

STABILITAS KADAR DAN LAJU DISOLUSI KETOPROFEN DALAM SEDIAAN KAPSUL GELATIN DAN HPMC-KARAGENAN

¹Amila Gadri dan ²Sani Ega Priani

^{1,2} Jurusan Farmasi, Universitas Islam Bandung, Jl. Ranggagading No. 3 Bandung 40116

e-mail: 1ummuamin@yahoo.co.id, 2egapri@yahoo.com

Abstrak. Sediaan kapsul merupakan jenis sediaan farmasi yang sangat banyak digunakan karena alasan kepraktisannya dan dapat menutupi rasa yang tidak menyenangkan dari obat. Umumnya cangkang kapsul terbuat dari gelatin yang kebanyakan diproduksi dari babi sehingga diragukan kehalalannya. Saat ini telah tersedia cangkang kapsul lain dari bahan non gelatin seperti HPMC-Karagenan akan tetapi belum banyak bukti ilmiah yang memperlihatkan kesetaraan efektifitas perlindungan dengan kapsul gelatin termasuk untuk zat aktif ketoprofen. Penelitian ini bertujuan untuk melihat stabilitas kadar dan disolusi ketoprofen dari kapsul gelatin dan HPMC-karagenan. Penelitian diawali dengan memformulasi granul ketoprofen dengan variasi konsentrasi PVP. Granul dievaluasi kadar air dan kecepatan alirannya. Sediaan kapsul diuji stabilitas kadar dan disolusinya setelah disimpan pada suhu 40⁰ C selama 28 hari. Granul dengan aliran terbaik diperoleh dengan menggunakan PVP 4% dengan waktu alir 1,11 g/s. Kadar ketoprofen mengalami penurunan selama uji stabilitas dengan persen penurunan dari kapsul HPMC-Karagenan lebih besar dibandingkan kapsul gelatin yang berbeda secara statistik ($P < 0,05$). Jumlah ketoprofen terdisolusi pada menit ke-120 dari cangkang kapsul gelatin lebih tinggi dibandingkan cangkang kapsul HPMC-Karagenan yang berbeda bermakna secara statistik ($P < 0,05$).

Kata kunci : Kapsul, Ketoprofen, Gelatin, HPMC-karagenan

1. Pendahuluan

Kapsul adalah sediaan padat yang terdiri dari obat dalam cangkang keras atau lunak yang dapat larut. Cangkang kapsul umumnya terbuat dari gelatin; tetapi dapat juga terbuat dari pati atau bahan lain yang sesuai. (Depkes RI,1995). Kapsul digunakan karena kepraktisannya untuk memberikan kenyamanan bagi konsumen obat. Obat yang memiliki rasa tidak enak seperti pahit, anyir, manis, dan bau dapat ditutupi jika dibuat dalam bentuk kapsul. Selain itu cangkang kapsul juga berfungsi untuk menjaga bahan aktif dari pengaruh lingkungan sehingga bisa menjaga stabilitasnya. Cangkang kapsul dapat mewadahi berbagai bentuk obat mulai dari serbuk, granula, cair, dan semi padat.

1.1 Latar Belakang

Kapsul yang paling umum diproduksi di Indonesia adalah kapsul keras (*hard capsules*) yang dibuat dari gelatin dengan tambahan pewarna, pengawet dan pelentur. Gelatin dapat diproduksi dari kulit dan tulang babi dan sapi. Cangkang kapsul berbahan baku gelatin babi memiliki harga jual yang jauh lebih murah dibandingkan cangkang kapsul dari gelatin sapi. Perbedaan harga jual bahan baku gelatin inilah yang menjadikan alasan banyaknya produsen obat yang lebih memilih menggunakan cangkang kapsul gelatin babi dibandingkan cangkang kapsul gelatin sapi.

