

PENENTUAN NILAI pKa IBUPROFEN DAN EFEK PEMBENTUKAN KOMPLEKS IBUPROFEN DENGAN BETA-SIKLODEKSTRIN TERHADAP KELARUTAN IBUPROFEN

Ariyanti^{1)*}, Suwaldi M²⁾, Endang Lukitaningsih²⁾

^{*)}Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Kendal

^{**)} Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

*ririeariyanti@yahoo.com

Abstrak

Ibuprofen merupakan obat golongan anti inflamasi non steroid dengan mekanisme menghambat isoenzim siklooksigenase-1 dan siklooksigenase-2 dengan cara mengganggu perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin. Senyawa ini termasuk kelas II Biopharmaceutics Classification System (BCS). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji nilai pKa dan pengaruh pembentukan senyawa kompleks ibuprofen dengan β -siklodekstrin terhadap peningkatan kelarutan ibuprofen.

Metode penelitian yang digunakan untuk menentukan nilai pKa adalah dengan pengukuran absorbansi pada panjang gelombang 266 nm. Pengujian kelarutan dan optimasi kompleks antara ibuprofen dengan β -siklodekstrin menggunakan spektrofotometri ultraviolet dengan metode factorial design. Kompleks ibuprofen dengan β -siklodekstrin dievaluasi menggunakan spektrofotometri inframerah, dan dioptimasi dengan metode simplex lattice design menggunakan software design expert versi 7.1.3.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pKa ibuprofen adalah $4,37 \pm 0,07$ dan $5,24 \pm 0,07$. Kompleks ibuprofen dengan β -siklodekstrin yang terbentuk dievaluasi secara spektrofotometri inframerah menunjukkan hilangnya puncak gugus $-C=O-$ dari ibuprofen pada bilangan gelombang 1721 cm^{-1} dan transmisi baru dengan transmisi 12,77% pada bilangan gelombang 1908 cm^{-1} dan $9,785$ pada bilangan gelombang 1698 cm^{-1} . Peningkatan kelarutan ibuprofen dikompleks dengan β -siklodekstrin adalah 2,30 kali $\pm 0,12$ pada pH 2,39; 1,30 kali $\pm 0,16$ pada pH 6,39; 1,74 kali $\pm 0,06$ pada pH 3,2 dan 0,99 kali $\pm 0,02$ pada pH 7,2. Komposisi kelarutan optimum pada pH 2,39 dan 6,39 adalah pada pH 2,39, suhu 30°C , ibuprofen 100 mg, dan β -siklodekstrin 200 mg, sedangkan pada pH 3,2 dan 7,2 adalah pada pH 3,2, suhu 45°C , ibuprofen 100 mg, dan β -siklodekstrin 200 mg.

Kata kunci: kelarutan, β -siklodekstrin, ibuprofen, pKa.

Abstract

Ibuprofen is a nonsteroid anti-inflammatory drug (NSAID) capable of inhibiting activities of siklooksigenase-1 and siklooksigenase-2 isoenzyme, so that with inhibiting the changing of arachidonic acid to prostaglandin can be decreased. Ibuprofen belongs to BCS class II, because it has high permeability and low solubility. The goals of this research are to determine the pKa of ibuprofen and to know the influence of the complex formation of ibuprofen with β -cyclodextrin on ibuprofen solubility.

Determination of the pKa value of ibuprofen has been conducted by measuring absorbance at wavelength 266 nm. The optimization of complexes formation has been worked using factorial design method. Then, the complex of ibuprofen and β -cyclodextrin evaluated using infrared spectrophotometry, and optimized with using software design expert version: 7.1.3.

The result of this research showed that the pKa value of ibuprofen was 4.37 ± 0.07 and 5.24 ± 0.07 . The complexes ibuprofen with β -siklodekstrin was evaluated using infrared spectrophotometry there was no peak at 1721 that indicated that there was no functional group of $-C=O$. Based on simplex lattice design calculation, the best complexes consisted of ibuprofen and β -cyclodextrin in ratio 120 and 180. The solubility data showed that complexes of ibuprofen with β -cyclodextrin was 2.30 ± 0.12 times at pH 1.30 ± 0.16 times; 1.74 ± 0.06 times, and 0.99 time ± 0.02 at pH 7.2; respectively at pH of 2.39; 6.39; and 7.2. Based on factorial design data, it was known that the combination of ibuprofen (100 mg) and β -cyclodextrin (200 mg) has an optimum solubility in

condition pH 2.39; 6.39 and temperature 30°C. In condition, pH of 3.2 this mixture has an optimum solubility at temperature 45°C.

