

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental murni (*True Experimental Design*).

4.2 Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini terbagi atas 2 antara lain:

1. Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah profil pelepasan dari tablet ibuprofen.

2. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah jenis guar gum sebagai matriks, guar gum suksinat sebagai matriks, dan guar gum suksinat sebagai mikropartikel.

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di Laboratorium Farmasetika Program Studi Farmasi, Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran, dan Laboratorium Biosains Universitas Brawijaya Malang untuk proses pembuatan tablet ibuprofen beserta proses evaluasinya serta di

Laboratorium Farmasi Universitas Ma Chung untuk evaluasi uji pelepasan obat.

4.4 Alat dan Bahan

4.4.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah mesin pencetak tablet *single punch* (lokal), timbangan digital (Mettler Toledo), kuas, desikator, jangka sorong, mortir, stamper, beaker glass, batang pengaduk, *analytical sieve shaker* (AS200 *basic*), spektrofotometer (Shimadzu UV-1800), alat uji sifat alir (Flodex P/N 21-101-000), pH meter (TOA DKK Model HM-30R), alat uji disolusi (RC-6 *Dissolution tester*), oven (Memmert UN 55), *Scanning Electron Microscope* (SEM) (TM 3000 Hitachi), gelas arloji, toples pencampuran dan *magnetic stirrer* (IKA® C-MAG HS 7).

4.4.2 Bahan

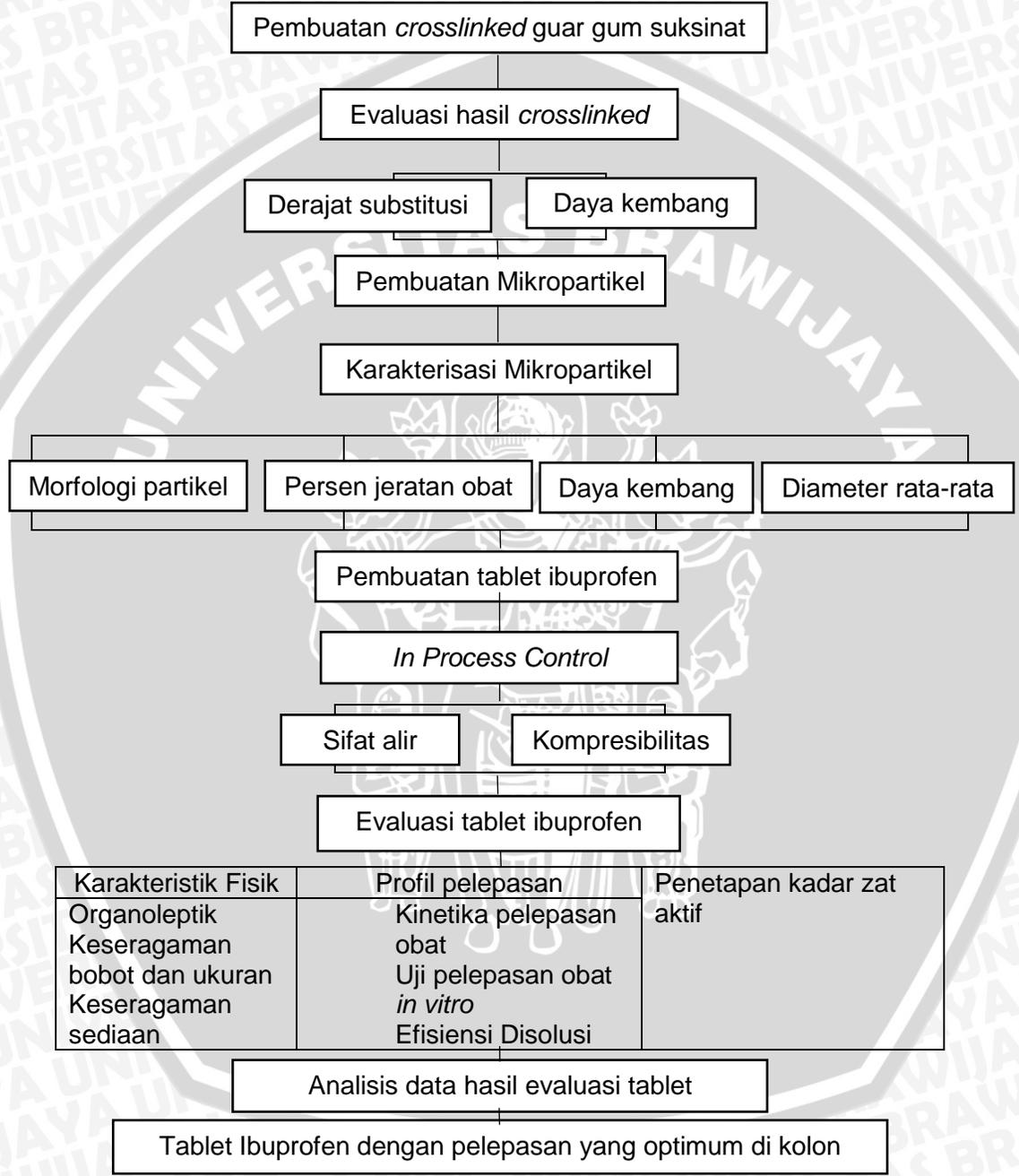
Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ibuprofen (Shasun Pharmaceutical), *spray dried lactose* (Merck), talk (Merck), akuades (Merck), magnesium stearat (Merck), guar gum (Merck), 4-dimetilaminopiridin (DMAP) (Sigma Aldrich), natrium trimetafosfat (STMP) (Sigma Aldrich), suksinat anhidrat (Sigma Aldrich), asam klorida (Merck), etanol (Merck), natrium hidroksida (Merck), dan kalium fosfat monobasa (Merck).

4.5 Definisi Operasional

1. Tablet adalah sediaan obat berbentuk padat yang terdiri atas bahan aktif dan campuran beberapa bahan ekscipien.
2. Modifikasi meliputi *crosslinking* polimer dan pembuatan polimer dalam bentuk mikropartikel.
3. Matriks adalah kumpulan makromolekul yang saling berhubungan antar satu dengan yang lain membentuk struktur jaring.
4. *Crosslinked* adalah ikatan antar polimer yang saling dikaitkan membentuk jaringan polimer tiga dimensi dengan sifat kelarutan rendah.
5. Pelepasan tertarget kolon adalah kemampuan bahan aktif obat untuk dapat lepas dengan segera setelah mencapai pada kolon.
6. Polimer pengontrol pelepasan adalah polimer yang digunakan dalam formula untuk mengontrol pelepasan tablet sehingga pelepasan bahan aktif obat dapat ditunda sebelum mencapai kolon.
7. Karakteristik fisik meliputi organoleptik, keseragaman bobot, keseragaman sediaan, dan keseragaman ukuran.
8. Profil pelepasan obat meliputi efisiensi disolusi, kinetika pelepasan obat, dan uji pelepasan *in vitro*.
9. Mikropartikel adalah partikel yang memiliki ukuran antara 1-1000 μm .
10. Optimum merupakan parameter yang menunjukkan bahwa profil pelepasan obat yang tinggi pada medium dapar fosfat pH 7,4 dan paling rendah pada medium HCl 0,1 N.

