

**FORMULASI DISPERSI PADAT DENGAN PERBANDINGAN
KOMPOSISI PARASETAMOL DAN PEG 4000 (1:0,5 DAN 1:1)
MENGUNAKAN METODE PELEBURAN**

Jhon Leonaritua Manullang, Nani Parfati, Karina Citra Rani

Farmasi

jleontm@yahoo.com

Abstrak - Parasetamol merupakan salah satu obat yang punya sifat sukar larut dalam media *aqueous*. Sifat sukar larut ini akan memengaruhi bioavailabilitas. Peningkatan kelarutan obat dapat dilakukan dengan pembuatan dispersi padat. Parasetamol didispersikan dalam PEG 4000 sebagai pembawa hidrofilik dengan metode peleburan. Untuk mengamati pengaruh jumlah PEG 4000 terhadap peningkatan kelarutan parasetamol, maka dibuat dua formula dispersi padat yaitu perbandingan jumlah 1:0,5 dan 1:1. Setelah dibuat sediaan dispersi padat, formula tersebut kemudian dikarakterisasi dengan FTIR untuk menentukan interaksi antara parasetamol dan PEG 4000 sebagai bentuk dispersi padat. Setelah dikarakterisasi, dilakukan juga pengujian kadar parasetamol. Terakhir dilakukan uji disolusi untuk mendapatkan nilai peningkatan kelarutan jika dibandingkan dengan parasetamol murni. Dari hasil pengamatan profil disolusi tampak bahwa kelarutan dispersi padat parasetamol dan PEG 4000 justru lebih rendah dibandingkan parasetamol murni. Selain itu, uji penetapan kadar juga menunjukkan bahwa kadar parasetamol dalam sediaan tersebut tidak memenuhi syarat sesuai yang ditetapkan dalam farmakope Indonesia.

Kata Kunci : Parasetamol, PEG 4000, Dispersi padat, disolusi, FTIR.

Abstract - Paracetamol is one of drugs which has low solubility property in aqueous medium. This property will affect its bioavailability. Enhancement of solubility can be achieved by formulation of solid dispersion. Paracetamol is dispersed in PEG 4000 as hydrophilic carrier with melting method. To find the effect of the amount of PEG 4000 for the solubility enhancement, two formulas of solid dispersion are made with the ratio of 1:0.5 and 1:1. After the solid dispersion formed, this formula is characterized using FTIR to determine the interactions between paracetamol and PEG 4000 as a sign of formed solid dispersion. After characterization, the amount of paracetamol in the formulation will be measured. Lastly, dissolution test is performed to find the increase in dissolution rate compared to pure paracetamol powder. Dissolution test profile observation shows that paracetamol and PEG 4000 solid dispersion formulas have lower dissolution rate compared to pure paracetamol. Beside that, the drug content test shows that the content of paracetamol in the dosage form doesn't meet the quality requirement as established in the Indonesian Pharmacopeia.

Key Word: Paracetamol, PEG 4000, Solid dispersion, dissolution, FTIR.

PENDAHULUAN

Salah satu masalah yang masih banyak dihadapi dalam pengembangan sediaan obat adalah bahan-bahan aktif yang sifatnya sukar larut dalam pelarut air¹⁻². Salah satu bahan aktif obat yang sukar larut adalah parasetamol³. Sifat sukar larut ini berpengaruh langsung terhadap buruknya bioavailabilitas obat karena untuk dapat diserap lewat saluran pencernaan, obat harus berada dalam keadaan terlarut, sementara pelarut utama dalam saluran pencernaan adalah air⁴. Selain sifat obatnya sendiri, salah satu faktor yang mempengaruhi kelarutan adalah formulasi obat. Oleh karena itu pemilihan bentuk sediaan, formula, serta manufaktur menjadi penting untuk peningkatan bioavailabilitas². Salah satu pendekatan yang dapat dilakukan adalah dengan formulasi dispersi padat. Dispersi padat adalah dispersi satu atau lebih senyawa obat dalam pembawa padat yang inert⁵. Lewat dispersi padat bisa didapat pengecilan ukuran partikel, pembentukan wujud amorf, dan peningkatan pembasahan oleh pembawa. Semuanya itu berpengaruh pada peningkatan laju disolusi bahan aktif sehingga akan meningkatkan bioavailabilitas obat.

