

Pembentukan Kompleks Inklusi Ibuprofen Kombinasi Polimer β -siklodekstrin dan Hydroxypropyl Metylcelulose (HPMC) Menggunakan Teknik *Kneading*

Barmi Hartesi¹, Lia Anggresani², Desi Sagita³, Julia Ambar Sari⁴
^{1,2,3,4} Program Studi Farmasi, STIKES Harapan Ibu, Jambi, Indonesia
Email korespondensi : barmi.hartesi@stikes-hi.ac.id

Abstrak

Latar Belakang : Ibuprofen termasuk kedalam BCS kelas II yaitu memiliki kelarutan yang rendah tetapi memiliki permeabilitas tinggi. Berdasarkan literatur kombinasi beta siklodekstrin dan Hidroksipropil Metilselulosa dapat meningkatkan kelarutan.

Tujuan : Untuk meningkatkan laju disolusi dari ibuprofen dalam bentuk kompleks inklusi dengan kombinasi beta siklodekstrin dan Hidroksipropil Metilselulosa

Metoda : Menggunakan teknik *kneading*. Ibuprofen di buat dengan 4 formula dengan perbandingan beta siklodekstrin F1 (1:0,5), F2 (1:1), F3 (1:1.5), dan F4 (1:2) dan penambahan Hidroksipropil Metilselulosa 0.1 % dari jumlah formula. Formula yang telah dibuat selanjutnya dilakukan evaluasi yang meliputi persen perolehan kembali, laju disolusi, distribusi ukuran partikel, analisa FTIR, XRD dan SEM.

Hasil : Hasil dari evaluasi menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan dengan penambahan beta siklodekstrin dan Hidroksipropil Metilselulosa kecuali formula 1. Hasil profil disolusi memperlihatkan bahwa adanya peningkatan laju disolusi.

Kesimpulan : Dapat disimpulkan bahwa kompleks inklusi ibuprofen dengan beta siklodekstrin dan Hidroksipropil Metilselulosa menggunakan teknik *kneading* dapat meningkatkan laju disolusi yang dapat dilihat dengan semakin banyak penambahan beta siklodekstrin dan Hidroksipropil Metilselulosa maka akan semakin tinggi kelarutan dan laju disolusinya. Formula yang paling baik yaitu formula 4 dengan perbandingan 1 : 2 (Ibuprofen : Beta siklodekstrin) dan penambahan Hidroksipropil Metilselulosa 0.1 % dari jumlah formula.

Kata Kunci : Kompleks Inklusi, Ibuprofen, β - siklodekstrin, Hidroksipropil Metilselulosa, *Kneading*.

Abstract

Background : Ibuprofen include in BCS class II that has low solubility but has high permeability. Based on literature combination of beta cyclodextrin and hydroxypropyl methylcellulose increase solubility.

Objective : The purpose of this research is to increase the dissolution rate of ibuprofen in the from inclusion complexes with combination of beta cyclodextrin and hydroxypropyl methylcellulose.

Method : Using *kneading* method. Ibuprofen has been made in 4 formulas with the ratio of ibuprofen and beta cyclodextrin F1 (1:0,5), F2 (1:1), F3 (1:1.5), and F4 (1:2) and the addition of Hydroxypropyl Methylcellulose is 0.1 % the amount of formula.

Result : The formulas were evaluated which included percent recovery, dissolution rate, particle size distribution, FTIR analysis, XRD, and SEM. The result indicate that all of the formula meets there quirement, except the first formula (F1). The result of the dissolution profile showed that there is an increase the dissolution rate.

Conclusion : It can be concluded that the inclusion complex of ibuprofen with beta cyclodextrin and hydroxypropyl methylcellulose using *kneading* method can increase the dissolution rate which can be seen with the more addition of beta cyclodextrin and hydroxypropyl methylcellulose, will further increase solubility and the rate of dissolution. The best formula is formula 4 with ratio 1 : 2 (ibuprofen : beta cyclodextrin) and addition of hydroxypropyl methylcellulose 0.1 % from formula amount.

