

Title:

Studi pelepasan in vitro ibuprofen dari matriks xanthan gum yang dikombinasikan dengan suatu crosslinking agent

1. Revised version submitted (07-12-2007)
2. Proof of the article has been published in the journal (22-02-2008)

1. Revised version submitted (07-12-2007)

Revisi artikel an. Lannie Hadisoewignyo

From: lannie hadi (lanhadi@yahoo.com)

To: mfi@ugm.ac.id

Date: Friday, December 7, 2007 at 12:46 PM GMT+7

Dengan hormat,
Bersama e-mail ini, saya kirimkan file naskah artikel yang telah saya revisi.
Adapun artikel dalam bentuk hard copy sedang saya kirimkan melalui post express.
Terima kasih

Hormat saya,
Lannie Hadisoewignyo

Be a better friend, newshound, and know-it-all with Yahoo! Mobile. Try it now. http://mobile.yahoo.com/;_ylt=Ahu06i62sR8HDtDypao8Wcj9tAcJ



Ralat Artikel an. Lannie Hadi.doc

317kB

STUDI PELEPASAN IN VITRO IBUPROFEN DARI MATRIKS XANTHAN GUM YANG DIKOMBINASIKAN DENGAN SUATU CROSSLINKING AGENT

STUDI ON THE IN VITRO RELEASE OF IBUPROFEN FROM XANTHAN GUM MATRIX COMBINED WITH A CROSSLINKING AGENT

Lannie Hadisoewignyo¹ dan Achmad Fudholi²

¹Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

²Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

ABSTRAK

Ibuprofen merupakan obat antiinflamasi nonsteroid yang sering digunakan dengan frekuensi penggunaan berulang kali dalam sehari sehingga dapat menyebabkan resiko lupa meminum obat pada pasien. Selain itu efek samping yang dimiliki oleh ibuprofen adalah gangguan saluran cerna dimana efek samping ini dapat meningkat dengan penggunaan obat yang berulang kali. Oleh karena itu banyak penelitian yang dikerjakan untuk memperoleh sistem pelepasan ibuprofen yang terkontrol. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pelepasan ibuprofen secara *in vitro* dari matriks xanthan gum yang dikombinasikan dengan suatu crosslinking agent, yaitu locust bean gum atau kalsium sulfat.

Pada penelitian ini, dibuat enam formula tablet ibuprofen yang dicetak dengan tekanan kompresi sama. Formula I, II dan III menggunakan matriks kombinasi *xanthan gum* dan *locust bean gum* (1:½, 1:1, 1:1½) sedangkan formula IV, V dan VI menggunakan matriks kombinasi *xanthan gum* dan kalsium sulfat (1:½, 1:1, 1:1½). Tablet yang diperoleh diuji sifat fisis dan karakteristik pelepasan obatnya.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula dengan matriks kombinasi *xanthan gum-locust bean gum* memiliki sifat kompaktilitas yang berbeda dengan kombinasi *xanthan gum-kalsium sulfat*. Kombinasi *xanthan gum* dengan *locust bean gum* maupun kalsium sulfat sebagai *crosslinking agent* dapat mempengaruhi sifat-sifat fisis tablet yang dihasilkan maupun profil pelepasannya.

Kata Kunci: ibuprofen, *xanthan gum*, *locust bean gum*, kalsium sulfat, disolusi, tablet lepas lambat

ABSTRACT

Ibuprofen is non-steroidal anti-inflammatory drugs that is often used so frequently in a day that it can cause the patient to forget to take it. Besides it may cause gastro intestinal disturbances, which increase with the frequent of use. Many studies have been undertaken to obtain ibuprofen controlled release systems. Based on this, this study is done to find out the in vitro release kinetic of ibuprofen from xanthan gum matrix combined with a crosslinking agent, that is locust bean gum or calcium sulphate.

In this research there were six formulas sustained release ibuprofen tablet that was made by the same compression pressure. Formula I, II and III used matrix combination of xanthan gum and locust bean gum (1:½, 1:1, 1:1½), while formula IV, V and VI used matrix combination of xanthan gum and calcium sulphate (1:½, 1:1, 1:1½). Afterward, the physical and release characteristics of the tablet were examined.

The results showed that the compactibility of matrix combination of xanthan gum and locust bean gum was different from the matrix combination of xanthan gum and calcium sulphate. Combination of xanthan gum and locust bean gum and also calcium sulphate as crosslinking agent can influence the physical properties and the release profile of tablet.

Keywords: ibuprofen, xanthan gum, locust bean gum, calcium sulphate, dissolution, sustained release tablet.

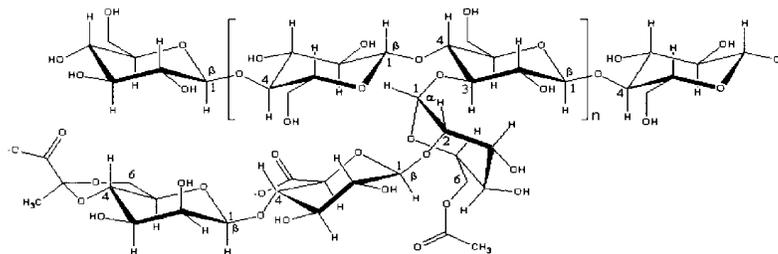
PENDAHULUAN

Ibuprofen [(±)-2-(p-isobutilfenil) asam propionat] merupakan obat antiinflamasi nonsteroid yang sering digunakan. Ibuprofen memiliki waktu paruh biologis yang pendek yaitu lebih kurang dua jam sehingga perlu digunakan berulang kali dalam sehari. Dalam bentuk tablet, pada umumnya digunakan dengan dosis 200 mg sampai 800 mg, tiga sampai empat kali sehari. Hal ini yang menyebabkan ibuprofen sesuai untuk diformulasikan dalam sediaan lepas lambat (Kurumaddali *et al.*, 1994; Tehrani dan Shobeiri, 1995; Shehab dan Richards, 1996). Dengan diformulasikannya ibuprofen dalam sediaan lepas lambat maka penggunaannya diharapkan hanya

diperlukan satu atau dua kali sehari. Hal ini dinilai cukup menguntungkan karena dapat mengeliminir frekuensi penggunaan obat atau dengan kata lain dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam menggunakan obat, serta dapat mengurangi resiko terjadinya efek samping. Saat ini salah satu pabrik farmasi yang berada di Cambridge Terrace, USA telah memproduksi sediaan lepas lambat ibuprofen dalam bentuk tablet dengan dosis 800 mg, yang digunakan dua tablet sekaligus sebagai dosis tunggal pada malam hari (Anonim, 2002)

Xanthan gum adalah suatu heteropolisakarida yang memiliki berat molekul yang besar dan diproduksi dari fermentasi karbohidrat oleh mikroorganisme *Xanthomonas campestris*. *Xanthan gum* merupakan suatu polielektrolit anionik dengan β -(1 \rightarrow 4)-D-glukopiranosid sebagai rantai utama dengan rantai samping adalah $-(3\rightarrow1)\text{-}\alpha$ - yang dihubungkan dengan D-mannopiranosid-(2 \rightarrow 1)- β -D-asam glukoronat $-(4\rightarrow1)\text{-}\beta$ -D-mannopiranosid-6-asetat sebagai residu. Memiliki struktur bimolekuler antiparalel heliks rangkap. Struktur tulang belakang glukon dilindungi oleh rantai samping yang berada di sepanjang sisinya, sehingga *xanthan gum* relatif stabil pada pemanasan maupun dalam kondisi asam ataupun basa. *Xanthan gum* mudah terhidrat dalam sistem yang mengandung air karena dapat larut dalam air dingin maupun air panas (Anonim, 2005).

Xanthan gum tidak dapat membentuk gel jika berada sendiri, tetapi jika dikombinasikan dengan polisakarida lain, misalnya *locust bean gum* maka akan membentuk gel pada saat berada pada lingkungan cair karena terbentuknya *crosslinking* antara keduanya (Baichwal, 2001^b). Perilaku ini disebut sinergisme. Selain itu suatu *ionizable agent* seperti kalsium sulfat juga dapat membentuk *crosslinking* dengan *xanthan gum* sehingga akan terbentuk gel jika berada dalam lingkungan cair (Baichwal, 2001^a).



Gambar 1. Struktur kimia *xanthan gum* (Anonim, 2005)

Locust bean gum merupakan suatu galaktomanan yaitu suatu polisakarida alam, berasal dari beberapa sumber yang memiliki struktur kimia yang hampir sama, terdiri dari rantai utama berupa β-(1→4)-D-manosa yang disubstitusi pada posisi keenam oleh residu α-D-galaktosa, dengan derajat substitusi yang berbeda-beda. Ratio optimal *xanthan gum* dibanding *locust bean gum* untuk tujuan kontrol pelepasan obat secara lepas lambat adalah 1:1 (Baichwal, 2001^a).

