

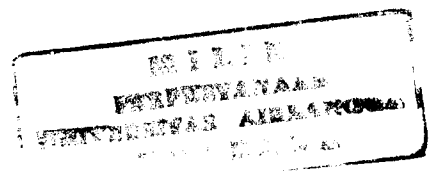
**SKRIPSI**

**RENI WULANSARI**

**PENGARUH BASA AMIN ORGANIK  
N-METILGLUKAMIN  
TERHADAP KELARUTAN KETOPROFEN**



**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA  
BAGIAN FARMASETIKA  
SURABAYA  
2006**



**Lembar Pengesahan**

**PENGARUH BASA AMIN ORGANIK  
N-METILGLUKAMIN  
TERHADAP KELARUTAN KETOPROFEN**

**SKRIPSI**

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

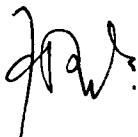
2006

Oleh :

**RENI WULANSARI**  
**NIM : 050212575**

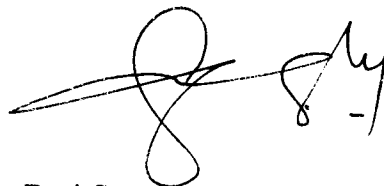
Skripsi ini telah disetujui  
tanggal 5 September 2006 oleh :

**Pembimbing Utama**



Drs. H. Achmad Radjaram, Apt.  
NIP. 130 675 598

**Pembimbing Serta**



Dwi Setyawan, SSi., M.Si., Apt.  
NIP. 132 170 740

## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT, atas rahmat dan karuniaNya, sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan sebaik-baiknya.

Dengan selesainya skripsi yang berjudul “PENGARUH BASA AMIN ORGANIK N-METILGLUKAMIN TERHADAP KELARUTAN KETOPROFEN” ini, perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Drs. H. Achmad Radjaram, Apt., sebagai pembimbing utama yang dengan tulus ikhlas dan penuh kesabaran, membimbing dan memberi dorongan baik moril maupun materiil kepada saya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
2. Bapak Dwi Setyawan, SSi., M.Si., Apt., yang dengan tulus ikhlas dan penuh kesabaran, membimbing dan memberi dorongan baik moril maupun materiil kepada saya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
3. Rektor Universitas Airlangga Surabaya, Prof. Dr. Med. dr. Puruhito, yang kemudian dijabat oleh Prof. Dr. H. Fasich, Apt., atas kesempatan yang diberikan kepada saya mengikuti pendidikan program Sarjana.
4. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya, Prof. Dr. H. Noor Cholies Zaini, Apt., atas kesempatan yang diberikan kepada saya mengikuti pendidikan program Sarjana.
5. Dra. Hj. Andjar Sardjimah S., M.S., selaku dosen wali saya yang telah banyak membantu dan membimbing saya selama ini.
6. Drs. Bambang Widjaja, Apt., M.Si., dan Dra. Tristiana Erawati M., M.Si., Apt., atas masukan dan saran-sarannya untuk memperbaiki skripsi saya.
7. Para dosen serta guru saya, yang telah mendidik dan mengajarkan ilmu pengetahuan hingga saya dapat menyelesaikan pendidikan Sarjana.
8. Staf karyawan Laboratorium Farmasetika, Pak Pri, Pak Har, Pak Iwan, dan Bu Ari, atas bantuan yang telah diberikan selama ini.
9. Staf karyawan Laboratorium Multi Purpose I atas bantuan yang diberikan selama ini.

10. Kedua orang tuaku, Bapak Yuliono dan Ibu Siti Asiyah, yang telah memberikan doa, dukungan, perhatian, pengertian, dan kasih sayang yang tiada hentinya.
11. Kakak dan adikku, Mbak Dina dan Adek Nana, atas kasih sayang, keceriaan, sharing, serta dorongan semangat yang tulus dari kalian.
12. Garam MeTro crew, Nurul, Sinta, dan April, atas kerjasama, semangat, dan pengertian selama mengerjakan penelitian ini. *And you've showed me that's what friends are for...*
13. Firda, Mbak Dwi Asih, *for being my soulmates.*
14. *All of my inspiring women in this entire world, thank you so much....*
15. Iwa, Menik, Iif, Hengky, Deny, Priyo, Hendra, *caiyu...!!*
16. Semua teman-teman di Laboratorium Teknologi Farmasi, atas segala bentuk dukungan yang telah diberikan.
17. Seluruh angkatan 2002, terutama kelas reguler A: semangat terus....!!!!
18. Seluruh pihak yang telah membantu baik secara moril maupun materiil, langsung maupun tidak langsung, yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Akhirnya penulis berharap agar skripsi ini berguna bagi semua pihak dan mempunyai sumbangan pada ilmu pengetahuan.

Surabaya, Agustus 2006

Penyusun

## RINGKASAN

**PENGARUH BASA AMIN ORGANIK N-METILGLUKAMIN  
TERHADAP KELARUTAN KETOPROFEN**

Reni Wulansari

Ketoprofen merupakan antiinflamasi non steroid (AINS) derivat asam propionat yang poten untuk mengobati osteoarthritis, rematik arthritis, dan dapat menghilangkan nyeri ringan sampai sedang (Chi & Jun, 1991; Wilmana, 1995). Seperti obat-obat AINS lainnya, ketoprofen juga memiliki efek samping iritasi lambung pada pemakaian oral. Efek samping ini diduga karena kelarutan ketoprofen yang sangat rendah, sehingga menyebabkan terjadinya kontak yang cukup lama antara larutan jenuh yang terdapat pada permukaan partikel obat dengan mukosa saluran cerna (Leonard & Levy, 1969; Goodman & Gilman, 1970; Nambu *et al.*, 1978).

Untuk mengurangi efek iritasi ketoprofen pada saluran cerna, perlu dilakukan upaya peningkatan kelarutan ketoprofen sehingga dapat diformulasi menjadi sediaan injeksi atau sediaan lain yang dapat menurunkan efek iritasi lambung. Dalam penelitian ini dilakukan peningkatan kelarutan ketoprofen dengan membentuk garam dengan suatu basa amin organik, yaitu N-metilglukamin.

Kelarutan ketoprofen dilakukan dengan mengaduk ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin selama 3 jam, sesuai dengan penentuan waktu kelarutan jenuh ketoprofen dalam air. Alat yang digunakan adalah seperangkat alat uji kelarutan dengan gelas piala bermantel, yang dilengkapi sirkulasi termostat untuk mengatur agar suhu selalu konstan  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

Kelarutan ketoprofen ditentukan dalam larutan N-metilglukamin 0,01–0,05 M. Kelarutan ketoprofen semakin besar dengan meningkatnya konsentrasi N-metilglukamin, yaitu  $2,11 \cdot 10^3$  mg/L hingga  $10,68 \cdot 10^3$  mg/L. Kelarutan ketoprofen juga ditentukan dalam larutan dapar fosfat pH 5, 6, dan 7, untuk memeriksa pengaruh peningkatan pH terhadap peningkatan kelarutan ketoprofen. Kelarutan ketoprofen dalam pH 5 sebesar  $0,71 \cdot 10^3$  mg/L, dalam pH 6 adalah  $4,49 \cdot 10^3$  mg/L, dan dalam pH 7 adalah  $22,08 \cdot 10^3$  mg/L.

Hasil kelarutan ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin dan dalam dapar fosfat menunjukkan bahwa peningkatan kelarutan ketoprofen tidak hanya dipengaruhi oleh pembentukan garam dengan basa amin organik N-metilglukamin, tetapi juga dipengaruhi oleh peningkatan pH larutan yang dapat meningkatkan jumlah ketoprofen yang terionisasi.

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan disarankan: perlu dilakukan pembentukan produk senyawa garam ketoprofen dengan N-metilglukamin, serta uji stabilitasnya, untuk pengembangan sediaan ketoprofen injeksi maupun oral.

**ABSTRACT****The Influence of Amin Organic Base, N-methylglucamine, to the Ketoprofen Solubility**

Ketoprofen is a nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) that is very slightly soluble in water and sometimes cause an adverse reaction due to a stimulant property to stomach upon oral administration. There is now considerable evidence that ketoprofen induced gastric or gastrointestinal occult bleeding is usually a local effect resulting from contact of ketoprofen particles, or of the saturated solution of ketoprofen surrounding the particles, with the mucosa. The present study was attempted to investigate the effect of amin organic base N-methylglucamine 0,01 M-0,05 M and phosphates buffer solution pH 5, 6, and 7 to the solubility of ketoprofen. The solubility of ketoprofen were determined by placing an excess amount of ketoprofen in 10 ml of N-methylglucamine or phosphates buffer solutions and stirred for 3 hours in a circulated temperature – glass at 37°C. Comparing the solubility of ketoprofen in water, the result showed that the solubility of ketoprofen increased both in N-methylglucamine (50 times higher in N-methylglucamine 0,05 M) and phosphates buffer solutions (105 times higher in phosphates buffer pH 7). The ketoprofen solubility profile proved that there is a linear correlation between N-methylglucamine concentration and the solubility of ketoprofen. The ketoprofen salt form can be developed as parenteral or oral dosage form formulations.

Keyword: Ketoprofen, N-methylglucamine, solubility, NSAID, amin organic base

## DAFTAR ISI

<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>v</b>
<b>RINGKASAN.....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xv</b>
 <b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
1.1. Latar Belakang Masalah .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian .....	3
1.4. Hipotesis.....	4
1.5. Manfaat Penelitian.....	4
 <b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1. Tinjauan Tentang Ketoprofen.....	5
2.2. Tinjauan Tentang N-metilglukamin.....	7
2.3. Tinjauan Tentang Kelarutan.....	7
2.3.1. Pengaruh Garam.....	9
2.3.2. Pengaruh pH.....	12
2.3.3. Pengaruh kekuatan ion dapar fosfat .....	13
 <b>BAB III. KERANGKA KONSEPTUAL.....</b>	
 <b>BAB IV. BAHAN, ALAT, DAN METODOLOGI PENELITIAN</b>	
4.1. Bahan.....	16
4.2. Alat.....	16
4.3. Metode Penelitian	
4.3.1. Kerangka kerja.....	17
4.3.2. Pemeriksaan bahan penelitian .....	18
4.3.3. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam air.....	19
4.3.4. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam berbagai konsentrasi larutan N-metilglukamin .....	20

4.3.5. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam berbagai pH larutan dapat fosfat.....	22
--	----

## **BAB V. HASIL PENELITIAN**

5.1. Pemeriksaan bahan penelitian	
5.1.1. Ketoprofen.....	24
5.1.2. N-metilglukamin.....	27
5.2. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam air	
5.2.1. Penentuan panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam air.....	29
5.2.2. Pembuatan kurva baku ketoprofen dalam air.....	30
5.2.3. Penentuan waktu kelarutan jenuh ketoprofen dalam air pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .....	31
5.3. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam berbagai konsentrasi larutan N-metilglukamin	
5.3.1. Penentuan pengaruh N-metilglukamin terhadap panjang gelombang maksimum ketoprofen.....	32
5.3.2. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam larutan N-metil- glukamin konsentrasi 0,01-0,05 M pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .....	33
5.3.3. Pengukuran pH larutan N-metilglukamin dan pH larutan garam ketoprofen – N-metilglukamin.....	35
5.4. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam berbagai pH larutan dapat fosfat	
5.4.1. Penentuan pengaruh larutan dapat fosfat pada berbagai pH terhadap panjang gelombang maksimum ketoprofen.....	36
5.4.2. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam larutan dapat fosfat pH 5, 6, dan 7 pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .....	37
5.4.3. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam larutan dapat fosfat pH 6 pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .....	38
5.4.4. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam larutan N-metil- glukamin 0,05 M pada dapat fosfat pH 7 pada suhu $37^{\circ}\text{C}$ .....	38

<b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>	<b>40</b>
-------------------------------	-----------



**BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN**

7.1. Kesimpulan.....	43
7.2. Saran.....	43
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	44
<b>Lampiran</b> .....	47



## DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
II.1. Istilah-istilah kelarutan.....	8
II.2. Data senyawa garam yang telah dipublikasikan.....	10
IV.1. Penimbangan N-metilglukamin pada berbagai konsentrasi.....	21
IV.2. Komposisi dapar fosfat pH 5, 6, dan 7.....	22
IV.3. Komposisi dapar fosfat pH 6.....	23
V.1. Identifikasi gugus-gugus spesifik ketoprofen dengan spektrofotometer infra merah .....	26
V.2. Identifikasi gugus-gugus spesifik N-metilglukamin dengan spektrofotometer infra merah.....	28
V.3. Hasil pengamatan absorban ketoprofen pada panjang gelombang maksimum.....	29
V.4. Hasil pengukuran absorban larutan baku ketoprofen.....	30
V.5. Hasil kelarutan jenuh ketoprofen dalam air suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .....	31
V.6. Hasil pengamatan panjang gelombang maksimum dan absorban ketoprofen dalam air suling dan larutan N-metilglukamin.....	32
V.7. Hasil kelarutan ketoprofen (mg/L) dalam berbagai konsentrasi N-metilglukamin pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .....	33
V.8. Hasil kelarutan ketoprofen (M) dalam berbagai konsentrasi N-metilglukamin pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .....	34
V.9. Hasil pengukuran pH larutan N-metilglukamin (pH basa) dan pH larutan ketoprofen-N-metilglukamin (pH garam).....	35
V.10. Hasil pengamatan panjang gelombang maksimum dan absorban ketoprofen dalam air suling dan larutan dapar fosfat.....	36
V.11. Hasil kelarutan ketoprofen dalam dapar fosfat pada pH 5, 6, dan 7 pada suhu $37^{\circ}\text{C}$ .....	37
V.12. Kelarutan ketoprofen dalam dapar fosfat pH 6 pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .....	38

V.13.Kelarutan ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin 0,05 M pada dapar fosfat pH 7.....	38
V.14.Perbandingan kelarutan ketoprofen dalam 3 macam larutan.....	39



## DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
2.1. Rumus struktur ketoprofen.....	5
2.2. Rumus struktur N-metilglukamin.....	7
2.3. Pembentukan garam ketoprofen – lisin.....	11
2.4. Hipotesis pembentukan garam ketoprofen-N-metilglukamin.....	11
2.5. Pengaruh pH terhadap ionisasi ketoprofen.....	13
3.1. Diagram kerangka konseptual.....	15
4.1. Kerangka kerja.....	17
5.1. Termogram DTA ketoprofen.....	24
5.2. Spektrum infra merah ketoprofen (a) bahan baku (b) pustaka.....	25
5.3. Termogram DTA N-metilglukamin.....	27
5.4. Spektrum infra merah N-metilglukamin (a) bahan baku (b) pustaka.....	28
5.5. Penentuan panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam air.....	29
5.6. Kurva baku ketoprofen antara absorban dengan konsentrasi ketoprofen....	30
5.7. Kurva waktu kelarutan jenuh ketoprofen dalam air suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .....	31
5.8. Pengaruh N-metilglukamin terhadap panjang gelombang maksimum ketoprofen.....	32
5.9. Kurva hubungan antara kelarutan ketoprofen (mg/L) dan konsentrasi N-metilglukamin (M).....	32
5.10. Kurva hubungan antara kelarutan ketoprofen (M) dan konsentrasi N-metilglukamin (M).....	34
5.11. Kurva pH larutan N-metilglukamin dan pH larutan garam ketoprofen-N-metilglukamin.....	35
5.12. Pengaruh dapar fosfat terhadap panjang gelombang maksimum ketoprofen.....	36
5.13. Kurva hubungan antara kelarutan ketoprofen dengan pH.....	37

## DAFTAR LAMPIRAN

	halaman
Lampiran 1	Sertifikat analisis ketoprofen..... 47
Lampiran 2	Penentuan spektrum infra merah ketoprofen bahan baku..... 48
Lampiran 3	Spektrum infra merah ketoprofen pustaka..... 49
Lampiran 4	Penentuan spektrum infra merah N-metilglukamin bahan baku... 50
Lampiran 5	Spektrum infra merah N-metilglukamin pustaka..... 51
Lampiran 6	Penentuan panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam air..... 52
Lampiran 7	Absorban kurva baku ketoprofen..... 54
Lampiran 8	Waktu jenuh ketoprofen dalam air pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ..... 55
Lampiran 9	Penentuan pengaruh N-metilglukamin terhadap panjang gelombang maksimum ketoprofen..... 56
Lampiran 10	Kelarutan jenuh ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ..... 58
Lampiran 11	Penentuan pengaruh dapar fosfat terhadap panjang gelombang maksimum ketoprofen..... 59
Lampiran 12	Kelarutan jenuh ketoprofen dalam larutan dapar fosfat pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ..... 60
Lampiran 13	Kelarutan jenuh ketoprofen dalam larutan dapar fosfat pH 6 suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ..... 61
Lampiran 14	Kelarutan ketoprofen pada N-metilglukamin 0,05 M dalam dapar fosfat pH 7 suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ..... 62
Lampiran 15	Seperangkat alat uji kelarutan..... 63

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

Obat-obat antiinflamasi non steroid pada umumnya sedikit larut dalam air dan sering menimbulkan efek samping pada lambung setelah pemakaian oral (Nambu *et al*, 1978). Besarnya iritasi lambung yang terjadi ditentukan oleh lama kontak partikel obat dengan mukosa lambung di samping adanya faktor-faktor lain (Leonard & Levy, 1969).

Obat-obat dengan kelarutan rendah tidak hanya diabsorpsi secara lambat, tetapi juga tidak diabsorpsi dengan sempurna pada pemakaian oral karena dipengaruhi oleh waktu tinggal di lambung atau usus halus. Akibatnya, obat yang tidak diabsorpsi akan dikeluarkan dari tubuh dalam bentuk utuh melalui feces (Ansel & Popovich, 1990).

Kecepatan absorpsi obat-obat tersebut, pada umumnya ditentukan oleh kecepatan disolusi dalam saluran cerna. Oleh karena itu permeabilitas membran, kelarutan, dan kecepatan disolusi sangat menentukan bioavailabilitas oral obat. Untuk obat-obat dengan kelarutan kecil, kelarutan merupakan salah satu faktor yang menentukan dalam proses absorpsi, terutama untuk sediaan-sediaan oral. Oleh karena itu banyak dikembangkan upaya untuk meningkatkan kelarutan obat-obat tersebut, antara lain dengan memperkecil ukuran partikel, menambahkan surfaktan, membentuk kompleks, dan membentuk garam (Nokhodchi, 2004).

Ketoprofen merupakan antiinflamasi non steroid (AINS) derivat asam propionat yang poten, yang sering digunakan untuk pengobatan arthritis kronik maupun akut (Chi & Jun, 1991; Wilmana, 1995). Ketoprofen juga digunakan untuk mengobati osteoarthritis, menghilangkan nyeri ringan sampai sedang, dan nyeri karena menstruasi (McEvoy, 2002). Mekanisme kerja ketoprofen diduga menghambat enzim yang mensintesis prostaglandin, sehingga dapat mengurangi nyeri, bengkak, dan demam (Wilmana, 1995)

Ketoprofen merupakan senyawa asam lemah yang praktis tidak larut dalam air, dan diabsorpsi hampir sempurna dalam saluran cerna. Hal tersebut menunjukkan bahwa dalam absorpsi ketoprofen, laju disolusi ketoprofen



merupakan tahap penentu, karena tahap penentu kecepatan atau *rate limiting step* di dalam suatu rangkaian proses kinetik ditentukan oleh tahap yang paling lambat (Shargel & Yu, 1988).

Seperti AINS lainnya, ketoprofen dapat menyebabkan iritasi lambung (Dodds, 1996). Efek samping ini diduga karena kelarutan obat yang sangat rendah, sehingga menyebabkan terjadinya kontak yang cukup lama antara larutan jenuh yang terdapat pada permukaan partikel obat dengan mukosa saluran cerna (Leonard & Levy, 1969; Goodman & Gilman, 1970; Nambu *et al.*, 1978). Efek samping tersebut dapat dikurangi dengan penggunaan ketoprofen bersama makanan, susu, atau antasida. Namun adanya bahan-bahan tersebut dalam saluran cerna justru akan menghambat absorpsi ketoprofen, sehingga mengakibatkan penurunan bioavailabilitas obat (McEvoy, 2002).

Efek samping ketoprofen pada saluran cerna dapat diatasi dengan meningkatkan kelarutan ketoprofen. Obat-obat AINS, misalnya diklofenak, ditingkatkan kelarutannya melalui pembentukan garam dengan basa organik (Fini *et al.*, 1995). Pemilihan pembentukan garam yang tepat dapat memperbaiki karakteristik senyawa obat dan dapat dikembangkan sediaan obat dengan bioavailabilitas yang baik, stabil, mudah diproduksi, dan dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Bastin *et al.*, 2000).

Dengan kelarutan ketoprofen yang tinggi, maka tidak terbentuk larutan jenuh ketoprofen di lambung, sehingga iritasi lambung tidak terjadi. Selain itu, ketoprofen dapat diberikan secara parenteral untuk menghindari efek samping pada saluran cerna, tetapi cara ini menimbulkan rasa sakit pada tempat penyuntikan karena terjadi kerusakan jaringan setempat (British National Formulary 44<sup>th</sup> ed., 2002).

Pengubahan bentuk obat dari basa atau asam bebas menjadi bentuk garam pada umumnya dilakukan untuk memperbaiki absorpsi atau sifat-sifat fisika kimia, yaitu stabilitas, higroskopisitas, dan kelarutan suatu senyawa (Davies, 2001). Senyawa yang pernah digunakan untuk membentuk garam dengan ketoprofen adalah L-Lisin yang merupakan suatu asam amino (O'Neil *et al.*, 2001). Garam yang terbentuk merupakan hasil reaksi antara gugus karboksil pada ketoprofen dengan gugus amin pada L-lisin ([www.boehringer-ingelheim.com](http://www.boehringer-ingelheim.com)).

Dalam penelitian ini dipilih pembentukan garam ketoprofen dengan basa amin organik N-metilglukamin karena N-metilglukamin sangat mudah larut dalam air, tidak toksik, dan sering digunakan sebagai pembentuk garam dalam bidang farmasi. Di samping itu pembentukan garam dengan N-metilglukamin juga menunjukkan penurunan toksisitas, higroskopisitas, dan dapat meningkatkan stabilitas pada  $\alpha$ -Sulfobenzilpenisilin, serta dapat mengurangi rasa sakit pada sediaan injeksi sefalosporin (Berge *et al*, 1977). Pemilihan N-metilglukamin juga didasarkan pada adanya gugus amin yang ada pada struktur molekul N-metilglukamin, yang diperkirakan akan mempunyai kemampuan untuk mengadakan interaksi *counter ion* dengan gugus karboksil senyawa asam lemah, seperti pada ketoprofen (Agharkar *et al.*, 1976; Martin *et al*, 1993).

Pembentukan garam dilakukan dengan melarutkan ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin konsentrasi 0,01-0,05 M, kemudian diaduk hingga jenuh dengan gelas piala bermantel yang dilengkapi dengan sirkulasi pengatur suhu. Konsentrasi ketoprofen terlarut diukur menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan sebelumnya.

Pada setiap penambahan N-metilglukamin dalam air, akan menunjukkan peningkatan pH larutan karena N-metilglukamin merupakan suatu basa lemah. Karena itu perlu dilakukan pengujian pengaruh peningkatan pH terhadap kelarutan ketoprofen untuk memeriksa apakah kelarutan ketoprofen disebabkan karena terbentuknya garam dengan N-metilglukamin atau ionisasi karena peningkatan pH larutan.

## 1.2. Rumusan Masalah

Dari latar belakang di atas dapat dirumuskan permasalahan, sebagai berikut: Bagaimana pengaruh penambahan N-metilglukamin dan peningkatan pH dapar fosfat terhadap kelarutan ketoprofen?

## 1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan pengaruh konsentrasi N-metilglukamin terhadap kelarutan ketoprofen, serta menentukan pengaruh peningkatan pH dapar fosfat terhadap kelarutan ketoprofen.



#### **1.4. Hipotesis**

Penambahan basa amin organik N-metilglukamin dan peningkatan pH larutan dapar fosfat dapat meningkatkan kelarutan ketoprofen.

#### **1.5. Manfaat Penelitian**

Dengan dilakukannya penelitian ini diharapkan dapat dikembangkan formulasi sediaan ketoprofen injeksi, atau sediaan oral yang tidak mempunyai efek samping iritasi lambung.



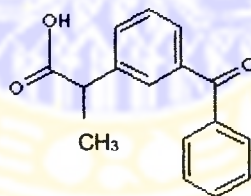
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Tinjauan Tentang Ketoprofen

Ketoprofen merupakan obat anti inflamasi non steroid (AINS) derivat asam propionat yang mempunyai efektivitas sebagai anti inflamasi, analgesik, dan antipiretik, khususnya sebagai obat rematik artritis akut dan kronik, serta osteoarthritis (McEvoy, 2002). Ketoprofen juga digunakan untuk mengobati nyeri ringan yang disebabkan karena salesma, sakit kepala, nyeri otot, dan nyeri punggung. Mekanisme kerja ketoprofen belum dapat dijelaskan secara pasti. Diduga ketoprofen menghambat sintesis prostaglandin melalui penghambatan siklooksigenase (COX), yaitu COX-1 dan COX-2. Penurunan kadar prostaglandin dapat mengurangi nyeri, bengkak, dan demam (Wilmana, 1995).

Ketoprofen atau 2-(3-Benzoylphenyl)propionic acid; 3-benzoyl- $\alpha$ -methylbenzeneacetic acid dengan rumus molekul  $C_{16}H_{14}O_3$  merupakan serbuk hablur putih atau hampir putih, tidak atau hampir tidak berbau. Berat molekul ketoprofen adalah 254,3; dengan jarak lebur  $93^{\circ}$ -  $96^{\circ}C$  (Reynolds, 1982; Lund, 1994; Farmakope Indonesia, 1995). Rumus struktur ketoprofen dapat ditunjukkan pada gambar 2.1 ([www.chemicalland21.com](http://www.chemicalland21.com)):



Gambar 2.1. Rumus struktur ketoprofen.

Ketoprofen merupakan suatu asam lemah dengan pKa 4.45 dalam air (Lund, 1994). Ketoprofen praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam etanol, dalam kloroform, eter, dan aseton; larut dalam benzene. Ketoprofen disimpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya, pada suhu  $25^{\circ}C$  (Reynolds, 1982).

Ketoprofen diabsorpsi baik dalam saluran cerna. Kadar puncak plasma terjadi  $\frac{1}{2}$  - 2 jam setelah pemakaian oral, dan waktu paruhnya 4 jam. Hampir 99 % ketoprofen terikat dengan protein plasma, terutama albumin. Metabolisme utama ketoprofen adalah konjugasi dengan asam glukuronat, yang kemudian diekskresi melalui urin dan feces (McEvoy, 2002).

Seperti AINS lainnya, ketoprofen dapat menyebabkan perdarahan lambung. Jika dibandingkan dengan ibuprofen, diklofenak, indometasin, naproksen, dan piroksikam, ketoprofen mempunyai resiko yang paling besar (Dodds, 1996). Efek ini diduga karena kelarutan obat yang sangat rendah, sehingga menyebabkan terjadinya kontak yang cukup lama antara larutan jenuh yang terdapat pada permukaan partikel obat dengan mukosa saluran cerna (Leonard & Levy, 1969 ; Goodman & Gilman, 1970; Nambu *et al*, 1978).

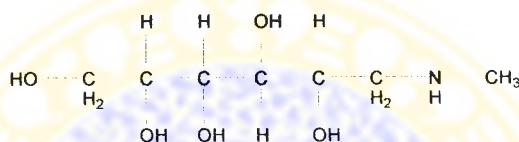
Penggunaan bersama makanan, susu, atau antasida dapat mengurangi efek samping ketoprofen, tetapi sekaligus menghambat absorpsi ketoprofen (McEvoy, 2002). Oleh karena itu diupayakan cara lain untuk mengatasi efek samping tersebut, yaitu dengan peningkatan kelarutan ketoprofen melalui pembentukan garam. Bahan yang pernah digunakan adalah asam amino L-Lisin ([www.boehringer-ingelheim.com](http://www.boehringer-ingelheim.com); O'Neil *et al*, 2001).

Kekuatan ketoprofen dalam sediaan oral pada umumnya adalah 50 mg, 100 mg, dan 200 mg; sediaan injeksi 100 mg/2 ml; dan sediaan topikal 25 mg/g. Ketoprofen telah diedarkan di masyarakat dalam berbagai bentuk sediaan, diantaranya tablet (Fetik, Kaltrofen, Nasaflam, Ovurila E, Profenid OD, Pronalges), tablet salut enterik (Anrema, Profenid), kapsul (Profenid CR), supositoria (Kaltrofen, Profecom, Profenid, Pronalges), ampul (Kaltrofen, Pronalges), vial injeksi (Nasaflam, Profenid iv), krim (Ovurila E), gel (Profenid Gel, Rhetoflam) (ISO Indonesia, 2005).

## 2.2. Tinjauan Tentang N-metilglukamin

N-metilglukamin atau meglumin merupakan suatu basa amin organik berupa serbuk kristalin berwarna putih sampai kuning pucat, dan tidak berbau. Mempunyai jarak lebur 128°- 132°C. Larut 1 dalam 1 bagian air; 1 dalam 100 bagian alkohol; sangat sedikit larut dalam metil alkohol; praktis tidak larut dalam kloroform dan eter (O'Neil, 2001; British Pharmacopeia, 2002).

Nama kimia N-metilglukamin adalah 1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol; N-methyl-D-glucamine; meglumine; dengan rumus kimia  $C_7H_{17}NO_5$  dan berat molekul 195,21. N-metilglukamin mempunyai harga pKa 9,2 (Doerge, 1982). Rumus struktur N-metilglukamin dapat ditunjukkan pada gambar 2.2 ([www.aist.go.jp](http://www.aist.go.jp)):



Gambar 2.2. Rumus struktur N-metilglukamin.

N-metilglukamin banyak digunakan sebagai basa amin organik pembentuk garam yang larut dalam air, seperti senyawa organik asam lemah yang sukar larut dalam air, iodipamit, iotalamit, dan diatrizoat yang digunakan dalam sediaan injeksi meglumin diatrizoat (Reynolds, 1982). Pembentukan garam N-metilglukamin–sefalosporin dapat menunjukkan penurunan rasa sakit pada sediaan injeksi (Berge *et al*, 1977).

## 2.3. Tinjauan Tentang Kelarutan

Suatu larutan adalah campuran homogen dari molekul, atom, ataupun ion dari dua zat atau lebih. Suatu larutan disebut campuran karena susunannya dapat berubah-ubah. Disebut homogen karena susunannya begitu seragam sehingga tak dapat diamati adanya bagian-bagian yang berlainan (Keenan *et al*, 1999).

Larutan adalah campuran dari dua atau lebih unsur yang homogen baik secara kimia maupun fisika. Larutan dapat terbentuk dari padatan yang terlarut dalam cairan, cairan yang terlarut dalam cairan, dan gas yang terlarut dalam cairan

(Gennaro, 2000). Larutan yang terbentuk dari padatan dalam cairan adalah yang paling penting dalam bidang farmasi (Aulton, 1996).

Secara kuantitatif, kelarutan menyatakan konsentrasi bahan obat yang terlarut dalam larutan jenuhnya pada suhu tertentu. Secara kualitatif, kelarutan menyatakan terjadinya interaksi spontan antara dua atau lebih senyawa yang membentuk suatu dispersi molekul yang homogen. Kelarutan suatu bahan dipengaruhi oleh polaritas atau momen dipol pelarut. Pelarut-pelarut polar dapat melarutkan senyawa-senyawa ionik serta senyawa-senyawa polar lainnya (Martin *et al*, 1993).

Zat padat dalam jumlah berlebih yang dimasukkan ke dalam cairan, akan membentuk kesetimbangan dengan cairan di sekitarnya. Molekul pada permukaan zat padat yang kontak dengan air tersebut akan berpindah ke cairan hingga tercapai kesetimbangan. Larutan yang diperoleh disebut larutan jenuh pada suhu percobaan, dan jumlah zat padat yang terlarut di dalamnya disebut kelarutan (Gennaro, 2000). Kelarutan dapat didefinisikan sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuhnya. Untuk menyatakan kelarutan suatu zat dalam suatu pelarut, dapat digunakan istilah-istilah pada tabel II.1.

Tabel II.1. Istilah-istilah kelarutan

Istilah kelarutan	Jumlah bagian pelarut yang diperlukan untuk melarutkan 1 bagian zat
Sangat mudah larut	kurang dari 1
Mudah larut	1 sampai 10
Larut	10 sampai 30
Agak sukar larut	30 sampai 100
Sukar larut	100 sampai 1000
Sangat sukar larut	1000 sampai 10.000
Praktis tidak larut	lebih dari 10.000

Terdapat kecenderungan kuat bagi senyawa nonpolar untuk larut ke dalam pelarut nonpolar, dan bagi senyawa polar atau senyawa ion untuk larut ke dalam pelarut polar. Dengan perkataan lain, sejenis melarutkan sejenis (Keenan *et al*,

1999). Kelarutan terjadi karena molekul atau ion solut memisahkan diri dari permukaan solut dan kemudian berdifusi ke dalam solven. Proses tersebut terus berlangsung sampai tercapai kesetimbangan antara zat terlarut dan tidak terlarut (Lund, 1994).

Larutan dapat dibedakan menjadi beberapa macam keadaan (Keenan *et al.*, 1999):

- (1) Larutan jenuh, yaitu larutan yang mengandung zat terlarut dalam jumlah yang diperlukan untuk adanya kesetimbangan antara zat terlarut yang larut dan yang tak larut. Pembentukan larutan jenuh dipercepat dengan pengadukan yang kuat dan zat terlarut yang berlebih.
- (2) Larutan tak jenuh, adalah larutan dimana jumlah zat yang terlarut kurang dari jumlah yang diperlukan untuk membentuk suatu sistem kesetimbangan seperti pada keadaan jenuh pada suhu tertentu.
- (3) Larutan lewat jenuh, adalah larutan yang biasanya dibuat dengan membuat larutan jenuh pada temperatur yang lebih tinggi, sehingga didapatkan konsentrasi zat terlarut yang lebih besar.

### 2.3.1. Pengaruh Garam

Sifat fisika, kimia, dan biologi dari suatu bahan obat dapat diubah dan bahkan sering dioptimalkan dengan perubahan ke suatu bentuk garam. Pemilihan garam yang tepat bukanlah hal yang mudah, karena sifat garam yang terbentuk sangat tergantung pada senyawa asalnya (Berge *et al.*, 1977; Davies, 2001).

Peningkatan kelarutan obat yang cukup tinggi dapat diperoleh dengan pembentukan garam. Garam yang dibentuk dari asam kuat atau basa kuat tidak hanya mudah larut dalam air, tetapi juga sangat higroskopis. Hal ini menyebabkan ketidakstabilan sediaan tablet atau kapsul karena obat akan menyerap air dari udara. Oleh karena itu lebih sering digunakan asam lemah atau basa lemah untuk membentuk garam pada bidang farmasi (Aulton, 1996).

Pembentukan garam merupakan reaksi asam basa yang melibatkan perpindahan proton atau reaksi netralisasi, yang ditentukan oleh faktor-faktor yang terlibat dalam reaksi tersebut. Secara teoritis, setiap senyawa yang menunjukkan sifat asam atau basa dapat mempengaruhi pembentukan garam. Hal

utama yang perlu diperhatikan adalah kekuatan relatif asam atau basa, tetapan keasaman dan kebasaaan senyawa yang terlibat. Beberapa contoh bahan pembentuk garam dalam bidang farmasi ditunjukkan dalam tabel II.2.

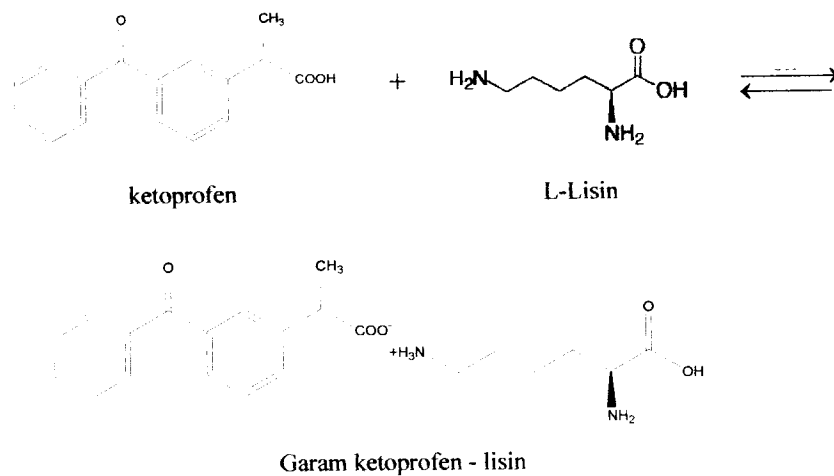
Tabel II.2. Data senyawa garam yang telah dipublikasikan (Berge *et al.*, 1977)

Pembentuk Garam	Senyawa yang Dimodifikasi	Modifikasi
Arginin	Sefalosporin	Toksisitas
Aspartat	Eritromisin	Kelarutan
Betain	Tetrasiklin	Absorpsi lambung
Dietilamin	Sefalosporin	Mengurangi rasa sakit saat injeksi
L-glutamin	Eritromisin	Kelarutan, aktivitas, stabilitas
Lisin	$\alpha$ -sulfobenzilpenisilin	Toksisitas, stabilitas, higroskopisitas
N-metilglukamin	$\alpha$ -sulfobenzilpenisilin	Toksisitas, stabilitas, higroskopisitas
Morpholin	Sefalosporin	Mengurangi rasa sakit saat injeksi
Trometamin	Aspirin	Absorpsi (oral)

Pembentukan garam dapat mempengaruhi sifat fisikokimia senyawa asalnya meliputi kecepatan disolusi, kelarutan, stabilitas, dan higroskopisitas. Sifat-sifat tersebut akan mempengaruhi bioavailabilitas dan karakteristik formulasi obat.

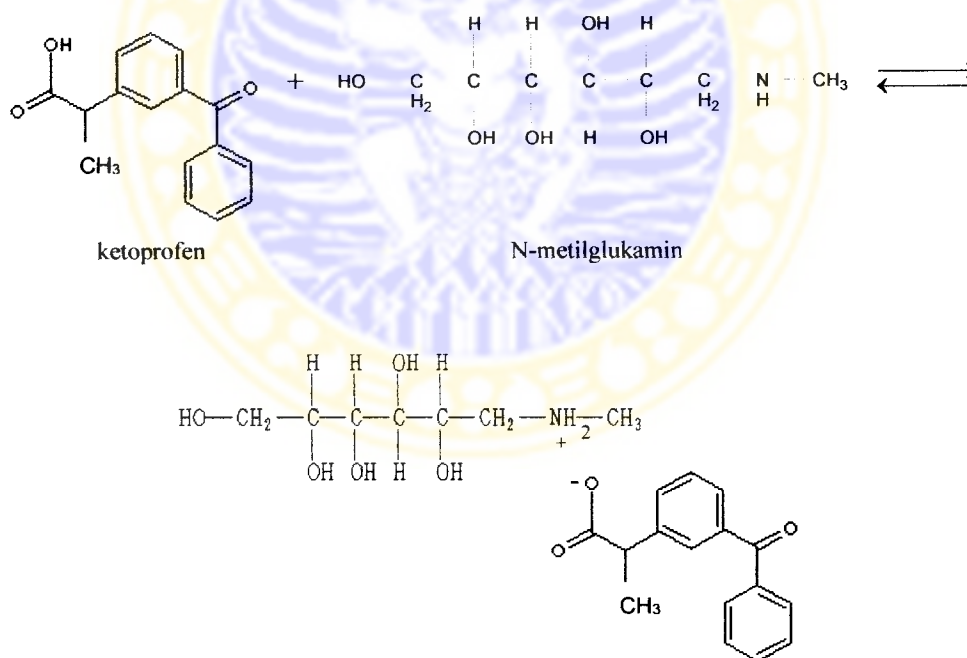
Pembentukan garam diketahui mempunyai berbagai kegunaan, diantaranya untuk meningkatkan kelarutan pada tolbutamid, menurunkan toksisitas pada antibiotika aminoglikosida, untuk memperlama kerja obat pada streptomisin alginat, atau untuk menutupi rasa obat yang tidak enak pada garam asam N-sikloheksilsulfamat atau lebih dikenal sebagai siklambat (Berge *et al.*, 1977).

Pembentukan garam ketoprofen dengan L-Lisin terjadi karena adanya interaksi antara gugus karboksil pada ketoprofen dengan gugus amin pada L-Lisin, dengan reaksi sebagai berikut ([www.boehringer-ingenelheim.com](http://www.boehringer-ingenelheim.com)):



Gambar 2.3. Pembentukan garam ketoprofen-lisin.

Berdasarkan reaksi di atas, diharapkan terjadi pembentukan garam ketoprofen dengan basa amin organik N-metilglukamin melalui interaksi counter ion antara gugus karboksil pada ketoprofen dengan gugus amin pada N-metilglukamin.



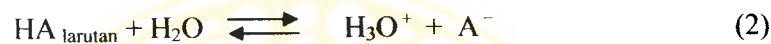
Gambar 2.4. Hipotesis pembentukan garam ketoprofen-N-metilglukamin.



### 2.3.2. Pengaruh pH

Sebagian besar obat merupakan asam lemah atau basa lemah, sehingga ionisasinya ditentukan harga pKa dan pH media. Bentuk terion lebih larut dalam air daripada bentuk tak terion. Jika pH larutan yang mengandung obat asam lemah atau garamnya diturunkan, maka akan terjadi peningkatan bentuk tak terion, akibatnya dapat terjadi pengendapan karena kelarutan bentuk tak terion lebih kecil dari bentuk terion. Sebaliknya, pengendapan larutan yang mengandung obat basa lemah atau garamnya disebabkan karena peningkatan pH (Aulton, 1996).

Proses kelarutan dari suatu senyawa asam (HA) dapat digambarkan sebagai berikut (Martin *et al*, 1993):



Karena konsentrasi bentuk tak terion tetap, maka konstanta kesetimbangan untuk larutan setimbang, sesuai persamaan (1) adalah:

$$S_o = [\text{HA}]_{\text{larutan}}$$

Konstanta kesetimbangan asam basa menurut persamaan (2):

$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

Bila jumlah total komponen dalam larutan adalah jumlah bentuk terion dan bentuk tak terion dari asam tersebut maka kelarutan total HA dapat dituliskan sebagai berikut:

$$S_t(\text{HA}) = [\text{HA}] + [\text{A}^-] = [\text{HA}] + K_a \frac{[\text{HA}]}{[\text{H}_3\text{O}^+]}$$

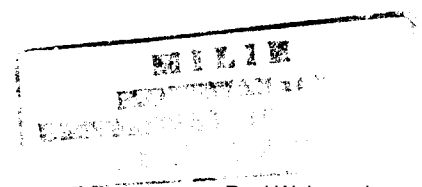
$$\text{Bila } S_o = [\text{HA}], \text{ maka:}$$

$$S_t(\text{HA}) = S_o + K_a \frac{S_o}{[\text{H}_3\text{O}^+]}$$

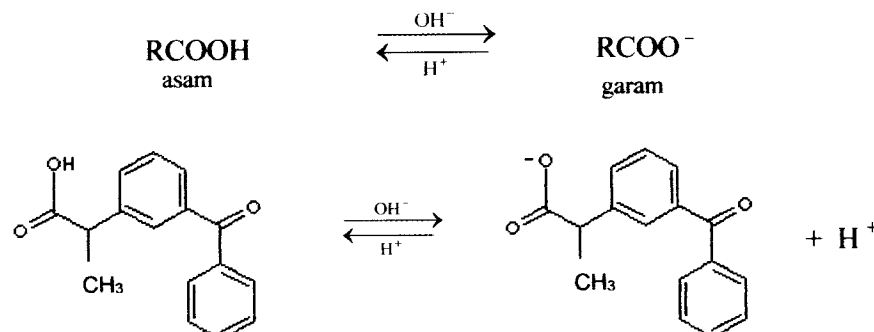
$$S_t(\text{HA}) = S_o \left( 1 + \frac{K_a}{[\text{H}_3\text{O}^+]} \right)$$

Dimana  $S_t$  adalah konsentrasi total senyawa yang terionkan.

Bila kelarutan dalam air ( $S_o$ ) dan konstanta disosiasi ( $K_a$ ) diketahui, maka kelarutan total dari suatu asam dapat dihitung pada berbagai pH. Demikian pula halnya untuk senyawa basa (Martin *et al*, 1993).



Ketoprofen mengandung gugus karboksil yang akan terurai secara reversibel menjadi bentuk garamnya dalam suasana basa, dan akan membentuk karboksilat kembali dalam suasana asam (Morrison & Boyd, 1987).



Gambar 2.5. Pengaruh pH terhadap ionisasi ketoprofen

### 2.3.3. Pengaruh kekuatan ion dapar fosfat

Pada larutan nonelektrolit encer, keaktifan dan konsentrasi dipertimbangkan hampir sama, karena kekuatan elektrostatis tidak menyimpang dari sifat ideal larutan ini. Demikian juga untuk elektrolit lemah yang berada sendiri dalam larutan, perbedaan antara istilah konsentrasi ion dan keaktifan biasanya diabaikan dalam perhitungan, karena jumlah ion yang ada adalah kecil, dan kekuatan elektrolit statis dapat diabaikan.

Lewis memperkenalkan kekuatan ion  $\mu$  dalam hubungan dengan atraksi antarion. Dalam skala molal kekuatan ion didefinisikan sebagai berikut:

$$\mu = \frac{1}{2} (C_1 Z_1^2 + C_2 Z_2^2 + C_3 Z_3^2 + \dots + C_j Z_j^2)$$

$C_i$  adalah konsentrasi dalam mol/liter dan  $Z_i$  adalah valensi kekuatan ion menggambarkan kekuatan elektrostatis untuk semua tipe ion. Ini bergantung pada jumlah total muatan ion dan tidak bergantung pada sifat spesifik dari garam yang berada dalam larutan. Ternyata ion bivalen adalah bukan ekuivalen dengan dua tetapi dengan empat ion univalensi, karena itu dengan memasukkan kuadrat valensi, berat sebenarnya diberikan kepada ion dengan muatan yang lebih tinggi. Jumlah ini dibagi dua karena pasangan ion negatif dan ion positif memperbesar jumlah interaksi elektrostatis, sedangkan kita berkepentingan pada efek dari tiap-tiap ion yang terpisah (Martin *et al.*, 1993).

### BAB III

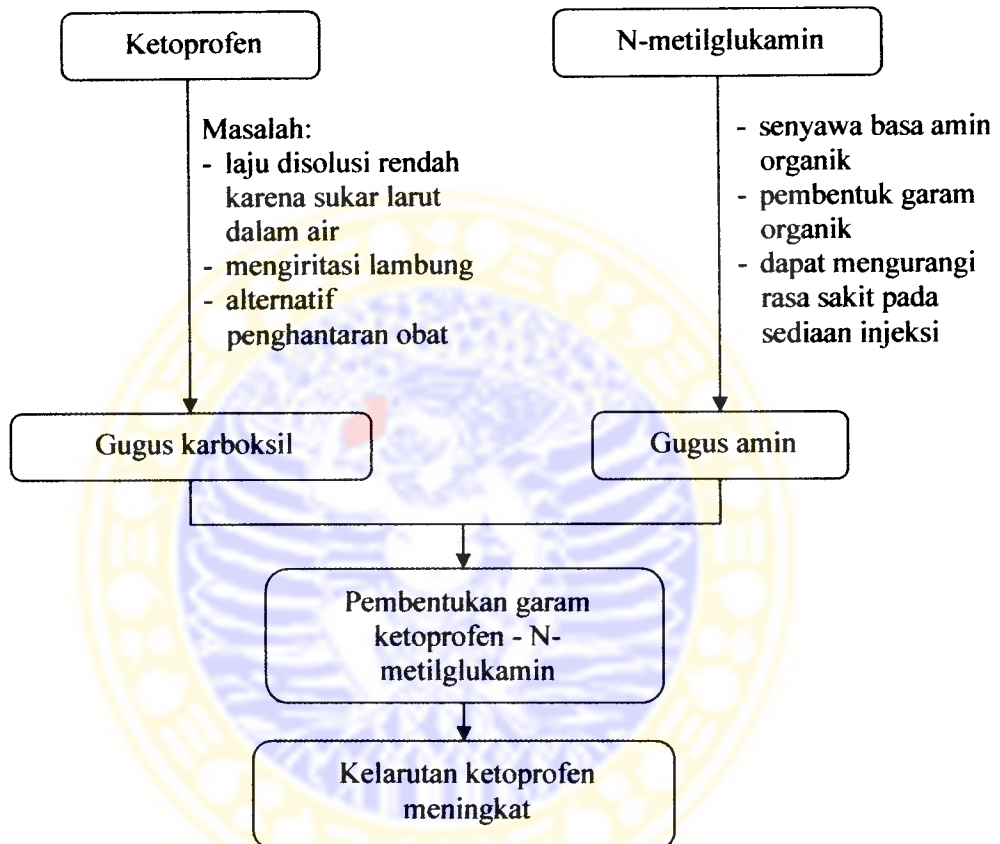
#### KERANGKA KONSEPTUAL

Ketoprofen merupakan senyawa organik yang mempunyai gugus karboksil. Karena kelarutannya yang sangat rendah dalam air, ketoprofen dapat menyebabkan iritasi lambung. Hal ini disebabkan karena waktu kontak dengan mukosa lambung lama (Leonard & Levy, 1969). Untuk mengatasi hal tersebut, dapat dilakukan dengan menggunakan ketoprofen bersama makanan, susu, atau antasida. Tetapi adanya bahan-bahan tersebut dapat menghambat absorpsi ketoprofen, sehingga diupayakan alternatif lain untuk mengurangi efek samping ketoprofen, yaitu dengan meningkatkan kelarutan ketoprofen (McEvoy, 2002).

Kelarutan suatu obat dapat ditingkatkan dengan pembentukan suatu garam (Gennaro, 2000). N-metilglukamin merupakan basa amin organik yang sering digunakan sebagai pembentuk garam. N-metilglukamin dapat meningkatkan kelarutan suatu obat AINS yaitu piroksikam. Seperti halnya ketoprofen, piroksikam praktis tidak larut dalam air, dimana dengan penambahan N-metilglukamin dengan konsentrasi yang meningkat, menunjukkan peningkatan kelarutan piroksikam (Wahyudi, 1991). Gugus amin yang dimiliki N-metilglukamin dapat bereaksi dengan gugus karboksil yang dimiliki ketoprofen, sehingga terbentuk garam yang lebih larut dalam air ([www.boehringer-ingelheim.com](http://www.boehringer-ingelheim.com); Agharkar *et al.*, 1976).

N-metilglukamin merupakan basa amin organik yang sering digunakan sebagai bahan pembentuk garam dalam bidang farmasi terutama untuk sediaan injeksi. Sediaan injeksi dengan garam N-metilglukamin antara lain Iodipamide Meglumine Injection, Meglumine Diatrizoate Injection, dan Meglumine Iothalamate Injection (Reynolds, 1982).

Peningkatan kelarutan ini dapat menurunkan waktu kontak ketoprofen dengan mukosa lambung, sehingga efek samping iritasi lambung lebih kecil. Selain itu, pembentukan garam ketoprofen dengan N-metilglukamin diharapkan dapat menurunkan rasa sakit yang ditimbulkan dari pemakaian melalui injeksi, seperti pada sediaan injeksi sefalosporin.



Gambar 3.1. Diagram kerangka konseptual.

## **BAB IV**

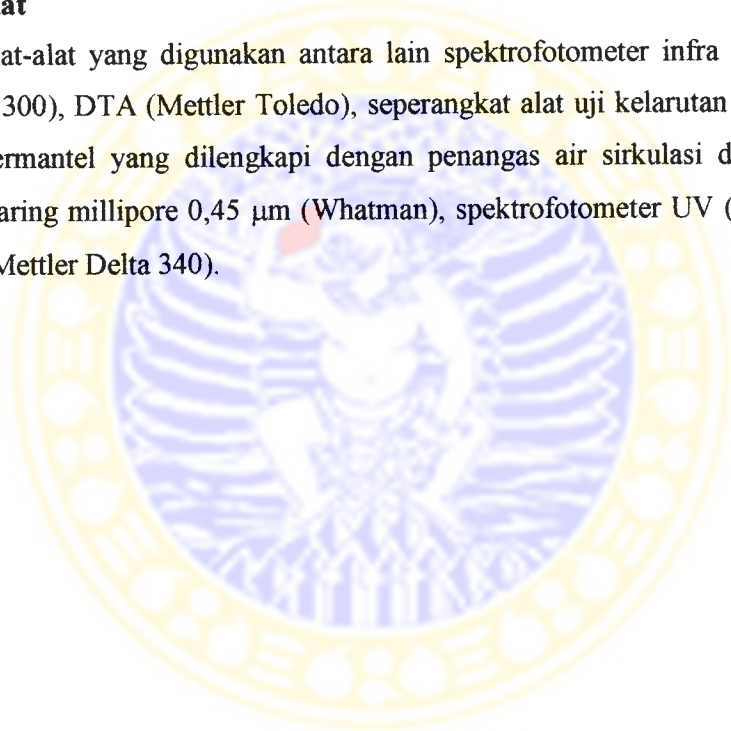
### **BAHAN, ALAT, DAN METODOLOGI PENELITIAN**

#### **4.1. Bahan**

Dalam penelitian ini bahan-bahan yang digunakan adalah ketoprofen *pharmaceutical grade* (Allpharma), N-metilglukamin *pharmaceutical grade* (Fluka), air suling (Brataco), etanol 96 % *pro analysis* (Riedel-de Haën),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  *pharmaceutical grade* (Analar), dan  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  *pharmaceutical grade* (Analar).

