**Title:**

## Optimasi Formula Tablet Lepas Lambat Ibuprofen

1. Submitted to the journal “Jurnal Farmasi Indonesia” (06-02-2011)
2. Revised version to editor (01-07-2011)
3. Revised version to editor (15-08-2011)

**1. Submitted to the journal “Jurnal Farmasi Indonesia” (06-02-2011)**

# Kiriman Artikel untuk Jurnal by Lannie- Surabaya

From: lannie hadi (lanhadi@yahoo.com)

To: jurnalfarmasi@ikatanapotekerindonesia.net

Cc: ersinaga2003@yahoo.com.sg

Date: Sunday, February 6, 2011 at 11:37 PM GMT+7

Kepada Yth.
Redaksi Jurnal Farmasi Indonesia

Dengan Hormat,

Bersama e-mail ini, saya memberitahukan bahwa saya telah mengirimkan satu artikel (hard copy dan soft copy by e-mail ini) dengan harapan dapat dimuat di Jurnal Farmasi Indonesia.

Terima kasih untuk perhatian dan kerjasamanya.

Salam,
Lannie Hadi
Surabaya

ARTIKEL_ LANNIE HADI_SURABAYA.doc
438.5kB

# OPTIMASI FORMULA TABLET LEPAS LAMBAT IBUPROFEN
# OPTIMIZATION FORMULA OF IBUPROFEN SUSTAINED RELEASE TABLET

**Fredy Sumargo dan Lannie Hadisoewignyo**
Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya
*Koresponden: Lannie Hadisoewignyo, Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya, Jl. Dinoyo 42-44, Surabaya-60265, Tlp. 031-5678478, e-mail: lanhadi@yahoo.com

**Abstrak**

Ibuprofen merupakan obat antiinflamasi yang digunakan dengan frekuensi penggunaan berulang kali dalam sehari. Oleh karena itu, ibuprofen perlu diformulasikan dalam bentuk lepas lambat dan dicari formula optimumnya dengan menggunakan metode *factorial design*. Faktor yang digunakan adalah faktor konsentrasi kombinasi matriks *locust bean gum – xanthan gum* pada konsentrasi 5% – 10% dan faktor konsentrasi PVP K-30 pada konsentrasi 3% - 5%. Respon yang dipilih mengikuti kriteria Banakar yaitu persen obat larut 3 jam 25 – 50% dan persen obat larut 6 jam 45 – 75%. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh kedua faktor dan interaksinya dan memperoleh formula optimum yang pelepasannya mengikuti kriteria Banakar. Faktor konsentrasi kombinasi matriks *locust bean gum – xanthan gum* dan faktor konsentrasi PVP K-30 menghambat jumlah ibuprofen yang larut. Interaksi kedua faktor meningkatkan jumlah ibuprofen yang larut. Berdasarkan program optimasi Design Expert diperoleh formula optimum menggunakan konsentrasi kombinasi matriks *xanthan gum-locust bean gum* 7,5775% dan konsentrasi PVP K-30 3,09%,menghasilkan persen obat terlepas 3 jam sebesar 49,3137% dan persen obat terlepas 6 jam sebesar 51,7607%.

**Kata kunci**: ibuprofen, *xanthan gum*, *locust bean gum*, PVP K-30, *factorial design*

**Abstract**

Ibuprofen was one type of antiinflammation drug that is often used so frequently in a day. Therefore, ibuprofen should be formulated in the form of sustained release tablet and find the optimum formula using factorial design. Factors used are a concentration of combination locust bean gum – xanthan gum matrix at 5% - 10% and concentration PVP K-30 at 3% - 5%. Preferred response Banakar follow the criteria was percent of dissolved drug in 3 hours at 25% - 50% and the percent of dissolved drug in 6 hours at 45% - 75%. The purpose of this study was to determine the effect of both factors and their interactions and get the optimum formula for the disposal of the following criteria Banakar. Concentration of combination xanthan gum-locust bean gum and concentration of PVP K-30 factor inhibit dissolved ibuprofen from tablets. While their interaction increase dissolved ibuprofen from tablet. Based on Design-Expert program optimation, optimum formula was obtained using a concentration of combination locust bean gum – xanthan gum matrix 7.58% and concentration of PVP K-30 3.09% would be result dissolved drug in 3 hours amounted to 49.3137% and dissolved drug in 6 hours amounted to 51.7607%.

**Keywords** : ibuprofen, xanthan gum, locust bean gum, PVP K-30, factorial design

## Pendahuluan

Ibuprofen merupakan obat antiinflamasi non steroid (AINS) derivat asam propionat yang memiliki aksi farmakologi sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Dosis ibuprofen yang digunakan untuk mengatasi reumatik adalah 0,4-1,8 g/hari. Absorpsi ibuprofen melalui lambung berlangsung cepat dan kadar maksimum dalam plasma dicapai setelah 1-2 jam. Waktu paruh ibuprofen dalam plasma sekitar 2 jam (Wilmana, 1995; Reynolds, 1982). Melihat waktu paruh ibuprofen yang pendek, maka ibuprofen perlu dikonsumsi 3-4 kali sehari agar kadarnya di dalam tubuh bisa dipertahankan. Bagi pasien dengan tingkat kesibukan yang tinggi atau pasien dengan usia lanjut, hal ini sering menyebabkan terjadinya faktor lupa meminum obat. Oleh karena itu, ibuprofen dapat diformulasikan dalam bentuk tablet lepas lambat, untuk mengurangi frekuensi penggunaan obat dan meningkatkan kepatuhan pasien sehingga efektivitas pengobatan dapat lebih tercapai.

Tablet lepas lambat bisa dibuat dengan sistem monolitik atau sistem matriks, sistem reservoir, dan sistem pompa osmotik. Tablet lepas lambat dalam penelitian ini dibuat dengan sistem matriks, menggunakan matriks hidrofilik. Beberapa keuntungan sistem matriks hidrofilik yaitu konsep pembuatan yang sederhana, bahan tambahan pada umumnya murah dan aman, dapat digunakan untuk bahan obat dengan dosis besar, tererosi, tidak terjadi *ghost matrix*, mudah dibuat dengan menggunakan peralatan yang ada, dan memungkinkan untuk diperoleh perbedaan tipe profil pelepasan orde nol, orde satu, atau bimodal sesuai yang diinginkan (Collet & Moreton, 2002).

Sistem matriks hidrofilik yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah matriks kombinasi *xanthan gum-locust bean gum*. *Xanthan gum* merupakan suatu heteropolisakarida yang memiliki berat molekul besar, diperoleh dari fermentasi karbohidrat oleh *Xanthomonas campestris*. *Xanthan gum* merupakan salah satu bahan yang digunakan sebagai matriks hidrofilik. *Locust bean gum* atau yang sering disebut dengan *carob bean gum* adalah suatu galaktomannan yang diperoleh dari hasil ekstraksi biji *Ceratonia siliqua*, merupakan heteropolisakarida yang terdiri dari gugus manosa dan galaktosa (Maier *et al*., 1993). Baik *xanthan gum* maupun *locust bean gum* tidak bisa membentuk gel bila berada sendiri, akan tetapi bila keduanya digabungkan akan terbentuk *crosslinking* yang menghasilkan gel yang kuat. Alasan pemilihan kombinasi kedua matriks ini adalah terbentuknya gel yang dapat menghambat pelepasan zat aktif bila terkena air. Selain itu, kedua matriks ini berasal dari alam sehingga lebih aman untuk dikonsumsi (Kang & Pettitt, 1993).

Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi formula tablet lepas lambat ibuprofen menggunakan metode *factorial design* dengan dua faktor yaitu konsentrasi kombinasi *xanthan gum-locust bean gum* dan konsentrasi dari PVP K-30. Berdasarkan *factorial design*, didapatkan 4 formula, dengan kombinasi tingkat rendah dan tingkat tinggi dari kedua faktor tersebut. Untuk faktor konsentrasi kombinasi *xanthan gum-locust bean gum* , tingkat rendah yang digunakan 5% dan tingkat tingginya 10% dengan perbandingan jumlah *xanthan gum:locust bean gum* adalah 1:1. Untuk faktor konsentrasi PVP K-30, tingkat rendahnya 3% dan tingkat tingginya 5%. Respon yang digunakan adalah pola pelepasan obat yang sesuai dengan kriteria Banakar (Banakar, 1992).

## Metode Penelitian

### Alat

Timbangan analitis (Sartorius tipe Al-500, Jerman), mesin cetak tablet *single punch* (model TDT, Shanghai, China), alat uji kekerasan tablet (Erweka tipe TBH-220, Jerman), alat uji kerapuhan tablet (Erweka tipe TA-3, Jerman), alat uji disolusi tablet USP tipe II (Erweka tipe Dt-70, Jerman), spektrofotometer UV-VIS *single beam* (Hitachi tipe U-1100, Jepang), alat uji kadar air granul (Sartorius tipe MA-30, Jerman).

### Bahan

Ibuprofen (Shasun Chemicals and Drugs Ltd), *xanthan gum* (Degussa, Jerman), *locust bean* gum (Degussa, Jerman), PVP K-30 (BASF Corporation, USA), Avicel PH 101 (Asahi Kasei Chemical Corp., Tokyo, Jepang), talkum (Sunplan Development Ltd., China), magnesium stearat (Peter Greven CV, Netherland), natrium hidroksida (pa, Sigma Aldrich, Jerman), dan kalium dihidrogen fosfat (pa, Sigma Aldrich, Jerman).

### Jalan Penelitian

### Pembuatan tablet ibuprofen

Kombinasi matriks (*xanthan gum-locust bean gum*), Avicel PH 101, dan ibuprofen dicampur hingga merata. Campuran tersebut ditambahkan dengan PVP K-30 yang telah dilarutkan dalam air pada konsentrasi tertentu (konsentrasi larutan PVP K-30 untuk tingkat rendah = 24%; tingkat tinggi = 40%), dicampur sampai terbentuk massa granul, diayak dengan pengayak *mesh* 16 dan dikeringkan dengan oven pada suhu 55 °C selama 1 jam. Granul kering diayak lagi dengan pengayak *mesh* 18, ditambahkan magnesium stearat

dan talk yang jumlahnya telah direkonsiliasi dengan berat granul kering, dicampur merata dan dilakukan pengamatan sifat fisik granul. Campuran ditablet dengan bobot 600 mg per tablet. Pentabletan dilakukan dengan kekerasan yang sama pada semua formula.

Tabel I Komposisi Formula Tablet Lepas Lambat Ibuprofen

| Bahan | Jumlah Bahan dalam Formula (mg) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | F1 | F2 | F3 | F4 |
| Ibuprofen | 400 | 400 | 400 | 400 |
| *Locust bean gum* | 15 | 15 | 30 | 30 |
| *Xanthan gum* | 15 | 15 | 30 | 30 |
| Avicel PH 101 | 92 | 80 | 62 | 50 |
| PVP K-30 | 18 | 30 | 18 | 30 |
| Talk | 54 | 54 | 54 | 54 |
| Magnesium stearat | 6 | 6 | 6 | 6 |
| Total bobot tablet | 600 | 600 | 600 | 600 |

Keterangan:
F1 : Konsentrasi kombinasi matriks = 5%; konsentrasi PVP K-30 = 3%
F2 : Konsentrasi kombinasi matriks = 5%; konsentrasi PVP K-30 = 5%
F3 : Konsentrasi kombinasi matriks = 10%; konsentrasi PVP K-30 = 3%
F4 : Konsentrasi kombinasi matriks = 10%; konsentrasi PVP K-30 = 5%

**Pengamatan sifat fisik granul dan tablet**

Uji sifat fisik granul yang dilakukan adalah uji kadar air, waktu alir, sudut diam, dan indeks kompresibilitas. Uji sifat fisik tablet yang dilakukan adalah uji keragaman bobot tablet, uji kekerasan tablet, dan uji kerapuhan tablet

**Penetapan kadar ibuprofen dalam tablet**

Diambil 30 tablet secara acak, kemudian ditimbang satu persatu 10 tablet dari 30 tablet, dan ditentukan bobot rata-ratanya. Kesepuluh tablet tersebut digerus sampai menjadi serbuk, ditimbang serbuk yang setara dengan 400 mg ibuprofen, dilarutkan dalam larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 dalam labu takar

100,0 mL, dikocok sampai homogen, kemudian disaring, hasil penyaringan pertama dibuang. Larutan dipipet sebanyak 1,0 mL dan dimasukkan ke labu takar 10,0 mL, kemudian ditambah larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 sampai garis tanda, dikocok homogen. Absorbansinya diamati pada panjang gelombang serapan maksimum dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-VIS.

**Uji disolusi**

Uji pelepasan obat dari matriks dilakukan dengan menggunakan alat disolusi model apparatus II USP. Tablet dimasukkan ke dalam labu yang berisi larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 sebagai medium. Jarak pengaduk dayung dari dasar labu adalah 2,5 cm dan pengaduk dayung diputar dengan kecepatan 50 rpm. Volume medium yang digunakan adalah 900 ml. Suhu medium dijaga konstan pada 37 $\pm$ 0,5°C. Pengambilan sampel dilakukan pada menit ke 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360 sebanyak 5 ml. Setiap pengambilan sampel diganti dengan medium yang baru dengan jumlah yang sama dengan yang diambil sehingga volume medium selalu konstan. Lokasi pengambilan sampel pada media adalah pada daerah di tengah antara permukaan media dengan permukaan atas dayung dan jarak tidak kurang dari 1 cm dari dinding samping labu. Tiap sampel yang diambil dari media disolusi kemudian disaring, filtrat hasil saringan pertama dibuang, filtrat selanjutnya ditampung dan diamati dengan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang serapan maksimum.

**Analisis data**

Pendekatan teoritis dilakukan terhadap mutu tablet ibuprofen yang meliputi keragaman bobot, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, penetapan kadar bahan aktif, persen obat terlarut pada 3 jam, persen obat terlarut pada 6 jam, dan persen $DE_{360}$. Pendekatan teoritis ini dilakukan dengan mengacu pada persyaratan yang sudah ada pada literatur.

Pada pendekatan statistik, analisis yang digunakan adalah program statistik *Design Expert* (Stat Ease, Inc – Minneapolis). Keluaran dari program ini yaitu pengaruh faktor konsentrasi kombinasi *xanthan gum-locust bean gum* dan konsentrasi PVP K-30 dan juga interaksinya terhadap respon yang ditentukan. Selain itu ditetapkan formula optimum secara teoritis.

**Hasil dan Pembahasan**

**Data sifat fisik granul**

Tabel II. Data Sifat Fisik Granul Ibuprofen

| Mutu fisik yang diuji | F1 | F2 | F3 | F4 |
|---|---|---|---|---|
| Kelembaban granul (persen) | 3,96 ± 0,14 | 3,90 ± 0,19 | 3,71 ± 0,18 | 3,67 ± 0,10 |
| Waktu alir (detik) | 9,80 ± 0,10 | 9,60 ± 0,10 | 9,90 ± 0,06 | 9,70 ± 0,06 |
| Sudut diam (derajat) | 31,80 ± 0,40 | 32,77 ± 0,25 | 32,10 ± 0,53 | 31,37 ± 0,45 |
| Indeks kompresibilitas (persen) | 17,33 ± 0,58 | 16,33 ± 0,58 | 16,67 ± 0,58 | 16,67 ± 1,15 |

Dari data yang terdapat pada Tabel II terlihat bahwa granul dari tiap formula telah memenuhi persyaratan sehingga dapat dilanjutkan ke proses pencetakan tablet.

**Data sifat fisik tablet**

Tabel III. Data Sifat Fisik Tablet Ibuprofen

| Formula | Purata Kekerasan Tablet (Kp) | Purata Kerapuhan Tablet (%) | Purata Kadar Ibuprofen (%) |
|---|---|---|---|
| F1 | 17,70 ± 0,43 | 0,17 ± 0,00 | 99,95 ± 0,19 |
| F2 | 17,96 ± 0,05 | 0,16 ± 0,00 | 100,28 ± 0,84 |
| F3 | 17,54 ± 0,37 | 0,16 ± 0,00 | 100,46 ± 0,42 |
| F4 | 17,53 ± 0,16 | 0,16 ± 0,00 | 100,98 ± 0,99 |

Hasil uji keragaman bobot menunjukkan bahwa kadar ibuprofen dalam 10 tablet terletak antara 85,0% - 115,0% dengan simpangan baku relatif kurang dari 6,0% sehingga uji keragaman bobot telah memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia IV (1995). Granul dari semua formula dicetak dengan kekerasan yang sama. Tabel III menunjukkan bahwa kekerasan tablet berkisar pada 17 Kp dan hasil uji statistik terhadap kekerasan tablet menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antar formula. Hasil uji kerapuhan tablet berkisar antara 0,16% - 0,17% dan hasil uji statistik terhadap kerapuhan tablet menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antar formula. Kadar ibuprofen dalam tablet pada tiap-tiap formula juga mendekati 100% dan tidak ada perbedaan yang bermakna terhadap kadar ibuprofen dalam tablet sehingga bisa disimpulkan bahwa proses pentabletan telah berjalan dengan baik

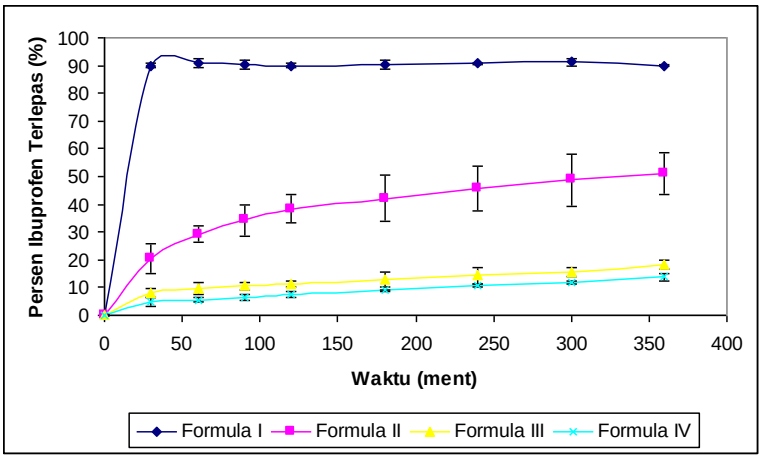
**Data uji disolusi**

Dari grafik profil disolusi (Gambar 1) terlihat bahwa formula 1 tidak menunjukkan pelepasan obat yang lambat karena pada menit ke-30 jumlah obat yang terlepas sudah mendekati 100%. Proses melarutnya ibuprofen yang lambat terlihat pada formula 2, 3, dan 4. Formula 1 tidak bisa memperlambat

melarutnya ibuprofen disebabkan karena konsentrasi kombinasi matriks dan konsentrasi PVP K-30 pada formula 1 jumlahnya paling rendah dibandingkan formula lain. PVP K-30 mudah larut dalam air sehingga mampu menarik air disekitarnya untuk masuk ke dalam tablet. Tapi karena jumlahnya sedikit, air yang ditarik juga tidak terlalu banyak sehingga matriks hanya terbasahi sedikit sehingga waktu yang dibutuhkan untuk membentuk gel lebih lama. Karena konsentrasi kombinasi matriks yang digunakan kecil, maka kekuatan gel yang terbentuk lebih lemah dibandingkan formula lain.

Tabel IV. Persentase Ibuprofen Terlepas dalam Larutan Dapar Fosfat 0,2 M pH 7,2 (Rata-rata ± SD)

| Waktu (menit) | Persen Obat Terlarut | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Formula 1 | Formula 2 | Formula 3 | Formula 4 |
| 30 | 90,05 ± 1,07 | 20,55 ± 5,38 | 8,23 ± 1,69 | 4,74 ± 1,78 |
| 60 | 91,01 ± 1,65 | 29,22 ± 2,89 | 9,65 ± 2,11 | 5,57 ± 0,89 |
| 90 | 90,30 ± 1,38 | 34,29 ± 5,53 | 10,49 ± 1,52 | 6,28 ± 0,99 |
| 120 | 90,05 ± 0,57 | 38,39 ± 5,27 | 11,28 ± 1,04 | 7,44 ± 0,97 |
| 180 | 90,34 ± 1,81 | 42,20 ± 8,40 | 12,91 ± 2,75 | 9,06 ± 0,26 |
| 240 | 90,72 ± 0,19 | 45,71 ± 8,28 | 14,25 ± 2,79 | 10,56 ± 0,52 |
| 300 | 91,18 ± 1,45 | 48,68 ± 9,23 | 15,63 ± 1,81 | 11,68 ± 0,61 |
| 360 | 89,95 ± 0,32 | 51,11 ± 7,68 | 18,35 ± 1,64 | 13,84 ± 1,46 |




**Gambar 1.** Kurva hubungan antara persen ibuprofen terlepas dalam larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 *versus* waktu pengambilan sampel (menit)

Pelepasan ibuprofen yang paling lambat ditunjukkan oleh formula 4 dimana konsentrasi kombinasi matriks dan konsentrasi PVP K-30 yang digunakan jumlahnya paling besar dibandingkan dengan formula lain. Karena konsentrasi PVP K-30 yang digunakan paling banyak, jumlah air yang ditarik ke tablet akan semakin banyak sehingga kombinasi matriks lebih cepat terhidrasi dan lebih cepat membentuk gel. Karena konsentrasi kombinasi matriks yang digunakan jumlahnya paling besar, kekuatan gel yang terbentuk juga lebih kuat dibandingkan dengan formula lain sehingga ibuprofen lebih sulit terlepas dari tablet.

Tabel V. Model Pelepasan Obat

| **Model Pelepasan Obat** | | **F1** | **F2** | **F3** | **F4** |
|---|---|---|---|---|---|
| Orde 0 | k | -0,0018 | 0,3310 | 0,1131 | 0,1088 |
| | r | 0,1177 | 0,9436 | 0,9946 | 0,9979 |
| Orde 1 | k | -0,0001 | -0,0013 | -0,0003 | -0,0003 |
| | r | -0,0387 | -0,9649 | -0,9940 | -0,9979 |
| Higuchi | k | 0,0572 | 8,5977 | 2,7974 | 2,6929 |
| | r | 0,1457 | 0,9819 | 0,9852 | 0,9892 |
| Weibull | b | -0,1600 | 0,4416 | 0,3258 | 0,4551 |
| | r | -0,4489 | 0,9932 | 0,9781 | 0,9825 |
| Korsmeyer-Peppas | n | 0,0010 (Fickian) | 0,3524 (Fickian) | 0,3048 (Fickian) | 0,4359 (Fickian) |
| | r | 0,1688 | 0,9881 | 0,9799 | 0,9835 |
| Mekanisme Pelepasan yang Dominan | | Erosi | Difusi | Erosi | Erosi |
| Kinetika Pelepasan Obat | | Orde 0 | Orde 1 | Orde 0 / Orde 1 | Orde 0 / Orde 1 |
| Bentuk Grafik Pelepasan | | Eksponen-tial | Eksponen-tial | Eksponen-tial | Eksponen-tial |

Kinetika pelepasan obat untuk masing-masing formula ditentukan berdasarkan persamaan untuk orde nol (persamaan garis lurus antara jumlah obat yang terlarut *versus* waktu) dan orde satu (persamaan Wagner), dengan membandingkan koefisien korelasi yang didapat dari kedua orde tersebut (lihat

Tabel V). Kinetika pelepasan pada formula 1 mengikuti orde nol, formula 2 mengikuti orde satu, dan pada formula 3 dan formula 4 mengikuti orde nol/orde satu karena koefisien korelasi dari kedua orde tersebut berdekatan.

Mekanisme pelepasan obat ditentukan berdasarkan koefisien korelasi antara persamaan Higuchi (persamaan garis lurus antara jumlah obat yang terlarut *versus* akar waktu) dan persamaan orde nol (persamaan garis lurus antara jumlah obat yang terlarut *versus* waktu). Lapidus dan Lordi (1968) menyatakan bahwa hubungan antara banyaknya obat lepas dan waktu adalah linier bila pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks, sedangkan hubungan antara banyaknya obat lepas dan akar waktu adalah linier bila pelepasan obat dikontrol oleh difusi obat melewati matriks. Pada formula 1, 3, dan 4 mekanisme yang dominan adalah erosi sedangkan mekanisme difusi lebih dominan pada formula 2 (lihat Tabel V).

Pelepasan obat juga ditinjau dari nilai n (Korsmeyer-Peppas) yaitu nilai eksponensial difusi. Semua formula mengikuti perilaku Fickian yang artinya kecepatan difusi lebih lambat daripada kecepatan relaksasi dari matriks (lihat Tabel V).

Dari perhitungan persamaan Weibull didapatkan nilai b untuk formula 1, 2, 3, dan 4 berturut-turut adalah -0,1600; 0,4416; 0,3258; 0,4551 (lihat Tabel V). Nilai b dari keempat formula $\leq 1$ sehingga bentuk grafik pelepasannya adalah eksponential yang artinya tidak ada *lag time* pada setiap formula.

**Penentuan Formula Optimum**

Menurut Banakar (1992), persen obat terlepas yang diamati adalah pada 0,25D (3 jam) dan 0,5D (6 jam). Pada jam ke-3, obat yang terlepas berkisar

25,0% - 50,0 % dan pada jam ke-6 berkisar 45,0% - 75,0%. Dari hasil perhitungan *design expert* didapatkan persamaan polinomial untuk persen obat terlepas 3 jam adalah:

$$Y = 38,64 - 27,63 X_a - 12,99 X_b + 11,08 X_aX_b \quad (1)$$

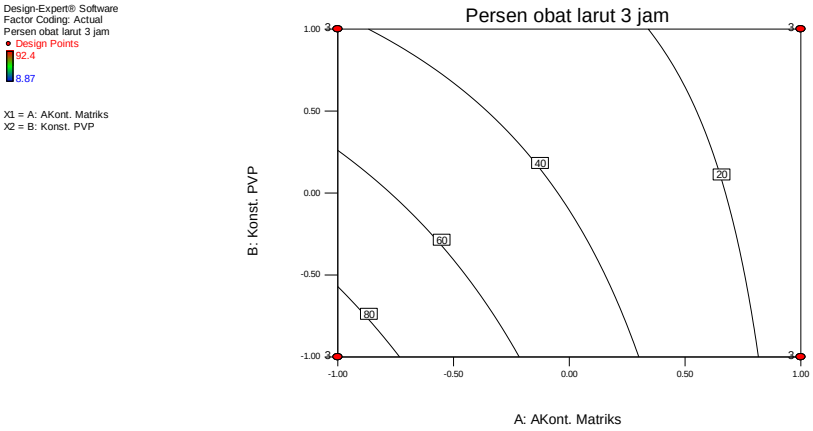
dan untuk persen obat terlepas 6 jam adalah:

$$Y = 43,13 - 27,03 X_a - 10,65 X_b + 8,40 X_aX_b \quad (2)$$

$X_a$ adalah tingkat faktor konsentrasi kombinasi matriks *xanthan gum-locust bean gum* dan $X_b$ adalah tingkat faktor konsentrasi PVP K-30. Dari kedua persamaan polinomial tersebut dapat dilihat bahwa faktor konsentrasi kombinasi matriks *xanthan gum-locust bean gum* memiliki peran yang paling besar sebagai faktor yang menghambat lepasnya obat dibandingkan dengan faktor konsentrasi PVP K-30. Hal ini disebabkan karena *xanthan gum* dan *locust bean gum* adalah matriks yang bersifat hidrofilik dan ketika terkena air akan menghasilkan gel yang terbentuk dari *crosslinking* antara *locust bean gum – xanthan gum*. Gel yang dihasilkan sifatnya sangat kuat sehingga obat sulit keluar dari tablet. Konsentrasi PVP K-30 juga menghambat lepasnya obat karena PVP K-30 memiliki sifat hidrofilik dan mudah larut dalam air sehingga ia mampu menarik air disekitarnya. Semakin cepat dan semakin banyak jumlah air yang ditarik, semakin cepat pula matriksnya terbasahi sehingga gel akan cepat terbentuk dan penghambatan pelepasan obat segera terjadi. Akan tetapi faktor ini kurang dominan karena kombinasi matriks yang digunakan bersifat hidrofilik sehingga kombinasi matriks sendiri sudah dapat menarik air disekitarnya. PVP K-30 fungsinya membantu agar jumlah air yang ditarik semakin banyak sehingga kombinasi matriks lebih cepat terhidrasi. Interaksi dari kedua faktor

meningkatkan pelepasan obat karena setelah PVP K-30 larut, akan terbentuk pori-pori (*channel*). Air akan masuk ke dalam tablet melalui pori-pori ini dan keluar sambil membawa ibuprofen yang terlarut. Karena gel yang dibentuk oleh matriks tidak bisa langsung terbentuk, maka pada menit-menit awal, air dapat keluar - masuk dengan bebas ke dalam tablet sambil membawa ibuprofen keluar.

