

Alishlah, et al, Pengaruh Trietanolamin terhadap Karakteristik Fisika Kimia.....

Pengaruh Trietanolamin terhadap Karakteristik Fisika Kimia dan Laju Pelepasan Ibuprofen dalam Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000

(Effect of Triethanolamine on Physicochemical Characteristic and Dissolution Rate of Ibuprofen in Ibuprofen-PEG 6000 Solid Dispersion Gel)

Tanfudz Alishlah, Budipratiwi Wisudyaningsih, Lidya Ameliana
Fakultas Farmasi, Universitas Jember
Jln Kalimantan No. 37 Jember 68121
email korespondensi: alishlahtanfudz@yahoo.com

Abstract

The present research has been undertaken with the aim to develop a topical gel formulation of ibuprofen which would avoid side effects of ibuprofen in oral administration. In this study, ibuprofen was made in solid dispersion form with PEG 6000 polymer composition 1 : 1.5 by fusion method. Solid dispersions aims to improve the solubility of ibuprofen. Triethanolamine as an alkalizing agent was added with different concentration in each gel formula which are 1 %, 2 %, and 4 %. They were evaluated for physicochemical properties such as organoleptic, pH, viscosity and *in vitro* drug release. Based on this research, it can be concluded that the different concentration of triethanolamine doesn't give the significant effect on viscosity, nonetheless there is a significant effect on pH and dissolution rate of ibuprofen. It is obtained that the highest dissolution rate is F3 with a flux as 216.93 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{minutes}$.

Keywords: gel, ibuprofen, solid dispersion, PEG 6000, triethanolamine

Abstrak

Penelitian ini dilakukan sebagai upaya pengembangan formulasi sediaan topikal gel ibuprofen untuk menghindari efek samping ibuprofen dalam penggunaan oral. Pada penelitian ini, ibuprofen dibuat dalam bentuk dispersi padat dengan pembawa PEG 6000 dengan perbandingan 1:1,5 menggunakan metode fusi. Dispersi padat dibuat dengan tujuan untuk meningkatkan kelarutan ibuprofen. Trietanolamin sebagai agen pembasa ditambahkan dengan perbedaan konsentrasi pada setiap formula gel yaitu 1%, 2 % dan 4%. Selanjutnya dilakukan evaluasi sediaan gel yang meliputi uji organoleptis, pH, viskositas, dan uji pelepasan secara *in vitro*. Berdasarkan penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa perbedaan konsentrasi trietanolamin tidak memberikan pengaruh terhadap viskositas, namun memberikan pengaruh yang signifikan terhadap pH dan laju pelepasan ibuprofen. Laju pelepasan tertinggi ditunjukkan oleh F3 dengan fluks sebesar 216,93 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$.

Kata kunci: gel, ibuprofen, dispersi padat, PEG 6000, trietanolamin

Pendahuluan

Ibuprofen merupakan *non-steroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) yang bekerja sebagai inhibitor siklooksigenase non selektif untuk pengobatan reumatik, *osteoarthritis*, mengatasi nyeri ringan sampai berat dan menurunkan demam. Efek samping ibuprofen

dalam penggunaan oral dapat menyebabkan tukak lambung dan pendarahan pada gastrointestinal. Untuk menghindari efek samping penggunaan secara peroral tersebut, perlu dikembangkan pemberian ibuprofen dengan rute lain, salah satunya rute topikal [1].

Salah satu bentuk sediaan topikal yang dapat digunakan untuk penghantaran obat adalah gel.

Sediaan gel memiliki kelebihan antara lain tidak lengket, tidak berminyak, stabil, bersifat dingin, lembut, mudah dioleskan, mudah dicuci dan memiliki pelepasan obat yang baik. Pelepasan zat aktif dari basisnya merupakan salah satu syarat suatu sediaan semi solida agar obat dapat memberikan aktivitas terapeutik secara efektif. Salah satu faktor yang berpengaruh terhadap pelepasan zat aktif dari suatu basis adalah kelarutan bahan aktif dalam sediaan [2].