Konsumen obat di Indonesia didominasi oleh umat Islam. Sebagai seorang muslim, ada beberapa tuntutan yang harus diikuti dalam hal etika konsumsi obat. Salah satunya adalah memperhatikan status kehalalan obat tersebut. Salah satu dasar hukum diharuskannya pemakaian obat halal adalah hadits Rasulullah SAW, dimana beliau bersabda: “Sesungguhnya Allah SWT tidak membuat penyakit kecuali ada obatnya, dan Allah SWT membuat obat untuk setiap penyakit. Karena itu hendaklah kamu berobat dan jangan berobat dengan yang haram“ (Riwayat Abu Ad Darda). Obat-obatan yang haram dikonsumsi adalah produk dan turunan produk yang berasal dari babi, binatang yang disembelih tidak atas nama Allah (tuhan), khamr (minuman keras), bangkai (kecuali ikan) dan darah (AIFDC ICU, 2008). Hal ini tercantum dalam surat Al Baqarah ayat 168, 172-173, surat Al An'am ayat 145 serta surat Al Maidah ayat 3, 90-91.

Berdasarkan tuntunan tersebut sudah menjadi keharusan untuk kita mengurangi atau malah meniadakan penggunaan cangkang kapsul yang berbahan dasar gelatin babi karena ketidaksesuaian dengan syariah Islam. Harus digunakan bahan lain sebagai alternatif penggunaan cangkang kapsul berbahan dasar gelatin. Sumber bahan baku lain yang sudah dikembangkan sebagai bahan pembuat kapsul adalah HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulosa). Akan tetapi penggunaan cangkang kapsul non gelatin yang lebih terjamin kehalalannya ini masih sangat sedikit. Hal ini disebabkan salah satunya oleh belum lengkapnya data-data yang menunjukkan kesetaraan efektifitas dari cangkang kapsul gelatin dan non gelatin. Program Studi Farmasi UNISBA sebagai salah satu institusi pendidikan dan penelitian farmasi yang berlandaskan Islam, memiliki tanggungjawab untuk memberikan informasi yang lengkap berdasarkan penelitian mengenai karakteristik dan efektifitas penggunaan cangkang kapsul hewani maupun nabati dalam proses pengobatan.

Dalam penelitian ini dipilih Ketoprofen sebagai model zat aktif yang akan diuji. Ketoprofen merupakan antiinflamasi nonsteroid yang memiliki kecepatan disolusi kurang baik. Stabilitas ketoprofen dalam penyimpanan, dalam hal ini kelembaban sediaan sangat mempengaruhi kecepatan disolusi senyawa ini. Saat ini ketoprofen di pasaran berada dalam beberapa bentuk sediaan diantaranya sediaan kapsul.

1.2 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui stabilitas dan kecepatan disolusi Ketoprofen dalam cangkang kapsul non gelatin dibandingkan dengan penggunaan cangkang kapsul gelatin.

2. Metode Penelitian

Tahapan penelitian yang dilakukan meliputi penyiapan bahan uji, penetapan karakteristik pendahuluan bahan uji, pembuatan sediaan, evaluasi sediaan, sampai penentuan stabilitas sediaan uji selama 28 hari masa penyimpanan.

Penyiapan bahan uji meliputi bahan aktif ketoprofen, bahan pembantu pembuatan isi kapsul seperti laktosa, PVP, magnesium stearat dan cangkang kapsul. Pada tahap formulasi sediaan kapsul ketoprofen, sediaan dibuat dengan metode granulasi basah. Bahan pembantu sebagai pengisi, pengikat dan pelincir ditambahkan untuk memperbaiki sifat aliran dari granul yang diperoleh. Evaluasi dari granul yang diperoleh meliputi kadar lembab, kecepatan aliran granul serta bobot granul per cangkang. Granul yang telah memenuhi persyaratan farmasetik kemudian dimasukkan

kedalam cangkang kapsul gelatin dan HPMC-Karagenan untuk diuji stabilitas selama 28 hari penyimpanan pada 40°C.

Uji stabilitas sediaan meliputi pengujian kecepatan disolusi dan kadar zat aktif dalam sediaan kapsul ketoprofen. Penetapan kecepatan disolusi dilakukan menggunakan alat disolusi tipe 1 terhadap sediaan yang telah disimpan selama 4 minggu, penentuan kadar ketoprofen yang terdisolusi menggunakan metode spektrofotometri ultraviolet.

Penentuan kadar zat aktif dilakukan pada kapsul ketoprofen yang menggunakan cangkang gelatin dan HPMC-Karagenan, pengujian ini dilakukan pada minggu ke-1, 2, 3 dan 4. Penetapan kadar ketoprofen pada uji stabilitas ini dilakukan dengan metode Spektrofotometri ultraviolet.