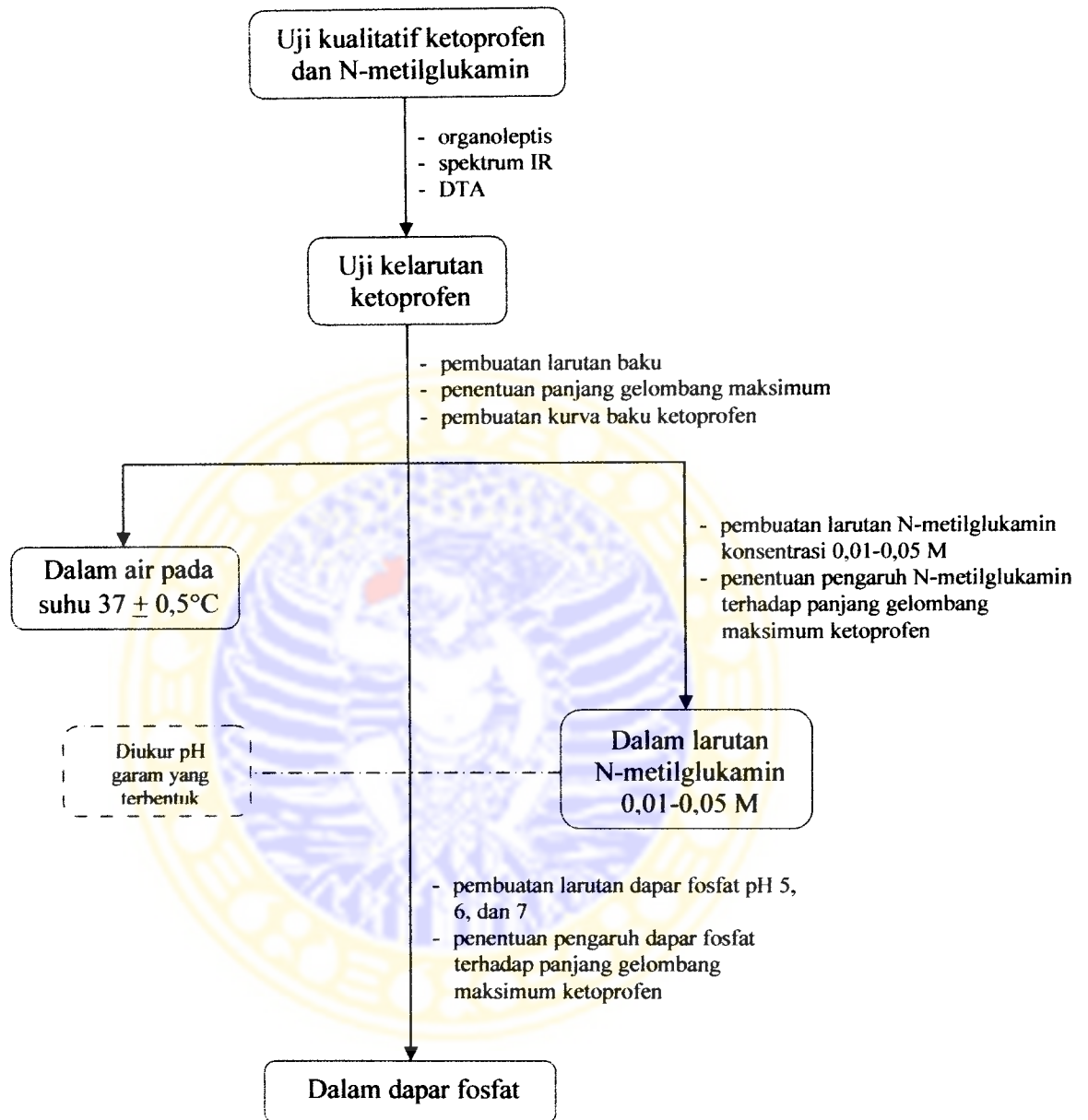
#### **4.2. Alat**

Alat-alat yang digunakan antara lain spektrofotometer infra merah (Jasco FT-IR-5300), DTA (Mettler Toledo), seperangkat alat uji kelarutan dengan gelas piala bermantel yang dilengkapi dengan penangas air sirkulasi dan termostat, kertas saring millipore 0,45  $\mu\text{m}$  (Whatman), spektrofotometer UV (Cary 50), pH meter (Mettler Delta 340).



### 4.3. Metode Penelitian

#### 4.3.1. Kerangka kerja



Gambar 4.1. Kerangka kerja.

#### 4.3.2. Pemeriksaan bahan penelitian

Pemeriksaan ini dilakukan untuk menentukan identifikasi kualitatif bahwa bahan yang digunakan sesuai dengan persyaratan.

##### 4.3.2.1. Ketoprofen

###### 1. Organoleptis

Pemeriksaan organoleptis menunjukkan serbuk ketoprofen merupakan serbuk hablur putih atau hampir putih; tidak atau hampir tidak berbau (Farmakope Indonesia, 1995).

###### 2. Spektrofotometer Infra merah

Penentuan spektrum infra merah ketoprofen dilakukan dengan metode cakram KBr, yaitu dengan menimbang  $\pm 5$  mg ketoprofen dan  $\pm 95$  mg KBr, digerus dalam mortir agat sampai halus dan rata, kemudian dimasukkan ke dalam pengering hampa udara, lalu dicetak dengan penekan hidrolik sampai diperoleh cakram yang transparan. Hasil spektrum infra merah dibandingkan dengan spektrum infra merah pembanding (British Pharmacopeia, 2002).

###### 3. DTA

Pemeriksaan titik lebur ketoprofen dilakukan menggunakan DTA, yaitu dengan menimbang  $\pm 5$  mg ketoprofen yang dimasukkan dalam krus aluminium atau *crimper* kemudian ditekan. Krus aluminium dimasukkan dalam tungku pemanas dan digunakan  $\text{Al}_2\text{O}_3$  sebagai pembanding; kemudian dipanaskan dengan kecepatan  $5^\circ\text{C}/\text{menit}$  dan pengamatan dilakukan pada  $50\text{-}200^\circ\text{C}$ . Pemeriksaan ini dimaksudkan untuk membandingkan titik lebur ketoprofen dengan pustaka, yaitu  $93\text{-}96^\circ\text{C}$  (Farmakope Indonesia, 1995).

##### 4.3.2.2. N-metilglukamin

###### 1. Organoleptis

Pemeriksaan organoleptis menunjukkan serbuk N-metilglukamin merupakan serbuk kristalin berwarna putih sampai kuning pucat; tidak berbau (Farmakope Indonesia, 1995).

## 2. Spektrofotometer Infra merah

Penentuan spektrum infra merah N-metilglukamin dilakukan dengan metode cakram KBr, yaitu dengan menimbang  $\pm 5$  mg N-metilglukamin dan  $\pm 95$  mg KBr, digerus dalam mortir agat sampai halus dan rata, kemudian dimasukkan ke dalam pengering hampa udara, lalu dicetak dengan penekan hidrolik sampai diperoleh cakram yang transparan. Hasil spektrum infra merah dibandingkan dengan spektrum infra merah pembanding (British Pharmacopeia, 2002).

## 3. DTA

Pemeriksaan titik lebur N-metilglukamin dilakukan menggunakan DTA, yaitu dengan menimbang  $\pm 5$  mg N-metilglukamin yang dimasukkan dalam krus aluminium atau *crimper* kemudian ditekan. Krus aluminium dimasukkan dalam tungku pemanas dan digunakan  $\text{Al}_2\text{O}_3$  sebagai pembanding; kemudian dipanaskan dengan kecepatan  $5^\circ\text{C}/\text{menit}$  dan pengamatan dilakukan pada  $50\text{-}200^\circ\text{C}$ . Pemeriksaan ini dimaksudkan untuk membandingkan titik lebur N-metilglukamin dengan pustaka, yaitu  $128\text{-}132^\circ\text{C}$  (Farmakope Indonesia, 1995).

### 4.3.3. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam air

#### 4.3.3.1. Penentuan panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam air

Panjang gelombang maksimum digunakan untuk mengukur absorban ketoprofen yang terlarut. Panjang gelombang maksimum ketoprofen ditentukan dengan mengamati serapan larutan baku ketoprofen konsentrasi 4,00 dan 12,00 ppm pada panjang gelombang 230 sampai 350 nm.

#### 4.3.3.2. Pembuatan kurva baku ketoprofen dalam air

Dalam pembuatan kurva baku ketoprofen dalam air, terlebih dahulu dibuat larutan baku ketoprofen. Larutan baku ketoprofen dibuat dengan menimbang teliti 50,0 mg ketoprofen dan dilarutkan dalam 2,5 ml etanol 96% p.a., kemudian diencerkan dengan air suling dalam labu ukur sampai 100,0 ml sehingga didapatkan larutan baku induk dengan konsentrasi 500 mg/L. Dari larutan tersebut



selanjutnya diencerkan dengan air suling sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 4,00; 6,00; 8,00; 10,00; dan 12,00 mg/L.

Persamaan kurva baku diperoleh dengan cara membuat persamaan regresi dari absorpsi larutan baku dengan konsentrasinya. Kurva baku digunakan untuk menghitung konsentrasi ketoprofen yang terlarut, yaitu dengan memasukkan harga serapan yang diperoleh dari pengamatan kelarutan ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin (0,00 M; 0,01 M; 0,02 M; 0,03 M; 0,04 M; 0,05 M) pada persamaan kurva baku.

#### 4.3.3.3. Penentuan waktu kelarutan jenuh ketoprofen dalam air pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Penentuan waktu jenuh ketoprofen dalam air digunakan untuk menentukan waktu yang diperlukan untuk mencapai keadaan jenuh. Penentuan waktu jenuh dalam air dilakukan dengan memasukkan ketoprofen berlebih ke dalam gelas piala bermantel yang berisi 25 ml air suling pada suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , dan diaduk secara konstan dengan pengaduk magnetik sampai diperoleh larutan jenuh ketoprofen dalam sistem tersebut. Keadaan jenuh tampak dari jumlah ketoprofen yang terlarut telah konstan. Pengamatan dilakukan tiap selang waktu 30 menit dengan spektrofotometer UV. Kelarutan zat yang telah jenuh dapat diketahui dari absorban sampel yang telah konstan.

#### 4.3.4. Penentuan kelarutan ketoprofen pada berbagai konsentrasi larutan N-metilglukamin

##### 4.3.4.1. Penentuan pengaruh N-metilglukamin terhadap panjang gelombang maksimum ketoprofen

Penentuan pengaruh N-metilglukamin terhadap panjang gelombang maksimum ketoprofen diperlukan untuk mengetahui panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin. Hasil pemeriksaan tidak menunjukkan pergeseran panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin, maka pengukuran konsentrasi ketoprofen yang terlarut ditentukan dengan kurva baku ketoprofen dalam air.

#### 4.3.4.2. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin konsentrasi 0,01-0,05 M pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Untuk menentukan kelarutan ketoprofen dalam berbagai konsentrasi N-metilglukamin, pertama kali disiapkan larutan N-metilglukamin. Penimbangan N-metilglukamin pada berbagai konsentrasi dapat ditunjukkan pada tabel IV.1.

Tabel IV.1. Penimbangan N-metilglukamin pada berbagai konsentrasi

Konsentrasi (M)	Penimbangan (mg/10 ml)
0,00	0,0
0,01	19,52
0,02	39,04
0,03	59,6
0,04	78,12
0,05	97,64

Pada penentuan kelarutan ketoprofen ditimbang ketoprofen berlebih, yang dimasukkan dalam gelas piala bermantel yang berisi 10 ml larutan N-metilglukamin pada suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Kemudian dilakukan pengadukan dengan pengaduk magnetik selama waktu tertentu sesuai dengan hasil penelitian 4.3.3.3. Setelah itu larutan didiamkan selama 10 menit dan selanjutnya disaring dengan kertas saring milipore  $0,45 \mu\text{m}$  (saringan pertama dibuang). Analit diamati serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum.

#### 4.3.4.3. Pengukuran pH larutan N-metilglukamin dan pH larutan garam ketoprofen – N-metilglukamin

Pada setiap penelitian kelarutan ketoprofen pada berbagai konsentrasi larutan N-metilglukamin, perubahan pH yang terjadi diukur dengan pH meter. Hal ini dilakukan untuk mengetahui pH pembentukan garam ketoprofen dan N-metilglukamin. Kemudian dibuat dapar fosfat dengan pH sesuai dengan pH garam tersebut untuk menentukan kelarutan ketoprofen.

#### 4.3.5. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam berbagai pH larutan dapar fosfat

Untuk menentukan kelarutan ketoprofen dalam berbagai pH, pertama kali dibuat larutan dapar fosfat pada pH 5, 6, dan 7. Komposisi larutan dapar yang dibuat sesuai dengan tabel IV.2.

Tabel IV.2. Komposisi dapar fosfat pH 5, 6, dan 7 (Ruzin, 1999)

pH	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 0,2 M	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 0,2 M
5,0	98,0 ml	2,0 ml
6,0	87,7 ml	12,3 ml
7,0	39 ml	61 ml

##### 4.3.5.1. Penentuan pengaruh larutan dapar fosfat pada berbagai pH terhadap panjang gelombang maksimum ketoprofen

Penentuan pengaruh larutan dapar fosfat pada berbagai pH terhadap panjang gelombang maksimum ketoprofen diperlukan untuk mengetahui panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam larutan dapar fosfat. Hasil pemeriksaan tidak menunjukkan pergeseran panjang gelombang maksimum ketoprofen, maka pengukuran konsentrasi ketoprofen yang terlarut ditentukan dengan kurva baku ketoprofen dalam air.

##### 4.3.5.2. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam larutan dapar fosfat pH 5, 6, dan 7 pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Penentuan kelarutan ketoprofen dalam dapar fosfat pH 5, 6, dan 7 dilakukan untuk mengetahui pengaruh peningkatan pH terhadap kelarutan ketoprofen. Penentuan kelarutan ketoprofen dilakukan dengan menimbang sejumlah tertentu ketoprofen berlebih, dimasukkan ke dalam gelas piala bermantel yang berisi larutan dapar fosfat pH 5, 6, dan 7, pada suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Pengadukan dilakukan dengan pengaduk magnetik sampai terjadi larutan jenuh, yang ditandai dengan absorpsi sampel yang telah konstan. Larutan didiamkan selama 10 menit untuk mengendapkan kelebihan ketoprofen, lalu disaring dengan kertas saring

milipore 0,45  $\mu\text{m}$ . Analit ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum.

#### 4.3.5.3. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam larutan dapar fosfat pH 6 suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Kelarutan ketoprofen ditentukan dalam larutan dapar fosfat pH 6 0,1 M dan 0,2 M, yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh kekuatan ion komponen dapar fosfat terhadap kelarutan ketoprofen. Komposisi dapar fosfat yang digunakan ditunjukkan pada tabel IV.3. Prosedur penentuan kelarutan ketoprofen dalam larutan dapar fosfat pH 6 0,1 M dan 0,2 M sesuai dengan prosedur pada 4.3.5.2.

Tabel IV.3. Komposisi dapar fosfat pH 6

Komposisi (M)	$\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (ml)	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$ (ml)
0,1	87,7	17,4
0,2	87,7	12,3

#### 4.3.5.4. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin 0,05 M pada dapar fosfat pH 7 pada suhu $37^\circ\text{C}$

Kelarutan ketoprofen ditentukan dalam larutan N-metilglukamin 0,05 M pada pH 7, yang bertujuan untuk memeriksa bagaimana pengaruh N-metilglukamin dan pH terhadap kelarutan ketoprofen. Prosedur penentuan kelarutan ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin pada dapar fosfat pH 7 sesuai dengan prosedur pada 4.3.5.2.

## BAB V

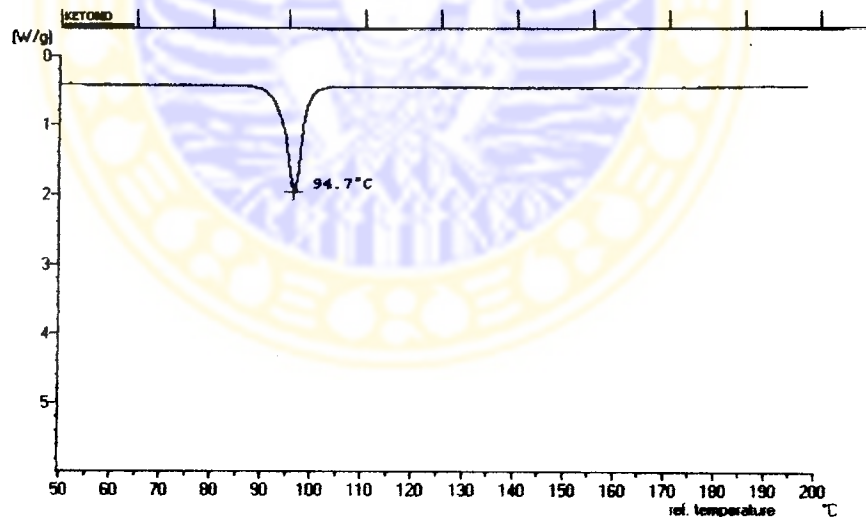
### HASIL PENELITIAN

#### 5.1. Pemeriksaan Bahan Penelitian

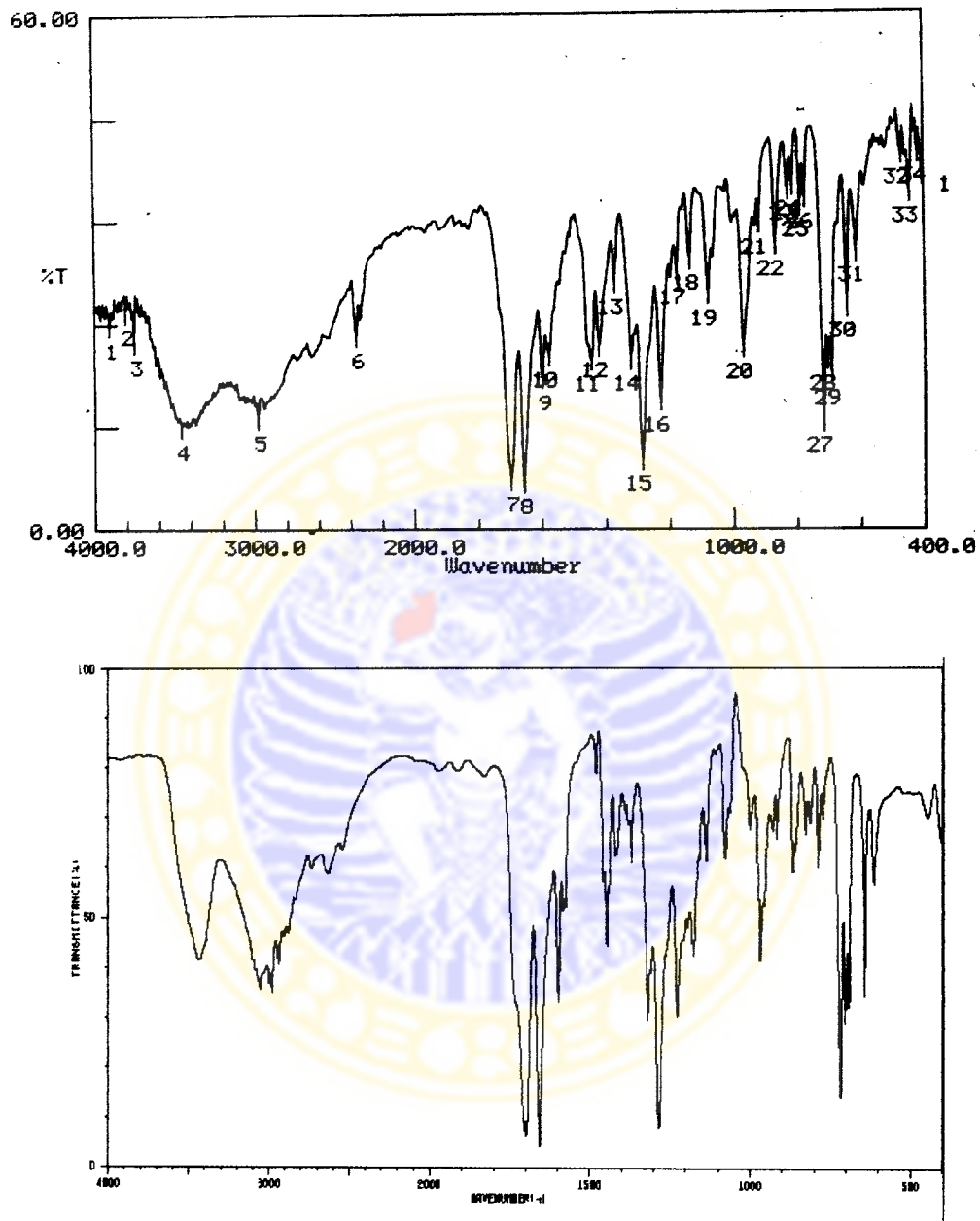
Penentuan kualitatif bahan baku dimaksudkan untuk mengetahui apakah bahan baku yang digunakan sesuai dengan persyaratan pustaka.

