

# Pengembangan formula tablet hancur cepat dari kompleks inklusi ketoprofen dalam beta siklodekstrin

## Development of fast disintegrating tablet formula of ketoprofen- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes

Heni Rachmawati<sup>\*)</sup>, Estherina Juliana Marbun dan Jessie S.Pamudji

Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung Jalan Ganesha 10 Bandung 40132

---

### Abstrak

Ketoprofen adalah analgesik non steroid yang biasa digunakan untuk terapi *rheumatoid arthritis*. Akan tetapi, rasanya yang kurang menyenangkan merupakan masalah dalam pengembangan formulanya untuk sediaan oral. Oleh karena itu pada penelitian ini dikembangkan teknik untuk menutupi rasa tersebut. Selanjutnya, agar efek farmakologinya cepat terjadi, dilakukan pengembangan formula tablet hancur cepat. Penutupan rasa dilakukan melalui pembentukan kompleks inklusi dengan beta siklodekstrin. Diteliti variasi rasio beta siklodekstrin dengan ketoprofen. Pengembangan formula tablet dilakukan dengan kempa langsung dengan memvariasikan jumlah laktosa dan manitol sebagai pengisi dan variasi antara pengisi dengan ketoprofen-siklodekstrin (KS) untuk mendapatkan mutu tablet yang baik dengan rasa menyenangkan. Terhadap formula tablet terbaik yang diperoleh, dilakukan evaluasi umum untuk sediaan tablet sesuai Farmakope dan evaluasi khusus sediaan tablet hancur cepat. Perbandingan ketoprofen:beta siklodekstrin (2:3) menghasilkan kompleks paling bagus dengan kadar ketoprofen dalam kompleks 40,32%. Tablet hancur cepat yang paling baik ditunjukkan oleh formula:KS yang setara dengan dosis 50 mg ketoprofen sebagai bahan aktif, dan pengisi manitol:laktosa (1:1). Kompleks yang terbentuk dengan perbandingan ketoprofen:siklodekstrin (2:3) efektif menutupi rasa pahit dan "after taste" ketoprofen. Tablet hancur cepat ketoprofen termodifikasi secara inklusi memenuhi persyaratan standar sediaan tablet ketoprofen dengan penerimaan yang lebih baik.

**Kata kunci:** ketoprofen, kompleks inklusi, tablet hancur cepat, siklodekstrin

### Abstract

Ketoprofen is one of non steroidal anti inflammatory drugs (NSAID) used for rheumatoid arthritis. However, unpleasant taste of ketoprofen leads to difficulty in the formulation, in particular for oral route. Therefore, in present study, a technique to mask the unacceptable taste of ketoprofen was developed. Then, a fast disintegrating tablet on this inclusion complex was established for rapid release and faster analgesic effect of ketoprofen. Taste masking was prepared by complex inclusion with  $\beta$ -cyclodextrin. The ratio of ketoprofen and  $\beta$ -cyclodextrin was varied. The fast disintegrating tablet was formulated with direct compression using various ratios of mannitol and lactose as tablet diluent, the main factor influencing the successful of fast disintegrating tablet. Evaluation of final product was performed according to compendial standard and specific requirements for fast disintegrating tablet. The best ratio from ketoprofen and  $\beta$ -cyclodextrin was 2:3 with concentration of ketoprofen in inclusion complex was 40.32%. The tablet met standard requirement was resulted with the composition of ketoprofen-cyclodextrin equivalent to 50 mg of pure ketoprofen and mannitol and lactose (ratio 1:1) as tablet diluent. Fast disintegrating tablet

of modified ketoprofen in inclusion complex was fulfilled standard specification for ketoprofen tablet with better acceptance.

**Key words:** ketoprofen, inclusion complex, fast disintegrating tablet, beta cyclodextrin.

## Pendahuluan

Ketoprofen atau nama kimianya (*RS*)-2-(3-benzoylphenyl)-propionic acid merupakan salah satu asam propionat dari kelompok anti inflamasi non steroid dengan efek analgesik dan antipiretik. Aksinya diperoleh melalui penghambatan produksi prostaglandin (Kantor, *et al.*, 1986).

