

SKRIPSI

YESICCA DWI ANGGRAINI

**PENGARUH JUMLAH CHITOSAN TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN
MIKROPARTIKEL KETOPROFEN-ALGINAT-CHITOSAN**

(Dibuat dengan metode orifice-ionic gelation)



FF 129/08

Ang

P



**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
BAGIAN FARMASETIKA
SURABAYA
2007**

Lembar Pengesahan

**PENGARUH JUMLAH CHITOSAN TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN
MIKROPARTIKEL KETOPROFEN-ALGINAT-CHITOSAN
(Dibuat dengan metode *orifice-ionic gelation*)**

SKRIPSI

Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2007

Oleh :

YESICCA DWI ANGGRAINI
NIM : 050312706

Skripsi ini telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta



Dra. Retno Sari, MSc., Apt.
NIP. 131 837 442



M. Agus Syamsur, M.Si., MSi
NIP. 132 133 959

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yesus Kristus karena berkat kasih karunia dan anugrahNya saya dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“PENGARUH JUMLAH CHITOSAN TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN DARI MIKROPARTIKEL KETOPROFEN-ALGINAT-CHITOSAN (Dibuat dengan metode *orifice-ionic gelation*)”** ini dengan baik, sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya.

Pada kesempatan kali ini perkenankanlah saya sebagai penulis untuk menyampaikan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini, antara lain :

1. Dra. Retno Sari, M.Sc., Apt. sebagai pembimbing utama yang dengan semangat telah mau membimbing dan memberikan dorongan dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini dari awal hingga akhir.
2. M. Agus Syamsur Rijal, S.Si., M.Si., Apt. sebagai pembimbing serta yang dengan tulus ikhlas dan sabar memberikan masukan serta bimbingan dalam penyelesaian skripsi ini.
3. Dra. Yulistiani, M.Si., Apt. dan Drs. Sugiyartono, M.Si., Apt. selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan saran demi kesempurnaan skripsi ini.
4. Prof. Dr. H. Fasich selaku Rektor Universitas Airlangga dan Dr. H. Achmad Syahrani, M.S., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk belajar di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
5. Drs. Bambang Widjaja, M.Si., Apt. sebagai Kepala Bagian Farmasetika yang telah memberikan kesempatan pada saya untuk mengerjakan skripsi di Laboratorium Teknologi Farmasi.
6. Dr. Suharjono, M.Sc., Apt selaku dosen wali saya atas kesabarannya dalam membimbing saya selama menempuh kuliah di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

7. Para karyawan Laboratorium Teknologi Farmasi atas kerjasamanya yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.
8. Kedua orangtua saya, kakak dan adik saya yang telah banyak memberikan segalanya bagi saya, yang senantiasa membimbing, mendukung, dan mendoakan saya.
9. Teman-teman Mikropartikel (Uning, Valen, Agung, Dimas, Hardiyo) atas kerjasama dan kesabaran dalam penyelesaian skripsi ini.
10. Sahabat-sahabatku Olive, Tia, Nevi, Cecil, dan Uning yang telah memberikan dukungan dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
11. Serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu kelancaran skripsi ini

Kiranya berkat dan kasih karunia Tuhan senantiasa menyertai di setiap waktu.

Akhir kata, penulis mohon maaf atas segala keterbatasan dan kekurangan dalam penyusunan skripsi ini. Dan semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk penelitian lebih lanjut.

Surabaya, Agustus 2007

Penulis

RINGKASAN**Pengaruh Jumlah Chitosan terhadap Karakteristik Fisik dan Profil Pelepasan Mikropartikel Ketoprofen-Alginat-Chitosan (Dibuat dengan metode *orifice-ionic gelation*)**

Ketoprofen merupakan obat golongan NSAID yang memiliki waktu paruh plasma yang pendek, mengiritasi saluran cerna, tidak stabil terhadap cahaya, dan praktis tidak larut dalam air. Untuk mengurangi efek mengiritasi saluran cerna dari ketoprofen maka dilakukan penjeratan ketoprofen dalam polimer dalam bentuk mikropartikel.

Mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan dibuat dengan metode *orifice-ionic gelation* dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,25; 1:1:0,5; 1:1:0,75; 1:1:1, dan sebagai kontrolnya digunakan mikropartikel ketoprofen-alginat dengan perbandingan 1:1 tanpa penambahan chitosan. Pembuatan mikropartikel dengan cara meneteskan larutan dispersi ketoprofen dalam Na-alginat 5% w/v ke dalam larutan chitosan-CaCl₂. Lalu didiamkan selama 20 menit. Mikropartikel dikumpulkan dan dipisahkan dari larutan chitosan-CaCl₂ kemudian disaring dan dicuci dengan aquadest dingin. Kemudian mikropartikel yang telah terbentuk dimasukkan ke dalam larutan glutaraldehid 25%w/w selama 1 jam. Lalu dilakukan penyaringan, dicuci dengan aquadest dingin lalu dikeringkan dalam lemari pengering pada suhu 40°C.

Evaluasi yang dilakukan meliputi pengamatan dengan spektrofotometer inframerah, bentuk dan morfologi, distribusi ukuran, kandungan lengas, kandungan bahan obat, dan profil pelepasan dari mikropartikel tersebut.

Hasil pemeriksaan mikropartikel menggunakan spektrofotometer inframerah menunjukkan bahwa ada interaksi antara alginat dan chitosan dan jumlah chitosan tidak mempengaruhi ikatan yang terjadi antara alginat-chitosan (gugus-gugusnya sama).

Hasil pemeriksaan bentuk dan morfologi dari mikropartikel menunjukkan bahwa dengan meningkatnya jumlah chitosan maka mikropartikel menjadi lebih kasar (permukaan dindingnya tidak halus, tampak bergerigi) dan menjadi semakin lebih porous.

Hasil pemeriksaan distribusi ukuran menunjukkan bahwa pada perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,25; 1:1:0,5; 1:1:0,75; 1:1:1 diperoleh rentang ukuran partikel antara 1014,99-1108,32 µm, 1108,32-1201,65µm, 1201,65-1294,98µm, 1201,65-1294,98µm. Dan pada mikropartikel kontrol tanpa penambahan chitosan diperoleh rentang ukuran 1014,99-1108,32µm. Dengan meningkatnya jumlah chitosan, ukuran partikel yang dihasilkan semakin besar.

Hasil pemeriksaan kandungan bahan obat dalam 100 mg mikropartikel diperoleh data pada perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,25; 1:1:0,5; 1:1:0,75; 1:1:1 kandungan bahan obatnya sebesar 44,39±0,77 %; 46,32±1,07 %; 38,55±1,03 %; 32,32±0,41%. Dan pada mikropartikel kontrol tanpa penambahan chitosan kandungan bahan obatnya sebesar 43,50±0,10 %. Dari hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa pada perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,5 memiliki kandungan bahan obat yang paling besar.

Hasil dari profil pelepasan bahan obat dari mikropartikel dalam media cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 ± 0,05 dari masing-masing formula

menunjukkan bahwa pada formula dengan dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,5 pelepasan ketoprofen dari mikropartikel adalah yang paling lambat.

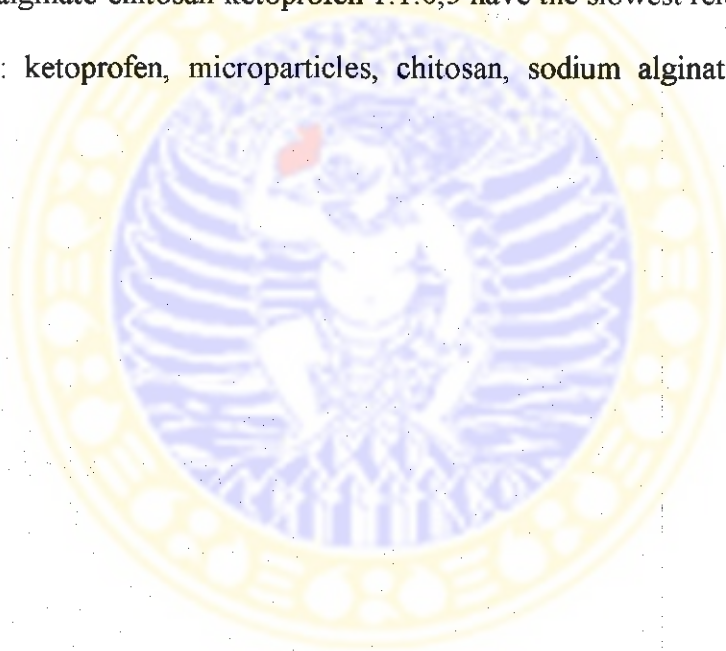


ABSTRACT

Effect of Chitosan on Physical Characteristics and in-vitro Release of Alginate-Chitosan Microparticles of Ketoprofen (Prepared by Orifice-ionic gelation methods)

Microparticles of ketoprofen could be developed to avoid gastrointestinal irritation. The aim of this research is to investigate the effect of chitosan on drug content and drug release profile of alginate-chitosan microparticles of ketoprofen. Microparticles was prepared by orifice-ionic gelation methods with alginate-chitosan ratio of 0,25:1; 0,5:1; 0,75:1; and 1:1. The obtained microparticles was evaluated for its morphology and particle size, drug content, and drug release profile. The result showed that alginate-chitosan microparticles of ketoprofen have spherical shape. The particle size of microparticles increased by increasing chitosan concentration. Microparticles with ratio alginate-chitosan-ketoprofen 1:0,5:1 have a high ketoprofen content. In-vitro release of microparticles in simulated gastric juice pH 1,2 was slower than ketoprofen powder. Microparticles with ratio alginate-chitosan-ketoprofen 1:1:0,5 have the slowest release.

Keyword : ketoprofen, microparticles, chitosan, sodium alginate, orifice-ionic gelation



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iv
RINGKASAN.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 LATAR BELAKANG.....	1
1.2 RUMUSAN MASALAH.....	4
1.3 TUJUAN PENELITIAN.....	4
1.4 HIPOTESIS.....	4
1.5 MANFAAT PENELITIAN.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 MIKROPARTIKEL.....	5
2.1.1 Definisi Mikropartikel.....	5
2.1.2 Kegunaan Mikropartikel.....	5
2.1.3 Metode Pembuatan Mikropartikel.....	6
2.1.4 Faktor yang Mempengaruhi Pembuatan Mikropartikel.....	9
2.1.5 Pelepasan Bahan Obat dari Mikropartikel.....	12
2.1.6 Evaluasi Mikropartikel.....	14
2.2 KETOPROFEN.....	15
2.2.1 Sifat Fisika Kimia.....	15
2.2.2 Farmakologi.....	15
2.2.3 Efek Samping.....	16
2.2.4 Interaksi Obat.....	16
2.3 NATRIUM ALGINAT.....	17

2.3.1 Sifat Fisika Kimia.....	17
2.3.2 Kegunaan.....	17
2.4 CHITOSAN.....	18
2.4.1 Sifat Fisika Kimia.....	18
2.4.2 Kegunaan.....	18
2.5 GLUTARALDEHID.....	19
2.5.1 Sifat Fisika Kimia.....	19
2.5.2 Kegunaan.....	19
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	20
BAB IV METODE PENELITIAN.....	23
4.1 BAHAN DAN ALAT.....	23
4.1.1 Bahan Penelitian.....	23
4.1.2 Alat Penelitian.....	23
4. TAHAPAN PENELITIAN.....	23
4.2.1 Pemeriksaan Bahan Baku.....	23
4.2.2 Rancangan Formula Mikropartikel Ketoprofen.....	25
4.2.3 Pembuatan Mikropartikel dengan Metode <i>Orifice-Ionic</i> <i>Gelation</i>	25
4.2.4 Evaluasi Mikropartikel Ketoprofen.....	26
BAB V HASIL PENGAMATAN.....	32
5.1 PEMERIKSAAN BAHAN BAKU.....	32
5.1.1 Identifikasi Ketoprofen.....	32
5.1.2 Identifikasi Na-alginat.....	33
5.1.3 Identifikasi Chitosan.....	33
5.2 PEMERIKSAAN SPEKTRA INFRAMERAH DARI MIKROPARTIKEL KETOPROFEN-ALGINAT-CHITOSAN.....	34
5.3 DISTRIBUSI UKURAN PARTIKEL DARI MIKROPARTIKEL KETOPROFEN-ALGINAT-CHITOSAN.....	35
5.4 BENTUK DAN PERMUKAAN DARI MIKROPARTIKEL KETOPROFEN-ALGINAT-CHITOSAN.....	37
5.5 KANDUNGAN LENGAS (<i>Moisture Content</i>).....	38

5.6 KANDUNGAN BAHAN OBAT DALAM MIKROPARTIKEL	
KETOPROFEN-ALGINAT-CHITOSAN	38
5.6.1 Penentuan panjang gelombang maksimum dalam pelarut metanol p.a.....	38
5.6.2 Penentuan pengaruh bahan tambahan terhadap nilai absorban larutan ketoprofen dalam pelarut metanol p.a.....	38
5.6.3 Pembuatan kurva baku ketoprofen dalam pelarut metanol p.a.....	39
5.6.4 Penentuan kandungan bahan obat ketoprofen dalam mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan.....	39
5.7 PELEPASAN BAHAN OBAT DARI MIKROPARTIKEL	
KETOPROFEN-ALGINAT-CHITOSAN	40
5.7.1 Penentuan panjang gelombang maksimum dalam cairan lambung buatan pH $1,2 \pm 0,05$	40
5.7.2 Pembuatan kurva baku ketoprofen dalam cairan lambung buatan pH $1,2 \pm 0,05$	40
5.7.3 Penentuan profil pelepasan ketoprofen dari mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan.....	41
BAB VI PEMBAHASAN	44
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	48
7.1 Kesimpulan.....	48
7.2 Saran.....	48
DAFTARPUSTAKA	49

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel IV.1	Formula mikropartikel BSA dengan perbedaan jumlah chitosan yang ditambahkan..... 25
Tabel IV.2	Formula mikropartikel ketoprofen dengan perbedaan jumlah chitosan yang ditambahkan..... 25
Tabel V.1	Hasil Identifikasi Ketoprofen..... 32
Tabel V.2	Hasil Identifikasi Natrium alginat..... 33
Tabel V.3	Hasil Identifikasi Chitosan..... 33
Tabel V.4	Distribusi ukuran partikel mikropartikel..... 35
Tabel V.5	Rentang ukuran partikel dari mikropartikel yang dihasilkan .. 36
Tabel V.6	Kandungan lengas dari mikropartikel yang dihasilkan..... 38
Tabel V.7	Hubungan konsentrasi larutan ketoprofen dalam pelarut metanol p.a terhadap absorbannya yang diukur pada λ maks 254,97 nm..... 39
Tabel V.8	Hasil penentuan kandungan bahan obat dalam mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan..... 40
Tabel V.9	Hubungan konsentrasi larutan ketoprofen dalam cairan lambung buatan pH $1,2 \pm 0,05$ terhadap absorbannya yang diukur pada λ maks 259,07 nm..... 41
Tabel V.10	Persen kumulatif ketoprofen yang dilepas dari mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan dari masing-masing formula pada cairan lambung buatan pH $1,2 \pm 0,05$ 42

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2.1 Ilustrasi diagram mikrosfer.....	5
Gambar 2.2 Struktur kimia Ketoprofen.....	15
Gambar 2.3 Struktur kimia Natrium alginat.....	17
Gambar 2.4 Struktur kimia Chitosan.....	18
Gambar 2.5 Struktur kimia Glutaraldehyd.....	19
Gambar 3.1 Skema kerangka konseptual.....	22
Gambar 5.1 Spektra FT-IR mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan kontrol, F1, F4, sampel ketoprofen, alginat, dan chitosan.....	34
Gambar 5.2 Histogram distribusi ukuran dari mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan dari masing-masing formula.....	36
Gambar 5.3 Hasil pemeriksaan morfologi bentuk dan ukuran dari mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan dari masing-masing formula dengan menggunakan mikroskop optik, dengan perbesaran 40 x.....	37
Gambar 5.4 Grafik profil pelepasan ketoprofen dari mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan pada media dapar HCl.....	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
Lampiran 1	Analisa DTA ketoprofen.....	52
Lampiran 2	Analisa spektra FT-IR ketoprofen.....	53
Lampiran 3	Sertifikat analisis ketoprofen.....	54
Lampiran 4	Analisa spektra FT-IR natrium alginat.....	55
Lampiran 5	Analisa spektra FT-IR chitosan.....	56
Lampiran 6	Hasil pemeriksaan distribusi ukuran dari mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan.....	57
Lampiran 7	Penentuan panjang gelombang maksimum dari ketoprofen dalam pelarut metanol p.a.....	60
Lampiran 8	Pengukuran absorban mikropartikel tanpa bahan obat ketoprofen terhadap larutan ketoprofen pembanding.....	61
Lampiran 9	Kurva baku ketoprofen dalam larutan metanol p.a.....	62
Lampiran 10	Hasil pemeriksaan kandungan bahan obat dalam mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan	63
Lampiran 11	Penentuan panjang gelombang maksimum dari ketoprofen dalam cairan lambung buatan pH $1,2 \pm 0,05$	65
Lampiran 12	Kurva baku ketoprofen dalam cairan lambung buatan pH $1,2 \pm 0,05$	66
Lampiran 13	Hasil uji pelepasan terhadap mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan.....	67
Lampiran 14	Tabel harga r pada $\alpha = 0,05$ dan $0,01$	70

BAB I

PENDAHULUAN



1.1 LATAR BELAKANG

Mikropartikel adalah partikel padat sferis yang berukuran 1-1000 μm . Mikropartikel terbuat dari bahan inti yang disalut dengan bahan penyalut seperti polimer, lilin, dan beberapa bahan protektif lain (Swarbricks, 1988). Mikropartikel telah banyak dikembangkan untuk berbagai macam keperluan, seperti pembuatan peralatan medis, agen diagnosa, makanan, kosmetik, pertanian, cat, percetakan, fotografi, komputer, pembersih, dan industri plastik (Deasy, 1984). Pada industri obat, mikropartikel digunakan untuk mendapatkan sediaan lepas lambat, menutupi bau dan rasa yang tidak enak, meningkatkan sifat alir dari serbuk, melindungi bahan obat dari pengaruh lingkungan yang merugikan seperti kelembaban, oksigen dan sinar ultraviolet, mencegah penguapan, serta penanganan yang lebih aman untuk bahan toksik (Swarbricks, 1988).

Mikropartikel dapat dibuat dengan berbagai cara seperti *air suspension*, *coacervation-phase separation*, *multiorifice-centrifugal process*, *pan coating*, *spray drying and spray congealing*, *solven evaporation*, dan *polymerization* (Bakan, 1989). Pembuatan mikropartikel dengan metode *coacervation-phase separation* dapat dilakukan dengan dua cara yaitu *emulsification-ionic gelation* dan *orifice-ionic gelation*, dimana *emulsification-ionic gelation* dibuat dengan cara pembentukan emulsi dan *orifice-ionic gelation* dibuat melalui penetesanan campuran polimer dengan bahan aktif ke dalam larutan pengeras sehingga terbentuk mikropartikel dengan ukuran tertentu. Dengan metode *orifice-ionic gelation* didapatkan bentuk mikropartikel yang lebih halus dan lebih sferis (Swarbrick, 1988). Dari penelitian tentang mikropartikel verapamil (antihipertensi) dengan kombinasi polimer natrium alginat-chitosan dengan metode *emulsification-ionic gelation* didapatkan mikropartikel dengan ukuran partikel $1700 \pm 80 \mu\text{m}$ (Pasparakis, 2006). Pada penelitian mikropartikel mukoadesif dari glipizide dengan polimer natrium alginat-carbopol dengan metode *orifice-ionic gelation* dihasilkan mikropartikel yang diskrit, sferis, dan

mudah mengalir, memiliki ukuran yang homogen dan ukurannya berkisar antara 920 μm dan masa kerjanya meningkat menjadi 14 jam (Chowdary, 2003).