Keywords: solubility, β -cyclodextrin, ibuprofen, pKa.

Pendahuluan

Ibuprofen merupakan derivat asam propionat yang diperkenalkan pertama kali di banyak negara. Obat ini bersifat analgetik dengan daya anti inflamasi. Mekanisme ibuprofen sendiri adalah menghambat isoenzim *siklooksigenase-1* dan *siklooksigenase-2* dengan cara mengganggu perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin. Enzim *siklooksigenase* berperan dalam memacu pembentukan prostaglandin dan tromboksan dari asam arakidonat, sedangkan prostaglandin adalah molekul pembawa pesan pada proses inflamasi atau peradangan. Penggunaan ibuprofen digunakan untuk mengurangi penyakit sebagai analgetik-antipiretik. Karakteristik ibuprofen termasuk dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II dengan ciri sifat permeabilitas tinggi dan kelarutannya rendah (Amidon *et al.*, 1995). Penelitian ini dilakukan untuk meningkatkan kelarutan melalui pembentukan kompleks antara ibuprofen dengan beta-siklodekstrin (β -siklodekstrin) menggunakan *software Design Expert* versi 7.1.3 (DX7) dengan *factorial design* dan *simplex lattice design*. Berdasarkan pustaka yang telah dipelajari ditemukan adanya perbedaan nilai pKa ibuprofen yaitu 5,2 dan 4,39 (USP 32, 2009). Penentuan pKa sendiri pada penelitian ini perlu dilakukan karena pKa dapat digunakan untuk mengetahui stabilitas dan kelarutan optimum dari suatu produk obat (Shargel *et al.*, 2005). Pada peningkatan kelarutan obat dengan menggunakan β -siklodekstrin ini dilakukan karena β -siklodekstrin dapat meningkatkan kelarutan ibuprofen yang sukar larut dalam air. Ibuprofen yang sukar larut dalam air dapat membatasi aplikasi obat secara biologi. Harapannya dengan pembentukan kompleks antara ibuprofen dengan β -siklodekstrin dapat meningkatkan

efektifitas obat. Usaha memodifikasi pelarutan ibuprofen pada penelitian ini dilakukan dengan metode pembentukan kompleks dengan β -siklodekstrin.

Metodologi

Metode penelitian yang digunakan untuk menentukan nilai pKa adalah dengan pengukuran absorbansi pada panjang gelombang 266 nm. Pengujian kelarutan dan optimasi kompleks antara ibuprofen dengan β -siklodekstrin menggunakan spektrofotometri ultraviolet dengan metode *factorial design*. Kompleks ibuprofen dengan β -siklodekstrin dievaluasi menggunakan spektrofotometri inframerah, dan dioptimasi dengan metode *factorial design* menggunakan *software design expert* versi 7.1.3.

Hasil Uji Statistik dan Pembahasan Pengujian dan optimasi kelarutan ibuprofen menggunakan metode *factorial design*

Pengujian dan optimasi kelarutan ibuprofen pada pH 2,39 dan 6,39

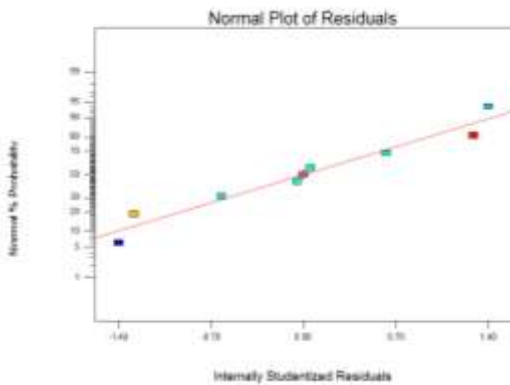
Peningkatan kelarutan dianalisis dari data absorbansi yang kemudian dimasukkan ke dalam regresi linear pada masing-masing pH untuk mendapatkan kelarutan, selanjutnya dianalisa untuk melihat peningkatan kelarutan dan hasilnya terjadi peningkatan pada pH 2,39 sebesar 2,30 kali \pm 0,12 ketika ibuprofen ditambahkan β -siklodekstrin 200 mg dan pada suhu 6,39 peningkatannya 1,30 kali \pm 0,16. Berdasarkan analisis menggunakan metode *factorial design*, persamaan matematik yang menjelaskan hubungan pengaruh faktor komposisi β -siklodekstrin (A), pH (B), dan suhu (C) terhadap kelarutan ibuprofen adalah persamaan (1).

