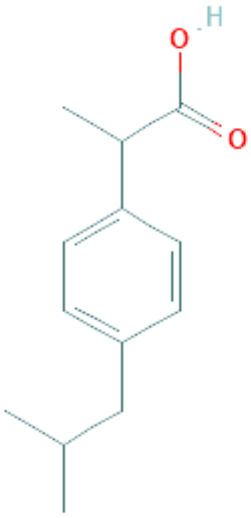
BAB 2
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ibuprofen

2.1.1 Sifat Fisikokimia

Ibuprofen atau asam 2-(-4-isobutilfenil) propionat dengan rumus molekul $C_{13}H_{18}O_2$dan bobot molekul 206.28, rumus bangun dari ibuprofen adalah seperti gambar berikut :



Gambar 2.1 Struktur Kimia Ibuprofen (Pubchem, 2020)

Ibuprofen berupa serbukkristal tidak berwarna, berbau khas lemah dan tidak berasa. Mempunyai titik lebur 75-77°C, ibuprofen praktis tidak larut dalam air, sukar larut dalam etil asetat, sangat mudah larut dalam etanol, methanol, aseton, kloroform, dan juga larut dalam larutan alkali hidroksida dan karbonat (Pubchem, 2020)

2.1.2 Farmakokinetik

Ibuprofen diabsorpsi dengan cepat melalui saluran pencernaan dengan bioavaibilitas >80%, kadar maksimum dalam plasma dicapai setelah 1-2 jam dan waktu paruh dalam plasma berkisar antara 2-4 jam. Pada manusia sehat volume distribusi relative rendah yaitu kisaran 0,15±0,02L/kg. Sekitar 90% dari dosis yang diabsorpsi akan diekskresi

melalui urin sebagai metabolit. Hidroksilasi dan karboksilasi merupakan hasil utama dari metabolit (Stoelting, 2006).

2.1.3 Farmakodinamik

Mekanisme kerja ibuprofen melalui inhibisi sintesa prostaglandin dan menghambat siklooksigenase-I (COX-I) dan siklooksigenase-II (COX-II), hambatannya bersifat reversibel. Pengobatan dengan ibuprofen terjadi penurunan pelepasan mediator dari granulosit, basofil, dan sel mast, dan terjadi penurunan secara responsif terhadap bradikinin dan histamin, kemudian mempengaruhi produksi limfokin dan limfosit T, melawan vasodilatasi dan mneghambat agregasi platelet (Stoelting, 2006).

2.1.4 Indikasi dan dosis terapi

Ibuprofen digunakan untuk mengurangi nyeri yang ringan hingga sedang, seperti nyeri karena inflamasi seperti pada arthritis dan gout. Untuk dosis dewasa penggunaan ibuprofen per oral adalah 200-400mg, untuk nyeri haid 400mg per oral jika perlu, untuk arthritis rheumatoid 400-800mg. Untuk dosis pada anak-anak khususnya demam yaitu 5mg/kg berat badan, untuk nyeri pada anak-anak 10mg/kg berat badan, untuk arthritis juvenile 30-40mg/kg berat badan/hari (Anderson, et al.,2001).

2.2 Dispersi Padat

2.2.1 Definisi dispersi padat

Dispersi padat adalah suatu dispersi dari satu atau lebih zat aktif dalam pembawa atau matriks yang inert dibuat dengan metode pelelehan, pelarutan atau pelelehan-pelarutan. Umumnya dispersi padat terdiri dari matriks yang hidrofilik dan senyawa obat yang hidrofobik.,yaitu matriks hidrofilik berupa kristal atau amorf dan senyawa obat hidrofobik yang terdispersi secara molekuler pada partikel matriks yang amorf maupun pada partikel kristal (Asriana, 2010).