Keyword : Inclusion Complex, Ibuprofen, β -Cyclodextrin, Hydroxypropyl Methylcellulose, *Kneading*.

PENDAHULUAN

Ibuprofen adalah turunan asam propionat dan diklasifikasikan dalam kelas II dari *Biopharmaceutic Classification Systems* (BCS) yang memiliki kelarutan rendah permeabilitas tinggi. Kelarutan adalah suatu sifat dimana senyawa obat dapat diketahui tingkat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air menunjukkan ketersediaan hayati yang rendah dan kecepatan disolusi sebagai penentu pada proses absorpsi obat (1).

Peningkatan kelarutan suatu obat yang sukar larut air dapat dilakukan dengan pembentukan kompleks inklusi. Kompleks inklusi akan lebih cepat larut dibandingkan dengan obat itu sendiri sehingga dapat memperbaiki kecepatan disolusi, absorpsi, dan stabilitas kimia obat (2). Kompleks inklusi dapat dibuat dengan metode *Kneading*, co-grinding, teknik kopresipitasi, dan teknik spray drying (3).

Kneading adalah metode yang melibatkan pembentukan pasta siklodekstrin dengan molekul suatu zat dengan menggunakan sejumlah kecil air atau etanol untuk membentuk massa, massa dapat dikeringkan pada 45 ° C (4).

Hasil penelitian Patel, Suhagia, Shah, Rathod & Parmar (2007) (5) membuktikan bahwa pembuatan dan karakterisasi kompleks inklusi etoricoxib dan beta siklodekstrin dengan menggunakan teknik *kneading* yang dapat meningkatkan kelarutan dan meningkatkan laju disolusi dari zat aktifnya. Pada hasil penelitian Puspita (2013) (5) membuktikan bahwa hasil pada *paired sampel* menunjukkan bahwa penambahan polimer kombinasi β -siklodekstrin + HPMC dapat meningkatkan fraksi etil asetat daun sukun, sedangkan hasil pada *independent sampel* menunjukkan bahwa semakin banyak penambahan polimer kombinasi β -siklodekstrin + HPMC maka akan semakin meningkat kelarutan fraksi etil asetat daun sukun dalam air.

Berdasarkan studi pustaka, maka peneliti ingin melakukan penelitian mengenai pembentukan kompleks inklusi ibuprofen menggunakan kombinasi polimer β -siklodekstrin dan hidroksipropil metilselulosa

(HPMC) menggunakan teknik *kneading* terhadap kelarutan obat.

Adapun tujuan penelitian ini untuk meningkatkan kelarutan ibuprofen dan untuk mengetahui berapa besar tingkat kelarutan ibuprofen kombinasi β -siklodekstrin dengan hidroksi propil metilselulosa menggunakan teknik *kneading*.

METODE

Pada penelitian ini sampel ibuprofen, beta siklodekstrin dan Hidroksipropil Metilselulosa diperoleh dari distributor bahan farmasi di kota Bandung.

Bahan dan Alat. Bahan yang digunakan dalam penelitian tersebut adalah Ibuprofen (Shasun), β -siklodekstrin, hidroksipropil metilselulosa (HPMC), aquadest, dan etanol (PT.Brataco). Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik, spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu uv-1800[®]), Disolusi tipe dayung (Electrolab[®]), Difraksi sinar-X (PANalytical X'Pert PRO[®]), FTIR, SEM (*Scanning Electron Microscope*) (JEOL JSM-6360LA[®]), lumpang dan alu, waterbath, oven pengering (Forced-Air Drying Oven ZRD5110[®]), ayakan mesh 80 (GS-200[®]), desikator silica gel (Schott[®]), Mikroskop Binokular (Olympus CX21[®]), Optilab, alat-alat gelas yang umum digunakan di laboratorium.

Pembuatan kompleks inklusi ibuprofen dengan β -siklodekstrin dan Hidroksipropil Metilselulosa. Ibuprofen dan beta siklodekstrin dengan perbandingan F1 (1:0,5), F2 (1:1), F3 (1:1,5) dan F4 (1:2) serta penambahan hidroksipropil metilselulosa 0.1 % dari jumlah formula. Beta siklodekstrin dan Hidroksipropil Metilselulosa dicampur dalam mortal ditambahkan etanol 50 % lalu tambahkan ibuprofen sedikit demi sedikit dan lakukan penekanan selama 30 menit.