Pada kombinasi *xanthan gum* dan kalsium sulfat akan terjadi netralisasi muatan negatif gugus karboksil pada *xanthan gum* oleh ion kalsium (Ca²⁺) yang dapat menyebabkan terbentuknya agregat pada rantai

samping dari *xanthan gum* dan membentuk ikatan-ikatan sekunder yang dapat mengkrosling rantai-rantai polimer (Park *et al.*, 1993).

METODOLOGI

Alat. Mesin tablet *single punch* (model TDP, Shanghai, Cina), timbangan analitis (Sartorius), *hardness tester* (Schleuniger Hardness Tester, tipe 6D-30), friabilation tester (Erweka, tipe TA-3), *dissolution tester* (Erweka, tipe DT70), *fluid bed dryer* (Glatt), spektrofotometer (Hitachi, type U-1100).

Bahan. Ibuprofen (USP., BP., Hubei Biocause Helan Pharmaceutical CO., LTD.), Xanthan gum (degussa Texturant Systems, France), Locust bean gum (degussa Texturant Systems, France), Kalsium sulfat (pa, Merck), Avicel® PH 101 (Asahi Kasei Chemcal Corp., Tokyo, Japan), Polivinilpirolidon K-30 (ISP Technologies Inc., Wayne, New Jersey), Magnesium stearat (Peter Greven CV, Nederland), talk (Haichen, China), Natrium hidroksida (pa, Merck), Kalium dihidrogen fosfat (pa, Merck).

JALAN PENELITIAN

1. Pembuatan tablet ibuprofen

Kombinasi matriks (*xanthan gum-locust bean gum* atau *xanthan gum-kalsium sulfat*) dan Avicel® PH 101 dicampur homogen, ditambahkan air sampai terbentuk massa granul, diayak dan dikeringkan dengan menggunakan *fluid bed dryer* pada 55°C selama 30 menit. Granul kering dicampur dengan ibuprofen dan ditambahkan larutan polivinilpirolidon sampai

terbentuk massa granul, dikeringkan dengan *fluid bed dryer* pada suhu 55°C selama 30 menit. Pada granul kering ditambahkan magnesium stearat dan talk, dicampur homogen dan dilakukan pengamatan sifat fisis granul. Campuran ditablet dengan bobot 600 mg per tablet. Pentalletan dilakukan dengan tekanan kompresi yang sama pada semua formula.

Tabel I. Komposisi formula tablet lepas lambat ibuprofen

Bahan	Banyak bahan dalam formula matriks (mg)					
	I	II	III	IV	V	VI
Ibuprofen	400	400	400	400	400	400
<i>Xanthan Gum</i>	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
<i>Locust Bean Gum</i>	6,25	12,5	18,75	-	-	-
Kalsium Sulfat	-	-	-	6,25	12,5	18,75
Avicel® PH 101	91,25	85	78,75	91,25	85	78,75
PVP K-30	30	30	30	30	30	30
Mg Stearat	6	6	6	6	6	6
Talk	54	54	54	54	54	54
Total Bobot Tablet	600	600	600	600	600	600

Keterangan:

Formula I : *Xanthan gum* : *Locust bean gum* = 1 : ½

Formula II : *Xanthan gum* : *Locust bean gum* = 1 : 1

Formula III : *Xanthan gum* : *Locust bean gum* = 1 : 1½

Formula IV : *Xanthan gum* : Kalsium sulfat = 1 : ½

Formula V : *Xanthan gum* : Kalsium sulfat = 1 : 1

Formula VI : *Xanthan gum* : Kalsium sulfat = 1 : 1½

2. Pengamatan sifat fisis granul dan tablet

Uji sifat fisis granul yang dilakukan adalah uji pengetapan. Uji sifat fisis tablet meliputi uji keseragaman bobot tablet, uji kekerasan tablet, uji kerapuhan tablet dan uji waktu hancur tablet.

3. Penetapan kadar ibuprofen dalam tablet

Diambil 30 tablet secara acak, kemudian ditimbang satu persatu 10 tablet dari 30 tablet, dan ditentukan bobot rata-ratanya. Kesepuluh tablet

tersebut digerus sampai menjadi serbuk, ditimbang seksama serbuk yang setara dengan 600 mg ibuprofen; dilarutkan dalam NaOH 0,1N dalam labu takar 100,0 ml, dikocok sampai homogen, kemudian disaring. Filtrat pertama dibuang, filtrat selanjutnya ditampung. Dipipet 1,0 ml dari hasil penyaringan dan dimasukkan dalam labu takar 10,0 ml, kemudian ditambahkan dengan NaOH 0,1 N sampai tepat garis tanda, dikocok homogen. Absorbansinya diamati pada panjang gelombang serapan maksimum dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-VIS (Anonim, 1995).