2.2.2 Metode dispersi padat diantaranya yaitu :

1. Metode *Solvent Evaporation* (Pelarutan)

   Cara pembuatan dengan metode solvent evaporation dilakukan dengan melarutkan obat dan pembawa dalam pelarut organik. Setelah terdisolusi, pelarut diuapkan dengan cara pengeringan. Pengeringan yang banyak digunakan dalam metode ini adalah pengeringan dengan vakum, *spray drying*, dan *freeze drying*.Keuntungan dari metode ini adalah dapat mencegah peruraian bahan obat ataupun pembawa karena penguapan dilakukan pada suhu yang rendah. Sedangkan kerugian dari metode ini adalah tidak ekonomis, pelarut sulit menguap secara sempurna, dan adanya pengaruh pelarut terhadapkestabilan kimia obar sehingga sulit dihasilkan bentuk kristal (Danintya, 2017).

1. Metode *Melting* (Peleburan)

   Cara pembuatan dengan metode melting dilakukan dengan menimbang masing-masing obat dan pembawa, kemudian dicampur menggunakan mortir dan stamper.Campuran dipanaskan langsung hingga melebur dan membentuk dispersi yang homogen. Leburan dispersi ini kemudian didinginkan hingga memadat untuk mendapatkan massa yang beku. Massa padat yang terbentuk ditumbuk dan diayak (Danintya, 2017).Keuntungan dari metode ini adalah sederhana dan ekonomis.Tetapi kerugiannya yaitu tidak cocok digunakan untuk bahan-bahan yang tidak tahan terhadap pemanasan (Danintya, 2017).

2. Metode Campuran

   Metode campuran merupakan campuran metode solvent evaporation dan metode melting.Cara pembuatannya yaitu obat ditimbang dan dilarutkan dalam pelarut organik yang sesuai.Kemudian larutan dimasukkan ke dalam lelehan pembawa dengan menuangkan ke dalamnya. Campuran ini didinginkan dan dikeringkan hingga membentuk massa padat. Lalu massa padat dihancurkan, ditumbuk, dan diayak (Danintya, 2017). Keuntunganmetode ini adalah dapat

digunakan untuk obat yangtermolabil dengan titik lebur tinggi.Tetapi kerugiannya yaitu hanya dapat digunakan untuk obat dengan dosis terapetik dibawah 50 mg (Danintya, 2017).

2.2.3 Tipe-tipe dispersi padat

a. Campuran Eutektik Sederhana

Campuran eutektik sederhana dibuat dengan carapemadatan atau pembekuan secara cepat antara dua senyawa yang dileburkan.Campuran ini secara termodinamika samadengan campuran fisik komponen-komponen kristalnya (Danintya, 2017).

b. Larutan Padat

Larutan padat merupakan dua komponen kristal yang berada dalam satu fase homogen. Larutan padat dibuat dengan cara melarutkan larutan padat dalam pelarut padat yang disebut juga dengan campuran kristal.

1. Larutan Padat Kontinyu

   Pada larutan padat kontinyu dua komponen bercampur yang membentuk matriks dalam bentuk kristalin.Obat terdispersi molekular dalam matriks dan juga dapat larut dalam berbagai komponen.

2. Larutan Padat Terputus (Tidak Kontinyu)

   Pada larutan tidak kontinyu kelarutannya terbatas dalam pelarut padat, sehingga matriks dalam bentuk kristalin.Obat terdispersi molekular dalam matriks namun terbentuk dua fase walaupun molekul obat terdispersi secara molekular.

3. Larutan Padat Substitusi

   Matriks dalam bentuk kristalin, obat terdispersi molekular dalam matriks.Pada larutan padat substitusi diameter molekul obat (terlarut) kurang dari 15% diameter matriks (pelarut).Pada larutan padat substitusi dapat membentuk larutan padat kontinyu atau tidak kontinyu karena apabila dua fase terputus obat tetap terdispersi dalam bentuk molekular.