Bentuk sediaan oral dari ketoprofen diindikasikan untuk terapi nyeri akibat inflamasi terkait dengan artritis atau nyeri akibat sakit gigi yang parah yang menyebabkan inflamasi pada bagian gusi. Secara komersial, ketoprofen ada dalam bentuk sediaan tablet konvensional. Penggunaan tablet konvensional sudah tentu tidak dapat digunakan untuk golongan pasien tertentu seperti anak-anak dan orang tua yang mempunyai kesulitan menelan. Salah satu strategi untuk mengatasi masalah tersebut adalah melalui pengembangan bentuk sediaan padat yang ditujukan untuk digunakan dalam rongga mulut seperti bentuk film atau tablet hancur cepat. Penghantaran obat dalam rongga mulut dimaksudkan agar senyawa aktif dilepaskan dan diabsorpsi ke dalam tubuh melalui rongga mulut. Akan tetapi untuk beberapa senyawa aktif yang memberikan barrier untuk pengembangan sediaan ini, seperti ketoprofen, merupakan tantangan yang tidak mudah diatasi. Salah satu kekurangan ketoprofen yang menyulitkan pengembangan sediaan solid untuk lepas di rongga mulut antara lain rasanya yang kurang menyenangkan. Selain itu, ketoprofen juga menimbulkan iritasi pada mukosa kerongkongan. Oleh karena itu, pada pengembangan sediaan rongga mulut harus memperhatikan teknik tertentu yang dapat mengurangi sensasi rasa yang tidak baik.

Ada banyak cara yang dapat digunakan, baik secara kimia maupun fisika, yang bertujuan mencegah terjadinya interaksi langsung antara suatu obat yang mempunyai rasa tidak menyenangkan dengan sensor rasa dalam rongga mulut. Cara yang paling sederhana adalah dengan menggunakan zat peningkat rasa. Akan tetapi, cara ini tidak dapat digunakan

untuk senyawa yang sangat pahit seperti ketoprofen.

Berbagai cara yang lebih kompleks telah banyak diterapkan untuk menutupi rasa tidak enak dari suatu obat, misalnya penyalutan menggunakan polimer, kompleks inklusi dengan siklodekstrin, resin penukar ion, penurunan kelarutan obat, pengembangan liposom dan emulsi ganda, mikroenkapsulasi, dispersi padat, modifikasi pH dan penggunaan supresan dan atau potensiator (Ayenew, *et al.*, 2009). Pada cara kompleksasi dengan siklodekstrin, beberapa teknik telah dilaporkan: *co-grinding*, *knending*, dispersi padat, penguapan pelarut, kopersipitasi, dan semprot kering atau beku (Challa, *et al.*, 2005). Efektivitas metoda yang digunakan sangat dipengaruhi oleh karakteristik obat dan siklodekstrin.

Pada penelitian ini, dikembangkan teknik kompleks inklusi dengan siklodekstrin untuk menekan rasa pahit dari ketoprofen. Siklodekstrin merupakan suatu senyawa yang mempunyai gugus lipofilik pada bagian dalam rongga dan gugus hidrofilik pada permukaan luarnya. Struktur ini memungkinkan siklodekstrin berinteraksi dengan berbagai molekul membentuk kompleks inklusi secara non kovalen (Challa, *et al.*, 2005). Di antara golongan siklodekstrin,  $\beta$ -siklodekstrin paling banyak digunakan pada pengembangan formula dan sistem penghantaran obat.

Keunggulan dari  $\beta$ -siklodekstrin tersebut memberikan alasan penggunaan senyawa ini untuk menginkorporasikan ketoprofen pada bagian rongga siklodekstrin. Selain diharapkan dapat menutupi rasa pahit dari ketoprofen,  $\beta$ -siklodekstrin juga diharapkan berperan meningkatkan kelarutan ketoprofen. Selanjutnya dilakukan pengembangan sediaan tablet dari ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin untuk tujuan penggunaan di rongga mulut. Oleh karena rasa dan waktu hancur merupakan persyaratan utama yang harus dipenuhi untuk sediaan tablet hancur cepat (*fast disintegrating tablet*), maka dalam proses pengembangannya dilakukan kajian pengisi yang paling optimal untuk

menghasilkan tablet hancur cepat ketoprofen yang memenuhi persyaratan mutu.

