

Optimasi formula tablet lepas lambat ibuprofen secara *simplex lattice design* dengan campuran carrageenan, kalsium sulfat, dan PVP-K30

Formula optimization of sustained-release ibuprofen tablet using simplex lattice design with mixture of caragenan, calsium sulphate, and PVP-K30

Wuryanto Hadinugroho^{1*)} dan Achmad Fudholi²

¹ Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

² Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

Abstrak

Ibuprofen merupakan salah satu obat anti inflamasi non steroid (AINS) derivat asam propionat, yang sering digunakan untuk pengobatan rematik. Pemakaian berulang kali biasanya membuat pasien kurang nyaman, untuk mengatasinya dikembangkan rancangan bentuk sediaan lepas lambat tablet ibuprofen. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh formula optimum tablet lepas lambat ibuprofen dengan kekerasan (4-8 kgf), kerapuhan (< 1 %), dan kecepatan pelepasan (0,7 - 0,9 mg/menit) menggunakan campuran carrageenan, kalsium sulfat, dan PVP-K30. Pada formula tablet lepas lambat ibuprofen dengan dosis ibuprofen 400 mg dan berat tablet 600 mg menggunakan campuran carrageenan, kalsium sulfat, dan PVP-K30 dengan berat total campuran 12 mg. Proporsi tersebut dioptimasi secara *simplex lattice design* model *special cubic*. Ada tujuh formula dalam design ini (tiga formula 100% masing-masing komponen, tiga formula 50%:50% campuran dua komponen dan satu formula 33,33% campuran tiga komponen) untuk mendapatkan koefisien persamaan $Y = a(A)+b(B)+c(C)+ab(A)(B)+ac(A)(C)+bc(B)(C) +abc(A)(B)(C)$. Berdasarkan masing-masing persamaan parameter optimasi diperoleh *contour plot* dan digabungkan menjadi *superimposed contour plot*, sehingga dapat dipilih formula optimum. Berdasarkan *superimposed contour plot* dapat diprediksi bahwa campuran carrageenan : kalsium sulfat : PVP-K30 dengan perbandingan 0,347 : 0,233 : 0,420 menghasilkan formula tablet lepas lambat ibuprofen optimum dengan kekerasan 5,71; kerapuhan 0,28; dan 0,79. Selain itu, bahwa kalsium sulfat merupakan faktor yang paling dominan meningkatkan kekerasan, carrageenan merupakan faktor yang paling dominan meningkatkan kerapuhan, dan PVP-K30 merupakan faktor paling dominan meningkatkan kecepatan pelepasan ibuprofen. Selain itu, interaksi kalsium sulfat dan PVP-K30 merupakan faktor paling dominan meningkatkan kekerasan, interaksi carrageenan - kalsium sulfat - PVP-K30 merupakan faktor paling dominan meningkatkan kerapuhan dan kecepatan pelepasan ibuprofen.

Kata kunci: carrageenan, kalsium sulfat, PVP-K30, ibuprofen

Abstract

Ibuprofen is one of non steroid anti inflammatory drug (NSAID), derivated propionic acid often use rheumatoid therapy. Frequented using can make unpleasant of patient, solution for this problem by sustained release ibuprofen tablet design. This experiment aim is find out the optimized formula of sustained release ibuprofen tablet with hardness of ≥ 4 kgf, brittleness of ≤ 1 %, and 0.7-0.9 mg/minutes ibuprofen rate out by using mixture of carrageenan, calcium