4. Larutan Padat Sisipan (Interstitial)

   Pada larutan padat sisipan biasanya hanya dapat membentuk larutan padat tidak kontinyu karena ukuran molekul zat terlarut harus menyesuaikan dengan molekul pelarut maka diameter molekul (terlarut) kurang dari 59% diameter matriks (pelarut), sehingga kelarutannya terbatas dan terputus (Danintya, 2017).

c. Larutan Gelas dan Suspensi Gelas

   Larutan gelas merupakan keadaan dimana larutan terlarut dalam sistem homogen yang serupa gelas, transparan dan bahan obat terlarut dalam pembawa yang bersifat serupa gelas.Sedangkan suspensi gelas adalah campuran antara partikel yang mengendap dan tersuspensi dalam sistem gelas.Contoh dari pembawa yang dapat membentuk larutan gelas dan suspensi gelas yaitu seperti asam sitrat, dekstrosa, sukrosa, dan galaktosa(Danintya, 2017).

d. Endapan Amorf dalam Pembawa Kristal

   Suatu campuran eutektik sederhana yang diperoleh dari senyawa obat dan pembawa yang mengkristal secara bersamaan dimana prosesnya dibuat dengan metode peleburan dan pelarutan.Endapan amorf dalam pembawa kristalin adalah obat yang awalnya berbentuk kristalin, tetapi pada pembawa kristalin mengendap dalam bentuk amorf.Hal ini terjadi karena obat tersebut memiliki kecenderungan mengendap lebih cepat dalam bentuk amorf jika terdapat pembawa(Danintya, 2017).

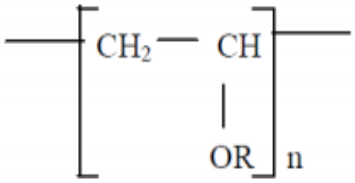
e. Gabungan Senyawa atau Pembentuk Kompleks

   Gabungan senyawa atau bentuk kompleks ditandai dengan adannya kompleksasi dari dua komponen selama pembuatan dispersi padat.Dalam pembentukan kompleks diantaranya dipengaruhi oleh kelarutan, disosiasi konstan, dan tingkat penyerapan instrinsik kompleks (Danintya, 2017).

2.3 Macam-macam polimer

1 .Polivinil Alkohol (PVA)

Polivinil alkohol (PVA) merupakan zat yang tidak berasa, tidak berbau, dapat terurai oleh alam dan biokompatibel.Selain dapat terlarut dalam air, Polivinil alkohol juga dapat larut dalam etanol.Namun, zat ini tidak dapat larut dalam pelarut organik.Struktur kimia polivinil alkohol (PVA) disajikan pada Gambar 2.2 sebagai berikut.

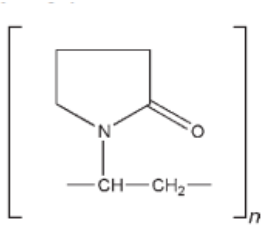


Gambar 2.2 Struktur kimia Polivinil Alkohol

Polivinil alkohol adalah polimer sintetik yang larut dalam air dengan rumus $(C_2H_4O)_n$. PVA berfungsi sebagai agen pelapis, pelumas, zat penstabil, dan dapat meningkatkan viskositas agen. Dalam formulasi farmasi polimer PVA digunakan terutama dalam farmasi dan topikal formulasi oftalmik sebagai penstabil agen untuk emulsi.PVA juga digunakan sebagai zat penambah viskositas untuk formulasi kental seperti produk oftalmik.PVA juga digunakan untuk pelumasan yang digunakan dalam air mata buatan dan lensa kontak. Dalam formulasi rilis berkelanjutan untuk pemberian oral dan di patch transdermal. Polivinil alkohol dapat dibuat menjadi mikrosfer bila dicampur dengan larutan glutaraldehyde.PVA bersifat tidak berbau, berwarna putih sampai berwarna krim, dan bentuknya bubuk granular (Rowe, et al., 2009).

2. Polyvinylpyrrolidone

Polyvinylpyrrolidone atau biasa disebut PVPmerupakan zat bewarna halus, putih ke putih krem, tidak berbau atau hampir tidak berbau, dan bersifat higroskopis.Mudah larut dalam air, larut dalam beberapa pelarut organic seperti methanol, kloroform, tidak larut dalam eter hidrokarbon dan minyak mineral.PVP berfungsi sebagai disintegrant, penambah disolusi, agen suspense, dan sebagai pengikat tablet.Struktur kimia polyvinylpyrrolidone (PVP) disajikan pada gambar 2.3 sebagai berikut.