Tabel 1. Formulasi campuran ibuprofen : beta siklodekstrin + Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

Perbandingan	Ibuprofen (mg)	Beta-siklodekstrin	HPMC 0.1 % b/b (mg)	Etanol 50 %
1 : 0.5	10000	5000	15	qs
1 : 1	10000	10000	20	qs
1 : 1.5	10000	15000	25	qs
1 : 2	10000	20000	30	qs

Persen Perolehan Kembali. Ditimbang 25 mg kompleks inklusi dilarutkan dalam 10 ml aquadest suhu 20°C lalu disaring dan diambil *slurry* kemudian diadd dengan dapar fosfat pH 7,2 sampai 25 ml kemudian ukur absorbannya dengan panjang gelombang maksimalnya (6).

Uji Disolusi. Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan dapar phospat pH 7.2 sebanyak 900 ml. metoda yang digunakan yaitu metoda dayung dengan kecepatan 50 rpm dan media disolusi dibuat suhunya tetap (37±0.5°C). sampel diambil sebanyak 5 ml selam 90 menit pada interval waktu 5,10,15,30,60 dan 90 menit. Pada setiap pengambilan sampel dilakukan pergantian medium disolusi dengan volume yang sama. Sampel di ukur dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang maksimum ibuprofen.

Distribusi ukuran partikel. Pada distribusi ukuran partikel ditentukan dengan metode mikroskop yang dilengkapi dengan kamera berskala mikrometer. Sejumlah sampel dan pembanding di dispersikan dalam paraffin, lalu diteteskan ke *objek gelas*, kemudian diukur ukuran partikel dan dihitung sebanyak 1000 partikel. Sebelum melakukan perhitungan, mikrometer di kalibrasi menggunakan okulo mikrometer yang ada pada programnya. Tiap-tiap kelompok ditentukan jumlahnya. Diameter rata-rata (d) ditentukan dengan persamaan (7).

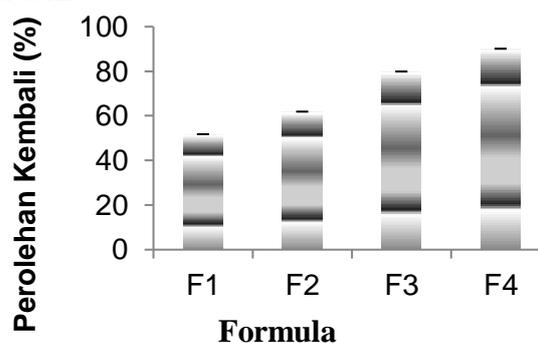
Analisa instrumen dengan menggunakan FTIR. Spektrum FTIR kompleks inklusi ibuprofen dengan kombinasi polimer β-siklodekstrin dan hidroksipropil metilselulosa yang memiliki kelarutan paling baik dan pembanding diukur dengan spektrofotometer inframerah (FTIR). Spektrum serapan direkam dengan FTIR (*Fourier Transform Infrared*) pada bilangan gelombang 4000 – 500 cm⁻¹.

Analisa Instrumen dengan menggunakan Difraksi sinar-X. Sejumlah Serbuk kompleks inklusi ibuprofen kombinasi polimer hidroksipropil β-siklodekstrin dan hidroksipropil metilselulosa yang memiliki kelarutan paling baik dan pembanding diletakkan pada *sample stage* ditekan sampai rata untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel dan dimasukkan ke dalam alat difraktometer. Dilakukan percobaan difraksi sinar X dengan kecepatan scan 0,040 per detik.