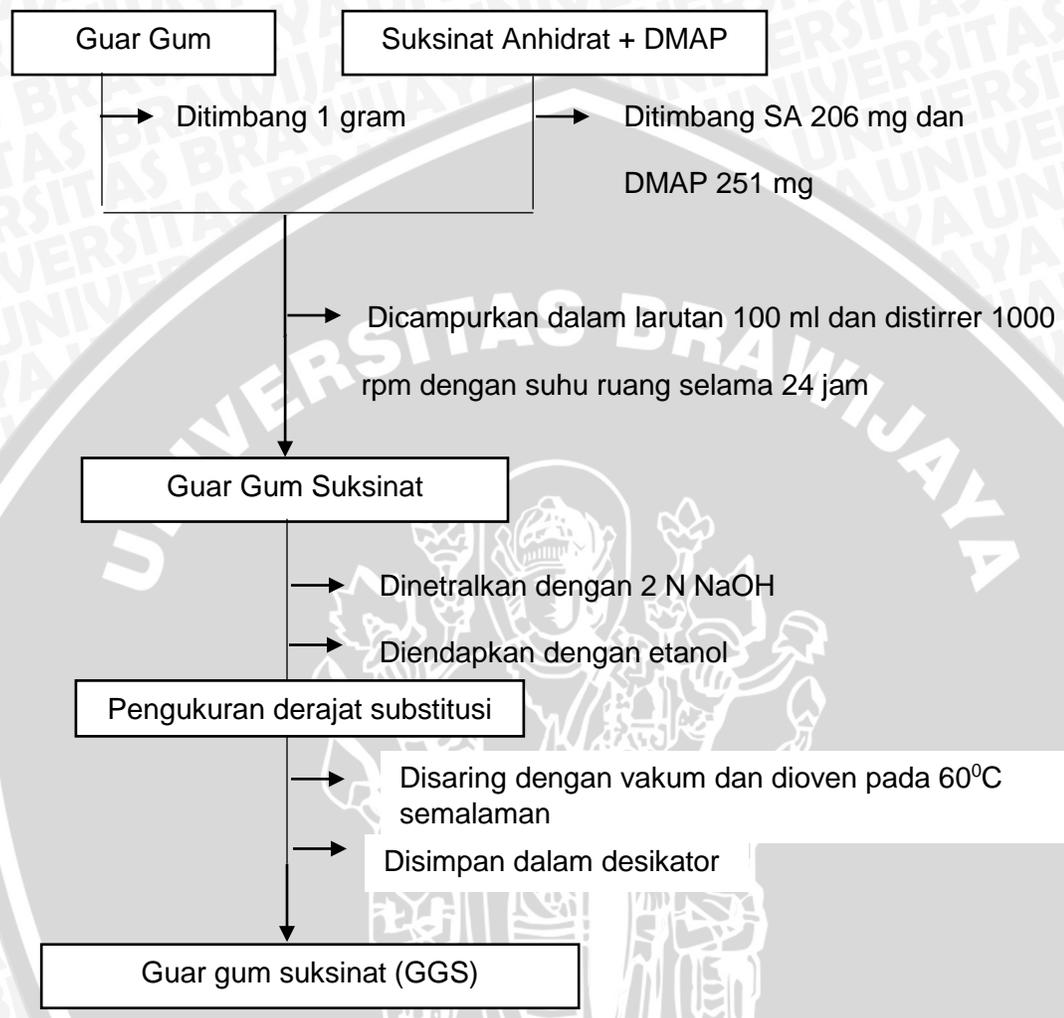
4.6 Skema Kerja

4.6.1 Skema Alur Penelitian



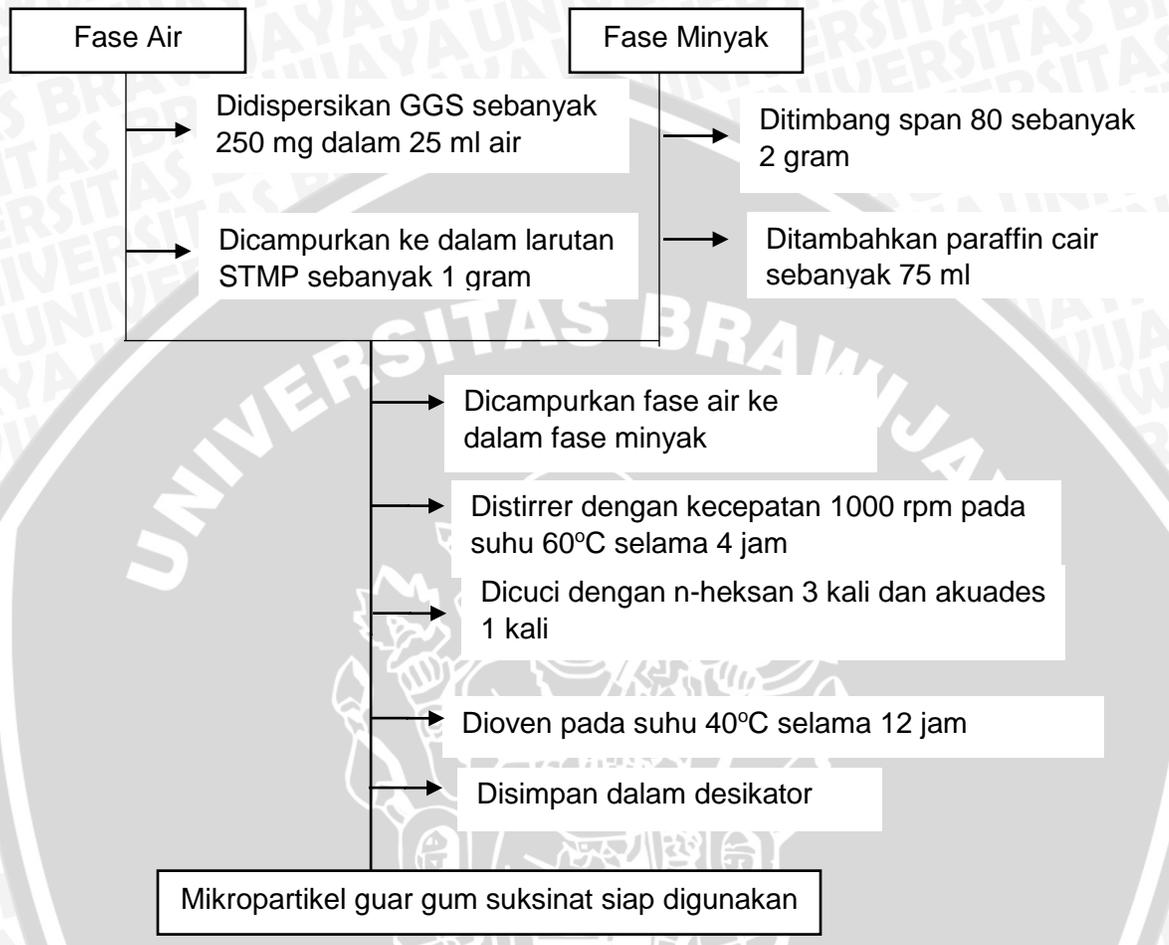
Gambar 4.1 Skema Alur Penelitian

4.6.1.1 Pembuatan Polimer *Crosslinked* Guar Gum Suksinat (GGS)



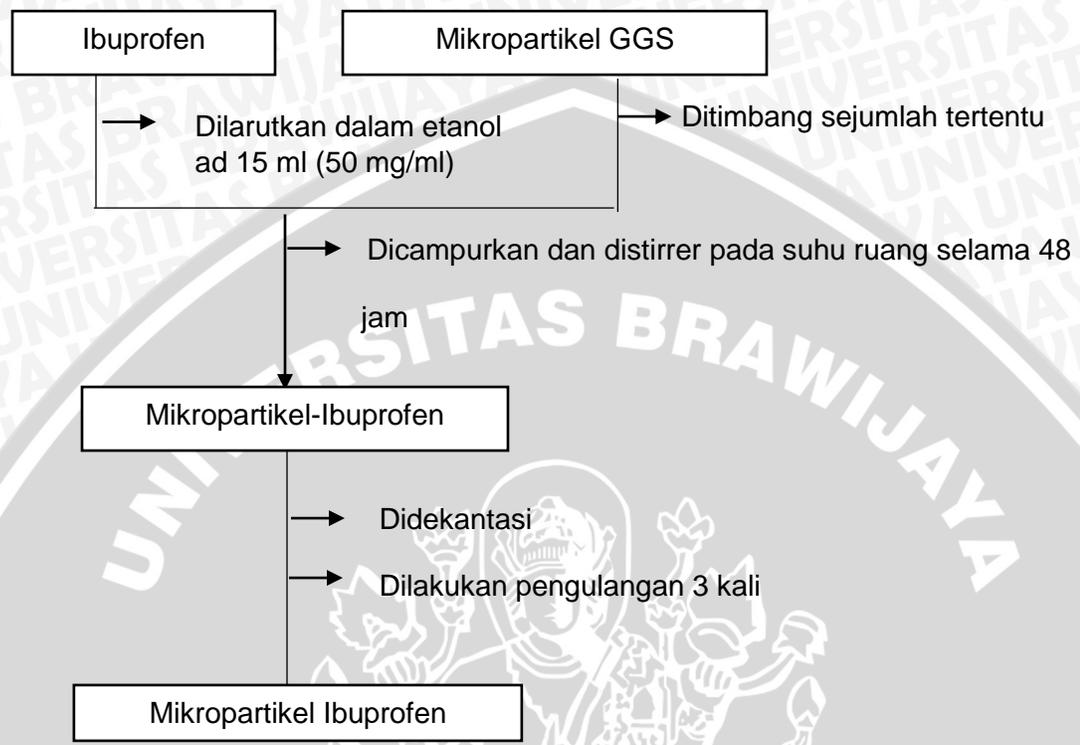
Gambar 4.2 Kerangka Alur Kerja Pembuatan Polimer *Crosslinked* GGS

4.6.1.2 Pembuatan Mikropartikel Guar Gum Suksinat



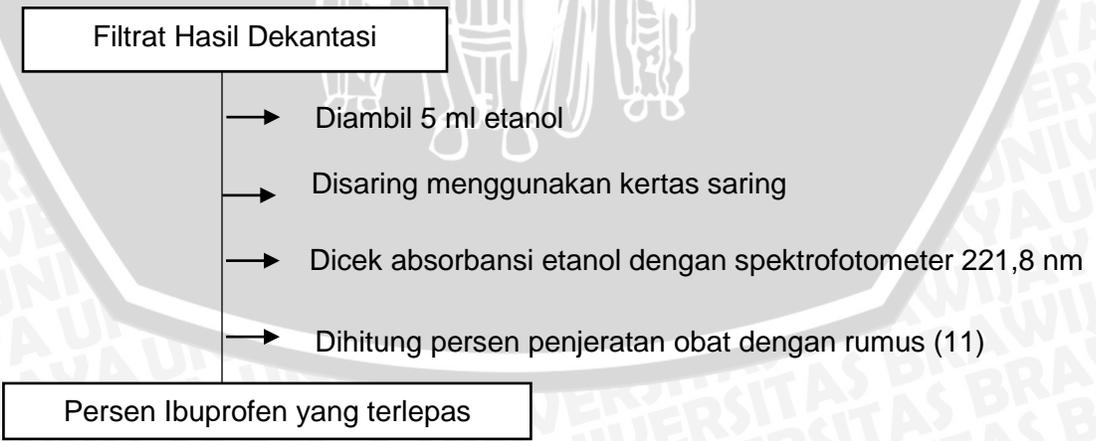
Gambar 4.3 Kerangka Alur Kerja Pembuatan Mikropartikel GGS

4.6.1.3 Penjeratan Obat Dalam Mikropartikel



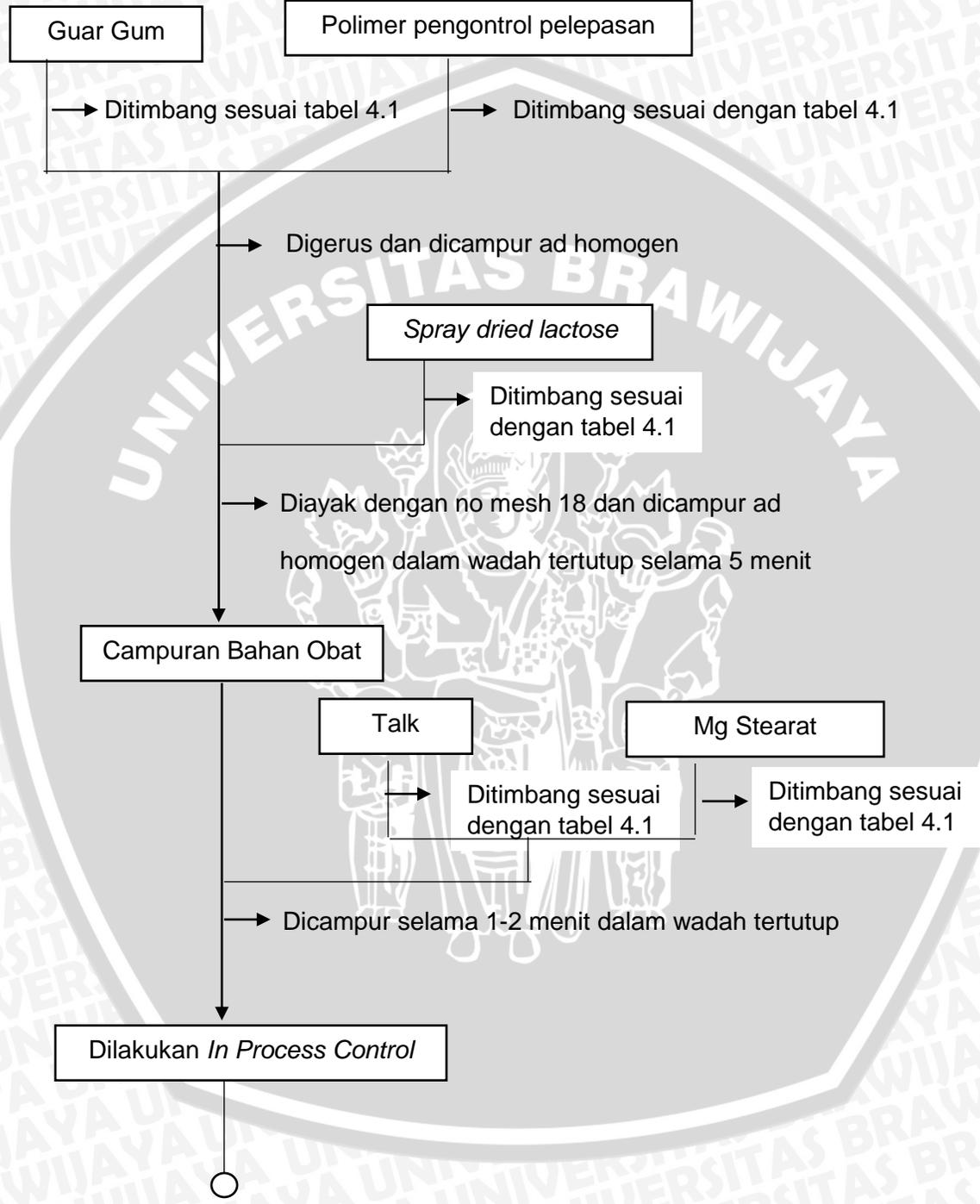
Gambar 4.4 Penjeratan Obat Dalam Mikropartikel

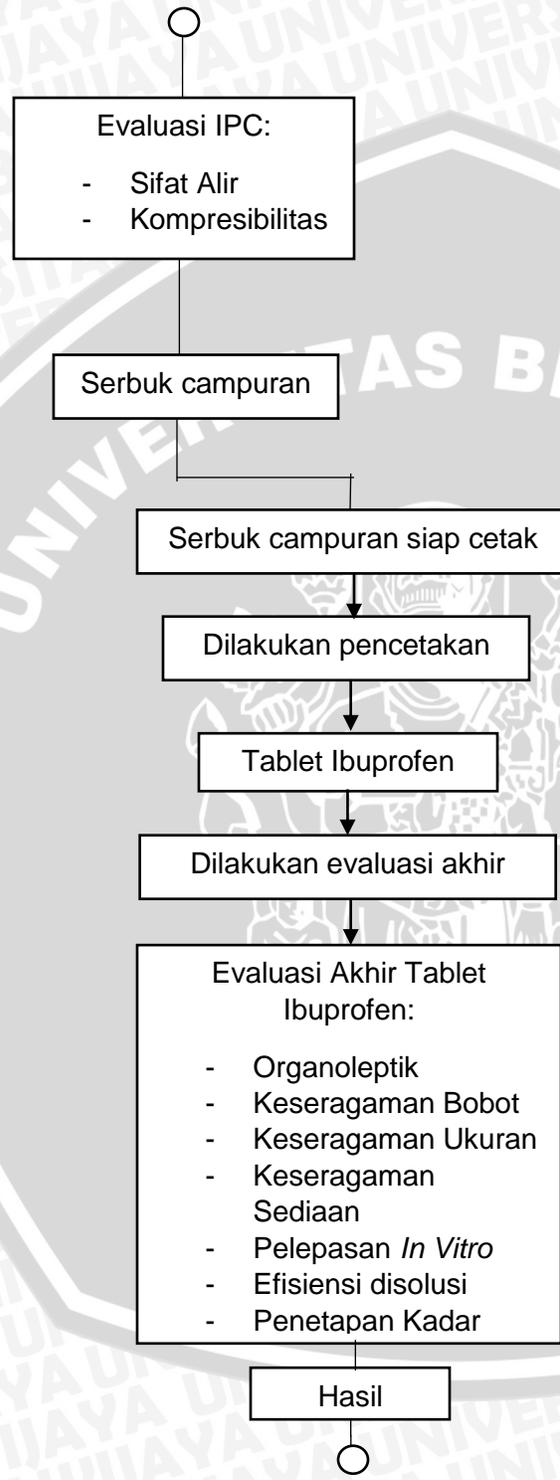
4.6.1.4 Evaluasi Persen Jeratan Ibuprofen Dalam Mikropartikel

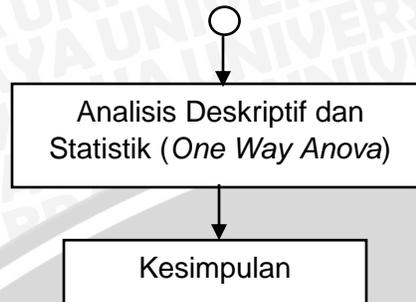


Gambar 4.5 Evaluasi Persen Jeratan Ibuprofen Dalam Mikropartikel

4.6.1.5 Pembuatan Tablet Ibuprofen







Gambar 4.6 Kerangka Alur Pembuatan Tablet Ibuprofen

4.7 Prosedur Penelitian

4.7.1 Pembuatan Polimer *Crosslinked* Guar Gum Suksinat

Pada penelitian ini akan dilakukan pembuatan polimer matriks guar gum suksinat sebagai polimer pengontrol pelepasan tablet ibuprofen. Tahapan pembuatan polimer tersebut adalah sebagai berikut:

Untuk pembuatan guar gum suksinat (Seeli dan Prabaharan, 2016):

1. Guar gum ditimbang sebanyak 1 gram. Guar gum selanjutnya dicampurkan dengan Suksinat anhidrat 206 mg dan DMAP 251 mg dalam larutan 100 ml akuades.
2. Guar gum suksinat selanjutnya distirrer pada suhu ruang selama 24 jam. Selanjutnya guar gum suksinat dinetralkan menggunakan 2 N NaOH kemudian diendapkan menggunakan etanol.
3. Bahan guar gum suksinat selanjutnya dilakukan pengukuran derajat substitusi dengan titrasi asam-basa indikator pp. Produk selanjutnya disaring, kemudian dioven pada suhu 60°C selama semalaman, dan disimpan dalam desikator.

4.7.2 Pembuatan Mikropartikel Guar Gum Suksinat

Pada penelitian ini polimer matriks guar gum suksinat akan dibuat dalam bentuk mikropartikel dengan cara emulsi air dalam minyak sebagai polimer pengontrol pelepasan tablet ibuprofen. Tahapan pembuatan polimer tersebut adalah sebagai berikut (Seeli dan Prabaharan, 2016):

1. Pembuatan mikropartikel dimulai dengan pembuatan fase air. Guar gum suksinat sebanyak 250 mg dilarutkan ke dalam air sebanyak 25 ml yang telah berisi STMP sebanyak 1 gram.
2. Pembuatan mikropartikel juga melibatkan fase minyak. Paraffin cair diukur sebanyak 75 ml kemudian dicampurkan dengan span 80 sebanyak 2 gram.
3. Fase air selanjutnya dicampurkan ke dalam fase minyak kemudian diaduk dengan kecepatan 1000 rpm selama 4 jam pada suhu 60°C.
4. Campuran emulsi selanjutnya didekantasi dan dicuci dengan n-heksan 3 sebanyak kali dan akuades sebanyak satu kali.
5. Produk mikropartikel selanjutnya dikeringkan dalam vakum pada suhu 40°C selama 12 jam. Bahan selanjutnya disimpan dalam desikator dan siap digunakan.

4.7.3 Pembuatan Tablet Ibuprofen dengan Mikropartikel GGS (FC)

Dalam penelitian ini pembuatan tablet ibuprofen adalah melalui tahapan berikut ini:

1. Ibuprofen dan bahan eksipien ditimbang menurut formula yang terdapat pada tabel 4.1
2. Ibuprofen dan guar gum suksinat dicampur terlebih dahulu dalam wadah tertutup rapat dan dikocok agar serbuk menjadi homogen.
3. Selanjutnya ditambahkan *spray dried lactose* dalam wadah tertutup rapat dan dikocok dalam wadah tertutup rapat selama 5 menit
4. Campuran bahan obat selanjutnya ditambahkan talk dan magnesium stearat kemudian dikocok dalam wadah tertutup rapat selama 1-2 menit.
5. Campuran (4) selanjutnya dilakukan *in process control* (IPC)
6. Campuran serbuk (5) selanjutnya dicetak menjadi tablet dengan bobot 500 mg.
7. Tablet Ibuprofen yang telah dicetak dilakukan evaluasi sediaan akhir.

4.7.4 Pembuatan Tablet Ibuprofen dengan Matriks Guar gum Suksinat (FB)

Pembuatan tablet dengan formula ini prinsipnya sama dengan pembuatan tablet dengan mikropartikel GGS akan tetapi polimer pengontrol pelepasan yang digunakan adalah guar gum suksinat yang hanya dicampurkan sebagai matriks

4.7.5 Pembuatan Tablet Ibuprofen dengan Guar Gum (FA)

Pembuatan tablet ini merupakan formula tablet ibuprofen dengan polimer guar gum yang tidak dimodifikasi. Formula ini dibuat dengan tujuan sebagai pembanding terhadap sediaan tablet dengan polimer pengontrol pelepasan mikropartikel GGS dan matriks GGS. Proses pembuatannya adalah dengan proses granulasi kering yaitu dengan cara mencetak massa campuran serbuk menjadi tablet kemudian diayak dengan no mesh 18 untuk memperoleh granul serbuk, kemudian dicetak menjadi sediaan tablet.

4.8 Rancangan Formula

FA adalah tablet ibuprofen dengan konsentrasi polimer guar gum suksinat sebesar 32,67%, FB adalah tablet ibuprofen dengan konsentrasi polimer guar gum suksinat sebagai matriks sebesar 32,67%, FC adalah tablet ibuprofen dengan konsentrasi mikropartikel polimer guar gum suksinat 40%. Berikut ini adalah rancangan komposisi formula untuk penelitian ini:

Tabel 4.1 Komposisi Formula Tablet Ibuprofen

Bahan	Fungsi	FA (mg)	FB (mg)	FC (mg)
Ibuprofen	Zat aktif	200	200	-
GG	Polimer pengontrol pelepasan	245	-	-
GGs	Polimer pengontrol pelepasan	-	245	245 mikropartikel mengandung 200 mg ibuprofen
Mg stearat	Pelicin	5	5	5
Talk	Glidan	10	10	10
Spray dried lactose	Pengisi	290	290	290

4.9 Karakterisasi Polimer

4.9.1 Karakterisasi Guar Gum Suksinat

4.9.1.1 Derajat Substitusi

Tujuan

Penentuan derajat substitusi bertujuan untuk mengetahui seberapa banyak tingkat keberhasilan polimer untuk dibuat ikatan *crosslinked*.

Metode

Derajat substitusi polimer guar gum suksinat yang telah dibuat ikatan *crosslinked* ditentukan dengan metode titrasi asam-basa. Sebanyak 0,2 gram guar gum suksinat dilarutkan ke dalam 50 ml akuades dalam erlenmyer dan didiamkan semalaman agar dapat mengembang secara maksimal pada suhu ruang. Selanjutnya 30 ml NaOH (0,1 N) direfluks ke dalam larutan guar gum suksinat pada suhu 50°C. Setelah 3 jam, campuran tersebut didinginkan dan jumlah NaOH yang tidak bereaksi ditentukan secara titrasi menggunakan HCl

(0,1 N) dengan indikator phenolphthalein (PP). Derajat substitusi guar gum suksinat selanjutnya dihitung menggunakan persamaan (Seeli dan Prabakaran, 2016):

$$\text{Derajat Substitusi} = \frac{486,4 \times W}{100 \times M - \{(M-1) \times W\}} \quad (9)$$

$$W = \frac{(V1 - V2) \times M \times N \times 100}{\text{berat sampel, g} \times 1000} \quad (10)$$

Dimana:

W = persen substitusi gugus ester

V1 = volume HCl yang diperlukan untuk titrasi blanko

V2 = volume HCl yang diperlukan untuk titrasi sampel

N = normalitas dari larutan HCl

M = berat molekul suksinat anhidrat

486,4 = berat molekul dari guar gum

Interpretasi Hasil

Guar gum suksinat memiliki derajat substitusi $\geq 0,6$ (Seeli dan Prabakaran, 2016).

4.9.2 Karakterisasi Mikropartikel Guar Gum Suksinat

4.9.2.1 Morfologi Partikel

Tujuan

Uji morfologi dilakukan untuk mengetahui gambaran bentuk partikel polimer setelah dibuat menjadi mikropartikel.

Metode

Untuk mengetahui gambaran morfologi partikel adalah dengan menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscope*). Sampel berupa padatan disiapkan kemudian diamati di bawah SEM kemudian dilihat

penampakan struktur dan bentuk partikel polimer yang telah dibuat mikropartikel (Seeli dan Prabaharan, 2016):

Interpretasi Hasil

Mikropartikel GGS memiliki bentuk yang sferis (Seeli dan Prabaharan, 2016).

4.9.2.2 Penjeratan Obat Dalam Mikropartikel

Tujuan

Uji ini dilakukan untuk mengetahui jumlah obat yang mampu dijerat oleh mikropartikel guar gum suksinat yang sudah dibuat mikropartikel.

Metode

Untuk menentukan persen kandungan obat, polimer ditimbang dengan jumlah tertentu dan dilarutkan ke dalam 15 ml larutan Ibuprofen-etanol (50 mg/ml) ambil distirrer pada suhu ruang selama 2 hari (Seeli dan Prabaharan, 2016). Larutan yang berisi campuran obat dan polimer disaring dan konsentrasi Ibuprofen ditentukan dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 222 nm. Kurva baku dibuat dengan cara optimasi agar memenuhi rentang absorbansi 0,2-0,8. Persen jeratan obat dihitung menggunakan rumus (Seeli dan Prabaharan, 2016):

$$A = \frac{V (C_0 - C_1)}{W} \times 100\% \quad (11)$$

Dimana :

A = persen obat yang terjerat

V = volume larutan ibuprofen

C₀ = konsentrasi awal ibuprofen

C₁ = konsentrasi ibuprofen setelah proses adsorpsi oleh polimer guar gum suksinat

W = berat polimer guar gum suksinat

Efisiensi penjeratan obat dalam polimer dihitung menggunakan rumus (Fitriani *et al.*, 2014):

$$\text{Efisiensi Penjeratan} = \frac{C_0 - C_1}{C_0} \times 100\% \quad (12)$$

Dimana :

C_0 = konsentrasi awal ibuprofen

C_1 = konsentrasi ibuprofen setelah proses adsorpsi oleh mikropartikel guar gum suksinat

Interpretasi Hasil

Persen jeratan obat dan efisiensi penjeratan ibuprofen dalam mikropartikel $\geq 90\%$.

4.9.2.3 Diameter rata-rata

Tujuan

Evaluasi diameter rata-rata dilakukan untuk menentukan keseragaman distribusi ukuran partikel polimer yang dibuat menjadi mikropartikel.

Metode

Alat *analytical sieve shaker* disusun dari bawah ke atas mulai no mesh besar hingga terkecil. Selanjutnya sampel massa serbuk ditimbang sebanyak 20 gram kemudian diletakkan pada ayakan paling atas. Alat dijalankan selama 5 menit dengan amplitudo 6 (Laitinen *et al.*, 2003). Selanjutnya dihitung persen berat tertahan sampel dan diameter panjang rata-rata menggunakan rumus (The United States Pharmacopeial Convention, 2007):

$$\text{Berat tertahan (\%)} = \frac{\text{Bobot tertahan pada nomor mesh}}{\text{Jumlah seluruh massa tertahan}} \times 100\% \quad (13)$$

Sedangkan untuk diameter panjang rata-rata,

$$d_{ln} = \frac{\sum nxd}{\sum n} \quad (14)$$

Dimana,
 d_{ln} = diameter panjang rata-rata
 n = persen berat tertahan
 d = diameter lubang ayakan (ukuran mesh)

Interpretasi Hasil

Mikropartikel GGS memiliki ukuran rata-rata antara 1-1000 μm (Singh *et al.*, 2010).

4.9.3 Karakterisasi GGS dan Mikropartikel GGS

4.9.3.1 Daya Kembang Polimer

Tujuan

Penentuan daya kembang bertujuan untuk mengetahui seberapa besar kemampuan polimer untuk mengembang sebelum dan setelah dibuat ikatan *crosslinked*.

Metode

Daya kembang mikropartikel polimer guar gum dan guar gum suksinat yang telah dibuat ikatan *crosslinked* dilakukan pada dua larutan dapar pada suhu 37°C. Larutan dapar yang digunakan adalah dapar pH 1,2 berisi larutan HCl 0,1 N, sedangkan larutan dapar yang kedua adalah dapar fosfat pH 6,8, sedangkan larutan dapar yang ketiga adalah dapar fosfat pH 7,4. Polimer ditimbang sesuai dengan massa yang diinginkan dan dicatat sebagai W_0 .

Polimer selanjutnya dilarutkan ke dalam 50 ml larutan dapar. Pada interval waktu yang telah ditentukan polimer ditimbang massa akhirnya. Air yang berlebih diserap menggunakan kertas tissue halus.

Daya kembang polimer pada waktu ke-t dihitung dengan persamaan (Seeli dan Prabakaran, 2016):

$$\text{Swelling Index} = \frac{W_t - W_o}{W_o} \quad (15)$$

Dimana:

W_t = massa polimer setelah menyerap larutan dapar pada waktu ke-t

W_o = massa polimer awal sebelum dimasukkan ke dalam larutan dapar

Interpretasi Hasil

Swelling Index polimer guar gum suksinat dan mikropartikel guar gum suksinat lebih rendah daripada guar gum tanpa *crosslinked* pada larutan dapar HCl dan dapar fosfat pH 6,8, sedangkan pada larutan dapar fosfat pH 7,4, persen derajat kembang polimer guar gum suksinat lebih tinggi daripada guar gum tanpa *crosslinked*.

4.10 Evaluasi Campuran Massa Serbuk Tablet Ibuprofen

4.10.1 Uji Sifat Alir

Tujuan

Uji sifat alir serbuk dilakukan untuk mengetahui kemampuan massa cetak serbuk campuran dari tablet ibuprofen untuk dapat mengalir dengan baik sehingga mampu mengisi seluruh ruang pengisian alat pencetak tablet dan menghasilkan keseragaman sediaan yang baik.

Metode

Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat flodex. Pertama, sampel uji ditimbang sejumlah 10 gram massa serbuk. Serbuk selanjutnya dimasukkan ke dalam flodex secara perlahan sambil menekan bagian bawah alat dan didiamkan selama 30 detik. Kemudian tekanan pada bagian bawah dilepas dan dicatat waktu yang dibutuhkan serbuk untuk keluar seutuhnya dengan menggunakan stopwatch. Serbuk selanjutnya akan membentuk kerucut dan diukur ketinggian kerucut serta jari-jari yang terbentuk. Tinggi dan jari-jari kerucut dimasukkan ke dalam rumus untuk dihitung sudut diamnya. Sudut diam dihitung dengan rumus (*American Pharmaceutical Association, 2007*):

$$\tan \alpha = \frac{h}{r} \quad (1)$$

Keterangan:

α = Sudut istirahat

h = Tinggi Kerucut

r = Jari-jari alas kerucut

Interpretasi Hasil

Sifat alir dikatakan baik jika sudut diam yang terbentuk minimal $\leq 35^\circ$.

Persyaratan sudut diam dapat dilihat melalui tabel 2.1 (*American Pharmaceutical Association, 2007*)

4.10.2 Uji Kompresibilitas

Tujuan

Uji kompresibilitas ini dilakukan untuk mengetahui kemampuan massa campuran serbuk tablet ibuprofen untuk berkurang volumenya saat diberikan tekanan.

Metode

Uji ini dilakukan dengan menggunakan gelas ukur. Pertama, sampel uji ditimbang sebanyak 100 gram massa serbuk. Serbuk kemudian dimasukkan ke dalam gelas ukur berukuran 250 ml dan dicatat volume awalnya. Gelas ukur selanjutnya diketuk sebanyak 500 kali. Volume akhir serbuk setelah dimampatkan dicatat dan dihitung indeks kompresibilitas. Indeks kompresibilitas dihitung dengan rumus (The United States Pharmacopeial Convention, 2007):

$$I = \frac{(V_0 - V)}{V_0} \times 100\% \quad (16)$$

Dimana:

V_0 = volume awal

V = volume akhir

I = indeks kompresibilitas

Interpretasi Hasil

Kompresibilitas serbuk dikatakan baik apabila nilai indeks kompresibilitasnya $<10\%$ (The United States Pharmacopeial Convention, 2007).

4.11 Evaluasi Sediaan Tablet Ibuprofen

4.11.1 Uji Organoleptik

Tujuan

Uji organoleptik tablet ibuprofen dilakukan untuk mengetahui karakteristik fisik sediaan tablet yaitu bentuk, warna dan tekstur pada bagian permukaan.

Metode

Uji organoleptik tablet ibuprofen dilakukan secara deskriptif dengan menggunakan panca indera. Sebanyak 10 tablet yang dihasilkan diambil kemudian diamati secara visual meliputi bentuk, warna, adanya bintik, dan ada atau tidaknya kecacatan pada tekstur permukaan.

Interpretasi Hasil

Tablet ibuprofen memiliki bentuk yang bulat, berwarna putih bebas dari bintik kotoran, dan tidak berbau.

4.11.2 Uji Keseragaman Bobot

Tujuan

Uji keseragaman bobot tablet ibuprofen dilakukan untuk mengetahui keseragaman dosis pada setiap tablet yang sudah dicetak.

Metode

Uji keseragaman bobot tablet ibuprofen dilakukan dengan melakukan penimbangan 20 tablet. Bobot masing-masing tablet dihitung dan dibandingkan bobot rata-rata 20 tablet. (Depkes RI, 1979).

Interpretasi Hasil

Jika tablet ditimbang satu per satu maka, untuk tablet ibuprofen dengan bobot 750 mg maka tidak diperbolehkan lebih dari 2 tablet yang bobotnya menyimpang 10% dari bobot rata-rata. Berikut ini adalah syarat keseragaman bobot tablet (The United States Pharmacopeial Convention, 2007):

**Tabel 4.3 Persyaratan Keseragaman Bobot Tablet
(The United States Pharmacopeial Convention, 2007)**

Bobot tablet	Simpangan (%)	Jumlah tablet
Kurang dari 80 mg	±10	Minimum 2
	±20	Maksimum 2
80 mg – 250 mg	±7,5	Minimum 18
	±15	Maksimum 2
Lebih dari 250 mg	±5	Minimum 18
	±10	Maksimum 2

4.11.3 Uji Keseragaman Sediaan

Tujuan

Uji keseragaman sediaan bertujuan untuk menjamin bahwa bahan aktif obat yang terkandung dalam setiap sediaan sama sehingga akan memberi efek terapi yang sama.