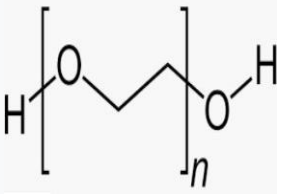


Gambar 2.3 Struktur kimiapolyvinylpyrrolidone

Polyvinylpyrrolidonedigunakan dalam berbagai farmasiformulasi, terutama digunakan dalam bentuk sediaan padat. Dalam tableting,solusi PVP digunakansebagai pengikat di granulasi basah. PVP digunakan sebagai pelarut dalam oraldan formulasi parenteral, dan telah terbukti meningkatpembubaran obat yang larut dalam bentuk sediaan padat(Rowe, et al., 2009).

3. Polyethylene Glycol (PEG)

Polyethylene Glycol (PEG) merupakan zat yang berbentuk cairan kental, tidak berwarna atau sedikit berwarna kuning, tidak berbau dan rasa pahit.Larut dalam air, aseton, alkohol, gliserin dan glikol.Struktur kimia Polyethylene Glycol (PEG) disajikan pada gambar 2.4 sebagai berikut.



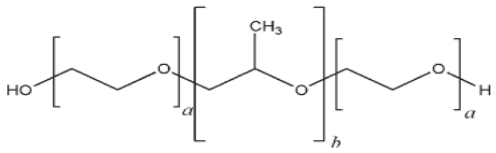
Gambar 2.4 Struktur kimiaPolyethylene Glycol

PEG biasanya digunakan sebagai basis salep dan suppositoria, pelarut, pelicin, pada sediaan kapsul dan tablet(Rowe, et al., 2009).

4. Poloxamer

Poloxamer umumnya berwarna putih, lilin, berbentuk granul yang mudah mengaliratau berbentuk padatan, tidak berbau dan tidak berasa.Polaxamer

digunakan sebagai agen dispersi, agen pengemulsi, zat pelarut, tabletpelumas, dan agen pembasah.Struktur kimia polaxamer disajikan pada gambar 2.5 sebagai berikut.

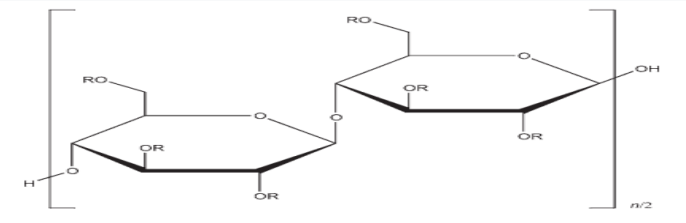


Gambar 2.5 Struktur kimia Polaxamer

Poloxamer adalah kopolimerpoloksietilena-poloksipropilena nonionic yangdigunakan terutama dalam formulasi farmasi sebagai zat pengemulsi atau pelarut.Poloxamer juga dapat digunakan sebagai agenpembasahandalam salep, basis supositoria, dan gel serta sebagai pengikat, pelapis pada tablet. Polaxamer merupakan material yang stabil, termasuk didalam larutan berair dengan adanya asam, basa, dan ion metal (Rowe, et al., 2009).

5. Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)

Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)merupakan zat yang tidak berbau dan tidak berasa, berwarna putih atau putih kremberbentuk granul atau berserat. Struktur kimia HPMC disajikan pada gambar 2.6 sebagai berikut :



Gambar 2.6 Struktur kimia Hydroxypropyl methylcellulose

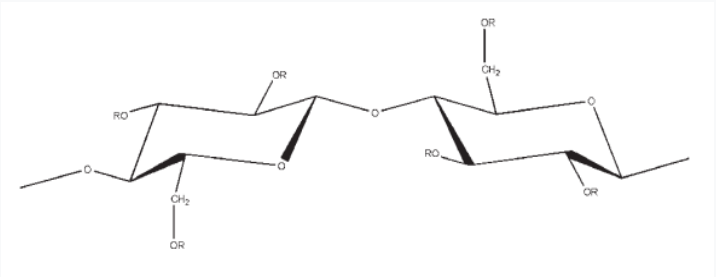
Hydroxypropyl methylcellulose dengan rumus $CH_3CH(OH)CH_2$memiliki titik lebur pada suhu 190-200°C dan larut dalam air dingin dan membentuk larutan koloid kental. HPMC praktis tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol 95%, dan eter, tetapi larut dalam campuran etanol dan diklorometana,

