

**EFEK ANALGETIK DISPERSI PADAT
IBUPROFEN-POLYETHYLENE GLYCOL 4000 PADA MENCIT GALUR
Deutschland Denken Yoken (DDY)**

***Analgesic Effect of Solid Dispersion
of Ibuprofen-Polyethylene Glycol 4000 on Mice Deutschland Denken Yoken
(DDY) Strain***

Dwi Larasati^{1*}, Anjar Windarsih²

¹Program Studi DIII Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Madani, Yogyakarta, 55792, Indonesia

²Balai Penelitian Teknologi Bahan Alam (BPTBA) Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI),
Yogyakarta, Indonesia, 55861

Email: dwilarasati.apt@gmail.com

*Corresponding author

Tanggal Submission : 03 April 2021, Tanggal diterima : 29 Juni 2021

Abstrak

Ibuprofen termasuk salah satu obat yang memiliki permasalahan kelarutan dalam air. Kecepatan disolusi intrinsik ibuprofen terbukti meningkat melalui pembentukan dispersi padat karena adanya peningkatan kelarutan ibuprofen, sehingga meningkatkan efektifitas dari obat. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh pembentukan dispersi padat terhadap efek analgetik ibuprofen. Hewan uji yang digunakan yaitu mencit galur DDY dengan jumlah 40 ekor, terbagi menjadi 5 kelompok. Kelompok PEG 4000, kelompok ibuprofen dengan dosis 26 mg/kg BB dan kelompok dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 dosis 52, 104 dan 156 mg/kg BB. Setiap 5 menit geliat dihitung dan diamati selama 1 jam. Kemudian dihitung persen proteksi dan dilanjutkan analisis data menggunakan uji statistik. Kelompok dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 dosis 52, 104 dan 156 mg/kg BB mempunyai aktivitas mengurangi atau menekan rasa nyeri karena mampu menurunkan geliat $\geq 50\%$. Dengan adanya peningkatan dosis menunjukkan persentase proteksi semakin meningkat berturut-turut yaitu 71,68, 85,16 dan 91,60%. Dapat disimpulkan bahwa efek analgetik ibuprofen meningkat melalui pembentukan dispersi padat ibuprofen-PEG 4000

Kata kunci : PEG 4000, ibuprofen, dispersi padat, analgetik, mencit

Abstract

Ibuprofen is a drug that has water solubility problems. The intrinsic dissolution rate of ibuprofen has been shown to increase through the formation of a solid dispersion due to an increase in the solubility of ibuprofen, thereby increasing the effectiveness of the drug. The aim of this study to determine the effect of solid dispersion formation on the analgesic effect of ibuprofen. The test animals used were mice with a total of 40 animals, divided into 5 groups namely, PEG 4000, ibuprofen dosage of 26 mg/kg weight and solid dispersion of ibuprofen-PEG 4000 dosage of 52, 104 and 156 mg / kg weight. Writhing reflect was counted every 5 minutes and observed for 1 hour. Then the percentage of protection was calculated and continued with data analysis using statistical tests. Groups of solid dispersion of ibuprofen-PEG 4000 using a dosage of 52, 104, and 156 mg/kg weight capable of reducing inflammation pain indicated by reduction of writhing reflect ($\geq 50\%$). The increase of protection capacity is obtained as the increasing of a dosage administration; 71.68, 85.16, and 91.60%, respectively. The conclusion of this research is an analgesic effect of ibuprofen was increased through solid dispersion formation of ibuprofen-PEG 4000.

Keywords : PEG 4000, ibuprofen, solid dispersion, analgesic, mice

PENDAHULUAN

Ibuprofen termasuk obat golongan antiinflamasi nonsteroid yang dapat digunakan untuk mengurangi rasa nyeri, peradangan dan salah satu obat yang digunakan untuk menurunkan demam (Orlando, Lucido, & Malkowski, 2015). Sifat kelarutan dari ibuprofen rendah namun memiliki permeabilitas tinggi (Gada Sulaiman A. Alagdar, May Kyaw Oo, Pinaki Sengupta & , Julian Md. Jaffri, 2017). Obat yang mempunyai masalah dalam kelarutannya, maka akan berpengaruh pada rendahnya disolusi dari obat tersebut dan menjadi faktor penentu dalam proses absorpsi obat (Liu et al., 2017).