$$Y = 4,79 (A) - 2,54 (B) + 16,91 (A) (B) \quad (1)$$

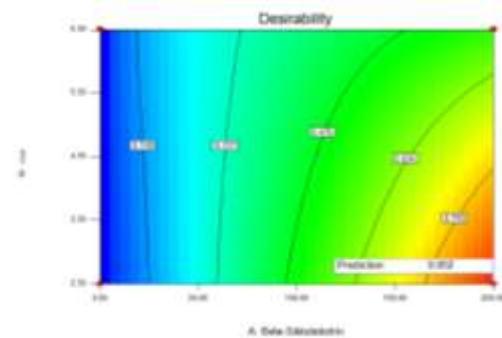
Keterangan:

Y= proporsi kelarutan,
A= proporsi β -siklodekstrin,
B= proporsi pH.

Berdasarkan hasil analisis dengan ANOVA diketahui bahwa model yang dibuat nilai signifikan pada taraf signifikansi 95% (*p-value* lebih besar dari 0,05) merupakan model campuran komponen kuadratik karena model tersebut tepat dalam menerangkan hasil pengamatan kelarutan ibuprofen dengan β -siklodekstrin pada pH 2,39 dan 6,39. Hal tersebut diperkuat dengan hasil analisis *lack of fit* yang menghasilkan *p-value* yang > 0,05; yang berarti tidak ada perbedaan bermakna antara data observasi dengan data hasil prediksi dari model yang dibuat.



Gambar 1. Kurva normal plot of residuals untuk pengujian kelarutan ibuprofen pada pH 2,39 dan 6,39



Gambar 2. Contour plot respon prediksi untuk pengujian kelarutan optimal ibuprofen pada pH 2,39 dan 6,39

Pengujian dan optimasi kelarutan ibuprofen pada pH 3,2 dan 7,2

Data absorbansi dimasukkan ke dalam persamaan regresi linear yang masing-masing pH untuk mendapatkan kelarutan. Peningkatan kelarutan didapatkan dari membandingkan kelarutan ibuprofen dengan penambahan β -

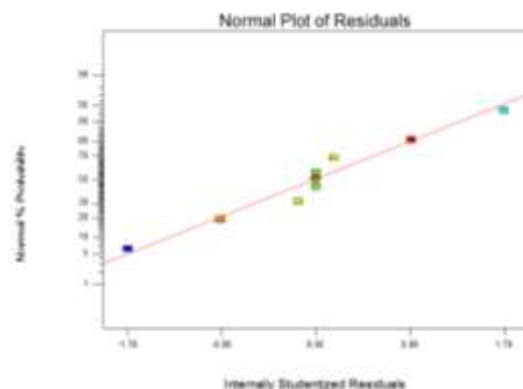
siklodekstrin dibandingkan dengan kelarutan ibuprofen tanpa penambahan β -siklodekstrin. Hasilnya terjadi peningkatan 1,74 kali \pm 0,06 ketika ibuprofen ditambahkan β -siklodekstrin 200 mg dan pada suhu 7,2 peningkatannya 0,99 kali \pm 0,02. Berdasarkan analisis menggunakan metode *factorial design*, persamaan matematik yang menjelaskan hubungan pengaruh faktor komposisi β -siklodekstrin (A), pH (B), dan suhu (C) terhadap kelarutan ibuprofen adalah persamaan (2).

$$Y = 4,41 (A) + 1,49 (B) + 17,06 (A) (B) \quad (2)$$

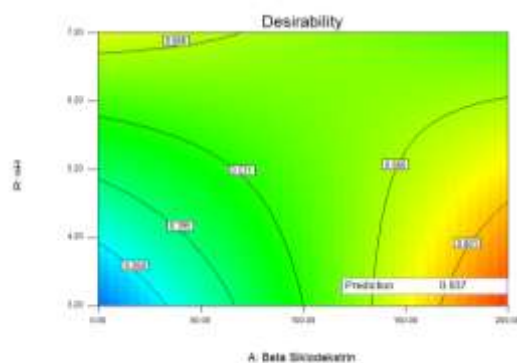
Keterangan:

- Y= proporsi kelarutan,
- A= proporsi β -siklodekstrin,
- B= proporsi pH.

Berdasarkan hasil analisis dengan ANOVA diketahui bahwa model yang dibuat signifikan pada taraf signifikansi 95% (*p-value* lebih besar dari 0,05) merupakan model campuran komponen kuadratik karena model tersebut tepat dalam menerangkan hasil pengamatan kelarutan ibuprofen dengan β -siklodekstrin pada pH 3,2 dan 7,2. Hal tersebut diperkuat dengan hasil analisis *lack of fit* yang menghasilkan *p-value* yang > 0,05; yang berarti tidak ada perbedaan bermakna antara data observasi dengan data hasil prediksi dari model yang dibuat.



Gambar 3. Kurva normal plot of residuals untuk pengujian kelarutan ibuprofen pada pH 3,2 dan 7,2



Gambar 4. Contour plot respon prediksi untuk pengujian kelarutan optimal ibuprofen pada pH 3,2 dan 7,2

Penentuan Konstanta Disosiasi

Berdasarkan nilai pKa yang diperoleh dari hasil perhitungan larutan ibuprofen dalam dapar pH 4,39 dan 5,2 didapatkan hasil pKa observasi adalah $4,37 \pm 0,07$ dan $5,24 \pm 0,07$. Hasil nilai pKa tersebut mendekati pKa yang terdapat pada USP XXXII (2009) yaitu 4,39 dan 5,2. Profil pH-kelarutan menunjukkan terjadinya ionisasi yaitu $pK_{a1} = 5,2$ dan $pK_{a2} = 4,39$, ini menunjukkan bahwa ibuprofen memiliki dua gugus fungsi yang dapat terionisasi, yaitu gugus hidroksi dan gugus karbosisil.

Hasil Pengujian dan Optimasi Kompleks Ibuprofen dengan β -siklodekstrin secara Spektrofotometri Inframerah

Pengujian interaksi analisis spektrofotometri IR kompleks ibuprofen dengan β -siklodekstrin melalui proses pelarutan

Pada kompleks tersebut juga terdapat transmisi lemah di dekat bilangan gelombang 1650 cm^{-1} yaitu pada transmisi 9,78% pada bilangan gelombang 1698 cm^{-1} yang menunjukkan adanya ikatan rangkap $\text{C}=\text{C}$ (cincin aromatik), dan tidak terdapat gugus $\text{C}=\text{O}$ (karbonil) pada transmisi kompleks tersebut, tetapi terdapat transmisi baru dengan transmisi 12,77% pada bilangan gelombang 1908 cm^{-1} dan 9,785 pada bilangan gelombang 1698 cm^{-1} . Hilangnya puncak gugus $\text{C}=\text{O}$ dari ibuprofen pada bilangan gelombang 1721 cm^{-1} menunjukkan senyawa baru sebagai

hasil kompleksasi antara ibuprofen dengan β -siklodekstrin. Komposisi kompleks terbaik berdasarkan metode *simplex lattice design* ibuprofen 120 dan β -siklodekstrin 180.

Kesimpulan

pKa ibuprofen berdasarkan penelitian ini adalah $4,37 \pm 0,07$ dan $5,24 \pm 0,07$. Kompleks ibuprofen dengan β -siklodekstrin yang terbentuk dievaluasi secara spektrofotometri inframerah menunjukkan hilangnya puncak gugus $\text{C}=\text{O}$ dari ibuprofen pada bilangan gelombang 1721 cm^{-1} dan bilangan gelombang 1908 cm^{-1} . Komposisi kompleks terbaik belum dapat ditentukan menggunakan metode *simplex lattice design*. Peningkatan kelarutan ibuprofen dikompleks dengan β -siklodekstrin adalah 2,30 kali $\pm 0,12$ pada pH 2,39; 1,30 kali $\pm 0,16$ pada pH 6,39; 1,74 kali $\pm 0,06$ pada pH 3,2 dan 0,99 kali $\pm 0,02$ pada pH 7,2. Komposisi kelarutan optimum secara teoritis berdasarkan metode *factorial design* pada pH 2,39 dan 6,39 adalah pada pH 2,39, suhu 30°C , ibuprofen 100 mg, dan β -siklodekstrin 200 mg, sedangkan pada pH 3,2 dan 7,2 adalah pada pH 3,20, suhu 45°C , ibuprofen 100 mg, dan β -siklodekstrin 200 mg.

Daftar Pustaka

- Amidon, G.L., Lennernas, H., Shah, V.P., Crison, J.R., 1995, A Theoretical Basic for a Biopharmaceutical Drug Classification: Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability, *Pharm. Res.*, 12: 413-420.
- USP XXXII. 2009. USP 32: United States Pharmacopeia. Rocville: United States Pharmacopeial Convention. 1209-1210.
- Shargel, L., Yu, A., dan Wu-Pong, S., 2005. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, Five Edition. New York: Mc.Graw Hill Professional. 377.