## Metodologi

### Bahan

Bahan-bahan yang digunakan pada percobaan ini adalah Ketoprofen (Micronized, Meprofarm),  $\beta$ -siklodekstrin (Kleptose<sup>®</sup>, PT. Signa Husada), Ac-Di-Sol<sup>®</sup> (PT Kimia Farma, Bandung), L-HPC (PT Lawshim, Jakarta), PVP K-25 (PT Kimia Farma, Bandung), manitol (PT Bratachem, Bandung), laktosa mesh #200 (PT Kimia Farma, Bandung), glisirisin (PT Combiphar), mentol (PT Bratachem, Bandung), magnesium stearat (PT Kimia Farma, Bandung), talk (PT Kimia Farma, Bandung), aquades dan etanol teknis 96% (PT Bratachem, Bandung). Semua bahan yang digunakan mempunyai kualitas untuk penggunaan farmasi (pharmaceutical grade) dan analisis (proanalisa).

### Alat

Alat-alat yang digunakan pada percobaan ini adalah *stirrer*, vakum, oven, alat penetapan kadar lembab, *turbula mixer*, alat penetapan kecepatan aliran, alat pengukur bobot jenis nyata dan bobot jenis mampat, mesin pencetak tablet *single punch*, jangka sorong, alat penetapan kekerasan tablet, alat penetapan friabilitas dan friksibilitas, alat uji disolusi tipe dayung, alat uji waktu hancur, spektrofotometer UV, timbangan analitik, cawan petri dan peralatan gelas yang biasa digunakan di laboratorium.

### Uji tanggap rasa

Penutupan rasa ketoprofen dilakukan dengan teknik kompleks inklusi dalam  $\beta$ -siklodekstrin melalui metode ko-presipitasi. Diteliti pengaruh perbandingan ketoprofen:  $\beta$ -siklodekstrin untuk mendapatkan penutupan rasa yang optimal, yaitu 1:1, 1:2 dan 2:3. Ketoprofen dan  $\beta$ -siklodekstrin masing-masing dilarutkan dalam etanol dan air berturut-turut, kemudian dicampurkan dengan pengadukan konstan berkecepatan 500 ppm selama 15 menit. Campuran ini didiamkan pada suhu kamar hingga diperoleh endapan. Waktu penyimpanan dioptimasi untuk memperoleh rendemen terbanyak. Kompleks disaring dengan corong Buchner dengan kondisi vakum lalu dikeringkan dengan oven bersuhu 60°C. Setelah kering, kompleks diayak dengan ayakan no.20.

### Evaluasi inklusi kompleks

Evaluasi dilakukan meliputi rasa pada sukarelawan sehat, kualitatif untuk menentukan perubahan fisik/kimia setelah pembentukan kompleks, serta kuantitatif untuk menentukan kadar ketoprofen dalam kompleks. Perbandingan keto-

profen: $\beta$ -siklodekstrin yang dipilih kemudian dibuat kembali dengan jumlah meningkat sebanyak tiga kali untuk uji keberulangan. Kompleks yang terbentuk dievaluasi secara kualitatif dan kuantitatif terhadap ketoprofen dalam kompleks dengan metode spektrofotometri UV/Vis.

### Pengembangan formula tablet hancur cepat ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin

Tablet hancur cepat dibuat dengan metode kempa langsung, dimana pengisi digranulasi terlebih dahulu untuk meningkatkan sifat alir. Eksiipien utama yang diteliti pada pengembangan ini adalah pengisi, yang bertujuan untuk mendapatkan karakteristik masa cetak yang baik dan rasa yang lebih menyenangkan. Manitol dan laktosa dipilih dengan berbagai perbandingan sebagai pengisi atas dasar rasa dan sifat kompresibilitasnya. Untuk meningkatkan sifat alirnya, manitol dibuat menjadi granul dengan metode granulasi basah dengan pengikat PVP 3%. Laktosa yang digunakan tersedia dalam bentuk granul dengan ukuran mesh # 200. Perbandingan jumlah manitol dan laktosa dioptimasi untuk memperoleh karakteristik tablet yang baik.

Tablet dibuat dengan mencampurkan sejumlah kompleks yang setara dengan dosis 50 mg ketoprofen, pengisi, dan bahan tambahan lain seperti glisirisin, mentol, penghancur, dan pengikat.

### Evaluasi tablet hancur cepat ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin

Evaluasi tablet dilakukan mengacu pada persyaratan umum tablet dan evaluasi khusus tablet hancur cepat. Evaluasi khusus tablet hancur cepat meliputi uji waktu hancur, dan uji tanggap rasa.

### Uji disolusi tablet hancur cepat ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin

Uji disolusi dilakukan terhadap sediaan tablet ketoprofen (Anonoim, 1995) menggunakan alat disolusi tipe 2, pada suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , kecepatan putaran 50 ppm, dalam medium HCl pH 1,2. Cuplikan diambil setelah 10, 20, 30, 40, 50, 60 dan 90 menit masing-masing sebanyak 10 mL dan segera diganti dengan 10 mL media disolusi dengan suhu yang sama. Cuplikan diukur serapannya secara spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Sebagai blanko, digunakan tablet plasebo yang dibuat dengan komposisi yang sama tetapi tidak mengandung kompleks ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin.

### Evaluasi khusus tablet disintegrasi cepat Waktu hancur

Uji waktu hancur dilakukan secara *in vitro* dan pada subyek manusia. Uji *in vitro* dilakukan dengan menggunakan 2 mL air suling dalam tabung reaksi, terhadap 6 tablet (Qalaji, *et al.*, 2006). Waktu yang

diperlukan hingga tablet hancur seluruhnya dicatat. Uji waktu hancur pada subyek dilakukan dengan menempatkan tablet di atas lidah sukarelawan sehat (n=12) dan dibiarkan (tanpa digigit maupun dikunyah) sampai tablet hancur. Waktu hingga tablet hancur seluruhnya dalam rongga mulut dicatat.

#### Uji Tanggap rasa

Evaluasi tanggap rasa dilakukan pada sukarelawan sehat (n = 12) yang memiliki indera pengecap normal. Uji tanggap rasa dilakukan dengan meletakkan tablet di atas lidah tanpa dikunyah maupun ditambahkan air minum.

### Hasil dan Pembahasan

Metode yang digunakan untuk membentuk kompleks antara ketoprofen dengan  $\beta$ -siklodekstrin adalah metode ko-presipitasi. Karena perbedaan kelarutan pada kedua jenis pelarut yang digunakan, keduanya akan mengendap bersama-sama pada saat dicampurkan dan ketoprofen akan terinklusi ke dalam  $\beta$ -siklodekstrin secara spontan. Pembentukan endapan terbanyak ( $\pm 70\%$ ) terjadi setelah penyimpanan selama 2 hari. Hasil evaluasi panel rasa pada berbagai perbandingan ketoprofen: $\beta$ -siklodekstrin ditunjukkan pada tabel I.

Tabel I. Hasil penilaian sukarelawan terhadap rasa dari kompleks ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin.

Nama bahan	Rasa
Ketoprofen	--
Beta Siklodekstrin	++
F1, Keto: $\beta$ -siklodekstrin (1:1)	-
F2, Keto: $\beta$ -siklodekstrin (2:3)	+
F3, Keto: $\beta$ -siklodekstrin (1:2)	+

Keterangan :

- = sangat pahit
- = pahit
- + = tidak berasa pahit
- ++ = manis

Dari hasil percobaan tersebut, dipilih formula F2, yaitu jumlah ketoprofen terbanyak dalam campuran yang memberikan rasa terbaik. Selain itu juga mempertimbangkan kompresibilitas  $\beta$ -siklodekstrin yang kurang baik, sehingga penggunaannya harus diminimalkan. Mekanisme penutupan rasa oleh siklodekstrin dapat diuraikan melalui kemampuan siklodekstrin menjerat ketoprofen

dalam bagiaannya hidrofobnya sehingga mencegah interaksi ketoprofen dengan sensor rasa (Ayenew, *et al.*, 2009).

Evaluasi kualitatif terhadap ketoprofen dalam kompleks menggunakan spektrofotometri UV/Vis menunjukkan sebuah spektrum dengan panjang gelombang maksimum 255 nm, sesuai dengan larutan ketoprofen murni (data tidak dicantumkan). Hal ini menunjukkan bahwa kompleks inklusi ketoprofen dalam  $\beta$ -siklodekstrin tidak mengubah karakteristik fisik dari ketoprofen.

Dari uji kuantitatif, diperoleh persentase ketoprofen dalam kompleks 40,4%.

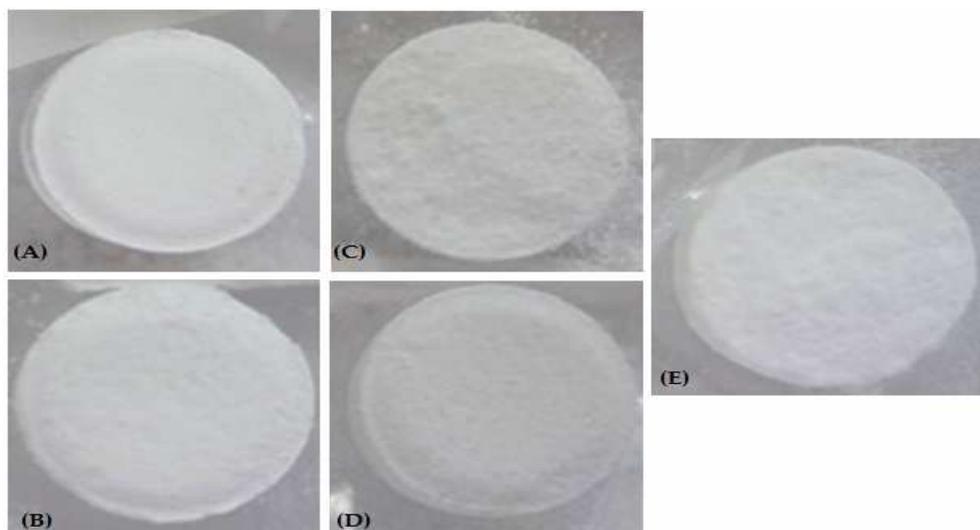
#### Tabletasi kompleks inklusi ketoprofen dalam $\beta$ -siklodekstrin

Kempa langsung dipilih sebagai metode pembuatan tablet dengan alasan utama untuk mencegah kemungkinan pemisahan kembali ketoprofen dari kompleksnya selama proses pentabletan. Terutama pemaparan kompleks inklusi terhadap suhu sebaiknya dihindarkan. Perubahan suhu dapat mempengaruhi kompleksasi ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin. Peningkatan suhu akan menurunkan konstanta stabilitas kompleks ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin yang selanjutnya akan menurunkan gaya ikatan kompleks (Challa, *et al.*, 2005)

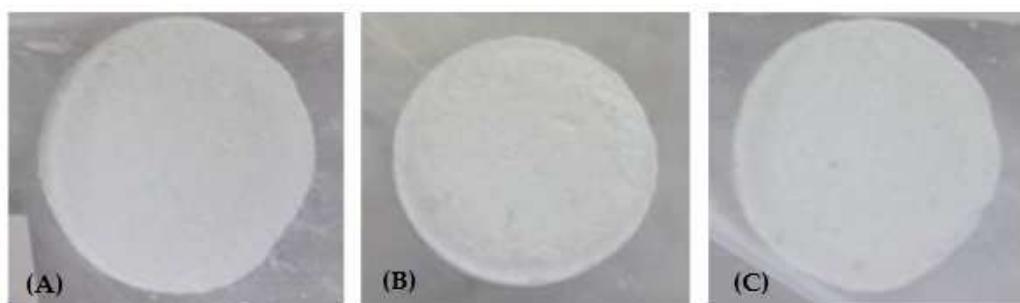
Persyaratan utama untuk proses kempa langsung adalah masa cetak harus mempunyai aliran dan kompresibilitas serbuk yang baik. Pada formula yang diteliti, pengisi berperan menentukan kedua sifat tersebut karena jumlahnya dominan ( $\pm 65\%$  dari bobot tablet). Dengan memperhatikan persyaratan rasa pada tablet hancur cepat, maka pengisi yang digunakan adalah yang memiliki rasa menyenangkan dengan sensasi di mulut yang baik serta larut air. Oleh karenanya, pada penelitian ini dipilih kombinasi laktosa:manitol (Tabel II).

Tabel II. Variasi jumlah manitol dan laktosa sebagai bahan pengisi dalam formula tablet hancur cepat ketoprofen

Nama bahan	1	2	3	4	5
Laktosa (%)	100	75	66,7	50	-
Manitol (%)	-	25	33,3	50	100



Gambar 1. Hasil kempa terhadap pengisi (A) laktosa (B) manitol : laktosa (1:3) (C)manitol : laktosa (1:2) (D) manitol : laktosa (1:1) (E) manitol : laktosa (2:1).



Gambar 2. Hasil kempa terhadap pengisi dan zat aktif (A) 10% zat aktif (50 mg) (B) 20% zat aktif (100 mg) (C) 25% zat aktif (125 mg).

Rasio manito:laktosa yang paling optimum ditunjukkan pada gambar 1, yang menunjukkan kemampuan kempa dari kombinasi pengisi tersebut.

Dari gambar 1 ditunjukkan bahwa perbandingan manitol dan laktosa 1:1 (D) merupakan perbandingan yang optimum, di mana mengandung jumlah laktosa minimal yang masih memungkinkan tablet dicetak. Jika hanya manitol (data tidak ditunjukkan), massa tidak dapat cetak (terlalu rapuh) sementara jika laktosa (A) dominan, rasa yang diperoleh kurang menyenangkan.

Karena kompresibilitas kompleks inklusi ketoprofen buruk, maka dilakukan optimasi

perbandingan antara jumlah kompleks yang dapat diformulasikan ke dalam tablet (gambar 2). Dari hasil pengamatan, diperoleh massa cetak dengan 20% kompleks (Gambar 2 B) menghasilkan massa yang masih dapat dicetak dengan kerapuhan rendah. Sementara dari hasil kesetaraan pada uji kuantitatif, kompleks yang setara dengan dosis ketoprofen 50 mg adalah sebanyak 125 mg.

Untuk meningkatkan penutupan rasa ketoprofen, ditambahkan glisirisin dan mentol ke dalam formula. Glisirisin merupakan serbuk berwarna kuning yang diperoleh dari akar tanaman *liquorice*, tidak berbau, dengan rasa manis 30-50 kali lebih tinggi dari sukrosa.

Tabel III. Variasi penggunaan glisirisin dalam formula tablet hancur cepat ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin

Nama bahan	F1	F2	F3	F4
Kompleks (g)	1,24	1,24	1,24	1,24
Ac-Di-Sol® (%)	2	2	2	2
L-HPC (%)	2	2	2	2
Glisirisin (%)	-	1	3	5
Mentol (%)	-	0,2	0,2	0,2
Talk (%)	1	1	1	1
Mg Stearat (%)	1	1	1	1
Laktosa:manitol (1:1), g	~ 6	~ 6	~ 6	~ 6

Tabel IV. Evaluasi rasa pada optimasi konsentrasi glisirisin pada formula tablet hancur cepat ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin

Nama bahan	Rasa pahit ketoprofen	"After taste" ketoprofen	Manitol	Mentol
Formula 1	+	-	+	++
Formula 2	-	-	++	++
Formula 3	-	-	++	++
Formula 4	-	-	+	++

Keterangan, rasa dari masing-masing bahan:

- = tidak terasa
- + = sedikit terasa
- ++ = sangat terasa

Tabel V. Formula tablet hancur cepat ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin yang memberikan karakteristik fisik paling optimum

Nama bahan	Komposisi
Kompleks (mg)	125
Ac-Di-Sol® (%)	2
L-HPC (%)	2
Glisirisin (%)	1
Mentol (%)	0,2
Talk (%)	1
Mg Stearat (%)	1
Laktosa:manitol (1:1), mg	420,8

Glisirisin memiliki rasa manis yang khas dan dapat meningkatkan sensitivitas reseptor di lidah yang berperan terhadap sensasi manis (potensiator). Dalam formulasi tablet, glisirisin biasa digunakan sebagai pemanis dengan anjuran konsumsi di Eropa tidak lebih dari 100 mg per hari (Bhowmik, *et al.*, 2009). Sementara mentol dapat menghasilkan sensasi menyegarkan di mulut dan sekaligus menekan rasa pahit

di lidah dan biasa digunakan pada formula tablet dengan konsentrasi 0,2-0,4% (Rowe, *et al.*, 2006).

Untuk memperoleh komposisi yang optimum, konsentrasi glisirisin divariasikan dengan mempertimbangkan konsentrasi terendah yang memberi efek potensiasi rasa optimal (Tabel III).

Tabel VI. Hasil evaluasi masa cetak (granul) formula tablet hancur cepat ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin

Parameter uji	Hasil
Kecepatan aliran (g/s)	9,92 $\pm$ 0,8
BJ nyata (g/cm <sup>3</sup> )	0,64 $\pm$ 0,03
BJ mampat (g/cm <sup>3</sup> )	0,77 $\pm$ 0,07
Kompresibilitas (%)	16.86 $\pm$ 3.77

Catatan: percobaan dilakukan terhadap 3 batch

Tabel VII. Hasil evaluasi tablet hancur cepat ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin

Parameter evaluasi	Hasil
Organoleptik	Warna : kekuningan Bau : khas, tidak tajam seperti ketoprofen murni Rasa: Manis, sensasi dingin dan menyegarkan dari mentol, “ <i>after taste</i> ” tidak terasa, rasa obat
Keragaman bobot (mg)	605,11 $\pm$ 11,16
Keseragaman ukuran (cm)	Diameter (d) = 1,08 $\pm$ 0.002 Tebal (t) = 0,16 $\pm$ 0.019
Kekerasan tablet (kg/cm <sup>2</sup> )	14,35 $\pm$ 0,96
Friabilitas/kerapuhan (%)	0,38 $\pm$ 0,17
Friksibilitas (%)	0,37 $\pm$ 0,16
Waktu hancur (s)	66,85 $\pm$ 1.41

Evaluasi rasa dilakukan pada sukarelawan sehat (n=12, Tabel IV), dengan formula 2 merupakan formula terbaik. Formula dengan 3% glisirisin memberikan hasil tidak terlalu signifikan sementara dengan 5% glisirisin terlalu dominan menutupi rasa manitol.

Dari hasil optimasi formulasi, maka diperoleh formula optimum untuk tablet hancur cepat ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin pada penelitian ini, ditunjukkan pada tabel V.

Hasil evaluasi masa cetak dari formula yang paling optimum ditunjukkan pada tabel VI.

#### Evaluasi tablet hancur cepat ketoprofen- $\beta$ -siklodekstrin

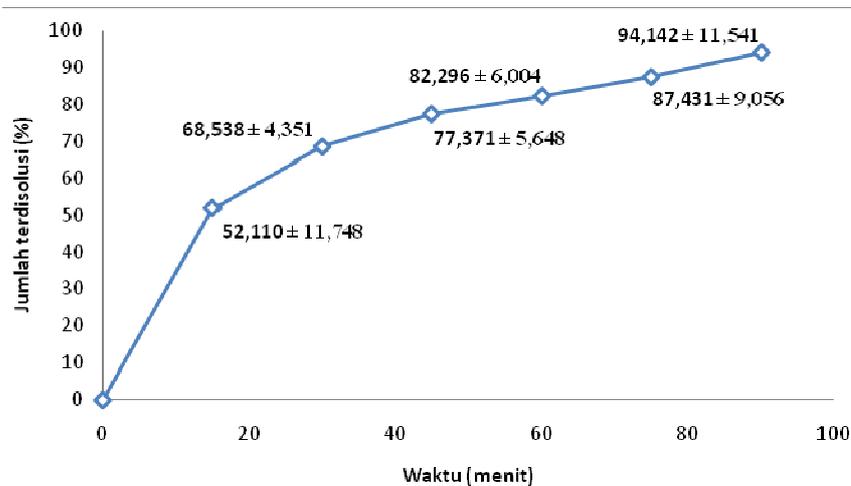
Dari tabel VII, yaitu hasil evaluasi khusus terkait dengan tablet hancur cepat, ditunjukkan bahwa formula yang dikembangkan memenuhi persyaratan tablet hancur cepat (waktu hancur < 2 menit). Penggunaan baik manitol dan penghancur Acdisol berperan terhadap pemenuhan persyaratan ini. Acdisol sebagai

penghancur super memberikan sifat penghancuran tablet yang cepat ketika bersentuhan dengan media cair. Ketika tablet kontak dengan cairan tubuh, bahan penghancur ini membantu pemasukan air ke dalam tablet melalui daya kapilaritas sehingga ikatan intermolekul antar partikel melemah sejalan dengan waktu.

Hasil uji disolusi tablet ditunjukkan pada gambar 4. Dari gambar tersebut ditunjukkan bahwa tablet yang dikembangkan memenuhi persyaratan uji disolusi tablet ketoprofen. Zhixuan dan kolega melaporkan bahwa kecepatan disolusi ketoprofen murni sangat rendah (Wang, *et al.*, 2007). Terdapatnya siklodekstrin dalam sistem kompleks akan meningkatkan kecepatan disolusi ketoprofen melalui efek solubilisasi siklodekstrin dan peningkatan pembasahan ketoprofen. Hasil uji disolusi yang kami peroleh selaras dengan hasil yang dilaporkan oleh Zhixuan. Ketoprofen adalah senyawa aktif yang termasuk dalam sistem biofarmasi kelas 2, yaitu mempunyai kelarutan rendah akan tetapi permeabilitas baik.



Gambar 3. Penampilan fisik tablet yang dibuat dengan formula yang paling optimum (percobaan dilakukan sebanyak 3 batch)



Gambar 4. Kurva profil disolusi tablet hancur cepat mengandung kompleks inklusi ketoprofen

Sehingga kecepatan disolusi merupakan faktor penentu ketersediaan hayati (Shohin, *et al.*, 2011). Penggunaan siklodekstrin dalam formula, selain berfungsi menutupi rasa pahit dari ketoprofen juga berperan meningkatkan ketersediaan hayati ketoprofen melalui peningkatan kecepatan disolusinya.

### Kesimpulan

Metode penutupan rasa ketoprofen dengan pembentukan kompleks inklusi

menggunakan beta siklodekstrin melalui teknik kopesipitasi efektif mengurangi rasa pahit dan “*after taste*” ketoprofen. Selain sebagai penutup rasa yang tidak menyenangkan, efek solubilisasi dan peningkatan pembasahan dari siklodekstrin berperan meningkatkan laju disolusi ketoprofen. Tablet hancur cepat ketoprofen yang dikembangkan dengan kombinasi pengisi manitol:laktosa 1:1 memenuhi persyaratan standar untuk tablet hancur cepat.

### Daftar Pustaka

- Aynew Z, Puri V, Kumar L and Bansal Arvind K.. 2008, Trends in Pharmaceutical Taste Masking Technologies : A Patent Review. *Recent Patent on Drug Delivery and Formulation*, 3, 26-39.
- Bhowmik, D., 2009, Fast Dissolving Tablet: An Overview. *J. Chem.Pharm. Res.*, 1,163-177.
- Challa, R., Ahuja, A., Ali, J., Khar, and R.K., 2005, Cyclodextrins in drug delivery: an updated review, *AAPS PharmSciTech*, 6(2), E329-E357.

- Ditjen POM, 1995, Farmakope Indonesia IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 487-488.
- Kantor, T. G., 1986, Ketoprofen: a review of its pharmacologic and clinical properties. *Pharmacotherapy*, **6** (3), 93-103.
- Qalaji, M. R. Q., F. E. R. Simons, and K. J. Simons, 2006, Fast Disintegrating Sublingual Tablet: Effect of Ephinephrin Load on Tablet Characteristics, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **7**(2), E1-E7.
- Rowe, R.C., Paul, J.S, and Sian, C.O, 2006, Handbook of Pharmaceutical Excipients 5th ed. The Pharmaceutical Press, London, 181-642.
- Shohin, I.E., Kulinich, J.I., Ramenskaya, G.V., and Vasilenko, G.F., 2011, Evaluation of in vitro equivalence for drugs containing BCS class II compound ketoprofen, *Diss Tech.*, February, 26-29.
- Wang, Z., Zhang, X., Deng, Y., and Wang, T., 2007, Complexation of hydrophobic drugs with hydroxypropyl  $\beta$ -cyclodextrin by lyophilization using a tertiary butyl alcohol system, *J Incl Phenom Macrocycl Chem.*, **57**, 349-354.

---

\* Korespondensi : Heni Rachmawati  
Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung  
Jl. Ganesha, 10, Bandung  
Email: hrachma@yahoo.com