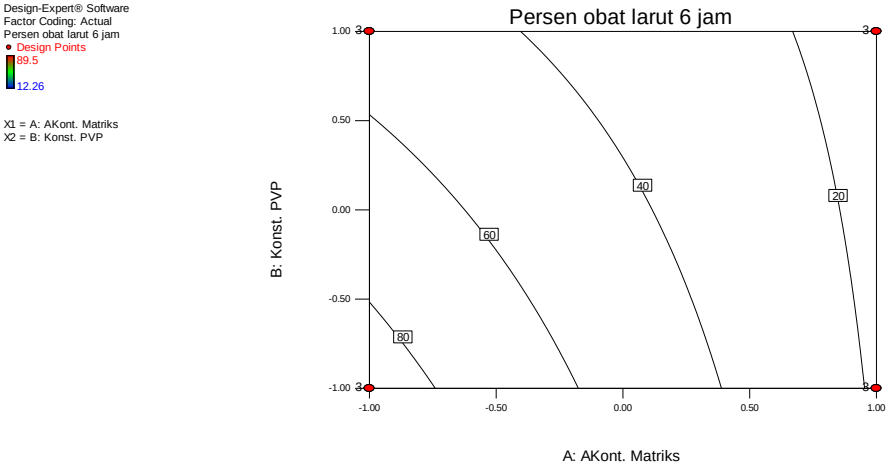
Berdasarkan persamaan (1) diperoleh *contour plot* sebagai berikut:




**Gambar 2.** *Contour plot* persen obat lepas 3 jam

Sumbu x adalah konsentrasi kombinasi matriks dan sumbu y adalah konsentrasi PVP K-30

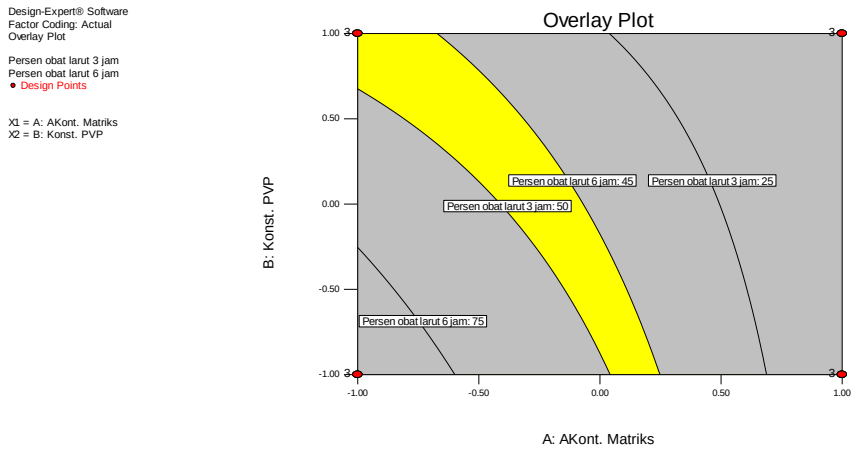
Berdasarkan persamaan (2) diperoleh *contour plot* sebagai berikut:




**Gambar 3.** *Contour plot* persen obat lepas 6 jam

Sumbu x adalah konsentrasi kombinasi matriks dan sumbu y adalah konsentrasi PVP K-30

*Contour plot* dari masing-masing respon kemudian ditumpang tindihkan (*superimposed*) sehingga akan didapatkan daerah optimumnya (daerah berwarna kuning).




**Gambar 4.** *Superimposed contour plot* persen obat lepas 3 jam dan 6 jam tablet lepas lambat ibuprofen

Daerah berwarna kuning menggambarkan prediksi daerah optimum formula tablet lepas lambat ibuprofen dengan respon yang diinginkan.

Respon yang ditentukan untuk mendapatkan formula optimum tercantum pada Tabel VI.

Tabel VI Respon yang Ditentukan Untuk Memperoleh Formula Optimum

| Respon | | Batas bawah | Batas atas | Satuan |
|---|---|---|---|---|
| %obat lepas 3 jam | Dalam rentang | 25 | 50 | Persen |
| %obat lepas 6 jam | Dalam rentang | 45 | 75 | Persen |

Dari data di atas, program *Design Expert* telah memilih titik optimum dengan prediksi memberikan hasil yang terbaik adalah titik dengan konsentrasi kombinasi matriks pada tingkat 0,031 (setara dengan 7,58%) dan konsentrasi PVP K-30 pada tingkat -0,91 (setara dengan 3,09%). Pada titik tersebut persen

obat yang lepas dalam 3 jam sebesar 49,31% dan persen obat yang lepas dalam 6 jam sebesar 51,76%.

Untuk membuktikan kesahihan persamaan yang didapat dilakukan uji perbandingan persamaan regresi linier dengan menggunakan uji F untuk membandingkan hasil percobaan dan hasil secara teoritis.

Tabel VII. Perbandingan antara Hasil Percobaan dan Hasil Teoritis

| Respon | Formula | Hasil Percobaan | Hasil Teoritis |
|---|---|---|---|
| Persen obat lepas 3 jam | F1 | 90,34 | 90,34 |
| | F2 | 42,20 | 42,2 |
| | F3 | 12,91 | 12,92 |
| | F4 | 9,06 | 9,1 |
| Persen obat lepas 6 jam | F1 | 89,95 | 89,21 |
| | F2 | 51,11 | 51,11 |
| | F3 | 18,35 | 18,35 |
| | F4 | 13,84 | 13,85 |

Setelah dilakukan uji persamaan regresi linier dengan menggunakan uji F, didapatkan F hitung = 0,00003 < F tabel $_{0,05\ (1,15)}$ = 4,54 sehingga tidak ada perbedaan bermakna antara hasil percobaan dengan hasil teoritis sehingga persamaan yang didapatkan dianggap sahih.

**Kesimpulan**

Konsentrasi kombinasi *xanthan gum-locust bean gum* dan konsentrasi PVP K-30 serta interaksinya memiliki pengaruh terhadap jumlah ibuprofen yang larut dari tablet lepas lambat. Konsentrasi kombinasi *xanthan gum-locust bean gum* dan konsentrasi PVP K-30 menghambat larutnya ibuprofen dari tablet. Interaksi antara kombinasi *xanthan gum-locust bean gum* dan PVP K-30 meningkatkan melarutnya obat dari tablet.

Formula optimum dari tablet lepas lambat ibuprofen diperoleh dengan menggunakan konsentrasi kombinasi *xanthan gum-locust bean gum* sebesar 7,58% dan konsentrasi PVP K-30 sebesar 3,09% yang akan menghasilkan tablet dengan persen obat terlepas dalam 3 jam sebesar 49,31% dan persen obat terlepas dalam 6 jam sebesar 51,76%.

**Daftar Pustaka**


Anonim. **Farmakope Indonesia**. edisi. IV. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2005.

Banakar, U. V., 1992, *Pharmaceutical Dissolution Testing,* Marcel Dekker, Inc., New York.

Collet, J. and C. Moreton. Modified-release peroral dosage form. In: Aulton, M.E., editor. **Pharmaceutical The Science of Dosage form design**. 2nd edition. De Montfort University, Leicester; 2002.

Kang, K. S. and D. J. Pettitt. Xanthan Gum. In: R. L. Whistler, J. N. Bemiller, editors. **Industrial Gums : Polysaccharides and Their Derivativer.** 3rd ed. Academic Press, Inc., Sand Diego; 1993.

Lapidus, H. and N. G. Lordi. Drug Release From Compressed Hydrophilic Matrices **J. Pharm. Sci**., 1968, 57: 1292-1301.

Maier, H., M. Anderson, C. Karl, and K. Majauson. Guar, locust bean, tara and fenugreek gums In: R. L. Whistler, J. N. Bemiller, editors. **Industrial Gums : Polysaccharides and Their Derivativer.** 3rd ed. Academic Press, Inc., Sand Diego; 1993.

Reynolds, J.E.F. **Martindale: The Extra Pharmacopoeia.** 28th ed. The Pharmaceutical Press, London; 1982

Wilmana, P. F. Analgesik – Antipiretik Analgesik Anti-Inflamasi Nonsteroid dan Obat Pirai, dalam: Sulistia G. Ganiswarna, editor. **Farmakologi dan Terapi**. edisi 4. Gaya Baru, Jakarta; 1995.

**2. Revised version to editor (01-07-2011)**

# jurnal by Lannie Hadi

From: lannie hadi (lanhadi@yahoo.com)

To: ptisfipenerbitan@yahoo.com

Date: Friday, July 1, 2011 at 03:25 PM GMT+7

LANNIE HADI.doc
438.5kB

**3. Revised version to editor (15-08-2011)**

# REVISI NASKAH

From: lannie hadi (lanhadi@yahoo.com)

To: pt.isfipenerbitan@yahoo.com

Date: Monday, August 15, 2011 at 11:10 PM GMT+7

REVISI NASKAH-LANNIE HADI.doc
439kB

PETUNJUK KOREKSI DAN BIODATA.doc
36.5kB

**PETUNJUK KOREKSI DARI DEWAN REDAKSI**

1. Judul dalam bahasa Inggris tidak lebih dari 10 kata, diperbaiki.
2. Penulisan rujukan dalam makalah tidak sesuai dengan ketentuan JFI, menggunakan nomor sesuai dengan urutan pertama kali digunakan. Contoh pada Pendahuluan (Wilmina, 1995; Reymond, 1982) seharusnya (1.2).
3. Daftar rujukan, tidak sesuai dengan ketentuan JFI, pakai system van couver, contoh: Banakar, U.V., 1992, Pharmaceutical Dissolution Testing, Marcel Dekker, Inc., New York seharusnya Banakar UV. Pharmaceutical Dissolution Testing, Marcel Dekker. Inc., New York. 1992. Untuk penulisan hal setelah tahun terbit.