sulphate and PVP-K30. This formula use ibuprofen as 400 mg, the mixture of carrageenan, calcium sulphate and PVP-K30 as 12 mg, so tablet total weight is 600 mg, the mixture total weight is. The proportion was optimized by using simplex lattice design special cubic model. There are seven formula in this design (each three formula consist of 100 %, three formula consists of two as 50 % : 50 % and last formula mixture three component as 33.33 % of each) to get coefficient of equation $Y = a(A)+b(B)+c(C)+ab(A)(B)+ac(A)(C)+bc(B)(C)+abc(A)(B)(C)$. Based of each optimized parameter equation is got contour plot and combined to superimposed contour plot, so the optimized formula can be found. Based of superimposed contour plot is mixture carrageenan:calcium sulphate:PVP-K30 comperation of optimized formula sustained release ibuprofen tablet are 0.347 : 0.233 : 0.420 to find out the optimized formula of sustained release ibuprofen tablet with the hardness as 5.71; brittleness as 0.28; and ibuprofen rate out as 0.79. The most dominant increase factor on hardness is calcium sulphate, on brittleness is carrageenan and on ibuprofen rate out is PVP-K30. About interaction, the most hardness is calcium sulphate-PVP-K30, the most brittleness and ibuprofen rate out is carrageenan-calcium sulphate-PVP-K30.

Key words: carrageenan, calcium sulphate, PVP-K30, ibuprofen.

Pendahuluan

Ibuprofen merupakan salah satu obat yang sering digunakan untuk pengobatan rematik. Pemakaian ibuprofen secara oral diabsorpsi secara cepat melalui usus, konsentrasi puncak plasma sekitar 1-2 jam, terikat protein plasma 90-99%, lebih dari 90% ekskresinya pada urin, waktu paruh sekitar 2 jam dan eliminasi yang relatif cepat (Tjay and Rahardja, 2002; Udem and Lichtenstein, 2001).

Pemakaian berulang kali membuat pasien kurang nyaman sehingga memungkinkan terjadinya kegagalan dan kekurangefektifan pengobatan, karena kelalaian pasien mengkonsumsi obat, maka dikembangkan rancangan sediaan lepas lambat

Carrageenan mempunyai kemampuan membentuk gel dengan penambahan kation seperti K^+ atau Ca^{2+} , sehingga akan terbentuk agregat yang lebih rapat dengan cara pembentukan *crosslinking* antar rantai polimer, yang kemudian dapat meningkatkan kekuatan gel dan memperlambat pelepasan obat (Anonim, 2006).

Mengingat ibuprofen memiliki kelarutan rendah, maka perlu usaha untuk memperbaiki kelarutan ibuprofen. *Polyvinylpyrrolidone-K30* (PVP-K30) sebagai *solubilizing agent* sekaligus *binder*, mempunyai kelarutan baik dalam air maupun etanol.

Untuk mendapatkan hasil formula optimum, maka dilakukan optimasi proporsi campuran carrageenan, kalsium sulfat, dan

PVP-K30 sebagai komponen formula tablet lepas lambat ibuprofen dengan menggunakan metode *simplex lattice design*.

Metodologi

Bahan dan alat

Ibuprofen (Shasun Chemicals and Drugs Ltd), Carrageenan (Degussa Texturant Systems), kalsium sulfat p.a (Merck), PVP-K30 (China Jiangsu Medicines & Health Chemica), laktosa (DMV ternational), talk (Sunplan development Ltd), natrium hidroksida p.a. (PT. Sigma Aldrich), kalium dihidrogen fosfat p.a. (PT. Sigma Aldrich).

Flowability & angle tester (Erweka), mesin cetak tablet *single punch* (Korsch), *hardness tester*, *abration tester* (Erweka), *dissolution tester* (Erweka), spektrofotometer *uv-vis* (Genesis 10), *seaving oven*, *stopwatch*, dan *glass ware*

Jalannya Penelitian

Formula dengan model *simplex lattice design* menggunakan perbandingan carrageenan (A), kalsium sulfat (B), dan PVP-K30 (C) (Tabel I).

Pembuatan tablet lepas lambat ibuprofen

Metode yang digunakan adalah granulasi basah. PVP-K30 dilarutkan dengan aquades, carrageenan dan kalsium sulfat dicampur sampai homogen, ditambahkan ibuprofen dan laktosa. Larutan PVP-K30 dituang ke dalam campuran sedikit demi sedikit sampai diperoleh massa granul, kemudian diayak dengan *mesh* 16 sampai diperoleh granul basah. dikeringkan dalam lemari pengering pada suhu 50°C sampai didapat kelembab granul 2-5%. Granul kering diayak *mesh* 20, ditambahkan talk sampai homogen. Uji sifat alir dan sudut diam.