campuran metanol dan diklorometana, serta campuran air dan etanol. HPMC digunakan sebagai agen pengemulsi, agen pensuspensi, dan sebagai agen penstabil pada sediaan topikal seperti gel dan salep.Pada bahan bioadhesif sebagai agen pelapis; agen pelepasan terkontrol;agen pendispersi; penambah disolusi; agen pengemulsi; emulsi.

HPMC diaplikasikan dalam formulasi farmasi pada produk oral, digunakan sebagai *tabletbinder*dalam pelapisan film, dan sebagai matriks untuk digunakan dalam formulasi tablet *extendedrelease*(Rowe, et al., 2009).

6.Hypromellose acetate succinate (HPMCAS)

Hypromellose asetat suksinat (HPMCAS) merupakan zat berupa serbuk atau butiran berwarna putih, memiliki bau seperti asam asetat samar atau tidak berbau dan tidak berasa dan bersifat higroskopis. Kelarutan praktis, tidak larut dalam etanol (95%), dan heksana.Struktur kimia HPMCAS disajikan pada gambar 2.7 sebagai berikut :

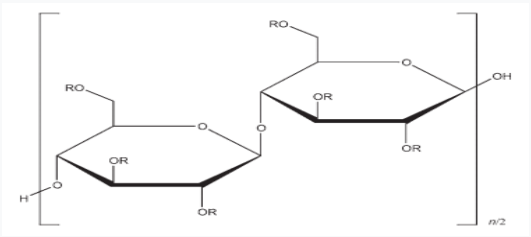


Gambar 2.7 Struktur kimia Hypromellose asetat suksinat

Hypromellose acetate succinate umumnya digunakan dalam formulasi farmasi oral sebagai pelapis film, serta pelapis enterik bahan untuk tablet atau granula. HPMCAS ini adalah zat penambah kelarutan melalui dispersi padat.Hypromellose acetate succinate dapat digunakan sendiri atau dalamkombinasi dengan pengikat lain yang larut atau tidak dapat larut dalampersiapan granula dengan sifat pelepasan obat berkelanjutan(Rowe, et al., 2009).

7. Hydroxypropyl Cellulose (HPC)

Hydroxypropyl cellulose (HPC) merupan zat yang berwarna putih hingga agak kuning, tidak berbau dan tidak berasa.HPC digunakan sebagai agen pelapis; agen pengemulsi; zat penstabil; suspending agen; pengikat tablet; agen penebalan; agen peningkatan viskositas. Struktur kimia HPC disajikan pada gambar 2.8 sebagai berikut :



Gambar 2.8 Struktur kimia Hydroxypropyl cellulose

Pada formulasi farmasi HPCbanyak digunakan dalam sediaan oral dan topikal, dalam sediaan oral HPC digunakan terutama dalam bentuk tablet sebagai pengikat.Hydroxypropyl cellulose juga digunakan dalamprosesmikroenkapsulasidan sebagai agen penebalan(Rowe, et al., 2009).

2.4Disolusi

Disolusi merupakan suatu proses dimana suatu obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut (Shargel, 2004).Laju disolusi merupakan laju dimana suatu larutan atau solut berubah dari kristal, serbuk, cairan, atau bentuk lain menjadi molekular terdispersi dalam pelarut. Laju disolusi suatu bahan obat dalam suatu pelarut bergantung pada kelarutannya.

2.4.1 Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi

Adapun faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi zat aktif diantaranya yaitu :

1. Faktor yang berhubungan dengan sifat fisika-kimia zat aktif

   Efek kelarutan obat dalam air merupakan faktor utama yang dapat menentukan laju disolusi dimana kelarutan yang besar menghasilkan laju disolusi yang cepat.Selain efek kelarutan obat ada juga efek ukuran partikel yang berpengaruh dimana ukuran partikel yang berkurang dapat memperbesar luas permukaan obat yang berhubungan dengan medium, sehingga laju disolusi dapat meningkat (Shargel, 2004).

2. Faktor yang berhubungan dengan formulasi sediaan

   a. Efek formulasi

      Suatu bahan obat apabila dicampur dengan bahan tambahan maka dapat mempengaruhi laju disolusi.Disolusi dapat meningkat jika bahan pengisi, pengikat, dan penghancur yang bersifat hidrofil dapat memberikan sifat hidrofil pada bahan obat yang hidrofob, sedangkan pada bahan tambahan yang bersifat hidrofob dapat mengurangi laju disolusi.

   b. Efek pembuatan sediaan

      Laju disolusi dapat ditingkatkan dengan adanya metode granulasi.

3. Faktor yang berhubungan dengan bentuk sediaan

   Faktor yang berhubungan dengan bentuk sediaan padat yang mempengaruhi proses disolusi diantaranya yaitu metode granulasi, ukuran granul, interaksi zat aktif dan eksipien, pengaruh gaya kempa, dan pengaruh penyimpanan pada laju disolusi.

4. Faktor yang berhubungan dengan alat disolusi

   a. Tegangan permukaan medium disolusi

      Formulasi tablet dan kapsul konvensional menunjukkan adanya penambahan laju disolusi obat-obat yang sukar larut dengan adanya penambahan surfaktan kedalam medium disolusi. Hal ini terjadi karena surfaktan dapat menurunkan sudut kontak, dimana hal itu dapat meningkatkan proses penetrasi medium disolusi ke matriks.

b. Viskositas medium

Semakin tinggi viskositas medium, semakin kecil laju disolusi bahan obat.

c. pH medium disolusi

Obat-obat yang bersifat asam lemah disolusinya kecil dalam medium asam karena bersifat nonionik, tetapi jika didalam medium basa disolusinya besar karena terionisasi dan adanya pembentukan garam yang larut. Seperti yang diketahui larutan asam cenderung memecah tablet sedikit lebih cepat dibandingkan dengan air, sehingga dapat mempercepat laju disolusi.

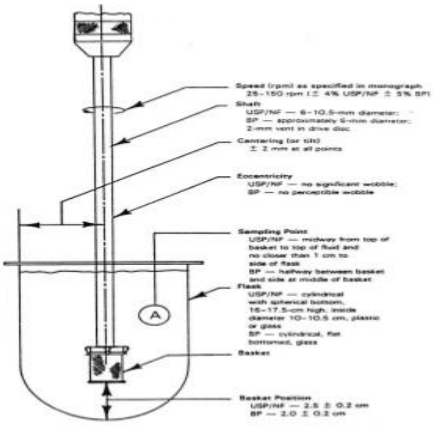
5. Faktor yang berhubungan dengan parameter uji

Beberapa faktor parameter uji disolusi mempengaruhi karakteristik disolusi zat aktif.Faktor-faktor tersebut diantaranya seperti sifat dan karakteristik media disolusi, pH, lingkungan dan suhu.

2.4.2 Metode uji disolusi

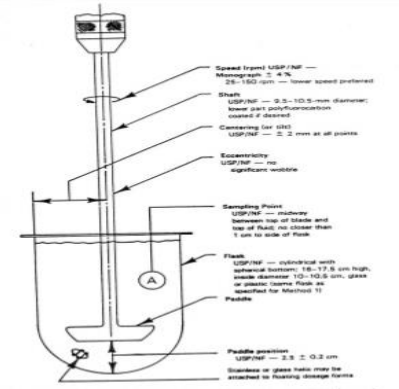
1. Metode Keranjang (Basket)

Metode keranjang atau basket terdiri atas keranjang silindrik yang ditahan oleh tangkai motor. Keranjang akan menahan cuplikan dan berputar dalam suatu labu bulat yang berisi media pelarutan. Keseluruhan labu tercelup dalam suatu bak yang bersuhu konstan 37˚C.Kecepatan berputar dan posisi keranjang ditetapkan dalam USP (Shargel, 2004).



Gambar 2.9 Alat Keranjang (Basket)

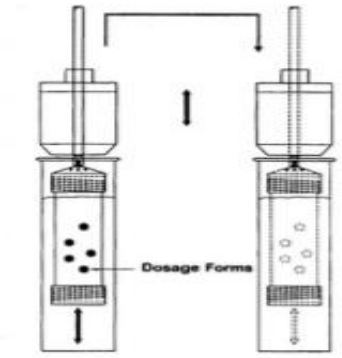
2. Metode dayung (Paddle)



Gambar 2.10 Alat Dayung (Paddle)

Metode dayung atau paddle terdiri atas suatu dayung yang dilapisi khusus, yang berfungsi memperkecil turbelensi yang disebabkan oleh pengadukan. Dayung diikat secara vertikal ke suatu motor yang berputar dengan suatu kecepatan yang terkendali. Tablet atau kapsul diletakkan dalam labu beralas bulat yang berfungsi untuk memperkecil tuberlensi dari media pelarutan.Alat ditempatkan dalam bak dengan suhu konstan 37˚C.Posisi dan kesejajaran dayung ditetapkan dalam USP (Shargel, 2004).

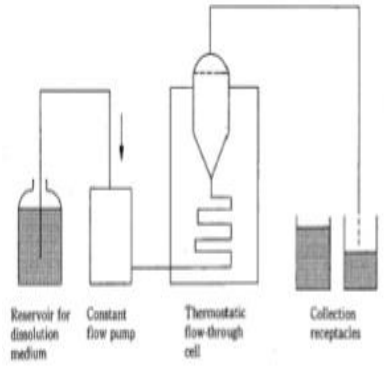
3. Metode Silinder bolak-balik (reciprocating cylinder)



Gambar 2.11 Alat Silinder bolak-balik (Reciprocating Cylinder**)**

Metode ini dasarnya memakai disentegrasi USP "basket dan rack" dirakit untuk uji pelarutan.Bila alat ini dipakai untuk pelarutan maka cakram dihilangkan. Saringan keranjang juga diubah sehingga selama pelarutan partikel tidak akan jatuh melalui saringan (Shargel, 2004).

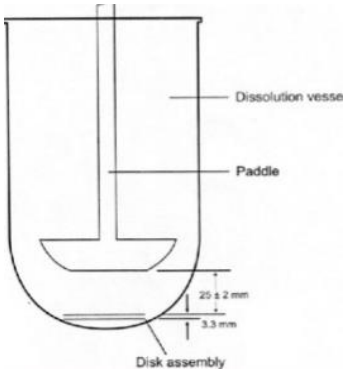
4. Metode Sel lintas-alir (*flow-through cell*)



Gambar 2.12 Alat Sel lintas-alir (flow-through cell)

Metode ini terdiri dari reservoir untuk medium disolusi dan pompa yang memaksa medium disolusi melalui sel tahanan sampel uji.Laju alir berkisar 4-16 mL/menit.Enam sampel diuji selama pengujian disolusi dan menengah dipertahankan pada suhu 37˚C.Metode ini dapat digunakan untuk bentuk sediaan modified-release yang mengandung bahan aktif yang memiliki kelarutan sangat terbatas (Shargel, 2004).

5. Metode Dayung diatas piringan (paddle over disk)



Gambar 2.13 Alat Dayung diatas piringan (Paddle Over Disk)

Metode ini terdiri dari pemegang sampel atau perakitan disk.Seluruh persiapan ditempatkan dalam labu disolusi yang diisi media tertentu pada suhu 32˚C.Dayung ditempatkan langsung diatas perakitan disk, kemudian sampel diambil ditengah diantara permukaan media disolusi dan bagian atas pisaqu dayung pada waktu yang ditentukan (Shargel, 2004).

6. Metode Silinder

   Metode silinder ini menggunakan labu dari alat 1, kecuali keranjang dan tangkai pemutar diganti dengan elemen pemutar silinder yang terbuat dari baja tahan karat dan suhu dipertahankan pada suhu 32˚C selama penetapan berlangsung.Sediaan uji ditempatkan pada silinder pada permulaan tiap penetapan.Jarak antara bagian dasar labu dan silinder ditetapkan pada jarak 25mm ± 2mm selama penetapan (Anonim, 1995).

7. Metode Pembawa bolak-balik (reciprocating holder)

   Metode ini terdiri dari satu rangkaian wadah volumetric untuk larutan yang sudah dikalibrasi atau ditara, terbuat dari kaca,atau bahan inert lain yang sesuai sebagai sebuah rangkaian motor dan pendorong untuk menggerakkan sistem secara horizontal secara otomatis ke deret labu yang berbeda, dan satu rangkaian penyangga cuplikan berbentuk cakram. Wadah larutan sebagian terendam dalam sebuah penangas air

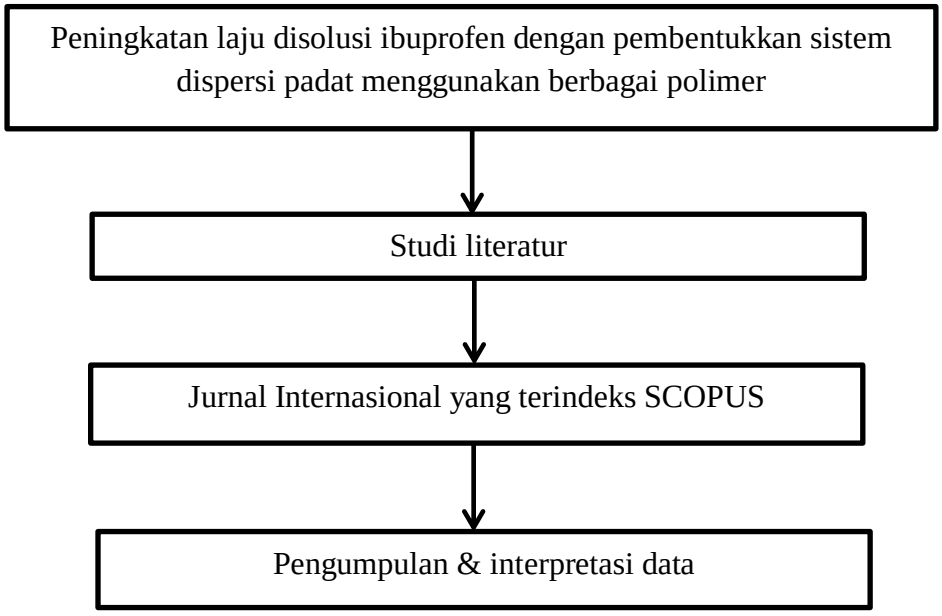
yang sesuai dengan ukuran dan suhu bagian dalam wadah larutan 32˚C selama pengujian berlangsung (Anonim, 1995).

2.4.3 Media disolusi

Pada uji disolusi diinginkan kondisi yang sama dengan kondisi pada saluran cerna. Salah satunya yaitu pada pemilihan media disolusi dengan pH yang menggambarkan pH cairan pada saluran cerna.Volume media disolusi *in vitro* harus lebih besar dari jumlah pelarut yang diperlukan untuk melarutkan secara sempurna. Adapun media-media yang ada yaitu media lambung buatan dalam keadaan puasa pH 1,8 , media usus buatan dalam keadaan puasa pH 6,5 , media usus buatan dalam keadaan terisi pH 5,0 , media lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 , dan media kolon buatan pH 5,8 (Dressman dan Kramer, 2005).

Media yang umum digunakan yaitu larutan HCl encer atau dapar, fosfat dan asetat dalam rentang pH yaitu 1,2 dan 7,5.

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2.14 Kerangka Konsep Studi Literatur Peningkatanlaju disolusi ibuprofen dengan pembentukkan sistem dispersi padat menggunakan berbagai polimer