

Effect of ball milling on ibuprofen solid dispersion with HPMC carrier on particle size and capsule dissolution rate

Pengaruh ball milling pada dispersi padat ibuprofen dengan pembawa HPMC terhadap ukuran partikel dan kecepatan disolusi kapsul

Nining Nining ^{a*}, Inding Gusmayadi ^a, Febri Romansyah ^a

^a Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka, Jakarta Timur, DKI Jakarta, Indonesia.

*Corresponding Authors: nining@uhamka.ac.id

Abstract

One factor that greatly influences the active drug solubility is particle size. Ibuprofen is a non-steroidal anti-inflammatory that is poorly water-soluble, potentially slowing its drug dissolution. Milling is one way to reduce particle size and help to enhance drug dissolution. This research aims to study the milling process effect on the particle size of ibuprofen and the capsule dissolution rate. Micrometer-sized ibuprofen (P1) is processed to nanometer size using the wet-milling method for 15 hours (P2) and 20 hours (P3) using HPMC (Hydroxy Propyl Methyl Cellulose) as a stabilising polymer. All particles were evaluated for particle size, and FTIR was tested and formulated into capsules. The powder mass was evaluated for flow properties. Capsule evaluation was also carried out, which included a disintegration time test, weight uniformity test, and dissolution test. The three particles have sizes of 40.6 μm (P1), 438.9 \pm 20.9 nm (P2), and 267.1 \pm 4.1 nm (P3). FTIR test results show compatibility between ibuprofen and HPMC. The disintegration time test results and capsule weight uniformity met the compendial requirements. Based on the dissolution test, the three formulas showed significant differences (sig p 0.0002 < 0.05) in the per cent dissolution. Obtained Q60 F1-F3 respectively were 99.61 \pm 8.75%; 110.03 \pm 5.97%; and 115.95 \pm 3.34%. The conclusion obtained is that the milling process has a significant effect on the dissolution percentage of ibuprofen.

Keywords: wet-milling; milling time; dissolution efficiency; nanoparticle.

Abstrak

Salah satu faktor yang sangat berpengaruh terhadap kelarutan bahan aktif adalah ukuran partikel. Ibuprofen merupakan antiinflamasi non-steroid yang berkelarutan rendah dalam air dan berpotensi memperlambat disolusinya dari sediaan. Penggilingan menjadi salah satu cara untuk memperkecil ukuran partikel dan membantu mempercepat disolusi bahan aktif. Tujuan dari penelitian ini adalah mempelajari pengaruh proses penggilingan terhadap ukuran partikel ibuprofen dan kecepatan disolusinya dari sediaan kapsul. Ibuprofen berukuran mikrometer (P1) diproses hingga menjadi ukuran nanometer dengan metode penggilingan basah selama 15 jam (P2) dan 20 jam (P3) menggunakan *hidroxy propyl methyl cellulose* (HPMC) sebagai polimer penstabil. Semua partikel ibuprofen dievaluasi ukuran partikel dan diuji FTIR serta diformulasikan ke dalam kapsul. Massa serbuk dilakukan evaluasi sifat alir. Evaluasi kapsul juga dilakukan yang meliputi uji waktu hancur, uji keseragaman bobot, dan uji disolusi. Ketiga partikel memiliki ukuran 40,6 μm (P1), 438,9 \pm 20,9 nm (P2), dan 267,1 \pm 4,1 nm (P3). Hasil uji FTIR memperlihatkan kompatibilitas antara ibuprofen dan HPMC. Hasil uji waktu hancur dan keseragaman bobot kapsul memenuhi persyaratan kompendial. Berdasarkan uji disolusi, ketiga formula menunjukkan perbedaan signifikan (sig p 0,0002 < 0,05) terhadap persen disolusi. Diperoleh Q60 F1-F3 berturut-turut sebesar 99,61 \pm 8,75%; 110,03 \pm 5,97%; dan 115,95 \pm 3,34%. Simpulan yang diperoleh adalah proses penggilingan berpengaruh nyata terhadap persen disolusi ibuprofen.

Kata Kunci: wet-milling; waktu penggilingan; efisiensi disolusi; nanopartikel.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:

Received: 16/09/2023,
Revised: 13/09/2023
Accepted: 14/02/2024,
Available Online: 15/02/2024

QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v7i1.250>

Pendahuluan

Kelarutan bahan aktif farmasi merupakan faktor yang membatasi bioavailabilitas obat yang diberikan secara oral terutama pada obat berkelarutan rendah dalam gastrointestinal dan permeabilitas tinggi yang dikenal dengan kelompok obat *biopharmaceutic classification system* (BCS) kelas II [1]. Beberapa strategi formulasi telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan kecepatan disolusi bahan aktif yang sukar larut dalam air dan teknik dispersi padat menjadi salah satu pendekatan yang efektif [2].

Teknologi dispersi padat merupakan dispersi molekul obat dalam satu atau lebih pembawa hidrofilik dan mekanismenya melibatkan penurunan ukuran partikel, peningkatan keterbasahan bahan aktif dalam pembawa, pembentukan senyawa kompleks yang lebih larut air, dan pembentukan obat amorf [3]. Salah satu teknik dalam membuat dispersi padat adalah penggilingan dengan bola atau *ball milling*. Keuntungan teknik ini adalah tidak menggunakan pelarut organik. Berbeda dengan teknik lainnya seperti penguapan pelarut dan fusi, keduanya menggunakan konsentrasi senyawa aditif yang lebih tinggi dibandingkan penggilingan [4]. Beberapa variabel proses dalam penggilingan bola (*ball milling*) berpengaruh terhadap karakteristik permukaan, ukuran partikel, stabilitas termal, dan persentase fungsional partikel yang dihasilkan. Salah satu variabel tersebut adalah waktu penggilingan [5].

Pada studi ini, polimer pembawa yang digunakan adalah *hidroxy propyl methyl cellulose* (HPMC). Dalam solid dispersi, polimer hidrofilik berperan penting dalam menghambat kristalisasi bahan aktif melalui penurunan mobilitas molekulnya. HPMC adalah polimer non-ionik, larut air, dan berupa campuran selulosa eter yang berperan penting sebagai pembawa dalam sistem penghantaran obat termasuk sistem dispersi [6]. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa HPMC cocok untuk obat yang larut dalam air, memuat obat dalam jumlah besar, dan kompatibel dengan banyak obat [7].

Model obat yang digunakan pada studi ini adalah ibuprofen yang memiliki aktivitas analgesik dan anti inflamasi non-steroid. Ibuprofen bersifat asam lemah dan memiliki permeabilitas yang tinggi tetapi kelarutannya rendah dalam air sehingga termasuk ke dalam BCS kelas II [8]. Beberapa penelitian melaporkan peningkatan disolusi yaitu dengan cara pembentukan nanopartikel atau pembentukan senyawa amorf yang bisa didapatkan dari proses pembuatan dispersi padat [3].

Berdasarkan uraian di atas, studi ini bertujuan untuk mempelajari pengaruh proses dan waktu penggilingan pada pembuatan dispersi padat ibuprofen. Partikel yang diperoleh dievaluasi terhadap ukuran partikel dan kecepatan disolusi bahan aktifnya pada saat diformulasi kedalam sediaan kapsul..

Metode Penelitian

Alat dan bahan

Alat yang disiapkan berupa neraca analitik (OHAUS), *high energy milling* (SPEX CertPrep, USA), *freeze dryer* (EYELA FD-11200), *delsa max pro particle size analyser LS 100Q* (Beckman Coulter, USA), *Fourier transform infrared spectroscopy* (Agilent Technologies Carry 630), *disintegration tester, dissolution tester* (RC-6 Guoming), spectrophotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1900). Bahan yang disiapkan berupa ibuprofen *micronized* (IOL chemicals and pharmaceutical, India), ibuprofen BPHI (BPOM), Mg-stearat (Peter Greven Nederland), talkum, Avicel pH 101 (FMC, Philadelphia), NaOH (Merck), KH₂PO₄ (Merck), HPMC (Shanghai Honest Chem, China), dan aquadest.

Pembuatan dispersi padat

Metode pembuatan dispersi padat dengan penggilingan basah (*wet-milling*) mengikuti Riekes et al. dengan modifikasi [1]. HPMC ditambahkan aquadest dan ibuprofen didispersikan kedalamnya hingga terbentuk suspensi. Campuran ibuprofen dan HPMC dibuat dengan rasio 1:1. Suspensi dimasukkan kedalam bola-bola keramik (\varnothing 2 mm) dalam chamber dengan rasio 1,0 g ibuprofen dan 10 bola-bola keramik. Penggilingan dilakukan dengan kecepatan 1400 rpm selama 15 jam (P2) dan 20 jam (P3). Selanjutnya pengeringan dilakukan untuk menghilangkan sisa air dengan alat *freeze dry* hingga diperoleh partikel kering.

Analisis ukuran partikel

Pengukuran partikel dilakukan segera setelah proses pembuatan menggunakan *particle size analyzer*. Sampel dipreparasi dengan cara mengencerkan partikel dengan air hingga 0,2 mg/mL sebelum dilakukan analisis [9].

Pengujian FTIR

Perbedaan spektrum gugus fungsi antara ibuprofen *micronized* dan dispersi solid ibuprofen diselidiki dengan FTIR. Sampel ditempatkan pada kristal ATR dan dikompresi. Rentang spektral sampel adalah 4000 hingga 600 cm dengan rata-rata pemindaian 32 pemindaian dan resolusi 4 cm [7].

Evaluasi sifat alir massa serbuk

Sebanyak 100 g serbuk ditimbang dan dimasukkan ke atas corong. Waktu alir dicatat mulai corong dibuka dan serbuk turun seluruhnya. Untuk 100 gram serbuk, waktu yang diperkenankan adalah kurang dari 10 detik [10].

Pembuatan kapsul

Pengisian kapsul menggunakan *capsule filler*. Kapsul ditimbang dahulu kemudian badan dan penutup dipisahkan. Massa serbuk dimasukkan kedalam deretan badan kapsul dan diratakan dengan kertas film dan diberikan tekanan untuk memadatkan. Kapsul ditutup dengan penutupnya dan bersihkan bagian luar menggunakan kain. Formula kapsul dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula Kapsul Ibuprofen

Bahan	F1	F2	F3
P1 (mg)	200	-	-
P2 (mg)	-	200	-
P3 (mg)	-	-	200
Talk (%)	2	2	2
Mg stearat (%)	1	1	1
Avicel PH 101 ad (mg)	500	500	500

Keterangan:

Bobot per kapsul adalah 500 mg

P1: ibuprofen *micronized*

P2: ibuprofen $t_{milling}$ 15 jam

P3: ibuprofen $t_{milling}$ 20 jam

Uji keseragaman bobot kapsul

Keragaman bobot kapsul dilakukan mengikuti Farmakope Indonesia edisi III. Sebanyak 10 kapsul yang telah ditimbang satu per satu dikeluarkan dan ditimbang isinya. Berat rata-rata kapsul dan berat rata-rata isi kapsul dihitung. Pada kapsul dengan bobot >300mg, kapsul yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata >5% adalah tidak boleh lebih dari 2 kapsul dan tidak ada satupun kapsul yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata >10% [11]. Koefisien variasi (CV) juga dihitung dan tidak boleh melebihi 5%.

Uji waktu hancur

Tabung dalam keranjang diisi masing-masing 1 kapsul dan cakram. Alat dikondisikan pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ dengan media air. Batas waktu diatur berdasarkan monografi. Alat dijalankan dan amati semua

kapsul. Kapsul ibuprofen memenuhi persyaratan waktu hancur jika seluruh sediaan hancur sempurna dalam waktu 15 menit [12].

Penentuan panjang gelombang maksimum

Larutan induk ibuprofen BPF1 dibuat dengan konsentrasi 1000 µg/ml dalam dapar fosfat pH 7,2. Larutan diencerkan hingga diperoleh konsentrasi 200 µg/ml. Absorbansi diukur pada panjang gelombang 200-400 nm dengan spektrofotometer UV-vis dan dibuat dalam kurva absorbansi terhadap panjang gelombang [13].

Pembuatan kurva kalibrasi

Variasi konsentrasi larutan ibuprofen dibuat pada konsentrasi 120, 205, 290, 375, dan 469 µg/ml. Absorbansi diukur pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh sebelumnya yaitu 264 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

Uji disolusi

Pengujian menggunakan alat tipe 1 dengan kecepatan putar 50 rpm selama 60 menit. Dapar fosfat pH 7,2 digunakan sebagai media disolusi sebanyak 900 mL. Cuplikan diambil pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, 60, sebanyak 5,0 mL. Pada setiap pencuplikan, sejumlah sama dapar fosfat pH 7,2 segera ditambahkan. Absorbansi diukur menggunakan spektrofotometer UV-vis pada 264 nm. Jumlah ibuprofen terlarut dihitung pada setiap waktu pencuplikan. Ibuprofen harus larut tidak kurang dari 80% (Q) dari jumlah yang tertera pada etiket dalam waktu 60 menit [14].

Analisis data

Data persen terdisolusi pada menit ke-60 diuji normalitas dengan *Shapiro-Wilk test* dan homogenitas dengan *Levene test* karena jumlah data yang dianalisis sebanyak 9 (<50) yang merupakan data dari ketiga formula yang diuji secara triplo. Kemudian analisis dilanjutkan dengan ANOVA satu arah dengan taraf kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$). Seluruh analisis dilakukan dengan *software* IBM SPSS Statistics® 25.

Hasil Dan Diskusi

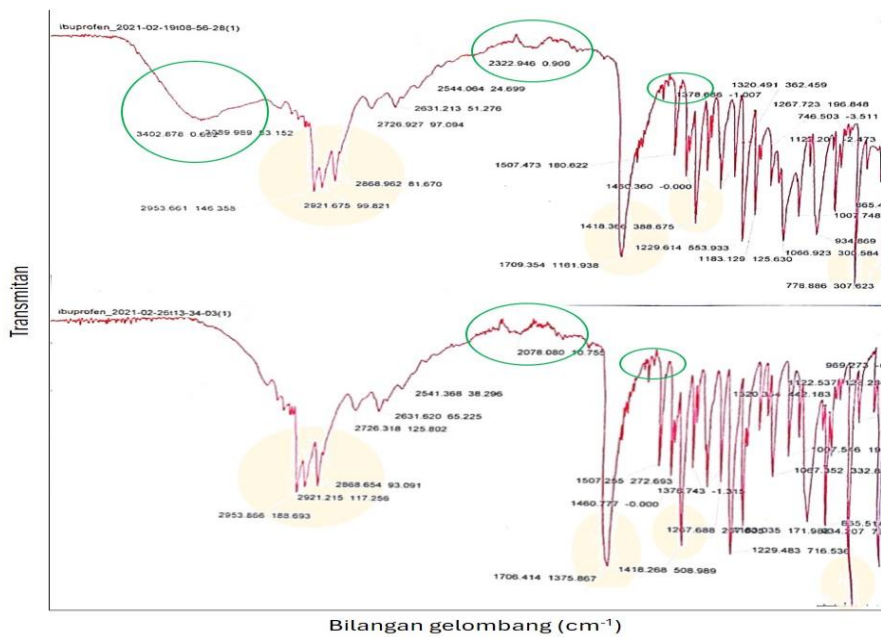
Tahap awal penelitian dimulai dengan pembuatan dispersi padat melalui proses penggilingan metode *wet-milling* yang diikuti dengan *freeze-drying*. Metode ini terbukti efektif dalam menurunkan ukuran partikel kering [4]. Penentuan ukuran partikel dengan PSA didasarkan atas penghamburan cahaya laser oleh partikel-partikel dalam sampel. Laser yang dikeluarkan dari *pinhole* memancarkan cahaya dan dihantarkan pada partikel dalam sampel. Partikel tersebut kemudian menghamburkan cahaya kembali melalui *pinhole* dan masuk ke detektor. Sinyal digital terbentuk dari ubahan sinyal analog yang dideteksi oleh detektor. Sinyal tersebut kemudian dianalisis menjadi suatu deret hitung [15]. Hasil pengujian ukuran partikel dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil tersebut memperlihatkan bahwa penurunan partikel terjadi dengan penambahan waktu penggilingan. Penggilingan selama 15 jam menurunkan ukuran partikel hingga 92 kali lipat yaitu 438,9 nm. Sedangkan penggilingan selama 20 jam menurunkan hingga 152 kali lipat yaitu 267,1 nm. Sedangkan nilai *polydispersi index* (PDI) menunjukkan 0,571 yang berarti bahwa partikel yang terbentuk memiliki ukuran yang tidak seragam karena batasan ukuran yang seragam adalah kurang dari 0,3 [7]. PDI menggambarkan distribusi ukuran partikel dengan kisaran 0 hingga 1. Studi lain menyebutkan nilai yang mendekati nol menggambarkan distribusi partikel yang seragam sedangkan nilai yang diatas 0,5 menggambarkan partikel dengan heterogenitas tinggi [16].

Tabel 2. Ukuran ibuprofen *miconized* dan dispersi padat ibuprofen

Partikel	Diameter	PDI
P1	40,6 µm	-
P2	438,9±20,9 nm	0,571
P3	267,1±4,1 nm	0,571

Selanjutnya partikel dispersi padat dianalisis dengan FTIR untuk menganalisis interaksi kimia yang mungkin terjadi antara ibuprofen dengan pembawa HPMC. Hasil pengujian dapat dilihat pada Gambar 1.

Kedua spektra menunjukkan kemiripan relatif pada puncak yang muncul dengan sedikit perbedaan. Kemiripan yang ada memperlihatkan tidak adanya perubahan struktur kimia obat sebelum dan sesudah penurunan partikel [9]. Berdasarkan literatur, pita serapan yang menjadi *finger print* ibuprofen (Gambar 1, ditandai dengan warna kuning) adalah pita 2953 cm⁻¹ intensitas sangat kuat (peregangan simetris CH₃), 1709 cm⁻¹ intensitas sangat kuat (peregangan C=O), 1229 cm intensitas sangat kuat (peregangan C...C), dan 778 cm⁻¹ intensitas sangat kuat (CH₂ rocking) [17]. Adanya beberapa gugus tersebut, terutama karbonil, menunjukkan bahwa molekul ibuprofen pada dispersi padat tidak berubah. Perbedaan yang muncul (Gambar 1, ditandai dengan warna hijau) yaitu terdapat puncak yang menghilang pada 3402,878 cm⁻¹ (peregangan OH). Selain itu, ada sedikit pergeseran puncak (warna hijau) dari 2322,946 cm⁻¹ menjadi 2078,080 cm⁻¹; dan 1378,666 cm⁻¹ menjadi 1376,743 cm⁻¹ (metil, C-H). Singkatnya, perbedaan spektrum tersebut tidak menunjukkan perubahan signifikan. Selain itu, tidak adanya pembentukan puncak baru dalam dispersi padat menegaskan tidak terdapat interaksi kimia antara obat dengan polimer [18].



Gambar 1. Spektra gugus fungsi ibuprofen *micronized* (atas) dan dispersi padat ibuprofen-HPMC (bawah)

Aliran serbuk diuji untuk melihat sifat dari massa serbuk yang dimasukkan kedalam kapsul. Sifat ini secara langsung dipengaruhi oleh ukuran partikel dari serbuk. Proporsi ibuprofen dalam massa serbuk sebesar 40% dan avicel PH 101 sebesar 57%. Kedua bahan inilah yang menjadi penentu kemudahan mengalir tidaknya massa serbuk. Aliran serbuk yang baik akan berpengaruh terhadap keseragaman obat dalam sediaan. Salah satu faktor yang berpengaruh terhadap aliran serbuk adalah ukuran partikel. Hasil uji diperlihatkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji Waktu Alir Massa Serbuk

Formula	Waktu alir rata-rata (detik)	Persyaratan
F1	5,43±0,04	< 10 detik untuk 100g sampel
F2	5,49±0,08	
F3	6,22±0,04	

Uji keseragaman bobot bertujuan untuk memastikan setiap kapsul memiliki bobot dan jumlah ibuprofen yang seragam dengan asumsi bahwa setiap partikel obat dalam massa serbuk formula kapsul terdistribusi homogen. Hasil pengujian ditunjukkan pada Tabel 4. Dapat dilihat bahwa nilai CV semua formula menunjukkan dibawah 5% sehingga dapat disimpulkan bahwa semua formula memenuhi

persyaratan keseragaman bobot kapsul. Jika keseragaman bobot kapsul memenuhi persyaratan maka secara tidak langsung keseragaman kadar juga memenuhi persyaratan [19].

Tabel 4. Hasil Keseragaman Bobot Kapsul Ibuprofen

Formula	Bobot rata-rata (mg)	CV (%)	Persyaratan
F1	494,57±6,83	1,4	CV < 5%
F2	501,19±3,90	0,8	
F3	500,95±5,98	1,2	

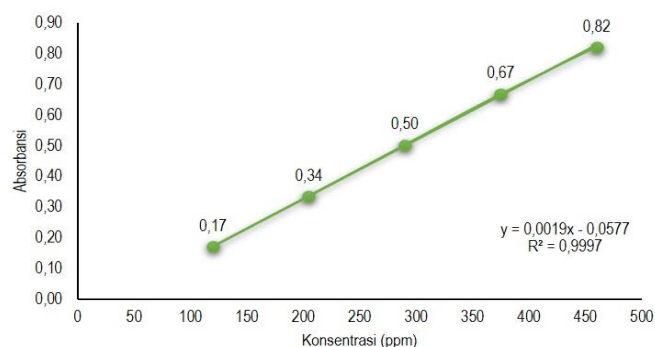
Pengujian waktu hancur bertujuan untuk mengetahui waktu yang diperlukan untuk hancur di dalam cairan saluran pencernaan oleh sediaan. Hasil uji dapat dilihat pada Tabel 5. Hasil tersebut menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan uji waktu hancur. Menurut Farmakope Indonesia, sediaan harus hancur tidak lebih dari 15 menit [12]. Kapsul yang berisi ibuprofen *micronized* (P1) menunjukkan waktu hancur yang sedikit lebih lama dibandingkan dengan kapsul yang berisi dispersi padat ibuprofen (P2 dan P3). Hal ini diduga akibat pengaruh dari ukuran partikelnya.

Tabel 5. Hasil Uji Waktu Hancur Kapsul Ibuprofen

Formula	Waktu hancur (menit)	Persyaratan
F1	5,19±0,11	≤15 menit
F2	5,11±0,03	
F3	5,09±0,04	

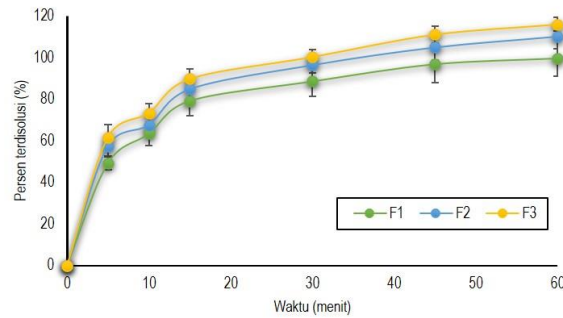
Sebelum dilakukan uji disolusi, penentuan panjang gelombang maksimum dan pembuatan kurva kalibrasi dengan pelarut dapar fosfat 7,2 dilakukan terlebih dahulu. Panjang gelombang serapan maksimum ditentukan secara spektrofotometri dengan pelarut dapar fosfat 7,2. Pelarut tersebut disesuaikan dengan medium disolusi yang diacu berdasarkan kompendial baik Farmakope Indonesia maupun USP [14,20]. Pelarut dapar fosfat 7,2 mensimulasikan kondisi di duodenum dengan asumsi bahwa sediaan akan mengalami tingkat disintegrasi dan kelarutan yang cukup besar [21]. Besarnya kelarutan tersebut disebabkan ibuprofen lebih terionisasi pada dapar fosfat 7,2. Ibuprofen bersifat asam lemah (nilai pKa 4,4) sehingga kondisi asam akan menjadikan ibuprofen tetap dalam bentuk tidak terionisasi dan kelarutannya rendah [22]. Serapan maksimum didapatkan pada panjang gelombang 264,0 nm dengan nilai serapan sebesar 0,318. Nilai panjang gelombang ini tidak berbeda jauh dengan yang didapatkan pada studi lain dengan pelarut yang sama yaitu 264,5 nm dengan serapan 0,345 pada konsentrasi 200 µg/ml [13].

Kurva kalibrasi kemudian dibuat dengan menyiapkan variasi konsentrasi larutan ibuprofen menggunakan pelarut dapar fosfat pH 7,2. Variasi konsentrasi yang dimaksud adalah 120 µg/ml, 205 µg/ml, 290 µg/ml, 375 µg/ml, dan 460 µg/ml. Absorbansi semua larutan diukur pada panjang gelombang 264,0 nm. Persamaan kurva kalibrasi linier yang diperoleh yaitu $y = 0,0019x - 0,0577$ dengan koefisien regresi $r = 0,9997$. Kurva kalibrasi diperlihatkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Kurva Kalibrasi Ibuprofen dengan pelarut dapar pH 7,2

Uji disolusi adalah salah satu parameter penting dalam pengembangan kualitas produk obat dengan dasar penentuan kecepatan pelarutan dan pelepasan bahan aktif dari sediaannya. Pengujian ini dapat mewakili uji bioavailabilitas secara *in-vitro* sebab hasil pengujiannya berkaitan dengan ketersediaan hayati obat dalam tubuh [23]. Pada studi ini, pengujian disolusi dilakukan dengan alat tipe keranjang atau tipe 1. Cuplikan diambil pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, 60 sebanyak 5 mL. Disaat yang sama dengan pengambilan cuplikan, sejumlah 5 mL cairan medium baru dimasukkan agar volume medium disolusi tetap konstan. Semua cuplikan kemudian diukur absorbansinya secara spektrofotometri pada panjang gelombang 264,0 nm. Gambar 3 menunjukkan grafik profil disolusi dari ketiga formula kapsul ibuprofen.



Gambar 3. Profil disolusi kapsul ibuprofen

Penggambaran lepasnya bahan aktif dari sediaan dalam media yang sesuai secara *in-vitro* dikenal sebagai profil disolusi [24]. Profil disolusi pada semua formula kapsul ibuprofen memperlihatkan kemiripan. Grafik menunjukkan bahwa pelepasan ibuprofen dari semua formula kapsul mengalami peningkatan di tiap menitnya. Pada menit ke-5, pelepasan ibuprofen lebih tinggi pada F3 disusul F2 dan F1. Begitu seterusnya hingga menit ke-60. Fenomena ini kemungkinan disebabkan ada pengaruh dari ukuran partikel pada masing-masing formula. Partikel F3 dengan ukuran paling kecil menjadikan luas permukaan partikel tersebut lebih tinggi dibandingkan formula lainnya dan memicu kontak antarmuka yang lebih banyak dengan medium disolusi sehingga memungkinkan untuk terjadinya pelarutan yang lebih banyak [25]. Berdasarkan Farmakope Indonesia, semua formula (Tabel 6) memenuhi persyaratan keberterimaan karena memiliki persen terdisolusi di atas 85% (Q+5%) pada menit ke 60 [12]. Selain itu, data persen terdisolusi juga dianalisis statistik ANOVA satu arah untuk melihat perbedaan bermakna antar formula. Diperoleh nilai sig p 0,0002 (<0,05) yang berarti bahwa terdapat pengaruh proses dan waktu penggilingan secara bermakna terhadap persen disolusi.

Tabel 6. Data Uji disolusi

Formula	Q ₆₀ (%)	ED ₆₀ (%)	Keberterimaan
F1	99,61±8,75	81,35	Tiap unit sediaan tidak kurang dari 85% (Q+5%)
F2	110,03±5,97	88,57	
F3	115,95±3,34	93,55	

Parameter persen ED (efisiensi disolusi) dapat juga digunakan untuk menentukan kecepatan disolusi yaitu dengan cara menghitung selisih jumlah luasan yang terbentuk antara garis x (waktu) dan garis y (persen terdisolusi) dengan luas daerah dibawah kurva [13]. Hasil perhitungan ED₆₀ menunjukkan F3 memiliki kecepatan disolusi yang lebih cepat dibandingkan kedua formula lainnya. Hal ini bisa dipengaruhi oleh penurunan ukuran partikel yang bisa meningkatkan luas permukaan sehingga dapat dicapai kecepatan disolusi yang lebih tinggi [10].

Kesimpulan

Dari hasil studi, dapat disimpulkan bahwa proses dan waktu penggilingan berpengaruh terhadap ukuran partikel. Hasil uji FTIR memperlihatkan kompatibilitas antara ibuprofen dan HPMC. Ketiga formula

memenuhi persyaratan kompendial pada uji waktu hancur dan keseragaman bobot kapsul. Berdasarkan analisis statistik ANOVA satu arah, proses dan waktu penggilingan berpengaruh signifikan ($\text{sig } p \text{ } 0,0002 < 0,05$) terhadap persen disolusi ibuprofen.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih atas dukungan fasilitas yang diberikan oleh Fakultas Farmasi dan Sains sehingga penelitian ini dapat berjalan hingga selesai.

Conflict of Interest

Semua penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan.

Supplementary Materials

Referensi

- [1] Riekes MK, Kuminek G, Rauber GS, De Campos CEM, Bortoluzzi AJ, Stulzer HK. HPMC as a potential enhancer of nimodipine biopharmaceutical properties via ball-milled solid dispersions. *Carbohydr Polym* 2014;99:474–82. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.08.046>.
- [2] Wlodarski K, Tajber L, Sawicki W. Physicochemical properties of direct compression tablets with spray dried and ball milled solid dispersions of tadalafil in PVP-VA. *Eur J Pharm Biopharm* 2016;109:14–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.09.011>.
- [3] Zhong L, Zhu X, Luo X, Su W. Dissolution properties and physical characterization of telmisartan-chitosan solid dispersions prepared by mechanochemical activation. *AAPS PharmSciTech* 2013;14:541–50. <https://doi.org/10.1208/s12249-013-9937-1>.
- [4] Bolourchian N, Panah MS. The Effect of Surfactant Type and Concentration on Physicochemical Properties of Carvedilol Solid Dispersions Prepared by Wet Milling Method. *Iran J Pharm Res* 2022;21. <https://doi.org/10.5812/ijpr-126913>.
- [5] Piras CC, Fernández-Prieto S, De Borggraeve WM. Ball milling: A green technology for the preparation and functionalisation of nanocellulose derivatives. *Nanoscale Adv* 2019;1:937–47. <https://doi.org/10.1039/c8na00238j>.
- [6] Asare-Addo K, Levina M, Rajabi-Siahboomi AR, Nokhodchi A. Effect of ionic strength and pH of dissolution media on theophylline release from hypromellose matrix tablets - Apparatus USP III, simulated fasted and fed conditions. *Carbohydr Polym* 2011;86:85–93. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.04.014>.
- [7] Yu JY, Kim JA, Joung HJ, Ko JA, Park HJ. Preparation and characterization of curcumin solid dispersion using HPMC. *J Food Sci* 2020;85:3866–73. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15489>.
- [8] Attari Z, Kalvakuntla S, Reddy MS, Deshpande M, Rao CM, Koteswara KB. Formulation and characterisation of nanosuspensions of BCS class II and IV drugs by combinative method. *J Exp Nanosci* 2016;11:276–88. <https://doi.org/10.1080/17458080.2015.1055841>.
- [9] Mansouri M. Preparation and Characterization of Ibuprofen Nanoparticles by using Solvent/Antisolvent Precipitation. *Open Conf Proc J* 2011;2:88–94. <https://doi.org/10.2174/2210289201102010088>.
- [10] Siregar CJ. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2010.
- [11] Depkes RI. *Farmakope Indonesia Edisi 3*. Edisi 3. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 1979.
- [12] Kemenkes RI. *Farmakope Indonesia edisi V*. 2014.
- [13] Syofyan S, Yanuarto T, Octavia MD. Effect of Combination of Magnesium Stearate and Talc as a

Lubricant on Dissolution Profile of Ibuprofen Tablets. *J Sains Farm Klin* 2015;1:195–206.

- [14] Depkes RI. Farmakope Indonesia edisi VI. 2020.
- [15] Nuraeni W, Daruwati I, W EM, Sriyani ME. Prosidring Seminar Nasional Sains dan Teknologi Nuklir Verifikasi Kinerja Alat Particle size analyzer (PSA) Horiba Lb-550 Untuk Penentuan Distribusi Ukuran Nanopartikel. *Pros Semin Nas Sains Dan Teknol Nukl* 2013:266–71.
- [16] Taurina W, Sari R, Hafinur UC, Wahdaningsih S, Isnindar I. Optimasi kecepatan dan lama pengadukan terhadap ukuran nanopartikel kitosan-ekstrak etanol 70% kulit jeruk siam (*Citrus nobilis* L.var *Microcarpa*). *Maj Obat Tradis* 2017;22:16–20. <https://doi.org/10.22146/tradmedj.24302>.
- [17] Ramukutty S, Ramachandran E. Growth, spectral and thermal studies of ibuprofen crystals. *Cryst Res Technol* 2012;47:31–8. <https://doi.org/10.1002/crat.201100394>.
- [18] Shittu AO, Njinga NS, Orshio SD. Development and Characterization of Ibuprofen Solid Dispersion for Solubility and Dissolution improvement using a binary carrier system consisting of D- Mannitol - Polyethylene Glycol 6000. *Niger J Pharm* 2022;56:109–18. <https://doi.org/10.51412/psnnp.2022.12>.
- [19] Gusfarendi, Taurina W. Uji amilum limbah batang kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq.) sebagai bahan pengikat pada tablet parasetamol. *J Penelit Dan Pengemb Borneo Akcaya* 2014;01:46–54.
- [20] Shah HS, Sardhara R, Nahar K, Xu T, Delvadia P, Siddiqui A, et al. Development and Validation of Sample Preparation and an HPLC Analytical Method for Dissolution Testing in Fed-State Simulated Gastric Fluid – Illustrating Its Application for Ibuprofen and Ketoconazole Immediate Release Tablets. *AAPS PharmSciTech* 2020;21. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01702-3>.
- [21] Bjarnason I, Sancak O, Crossley A, Penrose A, Lanas A. Differing disintegration and dissolution rates, pharmacokinetic profiles and gastrointestinal tolerability of over the counter ibuprofen formulations. *J Pharm Pharmacol* 2018;70:223–33. <https://doi.org/10.1111/jphp.12827>.
- [22] Das SK, Kahali N, Bose A, Khanam J. Physicochemical characterization and in vitro dissolution performance of ibuprofen-Captisol® (sulfobutylether sodium salt of β -CD) inclusion complexes. *J Mol Liq* 2018;261:239–49. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.04.007>.
- [23] Sari DP, Mafruhah OR, Sulaiman TNS. Uji Disolusi Terbanding Tablet Metformin Hidroklorida Generik Berlogo Dan Bermerek. *Pharm J* 2013;9:254–8.
- [24] Rohmani S, Rosyanti H. Perbedaan Metode Penambahan Bahan Penghancur secara Intragranular-Ekstragranular terhadap Sifat Fisik serta Profil Disolusi Tablet Ibuprofen. *JPSCR J Pharm Sci Clin Res* 2019;4:95–108. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v4i2.33622>.
- [25] Sinko PJ, Singh Y, editors. *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences* 6th edition. Sixth edit. Philadelphia: Wolter Kluwer Health; 2011.