Banyak usaha yang dapat dilakukan untuk memperbaiki kelarutan suatu obat, diantaranya dengan sistem pembawa misellar polimer yang salah satunya dengan pembentukan koblok polimer PLGA-PEG-PLGA (*Poly Lactic Glycolic Acid-Poly-Polyethylene Glycol-Poly Lactic Glycolic Acid*), pembentukan dispersi padat dan pembentuk kompleks dengan suatu bahan dan *cosolven*. Metode yang dipilih pada penelitian ini adalah pembentukan dispersi padat. Berdasarkan struktur kimianya polivinil pirolidon (PVP), β -siklodekstrin dan PEG 4000 diperkirakan dapat meningkatkan kecepatan disolusi dan kelarutan ibuprofen (Larasati & Sulistiani, 2020; Maghsoodi & Kiafar, 2013; Nanda, Sulaiman, Larasati, Nugroho, & Choiri, 2019; Newa et al., 2008; Ribeiro et al., 2000).

Polimer PEG telah banyak dimanfaatkan untuk memperbaiki sistem penghantaran obat. PEG merupakan polimer biodegradabel sehingga memiliki profil keamanan yang baik (Siswanto, Agus; Hapsari, Indri; Zulaikha, Yusni Ulfiani; Rosmawati, 2016). PEG diakui *Food and Drug Administration* (FDA), bersifat non toksik, dan murah (Syamsul, Andani, & Soemarie, 2016).

Peningkatan kecepatan disolusi intrinsik ibuprofen meningkat melalui pembentukan dispersi padat dengan *polyethylene glycol* (PEG 4000) dan hasil inframerah didapatkan bahwa antara ibuprofen dan PEG 4000 terjadi interaksi kompleks. Terbentuknya kompleks melalui pembentukan dispersi padat menyebabkan ibuprofen terdispersi dalam bentuk molekuler (Vasa et al., 2014). Kelarutan ibuprofen dapat meningkat dengan terbentuknya kompleks sehingga absorpsinya akan meningkat. Selain itu, melalui pembentukan dispersi padat dimungkinkan dapat terjadi perubahan bentuk polimorfi atau bentuk struktur internal kristal, serta terbentuknya larutan padat ibuprofen dalam zat pembawa yang diharapkan dapat meningkatkan kelarutan ibuprofen. Dengan meningkatnya kelarutan yang diharapkan dapat memperbaiki profil disolusi, dimana diharapkan semakin banyak pula bahan obat yang diabsorpsi sehingga efek yang ditimbulkan lebih cepat (Wahyuni, Umar, & Putri, 2016).

Sampai saat ini belum ada penelitian yang melaporkan mengenai uji analgetik ibuprofen dalam sistem dispersi padat dengan PEG 4000. Berdasarkan permasalahan tersebut perlu dilakukan penelitian menggunakan dispersi padat ibuprofen dan PEG 4000 untuk meningkatkan efek analgetik ibuprofen. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh pembentukan dispersi padat terhadap efek analgetik ibuprofen.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dilakukan di Laboratorium Farmakologi Program D-III Farmasi STIKes Madani Yogyakarta selama 3 bulan. Bahan yang digunakan yaitu ibuprofen diperoleh dari PT. Phapros (Semarang, Indonesia), PEG 4000, CMC Na dan asam asetat glasial dan aquades diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Program D-III Farmasi STIKes Madani Yogyakarta. Alat yang digunakan yaitu *waterbath*, spuit injeksi, *stopwatch*, peralatan gelas, timbangan mencit dan neraca analitik. Penelitian ini menggunakan mencit jantan galur *Deutschland Denken Yoken* (DDY) umur 1,5 bulan, berat 20-30 g dan total 40 ekor mencit.

Dispersi padat dibuat dengan metode peleburan dengan perbandingan berat 1:1. Ibuprofen dan PEG 4000 ditimbang kemudian dicampur dan dilebur di atas *waterbath* pada suhu 80 °C sambil diaduk hingga melebur, kemudian dipadatkan secara cepat dengan es hingga terbentuk padatan. Massa padat dihaluskan dengan mortir dan diayak menggunakan ayakan ukuran mesh 40.

Pengujian efek analgetik dispersi padat dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok PEG 4000, kelompok ibuprofen dosis 26 mg/kg BB berat badan dan kelompok dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 yang diberikan secara oral dengan peringkat dosis 52,0, 104,0 dan 156,0 mg/kg BB berat badan. Setelah itu seluruh kelompok diberi induksi nyeri asam asetat 0,5 % secara *intra peritoneal*. Geliat dihitung selama satu jam tiap 5 menit. Penilaian persen proteksi dengan persamaan Handerson Forsaith.

$$\% \text{ Proteksi} = 100 - [(P/K) \times 100]$$

P = jumlah geliat kumulatif kelompok ibuprofen dan dispersi padat

K = jumlah geliat kumulatif PEG 4000

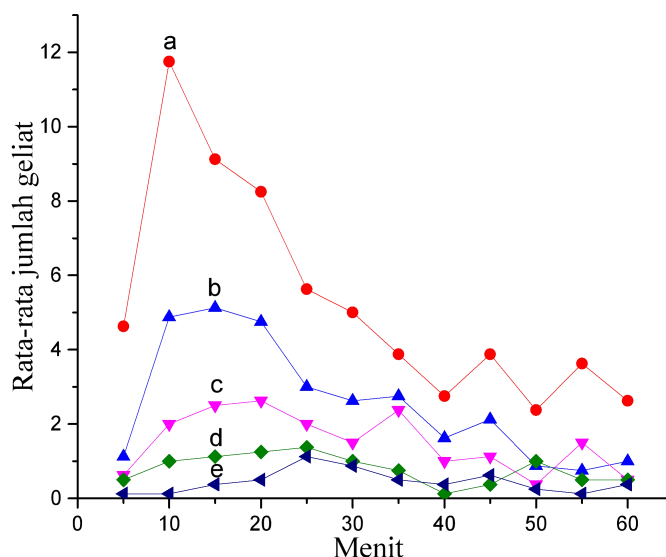
(Kumar & Jain, 2014)

Pada penelitian ini diperoleh data yaitu jumlah geliat dan dilakukan penentuan persentase daya analgetik. Selanjutnya untuk mengetahui data terdistribusi normal dilakukan analisis statistik dengan non Kolmogorov-Smirnov. Kemudian dilanjutkan dengan statistik non-parametrik dengan Uji Mann Whitney.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan metode *desigmund*, dengan memberikan penginduksi nyeri dari pemberian asam asetat glasial 0,5%. Respon nyeri pada hewan uji ditunjukkan dengan perut menempel di lantai dan geliat kedua pasang kaki kedepan dan kebelakang (Wang et al., 2015). Hasil pengujian efek analgetik disajikan dalam bentuk jumlah geliat dari kelompok perlakuan selama 60 menit, yang setiap 5 menit dihitung total geliat mencit dan dapat dilihat pada Gambar 1. Data jumlah kumulatif geliat mencit kemudian dilakukan diuji statistik.

Berdasarkan Gambar 1 dapat dilihat bahwa geliat dari mencit paling rendah pada 5 menit pertama. Hal ini dikarenakan pembentukan prostaglandin belum selesai dimana prostaglandin merupakan penginduksi nyeri dari asam asetat (Verhoef & Anchordoquy, 2013). Geliat mencit meningkat pada menit ke-10, hal ini dimungkinkan pada menit ke-10 prostaglandin sudah banyak terbentuk, Geliat semakin menurun hingga menit ke-60. Total geliat selama satu jam dihitung dan dilanjutkan dengan penentuan proteksi. Hasil penentuan proteksi dapat dilihat pada tabel 1.



Gambar 1. Total geliat mencit PEG 4000 (a), Ibuprofen dosis 26 mg/kg BB (b), Dispersi padat ibuprofen – PEG 4000 dosis 52 mg/kg BB (c), Dispersi padat ibuprofen – PEG 4000 dosis 104 mg/kg BB (d), Dispersi padat ibuprofen – PEG 4000 dosis 156 mg/kg BB (e)

Jumlah kumulatif geliat antar kelompok menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Jumlah geliat paling banyak dihasilkan kelompok kontrol pendispersi (PEG 4000). Hal ini dimungkinkan karena PEG 4000 tidak dapat menghambat mediator nyeri. Kemudian dihitung persentase (%) proteksi analgetik dari tiap kelompok. Kemampuan penghambatan nyeri dapat ditunjukkan dengan nilai % proteksi. Kontrol negatif pada penelitian ini yaitu PEG 4000 dengan nilai persen proteksi nol karena benar sebagai pembanding adalah kontrol negatif. Kemudian nilai % proteksi dilakukan uji statistik.

Tabel 1. Total geliat dan persentase proteksi

Perlakuan	Geliat Mencit (kali)	Persen Proteksi (%)
PEG 4000	64,00 ± 14,03	0
Ibuprofen dosis 26 mg/kg BB	30,63 ± 10,85	52,15
Dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 dosis 52 mg/kg BB	18,13 ± 6,45	71,68
Dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 dosis 104 mg/kg BB	9,50 ± 2,45	85,16
Dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 dosis 156 mg/kg BB	5,38 ± 1,60	91,60

Nilai persentase proteksi antar kelompok menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) yaitu kelompok ibuprofen dosis 26 mg/kg BB, dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 dosis 52, 104 dan 156 mg/kg BB. Kelompok PEG 4000 persen proteksi 0% sehingga dapat dikatakan tidak memiliki daya analgetik. Kelompok ibuprofen dosis 26 mg/kg BB persentase proteksinya adalah 52,15% sedangkan untuk kelompok dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 dengan peningkatan dosis menunjukkan persentase proteksi yang semakin besar secara berturut-turut adalah 71,68, 85,16 dan 91,60%.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 dosis 52, 104 dan 156 mg/kg BB mempunyai aktivitas mengurangi atau menekan rasa

nyeri karena mampu menurunkan geliat $\geq 50\%$ dibandingkan kontrol pendispersi (PEG 4000). Peningkatan dosis dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 menyebabkan peningkatan persentase proteksi. Hal ini menunjukkan peningkatan dosis dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 mampu menghambat timbulnya nyeri yang lebih besar. Berkurangnya respon nyeri ini berkaitan dengan proses penghambatan pembentukan prostaglandin yang merupakan mediator nyeri oleh penghambatan enzim siklooksigenase (Zaini, Nofita, Salman, & Kurniati, 2010).

Pembentukan sistem dispersi padat menggunakan polimer PEG 4000 memungkinkan terjadinya peningkatan kelarutan dari ibuprofen sehingga ibuprofen terabsorpsi lebih banyak dibandingkan dengan ibuprofen tunggal tanpa modifikasi mengakibatkan pengurangan jumlah geliat mencit menandakan pengurangan nyeri pada mencit. Dengan meningkatnya dosis dispersi padat ibuprofen-PEG 400 menyebabkan semakin berkurangnya jumlah geliat mencit.

Hasil penelitian ini sejalan dengan dengan penelitian tentang pengaruh pembentukan dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 terhadap disolusi intrinsik ibuprofen. Dispersi padat ibuprofen menggunakan PEG 4000 dapat meningkatkan kecepatan disolusi intrinsik ibuprofen dikarenakan adanya pengurangan ukuran partikel yang terdispersi merata pada pembawa sehingga luas permukaan yang bersinggungan dengan medium semakin besar. Dari hasil uji spektra inframerah terkait dengan peningkatan kecepatan disolusi intrinsik ibuprofen menunjukkan terjadinya pembentukan kompleks antara molekul ibuprofen dengan molekul PEG 4000 yang ditunjukkan adanya perubahan spektra.

Hal lain yang menyebabkan meningkatnya kecepatan disolusi intrinsik ibuprofen adalah terjadi perubahan bentuk polimorfi. Hal ini memungkinkan meningkatnya kelarutan ibuprofen sehingga semakin banyak obat diabsorpsi selanjutnya menaikkan efek farmakologi (Vasa et al., 2014). Pembentukan dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 dengan metode peleburan secara *in vivo* dapat meningkatkan parameter farmakokinetik yaitu konsentrasi maksimum ($C_{p_{maks}}$) dan AUC serta mempercepat waktu maksimum (t_{maks}) ibuprofen secara signifikan. Hal tersebut mengindikasikan lebih tingginya jumlah ibuprofen yang diabsorpsi dari sistem dispersi padat karena terjadi peningkatan kelarutan ibuprofen sehingga menyebabkan peningkatan absorpsi oral ibuprofen (Zihad, 2008).

SIMPULAN DAN SARAN

Efek analgetik ibuprofen meningkat melalui pembentukan dispersi padat ibuprofen-PEG 4000. Persen proteksi semakin meningkat dengan peningkatan dosis dispersi padat Ibuprofen-PEG 4000, dosis 52 mg/kg BB sebesar 71,68%, dosis 104 mg/kg BB sebesar 85,16% dan 156 mg/kg BB sebesar 91,60%. Perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 pada perbandingan yang berbeda. Saran yang dapat diberikan yaitu perlu dilakukan kajian mengenai *drug loading* dan karakterisasi dispersi padat ibuprofen-PEG 4000 dengan analisis thermal dengan *differential scanning calorimetry* (DSC) dan spektrofotometer *Fourier transform infrared* (FTIR).

DAFTAR PUSTAKA

Gada Sulaiman A. Alagdar, May Kyaw Oo, Pinaki Sengupta, U. K. M., & , Julian Md. Jaffri, B. C. (2017). Development of a binary carrier system consisting polyethylene glycol

- 4000 - ethyl cellulose for ibuprofen solid dispersion. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 7(3), 142–148. <https://doi.org/10.4103/jphi.JPHI>
- Kumar, T., & Jain, V. (2014). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Bridelia retusa* methanolic fruit extract in experimental animals. *Scientific World Journal*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/890151>
- Larasati, D., & Sulistiani, R. (2020). The Study of Analgesic Effect of Ibuprofen-PEG 6000 Solid Dispersion Using Writhing Test Method, 11(01), 35–43.
- Liu, G., Li, Y., Yang, L., Wei, Y., Wang, X., Wang, Z., & Tao, L. (2017). Cytotoxicity study of polyethylene glycol derivatives. *RSC Advances*, 7(30), 18252–18259. <https://doi.org/10.1039/c7ra00861a>
- Maghsoodi, M., & Kiafar, F. (2013). Co-precipitation with PVP and agar to improve Physicomechanical properties of ibuprofen. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 16(4), 627–634. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2013.723>
- Nanda, T., Sulaiman, S., Larasati, D., Nugroho, A. K., & Choiri, S. (2019). Assessment of the Effect of PLGA Co-polymers and PEG on the Formation and Characteristics of PLGA-PEG-PLGA Co-block Polymer Using Statistical Approach. *Tabriz University of Medical Sciences*, 7(3), 113–117. <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2015.24>
- Newa, M., Bhandari, K. H., Kim, J. O., Im, J. S., Kim, J. A., Yoo, B. K., ... Yong, C. S. (2008). Enhancement of solubility, dissolution and bioavailability of ibuprofen in solid dispersion systems. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 56(4), 569–574. <https://doi.org/10.1248/cpb.56.569>
- Orlando, B. J., Lucido, M. J., & Malkowski, M. G. (2015). The structure of ibuprofen bound to cyclooxygenase-2. *Journal of Structural Biology*, 189(1), 62–66. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2014.11.005>
- Ribeiro, R. A., Vale, M. L., Thomazzi, S. M., Paschoalato, A. B. P., Poole, S., Ferreira, S. H., & Cunha, F. Q. (2000). Involvement of resident macrophages and mast cells in the writhing nociceptive response induced by zymosan and acetic acid in mice. *European Journal of Pharmacology*, 387(1), 111–118. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(99\)00790-6](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00790-6)
- Siswanto, Agus; Hapsari, Indri; Zulaikha, Yusni Ulfiani; Rosmawati, E. (2016). Pemodelan Pelepasan In Vitro Tablet Floating Teofilin Dengan Program DDSOSolver. *Pharmacy*, 13(01), 30–46.
- Syamsul, E. S., Andani, F., & Soemarie, Y. B. (2016). Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Etanolik Daun Kerehau (*Callicarpa longifolia* Lamk.) Pada Mencit Putih. *Traditional Medicine Journal*, 21(2), 99–103.
- Vasa, D. M., Dalal, N., Katz, J. M., Roopwani, R., Nevrekar, A., Patel, H., ... Wildfong, P. L. D. (2014). Physical characterization of drug:Polymer dispersion behavior in polyethylene glycol 4000 solid dispersions using a suite of complementary analytical techniques. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(9), 2911–2923. <https://doi.org/10.1002/jps.24008>
- Verhoef, J. J. F., & Anchordoquy, T. J. (2013). Questioning the use of PEGylation for drug delivery. *Drug Delivery and Translational Research*, 3(6), 499–503. <https://doi.org/10.1007/s13346-013-0176-5>
- Wahyuni, R., Umar, S., & Putri, Z. (2016). Studi sistem dispersi padat ibuprofen – manitol dengan metode pelarutan. *Jurnal Farmasi Higea*, 8(1), 13.
- Wang, J., Dai, D., Qiu, Q., Deng, X., Lin, H., Qian, H., & Huang, W. (2015). Evaluation of anti-inflammatory and analgesic effects of synthesized derivatives of ibuprofen. *Chemical Biology and Drug Design*, 85(5), 623–632. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12316>

Zaini, E., Nofita, R., Salman, & Kurniati, I. (2010). Karakterisasi Fisikokimia Dan Laju Disolusi Dispersi Padat. *J. Ris. Kim.*, 4(1), 25–31.

Zihad. (2008). *Pengaruh Pembentukan Dispersi Padat Ibuprofen-PEG 4000 terhadap Dissolusi Intrinsik Ibuprofen*. Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta.