

# PENGARUH MEDIUM DISSOLUSI DAN PENGUNAAN SINKER TERHADAP PROFIL DISOLUSI TABLET FLOATING ASPIRIN

*By Agus Siswanto*

**PENGARUH MEDIUM DISSOLUSI DAN PENGGUNAAN *SINKER* TERHADAP PROFIL  
DISOLUSI TABLET *FLOATING* ASPIRIN**

***THE INFLUENCE OF DISSOLUTION MEDIUM AND SINKER ON DISSOLUTION  
PROFILES OF FLOATING TABLET CONTAINING ASPIRIN***

Agus Siswanto<sup>1,2</sup>, Achmad Fudholi<sup>1</sup>, Akhmad Kharis Nugroho<sup>1</sup>, Sudibyo Martono<sup>1</sup>

**ABSTRAK**

Disolusi merupakan faktor penting dalam pelepasan dan pengembangan sediaan obat. Selain sifat fisika kimia obat, formulasi, dan fabrikasi sediaan; kondisi uji disolusi juga mempengaruhi profil disolusi termasuk jenis medium dan model alat uji. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh medium disolusi dan penggunaan *sinker* terhadap profil disolusi tablet *floating* aspirin. Tablet dibuat dengan metode cetak langsung dengan bahan tambahan Methocel K4M CR, NaHCO<sub>3</sub>, Ethocel, Aerosil, dan dikalsium fosfat anhidrat. Tablet diuji disolusi menggunakan alat disolusi USP apparatus 2 dengan pengaduk dayung. Medium disolusi yang digunakan yaitu *simulated gastric fluid* (SGF) tanpa pepsin pH 1,2 dan HCl 0,1 N. Uji disolusi dengan SGF tanpa pepsin pH 1,2 dilakukan dengan dan tanpa *sinker*. Suhu percobaan  $37 \pm 0,5$  °C dan kecepatan pengadukan 60 rpm. Cairan sampel diambil pada menit ke-15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, dan 480. Serapan sampel diukur dengan spektrofotometer UV pada 280 nm. Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa perbedaan medium yaitu HCl 0,1 N dan SGF tidak mempengaruhi DE480, kinetika, dan mekanisme disolusi tablet *floating* aspirin. Penggunaan *sinker* pada medium SGF mempengaruhi DE480, kinetika, dan mekanisme disolusi. Kurva disolusi tablet *floating* aspirin pada medium HCl 0,1 N, SGF dengan dan tanpa *sinker* mengikuti kinetika orde I dan mekanisme disolusi menurut model Korsmeyer-Peppas, Weibull, Hopfenberg, dan Hixson-Crowell. Model Higuchi juga sesuai untuk profil disolusi tablet *floating* aspirin dalam medium SGF dengan *sinker*.

**Kata kunci:** tablet *floating* aspirin, medium disolusi, *sinker*, profil disolusi

**ABSTRACT**

*Dissolution is an important factor in the release and development of drug dosage form. In addition to physical and chemical properties of the drug, formulation, manufacturing process; the conditions of dissolution test also affect the profile of dissolution including the type of medium and test equipment models. The purpose of this study was to determine the influence of the dissolution medium and the use of sinker on dissolution profile of aspirin floating tablet. The tablets were made by direct compression method with Methocel K4M CR, NaHCO<sub>3</sub>, Ethocel, Aerosil, and dicalcium phosphate anhydrous as excipients. The in vitro dissolution study was determined using USP apparatus 2 (paddle method), 900 mL dissolution medium at  $37 \pm 0.2$  °C and 60 rpm. The dissolution test using HCl 0.1 N and simulated gastric fluid (SGF) pH 1.2 as medium with and without a sinker. Aliquots of 5 mL was taken out at intervals of 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, and 480 minutes. The samples were analyzed by UV-Vis spectrophotometer at 280 nm. The result indicated that the difference of medium (HCl 0.1 N and SGF pH 1.2) does not affect DE480, kinetics, and mechanism of dissolution. The use of sinker in SGF affects DE480, kinetics, and mechanism of dissolution. The profile of dissolution of aspirin floating tablets in 0.1 N HCl and SGF pH 1.2 (with and without sinker) follow first-order kinetics and mechanism of dissolution according to Korsmeyer-Peppas, Weibull, Hopfenberg, and Hixson-Crowell models. Higuchi model was also suitable for dissolution profile of aspirin floating tablet in the SGF pH 1.2 with sinker.*

