

Pengaruh Pengecilan Ukuran Partikel pada Kasus Pembuatan Pulveres dari Tablet Ibuprofen Terhadap Kecepatan dan Profil Disolusi Serta Stabilitasnya

The Effect of Particle Size Reduction from Ibuprofen Tablet to Ibuprofen Pulveres on its Dissolution Rate, Dissolution Profile, and Drug Stability

Angi Nadya Bestari¹, T.N Saifullah Sulaiman¹, Dita Ayu Purnamasari¹

¹. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Sekip Utara Yogyakarta 55281, Indonesia

Corresponding author: angie_bestari@yahoo.co.id

ABSTRAK

Pelepasan zat aktif dari sediaan salah satunya bergantung pada sifat fisika kimia obat yaitu luas kontak muka. Semakin kecil ukuran partikel maka luas kontak muka akan semakin besar. Luas kontak muka akan mempengaruhi disolusi dan stabilitasnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perubahan bentuk sediaan tablet menjadi sediaan pulveres terhadap kecepatan disolusi, profil disolusi dan stabilitasnya.

Tablet ibuprofen konvensional utuh digerus dan diblender menjadi sediaan pulveres dan dilakukan uji disolusi menggunakan alat disolusi USP tipe II yaitu metode *paddle* dengan medium dapar fosfat pH 7,2. Pengungkapan hasil uji disolusi meliputi nilai Q_{30} , DE_{45} , konstanta laju disolusi (k). Kemiripan profil disolusi setiap sediaan dapat diketahui melalui perhitungan *similarity factor* (f_2). Pulveres hasil penggerusan mortir-stamper dan blender ditinjau stabilitasnya dari aspek sifat organoleptis, profil disolusi, kecepatan disolusi dan kadarnya setelah masa penyimpanan selama 1, 2, 3 dan 4 minggu.

Hasil disolusi menunjukkan bahwa perubahan bentuk sediaan dari sediaan tablet menjadi sediaan pulveres meningkatkan kecepatan dan profil disolusi dari 0,0627 menit⁻¹ menjadi 0,3466 menit⁻¹ dan 0,2981 menit⁻¹ ($p=0,029$) serta nilai DE_{45} dari 66,52% menjadi 96,76% dan 96,17% ($p=0$). Pulveres gerus dan pulveres blender stabil selama 4 minggu penyimpanan karena tidak menunjukkan perubahan sifat organoleptis dan nilai DE_{45} (%), konstanta laju disolusi (k) serta kadar zat aktif yang tidak berbeda secara signifikan ($p>0,05$).

Kata kunci: disolusi, ibuprofen, pengecilan partikel, stabilitas

ABSTRACT

A factor that influences the release of active ingredient from its dosage form is total particle surface area of drugs that contact with medium. The smaller size of particle can increase the particle surface area which can influence its dissolution and stability. This study aimed to determine the effect of tablet particle size reduction to its organoleptic properties, dissolution rate, dissolution profile, and stability after storage periods of 1, 2, 3, and 4 weeks.

Ibuprofen tablet was changed its form by crushing into pulveres dosage form. The pulveres dissolution was conducted by USP type II dissolution tester (paddle method) with phosphate buffer pH 7,2 as the medium. The results of dissolution testing included the value of Q_{30} , DE_{45} , and dissolution rate constant (k). The similarity of dissolution profiles for each preparation could be known by the calculation of similarity factor (f_2).

Dissolution results showed that changed in particle sizes from the tablet to pulveres could increase dissolution rate constant from 0,063/minute to 0,347/minute and

0,298/minute ($p = 0,029$) and the DE45 value from 66,52% to 96,76% and 96,17% ($p = 0$). Pulveres were stable for 4 weeks of storage which were shown by there were not any changes in organoleptic properties. Furthermore, the value of DE45 (%), dissolution rate constants (k) and levels of active substances were not significantly different ($p > 0,05$) after 4 weeks of storage. The f_2 value of ibuprofen tablet and ibuprofen pulveres was under 50 that meant the dissolution profil among them was not similar.

Keywords: dissolution, ibuprofen, particle size reduction, stability

PENDAHULUAN

Pada pelayanan kefarmasian ada berbagai macam bentuk sediaan yang diresepkan oleh dokter untuk pasien, baik berupa sediaan jadi ataupun sediaan racikan. Di Indonesia bentuk sediaan racikan utama biasanya berupa pulveres atau serbuk (Wiedyaningsih dan Oetari, 2004). Sediaan pulveres adalah sediaan berbentuk serbuk yang merupakan racikan obat sendiri atau merupakan hasil penggerusan dari sediaan tablet.

Pemberian pulveres kepada pasien ini dilakukan dengan cara pulverisasi/pengecilan ukuran partikel dari sediaan tabletnya. Hal ini dilakukan karena tidak adanya alternatif lain akibat tidak tersedianya serbuk murni yang dapat diracik menjadi sediaan pulveres. Pulverisasi/pengecilan ukuran partikel ini dapat dilakukan secara manual dengan digerus di dalam mortir, maupun dengan cara menggunakan alat *milling* yaitu dengan *ball mill*, *grinder*, ataupun *blender*, tergantung pada karakteristik bahannya.

Pada penelitian ini dibuat pulveres dengan pulverisasi manual yaitu dengan mortar-stamper dan pulverisasi menggunakan blender. Proses pengecilan ukuran dalam pembuatan pulveres dari tablet konvensional ini memperbesar luas kontak muka partikel zat aktif dengan cairan tubuh, sehingga proses disolusi obat akan berjalan lebih cepat. Proses disolusi obat yang berjalan dengan cepat akan berpengaruh meningkatkan kecepatan absorpsi obat dan ketersediaan hayati obat pada cairan tubuh, sehingga dapat mempercepat waktu onset obat.

Penggunaan pulveres ibuprofen untuk anak usia 2-3 tahun dengan berat

badan 11-16 kg adalah 100 mg yang diminum 3 kali sehari (Lacy dkk., 2006). Pengobatan pada penyakit simptomatik, biasanya dilakukan selama 3-5 hari, sehingga penggunaan ibuprofen untuk durasi penggunaan selama 4 hari dibutuhkan 12 buah pulveres. Pada kenyataannya apabila anak sudah merasa sembuh maka pulveres tidak dikonsumsi hingga habis sehingga sisa pulveres kemudian disimpan selama berminggu-minggu.

Pengaruh penyimpanan pada pulveres hasil pulverisasi/pengecilan ukuran partikel ini memungkinkan terjadinya perubahan yang mempengaruhi kualitas obat yaitu, *safety*, *efficacy* dan *compliance* dari zat aktif. Pada sediaan pulveres, partikel obat diperkecil sehingga memperluas kontak muka partikel. Luas kontak muka yang besar dapat memungkinkan kontak antara partikel obat dengan atmosfer, pengemas atau zat-zat asing lain yang dapat mempercepat penguraian zat aktif dan membuat sediaan pulveres tidak stabil selama waktu penyimpanan. Oleh karena itu, pada penelitian ini juga akan dilakukan uji stabilitas untuk sediaan pulveres gerus dan pulveres blender untuk melihat perubahan fisik, kadar ibuprofen, kecepatan dan profil disolusinya selama rentang waktu penyimpanan 1 minggu, 2 minggu, 3 minggu dan 4 minggu.

METODOLOGI

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca analitik (Mettler Toledo AB 204-S, OHAUS), alat disolusi tipe *paddle* (Erweka DT-700), alat-alat gelas,

spektrofotometer *UV-Vis* (Hitachi U 2810), kuvet, dan alat-alat gelas.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah standar baku kerja ibuprofen (PT. Dexa Medica), KH_2PO_4 (Merck, Germany), NaOH (Merck, Germany), Aqua destilata, Tablet Ibuprofen konvensional 400 mg (PT. Phapros)

Jalan Penelitian

Pembuatan Kurva Baku Ibuprofen

Dibuat larutan induk dibuat dengan cara ditimbang lebih kurang 25 mg serbuk ibuprofen WS p.a yang ditimbang secara seksama ditambahkan ke dalam labu, kemudian dilarutkan dengan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 hingga 25 ml, sehingga diperoleh larutan baku dengan konsentrasi 1000 ppm. Larutan dengan pemindaian dengan konsentrasi 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dibuat dengan mengambil 3,0 mL larutan baku induk kemudian diencerkan dengan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 hingga mencapai 10,0 mL. Pemindaian dilakukan pada panjang gelombang 200-400 nm.

Pembuatan kurva baku ibuprofen dilakukan dengan pembuatan seri kadar dengan konsentrasi ibuprofen 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, dan 450 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dari larutan baku induk berkonsentrasi 1 mg/mL. Pengenceran dilakukan dengan menambahkan dapar fosfat pH 7,2 hingga volume tertentu. Pembacaan serapan dengan spektrofotometri ultraviolet dilakukan pada panjang gelombang maksimal ibuprofen.

Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan pada 3 sampel yaitu tablet konvensional, serbuk obat yang di gerus dengan mortar-stamper dan serbuk obat yang diblender. Uji pelepasan dilakukan dengan alat disolusi model apparatus II USP. Tablet dimasukkan ke dalam labu yang berisi medium larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 untuk ibuprofen, dan larutan dapar fosfat pH 5,8 untuk

parasetamol. Jarak pengaduk dayung dari dasar labu adalah $2,5 \pm 0,2$ cm dan pengaduk dayung diputar pada kecepatan 50 rpm. Suhu medium dijaga konstan $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan volume medium disolusi yang digunakan adalah 900 ml. Sampel obat yang terlepas ke medium diambil pada menit ke-1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25, 30 dan 45 sebanyak 5 ml. Jumlah medium yang terambil digantikan dengan medium baru dengan jumlah yang sama sehingga volume selalu konstan. Lokasi pengambilan sampel pada medium adalah pada daerah ditengah antara permukaan medium dengan permukaan atas dayung dengan jarak tidak kurang dari 1 cm dari dinding samping labu. (Anonim, 1995) Tiap sampel yang diambil dari medium disolusi ditampung dan diamati absorbansinya dengan spektrofotometer *UV-Vis* pada panjang gelombang serapan maksimum. (Kaura, 2010)

Karakterisasi partikel serbuk dengan SEM (Scanning Electron Mikroskope)

Sampel serbuk gerus dan serbuk blender pada sediaan pulveres yang dihasilkan dilakukan karakterisasi ukuran partikelnya dengan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) untuk mengetahui bentuk dan ukuran dari partikel serbuk yang dihasilkan dari proses pulverisasi yang dilakukan.

Pengujian SEM ini dilakukan di LPPT UGM (Lembaga Penelitian dan Pengujian Terpadu) karena belum tersedianya alat SEM pada laboratorium Fakultas Farmasi. Disiapkan sampel serbuk ibuprofen yang telah digerus dengan mortir-stamper dan blender. Serbuk dimasukkan ke dalam wadah botol kaca kedap cahaya dan tertutup rapat, untuk pengujian SEM jumlah sampel yang dibutuhkan minimal sebanyak 1 gram. Sampel harus bersih dari kotoran atau partikel-partikel lain untuk menghindari data yang bias. Sampel yang telah disiapkan selanjutnya dilihat bentuk dan ukuran partikelnya di bawah mikroskop elektron.

Stabilitas pulveres hasil pulverisasi

Sediaan pulveres yang dibuat melalui pulverisasi dengan penggerusan dan blender dikemas dalam pengemas primer berupa kertas perkamen dan pengemas sekunder berbahan plastik yang disimpan dengan waktu penyimpanan selama 1, 2, 3 dan 4 minggu dalam wadah yang dibiarkan terbuka dan diletakkan dalam suhu ruang yaitu sekitar 15-30°C sesuai petunjuk penyimpanan tablet ibuprofen pada etiket. Aspek stabilitas serbuk yang ditinjau meliputi uji organoleptis, uji disolusi dan kadar ibuprofen:

Uji Organoleptis

Diamati organoleptis dari sediaan pulveres yang di buat pada minggu ke-0, minggu ke-1, minggu ke-2 dan minggu ke-4. Sifat-sifat organoleptis yang akan diamati terdiri dari: penampakan fisik serbuk pulveres, warna, bau, dan rasa.

Uji disolusi

Serbuk hasil pulverisasi diuji disolusinya dengan alat disolusi model apparatus II USP dalam larutan dapar fosfat 0,2 M pH 7,2 setelah periode penyimpanan yang telah ditentukan. Kecepatan dan profil disolusi yang didapatkan pada uji disolusi ini dibandingkan dengan kecepatan dan profil disolusi sediaan pulveres yang tidak mengalami proses penyimpanan.

Penetapan kadar ibuprofen

Penetapan kadar serbuk ibuprofen dilakukan dengan ditimbang dengan seksama serbuk yang setara dengan kurang lebih 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 dengan kertas saring whattman dan hasil penyaringan pertama dibuang. Larutan dipipet sebanyak 1,0 mL dan dimasukkan ke dalam 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.

ANALISIS DATA

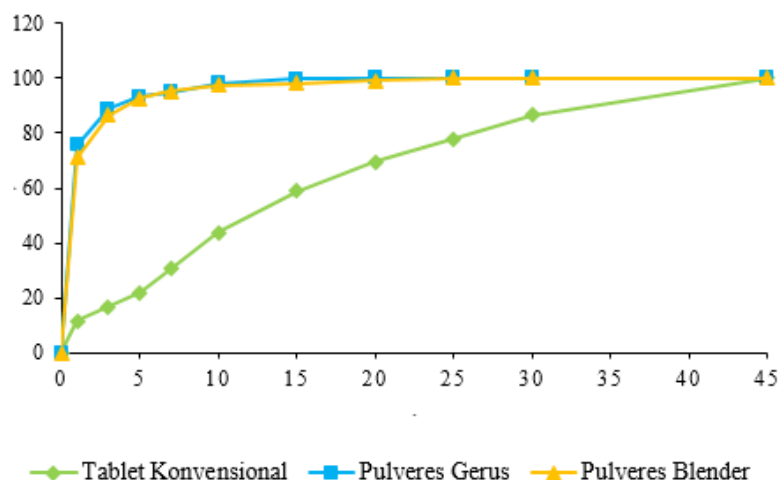
Data hasil disolusi ini diungkapkan dan dianalisis dengan beberapa cara, yaitu dengan penentuan nilai Q_{30} , DE_{45} (*Dissolution Efficiency*), konstanta kecepatan disolusi (k) serta f_2 (*similarity factor*). Untuk penentuan DE_{45} , dalam penelitian ini dibuat kurva atau grafik antara waktu (x) vs % *release* (y). Kemudian nilai efisiensi disolusi ini dapat dihitung dengan membandingkan luas area di bawah kurva pelepasan obat dan luas area yang menggambarkan obat terlarut 100%. Luas area di bawah kurva pelepasan obat dapat dihitung menggunakan metode trapezoid, dari menit ke-0 sampai menit ke-45. Analisis statistika dilakukan dengan membandingkan DE_{45} (%) dan konstanta laju disolusi (menit^{-1}) antara sediaan tablet dan pulveres menggunakan *one-way ANOVA* untuk melihat perbedaan antarsediaan, kemudian dilanjutkan dengan uji Scheffe untuk melihat nilai signifikansi antarsediaan. Persamaan profil pelepasan tablet dan antar sediaan pulveres ibuprofen diketahui melalui perhitungan *similarity factor* (f_2).

Analisis statistika untuk uji stabilitas pada sediaan pulveres gerus dan pulveres blender pada uji stabilitas dilakukan dengan membandingkan nilai DE_{45} (%), konstanta laju disolusi (menit^{-1}) dan kadar ibuprofen menggunakan *independent sample t-test* untuk data parametrik dan uji Mann-Whitney untuk data non-parametrik. Kemiripan profil disolusi setiap sediaan pulveres antar minggu penyimpanan diketahui melalui perhitungan *similarity factor* (f_2)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Profil pelepasan ibuprofen

Jumlah ibuprofen yang terlepas dari sediaan tablet dan pulveres selama rentang waktu 45 menit dapat dibuat hubungan



Gambar 1. Profil disolusi sediaan tablet ibuprofen konvensional dan pulveres ibuprofen

waktu (menit) terhadap jumlah obat dilepaskan (%) seperti pada Gambar 1. Profil pelepasan ibuprofen dari sediaan tablet konvensional memiliki profil disolusi yang berbeda dengan profil pelepasan ibuprofen dari sediaan pulveres gerus dan pulveres blender. Pada sediaan tablet, menghasilkan profil yang berbanding lurus dengan peningkatan jumlah obat yang terdisolusi seiring dengan bertambahnya waktu. Pelepasan obat secara perlahan ditunjukkan dengan peningkatan jumlah ibuprofen terdisolusi yang terjadi secara bertahap dan mencapai konsentrasi maksimal 100% pada menit ke-45, sedangkan pada sediaan pulveres jumlah obat terdisolusi pada menit awal sudah terjadi lonjakan ibuprofen yang terlepas hingga mencapai lebih dari 70%, kemudian pada menit selanjutnya sudah terjadi kejenuhan yang ditunjukkan dengan konsentrasi ibuprofen yang terlepas secara perlahan hingga konsentrasi maksimal sampai dengan menit ke-45.

Pada sediaan pulveres dalam waktu singkat dapat melepaskan lebih banyak ibuprofen daripada sediaan tablet konvensional. Pada menit pertama sediaan pulveres gerus dan pulveres blender sudah dapat melepaskan ibuprofen lebih dari 70%, kemudian pada menit

selanjutnya peningkatan terjadi secara lambat hingga mencapai konsentrasi ibuprofen maksimum pada menit ke-20 untuk pulveres gerus dan menit ke-30 untuk pulveres blender. Sediaan tablet ibuprofen konvensional menunjukkan profil pelepasan obat yang terus meningkat selama waktu pengamatan hingga mencapai jumlah ibuprofen maksimum pada menit ke-45. Perbedaan profil disolusi pada sediaan tablet terjadi karena tablet harus melalui proses disintegrasi dan deagregasi terlebih dahulu sebelum zat aktif dilepaskan, sehingga pelepasan zat aktif berjalan lebih lambat daripada sediaan pulveres yang sebelumnya telah dilakukan pengecilan partikel sehingga tidak melalui proses disintegrasi dan zat aktif dapat langsung larut dalam medium disolusi.

Nilai Q_{30}

Berdasarkan *Farmakope Indonesia V* (2014) dan *United States Pharmacopoeia XXXVII* (2014), ibuprofen pada sediaan tablet dalam waktu 30 menit harus mampu melepaskan tidak kurang dari 70% ibuprofen. Data ibuprofen yang terlepas (%) pada sediaan tablet ibuprofen, sediaan pulveres gerus dan pulveres blender dapat dilihat pada Tabel I.

Pada Tabel I, menunjukkan bahwa jumlah obat terlarut dalam waktu 30 menit

Tabel I. Data persen ibuprofen terdisolusi pada sediaan tablet dan pulveres

t (menit)	ibuprofen terdisolusi (%)		
	Tablet	Pulveres gerus	Pulveres blender
1	11,58 ± 2,67	75,48 ± 8,02	71,02 ± 2,98
3	16,91 ± 5,99	88,90 ± 3,49	86,50 ± 0,57
5	22,09 ± 5,26	93,21 ± 3,44	92,50 ± 1,40
7	30,55 ± 3,03	94,90 ± 2,34	95,12 ± 2,04
10	43,69 ± 3,38	97,94 ± 1,95	97,37 ± 2,23
15	58,98 ± 5,08	99,55 ± 0,77	98,23 ± 2,02
20	69,61 ± 3,09	100	98,97 ± 1,78
25	77,90 ± 3,94	100	99,99 ± 0,01
30	86,45 ± 2,32	100	100
45	100	100	100

yang dinyatakan dalam nilai Q_{30} pada sediaan tablet ibuprofen konvensional, pulveres gerus dan pulveres blender berturut-turut sebesar 86,45%; 100% dan 100%. Berdasarkan data yang diperoleh, dalam waktu 30 menit sediaan tablet dan pulveres mampu melepaskan ibuprofen lebih dari 70%, sehingga sediaan tablet konvensional dan sediaan pulveres memenuhi persyaratan pelepasan ibuprofen ($Q_{30} > 70\%$).

Similarity factor (f_2)

Analisis lebih lanjut profil sediaan tablet, pulveres gerus dan pulveres blender yang diperoleh dilakukan dengan mempelajari kemiripan profil disolusi antar sediaan. Profil disolusi dikatakan memiliki kemiripan apabila nilai *similarity factor* (f_2) berada diantara 50 sampai 100 (Long dan Chen, 2009).

Tabel II menunjukkan bahwa sediaan tablet ibuprofen konvensional dengan sediaan pulveres baik gerus maupun

blender menunjukkan nilai f_2 di bawah 50 dan nilai f_2 untuk sediaan pulveres gerus dengan pulveres blender menunjukkan nilai f_2 di atas 50.

Dissolution Efficiency (DE_{45})

Perhitungan nilai DE pada penelitian ini dilakukan mulai dari menit pertama sampai dengan menit ke-45. Nilai DE_{45} sediaan tablet ibuprofen konvensional, sediaan pulveres gerus dan sediaan pulveres blender dapat dilihat pada Tabel III.

Nilai DE_{45} paling tinggi diperoleh pada sediaan pulveres gerus, sementara nilai DE_{45} (%) paling rendah diperoleh pada sediaan tablet konvensional. Berdasarkan Tabel III, dapat dilihat bahwa dengan perubahan bentuk sediaan menjadi sediaan pulveres partikel dapat meningkatkan nilai DE_{45} hingga 20-30%.

Peningkatan nilai DE_{45} ini dapat terjadi karena pada sediaan pulveres gerus dan pulveres blender jumlah ibuprofen

Tabel II. Nilai *similarity factor* (f_2)

Sediaan	f_2	Kesimpulan
Tablet-pulveres gerus	16,23	Tidak <i>similar</i>
Tablet-pulveres blender	16,77	Tidak <i>similar</i>
Pulveres gerus-blender	85,89	<i>Similar</i>

Tabel I. Nilai DE_{45} sediaan ibuprofen

Sediaan	DE_{45} (%)	K (menit)-1
Tablet	66,52 ± 2,72	0,0627 ± 0,0066
Pulveres Gerus	96,76 ± 0,94	0,3466 ± 0,1016
Pulveres Blender	96,17 ± 0,72	0,2981 ± 0,0633

yang dilepaskan lebih besar daripada jumlah ibuprofen yang dilepaskan pada sediaan tablet ibuprofen konvensional. Pada nilai DE_{45} ini, sediaan pulveres gerus dalam waktu 45 menit dapat melepaskan ibuprofen sebanyak 96,76% dan sediaan pulveres blender dapat melepaskan sebanyak 96,17%. Pelepasan ibuprofen pada sediaan pulveres sangat baik karena hampir semua zat aktif ibuprofen terlepas dari sediaan solidnya dan melarut ke dalam medium, sedangkan pada sediaan tablet hanya 66,52% ibuprofen yang dilepaskan selama waktu 45 menit.

Nilai DE_{45} dari masing-masing sediaan yang dianalisis secara statistik menggunakan *one-way* ANOVA dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil ANOVA yang diperoleh untuk nilai DE_{45} (%) menunjukkan nilai Sig. (2 tailed) <0,05 yang berarti bahwa terdapat nilai DE_{45} yang berbeda signifikan antara sediaan tablet dan sediaan pulveres. Berdasarkan uji Scheffe, nilai DE_{45} sediaan tablet berbeda secara signifikan dengan sediaan pulveres gerus dan blender.

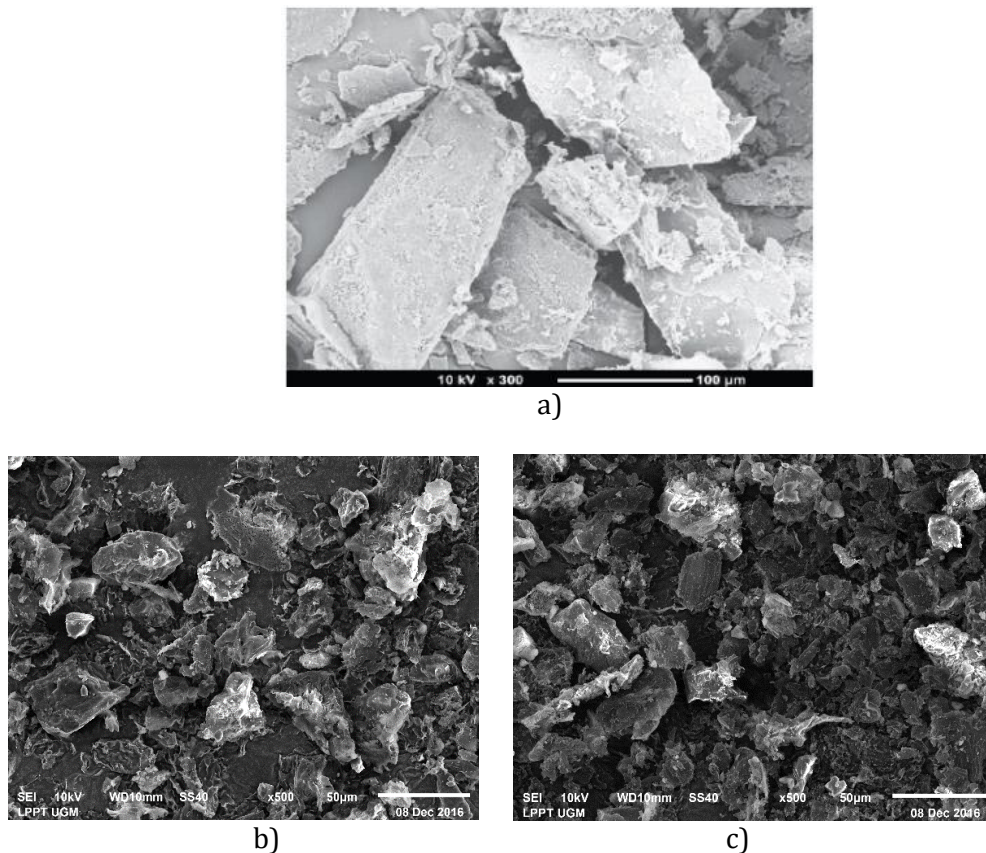
Konstanta Laju Disolusi Ibuprofen (k)

Konstanta laju disolusi (k) diperoleh dari slope kurva hubungan \ln zat aktif yang tak larut sebagai fungsi waktu. Pada Tabel III menunjukkan bahwa nilai k dari sediaan pulveres memiliki kecepatan disolusi hingga 4-5 kali lebih cepat dibandingkan sediaan tabletnya. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan bentuk sediaan menjadi pulveres meningkatkan kecepatan disolusi akibat lebih besarnya ukuran luas kontak muka partikel obat.

Berdasarkan uji ANOVA dan uji Scheffe, nilai k menunjukkan nilai sig. (2 tailed) <0,05 dan perbedaan secara signifikan pada sediaan tablet ibuprofen.

Karakterisasi Partikel Serbuk Dengan SEM

Karakterisasi partikel sediaan pulveres gerus dan pulveres blender dibandingkan dengan karakterisasi partikel dari serbuk ibuprofen murni untuk melihat bentuk dan ukuran partikel ibuprofen sebelum dan setelah adanya perubahan bentuk sediaan tablet menjadi sediaan



Gambar 2. Hasil *Scanning Electron Microscope* (SEM) (a) serbuk ibuprofen murni (Yousif dkk., 2016) (b) serbuk ibuprofen hasil gerus (c) serbuk ibuprofen hasil blender

pulveres dengan ukuran penggerusan dan blender. Hasil SEM untuk ibuprofen murni, pulveres gerus dan pulveres blender dapat dilihat pada Gambar 2.

Perbandingan ukuran partikel serbuk ibuprofen murni dengan serbuk pulveres hasil penggerusan dan blender menunjukkan adanya perlakuan pengecilan partikel menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil daripada ukuran partikel serbuk murni pada tablet ibuprofen.

Stabilitas Pulveres Hasil Pulverisasi

Uji sifat organoleptis

Hasil sediaan pulveres baik pulveres gerus dan pulveres blender yang dihasilkan pada minggu ke-0 berwarna putih, bertekstur serbuk halus yang tidak seragam, berbau tidak menyengat, dan memiliki rasa pahit. Selama masa

pengamatan sifat organoleptis pada penyimpanan 1 minggu, 2 minggu 3 minggu dan 4 minggu tidak terjadi perubahan baik dari aspek warna serbuk, tekstur, bau dan rasa dari serbuk pulveres gerus dan blender. Sehingga secara penampakan fisik pulveres yang dihasilkan bersifat stabil dari aspek sifat organoleptis.

Similarity factor (f_2)

Tabel IV menunjukkan bahwa profil disolusi sediaan pulveres gerus dan pulveres blender pada minggu ke-1, minggu ke-2, minggu ke-3 dan minggu ke-4 jika dibandingkan dengan profil disolusi pulveres gerus minggu ke-0 menunjukkan nilai f_2 di atas 50. Berdasarkan nilai *similarity factor (f_2)* dinyatakan bahwa sediaan pulveres selama masa penyimpanan memiliki kemiripan profil

Tabel IV. Nilai *similarity factor* (f_2) pulveres gerus dan pulveres blender

Profil disolusi	Pulveres gerus	Pulveres blender	Kesimpulan
Minggu 0-1	91,48	73,17	<i>Similar</i>
Minggu 0-2	72,29	68,58	<i>Similar</i>
Minggu 0-3	84,67	86,81	<i>Similar</i>
Minggu 0-4	62,87	62,58	<i>Similar</i>

Tabel V. Nilai DE_{45} dan konstanta laju disolusi sediaan pulveres gerus dan pulveres blender

Sediaan	Pulveres gerus		Pulveres blender	
	DE_{45} (%)	K (menit) ⁻¹	DE_{45} (%)	K (menit) ⁻¹
Minggu ke-0	96,76 ± 0,93	0,3466 ± 0,10	96,17 ± 0,72	0,2981 ± 0,06
Minggu ke-1	96,25 ± 0,81	0,3306 ± 0,22	95,93 ± 0,23	0,2975 ± 0,14
Minggu ke-2	96,28 ± 0,41	0,3763 ± 0,04	95,59 ± 0,52	0,3464 ± 0,12
Minggu ke-3	97,45 ± 0,26	0,5474 ± 0,09	96,02 ± 0,46	0,2563 ± 0,12
Minggu ke-4	96,51 ± 0,53	0,3842 ± 0,15	95,00 ± 0,12	0,2418 ± 0,11

Tabel III. Data kadar zat aktif pada sediaan pulveres gerus dan blender selama masa penyimpanan

Pengujian	Kadar zat aktif (%)	
	Pulveres gerus	Pulveres blender
Minggu ke-0	105,2 ± 1,46	103,2 ± 3,74
Minggu ke-1	105,7 ± 2,42	102,2 ± 2,08
Minggu ke-2	104,0 ± 1,52	101,4 ± 3,94
Minggu ke-3	103,4 ± 2,41	101,7 ± 1,98
Minggu ke-4	102,9 ± 1,17	102,4 ± 0,91

disolusi, sehingga penyimpanan pulveres selama 4 minggu tidak mempengaruhi profil disolusi dari pulveres ibuprofen.

Dissolution Efficiency (DE_{45}) dan konstanta laju disolusi (k)

Nilai DE_{45} dan konstanta laju disolusi dari sediaan pulveres gerus dan pulveres blender (Tabel V) mengalami fluktuasi nilai dari minggu ke-0 hingga minggu ke-4. Pada sediaan pulveres gerus nilai DE_{45} dari minggu ke-0 hingga minggu ke-4 menunjukkan nilai berkisar pada 96-97%, menunjukkan nilai berkisar pada 96-97%, sedangkan nilai DE_{45} pada sediaan pulveres blender pada minggu ke-0 hingga minggu ke-4 berkisar pada 95-96%.

Berdasarkan uji statistik untuk nilai DE_{45} dan nilai konstanta laju disolusi (k) pada pulveres gerus dan blender tidak menunjukkan perbedaan bermakna selama 1, 2, 3 dan 4 minggu masa penyimpanan ($p > 0,05$).

Penetapan kadar ibuprofen pasca penyimpanan

Penetapan kadar ibuprofen ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui apakah selama masa penyimpanan sediaan pulveres terjadi penurunan kadar ibuprofen akibat peruraian zat aktif. Data kadar ibuprofen pada sediaan pulveres gerus selama masa penyimpanan pada Tabel VI menunjukkan bahwa kandungan kadar ibuprofen yang diperoleh selama masa penyimpanan mengalami kenaikan dan penurunan dibandingkan dengan kadar pada saat minggu ke-0.

Data perolehan kadar ibuprofen kemudian dilakukan analisis statistika dengan uji *independent sample t-test* dan *mann-whitney*. Berdasarkan analisis statistika untuk sediaan pulveres gerus dan pulveres blender, menunjukkan bahwa kadar zat aktif pada minggu ke-1 hingga minggu ke-4 apabila dibandingkan dengan kadar zat aktif pada minggu ke-0 memiliki nilai $p > 0,05$. Perubahan kadar zat aktif yang terjadi selama masa penyimpanan

sediaan pulveres gerus dan blender tidak berbeda secara signifikan.

Pulveres gerus dan pulveres blender yang dihasilkan berdasarkan sifat organoleptis, kecepatan disolusi, profil disolusi dan kadar zat aktif mengalami perubahan yang tidak signifikan hingga 4 minggu masa penyimpanan. Proses perubahan bentuk sediaan dari bentuk tablet menjadi bentuk serbuk pada sediaan pulveres dapat dikatakan stabil selama 4 minggu. Hal ini disebabkan karena zat aktif pada sediaan pulveres yaitu ibuprofen merupakan suatu zat aktif yang cukup stabil dalam kondisi penyimpanan. Pada sediaan suspensi ibuprofen yang juga terdapat perlakuan pengecilan ukuran partikel, pada uji stabilitas yang dipercepat diperoleh sedikit atau tidak terdapat adanya produk degradasi (Adeyeye dan Prince, 1997). Penelitian lain juga menyebutkan bahwa tablet ibuprofen tidak menunjukkan degradasi yang luas dan sedikit produk degradasi yang terbentuk akibat suhu dan *oxidation stress* selama 36 bulan. Produk degradasi dari tablet ibuprofen ibuprofen tidak ditunjukkan dalam keadaan di bawah keadaan *stress* (Farmer dkk., 2002).

KESIMPULAN

Adanya perubahan bentuk sediaan dari sediaan tablet menjadi sediaan pulveres meningkatkan kecepatan dari 0,0627 menit^{-1} menjadi 0,3466 menit^{-1} dan 0,2981 menit^{-1} ($p=0,029$) serta memperbaiki profil disolusinya dilihat melalui nilai DE_{45} dari 66,52% menjadi 96,76% dan 96,17% ($p=0$). Penyimpanan sediaan pulveres gerus dan pulveres blender ibuprofen selama 4 minggu masa penyimpanan dinyatakan stabil karena tidak menunjukkan adanya perubahan sifat organoleptis, kecepatan disolusi, profil disolusi dan kadar ibuprofen ($p > 0,005$).

DAFTAR PUSTAKA

Adeyeye, C.M, dan Prince J.C., 1997, *Dissolution stability and Microscopic Evaluation of Suspensions of*

- Ibuprofen and Sustained Release Ibuprofen-wax Microspheres, *J. Microencapsul*, **14**(3), 57-77.
- Departemen Kesehatan RI, 2014, *Farmakope Indonesia Edisi V*, Edisi V, 551-555, 1605-1608, 1654-1660, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Farmer, S., Anderson, P., Burns, P., & Velagaleti R., 2002, Forced Degradation of Ibuprofen in Bulk Drug and Tablets, *Pharmaceutical Technology*, May 2002, 28-42.
- Kaura, A., Gupta, V., Roy, G.S., Kaura, M., 2013, Spectrophotometric determination of chlorpheniramin maleate and phenylpropanolamine hydrochloride in dosage forms, *International Current Pharmaceutical Journal*, **2** (5), 97-100.
- Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P., dan Lane, L.L, 2006, *Drug Information Handbook*, 14th edition, 873, Lexa Comp, USA.
- Long, M., Chen, Y., 2009, Dissolution Testing of Solid Products, *Developing Solid Oral Dosage Forms*, 333, USA.
- United States of Pharmacopoeia XXXVII, The Nasional Formulary 37, 2014, United States of Pharmacopoeial Convention Inc., Mack Publishing Co., Easton.
- Yousif, S. M., Al-Marzouqi, A.H., dan Mohsin, M. A., 2016, Microencapsulation of Ibuprofen into Polyvinylpyrrolidone Using Supercritical Fluid Technology, *J Chem Eng Process Technol.*, **7** (4), 4.
- Wiedyaningsih, C dan Oetari, 2004, Tinjauan terhadap bentuk sediaan obat: kajian resep-resep di apotek kotamadya Yogyakarta, *Majalah Farmasetik*, **14** (4), 201-207.