

Peningkatan Laju Disolusi Ketoprofen yang Diformulasikan dengan Metode *Self Emulsifying Drug Delivery System* (SEDDS)

Nurul Muhlisah Maddeppungeng^{1,*}, Latifah Rahman²

¹Department of Pharmacy, Faculty of Medical and Health Sciences, Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar

²Faculty of Pharmacy, Universitas Hasanuddin

*E-mail: nurul.muhlisah@uin-alauddin.ac.id

Abstract

After oral administration of the drug, drug dissolution is a requirement for absorption of a drug into the systemic circulation. Based on the classification *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), ketoprofen is included in class II, which has low solubility with good permeability characteristics (effective permeability in humans for ketoprofen 8.70×10^{-4} cm / s). *Self-Emulsifying Drug Delivery System* (SEDDS) can improve the bioavailability of drugs that have low solubility with high permeability. Therefore, to increase the dissolution rate, a ketoprofen formulation was carried out using the SEDDS method. Ketoprofen solubility tests were carried out on several types of oil and surfactants, namely corn oil, sunflower oil, soybean oil, oleic acid, tween 80 and span 80 using the method *saturation solubility*. Three formulas were made containing the active ingredient ketoprofen 50 mg, Tween 80: span 80 (3: 1) as a surfactant with a concentration of 30% (F1), 45% (F2), 60% (F3) and oil as a carrier. The dissolution test results showed that the ketoprofen formulated by the SEDDS method could increase the dissolution rate of ketoprofen, the dissolution percentage of each formula after 1 hour was 62.91% (F1), 78.09% (F2), 100.6% (F3), and 49.95% comparison. Statistical analysis using a completely randomized design showed a significant difference between dissolution rates (F1), (F2) and (F3) with comparators. The ketoprofen formula with surfactant concentration of 60% (F3) showed the highest dissolution rate compared to (F1) and (F2) as well as with comparators.

Keywords: Dissolution, ketoprofen, Self-emulsifying Drug Delivery System (SEDDS)

Abstrak

Setelah pemberian obat secara oral, disolusi obat merupakan syarat absorpsi suatu obat ke sirkulasi sistemik. Berdasarkan klasifikasi *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), ketoprofen termasuk dalam kelas II yakni tingkat kelarutan yang rendah dengan karakteristik permeabilitas yang baik (permeabilitas yang efektif

pada manusia untuk ketoprofen 8.70×10^{-4} cm/s). *Self-Emulsifying Drug Delivery System* (SEDDS) dapat meningkatkan bioavailabilitas obat yang memiliki kelarutan yang rendah tetapi permeabilitas yang tinggi. Oleh karena itu, untuk meningkatkan laju disolusi maka dilakukan formulasi ketoprofen dengan metode SEDDS. Dilakukan uji kelarutan ketoprofen pada beberapa jenis minyak dan surfaktan yaitu minyak jagung, minyak biji bunga matahari, minyak kedelai, asam oleat, tween 80 dan span 80 dengan metode *saturation solubility*. Dibuat tiga formula yang mengandung zat aktif ketoprofen 50 mg, tween 80:span 80 (3:1) sebagai surfaktan dengan konsentrasi 30% (F1), 45% (F2), 60% (F3) dan minyak sebagai pembawa. Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa ketoprofen yang diformulasikan dengan metode SEDDS dapat meningkatkan laju disolusi ketoprofen, persentase terdisolusi tiap formula setelah 1 jam adalah 62,91% (F1), 78,09% (F2), 100,6% (F3), dan 49,95% perbandingan. Analisis statistika menggunakan rancangan acak lengkap menunjukkan perbedaan nyata antara laju disolusi (F1), (F2) dan (F3) dengan perbandingan. Formula ketoprofen dengan konsentrasi surfaktan 60% (F3) menunjukkan laju disolusi tertinggi dibandingkan dengan (F1) dan (F2) serta dengan perbandingan.

Kata Kunci: Disolusi, etoprofen, Self-emulsifying Drug Delivery System (SEDDS)

Submitted: 06 Desember 2020

Accepted: 12 Januari 2021

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i1.385>

■ Pendahuluan

Dalam pengembangan obat di industry farmasi diketahui sekitar 40% obat baru tersebut memiliki kelarutan yang rendah didalam air. Terdapat beberapa kendala dalam memformulasikan obat-obat tersebut secara oral karena tingginya variabel absorpsi, bioavailabilitasnya yang rendah, serta dosis yang kurang proporsional [1][2].

Untuk dapat terabsorpsi, molekul-molekul obat diharuskan dalam kondisi terlarut pada tempat absorpsinya. Syarat absorpsi suatu obat ke sirkulasi sistemik setelah pemberian secara oral adalah disolusi dalam di cairan gastrointestinal. Dalam disolusi yang menjadi penentu adalah kelarutan suatu obat, suatu laju kelarutan yang lebih cepat dapat meningkatkan laju keberadaan obat dalam plasma, sehingga memungkinkan untuk menetapkan korelasi antara laju kelarutan dan laju absorpsi obat [3]

Sesuai dengan klasifikasi *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), ketoprofen termasuk dalam kelas II yakni kelarutan yang rendah dengan karakteristik permeabilitas yang baik

(permeabilitas yang efektif pada manusia untuk ketoprofen 8.70×10^{-4} cm/s)[4][5]. Absorpsi obat kelas II selalu dibatasi oleh kelarutannya, selain itu efek negative juga ditimbulkan dari kelarutan obat yang sangat rendah yaitu kemampuan untuk mengiritasi lambung. Hal tersebut karena adanya kontak yang cukup lama antara mukosa lambung dan larutan jenuh yang terdapat pada permukaan partikel obat [6].

Ketoprofen (2-(3-benzoylphenyl)-propionic acid), merupakan golongan asam 2-arylpropionic dari anti inflamasi non steroid (AINS). Obat ini efektif menghambat cyclooxygenase dan menghambat sintesis dari prostaglandin. Secara klinik ketoprofen digunakan untuk mengobati rematik dengan dosis 50–200 mg dan untuk nyeri serta demam yang ringan diberikan dosis yang lebih ringan antara 12.5–25 mg [7]

Untuk meningkatkan bioavailabilitas obat jenis kelas II diperlukan suatu formulasi yang tepat sehingga dapat meningkatkan laju disolusi dan atau meningkatkan kehadiran obat dalam cairan intestinal. Pendekatan yang paling populer adalah pencampuran zat aktif yang bersifat lipofilik

dengan pembawa lemak yang inert, dispersi surfaktan, formulasi emulsi dan liposom dengan berbagai keuntungan dan batasan masing-masing [8].

Bentuk *Self-Emulsifying Drug Delivery System* (SEDDS) menarik perhatian karena dapat memperbaiki bioavailabilitas obat yang dengan kelarutan yang rendah tetapi permeabilitas yang baik [5]. SEDDS merupakan salah satu metode yang dikembangkan untuk meningkatkan laju kelarutan dan bioavailabilitas obat yang sukar larut dan dapat digunakan untuk memperbaiki absorpsi obat secara oral. SEDDS dapat dengan mudah mengemulsi dan tersebar dengan cepat dalam cairan gastrointestinal dengan bantuan motilitas lambung. Keuntungan lain yang diberikan adalah obat yang terlarut membentuk tetesan tetesan yang kecil sehingga memperluas permukaan untuk absorpsinya [9].

Efisiensi absorpsi obat secara oral yang diformulasikan dengan metode SEDDS sangat bergantung pada berbagai parameter formulasi seperti konsentrasi surfaktan, rasio minyak dan surfaktan, serta ukuran tetesan emulsi yang terbentuk. Untuk itulah, hanya kombinasi bahan tambahan yang tepat akan meningkatkan efisiensi dari metode SEDDS. Pada metode SEDDS surfaktan dengan konsentrasi 30-60% $\frac{b}{b}$ mampu membentuk emulsi dalam cairan gastrointestinal [10].

Berdasarkan uraian di atas, timbul permasalahan apakah ketoprofen yang diformulasikan dengan metode *Self-Emulsifying Drug Delivery System* (SEDDS) dapat meningkatkan laju disolusinya. Untuk itu, telah dilakukan penelitian dengan membuat tiga formula ketoprofen yang diformulasikan dengan metode *Self-Emulsifying Drug Delivery System* (SEDDS) dengan variasi konsentrasi surfaktan serta pembawa minyak yang sesuai.

■ Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah alat disolusi (*Erweka*®), *homogenizer* (*WiseStire*®), *magnetic stirrer* (*Wiggenhauser*®), mikroskop optik (*Novel*®), sentrifus (*Eba 21*®), alat gelas (*Pyrex*®), kamera digital (*Canon*®), pH meter (*Lutron*®), *stopwatch*, spektrofotometer UV-Visibel (*Agilent*®), timbangan analitik (*Sartorius*®), *shaker* (*Optima*®)

Bahan-bahan yang digunakan adalah HCl, kertas saring (*Whatman*® 42), ketoprofen (PT. Pharos Indonesia), metanol *P.* (*Merck*®), minyak kedelai (*MamaSuka*®), minyak jagung (*Golden Bridge*®), minyak biji bunga matahari (*Golden Bridge*®), asam oleat (*Merck*®), Polisorbit 80, Sorbitan monooleat, kapsul cangkang gelatin keras ukuran 0.

Uji kelarutan

Pengujian Kelarutan

Ketoprofen diuji kelarutannya dalam beberapa jenis minyak dan surfaktan. Minyak yang digunakan adalah minyak jagung, minyak biji bunga matahari, minyak kedelai dan asam oleat, sedangkan surfaktan yang digunakan adalah polisorbit 80 dan sorbitan monooleat. Pengujian kelarutan dilakukan dengan metode *Saturation Solubility* (kelarutan dengan penjenuhan), dengan cara ketoprofen dilarutkan pada minyak serta surfaktan yang akan diuji lalu dishaker selama 48 jam pada suhu 20° C dengan kecepatan 50 rpm, setelah itu dengan kecepatan 3000 rpm disentrifugasi selama 15 menit, dipisahkan sejumlah bagian supernatan yang mengandung ketoprofen terlarut, ditambahkan metanol kemudian disaring dan diukur dengan menggunakan spektrofotometer. Dilakukan replikasi sebanyak 3 kali untuk setiap sampel.

Penetapan Panjang Gelombang Maksimum dan Pembuatan Kurva Baku

Dibuat larutan Ketoprofen dengan konsentrasi 14 bpj dalam media cairan lambung buatan. Serapannya diukur pada panjang gelombang 200-400 nm. Pembuatan kurva baku dilakukan dengan cara ditimbang saksama ketoprofen 10 mg, kemudian dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 ml, dilarutkan dengan metanol dan dicukupkan volumenya. Dibuat seri larutan ketoprofen dalam metanol dengan konsentrasi 6, 8, 10, 12, dan 14 bpj dengan cara dipipet larutan baku 100 bpj masing-masing sebanyak 300 µl, 400 µl, 500 µl, 600 µl dan 700 µl, kemudian dimasukkan ke dalam labu tentukur 5 ml dan ditambahkan metanol hingga batas tanda. Selanjutnya masing-masing konsentrasi ditentukan serapannya pada panjang gelombang 254 nm, kemudian dibuat kurva antara serapan terhadap konsentrasi dengan persamaan $y = a \pm bx$.

Formulasi ketoprofen dengan *Self-Emulsifying Drug Delivery System*

Dari hasil uji kelarutan akan diperoleh minyak yang dapat melarutkan ketoprofen dengan tingkat kelarutan yang paling tinggi, kemudian dibuat tiga formula *SEDDS* ketoprofen dengan variasi konsentrasi surfaktan seperti pada tabel 1. Dengan magnetic stirrer campuran Ketoprofen, minyak dan surfaktan diaduk dengan kecepatan 200 rpm selama 10 menit. Campuran tadi dikemas kedalam kapsul cangkang keras ukuran 0. Dibuat 20 kapsul untuk tiap formula.

Tabel 1. Formula Ketoprofen *Sedds* dengan Variasi Konsentrasi Surfaktan:

No	Bahan	F I	F III	F IIII
1	Ketoprofen (mg)	50	50	50
2	Tween 80:Span 80 (3:1) (%)	30	45	60
3	Minyak* hingga (%)	100	100	100

*minyak yang memiliki kelarutan paling tinggi berdasarkan uji kelarutan

Pengamatan Karakteristik

Karakteristik Ukuran Partikel

Setiap formula yang telah dibuat diambil 1 ml kemudian dicampur dengan air suling sebanyak 500 ml dalam gelas piala sambil dikocok dengan kecepatan 50 rpm. Ukuran partikel yang terbentuk kemudian diamati dengan menggunakan mikroskop optik.

Pengamatan waktu emulsifikasi/ dispersibilitas

Proses emulsifikasi yang terjadi secara spontan dari beberapa formula ketoprofen *SEDDS* diamati secara visual sesuai dengan standar disolusi USP XXIII dengan cara mencampur 1 ml untuk setiap formula dengan 500 ml air suling pada suhu $37 \pm 0,5$ °C dikocok dengan kecepatan 50 rpm, kemudian diamati secara visual emulsi yang terbentuk. Berikut merupakan standar yang digunakan untuk memperkirakan penampilan *SEDDS* secara in vitro:

1. Kelas A : Emulsi akan terbentuk dengan cepat (kurang dari 1 menit), larutan jernih atau kebiru-biruan.
2. Kelas B : Emulsi akan terbentuk dengan cepat, larutan sedikit kurang jernih atau putih kebiru-biruan.
3. Kelas C : Emulsi akan terbentuk seperti susu dalam waktu 2 menit.
4. Kelas D : Emulsi akan merbetuk warna putih keabu-abuan yang pudar dengan penampilan agak berminyak yang akan terbentuk lebih dari 2 menit.
5. Kelas E : Emulsi akan terbentuk sedikit dengan globul-globul minyak yang besar pada permukaannya.

Uji Disolusi

Pembuatan Cairan Lambung Buatan Tanpa Enzim

Sebanyak 2 gram natrium klorida dilarutkan dalam 7 ml asam klorida P dan dicukupkan volumenya dengan air suling hingga 1000 ml. pH larutan yang diperoleh adalah 1,2.

Pembuatan Larutan Induk Baku

Ditimbang saksama ketoprofen 10 mg, kemudian dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 ml, dilarutkan dengan metanol dan dicukupkan volumenya dengan media disolusi hingga batas tanda.

Penetapan Panjang Gelombang Maksimum

Dari larutan induk baku dipipet larutan sebanyak 1 ml, dimasukkan ke dalam labu tentukur 10 ml, kemudian dicukupkan dengan media disolusi. Diperoleh konsentrasi ketoprofen 10 bpj. Serapan diukur pada panjang gelombang 200-400 nm.

Pembuatan Kurva Kalibrasi Ketoprofen

Dari larutan induk tersebut dibuat larutan ibuprofen dengan konsentrasi yaitu 4, 6, 8, 10, dan 12 bpj dengan cara memipet larutan induk baku masing-masing 200 µl, 300 µl, 400 µl, 500 µl dan 600 µl, ke dalam labu tentukur 5 ml kemudian ditambahkan medium disolusi sampai garis tanda. Serapan diukur pada panjang gelombang 258 nm, kemudian dibuat persamaan kurva kalibrasi dalam persamaan $y = a \pm bx$.

Disolusi Ketoprofen SEDDS

Pengujian disolusi dilakukan dengan menggunakan cangkang kapsul gelatin keras yang diisi dengan formula ketoprofen *SEDDS*, dilakukan uji disolusi menggunakan alat disolusi tipe dayung pada suhu $37 \pm 0,5$ °C dengan kecepatan putaran 50 rpm dalam 900 mL cairan lambung buatan tanpa enzim, setelah kapsul dimasukkan ke dalam medium diambil sampel sebanyak 8,0 ml menggunakan milipore setelah 5, 10, 15, 30, 45, dan 60 menit, kemudian diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV/Vis pada panjang gelombang maksimum. Pengujian dilakukan sebanyak 3 kali untuk masing-masing formula.

Pengumpulan dan Analisis Data

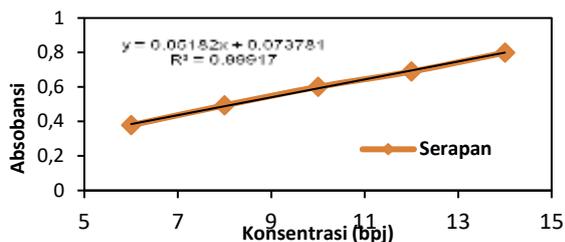
Data hasil penelitian dikumpulkan, kemudian ditabulasi dan dilakukan analisis statistika rancang acak lengkap.

■ Hasil dan Pembahasan

Uji Kelarutan

Pemilihan pembawa minyak sangat mempengaruhi formulasi obat dengan metode *SEDDS* [10]. Sebelum membuat formula ketoprofen *SEDDS* terlebih dahulu dilakukan uji kelarutan ketoprofen terhadap beberapa jenis minyak dan surfaktan, uji kelarutan ini bertujuan untuk memilih pembawa lipid yang memiliki kapasitas melarutkan ketoprofen yang paling tinggi, sehingga resiko terjadinya pengendapan di dalam saluran cerna serta volume sediaan yang terlalu besar dapat dihindari [11]. Pengujian kelarutan dilakukan dengan metode *Saturation Solubility* diukur dengan menggunakan spektrofotometri kurva baku ketoprofen dalam metanol dapat dilihat pada gambar 1. Hasil uji kelarutan diperoleh bahwa minyak yang memiliki kapasitas melarutkan ketoprofen tertinggi adalah asam oleat dengan kapasitas melarutkan sebesar 15,1 mg/ml, sehingga asam oleat selanjutnya akan digunakan sebagai bahan pembawa pada formula yang dibuat dapat dilihat pada tabel 2. Asam oleat digunakan sebagai pembawa dalam sediaan oral *SEDDS* [12]

Hal yang penting dalam pemilihan pembawa lipid adalah kepolaran. Asam oleat (*cis-9 octadecenoic acid*) merupakan pelarut yang baik untuk berbagai jenis minyak. Asam oleat termasuk golongan asam lemak dengan kepolaran yang lebih tinggi dibandingkan dengan trigliserida yang mana asam lemak dibuat melalui hidrolisis. Asam oleat akan membentuk ikatan ion dengan obat dan menghasilkan kelarutan yang tinggi [13].



Gambar 1. Kurva baku ketoprofen dalam metanol

Minyak minyak kedelai, minyak biji bunga matahari dan minyak jagung merupakan minyak tumbuhan terdiri dari campuran rantai panjang trigliserida tidak jenuh [13], kepolarannya lebih rendah dibandingkan dengan asam oleat.

Tabel 2. Hasil Uji Kelarutan Ketoprofen Pada Beberapa Jenis Minyak dan Surfaktan

Nama	Replikasi	Pengenceran	Serapan	Konsentrasi (mg/ml)	Persen Kelarutan (% b/v)
Minyak kedelai	I	1586,5	0,45275	11,6	1,1
	II	1586,5	0,40577	10,16	1,0
	III	1586,5	0,43329	11	1,1
	Jumlah			32,76	3,2
	Rata-rata			10,92	1,1
Minyak biji bunga matahari	I	1586,5	0,54141	14,32	1,4
	II	1586,5	0,50766	13,29	1,3
	III	1586,5	0,52111	13,7	1,3
	Jumlah			41,31	4,0
	Rata-rata			13,77	1,3
Minyak Jagung	I	1586,5	0,49055	12,8	1,3
	II	1586,5	0,43218	11	1,1
	III	1586,5	0,48294	12,53	1,2
	Jumlah			36,33	3,6
	Rata-rata			12,11	1,12
Asam Oleat	I	2222	0,44391	15,9	1,6
	II	2222	0,44247	15,8	1,6
	III	2222	0,38740	13,6	1,4
	Jumlah			45,3	4,6
	Rata-rata			15,1	1,5
Span 80	I	2222	0,73220	28,25	2,8
	II	2222	0,74059	28,6	2,8
	III	2222	0,67434	25,77	2,6
	Jumlah			82,62	8,2
	Rata-rata			27,54	2,73
Tween 80	I	11110	0,77440	150,3	15
	II	11110	0,75193	145,4	14,5
	III	11110	0,71891	138,4	13,8
	Jumlah			433,8	43,3
	Rata-rata			144,6	14,4

Hasil Uji Karakteristik

Hasil Uji Ukuran Partikel

Uji ukuran partikel bertujuan untuk mengetahui ukuran droplet minyak yang terbentuk dari hasil emulsifikasi spontan yang terjadi di saluran gastrointestinal. Hasil uji ukuran partikel untuk ketiga formula yang dapat dilihat pada tabel

3 menunjukkan kesesuaian dengan ukuran partikel droplet minyak *SEDDS* yang telah ditetapkan yakni berkisar antara 200 nm-5 mm [14]. Ukuran partikel sangat berperan terhadap proses pelepasan obat dari globul minyak, ukuran globul yang kecil memungkinkan pelepasan yang lebih cepat karena luas permukaan yang semakin besar pula, sehingga dapat meningkatkan laju disolusi.

Tabel 3. Hasil Uji Ukuran Partikel Formula Ketoprofen SEDDS

No	Formula	Ukuran Partikel			Rata-rata
		I	II	III	
1	Formula I	160 µm	120 µm	80 µm	120 µm
2	Formula II	80 µm	80 µm	120 m	93,33 µm
3	Formula III	40 µm	80 µm	80 µm	66,7 µm

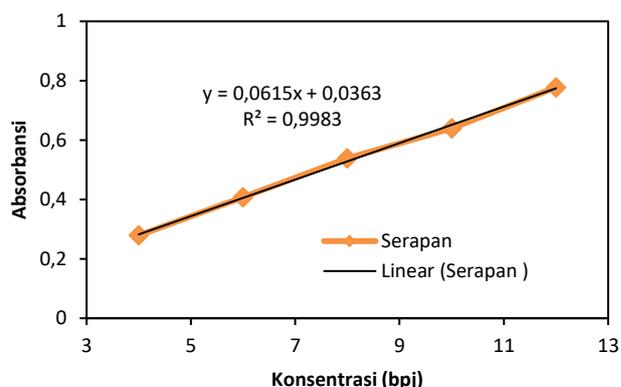
Hasil uji waktu emulsifikasi/ Uji Dispersibilitas

Uji dispersibilitas bertujuan untuk mengetahui efisiensi pembentukan emulsi dan mengetahui apakah emulsi dapat terbentuk secara spontan yang dapat diamati melalui pengamatan secara visual [11]. Hasil uji dispersibilitas pada tabel 4 menunjukkan bahwa baik formula I, II, maupun III digolongkan pada formula *SEDDS* kelas C yakni dengan warna keruh atau putih susu dengan waktu pembentukan emulsi kurang atau sama dengan dua menit, namun dapat diperhatikan bahwa pembentukan emulsi yang paling cepat terjadi pada formula III dimana pada detik ke-15 emulsi sudah mulai terbentuk secara spontan diseluruh bagian medium. Hasil ini telah sesuai dengan persyaratan yang direkomendasikan untuk formula *SEDDS* yakni secara visual masuk dalam kelas C yang menunjukkan bahwa emulsi terbentuk dengan cepat yakni 2 menit dan berwarna putih susu. Hal ini erat kaitannya dengan pemilihan surfaktan dengan nilai HLB yang cukup tinggi yang membantu pembentukan tetesan atau droplet emulsi o/w dengan cepat serta membantu penyebarannya dalam media berair.

Tabel 4. Hasil Uji Waktu Emulsifikasi

Formula	Replikasi	Waktu emulsifikasi (detik)
Formula 1	1	110.13
	2	105.97
	3	113.53
Formula 2	1	83.21
	2	89.35
	3	91.96
Formula 3	1	24.20
	2	19.87
	3	23.74

Hasil Uji Disolusi



Gambar 2. Kurva baku ketoprofen dalam medium cairan lambung buatan tanpa enzim

Peningkatan laju disolusi merupakan tahap penentu terhadap kecepatan absorpsi obat sehingga dapat menghasilkan efek terapeutik yang lebih cepat. Ketoprofen kemudian diformulasikan kedalam bentuk *SEDDS* dimana obat akan berada dalam suatu pembawa lipid yang kemudian dengan bantuan surfaktan dan gerakan peristaltik lambung akan terdispersi membentuk globul-globul kecil yang nantinya akan lebih mudah untuk terlarut dalam cairan gastrointestinal untuk kemudian diabsorpsi.

Uji disolusi yang merupakan parameter untuk menunjukkan kecepatan pelarutan obat dari sediaan *SEDDS* ke dalam medium disolusi. Pengukuran kadar ketoprofen menggunakan spektrofotometri UV-Vis, sebelumnya di buat kurva baku ketoprofen dalam cairan lambung buatan tanpa enzim sesuai gambar 2. Uji disolusi untuk ketoprofen *SEDDS* menggunakan medium cairan lambung buatan tanpa enzim pH 1,2 yang bertujuan untuk mengetahui apakah ketoprofen yang sangat sukar larut dalam media asam ketika diformulasikan dengan metode *SEDDS* mampu meningkatkan laju disolusinya.

Dari hasil perhitungan laju disolusi pada tabel 5, formula III yang terdiri atas surfaktan sebesar 60% memberikan laju disolusi yang paling cepat dengan rata-rata laju disolusi sebesar 0,0359,

kemudian diikuti oleh formula II yang terdiri dari surfaktan sebesar 45% dengan laju disolusi sebesar 0,0233, dan yang terakhir adalah formula I yang terdiri dari surfaktan sebesar 30% dengan laju disolusi sebesar 0,0154. Hubungan antara waktu (menit) disolusi dengan persentase ketoprofen yang terdisolusi (%) dalam medium cairan lambung buatan tanpa enzim pH 1,2 dapat dilihat pada gambar 3. Laju disolusi yang besar tampak dari formula yang memiliki konsentrasi surfaktan yang paling besar, penambahan zat aktif permukaan pada formulasi zat aktif yang sukar larut dalam air dapat menyebabkan penurunan tekanan antarmuka antara minyak dan air sehingga pembentukan emulsi dapat berlangsung lebih cepat

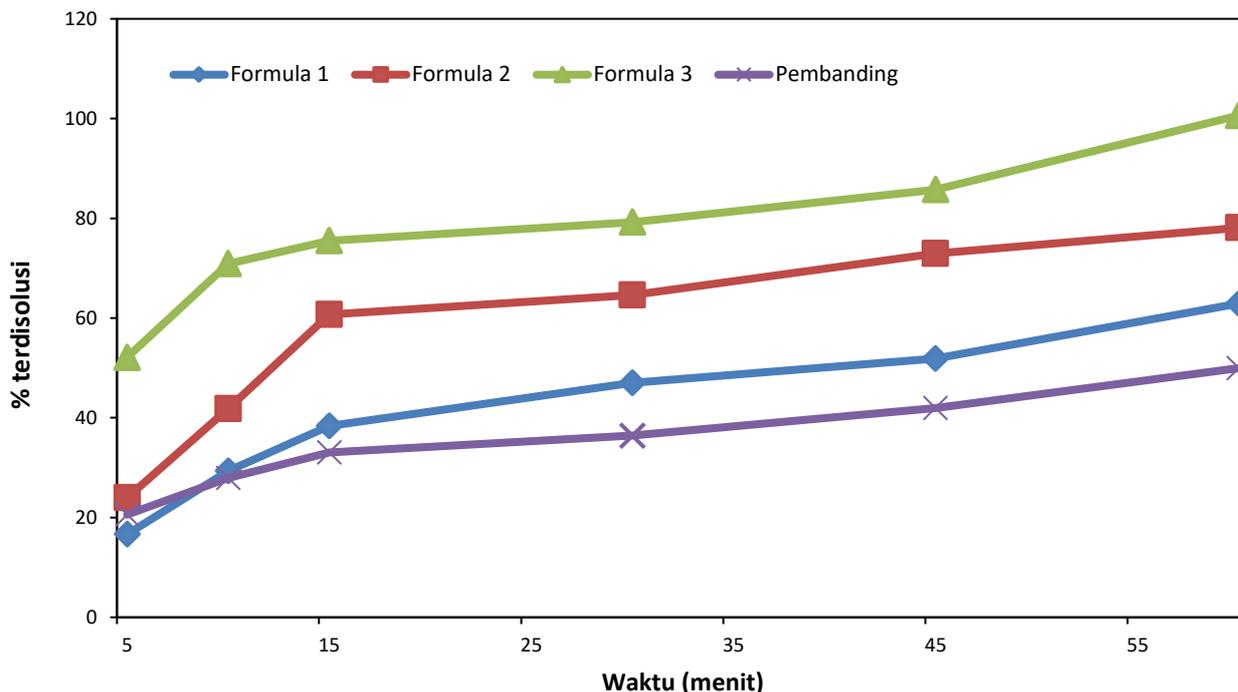
dan dapat meningkatkan luas permukaan sehingga laju disolusi juga dapat meningkat [15]. Dalam penelitian ini peningkatan disolusi sebanding dengan peningkatan konsentrasi surfaktan, hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh polaritas dari fase lipofilik yang mempengaruhi pelepasan obat ke dalam media berair dalam hal ini adalah medium disolusi, dimana polaritas fase lipid dipengaruhi oleh konsentrasi surfaktan dan nilai HLB. Polaritas yang tinggi akan memungkinkan pesatnya laju pelepasan obat ke medium disolusi [16]. Konsentrasi surfaktan yang digunakan untuk menghasilkan formula *SEDDS* yang stabil antara 30-60% [10].

Tabel 5. Hasil Perhitungan Kadar (mg) Terdisolusi tiap Satuan Waktu Dalam Medium Cairan Lambung Buatan Tanpa Enzim pH 1,2

Waktu (menit)	Replikasi	Kadar (mg)			
		I	II	III	IV
5	1	15,921	10,089	30,844	10,407
	2	6,743	14,291	25,385	14,017
	3	2,289	11,566	21,950	6,452
	Total	24,953	35,946	78,179	30,876
	Rata-rata	8,318	11,982	26,060	10,292
10	1	20,163	19,929	33,467	16,201
	2	17,313	17,311	36,198	16,663
	3	6,567	25,535	36,689	9,073
	Total	44,043	62,775	106,354	41,937
	Rata-rata	14,681	20,925	35,451	13,979
15	1	25,176	30,117	34,239	19,870
	2	19,648	26,723	40,032	18,796
	3	12,727	34,260	38,975	10,920
	Total	57,551	91,1	113,246	49,586
	Rata-rata	19,184	30,367	37,749	16,528
30	1	26,692	34,869	36,650	20,771
	2	26,051	30,222	42,649	20,975
	3	17,802	31,793	39,516	12,907
	Total	70,545	96,884	118,815	54,653
	Rata-rata	23,515	32,295	39,605	18,218
45	1	31,489	35,662	40,503	23,157
	2	26,531	35,117	44,781	22,933
	3	19,763	38,578	43,351	16,843
	Total	77,783	109,357	128,635	62,933
	Rata-rata	25,927	36,452	42,879	20,978
60	1	39,815	39,820	50,923	29,897
	2	28,469	36,895	53,479	23,534
	3	26,082	40,413	46,495	21,486
	Total	94,366	117,128	150,897	74,917
	Rata-rata	31,455	39,042	50,299	24,972

Keterangan :

- I : Formula Ketoprofen SEDDS dengan surfaktan sebanyak 30%
- II : Formula Ketoprofen SEDDS dengan surfaktan sebanyak 45%
- III : Formula Ketoprofen SEDDS dengan surfaktan sebanyak 60%
- IV : Ketoprofen pembanding



Gambar 3. Kurva hubungan antara waktu (menit) dengan persentase ketoprofen yang terdisolusi (%) dalam medium cairan lambung buatan tanpa enzim pH 1,2

Keterangan :

- I : Formula Ketoprofen *SEDDS* dengan surfaktan sebanyak 30%
- II : Formula Ketoprofen *SEDDS* dengan surfaktan sebanyak 45%
- III : Formula Ketoprofen *SEDDS* dengan surfaktan sebanyak 60%
- IV : Ketoprofen pembanding

Data hasil uji disolusi dianalisis secara statistik menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) terhadap nilai tetapan kecepatan disolusi (k) Ketoprofen, memperlihatkan adanya perbedaan yang sangat signifikan antara formula I, II, dan III dengan pembanding dengan membandingkan F hitung dengan F tabel. Uji lanjutan BNJD selanjutnya menunjukkan hasil yang sangat signifikan antara formula I dan III, formula II dan III, formula II dan pembanding, serta formula III dan pembanding. Hasil tersebut menunjukkan adanya pengaruh yang nyata dari formulasi ketoprofen dengan metode *SEDDS* terhadap laju disolusinya.

■ Kesimpulan

1. Metode *Self Emulsifying Drug Delivery System* (*SEDDS*) dapat digunakan untuk meningkatkan laju disolusi ketoprofen.
2. Formula Ketoprofen *SEDDS* dengan konsentrasi surfaktan 60% memperlihatkan laju disolusi yang paling cepat (100% pada menit 60) pada medium cairan lambung buatan dibandingkan dengan formula ketoprofen *SEDDS* dengan konsentrasi surfaktan 30 dan 45% serta dibandingkan dengan ketoprofen pembanding.

■ Daftar Pustaka

- [1] S. Kalepu and V. Nekkanti, "Insoluble drug delivery strategies : review of recent advances and business prospects," *Acta Pharm. Sin. B*, pp. 1–12, 2015, doi: 10.1016/j.apsb.2015.07.003.
- [2] K. T. Savjani, A. K. Gajjar, and J. K. Savjani, "Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques," *ISRN Pharm.*, vol. 2012, no. 100 mL, pp. 1–10, 2012, doi: 10.5402/2012/195727.
- [3] V. R. Vemula, V. Lagishetty, and S. Lingala, "Solubility enhancement techniques," *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, vol. 5, no. 1, pp. 41–51, 2010.
- [4] R. Jagadeesan and M. Radhakrishnan, "Novel approaches in the preparation of solid dispersion on solubility: A review," *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 5, no. 3, pp. 1000–1004, 2013.
- [5] P. S. Yadav, V. Kumar, U. P. Singh, H. R. Bhat, and B. Mazumder, "Physicochemical characterization and in vitro dissolution studies of solid dispersions of ketoprofen with PVP K30 and d-mannitol," *Saudi Pharm. J.*, vol. 21, no. 1, pp. 77–84, 2013, doi: 10.1016/j.jsps.2011.12.007.
- [6] J. J. Sheng, N. A. Kasim, R. Chandrasekharan, and G. L. Amidon, "Solubilization and dissolution of insoluble weak acid, ketoprofen: Effects of pH combined with surfactant," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 29, no. 3-4 SPEC. ISS., pp. 306–314, 2006, doi: 10.1016/j.ejps.2006.06.006.
- [7] D. Psimadas, P. Georgoulas, V. Valotassiou, and G. Loudos, "Molecular Nanomedicine Towards Cancer ;," *J. Pharm. Sci.*, vol. 101, no. 7, pp. 2271–2280, 2012, doi: 10.1002/jps.
- [8] N. K. Sachan, A. Bhattacharya, S. Pushkar, and A. Mishra, "Biopharmaceutical classification system: A strategic tool for oral drug delivery technology," *Asian J. Pharm.*, vol. 3, no. 2, pp. 76–81, 2009, doi: 10.4103/0973-8398.55042.
- [9] B. Tang, G. Cheng, J. C. Gu, and C. H. Xu, "Development of solid self-emulsifying drug delivery systems: preparation techniques and dosage forms," *Drug Discov. Today*, vol. 13, no. 13–14, pp. 606–612, 2008, doi: 10.1016/j.drudis.2008.04.006.
- [10] A. Kumar, S. Sharma, and R. Kamble, "Self emulsifying drug delivery system (SEDDS): Future aspects," *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 2, no. SUPPL. 4, pp. 7–13, 2010.
- [11] K. Kohli, S. Chopra, D. Dhar, S. Arora, and R. K. Khar, "Self-emulsifying drug delivery systems: An approach to enhance oral bioavailability," *Drug Discov. Today*, vol. 15, no. 21–22, pp. 958–965, 2010, doi: 10.1016/j.drudis.2010.08.007.
- [12] D. Q. Uan, X. U. Gui-xia, and W. U. Xiang-gen, "Studies on Preparation and Absolute Bioavailability of a Self-Emulsifying System Containing Puerarin," vol. 55, no. 5, pp. 800–803, 2007.
- [13] Q. M. Rowe RC, Sheskey PJ, Ed., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Sixth edit. RPS Publishing, 2009.
- [14] A. Singh, V. Singh, D. Juyal, and G. Rawat, "Self emulsifying systems: A review," *Asian J. Pharm.*, vol. 9, no. 1, pp. 13–18, 2015, doi: 10.4103/0973-8398.150031.
- [15] Ansel HC. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi IV. Diterjemahkan oleh Farida Ibrahim. Universitas Indonesia Press. Jakarta. 1989. hal. 96. Voight. Buku Pelajaran
- [16] Sweetman SC (Editor). *Martindale, The Complete Drug Reference, 34th Ed.* The Pharmaceutical Press. London, 2005. Hal. 51.