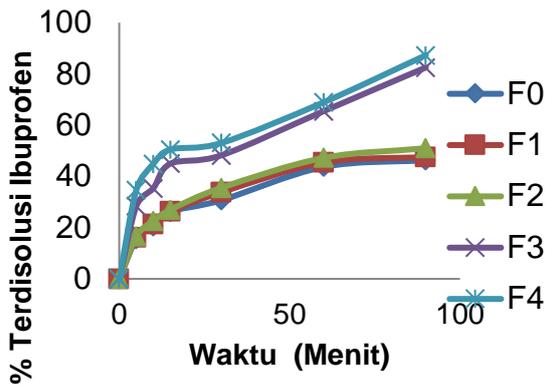
Analisa instrumen dengan menggunakan Scanning Electron Microscope (SEM). Sampel kompleks inklusi ibuprofen dengan kombinasi polimer β-siklodekstrin dan hidroksipropil metil selulosa. Sampel di tempel ke sampel holderyang diolesi dotite lalu keringkan dengan hot plate selama 10 – 15 menit, setelah kering disemprot dengan blower lalu sampel dimasukkan kedalam fine coat dan sampel siap di uji dengan perbesaran 700x (8).

Analisa data. Hasil uji kelarutan dilakukan analisa data dengan menggunakan program pengolahan data statistik uji ANOVA Satu Arah dan uji T sampel berpasangan.

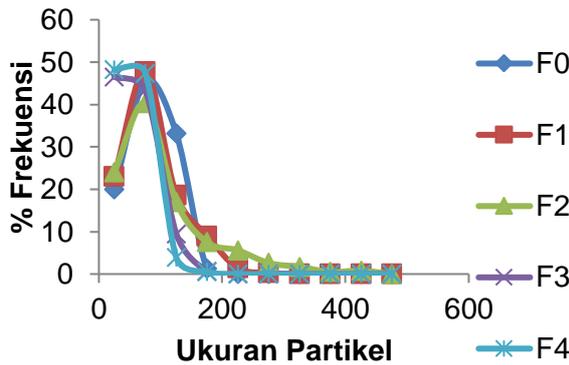
HASIL



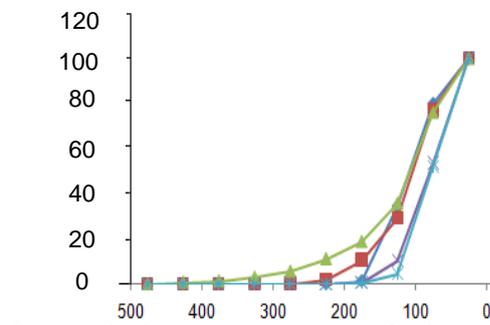
Gambar 1. Persen Perolehan Kembali Ibuprofen



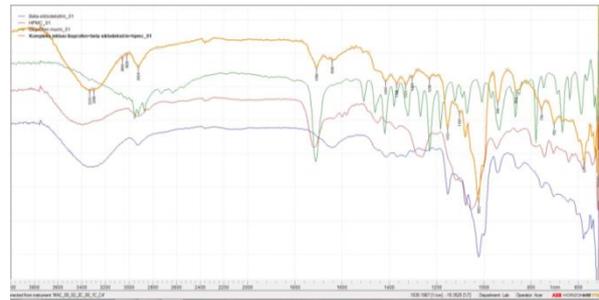
Gambar 2. Persen Terdisolusi Kompleks Inklusi Ibuprofen



Gambar 3. Persentase Frekuensi F0-F4



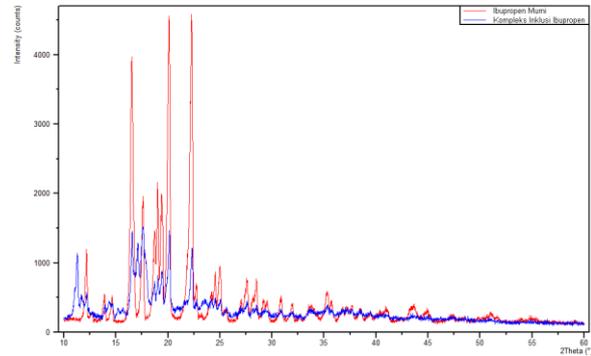
Gambar 4. Persentase Kumulatif F0-F4



Gambar 5. Spektrum FTIR pada Ibuprofenmurni, Beta siklodekstrin, Hidroksipropil Metilselulosa dan Kompleks Inklusi Ibuprofen (F4

Keterangan :

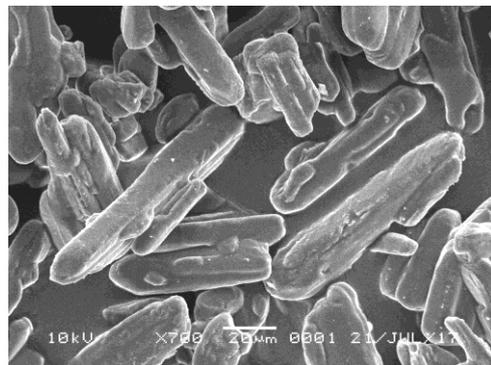
- : Kompleks Inklusi Ibuprofen
- : Ibuprofen Murni
- : Hidroksipropil Metilselulosa
- : Beta Siklodekstrin



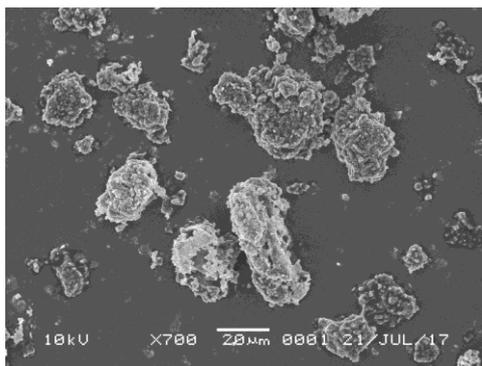
Gambar 6. Difraktogram Kombinasi Ibuprofen Murni dan Kompleks Inklusi Ibuprofen

Keterangan :

- : Ibuprofen Murni
- : Kompleks Inklusi Ibuprofen



Gambar 7. Ibuprofen Murni perbesaran 700 x



Gambar 8. Kompleks Inklusi Ibuprofen perbesaran 700x

PEMBAHASAN

Pembentukan kompleks inklusi dilakukan dengan menggunakan metode *kneading*. Proses pembentukan kompleks inklusi disebabkan oleh adanya interaksi hidrofobik. Interaksi hidrofobik terjadi dimana pada beta siklodekstrin dan Hidroksipropil Metilselulosa yang memiliki dua sifat yaitu hidrofilik dan hidrofobik. Pada proses kombinasi polimer semakin banyak beta siklodekstrin dan Hidroksipropil Metilselulosa maka akan semakin banyak ikatan hidrofobik, pada masing-masing polimer senyawa hidrofilik saling berikatan sedangkan pada hidrofobik pada polimer berikatan dengan ibuprofen, sehingga dengan seiring bertambahnya beta siklodekstrin siklodekstrin dan Hidroksipropil Metilselulosa maka tingkat kelarutannya semakin tinggi yang disebabkan makin banyak senyawa hidrofobik yang berikatan dengan ibuprofen.

Hasil perolehan kembali (Gambar 1) menunjukkan bahwa persentase perolehan kembali F1, F2, F3 dan F4 berturut-turut adalah 51,63 %, 61,89 %, 79,83 %, dan 90,05 %. Perbedaan persen perolehan kembali berpengaruh terhadap perbandingan formula dimana pada masing-masing formula memiliki jumlah beta siklodekstrin yang berbeda beda, semakin banyak penambahan beta siklodekstrin dan Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) maka akan semakin meningkat persen perolehan kembalinya.

Pada hasil pengujian profil disolusi diketahui F4 yang paling tinggi persen terdisolusinya. Hal ini dapat terjadi karena

semakin besar penambahan beta siklodekstrin dan hidroksipropil metilselulosa maka persen terdisolusi akan semakin meningkat. Persen terdisolusi juga berbanding lurus dengan persen perolehan kembali semakin besar persen perolehan kembali maka akan semakin besar pula persen terdisolusi. Peningkatan persen terdisolusi dari kompleks inklusi disebabkan zat aktif terkompleks dalam suatu matriks yang berbentuk rongga dimana bagian dalam rongga bersifat hidrofobik dan bagian luar hidrofilik. Hal ini terjadi karena zat aktif masuk kedalam rongga polimer sehingga zat aktif terikat di dalamnya dan meningkatkan kelarutan dan laju disolusinya dibandingkan dengan laju disolusi zat aktif murni. Dengan penambahan pengompleks beta siklodekstrin.