Faktor-faktor yang berpengaruh pada pembuatan mikropartikel antara lain pemilihan polimer, perbandingan jumlah obat-polimer, suhu, dan kecepatan pengadukan. Pemilihan bahan penyalut (polimer) sangat menentukan sifat fisika kimia mikropartikel. Polimer yang dipilih haruslah memiliki sifat yang mampu mendukung pembentukan mikropartikel itu. Biasanya polimer yang digunakan disesuaikan dengan bahan obat yang digunakan dan metode pembuatan mikropartikel (Bakan, 1989). Polimer yang banyak dipakai dalam pembuatan mikropartikel adalah natrium alginat, gelatin, chitosan dan polivinil alkohol (PVA).

Chitosan telah dikembangkan pada pembuatan mikrokapsul hemoglobin dengan metode *emulsification-ionic gelation* (Silva, 2006). Ada juga penelitian lain yang menggunakan kombinasi polimer alginat-chitosan-PLGA dengan metode *orifice-ionic gelation* pada pembuatan sistem penghantaran protein (Hong Zheng, 2004). Pada penelitian pembuatan mikrosfer isoniazid dengan polimer alginat-chitosan ditujukan untuk mengurangi sifat hidrofilik dari isoniazid (Silva, 2003). Pada penelitian studi pengembangan dan pelepasan *in vitro* dari mikropartikel basah dan kering dari verapamil-kalsium alginat dan verapamil-kalsium alginat-chitosan didapati bahwa mikropartikel kering memiliki pelepasan yang lebih baik (Pasparakis, 2006). Pembuatan mikropartikel protein dengan menggunakan metode *orifice-ionic gelation* yaitu dengan menyemprotkan larutan natrium alginat yang mengandung protein ke dalam larutan garam kalsium (CaCl_2)-chitosan sehingga terbentuk kompleks Ca-alginat-chitosan (Vandenberg, 2001). Pada penelitian mengenai faktor-faktor yang berpengaruh terhadap pelepasan protein dari mikropartikel alginat-chitosan, peningkatan jumlah chitosan akan meningkatkan efisiensi enkapsulasi, tetapi pelepasannya dicapai maksimal pada konsentrasi chitosan 0,25% w/v (Vandenberg, 2001).

Pada pembuatan mikropartikel juga digunakan penyambung silang, salah satunya adalah glutaraldehid. Telah diteliti bahwa dengan penambahan penyambung silang akan didapatkan kandungan bahan obat yang relatif tinggi dan pelepasan bahan obat yang lebih lambat (Agnihotri, 2004).

Beberapa golongan obat telah dibuat menjadi mikropartikel, seperti analgesik, *Non Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAID), antibiotik, antihistamin, obat kardiovaskular, garam besi, obat penenang, dan vitamin. Salah satu obat golongan NSAID yang telah dikembangkan dalam mikropartikel adalah indometasin dan asetosal. Kedua obat ini dibuat mikropartikel untuk mengurangi sifatnya yang mengiritasi lambung (Deasy, 1984).

Ketoprofen merupakan derivat asam propionat yang memiliki aktifitas antiinflamasi sedang dan absorpsinya berlangsung baik di lambung dengan waktu paruh plasma sekitar 2 jam. Ketoprofen memiliki efek samping mengiritasi lambung (Ganiswara, 1995). Ketoprofen tidak larut dalam air, larut dalam alkohol, kloroform, dan eter (Reynolds, 1982). Untuk mengurangi efek iritasi lambung serta memperpanjang waktu paruh ketoprofen maka dapat dilakukan penjeratan ketoprofen dalam polimer dalam bentuk mikropartikel.

Pada penelitian ini akan dibuat mikropartikel ketoprofen dengan kombinasi polimer natrium alginat-chitosan. Mikropartikel alginat yang disalut dengan chitosan melalui interaksi elektrostatis dapat mengurangi porositas dan meningkatkan stabilitas dari mikropartikel. Kutub negatif asam karboksilat dari alginat berikatan dengan kutub positif amina dari chitosan (suatu polimer kationik) untuk membentuk kompleks polielektrolit (Silva, 2006).

Tujuan penambahan chitosan adalah untuk mendapatkan karakteristik fisik mikropartikel yang lebih bagus. Penambahan chitosan dimaksudkan untuk membentuk kompleks polianionik-polikationik yang dapat menstabilkan mikropartikel dan mengurangi permeabilitas alginat (Vandenberg, 2001). Selain itu chitosan juga memiliki biokompatibilitas dan biodegradable yang tinggi sehingga bisa memaksimalkan pelepasan bahan obat (Swarbrick, 1988).

Metode yang digunakan adalah *orifice-ionic gelation* karena dengan metode tersebut akan didapatkan karakteristik fisika mikropartikel yang lebih baik (mikropartikel yang dihasilkan lebih sferis dan halus) dibandingkan dengan metode *emulsification-ionic gelation* (Agnihotri, 2004).

Variabel yang akan diamati adalah pengaruh jumlah chitosan terhadap karakteristik fisik mikropartikel ketoprofen. Dalam penelitian digunakan juga penyambung silang gluteraldehid karena pada penelitian yang telah ada

didapatkan bahwa dengan adanya penyambung silang akan didapatkan kandungan bahan obat yang lebih tinggi (Dhawan, 2004).

Evaluasi yang dilakukan meliputi penentuan spektrum inframerah, distribusi ukuran partikel yang dihasilkan, bentuk dan permukaan dari mikropartikel, kandungan bahan obat dalam mikropartikel, dan profil pelepasan bahan obat.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas maka dapat dibuat rumusan masalah yaitu bagaimanakah pengaruh penambahan chitosan terhadap karakteristik fisik dan profil pelepasan bahan obat dari mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan.

1.3 TUJUAN PENELITIAN

Tujuan penelitian ini adalah :

- a. Menentukan bentuk dari mikropartikel
- b. Menentukan distribusi ukuran partikel
- c. Menentukan kandungan bahan obat dalam mikropartikel
- d. Menentukan profil pelepasan bahan obat dari mikropartikel ketoprofen yang dihasilkan dengan adanya penambahan chitosan

1.4 HIPOTESIS

Terdapat perbedaan karakteristik fisik (bentuk dan permukaan dari mikropartikel, distribusi ukuran partikel, efisiensi penjerapan) dan profil pelepasan bahan obat dari mikropartikel ketoprofen yang dihasilkan dengan adanya penambahan chitosan pada pembuatan mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan dengan metode *orifice-ionic gelation*.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

Dari penelitian ini diharapkan dapat diperoleh mikropartikel ketoprofen yang memiliki karakteristik fisik dan profil pelepasan bahan obat yang paling baik.

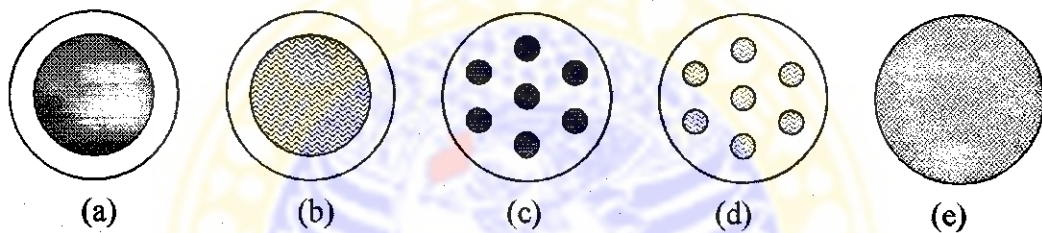
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 MIKROPARTIKEL

2.1.1 Definisi Mikropartikel

Mikropartikel adalah partikel padat sferis yang berukuran 1-1000 μm . Mikropartikel terbuat dari bahan inti yang disalut dengan bahan penyalut seperti polimer, lilin, dan beberapa bahan protektif lain. Ada dua macam mikropartikel yaitu mikrokapsul, yang mana bahan obat dikelilingi oleh dinding kapsul yang nyata dan mikromatriks, yang mana bahan obat didispersikan dalam matriks mikropartikel (Swarbricks, 1988).



Gambar 2.1 Ilustrasi diagram mikrosfer. (a) mikrokapsul dengan inti solid. (b) mikrokapsul dengan inti non-solid. (c) mikrokapsul dengan solid mikrodomain atau nanodomain. (d) mikrokapsul dengan inti non-solid mikrodomain atau nanodomain (e) mikromatriks yang dibuat dengan dispersi homogen bahan aktif.

2.1.2 Kegunaan Mikropartikel

Mikropartikel telah banyak dikembangkan untuk berbagai macam keperluan, seperti pembuatan peralatan medis, agen diagnosa, makanan, kosmetik, pertanian, cat, percetakan, fotografi, computer, pembersih, dan industri plastik (Deasy, 1984). Pada industri obat biasanya digunakan untuk mendapatkan sediaan lepas lambat, menutupi bau dan rasa yang tidak enak, meningkatkan sifat alir dari serbuk, melindungi bahan obat dari pengaruh lingkungan yang merugikan seperti kelembaban, oksigen, dan sinar ultraviolet, mencegah penguapan, serta penanganan yang lebih aman untuk bahan toksik (Swarbricks, 1988).

2.1.3 Metode Pembuatan Mikropartikel

Mikropartikel dapat dibuat dengan berbagai cara seperti *air suspension*, *coacervation-phase separation*, *multiorifice-centrifugal process*, *pan coating*, *spray drying and spray congealing*, *solvent evaporation*, dan *polymerization* (Bakan, 1989).

1. *Air suspension*

Prinsip dari teknik *air suspension* adalah pendispersian bahan inti dalam bentuk padat dalam suatu aliran udara dan penyemprotan penyalut dari partikel yang tersuspensi udara. Proses dapat dilakukan berulang kali, tergantung dari tujuan mikroenkapsulasi dan ketebalan penyalut yang dikehendaki. Proses ini dapat digunakan untuk penyalut dalam bentuk larutan pelarut, larutan air, emulsi, disperse, atau leburan panas. Beberapa variabel yang mempengaruhi proses ini adalah :

- a. Berat jenis, luas area, titik leleh, kelarutan, sifat kristal, sifat alir, kemampuan mengembang dari bahan inti
- b. Konsentrasi bahan penyalut (atau titik lebur jika bukan cairan)
- c. Laju pemakaian bahan penyalut
- d. Volume udara untuk menahan dan mencairkan bahan inti
- e. Jumlah bahan penyalut
- f. Suhu inlet dan outlet saat operasi

2. *Coacervation-phase separation*

Teknik *coacervation-phase separation* merupakan teknik yang paling sederhana dalam pembuatan mikropartikel. Teknik ini dibagi menjadi tiga tahap yaitu :

- a. Pembentukan tiga fase kimia yang tidak tercampurkan yaitu fase cairan pembawa, fase bahan obat, dan fase polimer. Untuk membentuk tiga fase, bahan obat didispersikan ke dalam suatu larutan polimer, penyalut untuk polimer merupakan cairan pembawa. Fase polimer, suatu polimer yang tidak tercampurkan dibuat dengan menggunakan salah satu metode *coacervation-phase separation*, yaitu dengan mengubah suhu larutan polimer, atau dengan

penambahan suatu garam, atau dengan menimbulkan suatu interaksi polimer-polimer.

- b. Penempatan polimer cair pada bahan obat. Dikerjakan dengan pencampuran fisik yang terkontrol dari polimer dan bahan obat pada cairan pembawa. Penempatan polimer cair sekeliling bahan obat terjadi jika polimer teradsorpsi pada antar muka yang terbentuk antara bahan obat dan fase cairan pembawa. Penempatan yang terus menerus dari polimer didahului oleh pengurangan dalam seluruh energi bebas antarmuka dari sistem, terjadi dengan pengurangan luas permukaan polimer selama bersatu dengan butiran-butiran polimer cair.
- c. Pengerasan polimer. Biasanya dengan teknik panas, sambung silang, atau teknik desolvasi, untuk membentuk suatu mikropartikel.

Coacervation-phase separation bisa dilakukan dengan metode *emulsification-ionic gelation* dan *orifice-ionic gelation*. Metode *emulsification-ionic gelation* dilakukan dengan mengemulsikan campuran polimer dan bahan aktif. Emulsi dimasukkan ke dalam larutan pengeras kemudian diaduk dengan kecepatan tertentu untuk menghasilkan ukuran partikel yang diinginkan. Pembuatan dengan metode ini menghasilkan mikropartikel dengan ukuran yang berbeda (tidak seragam) dan memberikan waktu pelepasan bahan obat yang lebih cepat dibandingkan dengan mikropartikel yang dibuat dengan metode *orifice ionic gelation*.

Metode *orifice-ionic gelation* dilakukan dengan meneteskan campuran polimer dengan bahan aktif ke dalam larutan pengeras sehingga terbentuk mikropartikel dengan ukuran tertentu. Metode ini menghasilkan mikropartikel dengan ukuran seragam dan pelepasan obat yang lebih lambat sehingga memberikan efek yang lebih baik (Chowdary, 2003).

Pada pembuatan mikropartikel dengan chitosan dan alginat dengan metode *orifice-ionic gelation* bisa digunakan beberapa cara. Larutan Na-alginat dicampurkan dengan larutan bahan obat, lalu campuran homogen tadi ditetaskan kedalam larutan CaCl_2 untuk membentuk kompleks, lalu dikeringkan. Mikropartikel yang dihasilkan kemudian didispersikan dalam larutan chitosan dalam asam asetat sambil diaduk untuk membentuk kompleks alginat-chitosan

(Pasparakis, 2006). Ada juga dengan melarutkan chitosan dalam asam asetat diteteskan dalam larutan TPP (tripolyphosphate) kemudian difiltrasi, dicuci, dan dikeringkan (Shinha, 2004).

Metode *orifice-ionic gelation* merupakan metode yang sederhana, sesuai untuk *scale up*, menggunakan peralatan yang sederhana dan mudah dalam proses pembuatannya sehingga dapat digunakan dalam penelitian di laboratorium.

3. *Multiorifice-centrifugal process*

Proses *multiorifice-centrifugal process* mampu membuat mikropartikel cairan dan padatan (jika padatan didispersi dalam cairan) dari berbagai kisaran ukuran, dari berbagai polimer. Bahan obat dapat disiapkan sebagai larutan kental dalam media yang mengeras atau sebagai serbuk kering. Variabel proses meliputi kecepatan rotasi dari silinder, laju aliran bahan obat dan polimer, konsentrasi dan viskositas polimer, serta viskositas dan tegangan permukaan dari bahan obat.

4. *Pan coating*

Pada metode ini, polimer digunakan sebagai larutan atau sebagai semprotan halus, ke suatu bahan obat padat yang diharapkan, dalam panci penyalut. Untuk memindahkan polimer biasanya air hangat digunakan pada bahan-bahan bersalut saat penyalut ada di dalam panci penyalut. Dalam beberapa hal, penghilangan penyalut terakhir dilakukan dalam oven pengering.

5. *Spray drying and spray congealing*

Dilakukan dengan mendispersikan bahan obat ke dalam polimer yang dicairkan, dan menyemprotkan campuran bahan obat-polimer ke dalam suatu kondisi lingkungan pemadatan yang relatif cepat. Perbedaan utama antara kedua metode adalah cara dilaksanakannya pemadatan polimer. Pemadatan polimer pada metode *spray drying* dipengaruhi oleh penguapan cepat dari pelarut yang melarutkan polimer. Pemadatan polimer pada metode pembekuan semprot dilakukan dengan membekukan secara termal suatu polimer yang melebur, atau dengan memadatkan suatu polimer yang dilarutkan dengan memasukkan campuran bahan obat-polimer ke dalam suatu bahan bukan pelarut. Penghilangan

bahan bukan pelarut atau pelarut dari produk kemudian dilaksanakan dengan teknik peresapan, ekstraksi, atau penguapan.

Variabel kontrol proses meliputi sifat bahan seperti viskositas, homogenitas, dan konsentrasi bahan obat dan polimer, laju pengisian, metode atomisasi, dan laju pengeringan yang biasanya dikontrol oleh temperatur pemasukan dan pengeluaran.

6. *Solvent evaporation*

Pada metode ini, polimer dilarutkan dalam suatu pelarut yang mudah menguap, yang tidak bercampur dengan fase cairan pembawa. Bahan obat dilarutkan atau didispersikan dalam larutan polimer. Dengan pengocokan, campuran ini didispersikan dalam cairan pembawa untuk mendapatkan ukuran mikropartikel yang diinginkan. Campuran ini kemudian dipanaskan (jika perlu) untuk menguapkan pelarut dari polimer.

Variabel proses meliputi metode pembentukan dispersi, laju penguapan dari pelarut polimer, siklus temperatur, dan laju pengocokan. Faktor penting yang perlu diperhatikan meliputi pemilihan cairan pembawa untuk pelarut maupun polimer karena sangat mempengaruhi sifat mikropartikel.

7. *Polymerization*

Polimerisasi merupakan reaksi antar unit monomer pada permukaan antara bahan inti dan fase kontinu dimana bahan inti didispersikan. Fase kontinu bahan inti bisa berupa cairan atau gas. Reaksi polimerisasi ini bisa terjadi pada permukaan cair-cair, cair-gas, padat-cair, atau padat-gas.

2.1.4 Faktor yang Mempengaruhi Pembentukan Mikropartikel

1. Perbandingan obat-polimer

Mikropartikel dengan kandungan bahan obat yang besar dan jumlah polimer yang ditambahkan dalam mikropartikel relatif kecil menghasilkan mikropartikel dengan ukuran yang relatif kecil dibandingkan dengan mikropartikel dengan jumlah polimer yang lebih besar (Swarbrick, 1988).

2. Suhu pada proses pembuatan

Suhu pada proses pembuatan dapat mempengaruhi viskositas dari larutan polimer. Dengan meningkatnya viskositas polimer maka tetesan yang dihasilkan akan menjadi besar sehingga mikropartikel yang dihasilkan ukurannya meningkat (Reynolds, 1982; Barron, 2003).

3. Homogenitas sistem dispersi antara larutan polimer dengan bahan obat yang ditambahkan

Homogenitas sistem dispersi dapat mempengaruhi kandungan bahan obat dalam mikropartikel. Kandungan bahan obat dalam mikropartikel homogen atau seragam bila sistem dispersi antara polimer dan larutan bahan obat yang ditambahkan homogen (Chowdary, 2003). Di samping itu, sistem dispersi yang homogen antara polimer dan bahan obat dapat menghasilkan bentuk partikel yang sferis, serta permukaan mikropartikel yang halus (Yamada, 2001).

4. Laju penetes

Laju penetes dapat mempengaruhi ukuran dari mikropartikel. Dengan meningkatnya laju penetes dapat menghasilkan ukuran partikel yang relatif kecil (Martin, 2002). Disamping itu juga dapat mempengaruhi bentuk dari mikropartikel. Laju penetes yang pelan dapat menghasilkan mikropartikel yang porous dan sferis, sedang laju penetes yang cepat dapat menghasilkan mikropartikel yang tidak sferis (Baron, 2003).

5. Ukuran pipa penetes

Ukuran pipa penetes dapat mempengaruhi ukuran mikropartikel yang dihasilkan. Semakin kecil ukuran pipa penetes maka semakin kecil ukuran partikel yang dihasilkan (Swarbricks, 1988).

6. Jumlah larutan CaCl_2 yang ditambahkan

Pada pembuatan mikropartikel dengan polimer alginat, jumlah larutan CaCl_2 yang ditambahkan pada proses pembuatan mikropartikel dapat mempengaruhi kandungan bahan obat dalam mikropartikel. Jumlah larutan CaCl_2 yang

ditambahkan semakin besar, maka jumlah ion Ca^{2+} semakin meningkat sehingga dinding mikropartikel akan semakin kuat yang menyebabkan difusi bahan obat yang keluar saat pembuatan relatif rendah sehingga kandungan bahan obat dalam mikropartikel juga meningkat (L-limos, 2003).