Hasil yang diperoleh dari uji stabilitas sediaan ketoprofen dalam cangkang kapsul gelatin dan sediaan dalam cangkang kapsul HPMC-karagenan diolah secara statistik menggunakan metode t- student. Pengolahan data secara statistik ini bertujuan untuk melihat ada atau tidaknya perbedaan yang signifikan dari setiap hasil uji antara jenis cangkang kapsul yang digunakan.

Penelitian yang diajukan dalam proposal ini merupakan penelitian pendahuluan untuk mengidentifikasi masalah yang akan ditemui jika menggunakan cangkang kapsul gelatin disubstitusi oleh cangkang kapsul non gelatin. Penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan luaran berupa data-data yang akurat mengenai masalah yang ditemukan dalam hal stabilitas zat aktif dan kecepatan disolusi, pada penggantian cangkang kapsul gelatin dengan non gelatin. Penelitian tahap kedua adalah mengenai reformulasi campuran isi kapsul untuk mendapatkan profil disolusi dan stabilitas sediaan dalam cangkang kapsul non gelatin yang sebanding dengan pada penggunaan cangkang kapsul gelatin. Penelitian tahap ketiga adalah mengenai studi bioavailabilitas dan bioekivalensi pemberian sediaan dalam cangkang kapsul non gelatin dibandingkan dengan pemberian sediaan dalam cangkang kapsul gelatin secara *in vivo*.

3. Hasil dan Pembahasan

Dalam tahap pertama penelitian ini, dilakukan orientasi formula granul, dan penentuan bobot rata-rata granul per cangkang kapsul. Dalam tahap orientasi formula granul dilakukan variasi terhadap konsentrasi pengikat yaitu PVP dan cara penambahan pengikat tersebut. Hasil yang diperoleh adalah sebagai berikut Tabel 1. :

Tabel 1.
Formulasi Kapsul Ketoprofen

Bahan	Konsentrasi (%)	
	F1	F2
PVP	2	4
Etanol	qs	qs
Ac-di-sol	3	3
Laktosa	ad 100	ad 100
Mg Stearat	1	1
Talk	2	2

Bahan tambahan yang digunakan dalam formula diatas adalah PVP sebagai pengikat, etanol sebagai cairan pelarut pengikat, Ac-di-sol sebagai penghancur, laktosa sebagi pengisi, Mg stearat dan talk sebagai pelincir dan anti adheren. Pada tahap orientasi diatas digunakan dua variasi kosentrasi pengikat yaitu 2 dan 4 %. Kegunaan pengikat dalam formulasi granul adalah untuk membentuk massa granul yang kompak sehingga granul tidak mudah pecah pada proses selanjutnya sehingga sifat aliran granul dapat stabil. Penambahan pengikat dilakukan dengan cara mencampurkan pengikat dengan bahan-bahan lain kemudian cairan pengikat disemprotkan pada campuran serbuk sampai menghasilkan massa lembab. Hasil orientasi formula granul dapat dilihat pada Tabel 2.

Berdasarkan data di atas maka dipilih formula F2 karena memberikan granul dengan kecepatan aliran yang lebih baik. Kecepatan alir yang tinggi menunjukkan keseragam ukuran granul. Sehingga hal ini dapat menjamin keseragaman kandungan zat aktif dalam setiap cangkang kapsul. Formula F2 mengandung PVP 4% lebih tinggi dibanding formula F1 sehingga dapat mengikat granul dengan lebih baik.

Tahap selanjutnya adalah pembuatan kurva kalibrasi larutan ketoprofen dalam larutan dapar fosfat pH 6,8. Ketoprofen merupakan senyawa asam lemah dengan nilai pKa 4,6 dan kelarutan yang rendah dalam air. Untuk meningkatkan kelarutan ketoprofen, digunakan larutan dapar pH 6,8. Dapar fosfat pH 6,8 dibuat dengan cara mencampurkan $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dengan NaH_2PO_4 . Proses pelarutan untuk membuat larutan stok dengan konsentrasi 1000 ppm berlangsung agak lama dan memerlukan proses pemanasan untuk mempercepat proses pelarutan. Konsentrasi yang akan dibuat sebagai standar adalah 12, 10, 8, 6, dan 4 ppm, serta serapan diukur pada panjang gelombang 260 nm.