Adanya perbedaan ukuran partikel pada masing-masing formula hal ini dikarenakan adanya perbandingan formula yang berbeda-beda. Dimana pada formula 0 diperoleh ukuran partikel rata-rata yaitu 104.521 µm, formula 1 yaitu 63,8763 µm, formula 2 yaitu 101.53 µm, formula 3 yaitu 57.4675 µm, dan formula 4 yaitu 53.609 µm. dari hasil rata-rata diperoleh hasil rata-rata partikel yang paling kecil yaitu pada formula 4. Dimana diketahui bahwa ibuprofen murni memiliki ukuran partikel yang lebih besar dibandingkan dengan kompleks inklusi. Hal ini terjadi karena saat pembentukan kompleks inklusi ukuran partikel menjadi lebih kecil dibandingkan dengan ibuprofen murni.

Hasil spektrofotometer FTIR (Gambar 3) pada Ibuprofen terdapat gugus C=O pada panjang gelombang 1713 cm, gugus aromatic pada 1462 cm. sedangkan pada beta siklodekstrin terdapat gugus C-C pada 1643 cm, dan gugus C-O-C pada 1022-1300 cm, gugus OH pada 2932-3506 cm dan gugus CH₂ pada 1412 cm sedangkan pada Hidroksipropil Metilselulosa terdapat cincin aromatic pada panjang gelombang 1412-1643 cm dan gugus C-O-C pada 1053-1261 cm dan gugus OH pada 2932-3487 cm. Pembentukan kompleks inklusi ibuprofen dengan beta siklodekstrin dan Hidroksipropil Metilselulosa membentuk ikatan kompleks yang melalui ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen

terjadi karena adanya gugus karbonil pada ibuprofen dengan gugus hidroksil pada beta siklodekstrin dan Hidroksipropil Metilselulosa. Terjadi interaksi fisika dan terjadi interaksi kimia antara ibuprofen dengan beta siklodekstrin dan Hidroksipropil Metilselulosa setelah pembentukan kompleks inklusi karena adanya kemiripan pada daerah gugus fungsi dan pada daerah sidik jari bilangan gelombang $4000 - 500 \text{ cm}^{-1}$

Penentuan karakter padatan dengan difraksi sinar-X serbuk (Gambar 4) dilakukan pada ibuprofen murni dan kompleks inklusi ibuprofen-beta siklodekstrin (F4). Hasil yang di dapat menunjukkan adanya perbedaan pada hasil difraksi sinar-X ibuprofen murni dan kompleks inklusi ibuprofen dimana pada hasil ibuprofen menunjukkan puncak yang tajam sedangkan pada kompleks inklusi ibuprofen menunjukkan terjadi penurunan puncak, penurunan intensitas puncak menunjukkan perubahan derajat kristalin. Namun, puncak-puncak kristalin ibuprofen masih terlihat. Hasil ini menunjukkan adanya perubahan bentuk partikel pada ibuprofen murni yang menunjukkan bahwa kompleks inklusi ibuprofen mengalami penurunan intensitas puncak. Dalam pembuatan kompleks inklusi terjadi pembentukan fase padat pada saat pembentukan kompleks inklusi dari ketiga bahan tersebut maka dari itu dengan pembentukan kompleks inklusi dapat mengubah bentuk kristal menjadi bentuk semi kristalin yang menyebabkan terjadinya peningkatan kelarutan pada ibuprofen murni. Hasil yang sama ditunjukkan pada penelitian Pamudji, Mauludin dan Lestari (2014)⁸ pada pembentukan kompleks inklusi carvedilol dengan beta siklodekstrin terjadi penurunan puncak pada pembentukan kompleks inklusi yang ditandai dengan terjadinya peningkatan kelarutan dari carvedilol.

Hasil analisa SEM (Gambar 5 & 6) terlihat bahwa dengan perbesaran yang sama menunjukkan bentuk permukaan partikel yang berbeda setelah pembentukan kompleks inklusi. Pada ibuprofen murni memiliki bentuk seperti batang sedangkan pada kompleks inklusi ibuprofen memiliki bentuk permukaan yang tidak beraturan atau

semi kristalin, membentuk aglomerat dan morfologi yang berbeda dari ibuprofen murni dan ibuprofen terlihat terbungkus dengan beta siklodekstrin. Terlihat bahwa terjadi adanya perubahan bentuk partikel ibuprofen murni dengan kompleks inklusi ibuprofen sehingga menunjukkan adanya interaksi antara ibuprofen murni dengan polimer yang digunakan. Hasil ini juga memperlihatkan pori-pori pada hasil kompleks inklusi sehingga dengan adanya pori-pori cairan akan mudah terdifusi kedalam kompleks inklusi sehingga obat akan mudah larut dan memperbaiki laju disolusi. Hal ini terjadi karena beta siklodekstrin mampu membentuk kompleks dengan ibuprofen dengan cara memasukan molekul obat kedalam rongga tengah dari molekul beta siklodekstrin.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa penambahan beta siklodekstrin sebagai pengompleks zat aktif ibuprofen dalam pembentukan kompleks inklusi menggunakan teknik *kneading* dapat meningkatkan laju disolusi Ibuprofen, yang dapat dilihat dari semakin banyak beta siklodekstrin dan Hidroksipropil Metilselulosa yang digunakan maka semakin tinggi kelarutan ibuprofen. Formula yang paling baik yaitu formula 4 dengan perbandingan 1 : 2 (Ibuprofen : Beta siklodekstrin) dan penambahan Hidroksipropil Metilselulosa 0.1% dari jumlah formula.

DAFTAR PUSTAKA

1. Savla, S., Surjusee, A., Rokade, V., Suwant, S., Kadu, P . (2015). Approaches to improve solubility of poorly water soluble drugs. *World journal of pharmacy and pharmaceutical science*. Vol 4 No.04 (610-626).
2. Loftsson, T., Brewster, M.E. (1996). Pharmaceutical applications of cyclodextrins. *Journal of pharmaceutical sciences*. Vol 85 No.10 (1017-1025)
3. Agustin, R., Lestari, F.I., Halim, A. (2015). Pembentukan dan karakterisasi kompleks inklusi fenilbutazon dan β -siklodekstrin dengan metoda co-grinding. *Jurnal*

- Farmasi Ilmiah*, Padang:Universitas andalas. 3 (1), 21-27.
4. Patel, H.M., Suhagia, B.N., Shah, S.A., Rathod, I.S., Parmar, V.K (2007) Preparation and Characterization of Etoricoxib Beta cyclodextrin Complexes Prepared by the Kneading Method. *Acta Pharm Short Communication*. Vol 57 (351-359)
 5. Puspita S., Bestari, B., Anggraeni, Y., , B., Karnodo L.B.S. (2013) Solubility Enhancement of Ethyl Acetate Fraction of The *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg Leaves with Addition of β -Cyclodextrin HPMC by Using Kneading Method. Jakarta : Program studi farmasi,fakultas kedokteran dan ilmu kesehatan. Vol 3 No.2 (51-60).
 6. Noviza, D., Ardila, M., Halim, A. (2015). Kompleks inklusi fenilbutazone β -siklodekstrin dengan metoda freeze drying. Padang: Universitas andalas.
 7. Wahyuni, R., Halim, A., Febronica, S. (2014) Studi Sistem Dispersi Padat Karbamazepin Menggunakan Campuran polimer PEG 6000 dan HPMC dengan Metode Pelarutan. *Prosiding Seminar Nasional dan Workshop*. (233-240).
 8. Pamudji, J.S., Mauludin, R., Lestari, V.A. (2014) Improvement Of Carvedilol Dissolution Rate Trough Formation Of Inclusion Complex With β -Cyclodextrin. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol 6 No.4 (228-233).