# Biodata Penulis


Nama Lengkap : Dr. Lannie Hadisoewignyo, M.Si., Apt.
NIK : 241.01.0501
Tempat/Tanggal Lahir : Jember, 28 Januari 1971
Jenis Kelamin : Perempuan
Bidang Keahlian : Farmasi
Alamat Kantor : Fakultas Farmasi
Unika Widya Mandala Surabaya
Jl. Dinoyo 42-44, Surabaya-60265
Tlp. : (031) 5678478 pswt. 179
Faksimile : (031) 5630169
Alamat Rumah : Jl. Rungkut Asri IV-20, Surabaya-60293
Tlp. : (031) 8702808
Faksimile : (031) 8702808
No. Hp : 087852942829


**Pendidikan (S1 ke atas) :**

| No. | Perguruan Tinggi | Fakultas | Jenjang Pendidikan | Tahun Lulus |
|---|---|---|---|---|
| 1. | Unika Widya Mandala Surabaya | Farmasi | S-1 | 1995 |
| 2. | Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta | Farmasi | S-2 | 2005 |
| 3. | Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta | Farmasi | S-3 | 2010 |

**Pengalaman Kerja:**

**1.** 1995 – 2001 : Dosen tidak tetap di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya
**2.** 2001 - sekarang : Dosen tetap di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

# OPTIMASI FORMULA TABLET LEPAS LAMBAT IBUPROFEN MENGGUNAKAN FAKTORIAL DESAIN

**Fredy Sumargo dan Lannie Hadisoewignyo**
Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya
*Koresponden: Lannie Hadisoewignyo, Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya, Jl. Dinoyo 42-44, Surabaya-60265, Tlp. 031-5678478, e-mail: lanhadi@yahoo.com

**Abstrak**

Ibuprofen merupakan obat antiinflamasi yang digunakan dengan frekuensi penggunaan berulang kali dalam sehari. Oleh karena itu, ibuprofen perlu diformulasikan dalam bentuk lepas lambat dan dicari formula optimumnya dengan menggunakan metode *factorial design*. Faktor yang digunakan adalah faktor konsentrasi kombinasi matriks *locust bean gum – xanthan gum* pada konsentrasi 5% – 10% dan faktor konsentrasi PVP K-30 pada konsentrasi 3% - 5%. Respon yang dipilih mengikuti kriteria Banakar yaitu persen obat larut 3 jam 25 – 50% dan persen obat larut 6 jam 45 – 75%. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh kedua faktor dan interaksinya dan memperoleh formula optimum yang pelepasannya mengikuti kriteria Banakar. Faktor konsentrasi kombinasi matriks *locust bean gum – xanthan gum* dan faktor konsentrasi PVP K-30 menghambat jumlah ibuprofen yang larut. Interaksi kedua faktor meningkatkan jumlah ibuprofen yang larut. Berdasarkan program optimasi Design Expert diperoleh formula optimum menggunakan konsentrasi kombinasi matriks *xanthan gum-locust bean gum* 7,5775% dan konsentrasi PVP K-30 3,09%,menghasilkan persen obat terlepas 3 jam sebesar 49,3137% dan persen obat terlepas 6 jam sebesar 51,7607%.

**Kata kunci**: ibuprofen, *xanthan gum*, *locust bean gum*, PVP K-30, *factorial design*

# OPTIMIZATION OF IBUPROFEN SUSTAINED RELEASE TABLET USING FACTORIAL DESIGN

**Abstract**

Ibuprofen was one type of antiinflammation drug that is often used so frequently in a day. Therefore, ibuprofen should be formulated in the form of sustained release tablet and find the optimum formula using factorial design. Factors used are a concentration of combination locust bean gum – xanthan gum matrix at 5% - 10% and concentration PVP K-30 at 3% - 5%. Preferred response Banakar follow the criteria was percent of dissolved drug in 3 hours at 25% - 50% and the percent of dissolved drug in 6 hours at 45% - 75%. The purpose of this study was to determine the effect of both factors and their interactions and get the optimum formula for the disposal of the following criteria Banakar. Concentration of combination xanthan gum-locust bean gum and concentration of PVP K-30 factor inhibit dissolved ibuprofen from tablets. While their interaction increase dissolved ibuprofen from tablet. Based on Design-Expert program optimation, optimum formula was obtained using a concentration of combination locust bean gum – xanthan gum matrix 7.58% and concentration of PVP K-30 3.09% would be result dissolved drug in 3 hours amounted to 49.3137% and dissolved drug in 6 hours amounted to 51.7607%.

**Keywords** : ibuprofen, xanthan gum, locust bean gum, PVP K-30, factorial design

## Pendahuluan

Ibuprofen merupakan obat antiinflamasi non steroid (AINS) derivat asam propionat yang memiliki aksi farmakologi sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Dosis ibuprofen yang digunakan untuk mengatasi reumatik adalah 0,4-1,8 g/hari. Absorpsi ibuprofen melalui lambung berlangsung cepat dan kadar maksimum dalam plasma dicapai setelah 1-2 jam. Waktu paruh ibuprofen dalam plasma sekitar 2 jam (7.8). Melihat waktu paruh ibuprofen yang pendek, maka ibuprofen perlu dikonsumsi 3-4 kali sehari agar kadarnya di dalam tubuh bisa dipertahankan. Bagi pasien dengan tingkat kesibukan yang tinggi atau pasien dengan usia lanjut, hal ini sering menyebabkan terjadinya faktor lupa meminum obat. Oleh karena itu, ibuprofen dapat diformulasikan dalam bentuk tablet lepas lambat, untuk mengurangi frekuensi penggunaan obat dan meningkatkan kepatuhan pasien sehingga efektivitas pengobatan dapat lebih tercapai.

Tablet lepas lambat bisa dibuat dengan sistem monolitik atau sistem matriks, sistem reservoir, dan sistem pompa osmotik. Tablet lepas lambat dalam penelitian ini dibuat dengan sistem matriks, menggunakan matriks hidrofilik. Beberapa keuntungan sistem matriks hidrofilik yaitu konsep pembuatan yang sederhana, bahan tambahan pada umumnya murah dan aman, dapat digunakan untuk bahan obat dengan dosis besar, tererosi, tidak terjadi *ghost matrix*, mudah dibuat dengan menggunakan peralatan yang ada,

dan memungkinkan untuk diperoleh perbedaan tipe profil pelepasan orde nol, orde satu, atau bimodal sesuai yang diinginkan (3).

Sistem matriks hidrofilik yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah matriks kombinasi *xanthan gum-locust bean gum*. *Xanthan gum* merupakan suatu heteropolisakarida yang memiliki berat molekul besar, diperoleh dari fermentasi karbohidrat oleh *Xanthomonas campestris*. *Xanthan gum* merupakan salah satu bahan yang digunakan sebagai matriks hidrofilik. *Locust bean gum* atau yang sering disebut dengan *carob bean gum* adalah suatu galaktomannan yang diperoleh dari hasil ekstraksi biji *Ceratonia siliqua*, merupakan heteropolisakarida yang terdiri dari gugus manosa dan galaktosa (6). Baik *xanthan gum* maupun *locust bean gum* tidak bisa membentuk gel bila berada sendiri, akan tetapi bila keduanya digabungkan akan terbentuk *crosslinking* yang menghasilkan gel yang kuat. Alasan pemilihan kombinasi kedua matriks ini adalah terbentuknya gel yang dapat menghambat pelepasan zat aktif bila terkena air. Selain itu, kedua matriks ini berasal dari alam sehingga lebih aman untuk dikonsumsi (4).

Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi formula tablet lepas lambat ibuprofen menggunakan metode *factorial design* dengan dua faktor yaitu konsentrasi kombinasi *xanthan gum-locust bean gum* dan konsentrasi dari PVP K-30. Berdasarkan *factorial design*, didapatkan 4 formula, dengan kombinasi tingkat rendah dan tingkat tinggi dari kedua faktor tersebut. Untuk faktor konsentrasi kombinasi *xanthan gum-locust bean gum* , tingkat rendah yang digunakan 5% dan tingkat tingginya 10% dengan perbandingan jumlah *xanthan gum:locust bean gum* adalah 1:1. Untuk faktor konsentrasi PVP K-30, tingkat

rendahnya 3% dan tingkat tingginya 5%. Respon yang digunakan adalah pola pelepasan obat yang sesuai dengan kriteria Banakar (2).

**Metode Penelitian**

**Alat**

Timbangan analitis (Sartorius tipe Al-500, Jerman), mesin cetak tablet *single punch* (model TDT, Shanghai, China), alat uji kekerasan tablet (Erweka tipe TBH-220, Jerman), alat uji kerapuhan tablet (Erweka tipe TA-3, Jerman), alat uji disolusi tablet USP tipe II (Erweka tipe Dt-70, Jerman), spektrofotometer UV-VIS *single beam* (Hitachi tipe U-1100, Jepang), alat uji kadar air granul (Sartorius tipe MA-30, Jerman).

**Bahan**

Ibuprofen (Shasun Chemicals and Drugs Ltd), *xanthan gum* (Degussa, Jerman), *locust bean* gum (Degussa, Jerman), PVP K-30 (BASF Corporation, USA), Avicel PH 101 (Asahi Kasei Chemical Corp., Tokyo, Jepang), talkum (Sunplan Development Ltd., China), magnesium stearat (Peter Greven CV, Netherland), natrium hidroksida (pa, Sigma Aldrich, Jerman), dan kalium dihidrogen fosfat (pa, Sigma Aldrich, Jerman).

**Jalan Penelitian**

**Pembuatan tablet ibuprofen**

Kombinasi matriks (*xanthan gum-locust bean gum*), Avicel PH 101, dan ibuprofen dicampur hingga merata. Campuran tersebut ditambahkan dengan PVP K-30 yang telah dilarutkan dalam air pada konsentrasi tertentu (konsentrasi larutan PVP K-30 untuk tingkat rendah = 24%; tingkat tinggi = 40%), dicampur sampai terbentuk massa granul, diayak dengan pengayak

*mesh* 16 dan dikeringkan dengan oven pada suhu 55 °C selama 1 jam. Granul kering diayak lagi dengan pengayak *mesh* 18, ditambahkan magnesium stearat dan talk yang jumlahnya telah direkonsiliasi dengan berat granul kering, dicampur merata dan dilakukan pengamatan sifat fisik granul. Campuran ditablet dengan bobot 600 mg per tablet. Pentabletan dilakukan dengan kekerasan yang sama pada semua formula.

Tabel I Komposisi Formula Tablet Lepas Lambat Ibuprofen

| **Bahan** | **Jumlah Bahan dalam Formula (mg)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **F1** | **F2** | **F3** | **F4** |
| Ibuprofen | 400 | 400 | 400 | 400 |
| *Locust bean gum* | 15 | 15 | 30 | 30 |
| *Xanthan gum* | 15 | 15 | 30 | 30 |
| Avicel PH 101 | 92 | 80 | 62 | 50 |
| PVP K-30 | 18 | 30 | 18 | 30 |
| Talk | 54 | 54 | 54 | 54 |
| Magnesium stearat | 6 | 6 | 6 | 6 |
| Total bobot tablet | 600 | 600 | 600 | 600 |

Keterangan:
F1 : Konsentrasi kombinasi matriks = 5%; konsentrasi PVP K-30 = 3%
F2 : Konsentrasi kombinasi matriks = 5%; konsentrasi PVP K-30 = 5%
F3 : Konsentrasi kombinasi matriks = 10%; konsentrasi PVP K-30 = 3%
F4 : Konsentrasi kombinasi matriks = 10%; konsentrasi PVP K-30 = 5%

**Pengamatan sifat fisik granul dan tablet**

Uji sifat fisik granul yang dilakukan adalah uji kadar air, waktu alir, sudut diam, dan indeks kompresibilitas. Uji sifat fisik tablet yang dilakukan adalah uji keragaman bobot tablet, uji kekerasan tablet, dan uji kerapuhan tablet

**Penetapan kadar ibuprofen dalam tablet**

Diambil 30 tablet secara acak, kemudian ditimbang satu persatu 10 tablet dari 30 tablet, dan ditentukan bobot rata-ratanya. Kesepuluh tablet tersebut

digerus sampai menjadi serbuk, ditimbang serbuk yang setara dengan 400 mg ibuprofen, dilarutkan dalam larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 dalam labu takar 100,0 mL, dikocok sampai homogen, kemudian disaring, hasil penyaringan pertama dibuang. Larutan dipipet sebanyak 1,0 mL dan dimasukkan ke labu takar 10,0 mL, kemudian ditambah larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 sampai garis tanda, dikocok homogen. Absorbansinya diamati pada panjang gelombang serapan maksimum dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-VIS.

**Uji disolusi**

Uji pelepasan obat dari matriks dilakukan dengan menggunakan alat disolusi model apparatus II USP. Tablet dimasukkan ke dalam labu yang berisi larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 sebagai medium. Jarak pengaduk dayung dari dasar labu adalah 2,5 cm dan pengaduk dayung diputar dengan kecepatan 50 rpm. Volume medium yang digunakan adalah 900 ml. Suhu medium dijaga konstan pada 37 $\pm$ 0,5°C. Pengambilan sampel dilakukan pada menit ke 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360 sebanyak 5 ml. Setiap pengambilan sampel diganti dengan medium yang baru dengan jumlah yang sama dengan yang diambil sehingga volume medium selalu konstan. Lokasi pengambilan sampel pada media adalah pada daerah di tengah antara permukaan media dengan permukaan atas dayung dan jarak tidak kurang dari 1 cm dari dinding samping labu. Tiap sampel yang diambil dari media disolusi kemudian disaring, filtrat hasil saringan pertama dibuang, filtrat selanjutnya ditampung dan diamati dengan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang serapan maksimum.

**Analisis data**

Pendekatan teoritis dilakukan terhadap mutu tablet ibuprofen yang meliputi keragaman bobot, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, penetapan kadar bahan aktif, persen obat terlarut pada 3 jam, persen obat terlarut pada 6 jam, dan persen $DE_{360}$. Pendekatan teoritis ini dilakukan dengan mengacu pada persyaratan yang sudah ada pada literatur.

Pada pendekatan statistik, analisis yang digunakan adalah program statistik *Design Expert* (Stat Ease, Inc – Minneapolis). Keluaran dari program ini yaitu pengaruh faktor konsentrasi kombinasi *xanthan gum-locust bean gum* dan konsentrasi PVP K-30 dan juga interaksinya terhadap respon yang ditentukan. Selain itu ditetapkan formula optimum secara teoritis.

**Hasil dan Pembahasan**

**Data sifat fisik granul**

Tabel II. Data Sifat Fisik Granul Ibuprofen

| Mutu fisik yang diuji | F1 | F2 | F3 | F4 |
|---|---|---|---|---|
| Kelembaban granul (persen) | 3,96 ± 0,14 | 3,90 ± 0,19 | 3,71 ± 0,18 | 3,67 ± 0,10 |
| Waktu alir (detik) | 9,80 ± 0,10 | 9,60 ± 0,10 | 9,90 ± 0,06 | 9,70 ± 0,06 |
| Sudut diam (derajat) | 31,80 ± 0,40 | 32,77 ± 0,25 | 32,10 ± 0,53 | 31,37 ± 0,45 |
| Indeks kompresibilitas (persen) | 17,33 ± 0,58 | 16,33 ± 0,58 | 16,67 ± 0,58 | 16,67 ± 1,15 |

Dari data yang terdapat pada Tabel II terlihat bahwa granul dari tiap formula telah memenuhi persyaratan sehingga dapat dilanjutkan ke proses pencetakan tablet.

**Data sifat fisik tablet**

Tabel III. Data Sifat Fisik Tablet Ibuprofen

| Formula | Purata Kekerasan Tablet (Kp) | Purata Kerapuhan Tablet (%) | Purata Kadar Ibuprofen (%) |
|---|---|---|---|
| F1 | 17,70 ± 0,43 | 0,17 ± 0,00 | 99,95 ± 0,19 |
| F2 | 17,96 ± 0,05 | 0,16 ± 0,00 | 100,28 ± 0,84 |
| F3 | 17,54 ± 0,37 | 0,16 ± 0,00 | 100,46 ± 0,42 |
| F4 | 17,53 ± 0,16 | 0,16 ± 0,00 | 100,98 ± 0,99 |

Hasil uji keragaman bobot menunjukkan bahwa kadar ibuprofen dalam 10 tablet terletak antara 85,0% - 115,0% dengan simpangan baku relatif kurang dari 6,0% sehingga uji keragaman bobot telah memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia IV (1995). Granul dari semua formula dicetak dengan kekerasan yang sama. Tabel III menunjukkan bahwa kekerasan tablet berkisar pada 17 Kp dan hasil uji statistik terhadap kekerasan tablet menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antar formula. Hasil uji kerapuhan tablet berkisar antara 0,16% - 0,17% dan hasil uji statistik terhadap kerapuhan tablet menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antar formula. Kadar ibuprofen dalam tablet pada tiap-tiap formula juga mendekati 100% dan tidak ada perbedaan yang bermakna terhadap kadar ibuprofen dalam tablet sehingga bisa disimpulkan bahwa proses pentabletan telah berjalan dengan baik

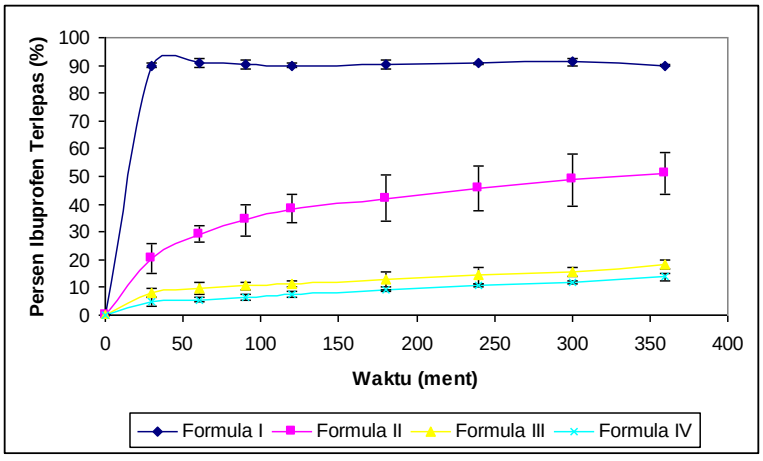
**Data uji disolusi**

Dari grafik profil disolusi (Gambar 1) terlihat bahwa formula 1 tidak menunjukkan pelepasan obat yang lambat karena pada menit ke-30 jumlah obat yang terlepas sudah mendekati 100%. Proses melarutnya ibuprofen yang lambat terlihat pada formula 2, 3, dan 4. Formula 1 tidak bisa memperlambat

melarutnya ibuprofen disebabkan karena konsentrasi kombinasi matriks dan konsentrasi PVP K-30 pada formula 1 jumlahnya paling rendah dibandingkan formula lain. PVP K-30 mudah larut dalam air sehingga mampu menarik air disekitarnya untuk masuk ke dalam tablet. Tapi karena jumlahnya sedikit, air yang ditarik juga tidak terlalu banyak sehingga matriks hanya terbasahi sedikit sehingga waktu yang dibutuhkan untuk membentuk gel lebih lama. Karena konsentrasi kombinasi matriks yang digunakan kecil, maka kekuatan gel yang terbentuk lebih lemah dibandingkan formula lain.

Tabel IV. Persentase Ibuprofen Terlepas dalam Larutan Dapar Fosfat 0,2 M pH 7,2 (Rata-rata ± SD)

| Waktu (menit) | Persen Obat Terlarut | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Formula 1 | Formula 2 | Formula 3 | Formula 4 |
| 30 | 90,05 ± 1,07 | 20,55 ± 5,38 | 8,23 ± 1,69 | 4,74 ± 1,78 |
| 60 | 91,01 ± 1,65 | 29,22 ± 2,89 | 9,65 ± 2,11 | 5,57 ± 0,89 |
| 90 | 90,30 ± 1,38 | 34,29 ± 5,53 | 10,49 ± 1,52 | 6,28 ± 0,99 |
| 120 | 90,05 ± 0,57 | 38,39 ± 5,27 | 11,28 ± 1,04 | 7,44 ± 0,97 |
| 180 | 90,34 ± 1,81 | 42,20 ± 8,40 | 12,91 ± 2,75 | 9,06 ± 0,26 |
| 240 | 90,72 ± 0,19 | 45,71 ± 8,28 | 14,25 ± 2,79 | 10,56 ± 0,52 |
| 300 | 91,18 ± 1,45 | 48,68 ± 9,23 | 15,63 ± 1,81 | 11,68 ± 0,61 |
| 360 | 89,95 ± 0,32 | 51,11 ± 7,68 | 18,35 ± 1,64 | 13,84 ± 1,46 |




**Gambar 1.** Kurva hubungan antara persen ibuprofen terlepas dalam larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 *versus* waktu pengambilan sampel (menit)

Pelepasan ibuprofen yang paling lambat ditunjukkan oleh formula 4 dimana konsentrasi kombinasi matriks dan konsentrasi PVP K-30 yang digunakan jumlahnya paling besar dibandingkan dengan formula lain. Karena konsentrasi PVP K-30 yang digunakan paling banyak, jumlah air yang ditarik ke tablet akan semakin banyak sehingga kombinasi matriks lebih cepat terhidrasi dan lebih cepat membentuk gel. Karena konsentrasi kombinasi matriks yang digunakan jumlahnya paling besar, kekuatan gel yang terbentuk juga lebih kuat dibandingkan dengan formula lain sehingga ibuprofen lebih sulit terlepas dari tablet.

Tabel V. Model Pelepasan Obat

| **Model Pelepasan Obat** | | **F1** | **F2** | **F3** | **F4** |
|---|---|---|---|---|---|
| Orde 0 | k | -0,0018 | 0,3310 | 0,1131 | 0,1088 |
| | r | 0,1177 | 0,9436 | 0,9946 | 0,9979 |
| Orde 1 | k | -0,0001 | -0,0013 | -0,0003 | -0,0003 |
| | r | -0,0387 | -0,9649 | -0,9940 | -0,9979 |
| Higuchi | k | 0,0572 | 8,5977 | 2,7974 | 2,6929 |
| | r | 0,1457 | 0,9819 | 0,9852 | 0,9892 |
| Weibull | b | -0,1600 | 0,4416 | 0,3258 | 0,4551 |
| | r | -0,4489 | 0,9932 | 0,9781 | 0,9825 |
| Korsmeyer-Peppas | n | 0,0010 (Fickian) | 0,3524 (Fickian) | 0,3048 (Fickian) | 0,4359 (Fickian) |
| | r | 0,1688 | 0,9881 | 0,9799 | 0,9835 |
| Mekanisme Pelepasan yang Dominan | | Erosi | Difusi | Erosi | Erosi |
| Kinetika Pelepasan Obat | | Orde 0 | Orde 1 | Orde 0 / Orde 1 | Orde 0 / Orde 1 |
| Bentuk Grafik Pelepasan | | Eksponen-tial | Eksponen-tial | Eksponen-tial | Eksponen-tial |

Kinetika pelepasan obat untuk masing-masing formula ditentukan berdasarkan persamaan untuk orde nol (persamaan garis lurus antara jumlah obat yang terlarut *versus* waktu) dan orde satu (persamaan Wagner), dengan membandingkan koefisien korelasi yang didapat dari kedua orde tersebut (lihat

Tabel V). Kinetika pelepasan pada formula 1 mengikuti orde nol, formula 2 mengikuti orde satu, dan pada formula 3 dan formula 4 mengikuti orde nol/orde satu karena koefisien korelasi dari kedua orde tersebut berdekatan.

Mekanisme pelepasan obat ditentukan berdasarkan koefisien korelasi antara persamaan Higuchi (persamaan garis lurus antara jumlah obat yang terlarut *versus* akar waktu) dan persamaan orde nol (persamaan garis lurus antara jumlah obat yang terlarut *versus* waktu). Lapidus dan Lordi (1968) menyatakan bahwa hubungan antara banyaknya obat lepas dan waktu adalah linier bila pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks, sedangkan hubungan antara banyaknya obat lepas dan akar waktu adalah linier bila pelepasan obat dikontrol oleh difusi obat melewati matriks. Pada formula 1, 3, dan 4 mekanisme yang dominan adalah erosi sedangkan mekanisme difusi lebih dominan pada formula 2 (lihat Tabel V).

Pelepasan obat juga ditinjau dari nilai n (Korsmeyer-Peppas) yaitu nilai eksponensial difusi. Semua formula mengikuti perilaku Fickian yang artinya kecepatan difusi lebih lambat daripada kecepatan relaksasi dari matriks (lihat Tabel V).

Dari perhitungan persamaan Weibull didapatkan nilai b untuk formula 1, 2, 3, dan 4 berturut-turut adalah -0,1600; 0,4416; 0,3258; 0,4551 (lihat Tabel V). Nilai b dari keempat formula $\leq 1$ sehingga bentuk grafik pelepasannya adalah eksponential yang artinya tidak ada *lag time* pada setiap formula.

**Penentuan Formula Optimum**

Menurut Banakar (1992), persen obat terlepas yang diamati adalah pada 0,25D (3 jam) dan 0,5D (6 jam). Pada jam ke-3, obat yang terlepas berkisar

25,0% - 50,0 % dan pada jam ke-6 berkisar 45,0% - 75,0%. Dari hasil perhitungan *design expert* didapatkan persamaan polinomial untuk persen obat terlepas 3 jam adalah:

$$Y = 38,64 - 27,63 X_a - 12,99 X_b + 11,08 X_aX_b \quad (1)$$

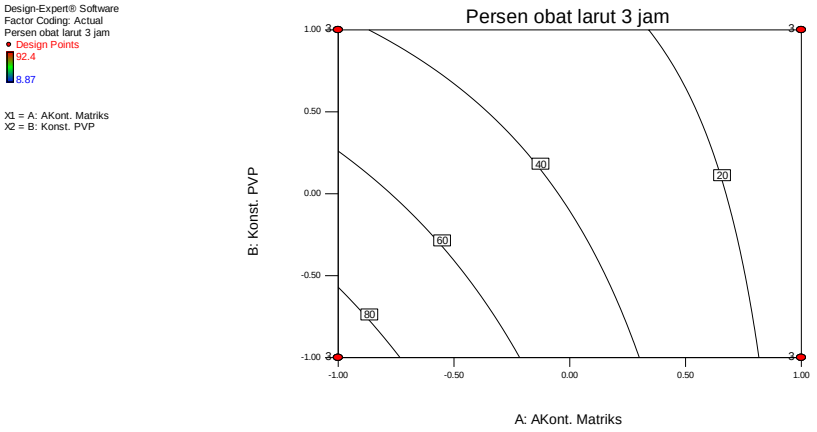
dan untuk persen obat terlepas 6 jam adalah:

$$Y = 43,13 - 27,03 X_a - 10,65 X_b + 8,40 X_aX_b \quad (2)$$

$X_a$ adalah tingkat faktor konsentrasi kombinasi matriks *xanthan gum-locust bean gum* dan $X_b$ adalah tingkat faktor konsentrasi PVP K-30. Dari kedua persamaan polinomial tersebut dapat dilihat bahwa faktor konsentrasi kombinasi matriks *xanthan gum-locust bean gum* memiliki peran yang paling besar sebagai faktor yang menghambat lepasnya obat dibandingkan dengan faktor konsentrasi PVP K-30. Hal ini disebabkan karena *xanthan gum* dan *locust bean gum* adalah matriks yang bersifat hidrofilik dan ketika terkena air akan menghasilkan gel yang terbentuk dari *crosslinking* antara *locust bean gum – xanthan gum*. Gel yang dihasilkan sifatnya sangat kuat sehingga obat sulit keluar dari tablet. Konsentrasi PVP K-30 juga menghambat lepasnya obat karena PVP K-30 memiliki sifat hidrofilik dan mudah larut dalam air sehingga ia mampu menarik air disekitarnya. Semakin cepat dan semakin banyak jumlah air yang ditarik, semakin cepat pula matriksnya terbasahi sehingga gel akan cepat terbentuk dan penghambatan pelepasan obat segera terjadi. Akan tetapi faktor ini kurang dominan karena kombinasi matriks yang digunakan bersifat hidrofilik sehingga kombinasi matriks sendiri sudah dapat menarik air disekitarnya. PVP K-30 fungsinya membantu agar jumlah air yang ditarik semakin banyak sehingga kombinasi matriks lebih cepat terhidrasi. Interaksi dari kedua faktor

meningkatkan pelepasan obat karena setelah PVP K-30 larut, akan terbentuk pori-pori (*channel*). Air akan masuk ke dalam tablet melalui pori-pori ini dan keluar sambil membawa ibuprofen yang terlarut. Karena gel yang dibentuk oleh matriks tidak bisa langsung terbentuk, maka pada menit-menit awal, air dapat keluar - masuk dengan bebas ke dalam tablet sambil membawa ibuprofen keluar.

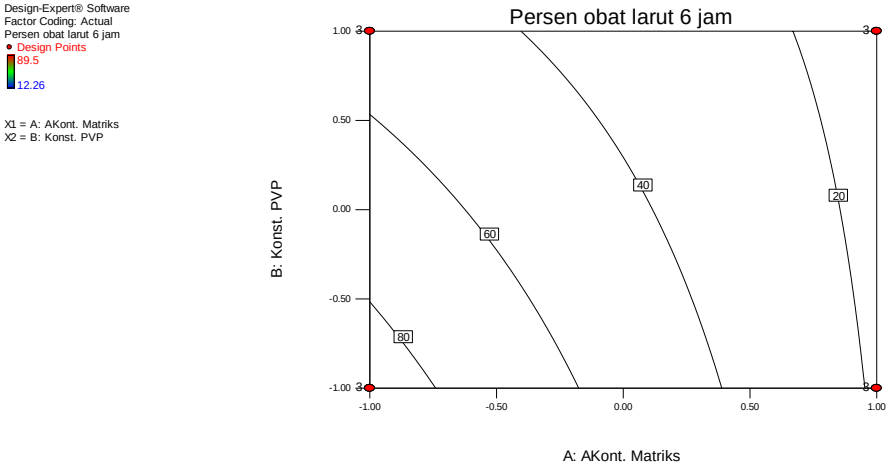
Berdasarkan persamaan (1) diperoleh *contour plot* sebagai berikut:




**Gambar 2.** *Contour plot* persen obat lepas 3 jam

Sumbu x adalah konsentrasi kombinasi matriks dan sumbu y adalah konsentrasi PVP K-30

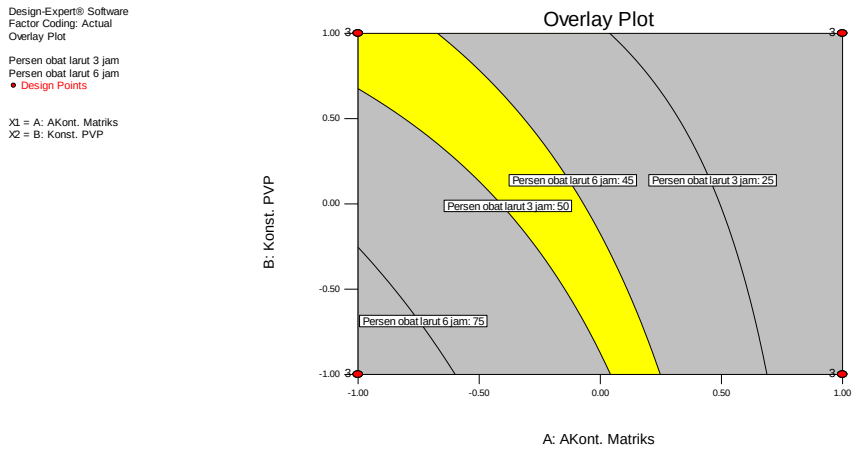
Berdasarkan persamaan (2) diperoleh *contour plot* sebagai berikut:




**Gambar 3.** *Contour plot* persen obat lepas 6 jam

Sumbu x adalah konsentrasi kombinasi matriks dan sumbu y adalah konsentrasi PVP K-30

*Contour plot* dari masing-masing respon kemudian ditumpang tindihkan (*superimposed*) sehingga akan didapatkan daerah optimumnya (daerah berwarna kuning).




**Gambar 4.** *Superimposed contour plot* persen obat lepas 3 jam dan 6 jam tablet lepas lambat ibuprofen

Daerah berwarna kuning menggambarkan prediksi daerah optimum formula tablet lepas lambat ibuprofen dengan respon yang diinginkan.

Respon yang ditentukan untuk mendapatkan formula optimum tercantum pada Tabel VI.

Tabel VI Respon yang Ditentukan Untuk Memperoleh Formula Optimum

| Respon | | Batas bawah | Batas atas | Satuan |
|---|---|---|---|---|
| %obat lepas 3 jam | Dalam rentang | 25 | 50 | Persen |
| %obat lepas 6 jam | Dalam rentang | 45 | 75 | Persen |

Dari data di atas, program *Design Expert* telah memilih titik optimum dengan prediksi memberikan hasil yang terbaik adalah titik dengan konsentrasi kombinasi matriks pada tingkat 0,031 (setara dengan 7,58%) dan konsentrasi PVP K-30 pada tingkat -0,91 (setara dengan 3,09%). Pada titik tersebut persen

obat yang lepas dalam 3 jam sebesar 49,31% dan persen obat yang lepas dalam 6 jam sebesar 51,76%.

Untuk membuktikan kesahihan persamaan yang didapat dilakukan uji perbandingan persamaan regresi linier dengan menggunakan uji F untuk membandingkan hasil percobaan dan hasil secara teoritis.

Tabel VII. Perbandingan antara Hasil Percobaan dan Hasil Teoritis

| Respon | Formula | Hasil Percobaan | Hasil Teoritis |
|---|---|---|---|
| Persen obat lepas 3 jam | F1 | 90,34 | 90,34 |
| | F2 | 42,20 | 42,2 |
| | F3 | 12,91 | 12,92 |
| | F4 | 9,06 | 9,1 |
| Persen obat lepas 6 jam | F1 | 89,95 | 89,21 |
| | F2 | 51,11 | 51,11 |
| | F3 | 18,35 | 18,35 |
| | F4 | 13,84 | 13,85 |

Setelah dilakukan uji persamaan regresi linier dengan menggunakan uji F, didapatkan F hitung = 0,00003 < F tabel $_{0,05\ (1,15)}$ = 4,54 sehingga tidak ada perbedaan bermakna antara hasil percobaan dengan hasil teoritis sehingga persamaan yang didapatkan dianggap sahih.

**Kesimpulan**

Konsentrasi kombinasi *xanthan gum-locust bean gum* dan konsentrasi PVP K-30 serta interaksinya memiliki pengaruh terhadap jumlah ibuprofen yang larut dari tablet lepas lambat. Konsentrasi kombinasi *xanthan gum-locust bean gum* dan konsentrasi PVP K-30 menghambat larutnya ibuprofen dari tablet. Interaksi antara kombinasi *xanthan gum-locust bean gum* dan PVP K-30 meningkatkan melarutnya obat dari tablet.

Formula optimum dari tablet lepas lambat ibuprofen diperoleh dengan menggunakan konsentrasi kombinasi *xanthan gum-locust bean gum* sebesar 7,58% dan konsentrasi PVP K-30 sebesar 3,09% yang akan menghasilkan tablet dengan persen obat terlepas dalam 3 jam sebesar 49,31% dan persen obat terlepas dalam 6 jam sebesar 51,76%.

**Daftar Pustaka**


Anonim. **Farmakope Indonesia**. edisi. IV. Departemen Kesehatan RI, Jakarta. 1995. 4, 166, 449-450, 488-489, 515, 783-784, 999-1000.

Banakar UV. *Pharmaceutical Dissolution Testing,* Marcel Dekker. Inc., New York. 1992. 322.

Collet, J. and C. Moreton. Modified-release peroral dosage form. In: Aulton, M.E., editor. **Pharmaceutical The Science of Dosage form design**. 2nd edition. De Montfort University, Leicester; 2002. 299-302.

Kang, K. S. and D. J. Pettitt. Xanthan Gum. In: R. L. Whistler, J. N. Bemiller, editors. **Industrial Gums : Polysaccharides and Their Derivativer.** 3rd ed. Academic Press, Inc., Sand Diego; 1993. 341-371.

Lapidus, H. and N. G. Lordi. Drug Release From Compressed Hydrophilic Matrices **J. Pharm. Sci**., 1968, 57: 1292-1301.

Maier, H., M. Anderson, C. Karl, and K. Majauson. Guar, locust bean, tara and fenugreek gums In: R. L. Whistler, J. N. Bemiller, editors. **Industrial Gums : Polysaccharides and Their Derivativer.** 3rd ed. Academic Press, Inc., Sand Diego; 1993. 145-175.

Reynolds, J.E.F. **Martindale: The Extra Pharmacopoeia.** 28th ed. The Pharmaceutical Press, London; 1982. 349.

Wilmana, P. F. Analgesik – Antipiretik Analgesik Anti-Inflamasi Nonsteroid dan Obat Pirai, dalam: Sulistia G. Ganiswarna, editor. **Farmakologi dan Terapi**. edisi 4. Gaya Baru, Jakarta; 1995. 207-218.