Larutan baku ketoprofen dalam berbagai konsentrasi diukur absorbansinya pada panjang gelombang 260 nm kemudian dibuat kurva kalibrasi. Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada Tabel 3 dan Gambar 1.

Tabel 2.
Hasil Evaluasi Granul Ketoprofen

Parameter	F1	F2
Kadar air (%)	0,91	2,3
Kecepatan alir (gr/s)	0,74	1
Bobot per cangkang (gr)	0,328	0,27

Tabel 3.
Hasil Pengukuran Absorbansi Pada Berbagai Konsentrasi Ketoprofen

Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
2	0,2173
4	0,4066
6	0,5305
8	0,6854
10	0,8267
12	0,9536

Tahapan selanjutnya adalah penentuan stabilitas sediaan dalam penyimpanan pada suhu 40°C selama 28 hari. Kemudian dievaluasi stabilitasnya meliputi penetapan kadar zat aktif dan dan penentuan kecepatan disolusi. Kadar ketoprofen dalam kapsul dinyatakan dalam persen berat ketoprofen per berat isi kapsul. Hasil penetapan kadar dapat dilihat pada Tabel 4.

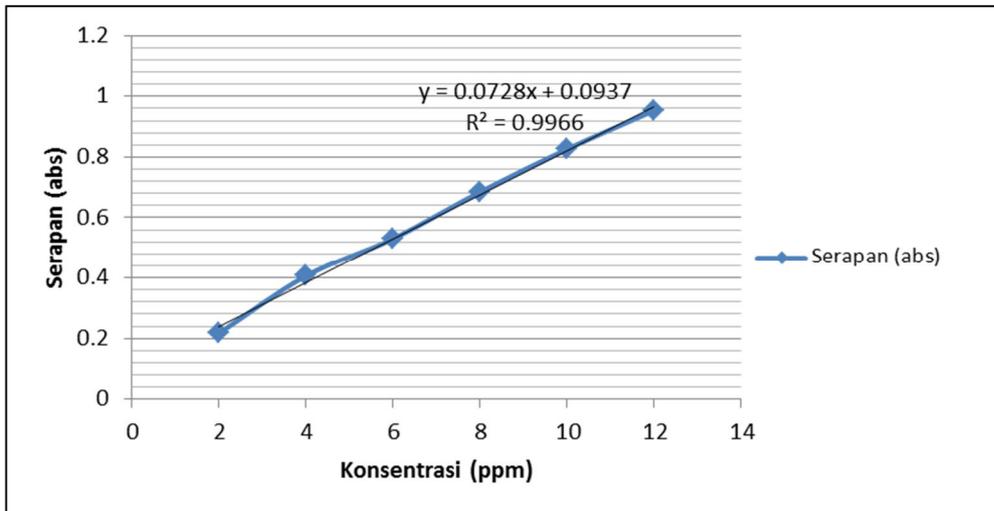
Secara umum kedua jenis sediaan mengalami penurunan kadar ketoprofen, selama penyimpanan. Sifat gelatin dalam penyimpanan adalah selalu menyesuaikan kelembabannya dengan kelembaban lingkungan. Ketika ditempatkan pada kondisi kelembaban tinggi gelatin akan mengalami peningkatan kelembaban, demikian juga sebaliknya. Sedangkan cangkang kapsul HPMC-karagenan memiliki proteksi terhadap perubahan kelembaban yang lebih baik dibanding gelatin, akan tetapi kemampuan proteksi terhadap permeabilitas oksigennya lebih rendah (Richardson, 2011). Hal ini yang menyebabkan terjadi penurunan kadar ketoprofen baik pada kapsul gelatin maupun karagenan. Berdasar uji statistik t-student, terdapat perbedaan bermakna dari persen penurunan kadar ketoprofen antara kedua jenis kapsul setelah penyimpanan 28 hari pada suhu 40°C. Dimana persen penurunan kadar ketoprofen dari kapsul HPMC-Karagenan lebih besar dibandingkan dengan gelatin. Hal ini menunjukkan degradasi ketoprofen yang disebabkan oleh oksidasi lebih cepat dibandingkan degradasi karena meningkatnya kelembaban.

Bila dilihat penurunan kadar ketoprofen pada kedua jenis kapsul relatif besar untuk rentang waktu penyimpanan 28 hari. Hal tersebut dapat terjadi karena penyimpanan kapsul tidak pada kemasan yang mampu memberikan perlindungan sempurna dari pengaruh lingkungan luar. Akan lebih baik bila kapsul disimpan dalam kemasan seperti yang ada di pasaran yaitu kemasan strip atau blister.

Selain penetapan kadar zat aktif dilakukan juga penentuan kecepatan disolusi kapsul untuk melihat pengaruh cangkang kapsul selama penyimpanan terhadap kecepatan disolusi sediaan. Sediaan kapsul ketoprofen dalam cangkang kapsul gelatin dan HPMC-Karagenan disimpan pada suhu 40°C selama 28 hari (1 bulan) kemudian dibandingkan nilai kecepatan disolusinya. Hasil uji kecepatan disolusi pada bulan ke-1 dapat dilihat dalam Tabel 5.

Tabel 4.
Kadar Ketoprofen Dalam Sediaan Kapsul Selama Penyimpanan

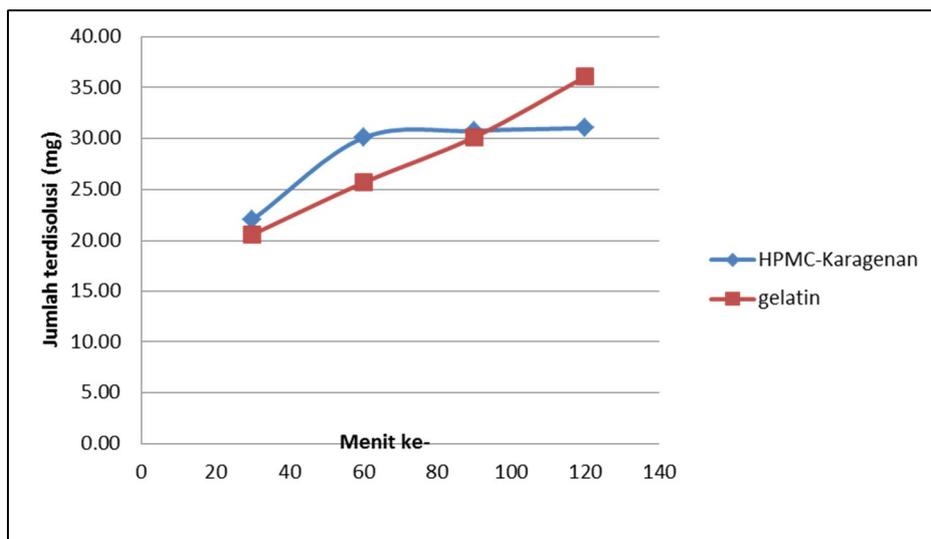
Minggu	Kadar dalam kapsul (% b/b)	
	Kapsul HPMC-Karagenan	Kapsul Gelatin
1	14,85±0,16	14,39±0,43
2	16,05±0,43	16,25±0,98
3	14,05±1,62	14,90±0,72
4	12,53±0,29	13,45±0,33
% penurunan kadar	2,33 ± 0,36	0,93 ± 0,53



Gambar 1. Kurva kalibrasi ketoprofen

Tabel 5.
Hasil Uji Kecepatan Disolusi Sediaan Ketoprofen

Waktu (Menit)	Jumlah terdisolusi (mg)	
	Kapsul Karagenan	Kapsul Gelatin
30	22,06±0,55	20,58±1,49
60	30,08±0,11	30,17±4,3
90	30,77±0,12	36,22±5,99
120	31,03±0,19	37,5±1,79



Gambar 2. Hasil uji disolusi kapsul ketoprofen

Ketoprofen termasuk dalam bahan obat kelas II pada sistem pengelompokan Biopharmaceutical Classification System (BCS). Senyawa yang digolongkan pada kelompok kelas II memiliki permeabilitas yang baik tetapi kelarutan dalam airnya rendah (Sheng,2006).Pengaturan pH medium disolusi dapat meningkatkan jumlah zat aktif yang terdisolusi. Oleh sebab itu, dalam penentuan kecepatan disolusi digunakan medium dapar fosfat pH 6,8 yang merupakan pH dimana kelarutan ketoprofen maksimal.

Setelah penyimpanan kapsul selama 28 hari pada suhu 40°C terdapat perbedaan kecepatan dan jumlah terdisolusi dari kapsul karagenan dan gelatin.Pengujian statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna dari jumlah ketoprofen terdisolusi dari kedua cangkang kapsul dimenit ke-120.Pada menit ke-120 jumlah ketoprofen terdisolusi dari kapsul gelatin lebih baik dibanding kapsul karagenan. Kapsul gelatin bersifat menyerap air selama penyimpanan sehingga akan lebih mempercepat waktu hancur dan kecepatan disolusinya.

Dijelaskan dalam pustaka bila cangkang kapsul karagenan-HPMC dapat berinteraksi dengangaram kalium dalam medium disolusi sehingga menghalangi pelepasan obat dari cangkang kapsul (Ku. 2011).Sehingga untuk penelitian selanjutnya lebih baik digunakan dapar dengan komponen yang berbeda untuk menghasilkan data yang lebih akurat.

3. Kesimpulan

Dari hasil pengamatan pada penelitian tersebut diatas dapat disimpulkan beberapa hal berikut :

1. Terjadi penurunan kadar ketoprofen dalam kapsul gelatin dan dalam kapsul HPMC-karagenan pada penyimpanan di suhu 40°C selama 28 hari. Persen penurunan kadar ketoprofen pada sediaan dalam kapsul HPMC-karagenan lebih besar dibanding kapsul gelatin yang berbeda bermakna secara statistik ($P<0,05$).
2. Setelah penyimpanan 28 hari, jumlah ketoprofen terdisolusi pada menit ke-120 dari cangkang kapsul gelatin lebih tinggi dibandingkan cangkang kapsul HPMC-Karagenan yang berbeda bermakna secara statistik ($P<0,05$).

4. Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada LPPM Universitas Islam Bandung atas pembiayaan penelitian ini dalam hibah penelitian unggulan I , dan atas terlaksananya acara Seminar Nasional Penelitian dan Pengabdian 2012 ini dan kepada pihak Panitia Prosiding atas kerjasamanya untuk memuat makalah seminar terpilih.

5. Daftar Pustaka

- AIFDC ICU, (2008). *General Guidelines of Halal Assurance System, update revision*1 Desember 2011
- Al-Tabakha, M., (2010). HPMC Capsules: Current Status and Future Prospects, *J Pharm Pharmaceut Sci*, 13(3) 428 – 442
- Ansel, H. C., (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta

- ASEAN *guidelines on stability study of drug product*, update revision 22 February 2005.
- Cartensen, J. T., (1990). *Drug Stability*, Marcel Dekker Inc, New York
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, (1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 96.
- Devissaguet, J.M. A., A.M. G. Hermann, (1993). *Farmasetika dan Biofarmasi*, Airlangga University Press, Surabaya
- Ku, MS., (2011). Performance qualification of a new hypromellose capsule: Part II. Disintegration and dissolution comparison between two types of hypromellose capsules, *Int.J.Pharm*,416(1):16-24.
- Lund, W.(Ed), (1994). *The Pharmaceutical Codex 12th Edition: Principles and Practice of Pharmaceutics*. London : The Pharmaceutical Press, 933-934
- Richardson, Matt., (2011). Impact of capsule selection on formulation stability in Dry Powder Inhalers (DPIs),www.inhalationmag.com update revision 26 Desember 2011
- Sheng, Jenifer J., (2006). Solubilization and dissolution of insoluble weak acid,ketoprofen: Effects of pH combined with surfactant, *European Journal of Pharmaceutical Science*, Juni 2006
- Singh, S., K.V.R. Rao, K. Venugopal, dan R. Manikandan, (2002). Alteration inDissolution Characteristics of Gelatin-Containing Formulation, *Pharmaceutical Technology*, april 2002