4. Uji pelepasan obat

Uji pelepasan obat dari matriks dilakukan pada alat disolusi model apparatus II USP. Tablet dimasukkan ke dalam labu yang berisi larutan dapar fosfat pH 7,2 sebagai medium. Jarak pengaduk dayung dari dasar labu adalah 2,5 cm dan pengaduk dayung diputar dengan kecepatan 100 putaran per menit. Volume medium yang digunakan adalah 900 ml dan volume yang telah diambil diganti dengan medium baru sebanyak volume sampel yang diambil sehingga volume medium selalu konstan. Suhu medium dijaga konstan pada $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Sampel obat yang lepas ke dalam medium diambil pada menit ke 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360.

5. Analisis data

Profil disolusi masing-masing formula tablet dianalisis dengan membandingkan satu sama lain harga *dissolution efficiency* (DE) pada menit

ke 360 dari masing-masing formula tablet dan dianalisis secara statistik menggunakan ANAVA satu jalan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data Sifat Fisis Granul

Dari data densitas yang tampak pada tabel II terlihat bahwa *bulk density* memiliki harga yang lebih kecil dari harga *tapped density* dan dengan menggunakan uji t dengan taraf kepercayaan 95% tampak adanya perbedaan bermakna antara *bulk density* dan *tapped density*. Hal ini menunjukkan bahwa granul tersebut memiliki celah-celah antar partikel yang besar.

Tabel II. Data prosen pengetapan granul ibuprofen

Formula	<i>Bulk density</i> (gram/ml)	<i>Tapped density</i> (gram/ml)	% Tap
I	0,34	0,38	12
II	0,35	0,39	11
III	0,32	0,36	12
IV	0,36	0,42	13
V	0,34	0,39	12
VI	0,36	0,41	12

Dari data prosen pengetapan menunjukkan bahwa semua formula memiliki sifat alir yang cukup baik karena harga prosen pengetapan yang didapat kurang dari 20% (Fudholi, 1983). Dengan demikian campuran granul diharapkan dapat mengalir secara *free flowing* dan memberikan homogenitas kandungan ibuprofen dalam tablet.

Data Sifat Fisis Tablet

Dari harga prosen penyimpangan bobot tablet didapatkan tidak ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari 5% dari bobot rata-ratanya. Hal ini menunjukkan bahwa tablet-tablet tersebut memiliki keseragaman bobot sesuai dengan ketentuan Farmakope Indonesia III (1979) dan dapat pula berarti serbuk mengalir dengan baik ke dalam ruang cetak tablet sehingga dihasilkan tablet yang memiliki keseragaman bobot yang baik.

Tabel III. Kerapuhan dan kadar tablet ibuprofen

Formula	Purata Kekerasan Tablet (Kp)	Purata Kadar Ibuprofen (%)	cv Kadar (%)	Purata Kerapuhan Tablet (%)
I	8,0 ± 1,20	90,6 ± 0,62	1,68	0,3 ± 0,05
II	7,1 ± 0,77	88,1 ± 0,32	0,36	0,3 ± 0,04
III	6,9 ± 0,93	87,6 ± 1,28	0,73	0,2 ± 0,04
IV	12,4 ± 1,12	86,9 ± 0,19	0,23	0,4 ± 0,03
V	15,9 ± 1,24	91,3 ± 1,23	1,72	0,5 ± 0,06
VI	9,5 ± 0,96	91,7 ± 0,28	1,45	0,3 ± 0,05

Tabel III menunjukkan bahwa kadar ibuprofen dalam tablet masing-masing formula mempunyai cv kurang dari 5 % , ini berarti kadar ibuprofen dalam tiap-tiap tablet pada masing-masing formula adalah seragam. Data keseragaman kadar ini memberikan gambaran bahwa proses pentabletan berjalan dengan baik.

Tabel III juga menunjukkan bahwa prosen kerapuhan tablet dari semua formula memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 0,8% yang menunjukkan ketahanan tablet terhadap pengaruh proses fabrikasi. Kekuatan

fisis bagian luar dari tablet dalam melawan guncangan mekanik merupakan penentu besar kecilnya kerapuhan. Dalam hal ini tampak bahwa formula tablet tidak berpengaruh pada kerapuhan tablet. Kerapuhan tablet yang dihasilkan tampak lebih dipengaruhi oleh tekanan kompresi yang dialami.

Data kekerasan tablet pada tabel III menunjukkan bahwa pada tekanan kompresi yang sama dihasilkan kekerasan tablet yang berbeda-beda antar formula, hal ini menunjukkan bahwa masing-masing formula memiliki sifat kompaktibilitas yang berbeda. Tampak bahwa formula dengan matriks kombinasi *xanthan gum* dan kalsium sulfat memiliki kompaktibilitas yang lebih baik dari matriks kombinasi *xanthan gum* dan *locust bean gum*, hal ini karena adanya kalsium sulfat dalam formula dapat menyebabkan meningkatnya kompaktibilitas formula tersebut.

Pada formula yang mengandung matriks kombinasi *xanthan gum* - *locust bean gum* (I, II, dan III), dan *xanthan gum* – kalsium sulfat (IV, V, dan VI) dengan meningkatnya konsentrasi *locust bean gum* maupun kalsium sulfat dalam formula menyebabkan kekerasan tablet menurun. Berdasarkan persamaan garis lurus yang dibuat antara kekerasan tablet (K_p) dengan kadar *locust bean gum* maupun kalsium sulfat didapatkan bahwa r hitung lebih kecil dari pada r tabel, hal ini menunjukkan bahwa tidak ada korelasi yang linear antara kekerasan tablet dan kadar *locust bean gum* maupun kalsium sulfat, sehingga pengaruh yang terjadi adalah tidak linear melainkan

menunjukkan adanya suatu interaksi. Hal ini mungkin juga disebabkan karena semakin meningkatnya konsentrasi *locust bean gum* maupun kalsium sulfat dalam formula menyebabkan turunnya konsentrasi Avicel® PH 101 dalam formula sehingga kompaktibilitas formula tersebut akan turun. Avicel® PH 101 memiliki sifat deformasi plastik pada waktu mendapat tekanan kompresi sehingga memiliki sifat kompaktibilitas yang baik.

Dalam penelitian ini juga dilakukan pengamatan terhadap pengaruh penyimpanan terhadap kekerasan tablet yang dibuat dengan tekanan kompresi yang sama. Selama penyimpanan, tablet yang mengandung bahan yang mengalami deformasi plastik cenderung akan meningkat kekerasannya, dimana kelembaban yang ada dapat menyebabkan perbaikan dari keretakan atau cacat dalam struktur internal tablet. Persen perubahan dari kekerasan dapat ditentukan dengan rumus: % perubahan kekerasan = $100 \times [(H_2 - H_1) : H_1] \%$. Di mana H_1 adalah kekerasan awal dan H_2 adalah kekerasan setelah penyimpanan (Hwang, *et al.*, 2001).

Dari tabel IV dapat dilihat bahwa matriks kombinasi *xanthan gum* dan kalsium sulfat mengalami perubahan kekerasan tablet yang relatif lebih kecil dari pada matriks kombinasi *xanthan gum* dan *locust bean gum*, ini menggambarkan bahwa selama penyimpanan matriks kombinasi *xanthan gum* dan *locust bean gum* memiliki kemampuan mengadsorpsi uap air lebih besar dari pada matriks kombinasi *xanthan gum* dan kalsium sulfat. Adsorpsi

uap air menyebabkan pori-pori antar partikel yang pada awalnya besar menjadi lebih kecil dan kontak antar partikel menjadi semakin kuat sehingga gaya tarik menarik menjadi semakin besar dan menyebabkan kekerasan tablet meningkat.

Tabel IV. Data kekerasan tablet formula B

Formula	Kekerasan tablet (Kp) dalam waktu			%Perubahan kekerasan tablet
	1 jam	1 hari	1 minggu	
I	6.7	6.9	8	19.40
II	5.3	6.1	7.1	33.96
III	5.4	6.5	6.9	27.78
IV	11.6	12.1	12.4	6.90
V	14.3	16	15.9	11.19
VI	8.5	9.2	9.5	11.77

Pada tabel V tampak bahwa pada matriks kombinasi *xanthan gum* - *locust bean gum* (I, II dan III) dan *xanthan gum* – kalsium sulfat (IV, V, dan VI) menunjukkan bahwa dengan menurunnya kekerasan tablet maka waktu hancur tablet juga akan menjadi semakin cepat. Dengan dibuat suatu persamaan garis lurus antara kadar *locust bean gum* maupun kalsium sulfat terhadap waktu hancur (menit) didapatkan harga r hitung yang lebih kecil dari r tabel, berarti tidak ada korelasi yang linear antara keduanya, dan menunjukkan bahwa pengaruh yang terjadi adalah karena adanya suatu interaksi. Hal ini mungkin juga disebabkan karena tablet dengan kekerasan yang lebih kecil memiliki pori-pori yang lebih besar sehingga air menjadi lebih mudah masuk ke dalam tablet dan tablet menjadi lebih mudah hancur.