Ibuprofen memiliki sifat praktis tidak larut dalam air dan diklasifikasikan dalam obat golongan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II sehingga kelarutan bahan aktif menjadi masalah utama dalam memformulasi sediaan gel ibuprofen [3]. Suatu upaya peningkatan kelarutan ibuprofen perlu dilakukan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dalam tubuh.

Upaya peningkatan kelarutan dalam penelitian ini yaitu dengan membuat dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 komposisi 1 : 1,5 dengan metode peleburan [4]. Dispersi padat merupakan dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam eksipien inert atau matriks dalam fase padat [5].

Selain dispersi padat, teknik lain yang dapat dilakukan untuk meningkatkan kelarutan ibuprofen adalah modifikasi pH. Ibuprofen merupakan senyawa organik asam lemah yang kelarutannya dipengaruhi oleh pH [6]. Pengaruh pH terhadap kelarutan merupakan aplikasi yang berguna dalam desain formulasi obat sehingga dalam penelitian ini trietanolamin digunakan sebagai *alkalizing agent* untuk meningkatkan pH larutan obat. Gel ibuprofen dibuat menggunakan basis gel CMC Na dan ditambahkan trietanolamin sebagai *alkalizing agent* dengan konsentrasi yang berbeda-beda pada tiap formula yaitu 1% pada F1, 2% pada F2 dan 4% pada F3.

Pada penelitian ini dilakukan beberapa pengujian karakteristik fisika kimia gel meliputi organoleptis, pH, viskositas dan pengujian pelepasan ibuprofen dalam sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000.

Metode Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan variabel bebas yaitu konsentrasi trietanolamin sedangkan variabel terikatnya adalah fluks pelepasan ibuprofen melalui membran selofan.

Bahan yang digunakan adalah Ibuprofen (diperoleh dari PT. Dexa Medica), PEG 6000

(PT. Tristarchem), CMC Na (PT. Tristarchem), Trietanolamin (PT. Tristarchem), Propilen glikol (PT. Bratachem), Asam sitrat (PT. Bratachem), Natrium Hidroksida (NaOH) (PT. Bratachem), Kalium Fosfat Dibasik (KH₂PO₄) (PT. Bratachem), Natrium Fosfat Dibasik (Na₂HPO₄) (PT. Bratachem), Natrium Klorida (NaCl) (PT. Bratachem), Kalium Klorida (KCl) (PT. Bratachem), Asam Klorida (HCl) (PT. Bratachem), membran selofan, Aquadestilata.

Dispersi padat ibuprofen dibuat menggunakan ibuprofen dan polimer PEG 6000 dengan komposisi perbandingan 1 : 1,5. Metode yang digunakan yakni peleburan pada suhu 80°C [4]. Gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 1:1,5 dibuat dengan rancangan formula seperti pada Tabel 1.

Tabel 1. Rancangan formula sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000

Bahan	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)
Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 6000	3,06	3,06	3,06
CMC Na	3	3	3
TEA	1	2	4
Propilen Glikol	15	15	15
Aquadestilata bebas CO ₂	77,94	76,94	74,94
Total	100	100	100

Pengujian organoleptis dilakukan secara visual tanpa bantuan alat khusus meliputi bentuk, warna, dan bau. Bentuk sediaan yang memenuhi syarat adalah berupa gel, berwarna putih bening, dan bau tidak menyengat.

Pengujian pH dilakukan dengan menimbang 1 gram sampel gel kemudian ditambah dengan aquadest bebas CO₂ hingga 10 mL (larutan sampel gel 10 % b/v), kemudian larutan diukur dengan pH meter [7].

Pengujian viskositas gel ibuprofen ditentukan dengan menggunakan alat *Viscotester* VT-04 pada suhu ruang. Gel ditimbang sebanyak 50 g dalam *beaker glass*. Nilai viskositas dapat dibaca dari skala pada rotor [8].

Uji pelepasan ibuprofen dari sediaan gel dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe *paddle over disk* (*Pharmeq*) yang dilengkapi dengan sel difusi. *Chamber* disolusi diisi dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05 sebanyak 500 mL kemudian diatur suhunya

pada $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Pengambilan sampel dilakukan pada menit ke-0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 480 sebanyak 5 ml dan digantikan dengan dapar fosfat salin yang baru, kemudian dilakukan pengukuran serapan sampel menggunakan spektrofotometer Uv-Vis (*Genesys 10S Uv-Vis*) pada panjang gelombang 222 nm [9].

Perhitungan fluks dilakukan untuk mengetahui besarnya laju pelepasan ibuprofen dalam sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000. Fluks merupakan nilai slope pada persamaan antara jumlah kumulatif obat tertransport terhadap akar waktu pada keadaan *steady state* [10]. Data hasil pengujian parametrik selanjutnya dianalisis statistik dengan *One Way Anova* dan data non parametrik dianalisis dengan *Kruskal-Wallis*.

Hasil Penelitian

Pada pengujian organoleptis diperoleh hasil yang menunjukkan bahwa ketiga sediaan memiliki bentuk gel, berwarna bening dan tidak berbau.

Hasil pengujian pH sediaan gel menunjukkan pH sediaan ketiga formula telah memenuhi rentang pH kulit. Hasil dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil pengujian pH sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000

Formula	pH sediaan*
F1	$6,93 \pm 0,023$
F2	$7,83 \pm 0,025$
F3	$8,27 \pm 0,023$

*) Data disajikan sebagai rerata \pm SD (n=3)

Hasil pengujian viskositas tiap formula telah memenuhi kriteria rentang nilai viskositas yang diinginkan. Hasil dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil pengujian viskositas sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000

Formula	Viskositas Gel (dPa.s)*
F1	$258,33 \pm 2,887$
F2	$261,67 \pm 2,887$
F3	$263,33 \pm 2,887$

*) Data disajikan sebagai rerata \pm SD (n=3)

Profil pelepasan ketiga formula dapat dilihat pada Gambar 1. Hasil fluks pada penelitian ini merupakan slope hasil regresi antara jumlah kumulatif ibuprofen tertransport per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap akar waktu (menit). Fluks bisa dihitung ketika tercapai kondisi *steady*

state. Kondisi *steady state* ditunjukkan dengan gambaran kurva linear yang memiliki nilai r lebih dari nilai r tabel. Nilai fluks pelepasan ketiga sediaan dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil perhitungan fluks pelepasan dalam tiap formula

Formula	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$)*
F1	$172,20 \pm 9,165$
F2	$199,95 \pm 5,184$
F3	$212,82 \pm 3,625$

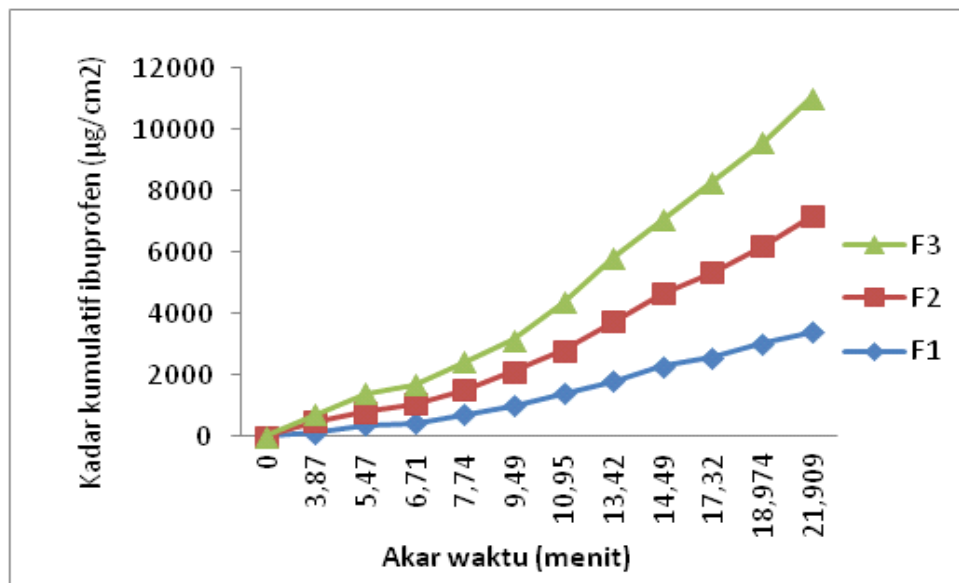
*) Data disajikan sebagai rerata \pm SD (n=3)

Pembahasan

Hasil pengujian pH sediaan yang dihasilkan dari ketiga formula telah memenuhi kriteria rentang pH yang dapat ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit yaitu 5 – 9 [11]. Formula dengan pH sediaan yang paling tinggi ke rendah secara berturut-turut adalah $F3 > F2 > F1$. Hal ini dikarenakan pada F3 mengandung komposisi trietanolamin paling besar yaitu 4%, sedangkan F2 mengandung komposisi trietanolamin 2% dan F1 mengandung trietanolamin paling rendah yaitu 1%. Hasil pengujian menunjukkan bahwa semakin banyak trietanolamin yang ditambahkan maka pH sediaan gel akan semakin meningkat, dikarenakan pH trietanolamin sebagai *alkalizing agent* adalah 10,5 [12]. Hasil analisis statistik dengan uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan bahwa data pH antar formula memiliki perbedaan yang signifikan.

Hasil pengujian viskositas menunjukkan semua formula telah memenuhi kriteria nilai viskositas yang baik yaitu adalah 50 sampai 1000 dPa.s dengan viskositas optimum sekitar 200 dPa.s [8]. Hasil analisis statistik dengan uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan bahwa data viskositas antar formula tidak memiliki perbedaan yang signifikan.

Berdasarkan kurva profil pelepasan ketiga formula seperti terlihat pada Gambar 1 bahwa jumlah kumulatif ibuprofen yang tertransport paling tinggi ke rendah berturut-turut yaitu $F3 > F2 > F1$. Hasil perhitungan fluks pada kondisi *steady state* menunjukkan formula yang memiliki laju pelepasan (fluks) paling tinggi ke rendah yaitu $F3 > F2 > F1$. Hasil analisis statistik dengan uji *One Way Anova* menunjukkan bahwa data fluks antar formula memiliki perbedaan yang signifikan.



Gambar 1. Profil pelepasan ibuprofen dalam sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000

Kelarutan merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi laju pelepasan [10]. Pada penelitian kali ini digunakan metode dispersi solida untuk meningkatkan kelarutan obat secara intrinsik. Kelarutan intrinsik merupakan kelarutan suatu zat yang tidak dipengaruhi oleh faktor-faktor luar. Kelarutan intrinsik adalah kelarutan zat saat dalam bentuk molekul atau tidak terion. Sedangkan variasi konsentrasi trietanolamin dalam tiap formula yang menghasilkan pH sediaan antar formula yang berbeda bermakna merupakan salah satu metode untuk meningkatkan kelarutan terion ibuprofen yang merupakan obat asam lemah. Kelarutan terion adalah kelarutan zat saat dalam bentuk terion. Hal ini dipengaruhi oleh faktor luar, salah satunya adalah pH. Semakin tinggi pH maka akan meningkatkan kelarutan terion dari bahan obat asam lemah. Kelarutan terion ibuprofen akan semakin meningkat dengan meningkatnya pH yaitu dalam keadaan basa karena akan semakin banyak obat dalam bentuk terionnya. Bahan obat yang memiliki kelarutan rendah akan sulit untuk lepas dari basis dan menuju ke tempat absorpsi untuk kemudian diabsorpsi [13].

Sediaan F3 memiliki laju pelepasan yang paling tinggi karena F3 mengandung trietanolamin paling tinggi yaitu 4% sehingga sediaan memiliki pH paling basa diantara ketiga formula. Ibuprofen yang bersifat asam lemah akan semakin larut jika berada dalam keadaan basa. Sediaan F1 memiliki laju pelepasan yang paling rendah karena F1 mengandung

trietanolamin paling rendah yaitu 1% sehingga sediaan memiliki pH paling asam diantara ketiga formula dan paling sedikit dalam bentuk terionnya. Sedangkan F2 memiliki laju pelepasan diantara F1 dan F3 karena mengandung trietanolamin sebanyak 2%. Perbedaan bermakna pada pH sediaan masing-masing formula menunjukkan bahwa semakin besar pH dapat meningkatkan kelarutan semu ibuprofen dan meningkatkan laju pelepasan ibuprofen pada tiap formula.

Simpulan dan Saran

Penggunaan konsentrasi trietanolamin 1%, 2%, dan 4% tidak mempengaruhi viskositas sediaan, namun meningkatkan pH sediaan dan laju pelepasan ibuprofen secara signifikan dalam sediaan gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000. Perlu dilakukan uji penetrasi secara *in vitro* menggunakan kulit tikus, untuk mengetahui uji penetrasi gel dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 terhadap membran kulit.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada PT. Dexa Medica yang telah memberikan bantuan bahan aktif dan sertifikat analisis pada penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] Rainsford KD, Stetsko PI, Sirko SP, dan Debski S. Gastrointestinal mucosal injury following repeated daily oral administration of conventional formulations of indometacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs to pigs: a model for human gastrointestinal disease. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2003; 55(5): 661-668.
- [2] Rawat S. Release enhancement of meloxicam from transdermal gel through cyclodextrin complexation. *Int J Pharm Sci and Res.* 2011; 2 (2): 357-365.
- [3] Sweetman SC, Paul SB, Alison B, Julie MM, Gail CN, dan Anne VP. *Martindale: The complete drug reference, Thirty-sixth edition.* London: Pharmaceutical Press. 2009.
- [4] Erizal dan Salman. Karakterisasi fisikokimia dan laju disolusi dispersi padat ibuprofen dengan pembawa polietilenglikol 6000. Padang : Jurusan Farmasi FMIPA, Universitas Andalas. 2007.
- [5] Chiou WL dan Reigelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *J Pharm Sci.* 1971; 60(9): 1281-1302.
- [6] Seedher N dan Bhatia S. Solubility enhancement of cox-2 inhibitors using various solvent systems. *AAPS PharmSciTech.* 2003; 4 (3) Article 33.
- [7] Saleem MA dan Bala S. Formulation and evaluation of meloxicam solid dispersion incorporated topical gels. *IJPBS.* ISSN 0975-6299. 2010; 1(3): 1-9.
- [8] Langenbucher dan Lange. *Reologi farmasetik.* Dalam Lachman L, Lieberman HA, dan Kanig JL. *Teori dan praktek farmasi industri II.* Edisi Ketiga No 1. Jakarta: Universitas Indonesia Press. 2007.
- [9] Roydan. *United States pharmacopeia (USP 32) and the 27th edition of the national formulary (NF 27).* Rockville: The United States Pharmacopeial Convention. 2008.
- [10] Sinko PJ. *Martin farmasi fisik dan ilmu farmasetika Edisi 5.* Jakarta: EGC Kedokteran. 2011.
- [11] Murahata RI dan Aronson PM. The relationship between solution pH and clinical irritancy for carboxylic acid-based personal washing products. *J.Soc. Cosmet. Chem.* 1994; 45: 239-246.
- [12] Rowe, R. C., Paul, J. S., dan Marian, E. Q. *Handbook of pharmaceutical excipients Sixth Edition.* USA: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2009.
- [13] Roberts MS, Cross SE, dan Pellett MA. *Skin transport.* dalam Walters, K. A. *Dermatological and transdermal formulation.* New York: Marcel Dekker Inc. 2002.