Metode

Tablet Ibuprofen yang dibuat memiliki dosis lebih dari 25% sehingga uji keseragaman sediaan dilakukan dengan metode keragaman bobot. Sebanyak 10 tablet diambil secara acak kemudian ditimbang satu per satu dan diberi nomor identitas. Melalui bobot tablet tersebut, kadar ibuprofen

dihitung dengan merujuk hasil penetapan kadar (Departemen Kesehatan RI, 1995).

Apabila persyaratan tidak memenuhi, maka pengujian dilanjutkan dengan penambahan 20 tablet dengan persyaratan kandungan bahan aktif 85-115% (The United States Pharmacopeial Convention, 2007).

Interpretasi Hasil

Kadar zat aktif 9 dari 10 satuan sediaan terletak dalam rentang 90–110% dari etiket (180,0–220,0 mg) dengan nilai RSD dari 10 satuan sediaan $\leq 6\%$ (Departemen Kesehatan RI, 1995).

4.11.4 Uji Keseragaman Ukuran

Tujuan

Uji keseragaman ukuran tablet ibuprofen ini bertujuan untuk menjamin keseragaman dosis pada setiap tablet ibuprofen yang telah dibuat.

Metode

Uji keseragaman ukuran dilakukan menggunakan jangka sorong. Sampel sebanyak 20 tablet dan diukur diameter masing-masingnya. Selanjutnya hasil pengukuran dicatat dan dihitung rerata dari kedua puluh tablet tersebut. (Depkes RI, 1979).

Interpretasi Hasil

Diameter tablet tidak lebih dari 3x tebal tablet rata-rata dan tidak kurang dari $\frac{4}{3}$ tebal tablet rata-rata (Depkes RI, 1979).

4.11.5 Uji Pelepasan Obat Secara *In Vitro*

Tujuan

Uji pelepasan *in vitro* tablet ibuprofen dilakukan untuk mengetahui jumlah ibuprofen yang dapat terlepas dari sediaan tablet untuk setiap satuan waktu dalam kondisi pH tubuh.

Metode

Uji pelepasan *in vitro* tablet ibuprofen dilakukan dengan alat uji pelepasan *in vitro* dengan apparatus 1 yaitu basket. Media pelepasan yang disiapkan antara lain asam klorida 0,1 N dan dapar fosfat pH 6,8 dan 7,4. Dapar fosfat pH 6,8 dibuat dengan cara mencampurkan 250 ml KH_2PO_4 0,2 N dan 112 ml NaOH 0,2 N ke dalam air dan diencerkan dalam labu takar 1 liter hingga tanda batas Untuk dapar fosfat pH 7,4 NaOH yang ditambahkan adalah 195,5 ml. Selanjutnya dilakukan penyesuaian pH menggunakan NaOH 0,2 N hingga diperoleh pH yang dikehendaki. Uji pelepasan ini dilakukan dengan tiga tahap yaitu tahap asam, dapar fosfat tahap pertama, dan dapar fosfat tahap kedua. Alikuot yang diperoleh dari setiap titik pengambilan sampel dimasukkan ke dalam persamaan kurva baku. Kurva baku dibuat optimasi agar memenuhi rentang absorbansi antara 0,2-0,8. Uji pelepasan yang dilakukan antara lain (The United States Pharmacopeial Convention, 2012).

1. Uji pelepasan tahap asam

Uji pelepasan dilakukan pada medium asam klorida 0,1 N sebanyak 900 ml dengan suhu $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ selama 2 jam dengan

kecepatan 100 rpm. Aliquot dari medium pelepasan diambil sebanyak 10 ml pada jam pertama dan jam kedua. Kadar obat yang terlepas diukur pada panjang gelombang 221 nm. Sisa medium untuk pelepasan dibuang kemudian tablet yang masih tersisa digunakan untuk uji tahap selanjutnya (Pappa *et al.*, 2015).

2. Uji dapar tahap pertama

Uji pelepasan pada tahap ini adalah dengan menggunakan tablet yang telah diuji pada tahap asam. Medium yang digunakan dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 900 ml dengan kecepatan 100 rpm selama 3 jam. Aliquot diambil 10 ml dari medium pelepasan pada jam ke-3, ke-4 dan ke-5 kemudian dilanjutkan ke uji dapar tahap kedua (Pappa *et al.*, 2015). Kadar obat yang terlepas diukur pada panjang gelombang 222 nm (Yashaswini dan Swamy, 2013).

3. Uji dapar tahap kedua

Uji pelepasan pada tahap ini adalah melanjutkan uji pelepasan dapar tahap pertama. Medium uji pelepasan pada uji dapar tahap pertama dilakukan penyesuaian pH medium hingga 7,4. Tablet diletakkan dalam aparatus basket dan alat dijalankan dengan kecepatan 100 rpm selama 4 jam. Aliquot diambil 10 ml setiap selang waktu 1 jam dari media uji pelepasan. Masing-masing sampel disaring dengan kertas Whatman No. 41 (Seeli dan Prabakaran,

2016). Absorbansinya diukur pada panjang gelombang 222 nm menggunakan spektrofotometer (Yashaswini dan Swamy, 2013).

Interpretasi Hasil:

Pada pengujian pelepasan tahap asam jumlah kadar obat yang terlepas tidak boleh $> 1\%$ selama 2 jam. Untuk pengujian dapar tahap pertama kadar obat yang terlepas tidak boleh $> 1\%$ selama 3 jam, sedangkan pada pengujian dapar tahap kedua jumlah obat yang terlepas tidak boleh $< 80\%$ selama 4 jam (The United States Pharmacopeial Convention, 2012).

4.11.6 Efisiensi Disolusi

Tujuan

Uji efisiensi disolusi ibuprofen dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui jumlah ibuprofen yang terdisolusi dari sediaan tablet secara kuantitatif pada beberapa titik waktu yang telah ditentukan.

Metode

Efisiensi disolusi obat yang terlepas dari sediaan tablet dihitung berdasarkan hasil kecepatan pelepasan obat dinyatakan dalam *Dissolution Efficiency*. Media yang digunakan adalah HCl 0,1 N selama 2 jam pertama, kemudian diganti dengan dapar fosfat pH 6,8 selama 3 jam berikutnya, lalu diganti dengan dapar fosfat pH 7,4 selama 4 jam. Sampel pada uji pelepasan obat diambil pada menit ke 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540. Efisiensi disolusi dihitung dengan cara membandingkan antara luas area dibawah kurva kecepatan pelarutan dengan area pada waktu yang sama

yang menggambarkan 100% obat terlarut pada medium disolusi. Luas area dibawah kurva kecepatan pelarutan dihitung menggunakan metode trapezoid merujuk pada rumus (4) (Pappa *et al.*, 2015).

Interpretasi Hasil

Semakin kecil nilai DE 2 jam pada medium asam maka kemampuan polimer menghambat pelepasan obat pada lambung semakin baik. Semakin kecil DE 5 jam pada medium dapar fosfat pH 6,8 maka semakin baik kemampuan hambatan polimer untuk melepaskan bahan obat pada usus halus. Semakin besar DE 9 jam pada medium dapar fosfat pH 7,4 maka semakin baik kemampuan polimer untuk melepaskan bahan obat pada kolon.

4.11.7 Uji Penetapan Kadar

Tujuan

Uji ini dilakukan untuk mengetahui kadar zat aktif ibuprofen dalam sediaan tablet agar sesuai dengan dosis yang dikehendaki.

Metode

Uji dilakukan dengan menimbang sebanyak 10 tablet ibuprofen. Tablet dihancurkan menjadi massa serbuk kemudian ditimbang massa yang setara dengan 250 mg bahan aktif. Ibuprofen selanjutnya dilarutkan dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 pada labu takar 100 ml. Larutan kemudian disaring dan dibuat pengenceran yang sesuai. Kadar Ibuprofen diukur pada panjang gelombang 223 nm (Singh *et al.*, 2012).

Interpretasi Hasil

Kadar ibuprofen dikatakan baik jika kadar perolehan tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110,0% (Depkes RI, 1995).

4.11.8 Uji Kinetika Pelepasan Obat

Tujuan

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui model kinetika pelepasan dari suatu obat menggunakan beberapa persamaan yang telah ditetapkan sebelumnya.

Metode

Pengujian data hasil kinetika pelepasan adalah dengan menggunakan model matematika dengan melihat linieritas terbaik yang diperoleh dari hasil uji pelepasan yang dimasukkan ke dalam persamaan orde nol, orde satu, Higuchi, dan Korsmeyer-Peppas. Nilai r yang terbaik akan dijadikan sebagai pertimbangan model kinetika pelepasan obat.

Interpretasi Hasil

Kinetika pelepasan pada FA mengikuti model kinetika orde satu (Singh *et al.*, 2011). Untuk FB dan FC, kinetika pelepasan adalah Korsmeyer-Peppas *Non-Fickian* model (Seeli dan Prabakaran, 2016).

4.12 Spesifikasi Tablet Ibuprofen

Spesifikasi tablet ibuprofen ditentukan untuk mengetahui ketercapaian parameter tablet yang dikehendaki. Parameter tersebut dapat ditunjukkan pada tabel 4.3:



Tabel 4.3 Spesifikasi Tablet Ibuprofen

Evaluasi Tablet Ibuprofen	Spesifikasi
Organoleptik	Bentuk bulat, warna putih bebas dari bintik kotoran dan berbau.
Keseragaman Bobot	Bobot rata-rata ≥ 750 mg, tidak lebih dari 2 tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya $\geq 10\%$ (The United States Pharmacopeial Convention, 2007).
Keseragaman Ukuran	Diameter tablet ibuprofen tidak > 3 kali dan tebal tidak $> 4/3$ kali (6,67 mm) (The United States Pharmacopeial Convention, 2012).
Keseragaman Sediaan	Kadar zat aktif 9 dari 10 satuan sediaan terletak dalam rentang 90–110% dari etiket (180,0–220,0 mg) dengan nilai RSD dari 10 satuan sediaan $\leq 6\%$
Penetapan Kadar	Kadar Ibuprofen tidak boleh $\leq 90\%$ dan tidak boleh $\geq 110\%$ (Depkes RI, 1995)
Pelepasan Obat	Jumlah obat pada uji pelepasan tahap asam tidak boleh $> 1\%$ selama 2 jam Jumlah obat pada uji dapar tahap pertama tidak boleh $> 1\%$ selama 3 jam Jumlah obat pada uji dapar tahap kedua tidak boleh $< 80\%$ selama 4 jam (The United States Pharmacopeial Convention, 2012)
Efisiensi Disolusi	DE 2 jam pada medium HCl semakin rendah, maka semakin baik kemampuan hambatan polimer untuk melepaskan bahan obat pada lambung. DE 5 jam pada medium dapar fosfat pH 6,8 semakin rendah, maka semakin baik kemampuan hambatan polimer untuk melepaskan bahan obat pada usus halus. DE 9 jam pada medium dapar fosfat pH 7,4 semakin tinggi, maka semakin baik kemampuan polimer untuk melepaskan bahan obat pada kolon.

4.13 Analisis Data

4.13.1 Analisis Data Deskriptif

Analisis deskriptif dilakukan untuk uji organoleptik. Analisis ini merupakan suatu metode analisis menggunakan atribut sensori peneliti untuk mengidentifikasi dan mendeskripsikan suatu produk yang dihasilkan. Analisis deskriptif didasarkan pada kemampuan dari seorang peneliti dalam mengekspresikan persepsi produk yang dihasilkan melalui kata-kata (Tabriyani, 2013).

4.13.2 Analisis Data Statistik

Pengujian analisis data secara statistik dilakukan menggunakan program SPSS dengan nilai α sebesar 0,05. Uji statistik yang dilakukan meliputi:

- Uji Distribusi Normal

Uji distribusi normal digunakan untuk mengetahui distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian tersebut normal. Untuk menguji normalitas suatu data dapat menggunakan uji *Shapiro Wilk*. Apabila nilai signifikansi yang diperoleh kurang dari 0,05 maka distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian tidak normal (Dahlan, 2009).

- Uji Homogenitas Varians

Uji homogenitas varians dilakukan untuk mengetahui bahwa data yang diperoleh melalui hasil penelitian memiliki varians yang sama antar kelompok sampel. Uji homogenitas varians data adalah dengan menggunakan *Levene's*

Test. Apabila nilai signifikansi kurang dari 0,05 maka data antar kelompok tidak memiliki variasi yang sama (Dahlan, 2009).

- Uji *One Way Anova*

ANOVA adalah uji statistik yang digunakan untuk membandingkan rata-rata dari data yang lebih dari 2 kelompok. Pengujian ini dilakukan untuk menguji adanya perbedaan yang bermakna antar kelompok dari data hasil penelitian. Uji yang digunakan adalah One-Way ANOVA (Analysis of Variance), dengan syarat data homogen dan sebaran data mengikuti distribusi normal. Uji normalitas memenuhi persyaratan uji One-Way ANOVA. Data dikatakan berbeda secara bermakna apabila nilai $p < 0,05$ dan tidak berbeda secara bermakna jika $p > 0,05$. Jika diperoleh hasil adanya perbedaan data secara bermakna maka dapat dilanjutkan dengan uji nilai LSD (*Least Significantly Different*) dengan program SPSS. Apabila kedua uji tersebut tidak menunjukkan adanya sebaran data yang normal dan homogen maka dapat dilanjutkan dengan uji Kruskal-Wallis. Dalam uji statistik ini, persyaratan data dikatakan memiliki perbedaan yang bermakna jika $p < 0,05$ dan tidak berbeda secara bermakna jika $p > 0,05$, dan apabila data masih menunjukkan perbedaan data secara bermakna maka dapat dilanjutkan dengan Mann-Whitney (Dahlan, 2009).

- *Tukey's Multiple Range Test*

Pada saat pengujian statistik nilai F dan signifikansi yang diperoleh dari hasil uji ANOVA hanya dapat digunakan sebagai penunjuk perbedaan antara satu kelompok dengan kelompok yang lain. Agar dapat mengetahui perbedaan rerata antar kelompok, salah satu pengujian yang dapat digunakan adalah uji

Post-Hoc. Dalam uji *Post-Hoc* metode yang dapat digunakan uji *Tukey's Multiple Range Test*. Pada uji ini akan dibandingkan rata-rata dari masing-masing kelompok dengan menggunakan nilai α yaitu 0,05. Apabila nilai signifikansi yang diperoleh melalui hasil uji *Post-Hoc* kurang dari 0,05 maka dapat dikatakan rerata antara kelompok yang dibandingkan berbeda (Dahlan, 2009).

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