Tabel V. Waktu hancur tablet ibuprofen

Formula	Purata Waktu Hancur Tablet (menit)
I	95 ± 6,65
II	75 ± 3,01
III	26 ± 4,50
IV	150 ± 3,00
V	180 ± 7,90
VI	135 ± 4,00

Data Percobaan Disolusi

Penelitian pokok dalam hubungan dengan sifat disolusi ibuprofen difokuskan pada dua hal yaitu pengamatan profil disolusi ibuprofen terlarut dan penentuan Dissolution Efficiency sampai dengan menit ke-360 (DE₃₆₀).

Kinetika pelepasan obat ditentukan dengan persamaan:

Orde nol : $F = a_1 + b_1 \cdot t$ (1)

Orde Satu : $\ln(100-\%F) = a_2 - b_2 \cdot t$ (2)

Higuchi : $F = a_3 + b_3 \cdot \sqrt{t}$ (3)

dimana F adalah jumlah obat yang dilepaskan pada waktu t; a₁,a₂,a₃ adalah intersep dan b₁,b₂,b₃ adalah slope.

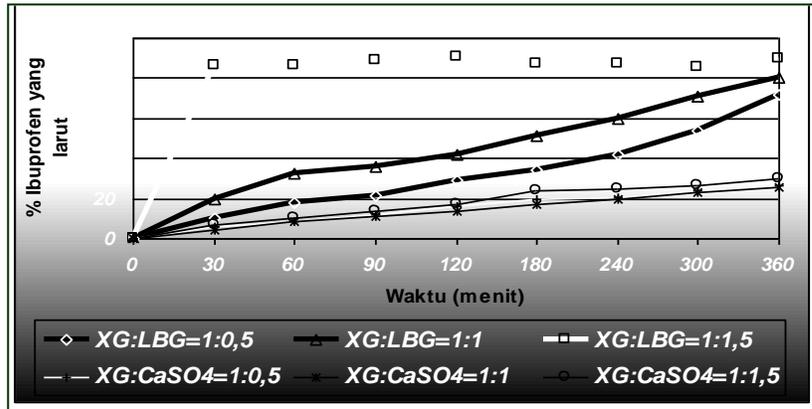
Dissolution Efficiency dihitung dengan membandingkan luas daerah di bawah kurva laju disolusi dengan luas daerah segi empat 100% zat aktif yang larut pada saat tertentu. Luas daerah di bawah kurva laju disolusi dihitung berdasarkan persamaan:

$$[AUC]_{t_{n-1}}^{t_n} = \frac{C_{n-1} + C_n}{2} (t_n - t_{n-1}) \dots\dots\dots(4)$$

dimana $[AUC]_{t_{n-1}}^{t_n}$ adalah luas area di bawah kurva pada waktu antara t_n dan t_{n-1} , ; C_n adalah konsentrasi zat aktif terlarut pada waktu t_n ; C_{n-1} adalah konsentrasi zat aktif terlarut pada waktu t_{n-1} .

Profil disolusi pada gambar 2 menunjukkan bahwa matriks kombinasi *xanthan gum* dan kalsium sulfat memiliki efek lepas lambat yang lebih besar dibandingkan dengan kombinasi *xanthan gum* dan *locust bean gum*, di mana dalam waktu 6 jam hanya berkisar 20% obat yang dilepaskan ke dalam medium. Semua formula yang menggunakan matriks kombinasi *xanthan gum* dan kalsium sulfat menunjukkan perilaku pelepasan yang hampir sama, ini berarti konsentrasi dari kalsium sulfat tidak terlalu berpengaruh terhadap pelepasan obatnya.

Data DE_{360} disajikan pada tabel VI. Dengan menggunakan analisis variansi satu jalan ($P=0,05$) menunjukkan terdapat perbedaan bermakna harga rata-rata DE_{360} tablet formula I, II dan III, dan formula IV, V dan VI, hal ini sesuai dengan grafik profil disolusi yang diperoleh.



Gambar 2. Grafik profil disolusi tablet ibuprofen dengan menggunakan *xanthan gum* yang dikombinasikan dengan suatu *crosslinking agent*

Tabel VI. Data DE_{360} tablet ibuprofen

Formula	DE_{360} (%)	SD
I	10,3433	0,24
II	11,641	0,72
III	13,5957	0,91
IV	3,9595	0,32
V	4,0194	0,18
VI	4,6335	0,22

Orde reaksi untuk semua formula ditentukan dengan regresi langsung jumlah obat yang terlarut versus waktu (orde nol) dan melalui persamaan Wagner (orde satu) (Wagner, 1971). Dari harga koefisien korelasi yang didapatkan dapat ditentukan orde reaksi yang lebih dominan dalam kinetika pelepasan obatnya.

Mekanisme pelepasan obat ditentukan berdasarkan koefisien korelasi yang diperoleh dari plot antara banyaknya obat yang lepas versus akar waktu dan plot antara banyaknya obat yang lepas versus waktu. Lapidus dan Lordi

(1968) mengatakan bahwa hubungan antara banyaknya obat lepas dan waktu adalah linear bila pelepasan obat itu dikontrol oleh erosi matriks, sedangkan hubungan antara banyaknya obat lepas dan akar waktu adalah linear bila pelepasan obat itu dikontrol oleh difusi obat melewati matriks.

Tabel VII memperlihatkan bahwa kedua mekanisme seperti yang diutarakan oleh Lapidus dan Lordi di atas berlaku untuk pelepasan ibuprofen dari matriks *xanthan gum* ke dalam medium pH 7,2. Pada matriks kombinasi *xanthan gum* dan *locust bean gum* mekanisme yang dominan adalah erosi, sedangkan matriks kombinasi *xanthan gum* dan kalsium sulfat mekanisme yang dominan adalah difusi.

Bila dibuat persamaan garis lurus antara kadar *locust bean gum* (%) dan laju disolusi (mg/menit) maka dihasilkan harga r hitung (0,8671) yang lebih kecil dari pada r tabel (0,997), hal ini menunjukkan tidak adanya korelasi yang linear antara keduanya, sehingga dapat dikatakan bahwa pengaruh pada laju disolusi disebabkan oleh adanya suatu faktor interaksi, bukan semata-mata menaikkan kadar *locust bean gum*.

Sedangkan pada kombinasi *xanthan gum* dan kalsium sulfat, hasil dari persamaan garis lurus yang dibuat antara kadar kalsium sulfat (%) dengan laju disolusi (menit⁻¹) adalah r hitung (-0,8674 untuk formula IV,V dan VI) yang lebih kecil dari r tabel (0,997), hal ini berarti tidak ada korelasi yang linear antara keduanya, dan harga slope yang dihasilkan sangat kecil,

menunjukkan bahwa konsentrasi kalsium sulfat kecil pengaruhnya terhadap laju disolusi.

Tabel VII. Data regresi kinetika pelepasan ibuprofen dari matriks *xanthan gum* yang dikombinasi dengan *locust bean gum* atau kalsium sulfat

Formula	Orde Nol		Higuchi	Orde Satu		Mekanisme Pelepasan yang dominan	Kinetika pelepasan obat
	k disolusi (mg/menit)	r	r	k disolusi (menit ⁻¹)	r		
I	0,6103	0,9885	0,9701	0,0030	0,9559	Erosi	Nol
II	0,6046	0,9932	0,9949	0,0039	0,9869	Erosi/Difusi	Nol
III	9,7077	0,9768	0,9581	0,4042	0,8618	Erosi	Nol
IV	0,2056	0,9661	0,9886	0,0007	0,9731	Difusi	Satu
V	0,2256	0,9842	0,9975	0,0007	0,9897	Difusi	Satu
VI	0,2496	0,9673	0,9895	0,0009	0,9742	Difusi	Satu

Kinetika pelepasan obat juga dianalisis dengan menggunakan persamaan: $M_t/M_\infty = kt^n$; di mana M_t = jumlah obat yang dilepaskan waktu t ; M_∞ = jumlah total obat; k = konstanta dan n = eksponen kinetika pelepasan. Kriteria pelepasan obat berdasarkan geometri dari sampel (silinder) adalah: $n = 0,45 \rightarrow$ transport Fickian; $0,45 < n < 0,89 \rightarrow$ transport anomalous; $n = 0,89 \rightarrow$ transport case II; $n > 0,89 \rightarrow$ transport super case II (Wise, 2000).

Dari tabel VIII tampak bahwa harga n semua formula lebih besar dari 0,45 dan lebih kecil dari 0,89 berarti karakteristik pelepasan ibuprofen mengikuti mekanisme transport *anomalous diffusion*, artinya kecepatan difusi dan relaksasi polimer adalah sebanding. Harga n di atas juga mengindikasikan bahwa pelepasan obat dikontrol lebih dari satu proses.

Tabel VIII. Karakteristik pelepasan ibuprofen

Formula	n
I	0,7271
II	0,5381
III	1,4332
IV	0,6138
V	0,7006
VI	0,6045

KESIMPULAN

Kombinasi *xanthan gum* dengan *locust bean gum* maupun kalsium sulfat sebagai *crosslinking agent* dapat mempengaruhi sifat-sifat fisis tablet yang dihasilkan maupun profil pelepasannya. Pengaruh yang ada disebabkan karena terjadinya suatu interaksi antara *xanthan gum* dengan *locust bean gum* maupun kalsium sulfat, yaitu terjadinya *crosslinking* pada rantai-rantai polimer *xanthan gum*. *Crosslinking* yang terjadi dapat menghambat pelepasan obat dari matriks *xanthan gum*.

Kombinasi *xanthan gum* dan kalsium sulfat, pengaruhnya terhadap kompaktibilitas massa tablet lebih besar dari pada kombinasi *xanthan gum* dan *locust bean gum*, hal ini akan mempengaruhi kekerasan tablet yang dihasilkan dan selanjutnya mempengaruhi pelepasan obat dari matriks.

DAFTAR PUSTAKA

Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, ed.III, Departemen Kesehatan RI Jakarta, hal. 6-7.

- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, ed. IV, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, 6, 449-451, 1083-1086, 12 10.
- Anonim, 2002, *Information for Health Professionals: Brufen Retard*, <http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/b/brufenretardtab.htm>. [2004, January 15]
- Anonim, 2005, *Water Structure and Behavior : Xanthan Gum*, <http://www.sbu.ac.uk/water/hyxan.html> [2003, June 12]
- Baichwal, A. R., 2001^a, *Sustained Release Matrix for High Dose Insoluble Drugs*, US Patent 9,842,289.
- Baichwal, A. R., 2001^b, *Sustained Release Heterodisperse Systems-amorphous Drugs*, US Patent 9, 879, 296
- Fudholi, A., 1983, *Metodologi Formulasi Dalam Kompresi Direk*, *Medika*, 9, 586-593.
- Hwang, R.C., Peck, G.R., Besserman, D.M., Friedeich, C.E., and Gemoules, M.K., 2001, *Tablet Relaxation and Physicomechanical Stability of Lactose, Microcrystalline Cellulose, and Dibasic Calcium Phosphate*, *Pharmaceutical Technology*, November, 54-81.
- Kurumaddali, K.R., Ravis, W.R., and Betageri, G.V., 1994, *Preparation and Evaluation of Sustained Release Ibuprofen Beads*, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20(17), 2659-2669.
- Lapidus, H, and Lordi, N. G., 1968, *Drug release from Compressed Hydrophilic Matrices*, *J. Pharm. Sci.*, 57, pp. 1292-1301.
- Park, K., Shalaby, W. S. W., and Park, H., 1993, *Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery*, Technomic Publishing Company Inc., Pennsylvania, 72, 108-109.
- Shehab, M. A., and Richards, J. H., 1996, *Studies on the In Vitro Release of Ibuprofen from Polyethylene Glycol-Polyvinyl Acetat Mixtures Liquid Filled into Hard Gelatin Capsules*, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 22(7), 645-651.
- Tehrani, M.R., and Shobeiri, N. S., 1995, *Effect of Various Polymers on formulation of Controlled Release (CR) Ibuprofen Tablets by Fluid Bed Technique*, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21 (10), 1193-1202.
- Wagner, J.G., 1971, *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*, 1st Edition, Drug Intelligence Publication, Illionis, pp. 115-120.
- Wise, D. L., 2000, *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Marcel Dekker, Inc., Newyork, 83-209, 477.

2. Proof of the article has been published in the journal (22-02-2008)

Penerbitan MFI Vol 18-3-2007

From: mfi@ugm.ac.id

To: lanhadi@yahoo.com

Date: Friday, February 22, 2008 at 10:29 AM GMT+7

Yth. Ibu Lanie H.
Di UNIKA Widya Mandala

Dengan hormat,
kami informasikan bahwa naskah ibu yang dikirimkan kepada redaksi kami (MFI) yang berjudul " studi pelepasan in vitro" telah kami terbitkan (Vol. 18 No. 3 Tahun 2007), Sehubungan dengan hal tersebut, kami akan segera mengirimkan 1 eksemplar MFI Vol 18.3.2007 dan 10 judul cetak lepas artikel ibu ke alamat UNIKA Widya Mandala Surabaya

Untuk pembayaran fee penerbitan dapat dilakukan melalui rekening yang tertera dalam majalah tersebut. (Mohon dikirimkan bukti pembayaran ke redaksi (email).

Demikian pemberitahuan ini kami sampaikan agar menjadi periksa.
Salam sukses dari mfi
redaksi