##### 5.1.1. Ketoprofen

Pemeriksaan organoleptis ketoprofen yang digunakan menunjukkan serbuk berwarna putih dan tidak berbau. Pada pemeriksaan ketoprofen dengan analisis termal DTA menunjukkan titik lebur pada  $94,7^{\circ}\text{C}$  (Gambar 5.1), sesuai dengan rentang titik lebur ketoprofen pada Farmakope Indonesia, yaitu  $93-96^{\circ}\text{C}$ . Penentuan uji kualitatif ketoprofen bahan baku dengan spektrum infra merah (gambar 5.2 (a)) identik dengan spektrum infra merah dari data pustaka (gambar 5.2 (b)) ([www.aist.go.jp](http://www.aist.go.jp)). Hasil pemeriksaan tersebut menunjukkan bahwa ketoprofen yang digunakan memenuhi persyaratan.



Gambar 5.1. Termogram DTA ketoprofen



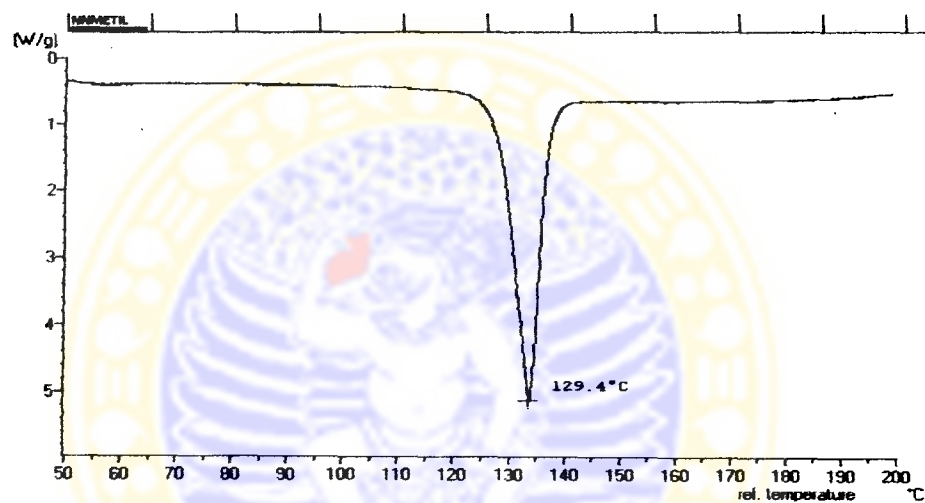
Gambar 5.2. Spektrum infra merah ketoprofen (a) bahan baku (b) pustaka ([www.aist.go.jp](http://www.aist.go.jp))

Tabel V.1. Identifikasi gugus-gugus spesifik ketoprofen dengan spektrofotometer infra merah

Gugus	Pengamatan ( $\text{cm}^{-1}$ )	Pustaka ( $\text{cm}^{-1}$ )
Karboksilat $\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ -\text{C}- \end{array}$	1697,51	1698
Keton $\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{R}-\text{C}-\text{R} \end{array}$	1655,07	1656
Karboksilat uluran O-H	3458,68	3432
Karboksilat tekukan O-H	1444,81 – 1319,43	1447 – 1320
Karboksilat C-O	1319,43 – 1284,71	1320 - 1285

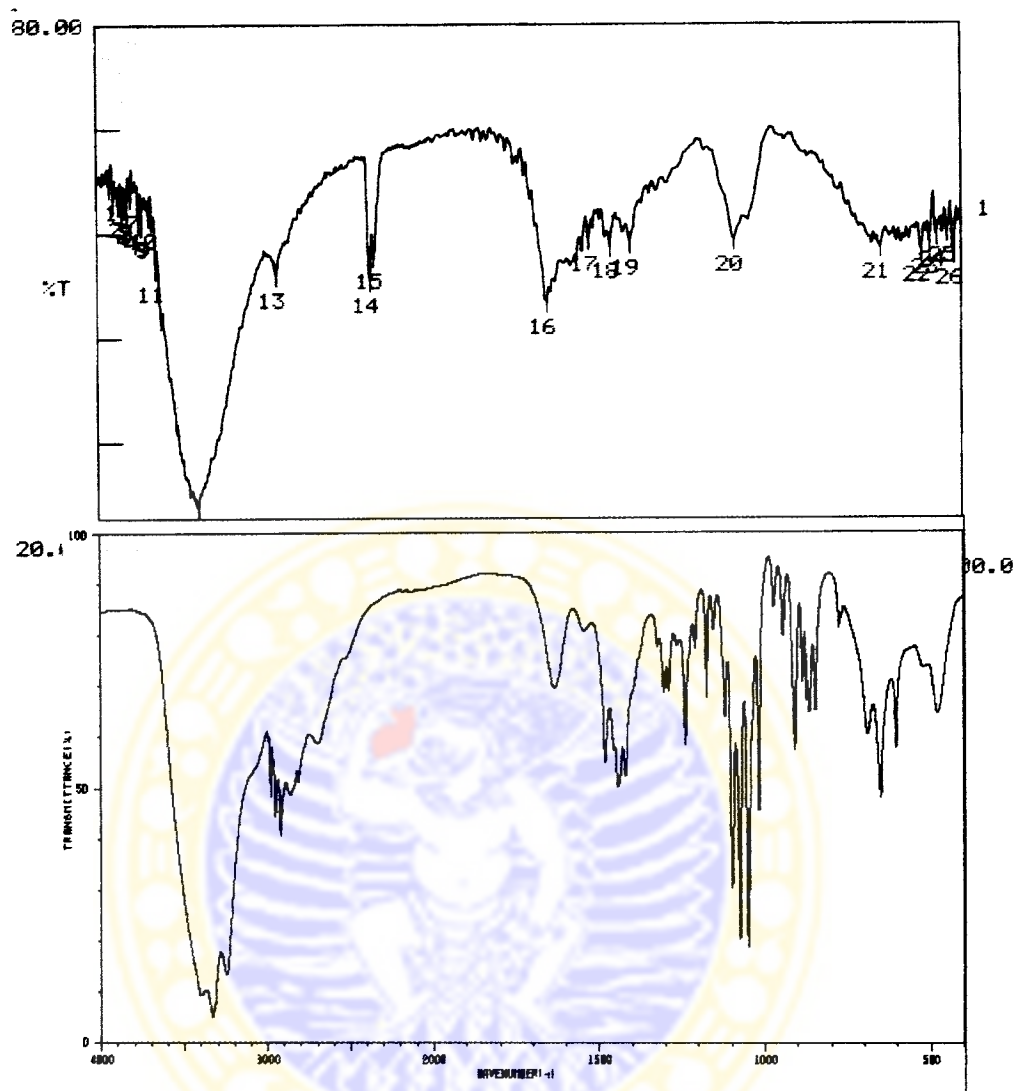
### 5.1.2. N-metilglukamin

Pemeriksaan organoleptis N-metilglukamin yang digunakan menunjukkan serbuk berwarna putih dan tidak berbau. Pada pemeriksaan N-metilglukamin dengan analisis termal DTA menunjukkan titik lebur pada 129,4°C (Gambar 5.3), sesuai dengan rentang titik lebur ketoprofen pada Farmakope Indonesia, yaitu 128-132°C. Penentuan uji kualitatif N-metilglukamin bahan baku dengan spektrum infra merah (gambar 5.4 (a)) identik dengan spektrum infra merah dari data pustaka (gambar 5.4 (b)). Hasil pemeriksaan tersebut menunjukkan bahwa N-metilglukamin yang digunakan memenuhi persyaratan.



Gambar 5.3. Termogram DTA N-metilglukamin





Gambar 5.4. Spektrum infra merah N-metilglukamin (a) bahan baku (b) pustaka (www.aist.go.jp)

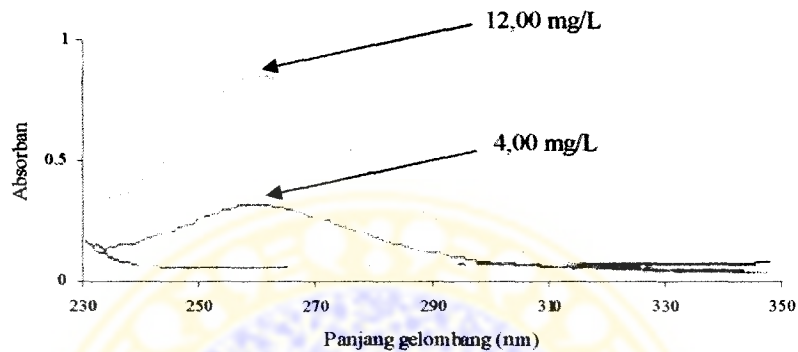
Tabel V.2. Identifikasi gugus-gugus spesifik N-metilglukamin dengan spektrofotometer infra merah

Gugus	Pengamatan ( $\text{cm}^{-1}$ )	Pustaka ( $\text{cm}^{-1}$ )
N-H uluran	3395,02	3331
C-N uluran	1396,59 – 1084,09	1240 -1051

## 5.2. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam air

### 5.2.1. Penentuan panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam air

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan mengukur absorban larutan baku ketoprofen konsentrasi 4,00 dan 12,00 mg/L pada 230-350 nm. Hasil pengamatan penentuan panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam air adalah sebagai berikut :



Gambar 5.5. Penentuan panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam air.

Pengamatan absorban ketoprofen konsentrasi 4,00 dan 12,00 mg/L pada penentuan panjang gelombang maksimum ketoprofen, adalah sebagai berikut:

Tabel V.3. Hasil pengamatan absorban ketoprofen pada panjang gelombang maksimum

Konsentrasi (mg/L)	$\lambda_{\max}$ (nm)	Absorban
4,00	259,94	0,2734
12,00	259,94	0,7987

Pengamatan panjang gelombang maksimum larutan ketoprofen konsentrasi 4,00 dan 12,00 mg/L menunjukkan panjang gelombang maksimum ketoprofen adalah 260 nm.

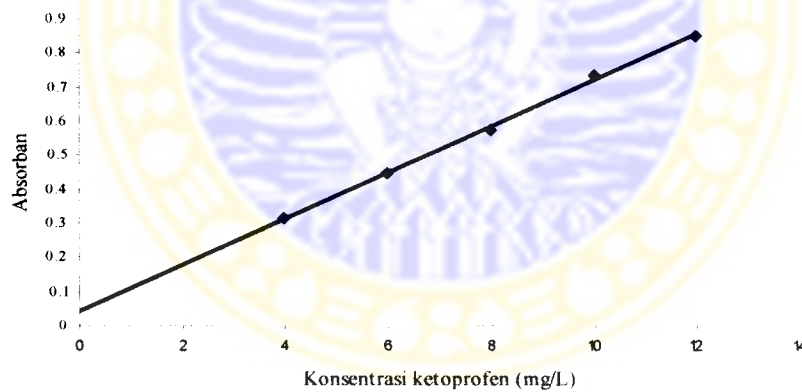
### 5.2.2. Pembuatan kurva baku ketoprofen dalam air

Hasil pengukuran absorban larutan baku ketoprofen konsentrasi 4,00 sampai 12,00 mg/L pada panjang gelombang maksimum ketoprofen 260 nm, adalah sebagai berikut:

Tabel V.4. Hasil pengukuran absorban larutan baku ketoprofen

Konsentrasi ketoprofen (mg/L)	Absorban
4,00	0,3176
6,00	0,4462
8,00	0,5734
10,00	0,7288
12,00	0,8472

Persamaan regresi antara absorban dengan konsentrasi ketoprofen  $y = 0,0671x + 0,0459$  ( $r = 0,9986$ ). Kurva hubungan antara rata-rata absorban dengan konsentrasi ketoprofen dapat ditunjukkan pada gambar 5.6.



Gambar 5.6. Kurva baku ketoprofen antara absorban dengan konsentrasi ketoprofen (mg/L).

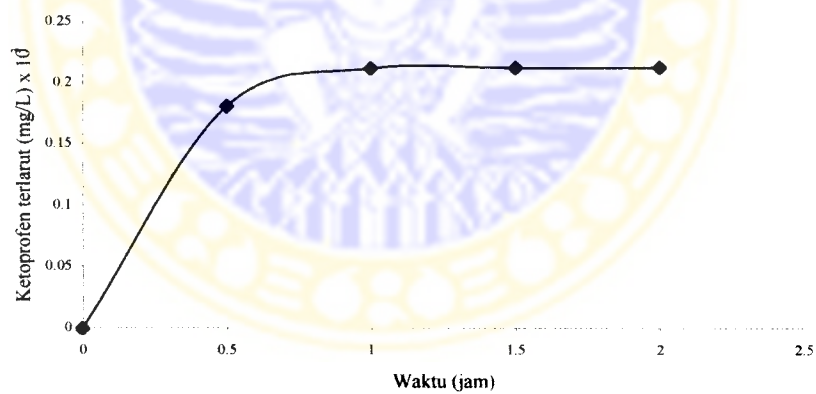
### 5.2.3. Penentuan waktu kelarutan jenuh ketoprofen dalam air pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Waktu kelarutan jenuh ketoprofen dalam air suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  ditentukan dengan pengambilan sampel setiap 30 menit. Hasil penentuan waktu jenuh ketoprofen dalam air ditunjukkan pada tabel V.5.

Tabel V.5. Hasil kelarutan jenuh ketoprofen dalam air suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Waktu (jam)	Kelarutan ketoprofen (mg/L) x 10 <sup>3</sup>				
	1	2	3	Rata-rata	% KV
0	0	0	0	0	0,00
0,5	0,18	0,18	0,18	0,18	0,00
1,0	0,21	0,21	0,21	0,21	0,00
1,5	0,21	0,21	0,21	0,21	0,00
2,0	0,21	0,21	0,21	0,21	0,00

Dari data pada tabel V.5 dibuat grafik antara kelarutan ketoprofen (mg/L) dengan waktu pengambilan sampel (jam), seperti pada gambar 5.7.



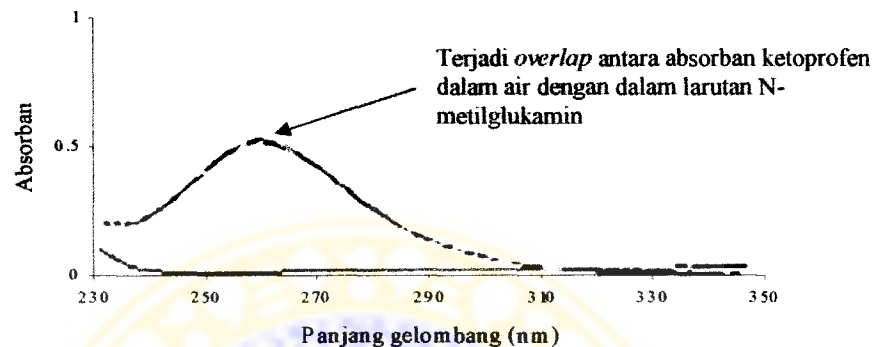
Gambar 5.7. Kurva waktu kelarutan jenuh ketoprofen dalam air suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Gambar di atas menunjukkan bahwa waktu yang dibutuhkan untuk mencapai kelarutan jenuh ketoprofen adalah 1 jam, sehingga untuk memastikan sistem benar-benar jenuh, dilakukan pengadukan selama 3 jam.

### 5.3. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam berbagai konsentrasi larutan N-metilglukamin

#### 5.3.1. Penentuan pengaruh N-metilglukamin terhadap panjang gelombang maksimum ketoprofen

Hasil pengamatan penentuan pengaruh N-metilglukamin terhadap panjang gelombang maksimum ketoprofen ditunjukkan pada gambar 5.8.



Gambar 5.8. Pengaruh N-metilglukamin terhadap panjang gelombang maksimum ketoprofen

Hasil pengamatan absorbansi larutan ketoprofen 8 mg/L dalam air dan ketoprofen 8 mg/L dalam larutan N-metilglukamin 8 mg/L dapat dilihat pada tabel V.6 :

Tabel V.6. Hasil pengamatan panjang gelombang maksimum dan absorbansi ketoprofen dalam air suling dan larutan N-metilglukamin

Pelarut	$\lambda_{\max}$ (nm)	Absorbansi
Air suling	259,94	0,5355
N-metilglukamin 8 mg/L	259,00	0,5235

Gambar 5.8 menunjukkan bahwa panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam air berhimpit dengan panjang gelombang maksimum larutan campuran ketoprofen dan N-metilglukamin; dan data pada tabel V.6 menunjukkan perbedaan panjang gelombang maksimum ketoprofen yang tidak lebih dari 2 nm (persyaratan Farmakope Indonesia IV). Dengan demikian N-metilglukamin tidak mempengaruhi panjang gelombang maksimum ketoprofen.

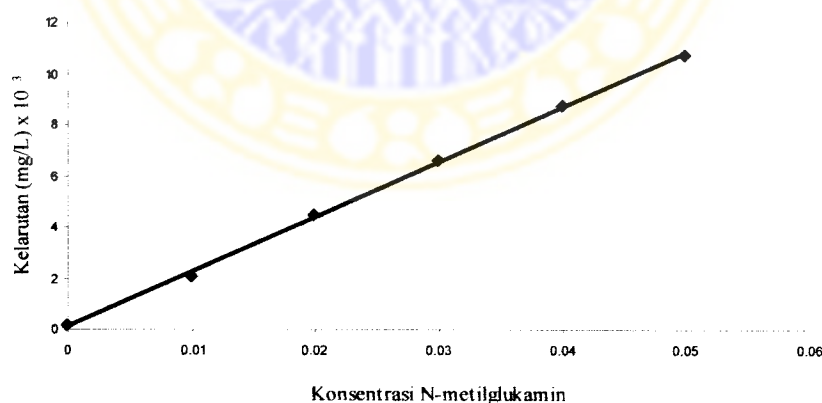
### 5.3.2. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin konsentrasi 0,01-0,05 M pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Kelarutan ketoprofen ditentukan dengan pengadukan ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin selama 3 jam. Kelarutan ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin konsentrasi 0,01-0,05 M pada suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  ditunjukkan dalam tabel V.7.:

Tabel V.7. Hasil kelarutan ketoprofen (mg/L) dalam berbagai konsentrasi larutan N-metilglukamin pada suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Konsentrasi N-metil. (M)	Kelarutan ketoprofen (mg/L) $\times 10^3$				
	1	2	3	Rata-rata	% KV
0,00	0,21	0,21	0,21	0,21	0,00
0,01	2,10	2,10	2,10	2,10	0,00
0,02	4,53	4,50	4,50	4,51	0,38
0,03	6,57	6,57	6,67	6,60	0,87
0,04	8,67	8,80	8,67	8,71	0,86
0,05	10,70	10,67	10,67	10,68	0,16

Kurva hubungan antara konsentrasi N-metilglukamin dengan kelarutan ketoprofen (mg/L) ditunjukkan pada gambar 5.9.



Gambar 5.9. Kurva hubungan antara kelarutan ketoprofen (mg/L) dan konsentrasi N-metilglukamin (M)

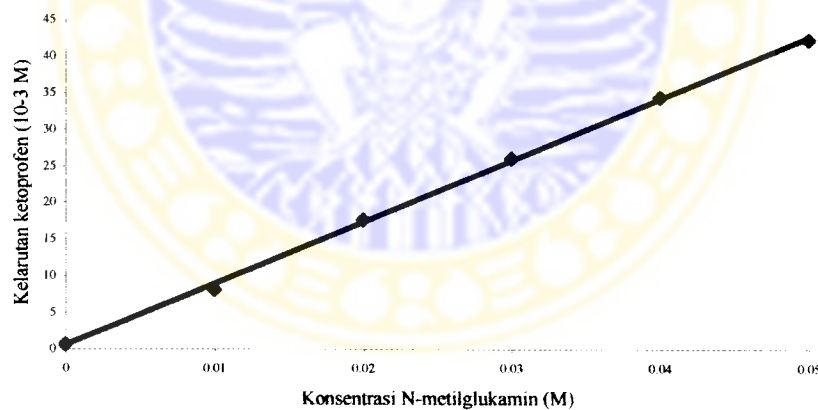
$$\text{Persamaan regresi linier } y = 2,137.10^5 x + 107 \text{ (} r = 0,9994 \text{)}$$

Kelarutan jenuh ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin juga dapat dinyatakan dalam perbandingan molaritas N-metilglukamin dalam larutan dengan molaritas ketoprofen terlarut untuk menentukan kapasitas N-metilglukamin dalam melarutkan terhadap ketoprofen.

Tabel V.8. Hasil kelarutan ketoprofen (M) dalam berbagai konsentrasi larutan N-metilglukamin pada suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Konsentrasi N-metil. (M)	Kelarutan ketoprofen (M)				
	1	2	3	Rata-rata	% KV
0,00	0,83	0,83	0,83	0,83	0,00
0,01	8,26	8,26	8,26	8,26	0,00
0,02	17,81	17,70	17,70	17,74	0,36
0,03	25,84	25,84	26,23	25,97	0,87
0,04	34,09	34,60	34,09	34,26	0,86
0,05	42,08	41,96	41,96	42,00	0,16

Kurva hubungan antara konsentrasi N-metilglukamin dengan kelarutan ketoprofen (M) ditunjukkan pada gambar 5.10.



Gambar 5.10. Kurva hubungan antara kelarutan ketoprofen (M) dan konsentrasi N-metilglukamin (M)  
Persamaan regresi linier  $y = 0,8408x + 4,28 \cdot 10^{-4}$  ( $r = 0,9993$ )

Kapasitas N-metilglukamin dalam melarutkan ketoprofen berdasarkan persamaan regresi linier di atas adalah = 0,84 (slope). Dengan demikian, 1 M N-metilglukamin dapat melarutkan 0,84 M ketoprofen.

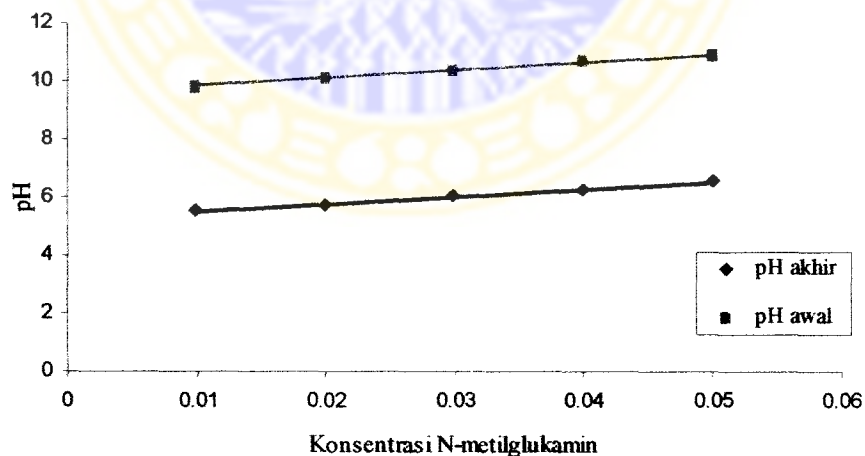
### 5.3.3. Pengukuran pH larutan N-metilglukamin dan pH larutan garam ketoprofen – N-metilglukamin

Tabel V.9 menunjukkan data hasil pengukuran pH larutan N-metilglukamin sebelum penambahan ketoprofen (pH basa) dan setelah penambahan ketoprofen (pH garam).

Tabel V.9. Hasil pengukuran pH larutan N-metilglukamin (pH basa) dan pH larutan ketoprofen-N-metilglukamin (pH garam)

Konsentrasi N-metilglukamin (M)	pH basa	PH garam				
		1	2	3	Rata-rata	% KV
0,01	9,83	5,54	5,52	5,49	5,52	0,46
0,02	10,15	5,78	5,75	5,74	5,76	0,36
0,03	10,41	6,06	6,07	6,05	6,06	0,17
0,04	10,70	6,25	6,22	6,21	6,23	0,33
0,05	10,89	6,56	6,58	6,55	6,56	0,23

Pada tabel V.9 dapat diketahui bahwa pH larutan basa meningkat dengan meningkatnya konsentrasi N-metilglukamin yang ditambahkan dalam larutan. Sedangkan setelah terbentuk garam pH larutan mengalami penurunan. Data pada tabel V.9 dapat dibuat grafik sebagai berikut:



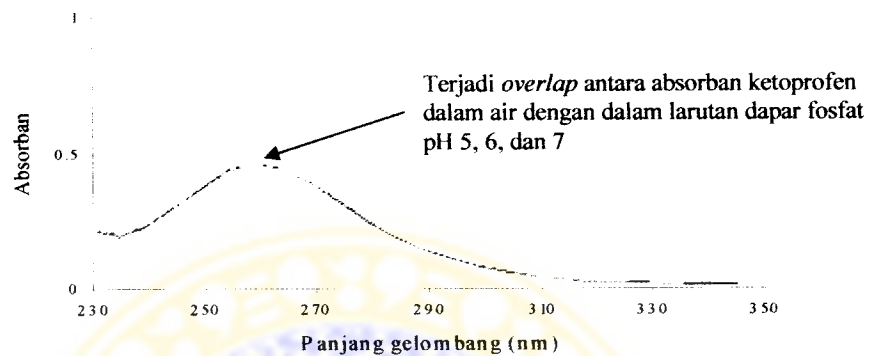
Gambar 5.11. Kurva pH larutan N-metilglukamin dan pH larutan garam ketoprofen-N-metilglukamin



#### 5.4. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam berbagai pH larutan dapar fosfat

##### 5.4.1. Penentuan pengaruh larutan dapar fosfat pada berbagai pH terhadap panjang gelombang maksimum ketoprofen

Hasil pengamatan pengaruh dapar fosfat terhadap panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam larutan dapar fosfat ditunjukkan pada gambar 5.12 :



Gambar 5.12. Pengaruh dapar fosfat terhadap panjang gelombang maksimum ketoprofen

Hasil pengamatan absorbansi larutan ketoprofen 5 mg/L dalam air dan dalam larutan dapar fosfat pH 5, 6, dan 7 dapat dilihat pada tabel V.10:

Tabel V.10. Hasil pengamatan panjang gelombang maksimum dan absorbansi ketoprofen dalam air suling dan larutan dapar fosfat

Pelarut	$\lambda_{\max}$ (nm)	Absorbansi
Air suling	260,04	0,3775
Dapar fosfat pH 5,00	260,04	0,3786
Dapar fosfat pH 6,00	260,04	0,3788
Dapar fosfat pH 7,00	260,04	0,3723

Gambar 5.12 menunjukkan bahwa panjang gelombang maksimum ketoprofen berhimpit dengan panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam larutan dapar fosfat pH 5, 6, dan 7; dan tabel V.10 menunjukkan tidak terdapat perbedaan panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam pelarut-pelarut tersebut. Dengan demikian dapar fosfat tidak mempengaruhi panjang gelombang maksimum ketoprofen.

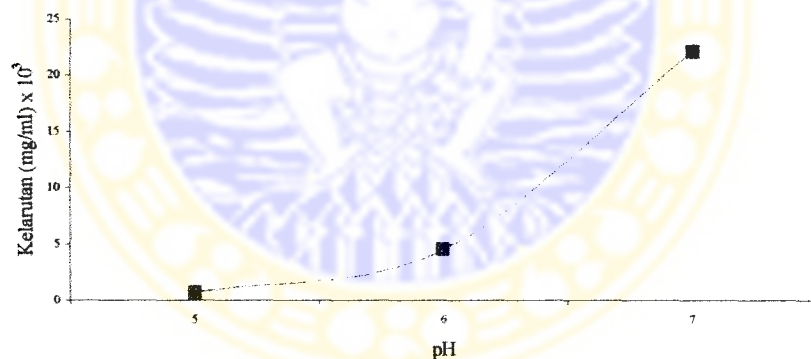
#### 5.4.2. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam larutan dapar fosfat pH 5, 6, 7 pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Kelarutan ketoprofen ditentukan dengan pengadukan ketoprofen dalam larutan dapar fosfat selama 3 jam. Data kelarutan ketoprofen dalam dapar fosfat-fosfat pH 5, 6, dan 7 adalah sebagai berikut:

Tabel V.11. Hasil kelarutan ketoprofen dalam dapar fosfat pada pH 5, 6, dan 7 pada suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

pH	Kelarutan ketoprofen (mg/L) $\times 10^3$				
	1	2	3	Rata-rata	% KV
5,00	0,71	0,71	0,71	0,71	0,00
6,00	4,52	4,48	4,48	4,49	0,51
7,00	22,19	21,77	22,19	22,05	1,10

Hubungan antara kelarutan ketoprofen (mg/L) dan pH digambarkan sebagai berikut:



Gambar 5.13. Kurva hubungan antara kelarutan ketoprofen dengan pH

#### 5.4.3. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam larutan dapar fosfat pH 6 pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Tabel V.12 menunjukkan kelarutan ketoprofen dalam dapar fosfat pH 6 0,1 M dan 0,2 M yang ditentukan dengan pengadukan ketoprofen dalam larutan tersebut selama 3 jam:

Tabel V.12. Kelarutan ketoprofen dalam dapar fosfat pH 6 pada suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Komposisi dapar (M)	Kelarutan ketoprofen (mg/L) x $10^3$				
	1	2	3	Rata-rata	% KV
0,1	2,40	2,36	2,36	2,37	0,97
0,2	4,52	4,48	4,48	4,49	0,51

Berdasarkan rumus kekuatan ion dari Lewis, maka kekuatan ion dapar fosfat pH 6 komposisi 0,1 M adalah 0,4; sedangkan kekuatan ion dapar fosfat pH 6 komposisi 0,2 M adalah 0,8.

Data pada tabel V.12 menunjukkan bahwa kelarutan ketoprofen dalam larutan dapar fosfat 0,2 M lebih besar daripada dalam 0,1 M. Dengan demikian kelarutan ketoprofen dipengaruhi oleh kekuatan ion komponen dapar fosfat.

#### 5.4.4. Penentuan kelarutan ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin 0,05 M pada dapar fosfat pH 7 pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Kelarutan ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin yang dilarutkan dalam dapar pH 7 adalah sebagai berikut ditunjukkan dalam tabel V.13:

Tabel V.13. Kelarutan ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin 0,05 M pada dapar fosfat pH 7

Replikasi	Kelarutan ketoprofen (mg/L) x $10^3$
1	30,00
2	29,50
3	30,00
Rata-rata	29,83
% KV	0,97

Dari hasil penelitian kelarutan ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin 0,05 M, larutan dapar fosfat pH 7, dan dalam larutan N-metilglukamin 0,05 M pada dapar fosfat, dibuat tabel untuk membandingkan hasil-hasil tersebut:

Tabel V.14. Perbandingan kelarutan ketoprofen dalam 3 macam larutan

Replikasi	Kelarutan ketoprofen (mg/L) x 10 <sup>3</sup>		
	Larutan N-MG 0,05 M	Larutan dapar fosfat pH 7	Larutan N-MG 0,05 M dalam dapar fosfat pH 7
1	10,70	22,19	30,00
2	10,67	21,77	29,50
3	10,67	22,19	30,00
Rata-rata	10,68	22,05	29,83
% KV	0,16	1,09	0,97

Data pada tabel V.14 menunjukkan bahwa kelarutan ketoprofen pada larutan N-metilglukamin 0,05 M dalam pH 7 merupakan hasil kumulatif kelarutan ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin 0,05 M dan dalam larutan dapar fosfat pH 7.

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini dilakukan pengujian pengaruh basa amin organik N-metilglukamin terhadap kelarutan ketoprofen, melalui penentuan kelarutan ketoprofen dalam air, dalam berbagai konsentrasi larutan N-metilglukamin, dan dalam berbagai pH larutan dapar fosfat, pada suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

Identifikasi ketoprofen dan N-metilglukamin dilakukan dengan pemeriksaan kualitatif secara organoleptis, penentuan spektrum infra merah, dan penentuan titik lebur menggunakan DTA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketoprofen dan N-metilglukamin yang digunakan memenuhi persyaratan pustaka (Farmakope Indonesia, 1995; British Pharmacopeia, 2002).

Kelarutan ketoprofen ditentukan dengan mengukur absorban ketoprofen pada panjang gelombang maksimumnya, yaitu 260 nm. Larutan baku dengan konsentrasi 4,00 sampai 12,00 mg/L diukur absorbannya pada panjang gelombang 260 nm, kemudian dibuat persamaan kurva baku ketoprofen dalam air, yaitu  $y = 0,0671x + 0,0459$ , dengan  $r = 0,9986$  (gambar 5.6).

Sebelum dilakukan penentuan kelarutan jenuh ketoprofen dalam berbagai konsentrasi N-metilglukamin, ditentukan waktu kelarutan jenuh ketoprofen dalam air. Gambar 5.7 menunjukkan bahwa kelarutan jenuh ketoprofen telah dicapai pada jam ke-1; sehingga untuk memastikan sistem benar-benar jenuh, pengadukan dilakukan selama 3 jam. Hasil kelarutan jenuh ketoprofen dalam air dapat ditunjukkan pada tabel V.5, yaitu sebesar  $0,21 \cdot 10^3$  mg/L.

Penentuan pengaruh N-metilglukamin terhadap kelarutan ketoprofen dilakukan dengan menentukan kelarutan ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin konsentrasi 0,01-0,05 M. Sebelumnya, dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin. Gambar 5.8 menunjukkan adanya profil yang berhimpit antara absorban larutan ketoprofen dalam air dengan absorban ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin. Dengan demikian, kelarutan ketoprofen dapat ditentukan menggunakan kurva baku ketoprofen dalam air.

Hasil penentuan pengaruh N-metilglukamin terhadap kelarutan ketoprofen dapat ditunjukkan pada tabel V.7. Dari data tersebut dapat dibuat kurva hubungan antara kelarutan ketoprofen dengan konsentrasi N-metilglukamin (gambar 5.9), dan dapat ditentukan persamaan regresi  $y = 2,137.10^5 x + 107$ , dengan harga  $r = 0,9994$ . Gambar 5.9 menunjukkan adanya hubungan yang linier antara peningkatan kelarutan ketoprofen dengan peningkatan konsentrasi N-metilglukamin.

Kelarutan ketoprofen semakin meningkat dalam larutan N-metilglukamin konsentrasi 0,01-0,05 M, yaitu sebesar  $2,10.10^3$ - $10,68.10^3$  mg/L. Data tersebut menunjukkan bahwa kelarutan ketoprofen meningkat 10 sampai 50 kali dalam larutan N-metilglukamin konsentrasi 0,01-0,05 M dibandingkan dengan kelarutan ketoprofen dalam air.

Peningkatan kelarutan ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin disebabkan karena pembentukan garam akibat reaksi *counter ion* antara gugus karboksil pada ketoprofen dengan gugus amin pada N-metilglukamin. Jika konsentrasi N-metilglukamin dalam larutan semakin tinggi, maka semakin banyak gugus amin yang akan mengikat gugus karboksil dari ketoprofen, sehingga semakin banyak ketoprofen yang terlarut ([www.boehringer-ingelheim.com](http://www.boehringer-ingelheim.com); Agharkar *et al.*, 1976).

Persamaan regresi  $y = 2,137.10^5 x + 107$  dapat digunakan untuk memperkirakan jumlah N-metilglukamin yang ditambahkan untuk membuat sediaan ketoprofen. Untuk sediaan injeksi ketoprofen yang mempunyai kekuatan 50 mg/ml, diperlukan N-metilglukamin sebesar 0,23 M atau sama dengan 44,90 mg.

Tahap berikutnya dilakukan pengukuran pH larutan N-metilglukamin dan pH larutan garam yang terbentuk. Hasil penelitian pada tabel V.9 menunjukkan bahwa pH larutan meningkat dengan peningkatan konsentrasi N-metilglukamin yang ditambahkan, tetapi pH tersebut menurun setelah membentuk garam dengan ketoprofen. Hal ini disebabkan karena ketoprofen merupakan suatu asam lemah yang dapat menurunkan pH larutan N-metilglukamin yang bersifat basa akibat adanya reaksi penetralan.

Untuk mengetahui pengaruh peningkatan pH terhadap kelarutan ketoprofen, maka dilakukan penentuan kelarutan ketoprofen dalam dapar fosfat 0,2 M pH 5, 6, dan 7. Sebelumnya, dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam larutan dapar fosfat (gambar 5.12). Pada gambar tersebut dapat diketahui bahwa dapar fosfat tidak mempengaruhi panjang gelombang maksimum ketoprofen, sehingga pengukuran kelarutan dalam dapar fosfat ketoprofen dapat menggunakan kurva baku dalam air. Hasil percobaan pada tabel V.11 menunjukkan bahwa kelarutan ketoprofen meningkat dengan peningkatan pH.

Untuk mengetahui pengaruh kekuatan ion komponen dapar fosfat terhadap kelarutan ketoprofen, dilakukan penentuan kelarutan ketoprofen dalam dapar fosfat pH 6 dengan komposisi 0,1 M dan 0,2 M. Kekuatan ion larutan dapar tersebut berdasarkan persamaan Lewis masing-masing adalah 0,4 dan 0,8. Hasil penelitian pada tabel V.12 menunjukkan bahwa kelarutan ketoprofen lebih tinggi dalam dapar fosfat 0,2 M daripada dalam dapar fosfat 0,1 M. Dengan demikian, kelarutan ketoprofen juga dipengaruhi oleh kekuatan ion komponen dapar fosfat.

Untuk mengetahui pengaruh N-metilglukamin dan pH terhadap kelarutan ketoprofen, dilakukan penentuan kelarutan ketoprofen dalam N-metilglukamin 0,05 M yang dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7. Hasil percobaan pada tabel V.13 dibandingkan dengan kelarutan ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin 0,05 M dan dalam dapar fosfat pH 7 (tabel V.14). Data tersebut menunjukkan bahwa kelarutan ketoprofen pada larutan N-metilglukamin 0,05 M dalam dapar fosfat pH 7 adalah kumulatif dari kelarutan ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin 0,05 M dan kelarutan ketoprofen dalam dapar fosfat pH 7.

Dengan demikian, peningkatan kelarutan ketoprofen dipengaruhi oleh peningkatan konsentrasi N-metilglukamin, peningkatan pH larutan dapar fosfat, dan peningkatan kekuatan ion komponen dapar fosfat.

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan disarankan: perlu dilakukan pembentukan produk senyawa garam ketoprofen dengan N-metilglukamin, serta uji stabilitasnya, untuk pengembangan sediaan ketoprofen injeksi maupun oral.

## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1. Kesimpulan

Dari penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Penambahan N-metilglukamin dapat meningkatkan kelarutan ketoprofen, yang dibuktikan dengan peningkatan kelarutan ketoprofen 10-50 kali pada konsentrasi N-metilglukamin 0,01-0,05 M, dibandingkan dengan kelarutan ketoprofen dalam air.
2. Peningkatan kelarutan ketoprofen juga dipengaruhi oleh peningkatan pH dan kekuatan ion komponen larutan dapar fosfat. Hal ini dibuktikan dengan meningkatnya kelarutan ketoprofen 3, 21, dan 105 kali dalam larutan dapar fosfat 0,2 M pH 5, 6, dan 7; dan meningkat 11 kali dalam larutan dapar fosfat 0,1 M pH 6, dibandingkan dengan kelarutan ketoprofen dalam air.

#### 7.2. Saran

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan disarankan: perlu dilakukan pembentukan produk senyawa garam ketoprofen dengan N-metilglukamin, serta uji stabilitasnya, untuk pengembangan sediaan ketoprofen injeksi maupun oral.



## DAFTAR PUSTAKA

- Agharkar, S., S. Lindenbaum, T. Higuchi, 1976. Enhancement of Solubility of Drug Salt by Hydrophylic Counter Ion: Properties of Organic Salt of an Antimalarial Drug, *J.Pharm.Sci.*, Vol. 65, p. 747-9.
- Ansel, H.C., N.G. Popovich, 1990. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5<sup>th</sup> edition, Philadelphia, Lea & Febiger, p. 56-7.
- Aulton, M., 1996. *Pharmaceutics: The Science Of Dosage Form Design*, London, Churchill Livingstone, p. 69-74; 227-9.
- Bastin, R.J., Bowker, M.J., Slater, B.J., 2000. *Salt Selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities*, American Chemical Society and Royal Society of Chemistry, pubs.acs.org, diakses 20 Juni 2006
- Berge, S.M., L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, 1977. Pharmaceutical Salts, *J.Pharm.Sci.*, Vol. 66, p. 1-9.
- British National Formulary*, 44<sup>th</sup> edition, 2002. London, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, p. 488.
- British Pharmacopeia*, 2002, Vol. 1, London, The Stationery Office, p. 1003-4.
- Chi, S.C., H.W. Jun, 1991. Release Rates of Ketoprofen from Poloxamer Gels in a Membraneless Diffusion Cell, *J.Pharm. Sci.*, Vol. 80, p. 280-3.
- Davies, G., 2001. Changing The Salt, Changing The Drug, *The Pharmaceutical Journal*, Vol. 266 No. 7138, p322-323 ([www.pharmj.com/](http://www.pharmj.com/) Editorial/20010310/articles/salt.html), diakses 30 Juni 2005.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, Jakarta, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, p. 487-8.
- Dodds, L.J. (Ed.), 1996. *Drugs In Use: Clinical Case Studies for Pharmacists*, 2<sup>nd</sup> edition, The Pharmaceutical Press, p. 156.
- Doerge, R. F.(ed.), 1982. *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 8<sup>th</sup> edition, Philadelphia, J. B. Lippincott Company, p. 843.
- Fini, A., Fazio, G., Feroci, G., 1995. Solubility and Solubilization Properties of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, *Intl.J.Pharm.*, Vol. 126, Issues 1-2, p. 95-102 ([www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)), diakses 29 Nopember 2005.

- Gennaro, A.R., 2000. *Remington: The Science and Practice Of Pharmacy*, 20<sup>th</sup> edition, Vol. 1, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, p. 208-11.
- Goodman, L.S., A. Gilman, 1970. *The Pharmacological Basics and Therapeutics*, 4<sup>th</sup> edition, New York, The Macmillan Company, p.319-20.
- Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, 2005. *Informasi Spesialite Obat Indonesia (ISO Indonesia)*, Vol. 40, Jakarta.
- Keenan, C.W., D.C. Kleinfelter, J.H. Wood, (A.H. Pudjaatmaka, penerjemah) 1999. *Ilmu Kimia Untuk Universitas*, Jakarta, Erlangga, p. 372-9.
- Ketoprofen*, [www.chemicaland21.com](http://www.chemicaland21.com), diakses 13 Mei 2005
- Ketoprofen-Lysine Salt*, [www.boehringer-ingelheim.com](http://www.boehringer-ingelheim.com), diakses 28 Juli 2005.
- Leonard, J.R., G. Levy, 1969. Biopharmaceutical Aspects of Aspirin-Induced Gastrointestinal Blood Loss in Man, *J.Pharm.Sci.*, Vol. 58, p. 1277-9.
- Lund, W. (Ed.), 1994. *The Pharmaceutical Codex*, 12<sup>th</sup> edition, London, The Pharmaceutical Press, p. 41-6; 66-9; 933-5.
- Martin, A., J. Swarbrick, A. Cammarata, (Yoshita, penerjemah), 1993. *Farmasi Fisik*, edisi ke-1, Jakarta, Universitas Indonesia Press, p. 363-4; 611.
- Martin, A., J. Swarbrick, A. Cammarata, (Yoshita, penerjemah), 1993. *Farmasi Fisik*, edisi ke-2, Jakarta, Universitas Indonesia Press, p. 970-1.
- McEvoy, G.K. *et al* (Eds.), 2002. *AHFS: America Society of Health System*, Book 4, Bethesda, Pharmacist Inc, p. 1987-93.
- Morrison, R.T., R.N. Boyd, 1987. *Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> edition, Boston, Allyn and Bacon , Inc., p. 822.
- Nambu, N., K. Kikuchi, T. Kikuchi, Y. Takahashi, H. Ueda, T. Nagai, 1978. Influence of Inclusion of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs With  $\beta$ -Cyclodextrin on The Irritation to Stomach of Rats upon Oral Administration, *Chem.Pharm.Bull.*, Vol. 26, p. 3609-12.
- Nokhodchi, A., 2004. *The Effect of Type and Concentration of Vehicles on the Dissolution Rate of a Poorly Soluble Drug (Indomethacin) from Lquisolids Compacts*, Department of Pharmacy, School of Health and Life Sciences, King's College London, United Kingdom.
- O'Neil, M.J. *et al* (Eds.), 2001. *The Merck Index*, 13<sup>th</sup> edition, New Jersey, Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, p. 949; 1084-5.

- Reynolds, J.E.F., 1982. *Martindale The Extra Pharmacopeia*, 28<sup>th</sup> edition, London, The Pharmaceutical Press, p. 44; 261-262.
- Ruzin, 1999. *Buffers*, <http://microscopy.berkeley.edu/Resources/instruction/buffers.html>, diakses 29 September 2005.
- Shargel, L., A.B.C. Yu, (Fasich, Sjamsiah, penerjemah), 1988. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Surabaya, Airlangga University Press, p. 86.
- Spectral Data Base Spectroscopy of Organic Compound*, [www.aist.go.jp](http://www.aist.go.jp), diakses 29 September 2005.
- Wahyudi, A., 1991. *Skripsi: Kelarutan Piroksikam Pada Berbagai pH dan Basa Organik N-metilglukamin dan Trometamin*, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
- Wilmana, P.F., 1995. Analgesik-Antipiretik, Analgesik Anti-Inflamasi Nonsteroid dan Obat Pirai, *In*: R. Setiabudy, F.D. Suyatna, Purwastyastuti, Nafrialdi (Eds.), *Farmakologi dan Terapi*, edisi 4, Jakarta, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, p. 218.



## Lampiran 1

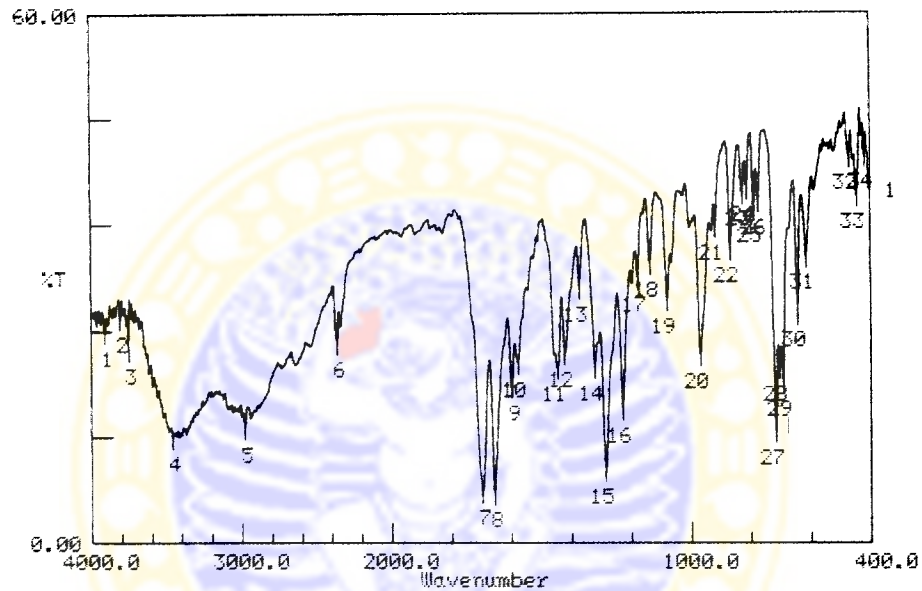
## Sertifikat analisis ketoprofen (AllPharma)

ALPHARMA RESEARCH S.L.			
Certificate of Analysis			
Product	KETOPROFEN		
Batch No.	02052912	Mfg. date	2002
Quantity	50 kg	Exp. date	2007
Test	Specifications	Results	
Appearance	White or almost white crystalline powder	White crystalline powder	
Identification	UV - IR - TLC conforms with BP2000	Complies	
Melting Point	94° - 97° C	94.5°C	
Appearance of Solution	As per BP 2000	Complies	
Related substances (HPLC)	As per BP 2000	Complies	
Heavy metals	≤ 10ppm	10ppm	
Loss on drying	≤ 0.5%	0.16%	
Sulphated Ash	≤ 0.1%	0.02%	
Assay (on dried basis)	99.0 - 100.5%	100.37%	
THE PRODUCT IS CONFORM TO BP2000			
APPROVED			

## Lampiran 2

## Penentuan spektrum infra merah ketoprofen bahan baku

JASCO FT/IR-5300  
 Date : 06/05/09 12:15  
 File Name :  
 Sample Name: KETOPROFEN-NFD  
 Resolution : 4  
 Scans : 16  
 Gain : 10  
 Apodization: CS



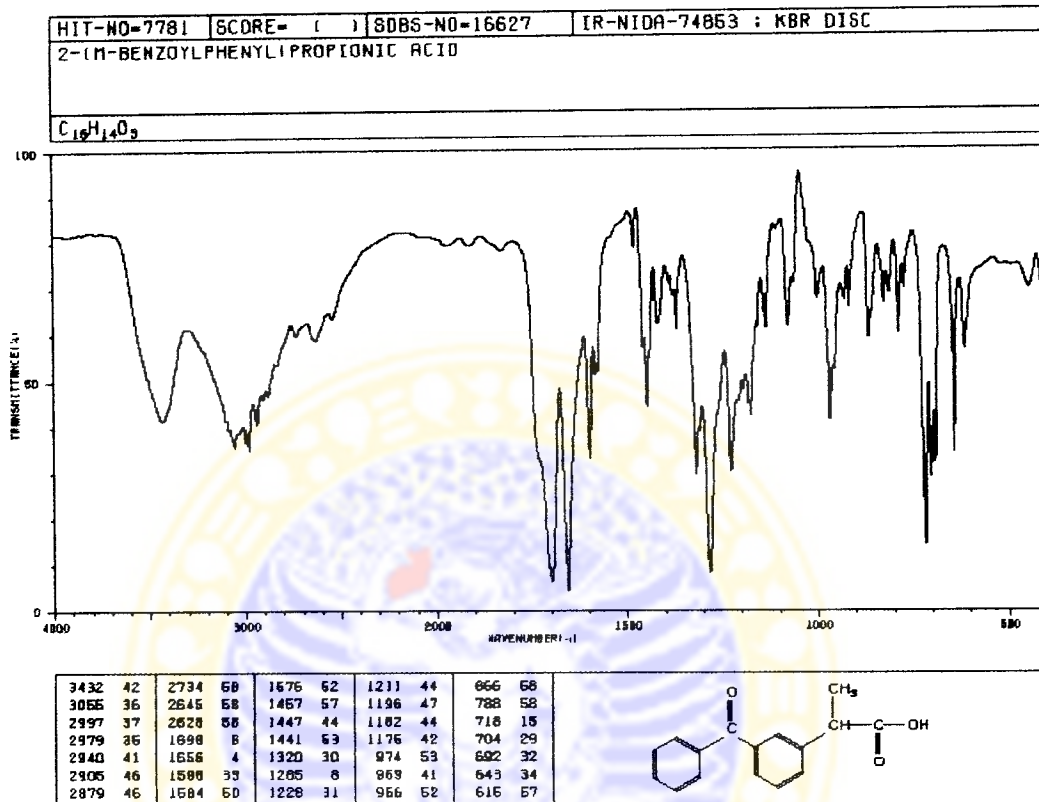
Condition  
 upper 60.00 lower 0.00 depth 2.00

## Peak table

1:	3906.20( 23.9)	2:	3805.90( 25.6)	3:	3749.96( 22.0)
4:	3458.68( 12.0)	5:	2978.36( 13.0)	6:	2361.08( 22.7)
7:	1697.51( 5.8)	8:	1655.07( 5.6)	9:	1597.20( 17.7)
10:	1575.98( 20.3)	11:	1444.81( 19.8)	12:	1419.74( 21.5)
13:	1369.58( 28.9)	14:	1319.43( 19.9)	15:	1284.71( 8.3)
16:	1226.84( 15.1)	17:	1174.75( 30.0)	18:	1134.25( 31.6)
19:	1078.31( 27.5)	20:	966.42( 21.3)	21:	916.27( 35.8)
22:	866.12( 33.3)	23:	825.61( 39.7)	24:	810.18( 40.2)
25:	787.03( 37.8)	26:	773.52( 38.7)	27:	715.66( 12.6)
28:	704.08( 19.9)	29:	690.58( 18.2)	30:	642.35( 26.0)