7. Waktu kontak dengan larutan CaCl_2

Waktu kontak dengan larutan CaCl_2 dapat mempengaruhi kandungan bahan obat dalam mikropartikel. Semakin lama waktu kontak dengan larutan CaCl_2 , maka kandungan bahan obat dalam mikropartikel meningkat yang disebabkan oleh reaksi yang terjadi antara Na-alginat dengan larutan CaCl_2 menjadi lebih sempurna serta mikropartikel yang dihasilkan dapat semakin kompak dan sferis (Chowdary, 2003).

8. Jumlah penyambung silang

Dapat mempengaruhi kandungan bahan obat dalam mikropartikel. Dengan meningkatnya jumlah penyambung silang, kandungan bahan obat dalam mikropartikel dapat meningkat karena difusi obat yang keluar dari mikropartikel relatif rendah (Kulkarni, 2003).

9. Waktu kontak dengan penyambung silang

Dapat mempengaruhi kandungan bahan obat dari mikropartikel. Semakin pendek waktu kontak dengan penyambung silang, kandungan bahan obat relatif rendah karena banyak bahan obat yang hilang dari mikropartikel selama proses pencucian dan mikropartikel yang dihasilkan memiliki kekompakan yang relatif rendah (Kulkarni, 2003).

2.1.5 Pelepasan Bahan Obat dari Mikropartikel

Profil pelepasan bahan obat *in vitro* yang digunakan pada sediaan obat padat bertujuan untuk mengukur dan mengetahui jumlah zat aktif yang terlarut dalam media cair yang diketahui volumenya pada suatu waktu tertentu, menggunakan alat tertentu. Jumlah zat aktif yang terlarut dapat ditentukan pada suatu waktu tertentu atau berbagai rentang waktu secara berturut-turut yang tergantung pada jenis informasi yang diperlukan. Penetapan jumlah zat aktif yang terlarut dalam berbagai waktu akan memberikan informasi tentang profil pelepasan zat aktif dari sediaan padat, jumlah maksimal zat aktif yang akan larut, dan kinetika pelepasannya. Profil pelepasan adalah jumlah zat aktif yang dikandung sediaan obat yang larut dalam suatu waktu tertentu pada kondisi antar permukaan cair-padat, dengan suhu dan komposisi media yang dibakukan (Martin, 1993).

Banyak mekanisme pelepasan bahan obat dari mikropartikel. Pemecahan polimer dapat terjadi karena tekanan atau gaya abrasi, masing-masing dapat menyebabkan mekanisme pelepasan. Mekanisme lainnya meliputi perubahan permeabilitas yang ditimbulkan secara enzimatis. Pelepasan juga dapat dicapai dengan difusi. Laju pelepasan merupakan fungsi dari permeabilitas penyalut terhadap cairan, laju disolusi bahan obat, ketebalan lapisan polimer, dan penurunan konsentrasi yang terdapat pada membran polimer.

1. Difusi

Difusi adalah proses perpindahan molekul obat karena perbedaan konsentrasi. Menurut hukum difusi Ficks, molekul bahan obat akan berdifusi dari daerah berkonsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah. Rumus laju difusi :

$$q = -D \cdot \frac{A}{h} \cdot k \cdot (C_o - C_t) \dots\dots\dots 2.1$$

dengan q = jumlah bahan obat yang berdifusi per satuan waktu melalui membran

D = koefisien difusi

A = luas area

k = koefisien partisi

h = tebal membrane

(Co-Ct) = gradient konsentrasi

(Ritschel, 1976)



2. Disolusi

Bahan obat dalam mikropartikel dilepaskan ke dalam cairan usus melalui proses disolusi, dimana polimer akan mengembang dengan adanya air dan bahan obat dilepaskan. Pada proses disolusi laju perpindahan dari permukaan padat menuju larutan media merupakan penentu, yang dinyatakan sebagai fluks. Dimana fluks adalah laju materi (dm/dt) melalui suatu unit area (A).

Laju disolusi bahan padat oleh Noyes dan Withney dinyatakan sebagai berikut :

$$dc/dt = \frac{D.S}{V.h} (C_s - C_t) \dots\dots\dots 2.2$$

Dengan dc/dt = laju disolusi

D = koefisien difusi

S = luas permukaan zat aktif

V = volume larutan

H = tebal lapisan membrane

C_s = kelarutan bahan dalam cairan

C_t = konsentrasi bahan yang larut pada waktu tertentu

Atau

$$dc/dt = K.S.(C_s - C_t) \dots\dots\dots 2.3$$

Dengan dc/dt = laju disolusi

K = tetapan disolusi

S = luas permukaan zat aktif

C_s = konsentrasi larutan jenuh

C_t = konsentrasi zat aktif yang larut pada waktu tertentu

Laju disolusi bahan obat dalam mikropartikel :

$$dc/dt = \frac{D.S.\epsilon}{V.h} (C_s - C_t) \dots\dots\dots 2.4$$

Dengan dc/dt = laju disolusi

D = koefisien difusi

S = luas permukaan eksternal mikropartikel

E = koefisien porositas

V = volume larutan

h = tebal lapisan polimer

C_s = konsentrasi larutan jenuh

C_t = konsentrasi zat aktif yang larut pada waktu tertentu

(Martin, 1993)

2.1.6 Evaluasi Mikropartikel

Evaluasi mikropartikel dilakukan dengan melihat bentuk fisik (bentuk dan ukuran, kandungan bahan obat dari mikropartikel) dan pelepasan bahan obat dari mikropartikel.

1. Penentuan spektrum inframerah

Radiasi inframerah yang dipakai untuk analisis instrumental adalah radiasi inframerah yang rentang bilangan gelombangnya 4000 cm^{-1} hingga 400 cm^{-1} . Radiasi inframerah yang dipakai harus berada pada rentang frekuensi yang sesuai dengan rentang getaran alamiah (*natural vibration*) dari molekul agar memperoleh informasi gugus-gugus molekul dari zat yang dianalisis (Mulja, M., 1995).

2. Distribusi ukuran partikel.

Pengetahuan dan pengendalian ukuran, serta kisaran ukuran partikel sangat penting dalam farmasi. Jadi, ukuran dan luas permukaan dari suatu partikel dapat dihubungkan secara berarti pada sifat fisika, kimia, dan farmakologi dari suatu obat. Secara klinik, ukuran partikel suatu obat dapat mempengaruhi pelepasannya dari bentuk-bentuk sediaan yang diberikan secara oral, parenteral, rektal, dan topikal (Martin, 1993). Distribusi ukuran partikel ini bisa dilakukan dengan dua cara yaitu dengan metode mikroskopi dan metode ayakan.

3. Bentuk, ukuran, dan permukaan dari mikropartikel

Bentuk, ukuran, dan permukaan dari mikropartikel dapat dilihat dengan menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) dan dengan mikroskop optik.

4. Kandungan lengas (*Moisture content*)

Kandungan lengas diukur dengan Ohaus Moisture Balance dengan cara sebagai berikut : sejumlah tertentu sampel (500 mg-1 g) diletakkan di atas piringan, berat yang ditunjukkan oleh layar digital dicatat (W1), kemudian alat dinyalakan pada suhu 100°C sampai berat konstan (10 menit), angka yang ditunjukkan oleh layar digital dicatat (W2).

$$\text{Kandungan lengas} : \frac{W1 - W2}{W2} \times 100\%$$

Kandungan lengas dipersyaratkan 0,75-2%

(Martin, 1993)

5. Kandungan bahan obat dalam mikropartikel

Penetapan kandungan bahan obat dalam mikropartikel dapat dilakukan dengan metode spektrofotometri UV-Vis. Kandungan bahan obat dalam mikropartikel ditunjukkan dengan persentase kandungan obat atau total obat yang masuk ke dalam polimer. Persentase kandungan obat dalam mikropartikel mencerminkan kekompakan dari mikropartikel yang dihasilkan (Kulkarni, 2000).

6. Pelepasan bahan obat

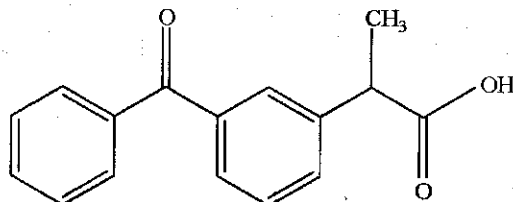
Profil pelepasan bahan obat *in vitro* yang digunakan pada sediaan obat padat bertujuan untuk mengukur dan mengetahui jumlah zat aktif yang terlarut dalam media cair yang diketahui volumenya pada waktu tertentu dan suhu konstan tertentu, menggunakan alat tertentu. Jumlah zat aktif yang terlarut dapat ditentukan pada suatu waktu tertentu atau berbagai rentang waktu secara berturut-turut yang tergantung pada jenis informasi yang diperlukan.

Penetapan jumlah zat aktif yang terlarut dalam berbagai waktu akan memberikan informasi tentang profil pelepasan zat aktif dari sediaan padat, jumlah maksimal zat aktif yang larut, dan kinetika pelepasannya. Profil pelepasan adalah jumlah zat aktif yang dikandung sediaan obat padat yang larut dalam suatu waktu tertentu pada kondisi antar permukaan cair atau padat, dengan suhu dan komposisi media yang dibakukan (Martin, 1993).

2.2 KETOPROFEN

2.2.1 Sifat Fisika Kimia

Nama kimia ketoprofen adalah asam 2-(3-benzoilfenil) propionat, dengan rumus kimia $C_{16}H_{14}O_3$ dan berat molekul 254,3.



Gambar 2.2 Struktur kimia ketoprofen

Ketoprofen merupakan serbuk hablur putih, atau hampir putih, tidak atau hampir tidak berbau, tidak berasa. Ketoprofen praktis tidak larut dalam air, larut dalam alkohol, kloroform, dan eter. Ketoprofen memiliki jarak lebur 93°C - 96°C .

Ketoprofen tidak stabil terhadap cahaya dan lembab udara, stabil pada suhu kamar, dan dalam larutan etil asetat yang disimpan selama beberapa minggu pada suhu 4°C , ketoprofen tidak menunjukkan peruraian. Dalam larutan asam (pH 1), ketoprofen yang dipanaskan pada suhu 98°C selama 30 menit tidak terjadi peruraian (Reynolds, 1982).

2.2.2 Farmakologi

Ketoprofen merupakan derivat asam propionat yang memiliki aktivitas antiinflamasi sedang dan digunakan untuk terapi rheumatoid arthritis dan osteoarthritis. Absorbsinya berlangsung baik di lambung dengan waktu paruh plasma sekitar 2 jam. Ketoprofen terikat kuat pada protein plasma. Dimetabolisme terutama dengan konjugasi dengan asam glukoronat dan diekskresi melalui urin dan sebagian kecil melalui feses (Ganiswara, 1995; Reynolds, 1982).

2.2.3 Efek Samping

Efek samping yang paling sering terjadi adalah gangguan saluran cerna seperti ulkus peptikum dan perdarahan pada saluran cerna (Ganiswara, 1995). Efek samping yang lain meliputi sakit kepala, pusing, udem, depresi, mengantuk, insomnia, dan penglihatan kabur. Reaksi hipersensitivitas, abnormalitas fungsi

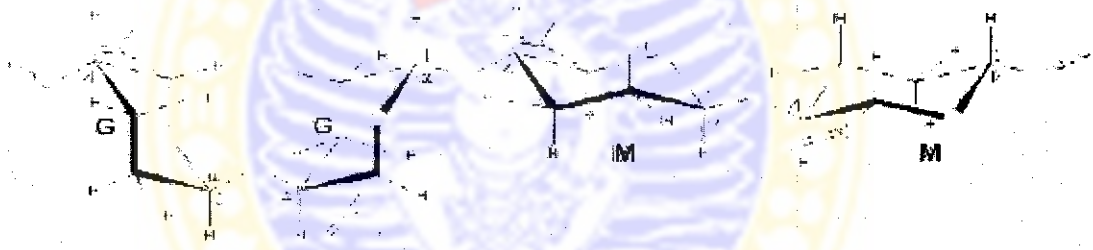
liver, melemahkan fungsi ginjal, agranulositosis dan trombositopenia kadang-kadang terjadi (Reynolds, 1982).

2.2.4 Interaksi Obat

Efek interaksi misalnya pergeseran obat warfarin dan oral hipoglikemik hampir tidak ada. Tetapi pada pemberian bersama dengan warfarin tetap harus waspada karena adanya gangguan fungsi trombosit yang memperpanjang masa perdarahan. Derivat asam propionat dapat mengurangi efek diuresis dan natriuresis furosemid dan tiazid, juga mengurangi efek antihipertensi obat beta bloker, prazosin, dan kaptopril. Efek ini mungkin akibat hambatan biosintesis prostaglandin ginjal (Ganiswara, 1995)

2.3 NATRIUM ALGINAT

2.3.1 Sifat Fisika Kimia



Gambar 2.3 Struktur kimia natrium alginat

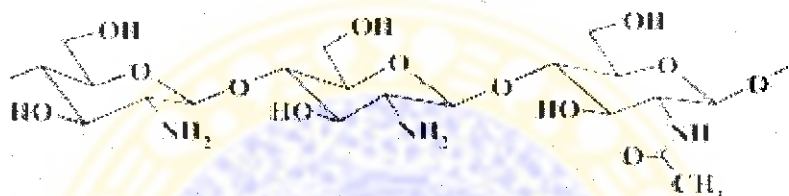
Natrium alginat berupa serbuk putih atau mengkilap, tidak berbau atau hampir tidak berbau, tidak berasa. Sedikit larut dalam air, membentuk larutan koloid berwarna putih sampai putih kekuningan, praktis tidak larut dalam alkohol, kloroform, eter, dan dalam larutan aqua yang mengandung 30% alkohol. Viskositas natrium alginat adalah 20-400 cps dalam 1% larutan pada suhu 20°C. Larutan stabil pada pH 4-10, pada pH dibawah 3, asam alginat mengalami presipitasi. Natrium alginat inkompatibel dengan derivat akridin, kristal violet, fenilmerkuri asetat dan nitrat, garam kalsium, alkohol dengan konsentrasi lebih dari 5%, dan logam berat (Reynolds, 1982)

2.3.2 Kegunaan

Natrium alginat banyak digunakan dalam sediaan farmasi oral dan topikal. Dalam sediaan tablet, natrium alginat digunakan sebagai pengikat dan disintegran. Dalam sediaan topikal digunakan sebagai *thickening* dan *suspending agent* dalam pasta, cream, dan gel, dan sebagai *stabilizing agent* untuk emulsi minyak dalam air. Pada pembuatan mikropartikel, natrium alginat digunakan sebagai polimer dalam pembentukan mikropartikel (Reynolds, 1982).

2.4 CHITOSAN

2.4.1 Sifat Fisika Kimia



Gambar 2.4 Struktur kimia chitosan

Nama kimia chitosan adalah poly[-(1,4)-2-amino-2-deoxy-D-glucopirano] Chitosan merupakan polimer alam yang diperoleh dari hidrolisis chitin (terdapat pada Crustaceans). Memiliki berat molekul antara 3800-2000000. Chitosan merupakan basa lemah yang tidak larut air dan pelarut organik. Larut pada larutan asam encer ($\text{pH} < 6,5$). Derajat hidrolisis mempengaruhi kelarutan dan sifat reologi polimer. Turunan amina dari polimer ini memiliki harga pKa 5,5-6,5, tergantung dari sumber polimernya. Pada pH rendah, polimer larut dengan transisi gel-sol yang terjadi pada pH mendekati 7 (Sinha, 2004; Ko, 2002). Chitosan memiliki gugus amino bebas yang bermuatan positif sehingga bisa berinteraksi dengan beberapa polimer yang bermuatan negatif (Dhawan, 2004)

2.4.2 Kegunaan

Karena chitosan memiliki toksisitas yang rendah, biodegradabilitas, dan biokompatibilitas yang baik maka chitosan banyak digunakan pada formulasi biomedik dan kefarmasian. Chitosan banyak digunakan sebagai pembawa sediaan tablet, disintegran, pengikat, agen granulasi, dan pembawa pada sediaan *sustained*

release (Sinha, 2004). Chitosan sudah banyak digunakan dalam industri farmasi berkaitan dengan biokompatibilitasnya dalam sediaan *controlled release* sebagai membran, tablet, dan mikrosfer (Silva, 2003). Kelebihan lainnya chitosan mampu meningkatkan absorpsi beberapa bahan obat melewati barrier lipid pada mukosa dengan meningkatkan waktu kontak bahan obat dengan mukosa, serta kemampuan menginduksi pembukaan jembatan sel-sel epitel mukosa sehingga bahan obat lebih mudah terabsorpsi ke sistemik. (Silva, 2006).

2.5 GLUTARALDEHID

2.5.1 Sifat Fisika Kimia

Nama kimia glutaraldehid adalah glutarat dialdehid pentana 1,5-dial



Gambar 2.5 Struktur kimia glutaraldehid

Glutaraldehid berupa cairan, larut dalam air dan alkohol. Larutan dalam air bersifat sedikit asam dan stabil dalam jangka waktu lama jika disimpan dalam tempat yang sejuk. Larutan glutaraldehid dalam air menunjukkan aktivitas optimal pada pH 7,5-8,5. Pada larutan alkali akan kehilangan aktivitas secara cepat jika didapar pada pH 7,5-8,5 akan stabil selama 2 minggu (Reynolds, 1982).

2.5.2 Kegunaan

Pada pembuatan mikropartikel, glutaraldehid umumnya digunakan sebagai penyambung silang agar terbentuk kompleks antara polimer dengan penyambung silang sehingga membentuk mikropartikel yang kompak dan stabil (Swarbrick, 1988).

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

Mikropartikel adalah partikel padat sferis yang berukuran 1-1000 μm yang terbuat dari bahan inti yang disalut dengan bahan penyalut seperti polimer, lilin, dan beberapa bahan protektif lain. Tujuan pembuatan mikropartikel antara lain untuk mendapatkan sediaan lepas lambat, menutupi bau dan rasa yang tidak enak, meningkatkan sifat alir dari serbuk, serta melindungi bahan obat dari pengaruh lingkungan yang merugikan seperti kelembaban, oksigen, dan sinar ultraviolet.

Ketoprofen merupakan obat golongan *NSAID* yang memiliki waktu paruh plasma pendek dan efek samping mengiritasi lambung, tidak stabil terhadap cahaya dan tidak larut dalam air. Untuk mengurangi efek iritasi lambung serta memperpanjang waktu paruh ketoprofen maka dapat dilakukan penjeratan ketoprofen dalam polimer dalam bentuk mikropartikel.

Natrium alginat merupakan polimer alam yang memiliki biokompatibilitas yang baik dan mudah bercampur dengan bahan aktif dalam sistem, natrium alginat merupakan polimer yang sering digunakan dalam pembuatan mikropartikel.

Chitosan merupakan polimer alam yang berasal dari hidrolisis chitin. Chitosan memiliki toksisitas yang rendah, biodegradabilitas, dan biokompatibilitas yang baik. Adanya penambahan chitosan pada pembuatan mikropartikel dapat meningkatkan pelepasan bahan obat dari mikropartikel. Peningkatan jumlah chitosan akan meningkatkan efisiensi penjerapan dari mikropartikel.

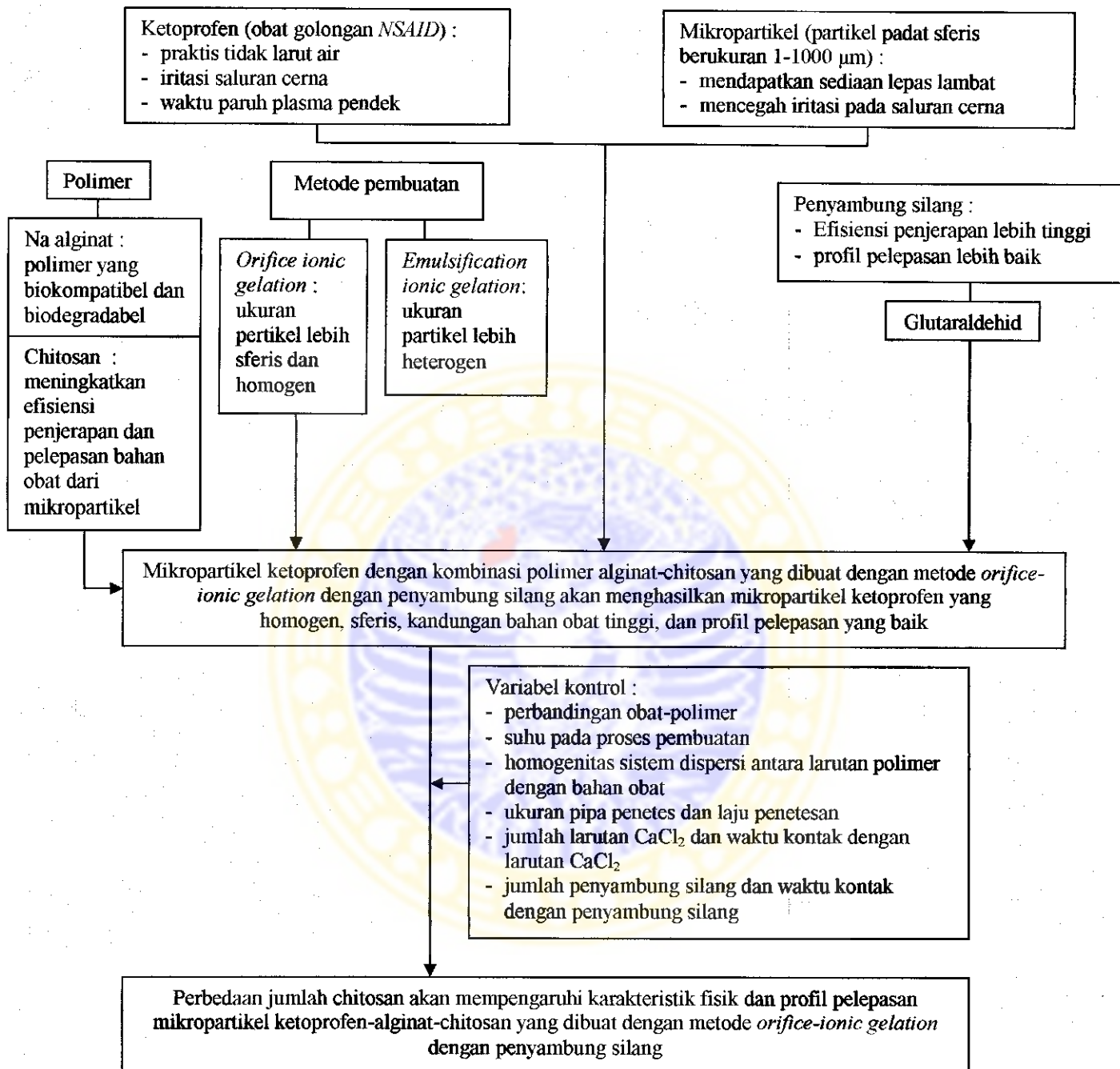
Na-alginat dapat disalut dengan chitosan melalui reaksi elektrostatis. Sifat elektronegatif pada gugus asam karboksilat alginat akan berikatan dengan gugus amin chitosan yang elektropositif. Penambahan chitosan dimaksudkan untuk membentuk kompleks polianionik-polikationik yang dapat menstabilkan mikropartikel dan mengurangi permeabilitas alginat.

Metode pembuatan mikropartikel ada bermacam-macam dan pada penelitian ini dipilih metode (*orifice-ionic gelation*) karena dihasilkan mikropartikel yang memiliki karakteristik fisik lebih baik daripada metode lain yaitu dihasilkan mikropartikel yang lebih sferis dan homogen, selain itu metode ini mudah

pelaksanaannya dan alat-alat yang digunakan relatif sederhana. Polimer yang digunakan adalah kombinasi natrium alginat-chitosan karena dengan kombinasi tersebut didapatkan mikropartikel yang memiliki karakteristik fisik yang lebih baik dibandingkan jika hanya menggunakan polimer tunggal saja. Dalam penelitian digunakan juga penyambung silang glutaraldehid karena dengan adanya penyambung silang, mikropartikel yang dihasilkan lebih kompak dan efisiensi penyerapan bahan obat yang lebih tinggi.

Variabel kontrol dalam proses pembuatan mikropartikel yang mempengaruhi karakteristik fisik dan profil pelepasan bahan obat dari mikropartikel dengan metode *orifice-ionic gelation* adalah perbandingan obat-polimer, suhu pada proses pembuatan, ukuran partikel bahan obat, homogenitas sistem dispersi antara larutan polimer dengan bahan obat yang ditambahkan, laju penetes, ukuran pipa penetes, jumlah larutan CaCl_2 yang ditambahkan, waktu kontak dengan larutan CaCl_2 , jumlah penyambung silang, dan waktu kontak dengan penyambung silang.

Penelitian tentang pengaruh jumlah chitosan terhadap karakteristik fisik dan pelepasan bahan obat dari mikropartikel yang dibuat dengan metode *orifice-ionic gelation* bertujuan untuk meningkatkan dan memperbaiki karakteristik fisik dan profil pelepasan ketoprofen dari mikropartikel alginat-chitosan.



Gambar 3.1 Skema kerangka konseptual

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 BAHAN DAN ALAT

4.1.1 Bahan

Ketoprofen *pharmaceutical grade* (Allpharma Research S.L), Na alginat *pharmaceutical grade* (Viskositas 40-60 cps, diperoleh dari Wako, Jepang), Chitosan *pharmaceutical grade* (Derajat deasetilasi 86,63%, viskositas 5,6 cps, diperoleh dari Vital House Indonesia), CaCl_2 *pharmaceutical grade*, Glutaraldehyd (E. Merck), Metanol p.a (Fluka), NaCl p.a (E. Merck), HCl p.a (E. Merck)

4.1.2 Alat

Neraca analitik (Electronic Balance Chyo JP-160), Pengayak mesh No. 140 (USA Standard Testing Sieve A.S.T.M.E-11 Spesification), Magnetic stirrer, Syringe dan jarum No. 26 G, Seperangkat corong Buchner, Lemari pengering, Spektrofotometri UV-Vis (Cary 50 Conc), Mikroskop optik (Olympus), *Differential Thermal Analysis* (Mettler Toledo FP-65 DTA P-900 Thermal), *Dissolution tester* (Erweka DT-700), Ultrasonik (Ultrasonic Elma LC-60 H), pH meter (Mettler Toledo Seven Easy)

4.2 TAHAPAN PENELITIAN

4.2.1 Pemeriksaan Bahan Baku

1. Identifikasi Ketoprofen

- a. Jarak lebur ketoprofen antara 93° - 96°C ditentukan dengan alat *Differential Thermal Analysis*.
- b. Pengujian dengan spektrofotometer inframerah

Spektrum inframerah ketoprofen dibuat dengan metode cakram KBr. Sebanyak 5 mg ketoprofen dan 95 mg KBr digerus sampai homogen kemudian dimasukkan ke dalam pengering hampa udara, selanjutnya dicetak dengan penekan hidrolik sampai diperoleh cakram yang

transparan. Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan spektrum inframerah ketoprofen pembanding.

2. Identifikasi Natrium Alginat

a. Pengujian dengan spektrofotometer inframerah

Spektrum inframerah natrium alginat dibuat dengan metode cakram KBr. Sebanyak 5 mg natrium alginat dan 95 mg KBr digerus sampai homogen kemudian dimasukkan ke dalam pengering hampa udara, selanjutnya dicetak dengan penekan hidrolik sampai diperoleh cakram yang transparan. Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan spektrum inframerah natrium alginat pembanding.

b. 5 ml larutan (1 dalam 100) ditambah 1 ml CaCl_2 terbentuk massa gelatin yang voluminus.

c. 10 ml larutan (1 dalam 100) ditambah 1 ml asam sulfat 4 N, terbentuk endapan gelatin.

3. Identifikasi Chitosan

Pengujian dengan spektrofotometer Inframerah

Spektrum inframerah chitosan dibuat dengan metode cakram KBr. Sebanyak 5 mg chitosan dan 95 mg KBr digerus sampai homogen kemudian dimasukkan ke dalam pengering hampa udara, selanjutnya dicetak dengan penekan hidrolik sampai diperoleh cakram yang transparan. Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan spektrum inframerah chitosan pembanding.

4.2.2 Rancangan Formula Mikropartikel Ketoprofen

Tabel IV.1 Formula mikropartikel BSA dengan perbedaan jumlah chitosan yang ditambahkan

Nama Bahan	Fungsi	Formula					
		F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅	F ₆
BSA	Bahan aktif	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Na-alginat	Polimer	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Chitosan	Polimer	-	0,125	0,25	0,375	0,5	0,75
CaCl ₂ (5% w/v)	Pengeras	25 ml	25 ml	25 ml	25 ml	25 ml	25 ml

(Vandenberg, 2001)

Dalam penelitian ini, formula yang digunakan adalah :

Tabel IV.2 Formula mikropartikel ketoprofen dengan perbedaan jumlah chitosan yang ditambahkan

Nama Bahan	Fungsi	Formula				
		Kontrol	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄
Ketoprofen	Bahan aktif	1 g	1 g	1 g	1 g	1 g
Na-alginat	Polimer	1 g	1 g	1 g	1 g	1 g
Chitosan	Polimer	-	0,25 g	0,5 g	0,75 g	1 g
CaCl ₂ (15% w/v)	Pengeras	40 ml	40 ml	40 ml	40 ml	40 ml
Glutaraldehyde (25% w/v)	Penyambung silang	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml

4.2.3 Pembuatan Mikropartikel dengan Metode *Orifice-Ionic Gelation*

Pembuatan larutan Na-alginat 5% w/v yaitu dengan mengembangkan Na-alginat (1 g dalam 20 ml aquadest). Kemudian ketoprofen (1 g) dicampurkan dalam 20 ml larutan Na-alginat. Chitosan (sesuai formula) dilarutkan dalam asam asetat 4% sampai larut (1 g dalam 10 ml), kemudian ditambahkan larutan CaCl₂ 15% w/v 40 ml. Kemudian campuran Na-alginat-ketoprofen tadi diteteskan ke dalam larutan chitosan-CaCl₂ dan didiamkan selama 20 menit. Mikropartikel dikumpulkan dan dipisahkan dari larutan chitosan-CaCl₂ kemudian disaring dan dicuci dengan aquadest dingin. Kemudian mikropartikel yang telah terbentuk dimasukkan ke dalam 5 ml larutan glutaraldehyd 25% w/v selama 1 jam. Lalu

dilakukan penyaringan, dicuci dengan aquadest dingin lalu dikeringkan dalam lemari pengering pada suhu 40° C selama 4 jam.

Pembuatan mikropartikel dengan metode *orifice ionic gelation* dilakukan dengan melakukan pengontrolan selama proses pembuatan pada suhu 25° C dan ukuran mikropartikel ketoprofen (ukuran pipa penetes menggunakan jarum 26 G (450 µm)) (Vandenberg, 2001).

4.2.4 Evaluasi Mikropartikel Ketoprofen

1. Penentuan spektrum inframerah dari mikropartikel

Spektrum inframerah ketoprofen dibuat dengan metode cakram KBr. Sebanyak 5 mg mikropartikel dan 95 mg KBr digerus sampai homogen kemudian dimasukkan ke dalam pengering hampa udara, selanjutnya dicetak dengan penekan hidrolik sampai diperoleh cakram yang transparan. Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan spektrum inframerah ketoprofen, alginat, dan chitosan.

2. Distribusi ukuran partikel.

Dilakukan dengan metode mikroskopi dengan mikroskop optik.

a. Skala okuler dikalibrasi dengan cara :

- i. Mikrometer okuler dan objektif dipasang pada tempatnya
- ii. Kedua skala diamati sampai terlihat jelas di bawah mikroskop
- iii. Garis awal skala okuler dan garis awal skala obyektif dihimpitkan, kemudian ditentukan garis yang tepat berhimpit pada kedua skala
- iv. Harga skala okuler ditentukan, misalnya 9 skala okuler = 10 skala obyektif, maka 1 skala okuler = $10/9$ skala obyektif

b. Mikropartikel yang akan diamati disuspensikan dalam gliserin lalu diletakkan di atas obyek glass

c. Mikrometer obyektif diambil, diganti dengan obyek glass yang berisi sampel, kemudian dimulai pengukuran diameter partikel (sebanyak 300 partikel)

- d. Dilakukan pengelompokan, ditentukan ukuran partikel terkecil dan terbesar dari seluruh sampel, dibagi ke dalam beberapa interval dan kelas.
- e. Ditentukan harga diameter rata-ratanya dan dibuat kurva distribusi ukuran partikel.

3. Bentuk, ukuran, dan permukaan dari mikropartikel

Dilakukan dengan menggunakan mikroskop optik. Sampel diletakkan pada objek glass, lalu dilakukan pengamatan (Martin, *et al.*, 1993)

4. Kandungan lengas (*Moisture Content*)

Kandungan lengas diukur dengan Ohaus Moisture Balance dengan cara sebagai berikut : sejumlah tertentu sampel (500 mg-1 g) diletakkan di atas piringan, berat yang ditunjukkan oleh layar digital dicatat (W1), kemudian alat dinyalakan pada suhu 100°C sampai berat konstan (10 menit), angka yang ditunjukkan oleh layar digital dicatat (W2).

$$\text{Kandungan lengas} : \frac{W1 - W2}{W2} \times 100\%$$

5. Kandungan bahan obat dalam mikropartikel

a. Pembuatan larutan baku ketoprofen dalam metanol

Larutan baku induk ketoprofen dibuat dengan konsentrasi 1000,0 ppm. Ditimbang teliti ketoprofen 50,0 mg dan dilarutkan dalam metanol p.a sampai volume tepat 50,0 ml. Larutan baku ketoprofen dibuat dengan cara mengencerkan larutan baku induk 1000,0 ppm dengan metanol p.a sampai didapatkan konsentrasi 2,0 ppm, 4,0 ppm, 6,0 ppm, 8,0 ppm, 10,0 ppm dan 12,0 ppm.

b. Penentuan panjang gelombang maksimum

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan mengamati absorban maksimum dari larutan baku ketoprofen konsentrasi 4,0 ppm dan 10,0 ppm dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang

gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang maksimum merupakan panjang gelombang yang memberikan absorban terbesar.

c. Penentuan pengaruh bahan tambahan terhadap nilai absorban larutan ketoprofen

- 1) Dibuat larutan baku ketoprofen konsentrasi 1000,0 ppm dengan menimbang teliti 50,0 mg ketoprofen dan dilarutkan dalam metanol p.a sampai volume 50,0 ml. Diambil 5,0 ml larutan baku ketoprofen konsentrasi 1000,0 ppm, diadkan 50,0 ml dengan metanol p.a (didapat larutan ketoprofen dengan konsentrasi 100,0 ppm). Diambil 1,0 ml larutan baku ketoprofen 100 ppm, diadkan 10,0 ml dengan metanol p.a (didapat larutan ketoprofen dengan konsentrasi 10,0 ppm).
- 2) Dibuat mikropartikel tanpa bahan obat ketoprofen dengan presentase berat dari masing-masing bahan tambahan sesuai dengan berat bahan tambahan yang digunakan dalam masing-masing formula mikropartikel.
- 3) Mikropartikel tanpa bahan obat dari masing-masing formula, didiamkan dalam 50 ml metanol p.a, kemudian diambil 1,0 ml larutan dan diadkan 10,0 ml dengan metanol p.a. Lalu diambil 1,0 ml dan ditambahkan 1,0 ml larutan ketoprofen konsentrasi 100,0 ppm, lalu diadkan 10,0 ml dengan metanol p.a (konsentrasi larutan ketoprofen 10,0 ppm). Sebagai pembanding digunakan larutan baku ketoprofen konsentrasi 10,0 ppm.
- 4) Masing-masing larutan diamati spektrumnya pada panjang gelombang 200-400 nm. Spektrum yang diperoleh dibandingkan dengan spektrum dari larutan ketoprofen pembanding.

d. Pembuatan kurva baku ketoprofen dalam metanol

Larutan baku ketoprofen yang telah dibuat dalam enam macam konsentrasi diamati absorbannya pada panjang gelombang maksimum ketoprofen, kemudian dibuat kurva konsentrasi larutan baku ketoprofen terhadap absorbannya. Selanjutnya dibuat persamaan kurva baku yang

diperoleh dari hasil regresi linier antara absorban larutan baku ketoprofen dengan konsentrasinya.

e. Penentuan kandungan bahan obat dalam mikropartikel

Mikropartikel ketoprofen 100,0 mg direndam dalam 50,0 ml metanol selama 24 jam dalam labu ukur 100,0 ml tertutup rapat dan disimpan dalam lemari asam. Kemudian disonifikasi selama 10 menit pada frekuensi 60 MHz, lalu diadkan 100,0 ml dengan metanol. Disaring dengan kertas saring 0,45 μm . Diambil 1,0 ml larutan dan diadkan 10,0 ml dengan metanol p.a. Kemudian diambil 1,0 ml larutan dan diadkan 10,0 ml dengan metanol p.a. Lalu diukur absorbannya pada panjang gelombang maksimum yang telah diperoleh dan ditentukan konsentrasinya dengan memasukkan data absorban yang diperoleh ke dalam kurva baku. Dilakukan replikasi sebanyak tiga kali.

6. Pelepasan bahan obat

a. Pembuatan cairan lambung buatan tanpa pepsin

Dibuat dengan mencampurkan 2,0 gram natrium klorida p dalam 7,0 ml asam klorida p dan air secukupnya hingga 1000,0 ml. Larutan mempunyai pH kurang lebih 1,2.

b. Pembuatan larutan baku ketoprofen dalam cairan lambung buatan

Larutan baku induk ketoprofen dibuat dengan konsentrasi 1000,0 ppm. Ditimbang teliti ketoprofen 50,0 mg dan dilarutkan dalam metanol p.a sampai volume tepat 50,0 ml. Larutan baku ketoprofen dibuat dengan cara mengencerkan larutan baku induk 1000,0 ppm dengan cairan lambung buatan pH 1,2 sampai didapatkan konsentrasi 2,0 ppm, 4,0 ppm, 6,0 ppm, 8,0 ppm, 10,0 ppm dan 12,0 ppm.

c. Penentuan panjang gelombang maksimum ketoprofen

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan mengamati absorban maksimum dari larutan baku ketoprofen konsentrasi 2,0 ppm; 6,0

ppm dan 12,0 ppm dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-300 nm. Panjang gelombang maksimum merupakan panjang gelombang yang memberikan absorban terbesar.

d. Pembuatan kurva baku ketoprofen dalam cairan lambung buatan

Larutan baku ketoprofen yang telah dibuat dalam enam macam konsentrasi diamati absorbannya pada panjang gelombang maksimum ketoprofen, kemudian dibuat kurva konsentrasi larutan baku ketoprofen terhadap absorbannya. Selanjutnya akan diperoleh suatu persamaan kurva baku dari hasil regresi linier antara absorban larutan baku ketoprofen dan konsentrasinya.

e. Penentuan profil pelepasan bahan obat

Penentuan profil pelepasan bahan obat menggunakan metode basket dan replikasi dilakukan tiga kali dengan cara : masing-masing formula mikropartikel ketoprofen ditimbang setara dengan 50 mg ketoprofen, bejana disolusi diisi 900 ml cairan lambung buatan pH $1,2 \pm 0,05$ dan diatur pada suhu $37 \pm 0,5$ °C. Sampel dimasukkan dalam bejana disolusi dan pengaduk diatur dengan kecepatan 50 rpm. Cuplikan sampel diambil sebanyak 5,0 ml setiap interval waktu tertentu, lalu disaring dengan kertas saring milipore 0,45 μm . Pada setiap pengambilan cuplikan sampel, dilakukan penggantian media disolusi dapar yang sama sebanyak 5,0 ml. Setelah itu masing-masing cuplikan sampel diamati absorbannya dengan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang maksimum ketoprofen. Konsentrasi ketoprofen yang terlarut tiap interval waktu tertentu dapat diperoleh dengan memasukkan harga absorban sampel ke persamaan kurva baku ketoprofen yang telah dibuat. Pembuatan profil pelepasan ini dilakukan selama 3 jam (180 menit).

Untuk mendapatkan konsentrasi yang sebenarnya dengan memperhitungkan pengenceran 5,0 ml media disolusi dalam setiap pengambilan cuplikan sampel, maka digunakan faktor koreksi dalam persamaan Wurster, yaitu :

$$C_n = C'n + \frac{a}{b} \sum_{s=1}^{N-1} C_s \dots\dots\dots 4.1$$

Dengan C_n : konsentrasi sebenarnya setelah koreksi (mg/L)

$C'n$: konsentrasi yang teukur oleh spektrofotometer (mg/L)

C_s : konsentrasi yang terukur oleh spektrofotometer dari sampel sebelumnya (mg/L)

a : volume sampel yang diambil (ml)

b : volume media disolusi (ml)

(Wurster and Taylor, 1965).



BAB V

HASIL PENGAMATAN

5.1 PEMERIKSAAN BAHAN BAKU

5.1.1 Identifikasi Ketoprofen

Tabel V.1 Hasil Identifikasi Ketoprofen

Pemeriksaan	Pustaka	Pengamatan
Pemerian	Serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak atau hampir berbau *)	Serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak atau hampir berbau
Titik lebur (dengan DTA)	93-96°C	95,5°C **)
Spektrofotometer IR	Bilangan gelombang ***) (cm ⁻¹)	Bilangan gelombang (cm ⁻¹)
Gugus O-H	3000-3700	3462,93
Gugus C=O	1640-1820	1698,10
Gugus C-C (aril)	1450-1600	1598,55
Gugus C=C	1600-1700	1655,15
Gugus C-OH	900-1300	968,18

*) Farmakope Indonesia, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995.

**) Lampiran 1

***) <http://www.aist.go.jp/>

Spektra FT-IR ketoprofen dapat dilihat pada Lampiran 2

Data sertifikasi analisis dapat dilihat pada Lampiran 3

5.1.2 Identifikasi Natrium Alginat

Tabel V.2 Hasil Identifikasi Natrium alginat

Pemeriksaan	Pustaka	Pengamatan
Identifikasi gelasi : 5 ml larutan (1 g dalam 100 ml) + 1 ml CaCl ₂	Massa gelatin yang voluminus *)	Massa gelatin yang voluminus
Identifikasi endapan : 10 ml larutan (1 g dalam 100 ml) + 1 ml H ₂ SO ₄ 4N	Endapan gelatin *)	Endapan gelatin
Spektrofotometer IR	Bilangan gelombang **) (cm ⁻¹)	Bilangan gelombang (cm ⁻¹)
Gugus O-H	3000-3700	3451,73
Gugus C-C (aril)	1450-1600	1650,95
Gugus C-O-C	1050-1260	1419,67
Gugus C-OH	900-1300	1032,10

*) The United States of Pharmacopeia, 25th Ed., Vol. 2, Rockville : The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2002, p.2617.

**) <http://www.irs.gov/>
Spektra FT-IR Natrium Alginat dapat dilihat pada Lampiran 4.

5.1.3 Identifikasi Chitosan

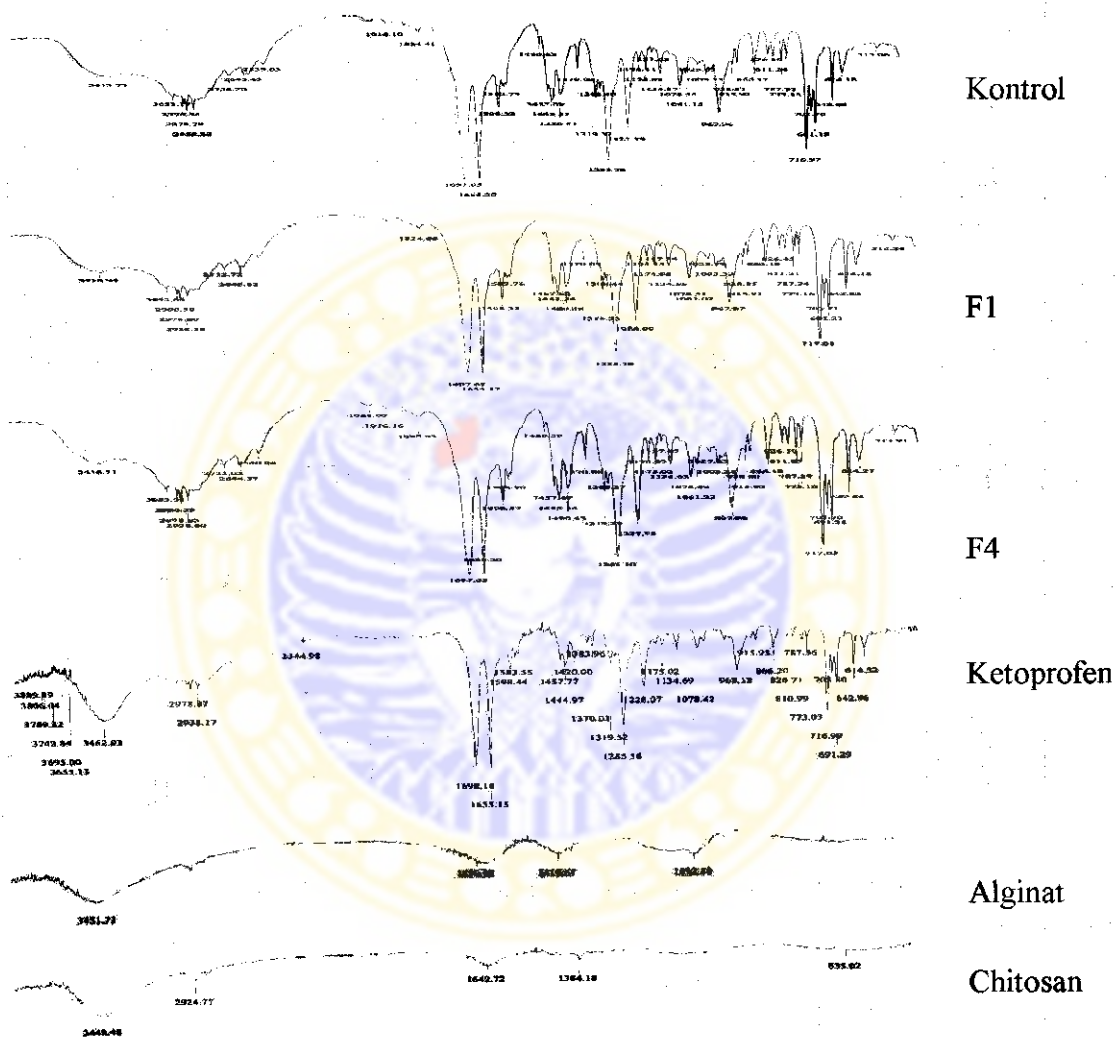
Tabel V.3 Hasil Identifikasi Chitosan

Pemeriksaan	Pustaka	Pengamatan
Spektrofotometer IR	Bilangan gelombang *) (cm ⁻¹)	Bilangan gelombang (cm ⁻¹)
Gugus O-H	3000-3700	3449,48
Gugus CO-NH ₂	2300-3000	2924,77
Gugus C-C (aril)	1450-1600	1642,72
Gugus C- NH ₂	1332-1423	1384,18

*) <http://www.scielo.cl/>
Spektra FT-IR Chitosan dapat dilihat pada Lampiran 5.

5.2 PEMERIKSAAN SPEKTRA INFRAMERAH DARI MIKROPARTIKEL KETOPROFEN-ALGINAT-CHITOSAN

Pemeriksaan spektra inframerah dari mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan dilakukan pada formula kontrol, formula 1, dan formula 4. Hasil analisis spektra inframerah mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan dan spektra FT-IR ketoprofen, alginat, dan chitosan dapat dilihat pada Gambar 5.1.



Gambar 5.1 Spektra inframerah mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan kontrol, F1, F4, sampel ketoprofen, alginat, dan chitosan

Keterangan :

Kontrol: mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat 1:1 tanpa penambahan chitosan

F1 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,25

F4 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:1

Tabel V.5 Rentang ukuran partikel dari mikropartikel yang dihasilkan

Formula	Ukuran partikel (μm)
Kontrol	1014,99-1108,32
F1	1014,99-1108,32
F2	1108,32-1201,65
F3	1201,65-1294,98
F4	1201,65-1294,98

Keterangan :

Kontrol: mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat 1:1 tanpa penambahan chitosan

F1 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,25

F2 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,5

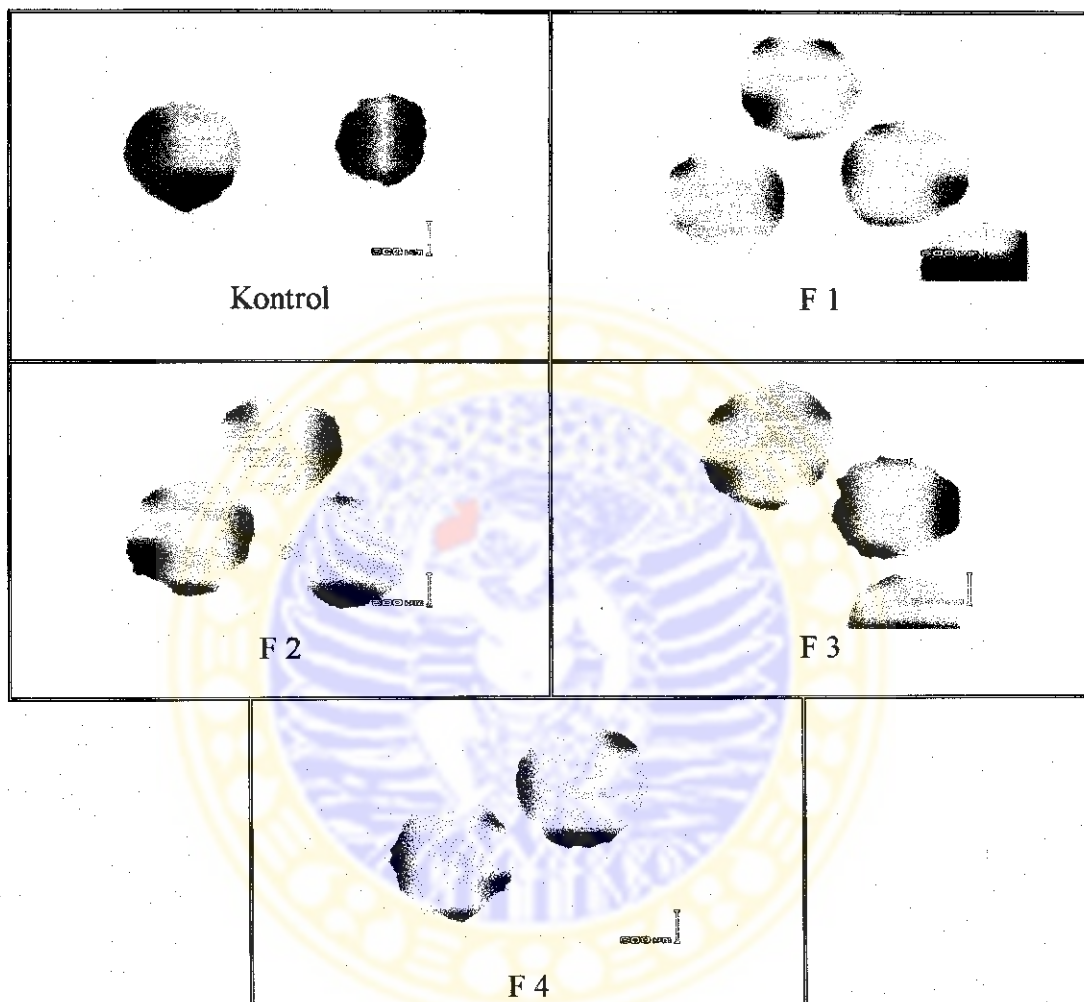
F3 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,75

F4 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:1



5.4 BENTUK DAN PERMUKAAN DARI MIKROPARTIKEL KETOPROFEN-ALGINAT-CHITOSAN

Bentuk dan permukaan dari mikropartikel dilihat dengan menggunakan mikroskop optikal. Hasil pemeriksaan bentuk dan morfologi dari mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan dapat dilihat pada Gambar 5.3.



Gambar 5.3 Hasil pemeriksaan morfologi bentuk dan ukuran dari mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan dari formula kontrol, F1, F2, F3, dan F4 dengan menggunakan mikroskop optik, dengan perbesaran 40x

Keterangan :

Kontrol: mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat 1:1 tanpa penambahan chitosan

F1 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,25

F2 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,5

F3 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,75

F4 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:1

5.5 KANDUNGAN LENGAS (*Moisture Content*)

Hasil pengukuran kandungan lengas dari mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan untuk masing-masing formula dapat dilihat pada tabel V.6.

Tabel V.6 Kandungan lengas dari mikropartikel yang dihasilkan

Formula	Kandungan lengas (%)
Kontrol	1,19
F1	1,39
F2	1,59
F3	1,60
F4	1,79

Keterangan :

Kontrol: mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat 1:1 tanpa penambahan chitosan

F1 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,25

F2 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,5

F3 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,75

F4 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:1

5.6 KANDUNGAN BAHAN OBAT KETOPROFEN DARI MIKROPARTIKEL KETOPROFEN-ALGINAT-CHITOSAN

5.6.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dalam Larutan Metanol p.a

Hasil pengamatan absorbansi larutan ketoprofen dalam pelarut metanol p.a menunjukkan panjang gelombang maksimum (λ maks) pada 254,97 nm. Hasil pengamatan panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam pelarut metanol p.a dapat dilihat pada Lampiran 7.

5.6.2 Penentuan Pengaruh Bahan Tambahan Terhadap Nilai Absorbansi Larutan Ketoprofen

Hasil penentuan pengaruh bahan tambahan terhadap nilai absorbansi larutan ketoprofen menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh bahan tambahan terhadap larutan ketoprofen. Kurva pengaruh bahan tambahan terhadap nilai absorbansi larutan ketoprofen dalam metanol p.a dapat dilihat pada Lampiran 8.

5.6.3 Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen dalam Larutan Metanol p.a

Hasil pembuatan kurva baku ketoprofen dalam pelarut metanol p.a dapat dilihat pada Tabel V.7 dan Lampiran 9.

Tabel V.7 Hubungan konsentrasi larutan ketoprofen dalam pelarut metanol p.a terhadap absorbannya yang diukur pada λ maks 254,97 nm

Konsentrasi (ppm)	Absorban
2,00	0,1529
4,00	0,2747
6,00	0,4256
8,00	0,5498
10,00	0,6840
12,00	0,8180

Dari perhitungan diperoleh persamaan kurva baku $0,06682 X + 0,01642$ dengan harga r (korelasi) 0,99949. Harga r hitung lebih besar dari r tabel pada $\alpha = 0,05$ dengan derajat bebas (d.f) = 5 yaitu 0,754 (Lampiran 14). Hal ini menunjukkan adanya korelasi linier antara konsentrasi terhadap absorban.

5.6.4 Penentuan Kandungan Bahan Obat Ketoprofen dari Mikropartikel Ketoprofen-alginat-chitosan

Hasil pengamatan dan perhitungan kandungan bahan obat ketoprofen dari mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan dapat dilihat pada Lampiran 10 dan Tabel V.8.

Tabel V.8 Hasil penentuan kandungan bahan obat ketoprofen dalam mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan

Formula mikropartikel	Kandungan bahan obat ketoprofen (mg/100 mg mikropartikel)			Rata-rata \pm SD
	Replikasi			
	I	II	III	
Kontrol	43,40	43,49	43,60	43,50 \pm 0,10
F1	43,26	44,13	44,79	44,39 \pm 0,77
F2	47,04	46,84	45,09	46,32 \pm 1,07
F3	39,63	37,58	38,44	38,55 \pm 1,03
F4	32,50	31,86	32,61	32,32 \pm 0,41

Keterangan :

Kontrol: mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat 1:1 tanpa penambahan chitosan

F1 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,25

F2 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,5

F3 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,75

F4 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:1

5.7 PELEPASAN BAHAN OBAT DARI MIKROPARTIKEL KETOPROFEN-ALGINAT-CHITOSAN

5.7.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dalam Cairan Lambung Buatan pH 1,2 \pm 0,05

Hasil pengamatan absorban larutan ketoprofen dalam cairan lambung buatan pH 1,2 \pm 0,05 menunjukkan panjang gelombang maksimum (λ maks) pada 259,07 nm. Hasil pengamatan panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam cairan lambung buatan pH 1,2 \pm 0,05 dapat dilihat pada Lampiran 11.

5.7.3 Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen dalam Cairan Lambung Buatan pH 1,2 \pm 0,05

Hasil pembuatan kurva baku ketoprofen dalam cairan lambung buatan pH 1,2 \pm 0,05 dapat dilihat pada Tabel V.9 dan Lampiran 12.

Tabel V.9 Hubungan konsentrasi larutan ketoprofen dalam cairan lambung buatan pH $1,2 \pm 0,05$ terhadap absorbannya yang diukur pada λ maks 259,07 nm

Konsentrasi (ppm)	Absorban
2,00	0,1389
4,00	0,3134
6,00	0,4079
8,00	0,5363
10,00	0,6718
12,00	0,8216

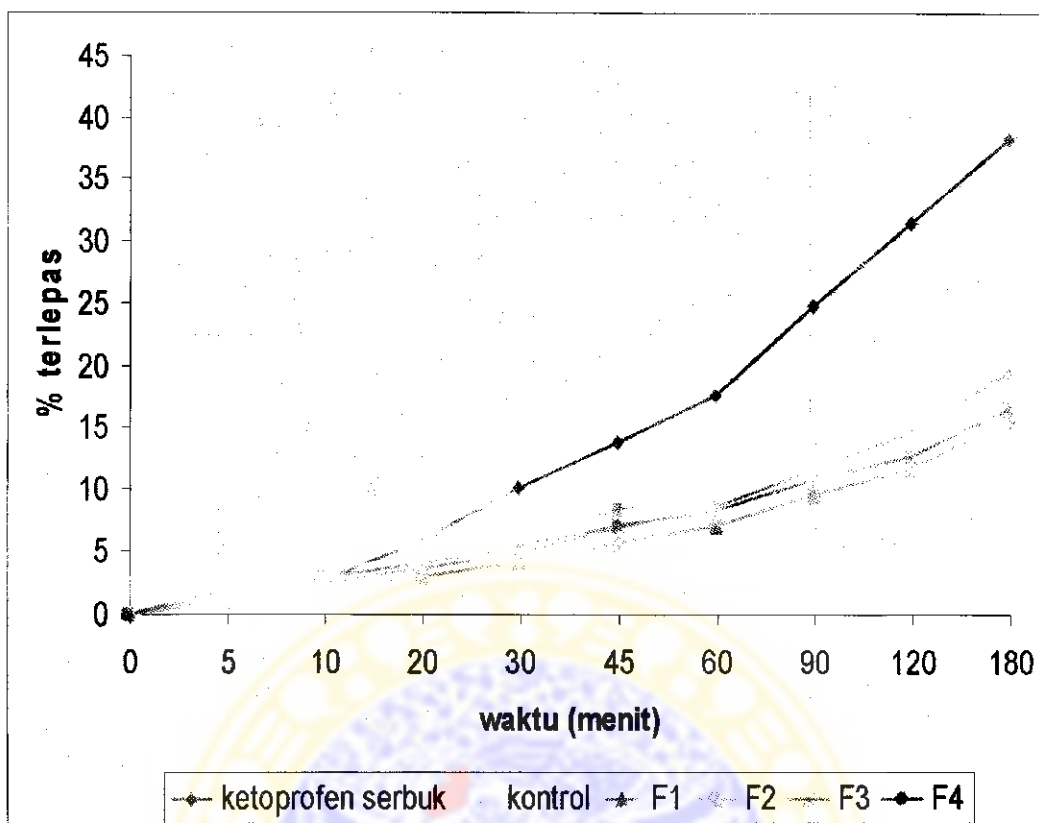
Dari perhitungan diperoleh persamaan kurva baku $0,06596 X + 0,01991$ dengan harga r (koefisien korelasi) 0,99542. Harga r hitung lebih besar dari r tabel pada $\alpha = 0,05$ dengan derajat bebas (d.f) = 5 yaitu 0,754 (Lampiran 14). Hal ini menunjukkan adanya korelasi linier antara konsentrasi terhadap absorban

5.7.4 Penentuan Profil Pelepasan Bahan Obat dari Mikropartikel Ketoprofen-alginat-chitosan

Uji pelepasan terhadap mikropartikel dilakukan pada masing-masing formula, dalam media cairan lambung buatan pH $1,2 \pm 0,05$. Dari uji pelepasan diperoleh hasil berupa persen pelepasan ketoprofen pada waktu-waktu tertentu, sesuai dengan cara perhitungan pada Lampiran 13. Harga rata-rata pelepasan dari mikropartikel ketoprofen dari masing-masing formula dapat dilihat pada Tabel V.10 dan grafik antara waktu (menit) dan persen kumulatif ketoprofen yang dilepas dari mikropartikel dapat dilihat pada Gambar 5.4

Tabel V.10 Persen kumulatif ketoprofen yang dilepas dari mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan dari masing-masing formula pada media cairan lambung buatan pH $1,2 \pm 0,05$ dengan replikasi tiga kali

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif ketoprofen yang dilepas (%)					
	Ketoprofen serbuk	Kontrol	F1	F2	F3	F4
0	00,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00	00,00 \pm 0,00
5	1,04 \pm 0,05	2,39 \pm 0,08	1,51 \pm 0,08	1,15 \pm 0,19	1,87 \pm 0,06	1,81 \pm 0,04
10	2,74 \pm 0,02	3,34 \pm 0,09	2,14 \pm 0,25	1,76 \pm 0,08	3,05 \pm 0,37	2,59 \pm 0,35
20	5,93 \pm 0,57	5,07 \pm 0,17	3,56 \pm 0,19	3,04 \pm 0,11	4,13 \pm 0,53	3,72 \pm 0,31
30	10,09 \pm 0,68	6,63 \pm 0,25	4,73 \pm 0,11	4,21 \pm 0,22	5,47 \pm 0,36	4,93 \pm 0,60
45	13,79 \pm 0,17	8,35 \pm 0,13	6,13 \pm 0,32	5,72 \pm 0,32	7,08 \pm 0,31	6,98 \pm 0,34
60	17,63 \pm 0,70	10,08 \pm 0,09	8,16 \pm 0,18	7,08 \pm 0,28	8,29 \pm 0,03	8,68 \pm 0,44
90	24,89 \pm 0,46	13,09 \pm 0,08	11,03 \pm 0,28	9,61 \pm 0,30	10,81 \pm 0,51	11,68 \pm 0,65
120	31,49 \pm 1,00	15,35 \pm 0,49	14,30 \pm 0,25	11,79 \pm 0,22	12,74 \pm 0,25	14,61 \pm 0,56
180	38,26 \pm 0,00	19,71 \pm 0,20	19,06 \pm 0,18	15,65 \pm 0,32	16,48 \pm 0,21	19,55 \pm 0,38



Gambar 5.4 Grafik profil pelepasan ketoprofen dari mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan pada media cairan lambung buatan pH $1,2 \pm 0,05$

Keterangan :

Kontrol: mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat 1:1 tanpa penambahan chitosan

F1 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,25

F2 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,5

F3 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,75

F4 : mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:1

BAB VI

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian pengaruh jumlah chitosan terhadap karakteristik fisik dan profil pelepasan dari mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan yang dibuat dengan metode *orifice ionic-gelation*. Dari hasil pemeriksaan kualitatif bahan baku ketoprofen, alginat, dan chitosan, menunjukkan bahwa semua bahan baku yang digunakan untuk pembuatan mikropartikel dalam keadaan baik dan memenuhi persyaratan sesuai dengan pustaka.

Pembuatan mikropartikel dilakukan dengan mendispersikan ketoprofen ke dalam larutan Na-alginat. Kemudian campuran Na-alginat-ketoprofen tadi ditetaskan ke dalam campuran larutan chitosan-CaCl₂. Di sini, muatan positif chitosan berkompetisi dengan ion Ca²⁺ berikatan dengan muatan negatif alginat membentuk kompleks Ca-alginat-chitosan. Mikropartikel yang terbentuk didiamkan selama 20 menit agar terjadi reaksi yang sempurna dan menghasilkan mikropartikel yang kompak. Mikropartikel dikumpulkan dan dipisahkan dari larutan chitosan-CaCl₂ kemudian disaring dan dicuci dengan aquadest dingin. Mikropartikel yang telah terbentuk dimasukkan ke dalam larutan glutaraldehid agar terjadi reaksi sambung-silang antara gugus OH dari alginat dan chitosan dengan gugus aldehid dari glutaraldehid sehingga jaringan rantai polimer Ca-alginat-chitosan akan lebih kuat dan lebih stabil.

Setelah mikropartikel jadi maka dilakukan evaluasi terhadap mikropartikel tersebut. Evaluasi yang dilakukan meliputi penentuan spektra inframerah, bentuk dan morfologi, distribusi ukuran, kandungan lengas, kandungan bahan obat dalam mikropartikel, dan profil pelepasan bahan obat dari mikropartikel tersebut.

Pada pemeriksaan mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan dengan menggunakan spektrofotometer inframerah menunjukkan bahwa ada interaksi antara alginat dan chitosan. Pada spektra dapat dilihat bahwa pita pada 3000-3700 cm⁻¹ melebar, hal ini menunjukkan bahwa ikatan hidrogen menjadi lebih tinggi. Pita pada panjang gelombang 1384,18 cm⁻¹ dan 1032,10 cm⁻¹ menjadi tidak tampak, yang menunjukkan NH₃⁺ dari chitosan berikatan dengan COO⁻ dari alginat. Adanya gugus yang hilang ini menunjukkan adanya multi-interaksi antara

chitosan dan alginat melalui ikatan hidrogen dan interaksi elektrostatik (Sankalia, 2007).

Bentuk dan morfologi dari mikropartikel diamati dengan menggunakan mikroskop optik. Mikropartikel yang dihasilkan mayoritas berbentuk sferis. Adanya mikropartikel yang tidak atau kurang sferis disebabkan karena saat penetesan dispersi alginat-ketoprofen ke dalam larutan CaCl_2 -chitosan, ada tetesan yang menyentuh tetesan lain sehingga bentuk yang dihasilkan tidak atau kurang sferis. Berdasarkan hasil pemeriksaan, dengan meningkatnya jumlah chitosan maka mikropartikel menjadi lebih kasar (permukaan dindingnya tidak halus, tampak bergerigi). Hal ini disebabkan karena chitosan mempengaruhi terbentuknya kompleks Ca-alginat. Dengan meningkatnya jumlah chitosan, maka ion Ca^{2+} yang berikatan dengan alginat berkurang karena banyaknya chitosan yang mengikat alginat sehingga mikropartikel yang dihasilkan akan kurang padat dan kompak (porous) sehingga ukuran partikelnya menjadi lebih besar dan dindingnya lebih kasar (Pasparakis, 2006).

Pemeriksaan distribusi ukuran dilakukan dengan metode mikroskop. Jumlah sampel yang digunakan berjumlah 300 partikel untuk setiap formula (Martin *et al*, 1993). Ukuran partikel yang dihasilkan untuk formula kontrol, F1, F2, F3, dan F4 adalah 1014,99-1108,32 μm , 1014,99-1108,32 μm , 1108,32-1201,65 μm , 1201,65-1294,98 μm , 1201,65-1294,98 μm . Berdasarkan hasil pemeriksaan distribusi ukuran menunjukkan bahwa dengan meningkatnya jumlah chitosan, ukuran partikel yang dihasilkan semakin besar (gambar 5.2). Hal ini disebabkan karena semakin banyak jumlah polimer yang ditambahkan sehingga ukuran mikropartikel menjadi lebih besar (Dian, 2006).

Untuk mengetahui kandungan lengas (%MC) mikropartikel ketoprofen digunakan alat Ohaus MB-45. Kandungan lengas untuk kontrol, F 1, F 2, F 3, dan F 4 adalah 1,19%, 1,39%, 1,59%, 1,60% dan 1,79% (tabel V.6). Dari hasil pengukuran tersebut, menunjukkan bahwa semakin banyak jumlah chitosan yang ditambahkan, kandungan lengasnya semakin tinggi. Hal ini disebabkan karena struktur utama molekul alginat dan chitosan adalah glukosa, yang dalam penyimpanannya mudah mengikat air (Reynolds, 1982). Dengan meningkatnya

jumlah chitosan, mikropartikel semakin mudah mengikat air sehingga kandungan lengasnya menjadi semakin tinggi.

Dari hasil pemeriksaan kandungan bahan obat, diperoleh kandungan bahan obat untuk formula kontrol, F 1, F 2, F 3, dan F 4 adalah $43,50 \pm 0,10$; $44,39 \pm 0,77$; $46,32 \pm 1,07$; $38,55 \pm 1,03$; dan $32,32 \pm 0,41$ (mg/100mg mikropartikel) (tabel V.8). Dari hasil ini menunjukkan bahwa dengan semakin besar jumlah chitosan yang ditambahkan maka semakin meningkat kandungan bahan obat dalam mikropartikel sampai pada kadar tertentu. Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa pada perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,5 memiliki kandungan bahan obat yang paling besar.

Penelitian profil pelepasan bahan obat dari mikropartikel dilakukan pada media cairan lambung buatan pH 1,2. Pada kondisi asam, ion karboksilat dari alginat dan gugus amina dari chitosan akan ternetralisasi dan ikatan ion antara alginat dan chitosan akan menurun sehingga akan meningkatkan porositas dari mikropartikel sehingga bahan obat dalam matriks mikropartikel bisa terlepas (Sankalia, 2007). Chitosan dalam suasana asam akan larut dan membentuk suatu lapisan gel yang berfungsi sebagai matriks *sustained release* (Sankalia, 2007).

Hasil uji pelepasan mikropartikel menunjukkan bahwa pada menit ke-180 untuk formula kontrol, F 1, F 2, F 3, dan F 4 berturut-turut adalah $19,71 \pm 0,20$ %; $19,06 \pm 0,18$ %; $15,65 \pm 0,32$ %; $16,48 \pm 0,21$ % dan $19,55 \pm 0,38$ %. Sedangkan persen pelepasan ketoprofen substansi adalah $38,26 \pm 0,08$ %. Dari hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa serbuk ketoprofen pelepasannya lebih cepat dibandingkan dengan mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan. Hal ini menunjukkan bahwa dengan pembuatan mikropartikel maka akan menunda/memperlama pelepasan ketoprofen dari mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan.

Berdasarkan hasil dari profil pelepasan bahan obat dari mikropartikel dalam media cairan lambung buatan pH 1,2 dari masing-masing formula menunjukkan bahwa dengan semakin bertambahnya jumlah chitosan maka pelepasan ketoprofen dari mikropartikel menjadi semakin lambat sampai pada kadar tertentu (didapati pada formula dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,5) dan selanjutnya pada formula dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan

1:1:0,75 dan 1:1:1 meningkat lagi (hampir sama dengan pelepasan pada formula mikropartikel ketoprofen-alginat 1:1 tanpa penambahan chitosan).

Kedua fenomena ini disebabkan karena chitosan mempengaruhi terbentuknya kompleks Ca-alginat. Dengan meningkatnya jumlah chitosan, kompleks yang terbentuk antara Ca-alginat-chitosan akan semakin kuat (sampai pada kadar chitosan 0,5). (Vandenberg, 2001). Adanya penyambung silang yang digunakan (glutaraldehid) akan membuat mikropartikel yang dihasilkan semakin padat dan kompak sehingga lebih kuat mengikat bahan obat. sehingga kandungan bahan obat dalam mikropartikel menjadi lebih banyak dan pelepasan bahan obat dari matriks mikropartikel menjadi terhambat (Agnihotri, 2004).

Dengan meningkatnya jumlah chitosan (lebih dari 0,5 g) maka ion Ca^{2+} yang berikatan dengan alginat akan berkurang karena alginat telah diikat oleh chitosan sehingga terbentuknya kompleks Ca-alginat tidak sempurna sehingga mikropartikel yang dihasilkan akan lebih porous, kurang padat dan kompak sehingga ada bahan obat yang keluar pada saat pencucian maupun perendaman.

Hambatan-hambatan yang terdapat pada penelitian ini antara lain kesulitan dalam mengontrol laju penetesannya sistem dispersi antara larutan alginat-ketoprofen ke dalam larutan CaCl_2 15% w/v-chitosan melalui jarum No. 26 G. Kesulitan ini disebabkan karena terjadi penyumbatan lubang jarum akibat larutan suspensi pada sistem dispersi antara Na alginat-ketoprofen. Hal ini dapat mempengaruhi bentuk mikropartikel dan distribusi ukuran dari mikropartikel yang dihasilkan yang dapat menyebabkan adanya mikropartikel yang kurang sferis dan rentang ukuran yang relatif lebar.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Tanpa penambahan chitosan, dihasilkan mikropartikel yang sferis dan ukurannya relatif kecil. Dengan meningkatnya jumlah chitosan yang ditambahkan maka mikropartikel yang dihasilkan menjadi lebih kasar (permukaan dindingnya tidak halus, tampak bergerigi) dan ukuran partikel yang dihasilkan semakin besar.
2. Mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,5 memiliki kandungan bahan obat yang paling tinggi.
3. Profil pelepasan mikropartikel pada berbagai formula lebih lambat daripada profil pelepasan sebuk ketoprofen. Mikropartikel dengan perbandingan ketoprofen-alginat-chitosan 1:1:0,5 pelepasannya paling lambat.

7.2 SARAN

Sebaiknya dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai profil pelepasan yang lebih lama pada pH lambung untuk mengetahui profil pelepasan yang lebih lengkap.

DAFTAR PUSTAKA

Agnihotri, S.A., Aminabhavi, T.M., 2004. Recent Advances on Chitosan based Micro and Nanoparticles in Drug Delivery, **J. Control Release** 100, p. 5-28

Bakan, J.A., 1989. Mikroencapsulasi. In: Leon Lachman, et al. **Teori dan Praktek Farmasi Industri**, Jakarta : Universitas Indonesia Press.

Baron, M.K., Young, T.J., Johnston, K P., William, R O., 2003. Investigation of Processing Parameters of Spray Freezing Into Liquid to Prepare Polyethylene Glycol polymeric Particles for Drug Delivery, **AAPS PharmSciTech** 4(2), Article 12.

Chowdary, K.P.R. and Rao, S.Y., 2003. Design and In Vitro and In Vivo Evaluation of Mucoadhesive Microcapsules of Glipizide for Oral Controlled Release : A Thechnical Note, **AAPS PharmSciTech** 4(3), Article 39

Dhawan, S., Singla, A.K., Sinha, V.R., 2004. Evaluation of Mucoadhesive Properties of Chitosan Microspheres Prepared by Different Methods, **AAPS PharmSciTech** 5(4), Article 67

Deasy, P.B, 1984. **Microencapsulation and Related Drug Processes**. New York: Marcel Dekker, Inc.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. **Farmakope Indonesia**, Edisi IV, Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

Ganiswara, S.G. (ed), 1995. **Farmakologi dan Terapi**, Edisi Keempat, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta : Indonesia. University Press.

Hong Zheng, C., Qing Gao, J., Ping Zhang, Y., Quan Liang, W., 2004. A Protein Delivery System : Biodegradable Alginate-chitosan-poly(lactic-co-glicolic acid) Composite Microsphere, **Biochemical and Biophysical Research Communication** 323, p. 1321-1327

Kulkarni, A.R., Soppimath, K.S., Aralaguppi, M.I., Aminabhavi, T.M., Rudzinski, W.E., 2000. Preparation of Cross-Linked Sodium Alginate Microparticles Using Glutaraldehyde in Methanol, **Drug DevIndPharm**, 26(10) p. 1121-1124

L-Limos, R.A.C., Chiapetta, D., Szeliga, M.E., Fernandez, A., Bregni, C., 2003. Alginate Microparticles Containing Paracetamol, **Ars Pharmaceutica**, 44(4), p.333-342

Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A., 1993. **Farmasi Fisik**, Terjemahan : Yoshita, Edisi Ketiga, Jilid Kedua, Jakarta : Universitas Indonesia Press.

Mulja, M., 2004., **Asas Pengembangan Prosedur Analisis**, Surabaya : Airlangga University Press.

Pasparakis, G., Bouropoulos, N., 2006. Swelling Studies and In-vitro Release of Verapamil from Calcium alginate and Calcium alginate-Chitosan Beads, **Int J. Pharm** 323 p.34-42

Reynolds, J.E.F., 1982. **Martindale, The Extra Pharmacopeia**, 28th Ed., London: The Pharmaceutical Press

Ritschel, W.A., 1976. **Handbook of Basic Pharmacokinetics**, p. 309-315

Sankalia, M.G., Mashru, R.C., Sankalla, J.M., Sutariya, V.B., 2007. Reverse Chitosan-alginate Polyelectrolyte Complex for Stability Improvement of Alpha-amylase: Optimization and Physicochemical Characterization, **European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 65 p. 215-232

Silva, C.M., Ribeiro, A.J., Figueiredo, M., Ferreira, D., Veiga, F., 2006. Microencapsulation of Hemoglobin in Chitosan-coated Alginate Microspheres Prepared by Emulsification/Internal Gelation, **The AAPS Journal**, 7 (4) Article 88

Silva, R.M., and Evangelista, R.C., 2003. Microspheres of Alginate-chitosan Containing Isoniazid, **J. Microencapsulation**, 20 (2) p.145-152

Sinha, V.R., Singla, A.K., Wadhawan, S., Kaushik, R., Kumria, R., Bansal, K., Dhawan, S., 2004, Chitosan Microspheres as a Potential Carrier for Drugs, **Int J. Pharm**, p. 1-33

Swarbrick, J., Boylan, J.C., 1988. **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**, vol 1, New York : Marcel Dekker, Inc.

The United State Pharmacopeial Convention, 2002. **The United State of Pharmacopeia, 24th Ed and The National Formulary, 19th Ed**, Vol 3, Rockville : The United State Pharmacopeial Convention, Inc

Vandenberg, G.W., Drolet, C., Scott, S.L., de la Noue, J., 2004, Factor Affecting Protein Release From Alginate-chitosan Coacervate Microcapsules During Production and Gastric/Intestinal Simulation, **J. Control Release** 77, p. 297-307

Wurster, D.E., Taylor, P.W., 1965, Dissolution Kinetics on Certain Forms of Prednisolone, **J. PharmSci**, 54(5), p. 670-676

Yamada, T., Onishi, H., Machida, Y., 2001, Sustained Release Ketoprofen Microparticle with Ethylcellulose and Carboxymethylcellulose, **J. Control Release** 75, p.271-282

<http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/cgi-bin/IMG.cgi?imgdir=ir&fname=NIDA74764&sdbno=16627>

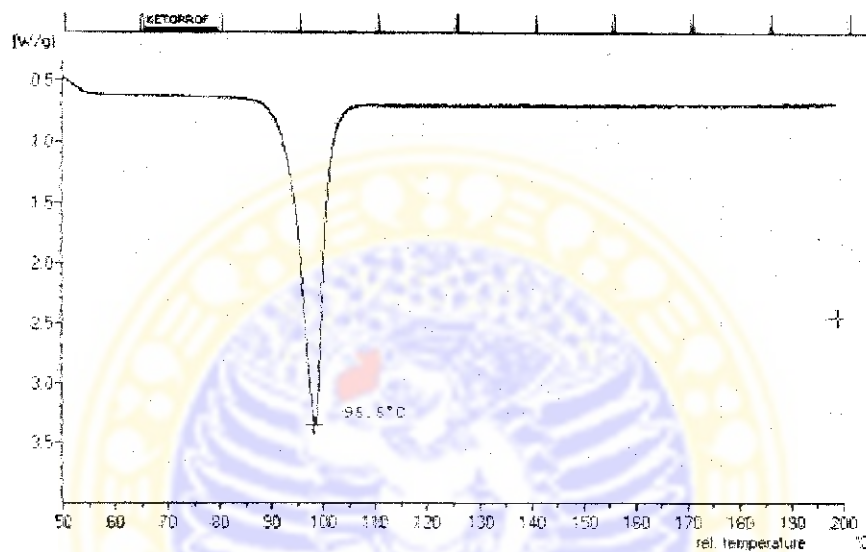
http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=3DS0366-16442002000400025&script=3Dsci_arttext

http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/cgi-bin/direct_frame_top.cgi?lang=eng



*Lampiran 1***ANALISA DTA KETOPROFEN**

Hasil analisa DTA ketoprofen yang digunakan dalam penelitian ini dapat dilihat pada gambar berikut ini

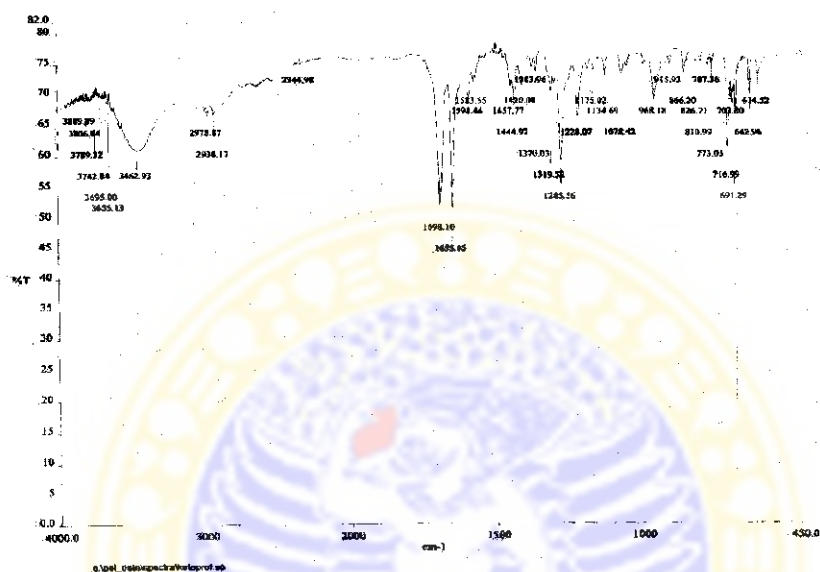


Hasil analisa DTA ketoprofen yang digunakan dalam penelitian

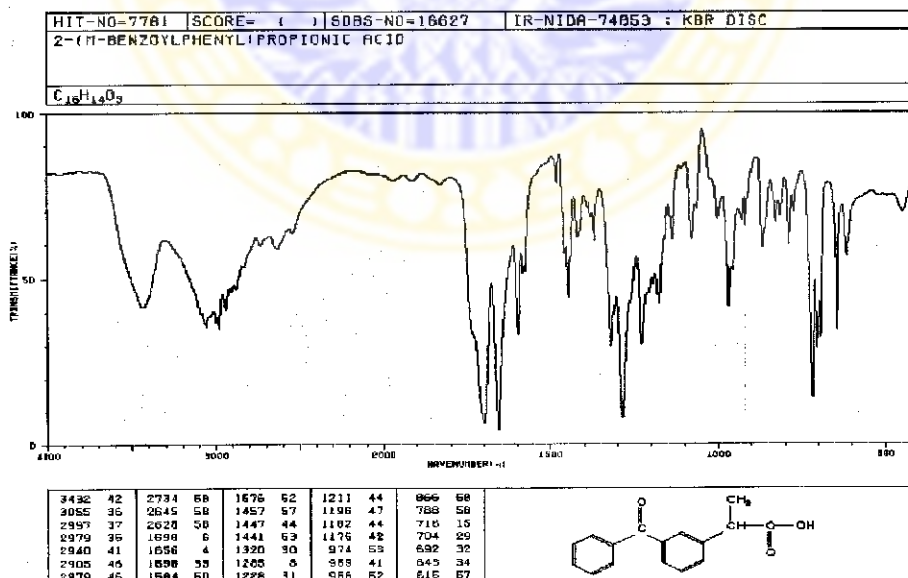
Lampiran 2

ANALISA SPEKTRA FT-IR KETOPROFEN

Hasil perbandingan spektre FT-IR ketoprofen yang digunakan dalam penelitian ini dengan pustaka dapat dilihat pada gambar berikut



Spektra FT-IR Ketoprofen yang digunakan dalam penelitian

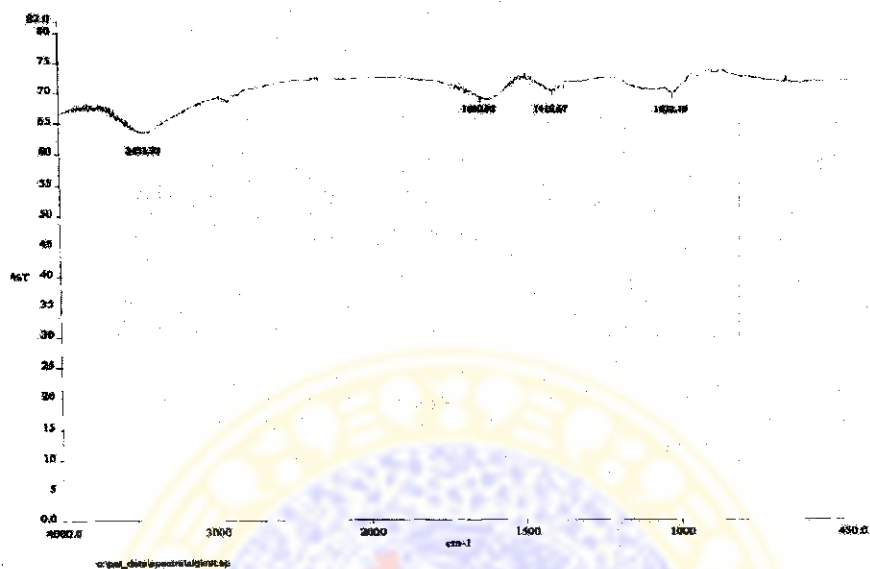


Spektra FT-IR Ketoprofen (Spectra Database for Organic Compounds (SDBS), 2007)

*Lampiran 3***SERTIFIKAT ANALISIS KETOPROFEN**

Sertifikat analisis ketoprofen yang digunakan dalam penelitian

Lampiran 4

ANALISA SPEKTRA FT-IR NATRIUM ALGINAT

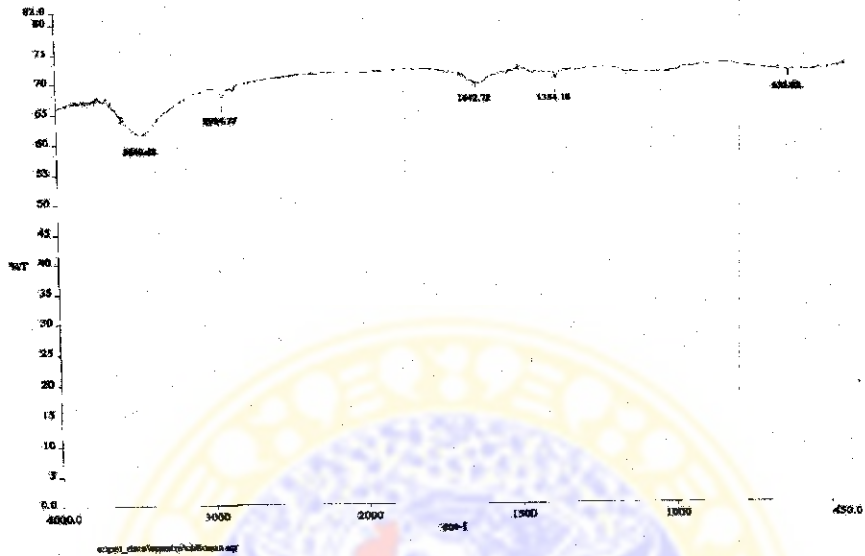
Spektra FT-IR Natrium Alginat yang digunakan dalam penelitian



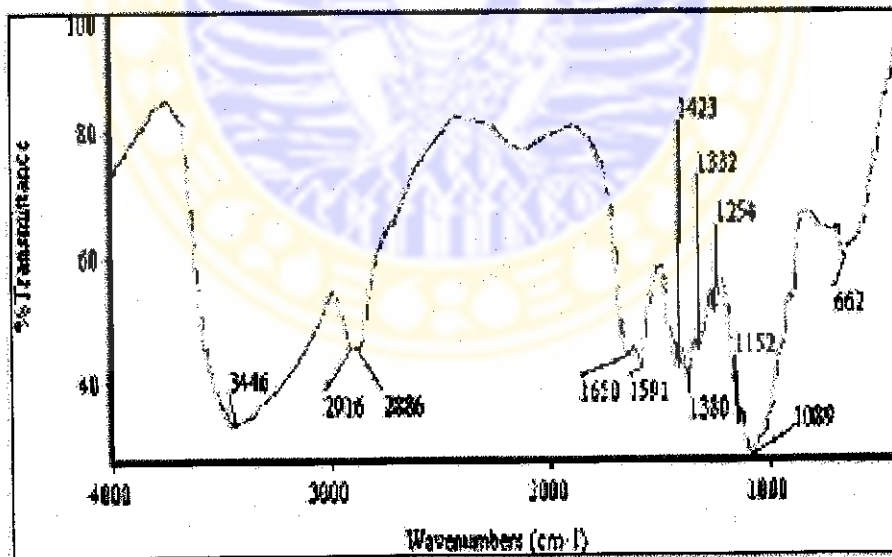
Spektra FT-IR Natrium Alginat (Spectra Database for Organic Compounds (SDBS), 2007)

Lampiran 5

ANALISA SPEKTRA FT-IR CHITOSAN



Spektra FT-IR Chitosan yang digunakan dalam penelitian



Spektra FT-IR Chitosan dari pustaka

Lampiran 6

**HASIL PEMERIKSAAN DISTRIBUSI UKURAN PARTIKEL DARI
MIKROPARTIKEL KETOPROFEN-ALGINAT-CHITOSAN**

Data hasil pengamatan

Ukran dalam okuler (perbesaran 40x)	Jumlah partikel					Ukuran dalam μm ($10/4 \cdot \text{ok} \cdot \text{obj}$)
	Kontrol	F1	F2	F3	F4	
28					1	735,00
29					1	761,25
30	8	4	3	7	2	787,50
31		4	1	2		813,75
32	3		4		5	840,00
33					9	866,25
34	2		1			892,50
35	7	6	3		12	918,75
36	6	24	24	14	13	945,00
37	7	3	10	3	14	971,25
38	10	30	26	7	8	997,50
39	2		2	4	5	1023,75
40	47	82	34	5	5	1050,00
41	3	37	12	7	12	1076,25
42	32	58	25	28	11	1152,50
43	36	5	30	24	26	1128,75
44	19	2	44	18	10	1155,00
45	21	3	5	22	31	1181,25
46	28	7	10	49	40	1207,50
47	8	1	2	30	20	1233,75
48	28	15	8	47	30	1260,00
49	2		2		3	1286,25
50	8	5	26	28	20	1312,50
51	7	4	12	6	9	1338,75
52	9	2	7		2	1365,00
53			2		6	1391,25
54	1		1			1417,50
55	3	2	1	3	3	1443,75
56	1					1470,00
57					1	1496,25
58	2		4		1	1522,50
59						1548,75
60			1			1575,00

Hasil kalibrasi skala okuler : 90 skala objektif = 86 skala okuler (perbesaran 10 x)

1 skala okuler = $90/86 = 1,05$ skala objektif (1 skala objektif = 0,01 mm = 10 μm)

1 skala okuler = 10 μm x 1,05 = 10,5 μm

Jumlah kelas = $1 + 3,3 \log n = 1 + 3,3 \log 300 = 9,17 \sim 9$ kelas

Rentang = 1575,00 – 735,00 = 840 μm

Interval = rentang / jumlah kelas = 840 μm / 9 = 93,33 μm

1. Kontrol (mikropartikel ketoprofen dengan perbandingan ketoprofen-alginat 1:1, tanpa penambahan chitosan)

Jarak ukuran (μm)	Rata-rata jarak ukuran (d)	Jumlah partikel dalam tiap ukuran (n)	Jumlah partikel dalam tiap ukuran (%)
735-828,33	781,66	8	2,67
828,33-921,66	874,99	12	4,00
921,66-1014,99	968,32	23	7,67
1014,99-1108,32	1061,65	84	28,00
1108,32-1201,65	1154,98	76	25,33
1201,65-1294,98	1248,31	66	22,00
1294,98-1388,31	1341,64	24	8,00
1388,31-1481,64	1434,97	5	1,67
1481,64-1574,97	1528,30	2	0,67

2. Formula 1 (mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan dengan perbandingan 1:1:0,25)

Jarak ukuran (μm)	Rata-rata jarak ukuran (d)	Jumlah partikel dalam tiap ukuran (n)	Jumlah partikel dalam tiap ukuran (%)
735-828,33	781,66	8	2,67
828,33-921,66	874,99	6	2,00
921,66-1014,99	968,32	57	28,50
1014,99-1108,32	1061,65	177	59,00
1108,32-1201,65	1154,98	10	3,33
1201,65-1294,98	1248,31	23	7,67
1294,98-1388,31	1341,64	11	3,67
1388,31-1481,64	1434,97	2	0,67
1481,64-1574,97	1528,30	-	-

3. Formula 2 (mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan dengan perbandingan 1:1:0,50)

Jarak ukuran (μm)	Rata-rata jarak ukuran (d)	Jumlah partikel dalam tiap ukuran (n)	Jumlah partikel dalam tiap ukuran (%)
735-828,33	781,66	4	1,33
828,33-921,66	874,99	8	2,67
921,66-1014,99	968,32	60	20,00
1014,99-1108,32	1061,65	73	24,33
1108,32-1201,65	1154,98	79	26,33
1201,65-1294,98	1248,31	22	7,33
1294,98-1388,31	1341,64	45	15,00
1388,31-1481,64	1434,97	4	1,33
1481,64-1574,97	1528,30	5	0,67

4. Formula 3 (mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan dengan perbandingan 1:1:0,75)

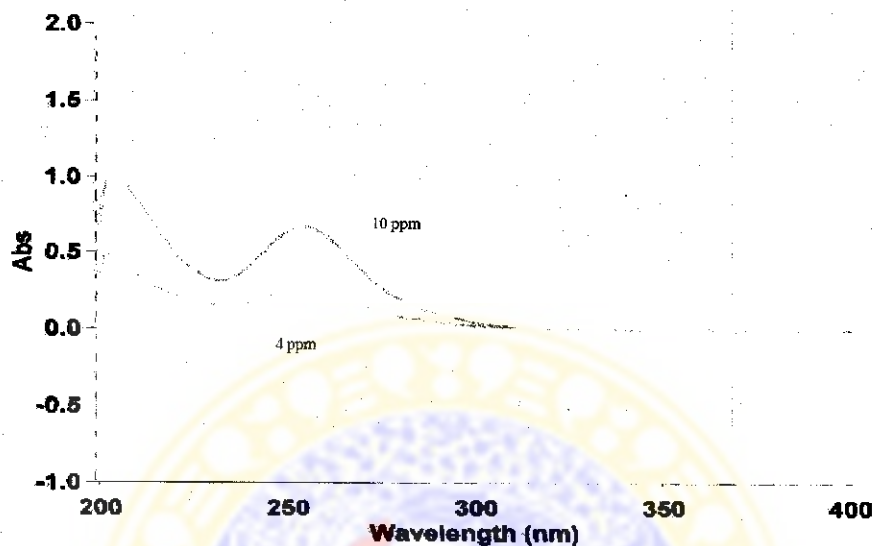
Jarak ukuran (μm)	Rata-rata jarak ukuran (d)	Jumlah partikel dalam tiap ukuran (n)	Jumlah partikel dalam tiap ukuran (%)
735-828,33	781,66	9	0,30
828,33-921,66	874,99	-	-
921,66-1014,99	968,32	24	8,00
1014,99-1108,32	1061,65	44	14,67
1108,32-1201,65	1154,98	64	21,33
1201,65-1294,98	1248,31	126	42,00
1294,98-1388,31	1341,64	34	11,33
1388,31-1481,64	1434,97	3	1,00
1481,64-1574,97	1528,30	-	-

5. Formula 4 (mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan dengan perbandingan 1:1:1)

Jarak ukuran (μm)	Rata-rata jarak ukuran (d)	Jumlah partikel dalam tiap ukuran (n)	Jumlah partikel dalam tiap ukuran (%)
735-828,33	781,66	4	1,33
828,33-921,66	874,99	26	8,67
921,66-1014,99	968,32	35	11,67
1014,99-1108,32	1061,65	33	11,00
1108,32-1201,65	1154,98	67	22,33
1201,65-1294,98	1248,31	93	31,00
1294,98-1388,31	1341,64	31	10,33
1388,31-1481,64	1434,97	9	3,00
1481,64-1574,97	1528,30	2	0,67

Lampiran 7

**PENENTUAN PANJANG GELOMBANG MAKSIMUM DARI
KETOPROFEN DALAM PELARUT METANOL p.a**

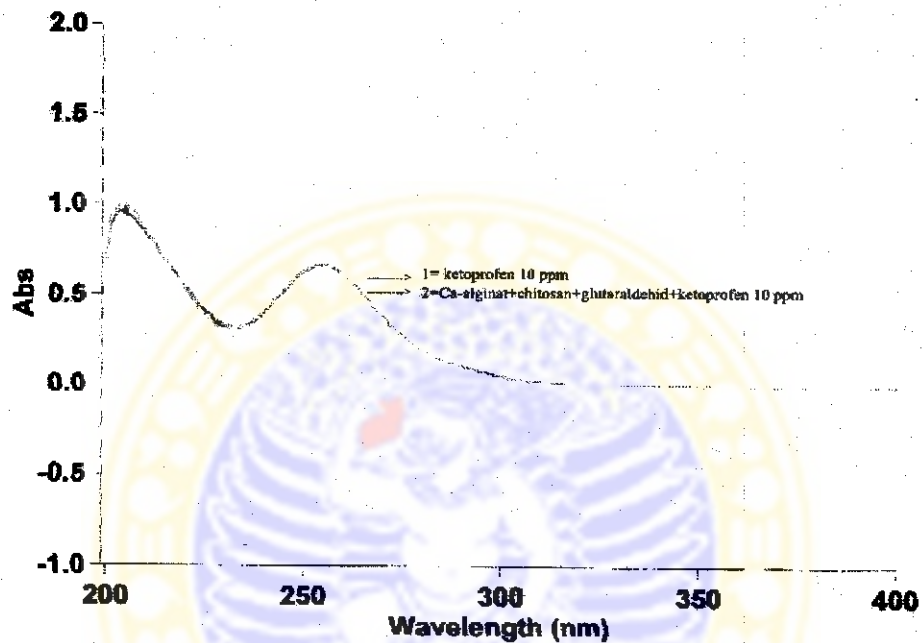


Tabel hasil pengamatan panjang gelombang maksimum larutan ketoprofen dalam pelarut metanol p.a

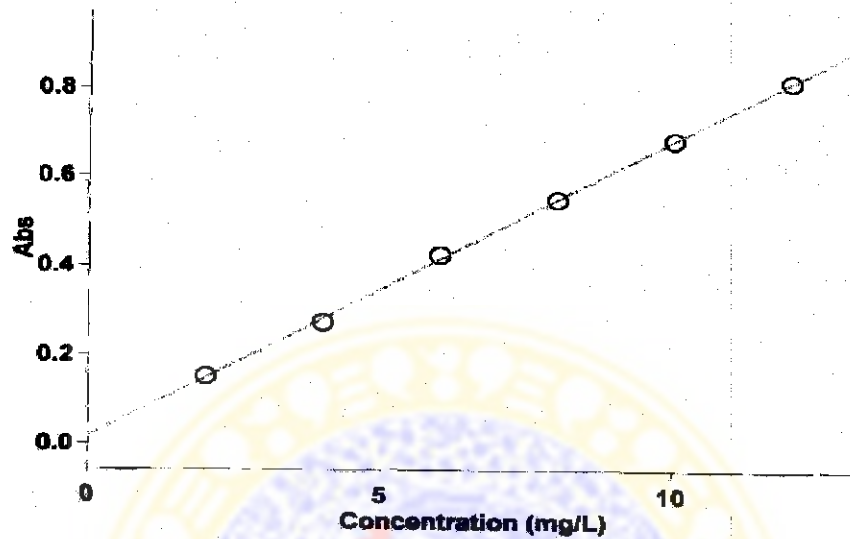
Konsentrasi (ppm)	Absorban	Panjang gelombang (nm)
4,0	0,2699	254,97
10,0	0,6708	254,97

Lampiran 8

**PROFIL KURVA LARUTAN KETOPROFEN DALAM METANOL
DENGAN CAMPURAN NA-ALGINAT – CHITOSAN –
GLUTARALDEHID (pada λ maks 254,01 nm)**



Sampel	Penimbangan	Absorban
Larutan ketoprofen pembanding (10 ppm)	0,0502 g	0,6609
Mikropartikel tanpa bahan obat (ditambah larutan ketoprofen 10 ppm)	0,1023 g	0,6697

*Lampiran 9***KURVA BAKU KETOPROFEN DALAM LARUTAN METANOL p.a**

Lampiran 10

**HASIL PEMERIKSAAN KANDUNGAN BAHAN OBAT DALAM
MIKROPARTIKEL KETOPROFEN-ALGINAT-CHITOSAN**

Hasil penimbangan untuk penetapan kadar

Replikasi	Kontrol (mg)	F1 (mg)	F2 (mg)	F3 (mg)	F4 (mg)
1	100,4	100,1	100,7	100,1	100,1
2	100,7	100,0	100,0	100,6	100,6
3	100,8	100,0	100,0	100,7	100,7

Contoh perhitungan untuk penetapan kadar :

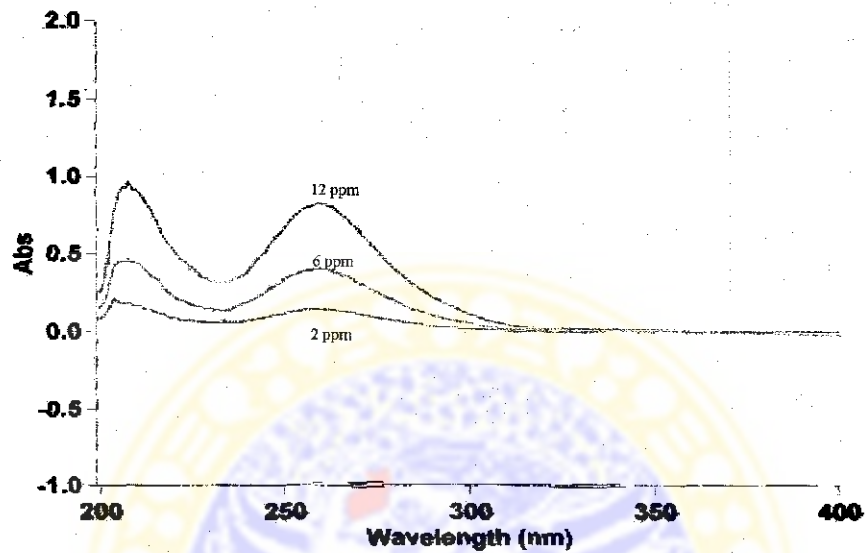
- Misal pada formula kontrol replikasi 1 diperoleh kadar 4,3502 mg/L
- dalam 100 ml = 43,502 mg
- dalam 100 ml mengandung mikropartikel 100,4 mg
- dalam 100 mg mikropartikel mengandung 43,33 mg ketoprofen

Hasil pemeriksaan kandungan bahan obat dalam mikropartikel

Formula	Replikasi	Drug Loading			
		Konsentrasi dalam 10 ml (mg/L)	Dalam 100 mg mikropartikel (mg)	Rata-rata (mg)	Rata-rata (mg)
Kontrol	1	4,3502	43,33	43,40	43,50 ± 0,10
		4,3562	43,39		
		4,3711	43,54		
	2	4,3786	43,48	43,49	
		4,3771	43,47		
		4,3831	43,53		
	3	4,4086	43,74	43,60	
		4,3891	43,54		
		4,3861	43,51		
F1	1	4,3188	43,14	43,26	44,39 ± 0,77
		4,3262	43,22		
		4,3457	43,41		
	2	4,4370	44,06	44,13	
		4,4490	44,18		
		4,4445	44,14		
	3	4,5233	44,82	44,79	
		4,5133	44,73		
		4,5233	44,82		
F2	1	4,7348	47,02	47,04	46,32 ± 1,07
		4,7348	47,08		
		4,7408	47,02		
	2	4,6735	46,74	46,84	
		4,6899	46,90		
		4,6884	46,88		
	3	4,5118	45,07	45,09	
		4,5133	45,09		
		4,5148	45,10		
F3	1	3,9701	39,66	39,63	38,55 ± 1,03
		3,9701	39,56		
		3,9596	39,66		
	2	3,6767	36,55	37,58	
		3,7815	37,59		
		3,6857	38,50		
	3	3,8773	38,24	38,44	
		3,8503	38,50		
		3,8863	38,59		
F4	1	3,2817	32,78	32,50	32,32 ± 0,41
		3,2173	32,14		
		3,2622	32,59		
	2	3,2053	31,86	31,86	
		3,2053	31,82		
		3,2083	31,89		
	3	3,2637	32,41	32,61	
		3,2861	32,63		
		3,3026	32,79		

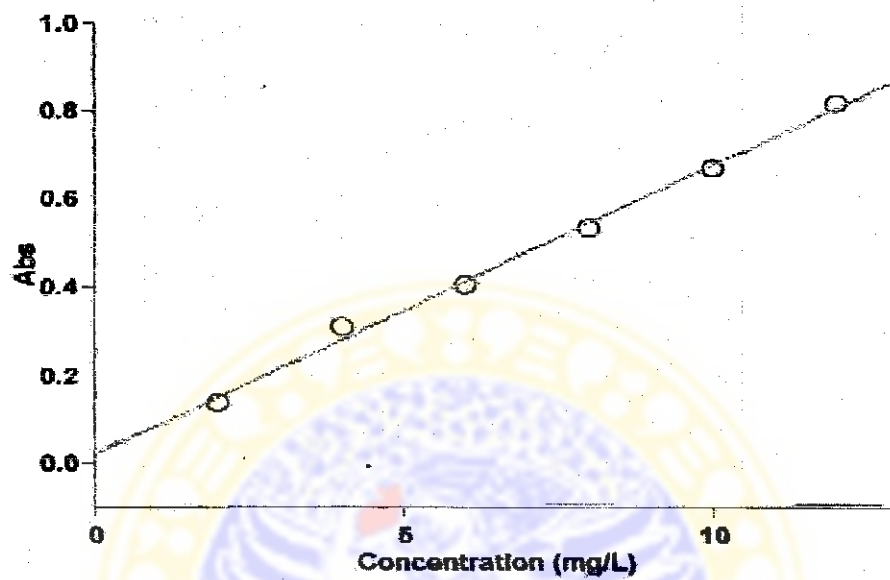
Lampiran 11

**PENENTUAN PANJANG GELOMBANG MAKSIMUM DARI
KETOPROFEN DALAM CAIRAN LAMBUNG BUATAN pH $1,2 \pm 0,05$**



Tabel hasil pengamatan panjang gelombang maksimum larutan ketoprofen dalam cairan lambung buatan pH $1,2 \pm 0,05$

Konsentrasi (ppm)	Absorban	Panjang gelombang (nm)
2,0	0,1457	259,07
6,0	0,4057	259,07
12,0	0,8230	259,07

*Lampiran 12***KURVA BAKU KETOPROFEN DALAM CAIRAN LAMBUNG BUATAN
pH $1,2 \pm 0,05$** 

Lampiran 13

HASIL UJI PELEPASAN TERHADAP MIKROPARTIKEL KETOPROFEN-ALGINAT-CHITOSAN

Penimbangan untuk tiap formula

Replikasi	Ketoprofen serbuk	Kontrol	F1	F2	F3	F4
1	50,0 mg	115,1 mg (~50,07 mg ketoprofen)	112,9 mg (~50,11 mg ketoprofen)	108,0 mg (~50,03 mg ketoprofen)	130,0 mg (~50,12 mg ketoprofen)	154,5 mg (~49,94 mg ketoprofen)
2	50,0 mg	114,9 mg (~49,98 mg ketoprofen)	112,5 mg (~49,94 mg ketoprofen)	107,9 mg (~49,98 mg ketoprofen)	129,7 mg (~50,00 mg ketoprofen)	154,9 mg (~50,06 mg ketoprofen)
3	50,1 mg	115,2 mg (~50,11 mg ketoprofen)	113,0 mg (~50,15 mg ketoprofen)	108,1 mg (~50,07 mg ketoprofen)	130,1 mg (~50,15 mg ketoprofen)	154,7 mg (~50,00 mg ketoprofen)

Hasil pengamatan profil pelepasan untuk tiap formula

1. Kontrol (mikropartikel ketoprofen dengan perbandingan ketoprofen-alginat 1:1, tanpa penambahan chitosan)

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif ketoprofen yang dilepas (mg/L)			Jumlah kumulatif ketoprofen yang dilepas (%)			Rata-rata
	Replikasi			Replikasi			
	I	II	III	I	II	III	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00 ± 0,00
5	1,15	1,21	1,23	2,30	2,42	2,46	2,39 ± 0,08
10	1,69	1,62	2,70	3,38	3,24	3,40	3,34 ± 0,09
20	2,48	2,49	2,63	4,96	4,98	5,26	5,07 ± 0,17
30	3,17	3,37	3,40	6,34	6,74	6,80	6,63 ± 0,25
45	4,25	4,13	4,14	8,50	8,26	8,28	8,35 ± 0,13
60	5,01	5,02	5,09	10,02	10,04	10,18	10,08 ± 0,09
90	6,50	6,56	6,57	13,00	13,12	13,14	13,09 ± 0,08
120	7,89	7,41	7,73	15,78	14,82	15,46	15,35 ± 0,49
180	9,89	9,74	9,93	19,78	19,48	19,86	19,71 ± 0,20

Contoh perhitungan konversi jumlah kumulatif ketoprofen yang dilepas (mg/L) ke %b/b :

- ditimbang mikropartikel setara dengan 50 mg ketoprofen
- pada replikasi I, ditimbang mikropartikel 115,1 mg (setara dengan 50,07 mg ketoprofen)

- pada menit ke 5 diperoleh konsentrasi sebesar 1,15 mg/L
- jumlah kumulatif ketoprofen yang dilepas (%) pada menit ke 5 =

$$\frac{\text{konsentrasi x media disolusi}}{\text{berat ketoprofen yang ditimbang}} \times 100\%$$

$$\frac{1,15 \text{ mg/L} \times 0,9 \text{ L}}{50,07 \text{ mg}} \times 100\% = 1.1\%$$

2. Formula 1 (mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan dengan perbandingan 1:1:0,25)

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif ketoprofen yang dilepas (mg/L)			Jumlah kumulatif ketoprofen yang dilepas (%)			Rata-rata
	Replikasi			Replikasi			
	I	II	III	I	II	III	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00 ± 0,00
5	0,71	0,77	0,78	1,42	1,55	1,57	1,51 ± 0,08
10	0,98	1,02	1,22	1,96	2,03	2,43	2,14 ± 0,25
20	1,72	1,74	1,89	3,44	3,47	3,78	3,56 ± 0,19
30	2,32	2,35	2,43	4,64	4,70	4,86	4,73 ± 0,11
45	3,02	2,93	3,24	6,05	5,85	6,48	6,13 ± 0,32
60	4,10	4,16	3,98	8,21	8,32	7,96	8,16 ± 0,18
90	5,65	5,52	5,37	11,30	11,03	10,75	11,03 ± 0,28
120	7,19	7,25	7,01	14,38	14,51	14,02	14,30 ± 0,25
180	9,50	9,45	9,63	19,01	18,90	19,26	19,06 ± 0,18

3. Formula 2 (mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan dengan perbandingan 1:1:0,5)

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif ketoprofen yang dilepas (mg/L)			Jumlah kumulatif ketoprofen yang dilepas (%)			Rata-rata
	Replikasi			Replikasi			
	I	II	III	I	II	III	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00 ± 0,00
5	0,63	0,63	0,47	1,26	1,26	0,94	1,15 ± 0,19
10	0,90	0,91	0,84	1,80	1,82	1,67	1,76 ± 0,08
20	1,58	1,49	1,49	3,17	2,97	2,97	3,04 ± 0,11
30	2,20	2,13	1,98	4,39	4,27	3,96	4,21 ± 0,22
45	3,02	2,86	2,70	6,05	5,72	5,40	5,72 ± 0,32
60	3,67	3,56	3,39	7,34	7,11	6,79	7,08 ± 0,28
90	4,96	4,80	4,66	9,92	9,59	9,32	9,61 ± 0,30
120	5,98	5,94	5,77	11,95	11,88	11,54	11,79 ± 0,22
180	7,97	7,87	7,65	15,93	15,73	15,30	15,65 ± 0,32

4. Formula 3 (mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan dengan perbandingan 1:1:0,75)

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif ketoprofen yang dilepas (mg/L)			Jumlah kumulatif ketoprofen yang dilepas (%)			Rata-rata
	Replikasi			Replikasi			
	I	II	III	I	II	III	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00 ± 0,00
5	0,92	0,92	0,97	1,84	1,84	1,94	1,87 ± 0,06
10	1,40	1,45	1,74	2,79	2,90	3,47	3,05 ± 0,37
20	2,02	1,83	2,35	4,03	3,65	4,70	4,13 ± 0,53
30	2,57	2,70	2,93	5,15	5,40	5,85	5,47 ± 0,36
45	3,40	3,51	3,71	6,80	7,02	7,42	7,08 ± 0,31
60	4,16	4,15	4,13	8,32	8,30	8,26	8,29 ± 0,03
90	5,38	5,16	5,67	10,76	10,31	11,34	10,81 ± 0,51
120	6,42	6,46	6,23	12,83	12,92	12,46	12,74 ± 0,25
180	8,24	8,14	8,34	16,49	16,27	16,69	16,48 ± 0,21

5. Formula 4 (mikropartikel ketoprofen-alginat-chitosan dengan perbandingan 1:1:1)

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif ketoprofen yang dilepas (mg/L)			Jumlah kumulatif ketoprofen yang dilepas (%)			Rata-rata
	Replikasi			Replikasi			
	I	II	III	I	II	III	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	00,00 ± 0,00
5	0,88	0,92	0,92	1,76	1,84	1,84	1,81 ± 0,04
10	1,25	1,14	1,49	2,50	2,29	2,97	2,59 ± 0,35
20	2,03	1,82	1,73	4,07	3,64	3,46	3,72 ± 0,31
30	2,75	2,15	2,49	5,51	4,30	4,99	4,93 ± 0,60
45	3,67	3,34	3,47	7,34	6,68	6,93	6,98 ± 0,34
60	4,59	4,27	4,17	9,18	8,53	8,33	8,68 ± 0,44
90	6,17	5,84	5,52	12,33	11,68	11,03	11,68 ± 0,65
120	7,60	7,28	7,04	15,19	14,56	14,08	14,61 ± 0,56
180	9,98	9,73	9,61	19,96	19,46	19,22	19,55 ± 0,38

6. Serbuk bahan obat ketoprofen

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif ketoprofen yang dilepas (mg/L)			Jumlah kumulatif ketoprofen yang dilepas (%)			Rata-rata
	Replikasi			Replikasi			
	I	II	III	I	II	III	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	00,00 ± 0,00
5	0,55	0,50	0,51	1,10	1,00	1,02	1,04 ± 0,05
10	1,37	1,36	1,38	2,74	2,72	2,76	2,74 ± 0,02
20	3,10	2,64	3,16	6,20	5,28	6,32	5,93 ± 0,57
30	4,65	5,27	5,21	9,30	10,54	10,42	10,09 ± 0,68
45	6,85	6,99	6,84	13,70	13,98	13,68	13,79 ± 0,17
60	7,01	8,41	9,02	18,02	16,82	18,04	17,63 ± 0,70
90	12,49	12,65	12,20	24,98	25,30	24,40	24,89 ± 0,46
120	15,17	16,04	16,03	30,34	32,08	32,06	31,49 ± 1,00
180	19,13	19,13	19,13	38,26	38,26	38,26	38,26 ± 0,00

Lampiran 14

TABEL HARGA r PADA $\alpha = 0,05$ DAN $0,01$

Degrees of freedom (df)	5 percent	1 percent	Degrees of freedom (df)	5 percent	1 percent
1	.997	1.00	24	.386	.496
2	.950	.990	25	.381	.487
3	.878	.959	26	.374	.478
4	.811	.917	27	.367	.470
5	.754	.874	28	.361	.463
6	.707	.834	29	.355	.456
7	.666	.798	30	.349	.449
8	.635	.765	35	.325	.418
9	.602	.735	40	.304	.393
10	.576	.708	45	.288	.372
11	.553	.684	50	.273	.354
12	.532	.661	60	.250	.325
13	.514	.641	70	.232	.302
14	.497	.623	80	.217	.283
15	.482	.606	90	.205	.267
16	.468	.590	100	.195	.254
17	.456	.575	125	.174	.228
18	.444	.561	150	.159	.208
19	.433	.549	200	.138	.181
20	.423	.537	300	.113	.148
21	.413	.526	400	.098	.128
22	.404	.515	500	.088	.115
23	.396	.505	1000	.062	.081