pada spektrum inframerah dispersi padat dan campuran fisik ibuprofen-PVP K90 tidak terjadi interaksi gugus fungsi antara Ibuprofen dan PVP K90. Pada dispersi padat gugus karbonil ibuprofen semakin mengecil dengan semakin besarnya kadar PVP K90, hal ini dimungkinkan karena adanya interaksi intermolekuler yang terjadi pada sistem dispersi padat.

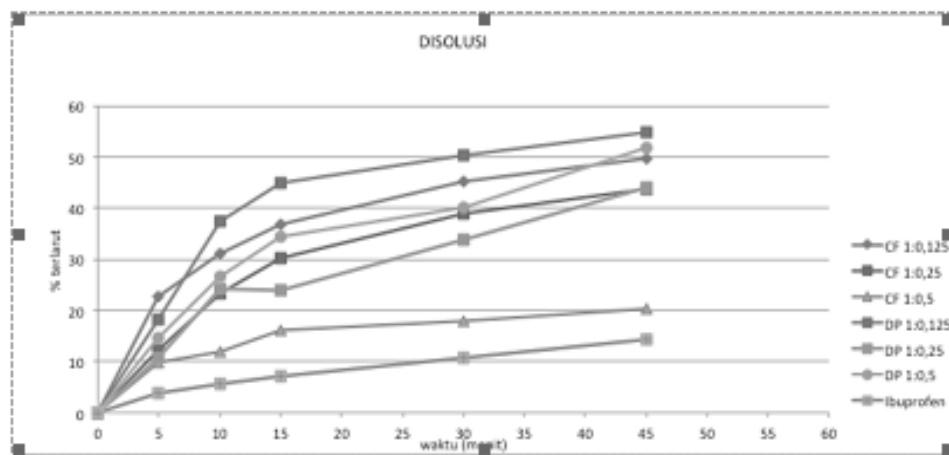
Tabel 1. Nilai titik lebur dan entalpi dari ibuprofen murni, PVP K90 murni, laktosa murni, dispersi padat (1:0,125), (1:0,25), (1:0,50), dan campuran fisik (1:0,125), (1:0,25), (1:0,50)

Substansi	Titik Lebur (°C)	Entalpi (J/g)
Ibuprofen	79,1	103
PVP K90	174,9	0
Laktosa	152,6	128
Dispersi Padat (1 : 0,125)	74,7	13,6
Dispersi Padat (1 : 0,25)	72,2	3,01
Dispersi Padat (1 : 0,50)	72,7	0
Campuran Fisik (1 : 0,125)	76,4	27,1
Campuran Fisik (1 : 0,25)	76,2	21,9

Campuran Fisik (1 : 0,50)	75,9	19,9
---------------------------	------	------



Gambar 3. Spektra FT-IR dari dispersi padat Ibuprofen-PVP K90 (1:0.125), (1:0,25), dan (1:0,50)



Gambar 4. Profil uji disolusi Ibuprofen murni, dispersi padat dan campuran fisik Ibuprofen-PVP K90 (1:0.125), (1:0,25), dan (1:0.5).

Uji Disolusi

Dispersi padat Ibuprofen-PVP K90 terlihat dapat memberikan peningkatan disolusi ibuprofen dibandingkan dengan campuran fisik dan substansi murninya. Laju disolusi Ibuprofen

dalam dispersi padat (1:0.125) pada menit ke-45 mencapai 54,89%, dispersi padat (1:0,25) sebesar 44,03%, dan dispersi padat (1:0.5) sebesar 51,76%. Sedangkan untuk campuran fisik (1:0.125) pada menit ke-45 mencapai 49,80%, (1:0,25) sebesar 43,56%, dan (1:0.5) sebesar

20,22%. Hal ini dikarenakan dalam sistem dispersi padat terjadi perubahan fisik antara lain pengecilan ukuran partikel sehingga luas permukaan kontak bahan obat dengan medium disolusi bertambah besar, dan efek pembasahan dapat mencegah agregasi partikel-partikel bahan obat, serta berkurangnya kristalinitas dari ibuprofen yang berada dalam sistem dispersi (Serajuddin, 1999). Laju disolusi paling besar teramati pada formula dengan perbandingan PVP yang paling kecil, hal ini dimungkinkan karena viskositas PVP K90 yang tinggi (BM besar) sehingga bahan obat sulit menembus matriks, dan menyebabkan pelepasan bahan obat menjadi kecil.

Kesimpulan. Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa matriks PVP K90 dapat memberikan peningkatan laju disolusi ibuprofen, baik dalam dispersi padat maupun campuran fisik. Ibuprofen dapat terdispersi dengan baik dan menunjukkan perubahan bentuk kristal menjadi amorf dalam matriks PVP K90 (difraktometer sinar-X dan termogram DTA). Namun pada hasil uji disolusi didapatkan data laju disolusi yang semakin kecil dengan meningkatnya kadar PVP K90, oleh karena itu penggunaan PVP dengan BM tinggi pada formula dispersi padat disarankan untuk menggunakan kadar yang kecil agar dapat membantu pelepasan bahan obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Charumanee S., Okonoki S., Sirithunyalug J., 2004, *Improvement of the Dissolution Rate of Pyroxicam by Surface Solid Dispersion*. Chiang Mai Journal of Science Vol 3(2) p.77-84
- Chiou, W.L, and Riegelman, S., 1971, *Pharmaceutical Application for Solid Dispersion System*. *J.Pharm.Sci*, Vol 60(9), p.1281-1302
- Serajuddin, A.T.M., 1999, *Solid Dispersion of Poorly Water Soluble Drugs : Early Promises, Subsequent Problems and Recent Breakthroughs.*, *J. Pharm. Sci* Vol 6=88, p.1058-1066
- Tantishaiyakul, V., Kaewnopparat, N., Ingkatawornwong, S., 1999. *Properties of Solid Dispersions of Piroxicam in Polyvinylpyrrolidone*. *Int'l Journal of Pharm.* 181 p.143-151
- Xu, L., Li, SS.M, Sunada, H., 2007, *Preparation and Evaluation of Ibuprofen Solid Dispersion Systems with Kollidon Particlea using a Pulse Combustion Dryer System*, *Chem. Pharm. Bull*