Tabel I. Komposisi formula tablet lepas lambat ibuprofen (n=5)

	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F2	
Ibuprofen	400	400	400	400	400	400	400	Zat aktif	Ibuprofen
Caragenan	12	0	0	6	6	0	4	Matrik	Caragenan
Kalsium Sulfat	0	12	0	6	0	6	4	Donor ion	Kalsium Sulfat
PVP-K30	0	0	12	0	6	6	4	Binder	PVP-K30
Talk	24	24	24	24	24	24	24	Lubricant	Talk
Laktosa	ad	ad	ad	ad	ad	ad	ad	Pengisi	Laktosa
	600	600	600	600	600	600	600		
Ibuprofen	400	400	400	400	400	400	400	Zat aktif	Ibuprofen

Tabel II. Kekerasan tablet ibuprofen

Formula	Rata-rata kekerasan tablet (kgf)
1	6,6 ± 0,07
2	7,5 ± 0,13
3	4,7 ± 0,20
4	8,3 ± 0,07
5	4,3 ± 0,10
6	6,3 ± 0,12
7	6,5 ± 0,10

Granul dicetak mesin *single punch* menjadi tablet 600 mg.

Hasil dan Pembahasan

Kekerasan tablet

Berdasarkan data kekerasan tabel II menghasilkan persamaan terkait polinomial sebagai berikut :

$$Y = 6,6(A) + 7,5(B) + 4,7(C) + 5(A)(B) - 5,4(A)(C) + 2(B)(C) - 3,4(A)(B)(C)$$

Keterangan :

Y = kekerasan tablet ibuprofen (kgf)

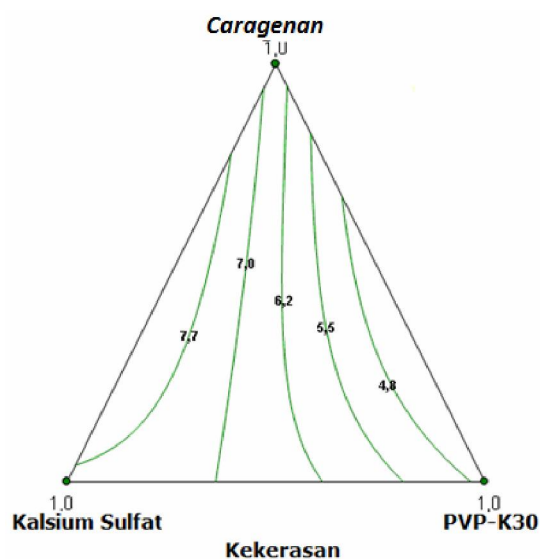
A = proporsi komponen carrageenan (bagian)

B = proporsi komponen kalsium sulfat (bagian)

C = proporsi komponen PVP-K30 (bagian)

Berdasarkan persamaan polinomial kekerasan, kalsium sulfat merupakan komponen yang paling dominan (7,5) mempengaruhi kekerasan karena granul yang terbentuk tersusun dari partikel-partikel kalsium sulfat yang saling mengisi, sehingga ketika mendapatkan tekanan akan mudah mampat dan menghasilkan kekerasan tinggi. Menurut pendekatan persyaratan tablet konvensional

yang baik variasi nilai kekerasan tablet adalah 4-8 kgf (Parrott, 1971). Berdasarkan gambar 1 maka hampir seluruh bagian diagram *contour plot* memenuhi syarat kekerasan tablet.

Gambar 1. *Contour plot* kekerasan (kgf).

Tabel III. Kerapuhan tablet ibuprofen

Formula	Rata-rata kerapuhan tablet (%) (n=5)
1	0,5 ± 0,05
2	0,4 ± 0,04
3	0,2 ± 0,02
4	0,3 ± 0,06
5	0,2 ± 0,04
6	0,2 ± 0,02
7	0,3 ± 0,02

Tabel IV. Parameter disolusi tablet lepas lambat ibuprofen

Formula	Orde 0		Orde 1		Higuchi	Kinetika pelepasan	Mekanisme pelepasan
	k (mg/menit)	r	r	r			
F1	0,831	0,9724	0,9936	0,9953		Orde 1	Difusi
F2	0,842	0,9862	0,9848	0,9952		Orde 0/orde 1	Difusi
F3	0,946	0,9624	0,9761	0,9959		Orde 1	Difusi
F4	0,861	0,9808	0,9796	0,9977		Orde 0/orde 1	Difusi
F5	0,239	0,2482		0,4235		-	
F6	1,004	0,9624	0,9554	0,9880		Orde 0	Difusi
F7	0,931	0,9682	0,9710	0,9972		Orde 1	Difusi

Kerapuhan tablet

Berdasarkan persamaan polinomial kerapuhan carrageenan merupakan komponen yang paling dominan meningkatkan kerapuhan (0,5) karena carrageenan merupakan bahan yang mudah mengalami *elastic* (Picker, 1999_b), sehingga ketika granul diberi tekanan awalnya akan menjadi mampat dan pori-pori granul menjadi sempit, tetapi granul akan kembali melebar ketika tekanan hilang sehingga tablet yang terbentuk akan menjadi relatif rapuh. Selain itu interaksi ketiga komponen (3,1) juga memberikan pengaruh terhadap kerapuhan tablet.

Menurut Banker and erson (1994) persen kerapuhan tablet yang memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 1%, berdasarkan gambar 2 menunjukkan bahwa seluruh bagian diagram *contour plot* memenuhi syarat kerapuhan tablet.

Kecepatan Pelepasan Tablet

Berdasarkan data pada tabel IV menghasilkan persamaan polinomial kecepatan pelepasan sebagai berikut:

$$Y = 0,8(A) + 0,8(B) + 0,9(C) + 0,4(A)(B) - 2,6(A)(C) + 0,6(B)(C) + 6,9(A)(B)(C)$$

Keterangan :

Y = kecepatan pelepasan ibuprofen (mg/menit)

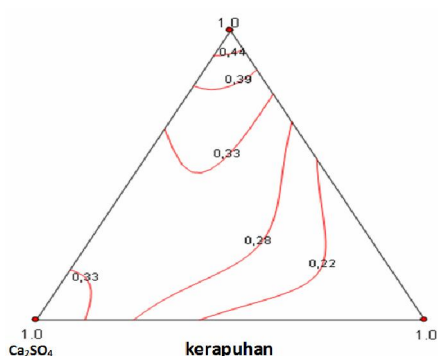
A = proporsi komponen carrageenan (bagian)

B = proporsi komponen kalsium sulfat (bagian)

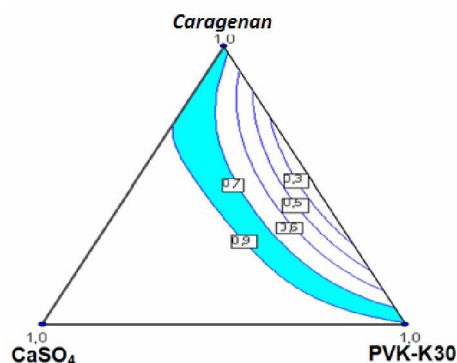
C = proporsi komponen PVP-K30 (bagian)

Berdasarkan persamaan polinomial kecepatan pelepasan PVP-K30 merupakan komponen yang paling dominan meningkatkan kecepatan pelepasan (0,9), karena kemampuannya sebagai *solubilizer* dapat mempercepat pembasahan dan pelarutan ibuprofen oleh pelarut sehingga akan mempercepat pelepasannya ibuprofen.

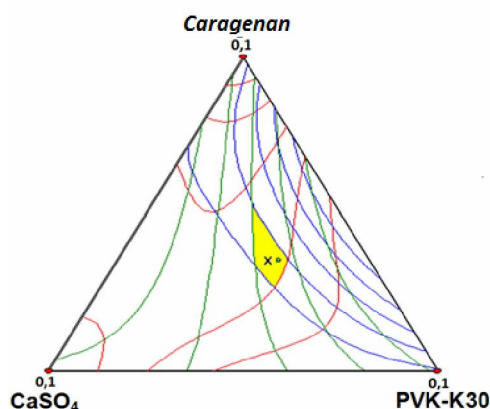
Berdasarkan gambar 3 menunjukkan kecepatan pelepasan ibuprofen yang dapat digunakan untuk sediaan lepas lambat adalah 0,83-1,00. Berdasarkan pertimbangan tersebut, kecepatan pelepasan ibuprofen yang diharapkan adalah 0,7-0,9 mg/menit pada daerah yang berwarna.



Gambar 2. Contour plot kerapuhan.



Gambar 3. Contour plot kecepatan pelepasan ibuprofen (mg/menit).



Gambar 4. Superimposed Contour Plot

Keterangan : Kekerasan (kgf) = 5,50 - 6,20; Kerapuhan (%) = 0,28 - 0,33; k (mg/menit) = 0,70-0,90

Penentuan formula optimum tablet

Berdasarkan *superimposed contour plot* pada gambar 4 ditentukan daerah optimum dan ditentukan satu titik untuk formula optimum yaitu titik x.dengan proposi carrageenan (0,347 bagian), kalsium sulfat (0,233 bagian), dan PVP-K30 (0,420 bagian), sehingga diperoleh formula satu tabletnya

R/Ibuprofen	400,00 mg
Carrageenan	4,16 mg
Kalsium Sulfat	2,80 mg
PVP-K	305,06 mg
Talk	24,00 mg
Laktosa	164,00 mg

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian ditentukan formula terpilih yaitu *carrageenan* : kalsium sulfat

: PVP-K30 dengan perbandingan 0,347 : 0,233 : 0,420 menghasilkan formula tablet lepas lambat ibuprofen optimum dengan prediksi kekerasan 5,71 kgf; kerapuhan 0,28%; dan kecepatan pelepasan ibuprofen 0,79 mg/menit

Kalsium sulfat merupakan faktor dominan meningkatkan kekerasan, carrageenan merupakan faktor dominan meningkatkan kerapuhan dan PVP-K30 merupakan faktor dominan meningkatkan kecepatan pelepasan ibuprofen. Interaksi kalsium sulfat dan PVP-K30 merupakan faktor dominan meningkatkan kekerasan, interaksi carrageenan - kalsium sulfat -PVP-K30 merupakan faktor dominan meningkatkan kerapuhan dan kecepatan pelepasan ibuprofen.

Daftar Pustaka

- Anonim, 2006, *The Merck Index an Encyclopedia Chemicals, Drugs, and Biological*, XIV, pp. 1321, Merck & Co., Inc., Whitehouse station, New York.
- Banker, G.S. and Anderson, N.R., 1986. Tablets dalam Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L. (Eds), *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd edition, pp. 293-317, Lea and Febiger, Philadelphia.
- Parrott, E.L., 1971, *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, 3rd edition, pp. 17-31; 80-86, Burgess Publissing Company, Mineapolis.
- Picker, K.M., 1999.a, Matriks Tablet of Carrageenans II.Release Behavior and Effect of Added Cations, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 25, 339-346.
- Tjay, T.H. dan Rahardja, K., 2002, *Obat-obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek Samping*, hal. 303-305, Alex Media Komputindo (Kelompok Gramedia), Jakarta.
- Udem, B.J. and Lichtenstein, L.H., 2001, Drugs used in the treatment of asthma dalam Hardman, J.G., Limbird, L.E. (Eds.): *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th edition., pp. 743-746, McGraw-Hill, New York.

*)Korespondensi: Wuryanto Hadinugroho
Fakultas Farmasi Universitas Katolik
Widya Mandala Surabaya
Email: mfi@ Ugm.ac.id