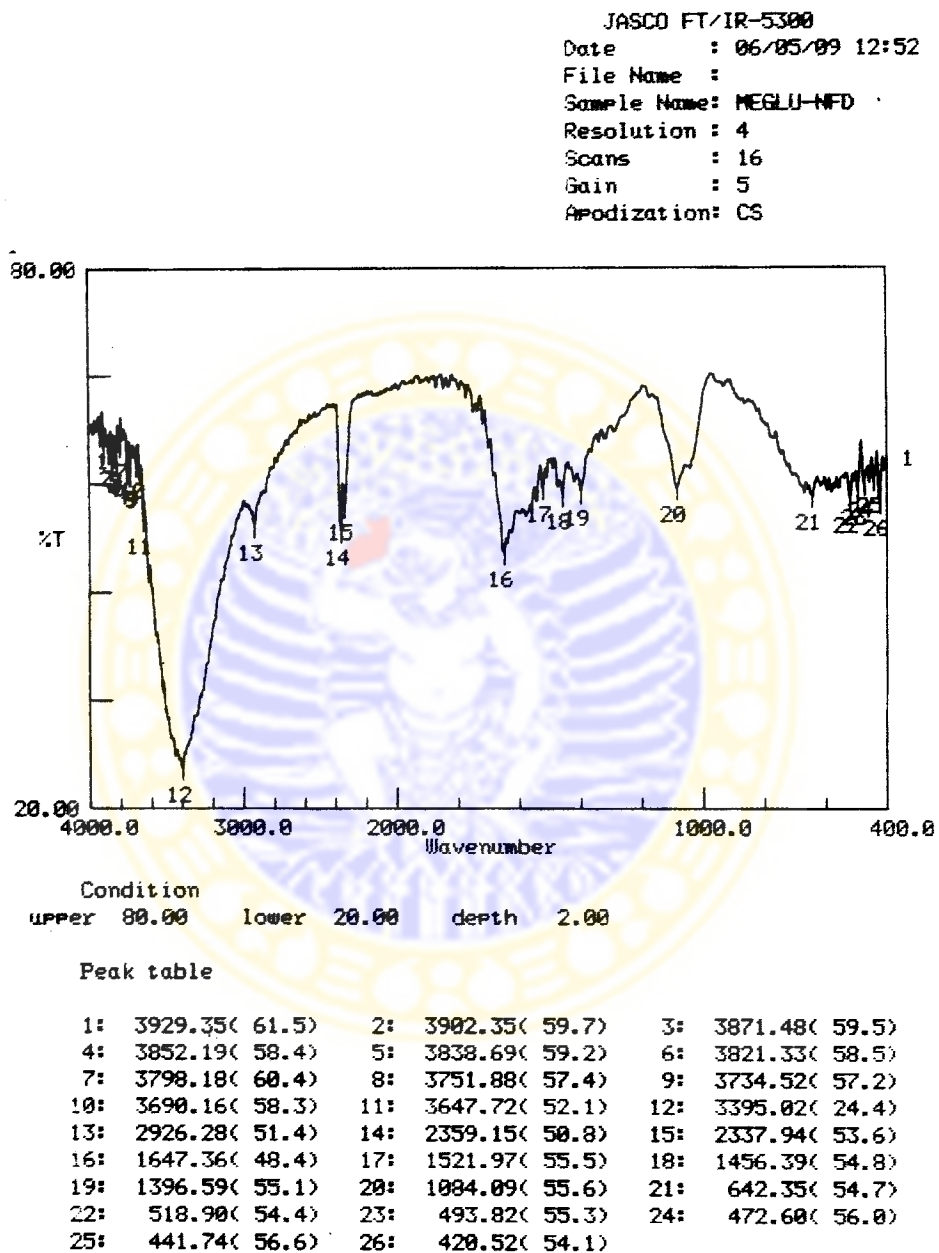
## Lampiran 3

Spektrum infra merah ketoprofen pustaka (www.aist.go.jp)



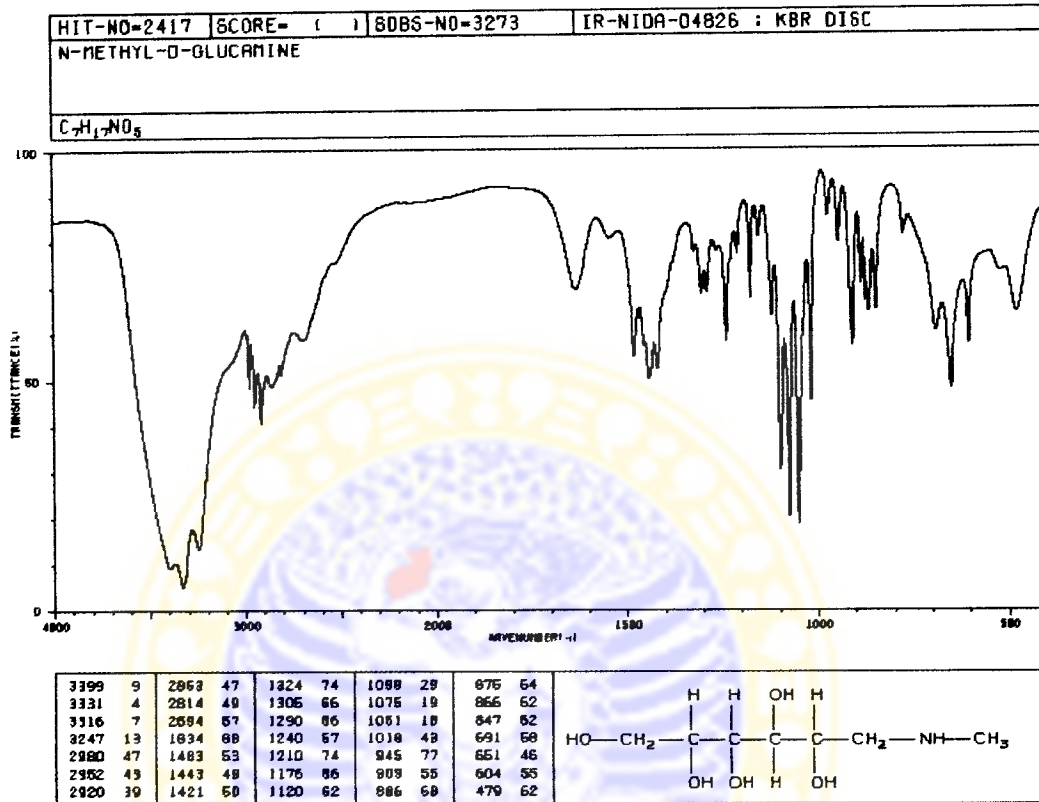
## Lampiran 4

## Penentuan spektrum infra merah N-metilglukamin bahan baku



## Lampiran 5

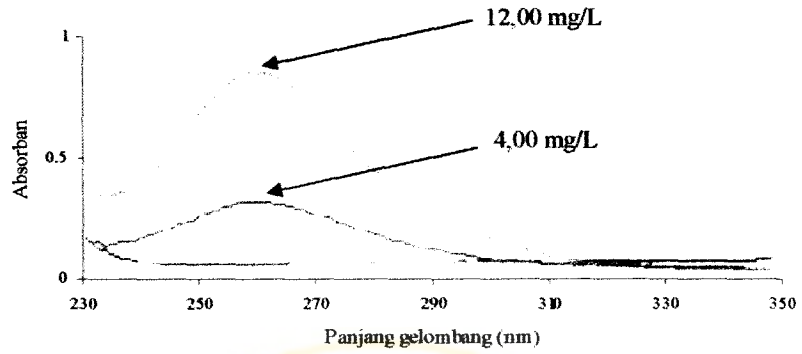
Spektrum infra merah N-metilglukamin pustaka (www.aist.go.jp)





**Lampiran 6**

**Penentuan panjang gelombang maksimum ketoprofen dalam air**



**Sample Name: 4 ppm**

**Peak Table**

Peak Type Maximum Peak  
 Peak Threshold 0.0000  
 Range 350.04nm to 229.97nm

Wavelength (nm)	Abs
259.94	0.2734

**Peak Table**

Peak Type Peaks  
 Peak Threshold 0.0000  
 Range 350.04nm to 229.97nm

Wavelength (nm)	Abs
348.95	0.0044
346.92	0.0032
345.05	0.0047
343.03	0.0052
341.00	0.0093
338.03	0.0061
333.97	0.0074
328.98	0.0103
326.94	0.0086
325.07	0.0085
323.04	0.0112
321.00	0.0125
318.97	0.0128
316.94	0.0151
313.02	0.0183
308.95	0.0244
307.07	0.0272
261.99	0.2723
259.94	0.2734
232.02	0.1091

**Sample Name: 12 ppm****Peak Table**

Peak Type Maximum Peak  
Peak Threshold 0.0000  
Range 350.04nm to 229.97nm

Wavelength (nm)	Abs
259.94	0.7987

**Peak Table**

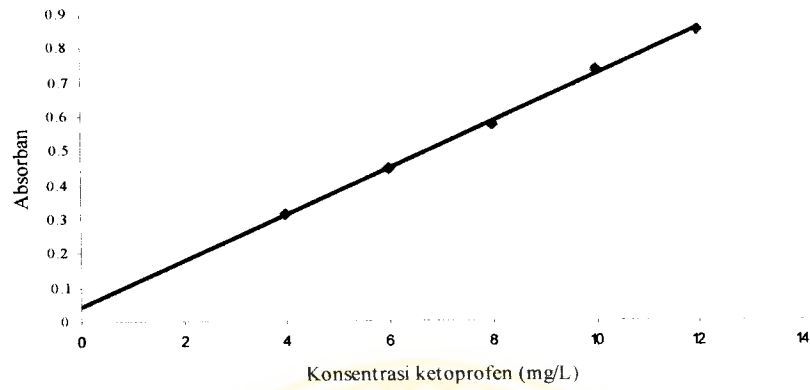
Peak Type Peaks  
Peak Threshold 0.0000  
Range 350.04nm to 229.97nm

Wavelength (nm)	Abs
348.95	0.0039
343.96	0.0068
341.00	0.0109
336.94	0.0078
335.07	0.0120
333.04	0.0109
331.01	0.0137
328.98	0.0140
326.01	0.0197
259.94	0.7987
234.08	0.3096



## Lampiran 7

## Absorban kurva baku ketoprofen



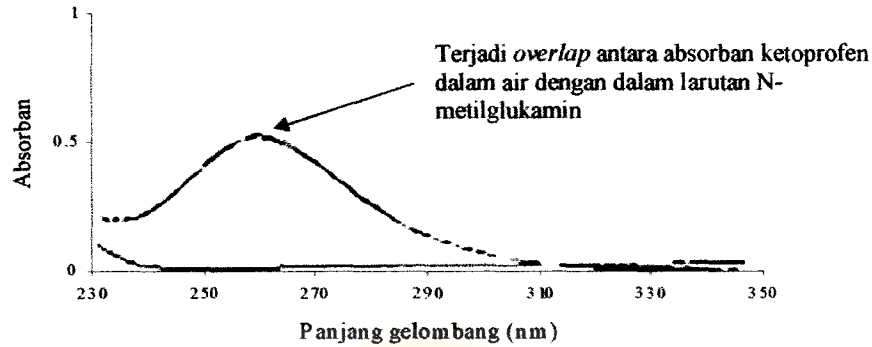
Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1	4.0	0.3176	0.0005	0.15	0.3173	0.3182
					0.3174	
Std 2	6.0	0.4462	0.0002	0.05	0.4460	0.4460
					0.4464	
Std 3	8.0	0.5734	0.0001	0.02	0.5733	0.5735
					0.5734	
Std 4	10.0	0.7288	0.0004	0.06	0.7288	0.7292
					0.7283	
Std 5	12.0	0.8472	0.0006	0.07	0.8470	0.8478
					0.8467	
Calibration eqn		Abs = 0.06709*Conc +0.04593				
Correlation Coefficient		0.99856				

**Lampiran 8**Waktu jenuh ketoprofen dalam air suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ 

Jam ke-	Kelarutan ketoprofen (mg/L) x 10 <sup>3</sup>			Rata-rata	% KV
0,5	0,18	0,18	0,18	0,18	0,00
	0,18	0,18	0,18	0,18	0,00
	0,18	0,18	0,18	0,18	0,00
1,0	0,21	0,21	0,21	0,21	0,00
	0,21	0,21	0,21	0,21	0,00
	0,21	0,21	0,21	0,21	0,00
1,5	0,21	0,21	0,21	0,21	0,00
	0,21	0,210	0,21	0,21	0,00
	0,21	0,21	0,21	0,21	0,00
2,0	0,21	0,21	0,21	0,21	0,00
	0,21	0,21	0,21	0,21	0,00
	0,21	0,21	0,21	0,21	0,00

## Lampiran 9

### Penentuan pengaruh N-metilglukamin terhadap panjang gelombang maksimum ketoprofen



**Sample Name: ketoprofen 8 ppm**

#### Peak Table

Peak Type Maximum Peak  
 Peak Threshold 0.0000  
 Range 350.04nm to 229.97nm

Wavelength (nm)	Abs
259.94	0.5355

#### Peak Table

Peak Type Peaks  
 Peak Threshold 0.0000  
 Range 350.04nm to 229.97nm

Wavelength (nm)	Abs
348.02	0.0056
345.99	0.0057
343.96	0.0052
341.00	0.0071
338.97	0.0071
336.94	0.0117
331.94	0.0130
330.07	0.0146
328.04	0.0110
325.07	0.0121
318.03	0.0226
259.94	0.5355
232.97	0.2053

**Sample Name: ketoprofen-meglumin****Peak Table**

Peak Type	Maximum Peak
Peak Threshold	0.0000
Range	350.04nm to 229.97nm

Wavelength (nm)	Abs
259.00	0.5235

**Peak Table**

Peak Type	Peaks
Peak Threshold	0.0000
Range	350.04nm to 229.97nm

Wavelength (nm)	Abs
348.95	0.0053
345.99	0.0049
343.96	0.0057
340.06	0.0087
336.94	0.0118
331.94	0.0128
330.07	0.0126
328.04	0.0141
325.07	0.0138
318.03	0.0224
259.00	0.5235
232.97	0.2039



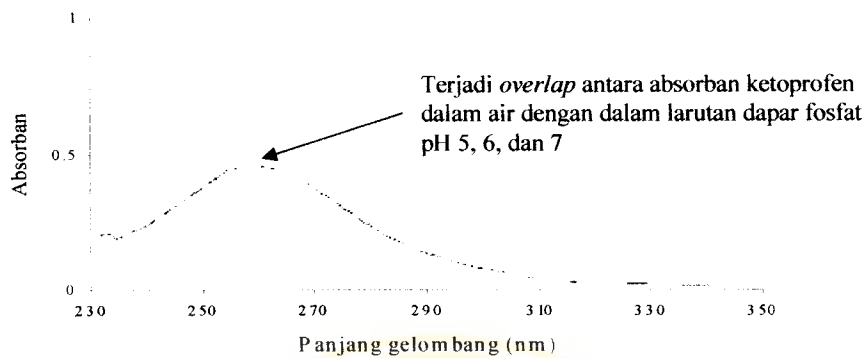
**Lampiran 10**

Kelaurutan jenuh ketoprofen dalam larutan N-metilglukamin suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Kosentrasi N-metilglukamin (M)	Kelaurutan ketoprofen (mg/L) x 10 <sup>3</sup>			Rata-rata	% KV
0,01	2,1	2,1	2,1	2,10	0,00
	2,1	2,1	2,1	2,10	0,00
	2,1	2,1	2,1	2,10	0,00
0,02	4,5	4,6	4,5	4,53	1,27
	4,5	4,5	4,5	4,50	0,00
	4,4	4,5	4,5	4,47	1,29
0,03	6,5	6,7	6,5	6,57	1,76
	6,5	6,5	6,7	6,57	1,76
	6,6	6,6	6,8	6,67	1,73
0,04	8,8	8,6	8,6	8,67	1,33
	8,8	8,8	8,8	8,80	0,00
	8,6	8,8	8,6	8,67	1,33
0,05	10,6	10,8	10,8	10,7	1,08
	10,8	10,6	10,6	10,67	1,08
	10,8	10,6	10,6	10,67	1,08

## Lampiran 11

### Penentuan pengaruh dapar fosfat terhadap panjang gelombang maksimum ketoprofen



#### Sample Name: KETOPROFEN 5 PPM DALAM AIR

##### Peak Table

Peak Type	Peaks
Peak Threshold	0.2000
Range	349.96nm to 229.93nm
Wavelength (nm)	Abs
260.04	0.3775

#### Sample Name: KETOPROFEN 5 PPM PH 5

##### Peak Table

Peak Type	Peaks
Peak Threshold	0.2000
Range	349.96nm to 229.93nm
Wavelength (nm)	Abs
260.04	0.3786

#### Sample Name: KETOPROFEN 5 PPM PH 6

##### Peak Table

Peak Type	Peaks
Peak Threshold	0.2000
Range	349.96nm to 229.93nm
Wavelength (nm)	Abs
260.04	0.3788

#### Sample Name: KETOPROFEN 5 PPM PH 7

##### Peak Table

Peak Type	Peaks
Peak Threshold	0.2000
Range	349.96nm to 229.93nm
Wavelength (nm)	Abs
260.04	0.3723



**Lampiran 12**

Kelarutan jenuh ketoprofen dalam larutan dapar fosfat suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

pH	Kelarutan ketoprofen dalam dapar fosfat (mg/L) $\times 10^3$			Rata-rata	% KV
5,00	0,70	0,72	0,71	0,71	1,41
	0,71	0,71	0,71	0,71	0,00
	0,72	0,71	0,71	0,71	0,81
6,00	4,52	4,56	4,48	4,52	0,88
	4,48	4,48	4,48	4,48	0,00
	4,52	4,44	4,48	4,48	0,89
7,00	22,50	22,88	22,19	22,19	1,40
	21,88	21,88	21,56	21,77	0,85
	22,19	22,19	22,19	22,19	0,00

**Lampiran 15**

Seperangkat alat uji kelarutan