BAHAN PENELITIAN

Dalam penelitian ini bahan yang dipakai adalah parasetamol, PEG 4000, K₂HPO₄ dan NaOH. Seluruh bahan didapat dari laboratorium farmasi fisika fakultas farmasi Universitas Surabaya. Seluruh bahan berkualitas pro analisa.

METODE

Pembuatan Dispersi Padat

Dispersi padat dibuat dengan menimbang parasetamol sebanyak 500 mg untuk tiap formulasi dan menimbang PEG 4000 sebanyak 250 mg untuk formula 1:0,5 dan 500 mg untuk formula 1:1. Masing-masing bahan dilebur di suhu 187°C menggunakan *magnetic stirrer*. Sambil dilebur, bahan terus diaduk dan diperhatikan bahwa tidak terjadi perubahan warna menjadi kekuningan. Tidak adanya perubahan warna menunjukkan parasetamol tidak mengalami kerusakan selama pemanasan. Setelah seluruh bahan melebur sempurna dan teraduk merata,

hasil leburan didinginkan cepat di penangas es sambil tetap diaduk hingga didapat suatu masa padat.

Karakterisasi dengan FTIR

Masing-masing formulasi dicampur dengan KBr dan digerus homogen. Hasil penggerusan kemudian dijadikan *pellet* tipis transparan. *Pellet* kemudian di baca menggunakan alat FTIR Jasco 4200.

Penetapan Kadar

Masing-masing formula ditimbang setara dengan 150 mg bahan aktif parasetamol. Setelah ditimbang, ke masing-masing sampel ditambahkan 50 ml NOH 0,1 N, diencerkan dengan 100 ml air, dikocok selama 15 menit, lalu ditambahkan air ad 200 ml. Dicampur lalu disaring. Dipipet 10,0 ml filtrat lalu dilarutkan dengan air ad 100,0 ml. Dipipet lagi 10,0 ml ditambahkan 10ml NaOH 0,1 N, encerkan dengan air ad 100 ml. Dari situ kemudian dibaca serapannya dengan spektrofotometer UV Shimadzu pada panjang gelombang 257 nm.

Uji Disolusi

Uji disolusi serbuk dispersi padat parasetamol dan PEG 4000 dilakukan dengan alat uji disolusi tipe 2 (paddle) dengan kecepatan 50 rpm dalam suhu 37 °C selama 60 menit menggunakan pelarut dapar fosfat pH 5,8. Masing-masing formula ditimbang setara dengan 500mg bahan aktif parasetamol lalu dimasukkan ke dalam *disk* disolusi. Dalam rentang waktu tertentu diambil 10 ml media disolusi dan langsung digantikan dengan media disolusi baru sebanyak yang sudah diambil. Setelah itu diamati kadarnya menggunakan spektrofotometer UV Shimadzu.

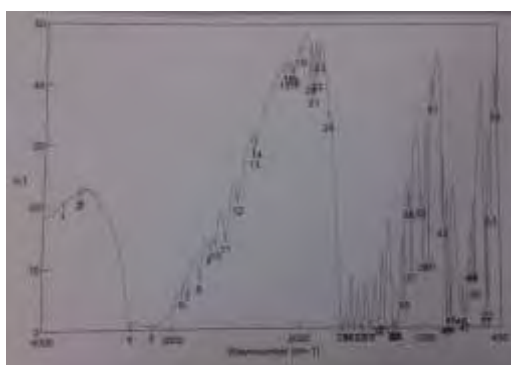
HASIL DAN PEMBAHASAN

Wujud Fisik

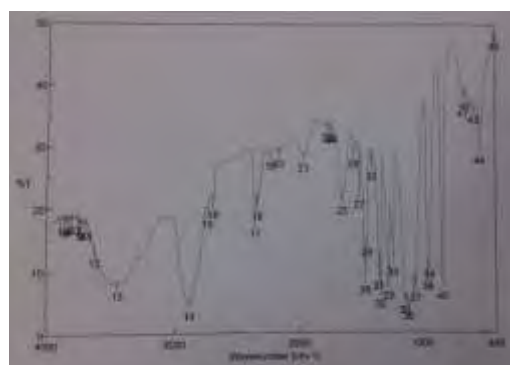
Hasil pembuatan dispersi padat parasetamol dan PEG 4000 menghasilkan suatu bentuk padatan berwarna putih yang lengket, menggumpal, dan higroskopis. Padatan ini tidak bisa digerus menjadi serbuk halus dan malah semakin melekat satu sama lain karena sifat lengketnya. Perlu sekali untuk menyimpan formula ini

dalam eksikator untuk menjaga kandungan airnya tetap minimal terutama sebelum melakukan penimbangan teliti.

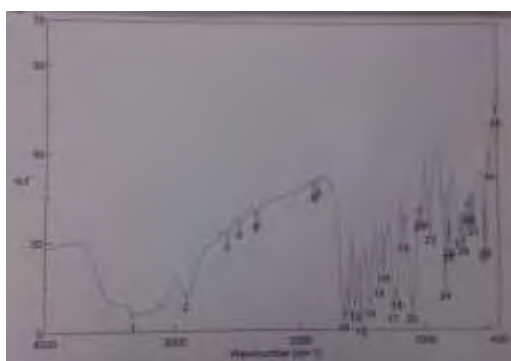
Karakterisasi FTIR



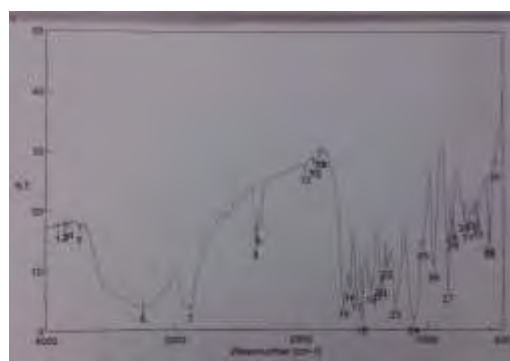
Gambar 1: FTIR Serbuk Parasetamol



Gambar 2: FTIR PEG 4000



Gambar 3: FTIR Parasetamol : PEG 4000 (1 : 0,5)



Gambar 4: FTIR Parasetamol : PEG 4000 (1 : 1)

Dari kurva FTIR dapat terlihat adanya pelebaran puncak terutama di daerah nomor gelombang 3000 cm^{-1} . Daerah ini menunjukkan keberadaan gugus NH di bilangan gelombang 3319 cm^{-1} dan gugus OH di bilangan gelombang $3200\text{-}3450\text{ cm}^{-1}$ ⁽¹²⁾. Kedua gugus ini berperan sebagai donor ikatan hidrogen dan perenggangan gugus ini menunjukkan terjadinya ikatan hidrogen yang menjadi interaksi dispersi padat parasetamol dan PEG 4000.

Penetapan Kadar

Hasil penetapan kadar menunjukkan kadar parasetamol di formula 1:0,5 adalah 89,99% dan di formula 1:1 kadarnya adalah 93,27%. Kadar tersebut tidak memenuhi persyaratan bahan baku parasetamol sesuai dalam Farmakope Indonesia yang menyatakan rentang kadar 98%-101% dari yang tertera di label. Hasil ini menunjukkan adanya kemungkinan parasetamol tidak terdispersi secara homogen terutama saat proses peleburan dan pendinginan.

Uji Disolusi

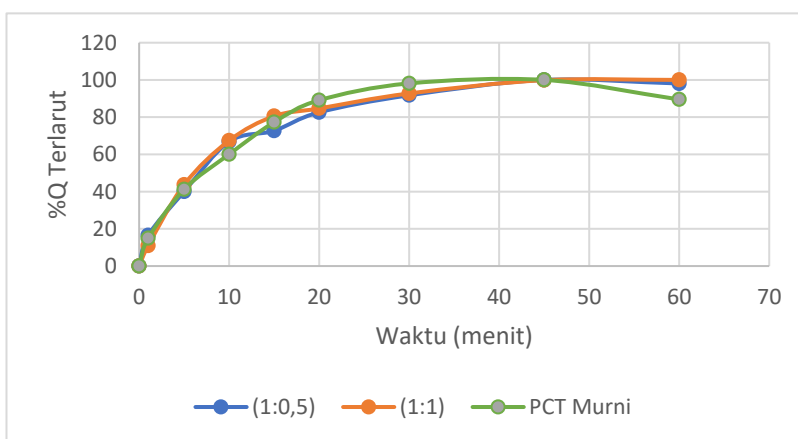
Hasil pengamatan pada profil disolusi terutama dari %Q 30 menit menunjukkan bahwa laju disolusi parasetamol murni masih lebih tinggi dibandingkan kedua formula dispersi padat. Hasil ini kemungkinan dari penggunaan *disk* sekaligus pengaruh dari PEG 4000 itu sendiri. Penambahan PEG 4000 dapat meningkatkan viskositas dari formula. Berdasarkan hukum Stokes-Einstein, besarnya viskositas berbanding terbalik dengan kemampuan berdisolusi suatu bahan⁹.

$$D = \frac{T}{\eta \times F}$$

Dimana η adalah viskositas dan D adalah koefisien difusi. Selain itu penggunaan *disk* disolusi juga menghambat pelarut yang dapat kontak dengan formula sehingga ditambah adanya hambatan disolusi dari PEG 4000 dapat terjadi kondisi *non-sink*.

Tabel 1: Hasil Uji Disolusi

Formula	AUC	%ED	%Q 30 menit
Parasetamol : PEG 4000 (1 : 0,5)	4918,01	81,97%	91,74%
Parasetamol : PEG 4000 (1 : 1)	5006,255	83,44%	92,74%
Parasetamol	4975,685	82,93%	98,13%



Gambar 5: Profil Disolusi

Daftar Pustaka

1. Liu J, Cao F, Zhang Can, et all, 2013, Use of Polymer Combinations in the Preparation of Solid Dispersions of a Thermally Unstable Drug by Hot-melt Extrusion, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 3(4) 263-272
2. Patel BB, Patel JK, Chakraborty S, et all, 2015, Revealing Facts Behind Spray Dried Solid Dispersion Technology Used for Solubility Enhancement, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 232: 352-365
3. Ditjen POM, 2014, *Farmakope Indonesia Edisi 5*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta
4. Liu C, Desai KG, 2005, Characteristics of Rofecoxib-Polyethylene Glycol 4000 Solid Dispersions and Tablets Based on Solid Dispersions, *Pharmaceutical Development and Technology*, 10:467-477
5. Nikghalb LA, et all, 2012, Solid Dispersion: Methods and Polymers to Increase the Solubility of Poorly Soluble Drugs, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(10) 170-175
6. Ditjen POM, 1979, *Farmakope Indonesia Edisi 3*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta
7. Akiladevi D, Andiyan PS, Jebasaingh D, et all., 2010, Perparation and Evaluation of Paracetamol by Solid Dispersion Technique, *Internation Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(1): 188-191
8. Allen LV jr, Popovich NG, Ansel HC, 2011, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems 9thed*, Lipincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business, Baltimore, 148-152
9. Cartensen TJ, Leeson LJ, 1974, *Dissolution Technology*, The Industrial Pharmaceutical Technology Section of the Academy of Pharmaceutical Science, Washington D.C.
10. Sweetman SC, 2009, *Martindale: The Complete Drug Reference*, Pharmaceutical Press, London
11. Moffat AC, Jackson JV, Moss MS, et al., 1986, *Clarke's Isolation and Identification of Drugs 2nd edition*, The Pharmaceutical Press, London, 849-850
12. Madni MA, Ahmad S, Khan MI, et all, 2014 FTIR Drug-Polymer Interaction Studies of Perindopril Erbumine, *Journal-Chemical Society of Pakistan*, 36(6): 1064-1070
13. Shameli K, Ahmad M, Jazayeri SD, et all 2012, Synthesis and Characterization of Polyethylene Glycol Mediated Silver Nanoparticles by the Green Method, *International Journal of Molecular Sciences* 13: 6639-6650