**Keywords:** floating tablet of aspirin, medium of dissolution, sinker, profile of dissolution

## Pendahuluan

Disolusi merupakan proses kinetik, sehingga untuk mengetahui prosesnya dilakukan pengamatan terhadap jumlah zat aktif yang terlarut ke dalam medium sebagai fungsi waktu (Fudholi, 2013). Disolusi *in vitro* diakui sebagai suatu elemen penting dalam pengembangan obat. Uji disolusi dilakukan sebagai tahap awal untuk mengetahui ketersediaan hayati suatu bentuk sediaan sebelum uji pelepasan obat secara *in vivo* dilakukan. Simulasi dalam uji disolusi *in vitro* dapat membantu menemukan metode uji yang tepat untuk menggambarkan profil pelepasan obat secara *in vivo*.

Faktor yang mempengaruhi kecepatan disolusi bentuk sediaan padat dapat diklasifikasikan ke dalam 4 kategori utama yaitu: sifat fisika kimia obat, formulasi produk obat, proses pembuatan sediaan, dan kondisi uji disolusi. Beberapa faktor eksternal yang terkait dengan kondisi percobaan dalam uji disolusi dapat mempengaruhi kecepatan disolusi, antara lain:

Formulasi tablet *floating* dimaksudkan untuk meningkatkan waktu tinggal di lambung dan mengendalikan fluktuasi kadar obat dalam plasma (Gopalakrishnan dan Chenthilnathan, 2011). Oleh karena itu, dalam uji disolusi digunakan medium yang sesuai dengan kondisi cairan lambung seperti cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 dan HCl 0,1 N. Sementara itu, uji disolusi tablet *floating* dalam keadaan tablet dibiarkan bebas mengapung di atas medium dalam alat USP apparatus 2 sering menimbulkan masalah karena tablet lengket pada pengaduk. Kondisi ini dapat mempengaruhi kemampuan disolusi tablet. Untuk menghindari masalah ini maka disolusi dapat dilakukan dalam posisi tablet terendam medium dalam *sinker* (Waghmode dkk., 2012). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh perbedaan medium disolusi HCl 0,1 N dan SGF tanpa pepsin pH 1,2 serta penggunaan *sinker* terhadap profil disolusi tablet *floating* aspirin.

### Uji disolusi

Uji disolusi menggunakan alat disolusi model USP apparatus 2 dengan pengaduk dayung (Gopalakrishnan dan Chenthilnathan, 2011; USP XXXII, 2008). Uji disolusi dilakukan pada 3 kondisi yang berbeda yaitu dengan: 1). Medium HCl 0,1 N tanpa *sinker*, 2). Medium SGF tanpa pepsin pH 1,2 tanpa *sinker*, dan 3). Medium SGF tanpa pepsin pH 1,2 dengan *sinker*. Medium disolusi sebanyak 900,0 mL dimasukkan ke dalam labu disolusi, pengaduk dayung diatur pada kecepatan 60 rpm dengan jarak pengaduk dayung dari dasar 2,5 cm. Tablet ditimbang dan dimasukkan ke dalam labu disolusi. Suhu percobaan dipertahankan dalam kisaran  $37 \pm 0,2$  °C. Sampel sejumlah 5,0 mL diambil pada menit ke-15, 30, 45, 60, 120, 180, 40, 300, 360, 420, dan 480. Sampel yang diambil diganti dengan medium disolusi

baru dalam jumlah yang sama sehingga volume medium disolusi tetap. Sampel <sup>2</sup> diukur serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 280 nm.

#### Analisis data

Parameter DE480 (%) digunakan untuk mengetahui pengaruh perbedaan kondisi percobaan terhadap jumlah aspirin yang terdisolusi. Kemiripan profil disolusi dianalisis dengan parameter  $f_1$  (*disimilarity factor*) dan  $f_2$  (*similarity factor*). Nilai AIC (*Akaike Information Criterion*) digunakan untuk menentukan kinetika dan mekanisme disolusi.

Kinetika disolusi ditentukan berdasarkan *fitting* data disolusi ke dalam persamaan orde 0 dan orde I. Sementara itu, mekanisme disolusi ditentukan berdasarkan *fitting* data disolusi ke dalam persamaan Higuchi,

Weibull, Hixson-Crowell, Baker-Lonsdale, Hopfenberg, dan Korsmeyer-Peppas dengan program *DDSolver*.

#### Hasil dan Pembahasan

Profil disolusi tablet *floating* aspirin dalam medium HCl 0,1 N dan SGF tanpa pepsin pH 1,2 dengan atau tanpa *sinker* menggunakan alat USP apparatus 2 tersaji pada gambar 1 dan Secara umum kurva disolusi menunjukkan profil pelepasan segera pada menit-menit awal. Setelah menit ke-60, kurva disolusi menunjukkan pelepasan dengan kecepatan yang lebih rendah. Hal ini terjadi karena pengaruh komposisi eksipien dalam tablet. Eksipien NaHCO<sub>3</sub> akan bereaksi dengan medium disolusi yang bersifat asam menghasilkan gas CO<sub>2</sub> (Dave dkk., 2004; Pandey dkk., 2010). Produksi gas CO<sub>2</sub> mengakibatkan tablet cenderung cepat hancur sehingga pada menit-menit awal aspirin dapat dilepaskan dengan segera ke dalam medium.

#### Pengaruh medium terhadap profil disolusi

Berdasarkan parameter DE480 (%) pada tabel 2, disolusi tablet *floating* aspirin dalam medium SGF (DE480 = 48,07 %) lebih <sup>5</sup> besar dibandingkan dalam medium HCl 0,1 N (DE480 = 45,09 %) meskipun hasil uji statistik dengan uji t menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p < 0,05$ ). Aspirin merupakan senyawa asam dengan  $pK_a = 3$  (Moffat dkk., 2011) sehingga dalam medium SGF dengan pH yang lebih tinggi ( $pH\ SGF = 1,2 > pH\ HCl\ 0,1\ N = 0,95$ ) maka seharusnya disolusinya lebih besar. Pengaruh pH medium dan fenomena *salting out* secara simultan menyebabkan DE480 tablet *floating* aspirin dalam kedua medium tersebut tidak berbeda bermakna.

Kurva disolusi tablet *floating* aspirin dalam medium SGF dan HCl 0,1 N dalam gambar 1 mempunyai profil yang mirip dengan bentuk kurva yang saling berhimpit. Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa kedua kurva disolusi mempunyai nilai  $f_2 = 68,73$  dan  $f_1 = 8,21$ . Nilai  $f_2 > 50$  (50-100) dan  $f_1 < (0-15)$  menggambarkan bahwa profil disolusi kedua produk identik (Costa dan Lobo, 2001). Artinya profil disolusi tablet *floating* aspirin tidak dipengaruhi oleh perbedaan medium (SGF dan HCl 0,1

N). Komposisi eksipien dalam tablet dapat mengendalikan pelepasan aspirin dengan baik meskipun terjadi perubahan kondisi medium.

#### *Pengaruh penggunaan sinker terhadap profil disolusi pada medium SGF*

Namun penggunaan *sinker* menyebabkan tablet terendam dalam medium sehingga dapat mempengaruhi pelepasan obat dari sediaan.

Berdasarkan nilai DE480 pada tabel 3 menunjukkan bahwa jumlah aspirin terdisolusi dalam medium<sup>4</sup> SGF dengan *sinker* (DE480 = 64,60 %) lebih tinggi dibandingkan tanpa *sinker* (DE480 48,07 %). Hal ini diperkuat dengan hasil uji t yang menunjukkan bahwa nilai DE480 keduanya berbeda bermakna dengan  $t_{hitung} = 28,156 > t_{tabel} = 2,290$  ( $p < 0,05$ ). Pada saat berada dalam *sinker* maka tablet tenggelam seluruhnya dalam medium sehingga penetrasi medium ke dalam tablet terjadi lebih masif. Akibatnya *sweeling* matrik hidrofil Methocel K4M CR terjadi lebih cepat dan pembentukan gas CO<sub>2</sub> oleh reaksi *effervescent* NaHCO<sub>3</sub> dengan medium juga lebih banyak. Relaksasi polimer hidrofil Methocel K4M CR akibat pengembangan matrik dan pembentukan pori-pori dalam tablet akibat produksi gas CO<sub>2</sub> berkontribusi positif dalam meningkatkan laju disolusi aspirin.

Sementara itu, hasil analisis profil disolusi dalam medium SGF dengan dan tanpa *sinker* pada gambar 3 menunjukkan bahwa nilai  $f_2 = 40,94$  dan  $f_1 = 29,22$ . Hal ini menggambarkan bahwa profil kedua kurva disolusi tidak memiliki kemiripan (Costa dan Lobo, 2001). Artinya posisi tablet dalam medium disolusi berpengaruh signifikan terhadap profil disolusi tablet *floating* aspirin.

#### *Kinetika dan mekanisme disolusi*

Hasil *fitting* data disolusi tablet *floating* aspirin ke dalam persamaan kinetika orde 0, orde I, Higuchi, Weibull, Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell, dan Berdasarkan nilai AIC pada tabel 5 terlihat bahwa penggunaan medium disolusi yang berbeda yaitu HCl 0,1 N dan SGF (tanpa *sinker*) tidak mempengaruhi mekanisme disolusi tablet *floating* aspirin. Meskipun model Hopfenberg pada uji disolusi dengan HCl 0,1 N mempunyai nilai AIC yang paling kecil, namun hasil uji ANOVA yang dilanjutkan dengan uji tukey ( $p < 0,05$ ) menunjukkan nilai AIC yang tidak berbeda bermakna dengan model Hixson-Crowell, Weibull, dan Korsmeyer-Peppas. Demikian pula nilai AIC model Korsmeyer-Peppas pada disolusi SGF tanpa *sinker* juga tidak berbeda bermakna dengan Weibull, Hixson-Crowell, dan Hopfenberg. Model

Higuchi juga dapat digunakan untuk menjelaskan mekanisme disolusi dalam medium SGF dengan *sinker*. Model ini menjelaskan bahwa pelepasan obat merupakan suatu proses difusi berdasarkan hukum Fick yang tergantung akar waktu (Costa dan Lobo, 2001). Penggunaan *sinker* akan memaksa tablet terendam sempurna dalam medium sehingga penetrasi cairan terjadi secara optimal dalam sediaan. Akibatnya pembentukan gel hidrofil matrik Methocel K4M CR terjadi secara maksimal.

Oleh karena itu, proses disolusi ditentukan oleh kemampuan difusi aspirin melewati gel hidrofili Methocel K4M CR.

### **Kesimpulan**

Perbedaan medium disolusi yaitu HCl 0,1 N dan SGF tanpa *sinker* tidak mempengaruhi DE480, kinetika, dan mekanisme disolusi tablet *floating* aspirin. Sementara itu, penggunaan *sinker* pada medium SGF mempengaruhi DE480, kinetika, dan mekanisme disolusi. Kurva disolusi tablet *floating* aspirin pada medium HCl 0,1 N, SGF dengan dan tanpa *sinker* mengikuti kinetika orde I dan mekanisme disolusi menurut Korsmeyer-Peppas, Weibull, Hopfenberg, dan Hixson-Crowell. Model Higuchi juga sesuai untuk profil disolusi tablet *floating* aspirin dalam medium SGF dengan *sinker*.

# PENGARUH MEDIUM DISSOLUSI DAN PENGGUNAAN SINKER TERHADAP PROFIL DISOLUSI TABLET FLOATING ASPIRIN

ORIGINALITY REPORT

8%

SIMILARITY INDEX

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://id.123dok.com">id.123dok.com</a> Internet	90 words — 5%
2	<a href="http://pt.scribd.com">pt.scribd.com</a> Internet	19 words — 1%
3	<a href="http://repository.unair.ac.id">repository.unair.ac.id</a> Internet	9 words — < 1%
4	<a href="http://anzdoc.com">anzdoc.com</a> Internet	8 words — < 1%
5	<a href="http://docplayer.info">docplayer.info</a> Internet	8 words — < 1%
6	<a href="http://eprints.ums.ac.id">eprints.ums.ac.id</a> Internet	8 words — < 1%
7	<a href="http://id.scribd.com">id.scribd.com</a> Internet	8 words — < 1%

EXCLUDE QUOTES ON

EXCLUDE MATCHES OFF

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON