

**SKRIPSI**

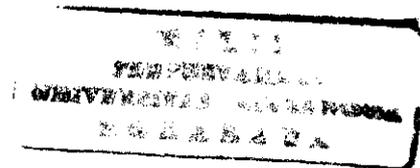
**EMILIA EKAWATI**

**PENGARUH PERBANDINGAN OBAT-POLIMER DAN SUHU  
PEMBUATAN TERHADAP UKURAN SERTA KANDUNGAN BAHAN  
OBAT MIKROPARTIKAL KETOPROFEN**

**(Pembuatan Mikropartikel Ketoprofen Dari Polimer Gelatin Dengan Metode  
Emulsification crosslinking )**



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



## Lembar Pengesahan

**PENGARUH PERBANDINGAN OBAT-POLIMER DAN SUHU  
PEMBUATAN TERHADAP UKURAN PARTIKEL SERTA KANDUNGAN  
OBAT DARI MIKROPARTIKEL KETOPROFEN  
( dibuat dengan metode *Emulsification crosslinking*)**

## SKRIPSI

**Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi  
pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

**2006**

**Oleh :**

**Emilia Ekawati**

**NIM : 050210171E**

**Skripsi ini telah disetujui oleh :**

**Pembimbing Utama**



**Dra. Retno Sari , M.Sc., Apt**  
NIP.131 837 442

**Pembimbing Serta**



**Muh. Agns Syamsur R., SSI., MSi**  
NIP.131 837 442

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur hanyalah milik Allah SWT, Tuhan Semesta Alam, Yang mengurus segala urusan yang ada di bumi dan di langit, yang senantiasa melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya. Hanya atas ridho-Nya skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi Universitas Airlangga.

Shalawat dan salam semoga selalu tercurahkan kepada junjungan kita, tauladan dan panutan kita, pemimpin kita, Nabi Muhammad S.A.W. pembawa kedamaian dan ketenangan di muka bumi.

Dengan telah diselesaikannya skripsi yang berjudul ” **Pengaruh Perbandingan Obat- Polimer dan Suhu Pembuatan Terhadap Ukuran Serta Kandungan Bahan Obat Mikropartikel Ketoprofen** (Pembuatan Mikropartikel Ketoprofen dari gelatin dengan Metode *Emulsification Cross-linking*) ini, penyusun menghaturkan terima kasih dan penghargaan yang sedalam-dalamnya kepada :

1. Ibu Dra. Retno Sari , M.Sc., Apt dan Bapak M. Agus Syamsur R.,S.Si.,M.Si selaku dosen pembimbing utama dan dosen pembimbing serta yang telah memberikan bimbingan dan arahan dengan penuh ketelatenan dan kesabaran sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
2. Ibu Dra. Dewi Isadiartuti, M.Si. dan Ibu Dra. Yulistiani, M.Si.,Apt selaku dosen penguji yang telah bersedia meluangkan waktu untuk menguji skripsi ini serta memberikan saran dan masukan sehingga skripsi ini dapat menjadi lebih baik.
3. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Prof. Dr. Noor Cholies Zaini atas kesempatan yang diberikikan kepada saya mengikuti program Sarjana.
4. Bapak Drs.Bambang Widjaja, M.Si.,Apt. Selaku Kepala Bagian Farmasetika atas fasilitas yang telah diberikan.
5. Kepala Bagian Ilmu Bahan Alam, dan Kepala Laboratorium Dasar Bersama atas fasilitas yang telah diberikan.

6. Bapak Moch. Arifin dan Ibu Nurul Hidayati, Bapak Ibu tercinta yang selalu memberikan do'a dan dukungan baik moril ataupun materil. Jasa-jasa beliau tidak akan pernah terbalaskan.
7. Mama dan Papa yang penulis sayangi, terimakasih yang sebesar-besarnya atas kasih sayang yang telah diberikan, sehingga dapat memberi semangat tersendiri bagi penulis yang tidak pernah dirasakan sebelumnya.
8. Mas Oki yang selalu memberikan atas dorongan, masukan, dan dukungan baik moril ataupun materil, yang tidak akan pernah penulis lupakan.
9. Nyomie yang selalu hadir dan ada untuk membangkitkan semangat untuk segera menyelesaikan tugas akhir, pada saat penulis mulai putus asa.
10. Adik- adik saya, Doni, Irma, Faizal, berjuanglah selalu, gapailah cita- citamu setinggi langit dan semoga Allah selalu memberi kalian keselamatan, kelancaran dan kebarokahan.
11. Para Dosen yang telah mendidik, mendoakan, dan mengajarkan ilmu pengetahuan sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan di Farmasi.
12. Anak-anak mikropartikel, Cindy, Mujib, Tami, Dian, Firda, Windani, dan Yenny. Terimakasih atas semangat dan doanya.
13. Sahabat karib saya, Cindy, Fathia, Wuri, Hepfi, Wahyu, Linda, Niluh, Ocha, Ella, Noorma terima kasih atas persahabatan yang indah selama ini. Ingat, silaturahmi harus selalu terjaga.
14. Teman-temanku se-kelas gasal, Angkatan 2002.
15. Teman-temanku se-angkatan saya, Angkatan 2002.
16. Seluruh pihak yang telah membantu menyelesaikan skripsi saya, terutama Bapak Harmono, Bapak Pri, dan Ibu Ari yang sangat membantu kelancaran pengerjaan skripsi saya.
17. Cak Sur yang selalu setia menemani saya saat istirahat setelah mengerjakan skripsi.

Semoga Allah S.W.T membalas semua kebaikan bapak, ibu, dan teman-teman sekalian dengan pahala yang berlipat ganda. Amien.

Akhir kata, penyusun berharap semoga skripsi ini bermanfaat bagi semua pihak, khususnya industri farmasi di Indonesia. Kritik dan saran yang membangun senantiasa penyusun terima dengan lapang dada.

Surabaya, Desember 2006

Penyusun



## RINGKASAN

### PENGARUH PERBANDINGAN OBAT- POLIMER DAN SUHU PEMBUATAN TERHADAP UKURAN DAN KANDUNGAN BAHAN OBAT MIKROPARTIKEL KETOPROFEN ( Pembuatan Mikropartikel Ketoprofen dari Polimer Gelatin dengan Metode *Emulsification Cross-linking* )

Ketoprofen merupakan golongan antiinflamasi non steroid (AINS) derivat asam propionat yang memiliki efektivitas sifat antiinflamasi sedang yang dapat menyebabkan gangguan saluran cerna dan reaksi hipersensitivitas, dapat menyebabkan efek samping lain seperti tukak lambung, praktis tidak larut dalam air sehingga dapat mempengaruhi laju disolusi dan kecepatan absorpsi ke dalam sirkulasi sistemik. Mikropartikel mempunyai ukuran berkisar dari diameter 1-1000 mikron, dapat digunakan untuk menaikkan potensi penyerapan bahan obat, mengurangi iritasi lambung, mendapatkan obat lepas lambat (mengontrol pelepasan obat).

Mikropartikel dapat dilakukan dengan berbagai teknik, antara lain suspensi udara, koaservasi/ pemisahan fase, dan penguapan pelarut. Teknik koaservasi/ pemisahan fase dengan cara *emulsification cross-linking* merupakan teknik yang relatif mudah dikerjakan dan tidak membutuhkan peralatan yang mahal. Polimer yang digunakan adalah gelatin karena merupakan polimer yang *biokompatibel*, *biodegradable* dan tidak berbahaya.

Bentuk sediaan mikropartikel, membantu dispersi bahan yang tidak larut dalam air ke dalam media air. Dalam bentuk sediaan ini, bahan obat terjebak dalam polimer sehingga polimer dapat menahan difusi bahan obat lepas dari polimer dan diharapkan sediaan akan mengeliminasi pelepasan bahan obat di lambung serta melepaskan bahan obat secara berkesinambungan sehingga dapat mencegah iritasi saluran cerna, waktu paruh plasma menjadi lebih panjang, bahan obat dapat lebih lama berada di dalam tubuh, masa kerja obat lebih panjang, dan tidak cepat dieliminasi dari dalam tubuh. Penelitian ini bertujuan menentukan ukuran partikel dan kandungan bahan obat dari mikropartikel ketoprofen yang dibuat dengan menggunakan metode *emulsification crosslinking* pada suhu pembuatan 10<sup>0</sup>C, 24 - 27<sup>0</sup>C ( suhu kamar) dan pada suhu 50<sup>0</sup>C.

Mikropartikel ketoprofen dibuat dengan perbandingan obat- polimer yang berbeda, yaitu 1 : 1 dan 1 :1,5 dan suhu pembuatan yang berbeda, yaitu suhu 10<sup>0</sup>C, suhu 24-27<sup>0</sup>C(suhu kamar) dan suhu 50<sup>0</sup>C.

Pada proses pembuatan mikropartikel ketoprofen, digunakan kecepatan pengadukan 1000 rpm, yang dilakukan pada suhu 10<sup>0</sup>C, 24-27<sup>0</sup>C(suhu kamar) dan suhu 50<sup>0</sup>C. Setelah itu dilakukan pengujian ukuran mikropartikel dan kandungan

ketoprofen terhadap mikropartikel pada berbagai perbandingan obat-polimer dan suhu pembuatan yang berbeda.

Hasil penelitian menunjukkan rentang ukuran mikropartikel ketoprofen yang dibuat pada suhu 10<sup>0</sup>C adalah antara 411,6  $\mu\text{m}$  sampai 1029  $\mu\text{m}$  untuk perbandingan 1:1. Sedangkan pada perbandingan obat-polimer = 1:1,5 didapat ukuran antara 617,4  $\mu\text{m}$  sampai 1029  $\mu\text{m}$ . Pada mikropartikel ketoprofen yang dibuat pada suhu 24-27<sup>0</sup>C (suhu kamar), hasil rentang ukuran mikropartikel yang diperoleh adalah antara 205,8  $\mu\text{m}$  sampai 617,4  $\mu\text{m}$  untuk perbandingan 1:1. Sedangkan pada perbandingan 1:1,5 didapat ukuran antara 308,7  $\mu\text{m}$  sampai 926,1  $\mu\text{m}$ . Pada mikropartikel ketoprofen yang dibuat pada suhu 50<sup>0</sup>C (suhu kamar) dengan perbandingan obat-polimer = 1:1, dan 1:1,5, hasil rentang ukuran mikropartikel yang diperoleh adalah antara 205,8  $\mu\text{m}$  sampai 617,4  $\mu\text{m}$ , dan antara 308,7  $\mu\text{m}$  sampai 720,3  $\mu\text{m}$ . Dari hasil penelitian diambil kesimpulan semakin tinggi jumlah polimer gelatin dan semakin rendah suhu pembuatan, didapat ukuran mikropartikel yang semakin meningkat.

Kandungan bahan obat yang diperoleh menunjukkan mikropartikel ketoprofen dengan perbandingan 1:1 dan 1:1,5 yang dibuat pada suhu 10<sup>0</sup>C adalah 63,56  $\pm$  0,60 dan 75,73  $\pm$  1,62, 24-27<sup>0</sup> C adalah 58,8  $\pm$  0,53 dan 71,89  $\pm$  0,33, Sedangkan yang dibuat pada suhu 50<sup>0</sup>C adalah 54,42  $\pm$  2,04 dan 63,98  $\pm$  1,84. Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa semakin meningkat jumlah polimer yang digunakan dan dan semakin rendah suhu pembuatan, diperoleh kandungan bahan obat yang semakin tinggi.

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF GELATIN TO DRUG RATIO AND TEMPEATURE ON PARTICLE SIZE AND DRUG CONTENT OF KETOPROFEN GELATIN MICROPARTICLE

*(PreparedbyEmulsification Cross-linking)*

Gelatine microparticle of ketoprofen gelatine was developed with the aim to avoid gastro-intestinal complications, to improve patient compliance. Ketoprofen microparticle were prepared by the phase separation/ coacervation technique with *emulsification cross-linking* method. The drug was dispersed in polymer gelatine and formulated into a w/o emulsion with liquid paraffin, using glutaraldehyde as a crosslinking agent. The effect of gelatin drug ratio and temperature of preparation particle size and drug content of ketoprofen microparticle were investigated. Increasing of gelatin concentration produced a significant change of particle size. The result showed that the particle size and drug content of the ketoprofen microparticle increased as the concentration of gelatine increased. Increasing the preparation temperature gave smaller particle size, but the drug content was lower.

Keywords : Ketoprofen, gelatin, particle size, drug content, microparticle

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	ii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	ii
<b>RINGKASAN</b> .....	vi
<b>ABSTRACT</b> .....	vii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	ix
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xiv
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Hipotesa.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Mikropartikel.....	5
2.1.1 Definisi Mikropartikel.....	5
2.1.2 Kegunaan Mikropartikel.....	6
2.1.3 Ukuran dan Bentuk Mikropartikel .....	7
2.1.4 Metode Pembuatan Mikropartikel.....	8
2.1.5 Emulsifikasi .....	12
2.1.6 Crosslinker/ Sambung Silang.....	13
2.2 Ketoprofen.....	14
2.3 Gelatin.....	17
2.4 Glutaraldehyd.....	18
2.4.1 Sifat Fisika Kimia Glutaraldehyd.....	18

2.5 Parafin liquid.....	18
2.5.1 Sifat Fisika Kimia Parafin liquid.....	18
2.6 Evaluasi Mikropartikel.....	18
2.6.1 Kandungan Lengas.....	18
2.6.2 Penentuan Spektrum IR.....	19
2.6.3 Ukuran Mikropartikel.....	19
2.6.4 Kandungan Bahan Obat.....	19
2.6.5 Morfologi Mikropartikel.....	19
<b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL</b>	
3.1 Uraian Kerangka Konseptual .....	21
3.2 Alur Kerangka Konseptual .....	23
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b>	
4.1 Bahan Penelitian.....	24
4.2 Alat-alat Penelitian.....	24
4.3 Metode Penelitian.....	24
4.3.1 Pemeriksaan Bahan Baku Penelitian.....	24
4.3.1.1 Identifikasi Ketoprofen.....	24
4.3.1.2 Identifikasi Gelatin.....	25
4.3.1.3 Rancangan Formula Mikropartikel Ketoprofen.....	26
4.3.1.4 Pembuatan Mikropartikel.....	26
4.3.1.5 Skema Rancangan Kerja.....	27
4.4 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Baku.....	28
4.4.1 Ketoprofen.....	28
4.4.2 Gelatin.....	29
4.5 Evaluasi Mikropartikel Ketoprofen.....	30
4.5.1 Penentuan Kandungan Lengas (% MC) Mikropartikel Ketoprofen.....	30
4.5.2 Penentuan Spektrum Infra Merah	

	Mikropartikel Ketoprofen.....	30
	4.5.3 Ukuran Mikropartikel Ketoprofen.....	30
	4.5.4 Penetapan Kadar Bahan Obat dalam	
	Mikropartikel Ketoprofen.....	31
	4.5.5 Morfologi Mikropartikel Ketoprofen.....	34
	4.5.6 Penyajian Data.....	32
<b>BAB V</b>	<b>HASIL PENELITIAN</b>	
	5.1 Hasil Analisa Kualitatif Bahan.....	33
	5.1.1 Hasil Analisa Kualitatif Ketoprofen.....	33
	5.1.2 Hasil Analisa Kualitatif Gelatin.....	34
	5.2 Hasil Pemeriksaan Mikropartikel Ketoprofen.....	34
	5.2.1 Penentuan Kandungan Lepas (% MC)	
	Mikropartikel Ketoprofen.....	34
	5.2.2 Morfologi Mikropartikel Ketoprofen.....	35
	5.2.3 Ukuran Mikropartikel Ketoprofen.....	36
	5.2.4 Hasil Penetapan Kadar Bahan Obat	
	Dalam Mikropartikel Ketoprofen.....	38
	5.2.4.1 Penentuan Panjang Gelombang	
	Maksimum.....	38
	5.2.4.2 Kurva Bahan Ketoprofen.....	38
	5.2.4.3 Penetapan Kadar Mikropartikel	
	Ketoprofen.....	39
	5.3 Analisis Data Secara Statistik.....	40
<b>BAB VI</b>	<b>PEMBAHASAN.....</b>	41
<b>BAB VII</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
	7.1 Kesimpulan.....	46
	7.2 Saran.....	46
	<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	47
	<b>LAMPIRAN.....</b>	50

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel IV.1 Komposisi formula yang dibuat .....	26
Tabel V.1 Hasil pemeriksaan kualitatif ketoprofen.....	35
Tabel V.2 Hasil pemeriksaan kualitatif gelatin.....	36
Tabel V.3 Kandungan lengas (%MC) mikropartikel ketoprofen.....	37
Tabel V.4 Distribusi ukuran mikropartikel ketoprofen : gelatin (1:1) yang dibuat pada suhu 10 <sup>0</sup> C, suhu 24-27 <sup>0</sup> C ( suhu kamar) dan pada suhu 50 <sup>0</sup> C.....	36
Tabel V.5 Distribusi ukuran mikropartikel ketoprofen : gelatin (1:1,5) yang dibuat pada suhu 10 <sup>0</sup> C, suhu 24-27 <sup>0</sup> C (suhu kamar) dan pada suhu 50 <sup>0</sup> C.....	36
Tabel V.6 Hubungan konsentrasi larutan ketoprofen dalam metanol p.a terhadap serapannya yang diukur pada $\lambda$ maks. 254,03 nm.....	38
Tabel V.7 Kadar Mikropartikel Ketoprofen.....	39
Tabel V.8 Nilai kadar ketoprofen dalam mikropartikel (%)......	40

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2.1	Berbagai bentuk mikropartikel .....5
Gambar 2.2	Macam – macam bentuk Mikropartikel.....6
Gambar 2.3	Metode Pembuatan Mikropartikel dengan Menggunakan Metode Koaservasi.....9
Gambar 2.4	Diagram fase suatu sistem biner ( polimer & cairan pembawa ) yang menggambarkan proses koaservasi pemisahan fase..... 10
Gambar 2.5	Skema sebuah emulsi A/M.....12
Gambar 2.6	<i>Crosslinking</i> dengan reaksi kimia antara senyawa aldehid dengan polimer yang mempunyai gugus hidroksil.....12
Gambar 2.7	Rumus struktur ketoprofen.....14
Gambar 2.8	Rumus struktur glutaraldehid.....17
Gambar 3.1	Skema Kerangka Konseptual.....23
Gambar 4.5	Skema Rancangan Kerja.....27
Gambar 5.1	Morfologi Mikropartikel ketoprofen dengan perbandingan obat-polimer 1:1, dan 1:1,5 yang dibuat pada suhu 10 <sup>0</sup> C (F1 dan F2) 24-27 <sup>0</sup> C (F3 dan F4) dan yang dibuat pada suhu 50 <sup>0</sup> C (F5 dan F6).....35
Gambar 5.2	Histogram antara diameter rata-rata (µm) dengan jumlah partikel dari distribusi ukuran mikropartikel ketoprofen : gelatin (1 : 1) yang dibuat pada suhu 10 <sup>0</sup> C, suhu 24–27 <sup>0</sup> C ( suhu kamar) dan pada suhu 50 <sup>0</sup> C.....37
Gambar 5.3	Histogram antara diameter rata-rata (µm) dengan jumlah partikel dari distribusi ukuran mikropartikel ketoprofen : gelatin (1:1,5) yang dibuat pada suhu 10 <sup>0</sup> C, suhu 24-27 <sup>0</sup> C (suhu kamar) dan pada suhu 50 <sup>0</sup> C.....37

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1 Kurva Baku Ketoprofen dalam Metanol p.a.....	50
Lampiran 2 Analisis DTA Ketoprofen.....	51
Lampiran 3 Analisis Spektra FT-IR Ketoprofen.....	52
Lampiran 4 Hasil Pemeriksaan Distribusi Ukuran Mikropartikel Ketoprofen.....	54
Lampiran 5 Analisis Statistik dengan Program SPSS 12.....	60
Lampiran 6 Tabel Koefisien Korelasi ( r ).....	61
Lampiran 7 Tabel F.....	62
Lampiran 8 Tabel harga r pada $\alpha = 0,05$ dan $0,01$ .....	63
Lampiran 9 Sertifikat Analisis Ketoprofen.....	64
Lampiran 10 Gambar dan Susunan Alat pada Pembuatan Mikropartikel Ketoprofen.....	65
Lampiran 11 Hasil Perbandingan Suhu Mikropartikel Pada Formula A, B, C, D, E, dan F.....	66
Lampiran 12 Hasil Pemeriksaan Kandungan Bahan Obat dalam Ketoprofen.....	67

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 LATAR BELAKANG

Mikropartikel adalah bahan padat berupa partikel berukuran antara 1-1000  $\mu\text{m}$ , terbuat dari polimer, lilin atau bahan-bahan lain yang dapat melindungi, yang mana diantaranya polimer sintesis yang mudah terbiodegradasi, serta modifikasi produk alami seperti amilum, gom, protein, lemak dan lilin. Karakteristik mikropartikel yang mengandung bahan obat akan mempengaruhi aksi terapeutik suatu obat. Karakteristik tersebut dapat dicapai dengan mengatur bahan – bahan dan metode yang akan digunakan terhadap sistem penghantaran obat (Swarbick, 1990).

Mikropartikel dapat diaplikasikan untuk bahan obat yang sukar larut dalam air, mengendalikan pelepasan obat, mencegah iritasi mukosa GIT, mengurangi efek samping obat serta dapat mengurangi frekuensi minum obat. Salah satu contoh penelitian yang sudah banyak dikembangkan adalah mikropartikel ibuprofen, yang tepat untuk mengurangi iritasi mukosa GIT dan mempertahankan pelepasan obat. Sehingga sistem distribusi multipartikular obat dapat dihantarkan ke seluruh saluran cerna yang dapat memperpanjang kerja obat dan pelepasan obat. Mekanisme mikropartikel dapat menurunkan iritasi mukosa GIT yaitu dengan penyalutan yang dilakukan oleh polimer untuk melindungi mikropartikel tersebut, dapat menyebabkan tidak terjadinya pelepasan obat dalam lambung, karena pH dalam lambung adalah asam. Mikropartikel yang telah disalut oleh polimer akan terjadi pelepasan pada pH basa, sehingga obat yang dibuat dalam bentuk mikropartikel akan mengalami pelepasan obat di usus, yang akan dapat memperlama kerja obat tersebut (Tayade, 2004).

Metode yang digunakan untuk pembuatan mikropartikel yaitu *wax coating & hot melt, spray coating & pan coating, koaservasi, spray drying* dan *freeze drying* (Swarbick, 1990). Metode koaservasi merupakan metode yang paling sederhana, tidak memerlukan manufaktur industri, teknik yang relatif mudah dikerjakan atau sederhana dan tidak membutuhkan peralatan yang mahal, serta dengan adanya



*crosslinking agent* dapat menstabilkan droplet emulsi dan bentuk mikropartikel. Dalam pembuatan mikropartikel diperlukan polimer sebagai pelindung antara lain gelatin, polivinil alkohol, dan alginat. Gelatin merupakan polimer alami dan bersifat biokompatibel. Disamping itu gelatin dapat dicerna di GIT dan tingkat hidrolisisnya dapat disesuaikan dengan mengatur kekerasan gelatin (Tayade, 2004).

Mikropartikel dipengaruhi oleh beberapa parameter yang akan menentukan pelepasan obat pada GIT. Parameter - parameter proses yang dapat mempengaruhi antara lain perbandingan polimer dengan obat, kecepatan pengadukan, waktu pengadukan, suhu pembuatan dan volume fase minyak yang digunakan. Dari penelitian mikropartikel ibuprofen dengan polimer gelatin diketahui bahwa suhu merupakan salah satu parameter proses yang sangat penting, karena dengan pembuatan mikropartikel pada suhu  $10^{\circ}\text{C}$  didapatkan mikropartikel dengan hasil kandungan bahan obat lebih besar serta kekerasan dari partikel yang stabil, tetapi masih sulit ditemukan daerah luas mikropellet dari ukuran partikel tersebut. Sedangkan pada suhu  $60^{\circ}\text{C}$  daerah luas mikropellet dari ukuran partikel tersebut sudah dapat ditemukan. Diketahui juga bahwa dengan perbandingan obat-polimer 1:0,5 dan 1:1 menghasilkan kandungan bahan obat yang besar serta efisiensi enkapsulasi sebesar 70,42 % dan 84,80 %. Pada perbandingan 1:1 didapatkan hasil yang optimal pada kandungan bahan obatnya. Diteliti juga pada perbandingan 1:1 dan 1:1,5 ternyata tidak terdapat perbedaan signifikan yang tampak pada efisiensi kandungan bahan obat ibuprofen tetapi didapatkan hasil ukuran partikel bahan obat yang lebih besar. Hal ini disebabkan karena, semakin besar perbandingan obat-polimer akan membuat bahan obat semakin tinggi viskositasnya sehingga menyebabkan ukuran partikel bahan obat menjadi lebih besar (Tayade, 2004).

Obat-obat anti inflamasi nonsteroid (AINS) 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, tapi 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). Oleh karena itu, untuk mengatasi permasalahan bahan obat tersebut dan waktu paruh bahan obat yang cepat, maka dibuat suatu sediaan mikropartikel. Dalam bentuk sediaan ini, adanya proses penyalutan pada partikel-partikel kecil bahan obat dapat memperlama kerja bahan obat dan tidak cepat dieliminasi dari dalam tubuh karena bahan obat dilepas secara berkesinambungan, serta dapat mengurangi iritasi di mukosa saluran cerna (Swarbick, 1995).

Ketoprofen merupakan golongan antiinflamasi non steroid (AINS) derivat asam propionat yang memiliki efektivitas seperti ibuprofen dengan sifat antiinflamasi sedang (Wilmana, 1995). Ketoprofen merupakan obat AINS poten, yang sering digunakan untuk pengobatan arthritis kronik maupun akut (Chi & Jun, 1991). Ketoprofen juga digunakan untuk mengobati osteoarthritis, menghilangkan nyeri ringan sampai sedang, dan nyeri karena menstruasi. Bahan aktif ketoprofen mudah larut dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam eter, tetapi ketoprofen ini memiliki sifat praktis tidak larut dalam air. Efek samping dari ketoprofen ini dapat mengiritasi GIT. Ketoprofen diabsorpsi di GIT, memiliki waktu paruh sekitar 1-2 jam. Ketoprofen ini dimungkinkan dapat dibuat dalam bentuk mikropartikel untuk mengendalikan pelepasan obat dan agar dapat mengurangi atau mengeliminasi iritasi GIT sehingga dapat tercapai efek terapeutik obat, dan juga agar ketoprofen sebagai bahan aktif lebih stabil terhadap lingkungannya sehingga dapat mencegah pengurangan konsentrasi bahan aktif pada saat disimpan atau dipanaskan.

Berdasarkan latar belakang diatas, akan diteliti bagaimana pengaruh ratio obat- polimer dan suhu terhadap bentuk dan ukuran mikropartikel ketoprofen yang dibuat dengan menggunakan metode koaservasi *emulsification crosslinking*. Pada penelitian ini mikropartikel ketoprofen dibuat dengan perbandingan obat-polimer 1 : 1; 1 :1,5 pada suhu 10<sup>0</sup> C; 24 - 27<sup>0</sup> C ( suhu kamar); 50<sup>0</sup> C. Kemudian dilakukan evaluasi terhadap ukuran partikel, kandungan obat, dan morfologi mikropartikel.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh perbandingan obat-polimer dengan perbandingan obat-polimer 1 : 1; 1 :1,5 dan pembuatan pada suhu 10<sup>0</sup> C, suhu 24 - 27<sup>0</sup> C (suhu kamar) dan pada suhu 50<sup>0</sup> C terhadap ukuran dan kandungan bahan obat mikropartikel ketoprofen yang dibuat dengan menggunakan metode *emulsification crosslinking*.

## 1.3 Tujuan Penelitian

- a. Menentukan ukuran partikel dari mikropartikel ketoprofen yang dibuat dengan menggunakan metode *emulsification crosslinking* pada suhu pembuatan 10<sup>0</sup> C, 24 - 27<sup>0</sup> C (suhu kamar) dan pada suhu 50<sup>0</sup> C dengan perbandingan obat- polimer 1 : 1 dan 1 :1,5.
- b. Menentukan kandungan bahan obat dari mikropartikel ketoprofen yang dibuat dengan menggunakan metode *emulsification crosslinking* pada suhu pembuatan 10<sup>0</sup> C, 24 - 27<sup>0</sup> C (suhu kamar) dan pada suhu 50<sup>0</sup> C dengan perbandingan obat- polimer 1 : 1 dan 1 :1,5.

## 1.4. Hipotesis

Ada perbedaan ukuran dan kandungan bahan obat mikropartikel ketoprofen yang dibuat dengan menggunakan metode *emulsification crosslinking*, dengan perbandingan obat- polimer 1 : 1; 1 :1,5 dan pembuatan pada suhu 10<sup>0</sup> C, suhu 24 - 27<sup>0</sup> C (suhu kamar) dan pada suhu 50<sup>0</sup> C.

## 1.5. Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan akan didapatkan data yang bermanfaat untuk pengembangan sediaan mikropartikel ketoprofen serta mendapatkan parameter-parameter yang sesuai untuk memperoleh informasi data ilmiah perbandingan kadar obat-polimer dan suhu yang menghasilkan ukuran dan kandungan bahan obat mikropartikel ketoprofen yang dibuat dengan menggunakan metode *emulsification crosslinking*.

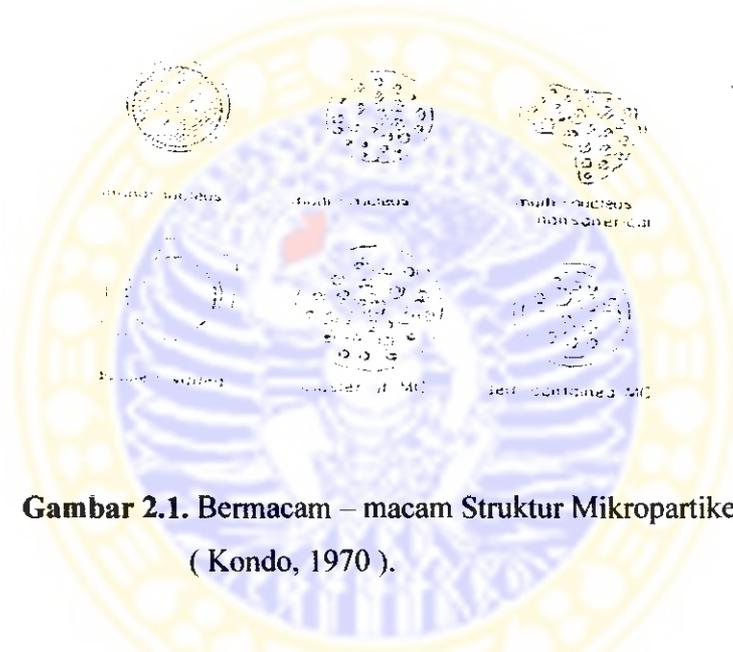
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Mikropartikel

##### 2.1.1 Definisi

Mikropartikel merupakan partikel yang berdiameter 1 – 1000  $\mu\text{m}$ , yang mana terlepas dari bentuk struktur dalam maupun luarnya atau tidak terlalu memperhatikan bentuk sferisnya (Tayade, 2004).



**Gambar 2.1.** Berbagai – macam Struktur Mikropartikel  
( Kondo, 1970 ).

Mikropartikel dapat digunakan sebagai bahan obat untuk mengubah bentuk cair menjadi serbuk padat, mengurangi penguapan senyawa yang mudah menguap, mengatur pelepasan bahan obat, misal untuk sediaan lepas lambat dan sediaan salut enterik, meningkatkan stabilitas senyawa, melindungi senyawa dari pengaruh kelembapan, oksigen dan mencegah reaksi kimia antara dua bahan, menutupi rasa yang tidak enak, memudahkan proses teknologi (Ansel, 1989; Lachman, 1989; Kondo, 1970). Serta bentuk mikropartikel pada sediaan obat digunakan untuk menutupi bau dan rasa yang tidak enak, memisahkan komponen – komponen reaktif yang tidak boleh bercampur, mempertahankan partikel bahan agar tetap dalam bentuk

terbagi halus, meningkatkan stabilitas dengan cara melindungi bahan dari pengaruh lingkungan (Kondo,1970).

Karakteristik mikropartikel yang mengandung bahan obat berkaitan dengan aksi terapeutik obat tersebut. Yang mana karakteristik dapat tercapai dengan mengatur bahan – bahan dan metode yang akan digunakan terhadap sistem penghantaran obat (Swarbick, 1990). Faktor - faktor yang mempengaruhi karakteristik mikropartikel tersebut antara lain:

1. Distribusi dan ukuran partikel.
2. Berat molekul polimer.
3. Rasio-obat polimer.
4. Total berat obat-polimer

### **2.1.2 Kegunaan Mikropartikel**

Dalam aplikasinya mikropartikel akan digunakan untuk sediaan yang memiliki berbagai macam fungsi, diantaranya adalah :

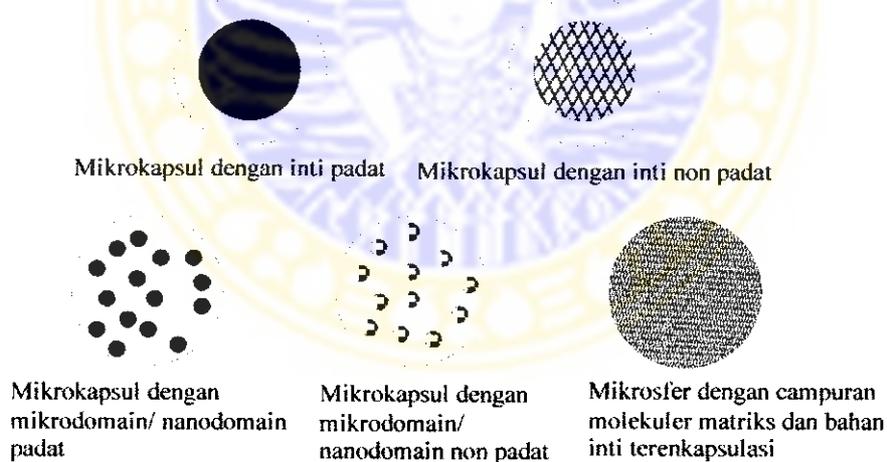
1. Memberi sarana untuk mengubah komponen dalam bentuk cairan menjadi partikel padat, yang biasanya digunakan untuk mengubah minyak dan zat cair lainnya menjadi sediaan yang lebih nyaman untuk digunakan, sangat baik untuk produk – produk injeksi dan inhalasi.
2. Untuk memperbaiki bau dan rasa bahan obat menjadi lebih baik.
3. Untuk melindungi bahan obat dari lingkungan, meliputi kelembaban, cahaya, panas, dan oksidasi.
4. Dapat mencegah degradasi karena radiasi cahaya atau oksigen.
5. Sebagai pembantu dispersi bahan – bahan yang tidak larut dalam air.
6. Untuk memproduksi bahan – bahan dengan menggunakan sediaan *sustained release*, *controlled release*, dan *target cells*. Ketoprofen tidak dapat diabsorpsi pada lokal iritasi dan absorpsi erartik, sehingga bagus untuk ketoprofen yang memiliki *gastric irritation*, yang mana meminimalkan kemungkinan untuk terjadinya kondisi meningkatnya konsentrasi garam yang akan menimbulkan *ulseration*, *hemorrhage*, *perforation* (Swarbick, 1990).

### 2.1.3 Bentuk dan Ukuran

Mikropartikel berukuran 1 sampai dengan 1000 mikrometer dan dalam beberapa contoh mencapai beberapa milimeter (1-5000 mikrometer), dengan ketebalan dinding antara 0,2 mikrometer sampai beberapa mikrometer, umumnya sekitar 10 mikrometer.

Mikropartikel merupakan suatu partikel yang mempunyai bentuk bervariasi seperti globular, sferis, ginjal lonjong dengan dinding satu lapis atau multi lapis, dan terisi satu atau lebih bahan inti, mempunyai ukuran berkisar 1- 1000  $\mu\text{m}$ , terdiri dari polimer dan bahan protektif lain ( Swarbrick,1995).

Mikropartikel mempunyai dua bentuk, yaitu : mikrokapsul dan mikromatriks. Mikrokapsul merupakan suatu bentuk yang mana bahan obat terenkapsulasi dalam suatu polimer atau terselubungi dalam suatu polimer, sedangkan mikromatriks merupakan bentuk mikropartikel yang mana bahan obat dan polimer terdispersi homogen ( Swarbrick,1995).



**Gambar 2.2.** Macam – macam bentuk Mikropartikel (Birnbau, and Peppas,2004).

### 2.1.4 Metode Pembuatan Mikropartikel

Metode pembuatan mikropartikel meliputi : teknik suspensi udara, teknik koaservasi pemisahan fase, proses sentrifugal dengan banyak lubang, teknik penyalutan dengan panci, teknik pengeringan dan pembekuan dengan cara semprot, teknik penguapan pelarut, teknik polimerisasi dan teknik pemisahan fase koaservasi(Lachman, 1989).

#### 1. Teknik Suspensi Udara

Pada dasarnya, teknik suspensi udara terdiri atas tiga proses, yaitu pendispersian bahan padat, bahan inti dalam bentuk partikel dalam suatu aliran udara, dan penyemprotan penyalut dari partikel yang tersuspensi oleh udara (Bakan,1995).

#### 2. Pengeringan Semprot

Pada teknik pengeringan semprot, bahan inti didispersikan dalam suatu bahan penyalut yang dicairkan, kemudian menyemprotkan pada suatu kondisi lingkungan yang dapat terjadi pepadatan yang relatif cepat (Bakan,1995).

#### 3. Penyalutan di dalam Panci

Dalam teknik ini, proses penyalutan bahan obat oleh bahan penyalut dilakukan dalam panci (Bakan,1995).

#### 4. Penguapan Pelarut

Dalam teknik ini, polimer penyalut dilarutkan dalam suatu pelarut yang mudah menguap dan tidak bercampur dengan cairan pembawa, kemudian bahan inti didispersikan dalam larutan penyalut. Dengan adanya pengocokan campuran bahan penyalut inti terdispersi dalam cairan pembawa untuk mendapatkan ukuran mikropartikel yang sesuai, kemudian dipanaskan untuk menguapkan pelarutnya (Bakan,1995).

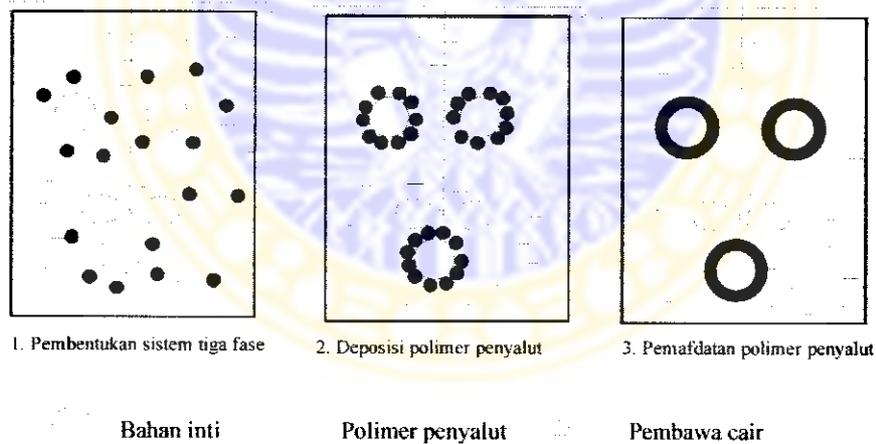
#### 5. Teknik Polimerisasi

Teknik polimerasi merupakan suatu metode pembuatan mikropartikel dengan adanya reaksi dari unit- unit monomer yang menempati anatarmuka, yang terjadi antara substansi bahan inti dan fase kontineu dimana bahan inti terdispersi (Bakan,1995).

## 6. Pemisahan Fase Koaservasi

Teknik pemisahan fase koaservasi merupakan suatu proses penyalutan bahan inti dengan agitasi yang terus menerus. Teknik ini dapat digunakan untuk menyalut bahan inti yang berupa bahan cair, bahan padat, larutan, atau dispersi bahan padat dalam bahan cair. Pada umumnya teknik pemisahan fase koaservasi meliputi tiga tahapan proses, yaitu pembentukan sistem tiga fase yang tidak campur (pembawa cair, bahan inti, dan polimer penyalut yang digunakan), penempatan (deposisi) polimer penyalut, dan pepadatan polimer penyalut. (Swarbick,1995, Bakan,1995).

Diantara teknik-teknik tersebut, teknik pemisahan fase koaservasi merupakan teknik yang relatif sederhana dan dapat dikerjakan dengan alat-alat yang konvensional. Teknik pemisahan fase koaservasi dapat digunakan dalam variasi yang luas dari berbagai bahan inti cairan maupun padatan. Bahan inti dapat berupa bahan yang larut air maupun bahan yang tidak larut air.



**Gambar 2.3** : Metode Pembuatan Mikropartikel dengan Menggunakan Metode Koaservasi (Swarbick, 1990).

Teknik koaservasi pemisahan fase dari larutan organik, secara umum terbagi menjadi tiga tahap yaitu :

- Pembentukan tiga fase kimiawi yang tidak saling campur

Pada tahap ini sistem terdiri dari fase cairan pembawa, bahan pembentuk inti dan bahan pembentuk dinding mikrokapsul ( polimer ). Untuk membentuk tiga fase kimiawi di atas, polimer yang tidak dapat bercampur dengan cairan pembawa pada suhu kamar dilarutkan dengan menaikkan suhu sehingga terbentuk larutan yang homogen. Bahan obat didispersikan ke dalam sistem tersebut sehingga di dalam sistem terdapat dua fase dan selanjutnya suhu diturunkan perlahan – lahan. Polimer yang tadinya terlarut akan kembali memisah membentuk tetes – tetes air ( fase cair ) yang tidak dapat bercampur dengan kedua fase tadi, sehingga sekarang dalam sistem terdapat tiga fase yang tidak saling campur.

- Deposisi polimer

Deposisi polimer akan terjadi bila polimer diadsorpsi pada permukaan bahan inti dan larutan pembawa. Fenomena adsorpsi ini merupakan persyaratan penyalutan yang efektif. Adsorpsi dapat terjadi karena adanya bagian yang kosong pada permukaan bahan inti, sehingga bahan inti cenderung menarik partikel - partikel yang ada disekitarnya. Tahap ini disempurnakan dengan pengadukan yang terkendali yang dapat menimbulkan reduksi energi total antara permukaan yang disebabkan pengurangan luas permukaan bahan penyalut ( polimer ) selama terjadinya penggabungan tetes – tetes cairan polimer, sehingga deposisi polimer dapat ditingkatkan secara berkesinambungan. Adapun faktor – faktor yang mempengaruhi proses deposisi polimer antara lain suhu, pengadukan, jenis polimer, ukuran partikel inti dan kekasaran permukaan partikel inti (Bakan, 1989)

- Proses pengerasan salut

Proses ini dilakukan dengan menurunkan suhu sistem lebih rendah lagi.

Pembentukan fase cair bahan penyalut dapat dipengaruhi oleh perubahan suhu.

Pengaruh perubahan suhu dalam membentuk fase cair bahan penyalut, dapat dijelaskan melalui diagram fase sebagai berikut :



**Gambar 2.4** Diagram fase suatu sistem biner ( polimer & cairan pembawa ) yang menggambarkan proses koasevasi pemisahan fase ( dikutip dari : Bakan, 1986 )

Titik X mewakili suatu sistem dengan konsentrasi polimer tertentu. Pada komposisi X, dengan suhu diatas kurva binodal FEG, misal titik A, sistem berada dalam satu fase yang homogen. Bila suhu diturunkan sepanjang garis AEB, maka pada titik E sistem 2dua fase mulai terbentuk. Polimer yang tadinya terlarut akan membentuk tetes – tetes cair ( fase cair ) yang tidak bercampur dengan cairan pembawa. Bila ke dalam sistem terdapat bahan inti pada kondisi dimana konsentrasi polimer, suhu dan pengadukan sesuai, tetes – tetes polimer cair tadi akan bergabung mengelilingi partikel bahan inti terdispersi, membentuk mikropartikel.

Dari kurva diatas dapat dilihat bahwa dengan menurunkan suhu akan didapat dua fase, yaitu fase yang mengandung banyak polimer dan fase yang mengandung sedikit polimer. Keadaan ini digambarkan dengan garis terputus CBD yang memotong kurva binodal FEG pada gambar 2.

Titik C menunjukkan fase cairan pembawa yang mengandung sangat sedikit polimer, sedang titik D menunjukkan fase bahan penyalut yang mengandung banyak polimer, berupa suatu campuran pekat yang terdiri dari polimer dan cairan pembawa.

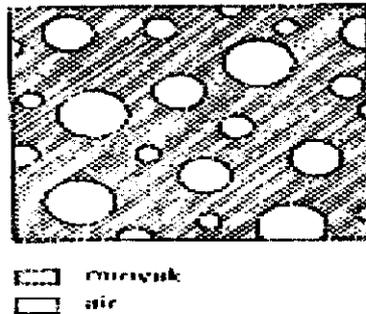
Dengan menghilangkan cairan pembawa dari fase yang mengandung banyak polimer ( titik D ) menyebabkan terjadinya proses pengerasan dinding mikrokapsul yang terbentuk. Contoh dari penerapan prinsip ini dapat dilihat dalam pembuatan mikrokapsul N –asetil-p-amino-fenol dengan bahan penyalut etilselulosa dan cairan pembawa sikloheksana ( Bakan, 1986 )

### 2.1.5 Emulsifikasi

Emulsi atau emulsiones adalah sistem dispersi kasar dari dua atau lebih cairan yang tidak larut satu sama lain. Penandaan emulsi diantarkan dari bahasa latin ( emulgere = memerah ) dan berpedoman pada susu sebagai jenis suatu emulsi alam. Sistem emulsi banyak dijumpai banyak penggunaannya dalam farmasi. Dibedakan antara emulsi cairan, yang ditentukan untuk kebutuhan dalam ( emulsi minyak ikan, emulsi parafin ) dan emulsi untuk penggunaan luar( Voigt. R, 1984 ).

Emulsi terdiri dari dua fase yang tidak dapat bercampur satu dengan lainnya, yang mana yang satu hidrofil, yang lain menunjukkan karakter lipofil. Fase hidrofil ( lipofob ) umumnya adalah air atau suatu cairan yang dapat bercampur dengan air, sedangkan sebagai fase lipofil ( hidrofob ) bertindak suatu minyak mineral atau minyak tumbuhan atau lemak ( minyak lemak, parafin, vaselin, lemak coklat, malam bulu domba ) atau juga bahan pelarut lipofil, seperti kloroform, benzen dan sebagainya. Terdapat kemungkinan atau fase hidrofil terdispersi ke dalam fase hidrofob, ataukah hidrofob ke dalam fase hidrofil. Dengan demikian dihasilkan dua sistem emulsi yang berbeda, yang dinyatakan sebagai emulsi air dalam minyak ( emulsi A/M ) atau emulsi minyak dalam air ( emulsi M/A ) ( Voigt. R, 1984 ).

Dalam penandaan jenis ini pada dasarnya terdapat A untuk fase hidrofil dan M untuk fase lipofil. Oleh karena fase lipofil tidak selalu harus M = minyak, maka juga biasa diidentifikasi L = lipoid, jadi emulsi L/A. Komponen- komponen yang terdistribusi dalam sebuah emulsi, dinyatakan sebagai fase terdispersi atau fase dalam atau fase terbuka. Komponen- komponen yang mengandung cairan terdispersi dinyatakan sebagai bahan pendispersi atau fase luar atau fase tertutup ( Voigt. R, 1984 )



Gambar 2. 5 Skema sebuah emulsi A/M ( Rudolf, 1984 )

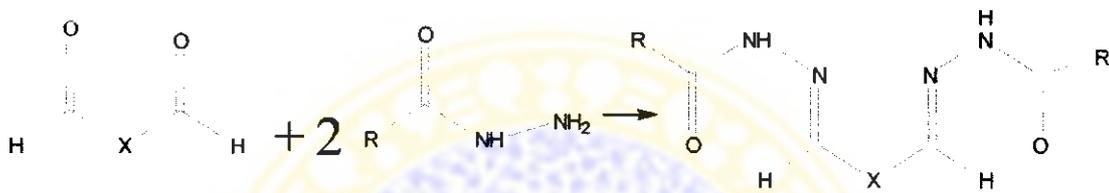
### 2.1.6 Crosslinker / Sambung silang

Dalam pembuatan suatu mikropartikel diperlukan *crosslinker*, tujuan penambahan *crosslinker* ini adalah untuk membuat jaringan polimer sehingga nantinya *crosslinker* ini dapat mengendalikan pelepasan obat pada proses pematatan polimer penyalut, dapat dilakukan dengan metode pemanasan, *crosslinking*, atau metode desolvasi. Proses *crosslinking* dapat dilakukan secara kimia atau secara fisika. *Crosslinking* secara kimia, dilakukan dengan polimerisasi radikal, reaksi kimia pada gugus komplementer, radiasi dengan energi tinggi, dan dengan menggunakan enzim, sedangkan *crosslinking* secara fisika dilakukan dengan cara interaksi ion, dan dengan kristalisasi. (Hennink, W.E, 2002)

*Crosslinking* dengan reaksi kimia pada gugus komplementer dilakukan dengan penambahan senyawa aldehyd, dimana polimer penyalut mempunyai gugus fungsi : OH, COOH, NH<sub>2</sub> yang dapat berfungsi dalam pembentukan *crosslinking*. Gelatin merupakan polimer yang larut air dengan gugus hidroksil (OH) dapat dilakukan *crosslinking* dengan reaksi kimia, misalnya direaksikan dengan glutaraldehyd. Reaksi kimia yang terjadi dapat menekan terjadinya reaksi samping dari *crosslinking* serta dapat memberikan kontrol yang sangat baik terhadap densitas *crosslinking* dari gelatin. (Hennink, W.E, 2002).

Glutaraldehyd dan formaldehyd sering digunakan sebagai *crosslinking* untuk gugus-gugus yang mengandung protein dan polisakarida yang sistemnya

menggunakan koaservasi, contoh gugus itu adalah gelatin dan akasia. Formaldehid hanya memiliki satu gugusan aldehid saja sehingga akan dibutuhkan banyak formaldehid untuk menghubungkan dan memperkuat rantai polimer dengan gelatin, sedangkan glutaraldehid memiliki dua gugusan aldehid sehingga jaringan rantai polimer dengan gelatin akan lebih kuat. Reaksi yang terjadi pada *crosslinking* ini adalah reaksi kondensansi yang terjadi antara kelompok asam amino yaitu protein dan aldehid (Swarbick, 1990).



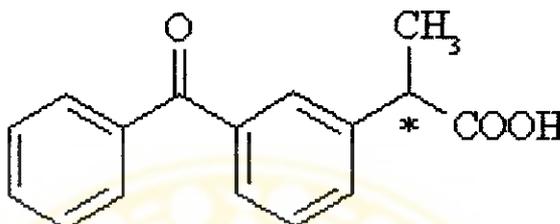
**Gambar 2.6** *Crosslinking* dengan reaksi kimia antara senyawa aldehid dengan polimer yang mempunyai gugus hidroksil (Hennink, W.E, 2002).

## 2.2 KETOPROFEN

Ketoprofen merupakan obat anti inflamasi non steroid (AINS) derivat asam propionate seperti fenopren, ibuprofen dan naproksen tetapi ketoprofen memiliki gugus benzoil yang tersubstitusi pada posisi *meta* dari asam  $\alpha$ -fenilpropionat yang mempunyai efektivitas sebagai anti inflamasi, analgesic, dan antipiretik, khususnya sebagai obat reumatik arthritis akut dan kronik, serta osteoarthritis. Mekanisme kerja ketoprofen belum dapat dijelaskan secara pasti. Diduga ketoprofen menghambat sintesis prostaglandin melalui penghambatan siklooksigenase (COX), yaitu COX-1 dan COX-2. ketoprofen 150 mg mempunyai eektivitas sama dengan 4000 mg aspirin pada penderita rheumatoid arthritis (Mc Evoy, et. Al, 2002)

Ketoprofen atau 2-(3-Benzoylphenyl)propionic acid; 3-benzoyl- $\alpha$ -methyl-benzeneacetic acid; m-benzoylhidratropik dengan rumus molekul C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> merupakan serbuk hablur putih atau hamper putih, tidak atau hampir tidak berbau.

Berat molekul ketoprofen adalah 254,3; dengan jarak lebur 93 - 96°C (Lund, W.,1994). Ketoprofen merupakan asam lemah dengan harga pKa 4,45, Harga A(1%, 1 cm) pada larutan asam (260 nm) sebesar 665a, pada larutan alkali (262 nm) sebesar 647a (Budavari, S., 2001; Jackson, J. V., et.al,1986). Rumus bangun ketoprofen dapat dilihat pada gambar 2.1 (HMSO, 1993):



**Gambar 2. 5** struktur kimia ketoprofen

Ketoprofen merupakan serbuk kristal berwarna putih, berwarna putih atau hampir putih, dan tidak berbau atau hamper tidak berbau. 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°C (Reynolds, 1982).

Ketoprofen dapat diabsorpsi dengan baik dalam saluran cerna. Kadar puncak plasma terjadi ½ - 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 urine dan feces (McEvoy, et. al,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 (Nambu, et, al, 1978; Goodman & Gilman, 1970).

Penggunaan bersama makanan, susu, atau antasida dapat mengurangi efek samping ketoprofen, tetapi sekaligus menghambat absorpsi ketoprofen (McEvoy, et. Al, 2002).

Ketoprofen juga memiliki efek antipiretik untuk mengurangi demam (McEvoy, et.al, 2002). Mekanisme kerja ketoprofen belum jelas, namun secara prinsip obat analgesik merupakan penghambat sintesa prostaglandin (Reynolds, J.E.F., 1989). Berkaitan dengan penghambatan banyak ditimbulkan efek samping terutama terjadi pada lambung, usus, ginjal dan fungsi trombosit (Tjay, T. H., *et al*, 2002). Pada umumnya efek samping tersebut meningkat dengan besarnya dosis dan lama penggunaannya, kecuali efeknya terhadap trombosit (Tjay, T. H., *et al*, 2002).

Ketoprofen memiliki bagian yang lipofil yakni pada bagian cincin aromatis, hal ini menyebabkan rendahnya kelarutan dalam air. Kerugian ini yang membatasi penggunaannya jika diberikan secara peroral atau rute lainnya (Carganico, G., *et al*, 1996). Efek samping mengiritasi lambung pada pemakaian peroral dapat dikurangi dengan pemberian bersama makanan, susu, atau antasida, namun hal ini akan menghambat absorpsi ketoprofen dalam saluran pencernaan sehingga menyebabkan penurunan bioavailabilitasnya (McEvoy, et al, 2002).

Dipasaran ketoprofen merupakan campuran rasemik dari enantiomer (+)-(S) dan (-)-(R), dan telah ditinjau bahwa yang memberikan efek terapi secara prinsip terletak pada enantiomer (+)-(S). Enantiomer (+)-(S) dari ketoprofen diduga mempunyai efek analgesic lebih kuat dan memberi efek yang lebih cepat dari pada bentuk (-)-(R) dan dosis pemberiannya menjadi sebanding (Carganico, G., *et al*, 1996).

Ketoprofen telah diedarkan dalam berbagai bentuk sediaan, diantaranya tablet (Kaltrofen, Profenid, Pronalges), tablet salut enteric (Anrema, Profenid), kapsul (Profenid CR), supositoria (Profecom, Kaltrofen), ampul (Kaltrofen, Pronalges), vial injeksi (Nasalfam, Profenid iv), krim (Ovurila E), gel (Profenid Gel, Rhetoflam) (ISO Indonesia 2005).

### 2.3. GELATIN

Gelatin adalah campuran polimer linier yang terdiri dari asam –asam amino dengan ikatan peptida. Merupakan suatu zat yang diperoleh dari hidrolisa parsial kolagen dari kulit, jaringan ikat putih dan tulang-tulang hewan. Gelatin dibagi menjadi 2 tipe, yaitu :

- Gelatin tipe A

Gelatin tipe ini biasanya berasal dari kulit babi. Berasal dari precursor yang diasamkan. Memiliki rentang pH 3,8 – 5,5, titik isoelektrik 7,0 – 9,0, kekuatan gel (bloom) 50 – 300, viskositas (mps) 15 – 75, ash (%) 0,3 – 2,0.

- Gelatin tipe B

Gelatin tipe ini biasanya berasal dari kulit sapi. Berasal dari prekursor yang dibasakan. Memiliki rentang pH 5,0 – 7,5, titik isoelektrik 4,0 – 6,0, kekuatan gel (bloom) 50 – 300, viskositas (mps) 20 – 75, ash (%) 0,5 – 2,0.

Gelatin memiliki berat molekul 15.000 – 250.000. Pemerian penampilan, warna, dan rasa gelatin hampir tidak berasa dan berbau. Jernih seperti kaca padatan yang rapuh dan sedikit berwarna kuning. Gelatin mempunyai sifat amphoter. Kelarutan tidak larut dalam air dingin; mengembang dan lunak bila dicelup dalam air; menyerap air secara bertahap sebanyak sampai 10 kali beratnya; larut dalam air panas, dalam asetat 6N dan dalam campuran panas gliserin dan air; tidak larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan dalam minyak menguap. Sinonim dari nama kimia gelatin adalah Pharmagol A dan B. Viskositas 4,3-4,7 mPas (4,3-4,7 cP) untuk 6,67 % w/v larutan pada 60° C, untuk 12,5% w/v larutan pada 60° C. Stabilitas dapat mengalami depolimerisasi lambat dalam larutan air pada suhu lebih dari 50° C dan akan terjadi penurunan kekerasan gel. Depolimerisasi akan makin cepat pada suhu diatas 65° C dan kekuatan gel akan turun 50% jika dipanaskan pada 80° C selama 1 jam. Inkompabilitas pemanasan lama lebih dari 40° C, adanya kelebihan asam atau basa ( dibawah pH 2 dan diatas pH 10 ), kontak dengan enzim proteolitik, bakteri, plasticizer, preservativ, surfaktan, alkohol, ion logam, polimer anion, dan kation dan aldehid. Mengendap dengan eter, alkohol,

asam tanat, kloroform, dan garam mercury. Fungsi sebagai pengikat dengan konsentrasi pemakaian 1-3% dari formula dan dengan konsentrasi larutan 5-10%.

Jenis gelatin bervariasi berdasarkan kualitasnya dan biasanya bertingkat menurut kekuatan gel yang ditunjukkan sebagai " Bloom Strength " atau " Bloom Rating ". Pengujiannya dilakukan dengan mengukur kekuatan yang diperlukan untuk menurunkan permukaan dari 6,67% b/b gel, yang diukur pada 10° C selama 16-18 jam, dengan jarak diameter 12,7 mm menggunakan " Flat Bottomed Plunger " dengan diameter 12,7 mm. Kekuatan ini dinyatakan dengan gram. B.P menetapkan bahwa kekuatan gel yang tidak kurang dari 150 gram Bloom dan ini cocok untuk berbagai tujuan dalam farmasetika tetapi kekuatan gel yang lebih tinggi biasanya untuk kapsul gelatin dan kultur media biologi.

## 2.4 Glutaraldehid

### 2.4.1 Sifat Fisiokimia Glutaraldehid (Martindale, 1998)



**Gambar 2.3** Rumus struktur glutaraldehid

Glutaraldehid merupakan cairan yang larut dalam air dan alkohol, larutan dalam air sedikit atau tidak stabil dalam jangka waktu lama bila disimpan dalam tempat dingin, mempunyai titik lebur sekitar 188<sup>0</sup> C.

## 2.5 Parafin liquid (British Pharmacopoeia, 1993)

### 2.5.1 Sifat Fisiokimia Parafin liquid

Parafin liquid merupakan cairan tidak berwarna, transparan, cairan beminyak, bebas dari fluorescence pada siang hari, praktis tidak larut dalam air, larut mudah dalam alkohol, dan larut dengan hidrokarbon, dengan viskositas 110 mpas-230 mpas dan berat jenis relatif : 0.82-0.890.

## 2.6 Evaluasi Mikropartikel

Ukuran dari suatu mikropartikel dapat dilihat dengan Mikroskop optik, sedangkan kandungan bahan obat dapat ditentukan dengan spektrofotometer UV-Vis.

### 2.6.1 Morfologi Mikropartikel

Morfologi mikropartikel dapat dilihat dengan menggunakan mikroskop optik, mikroskop elektron, mikroskop *scanning electron*, dan mikroskop *tunneling electron*. Metode lain untuk mendapatkan karakteristik mikropartikel termasuk pengukuran nilai permukaan adalah dengan menggunakan mikroelektroporesis (Swarbrick, 1988). Mikroskop optik dapat digunakan untuk mengetahui karakteristik ukuran dan morfologi spesimen mikroskopik (The United States Pharmacopeial Convention, 2002).

### 2.6.2 Ukuran Mikropartikel

Metode pengukuran mikropartikel ada bermacam-macam, mulai dari yang sederhana sampai yang sangat kompleks. Beberapa metode yang sering digunakan adalah mikroskopi, pengayakan, sedimentasi, adsorpsi, dan permeatri. Salah satu metode yang sederhana adalah metode mikroskopik (Martin, 1993).

### 2.6.3 Kadar Lengas (Martin, *et al.*, 1993)

Kadar lengas diukur dengan Ohaus Moisture Balance 45 dengan cara sebagai berikut: Sejumlah tertentu mikropartikel (500mg) diletakkan di atas piringan, berat yang ditunjukkan oleh layar digital dicatat (W1), kemudian alat dinyalakan pada suhu 100°C sampai berat konstan, angka yang ditunjukkan oleh layar digital dicatat (W2).

Kadar lengas diukur sebagai berikut:

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

#### 2.6.4 Penentuan Spektrum Inframerah

Radiasi IR yang dipakai untuk analisis instrumental adalah radiasi IR yang rentang bilangan gelombangnya antara 4000 hingga 670  $\text{cm}^{-1}$ . Radiasi IR 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. Saat ini telah dikenal FT-IR (*Fourier Transform-IR*) yang dapat menutupi beberapa kelemahan dari spektrofotometer IR yang konvensional (Mulja, M., 1995).

Penentuan spektrum FTIR pada mikropartikel ketoprofen berguna untuk mengetahui adanya reaksi *cross-linking* antara gugus NH pada gelatin dengan gugus aldehid pada glutaraldehid

#### 2.6.5 Kandungan Bahan Obat

Pemeriksaan kandungan ketoprofen dalam mikropartikel diukur dengan menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis berdasarkan ukuran absorban pada panjang gelombang maksimumnya dalam metanol P 75% (Depkes RI, 1995).

### BAB III

#### KERANGKA KONSEPTUAL

Mikropartikel adalah bahan padat yang berupa partikel berukuran antara 1-1000  $\mu\text{m}$ , terbuat dari polimer, lilin atau bahan-bahan yang melindungi diantaranya polimer sintesis yang mudah terbiodegradasi serta modifikasi produk alami seperti amilum, gom, protein, lemak dan lilin ( Swarbick, 1990). Gelatin merupakan bahan yang umum sebagai polimer. Gelatin merupakan polimer alami dan biokompatibel. Disamping itu gelatin dapat dicerna di GIT dan tingkat hidrolisisnya dapat disesuaikan dengan mengatur kekerasan gelatin.

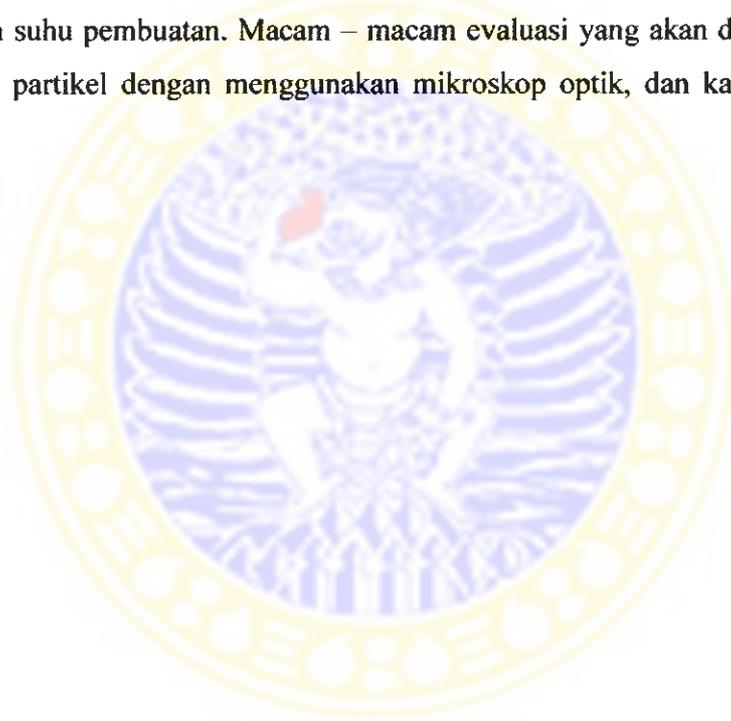
Mikropartikel dipengaruhi oleh beberapa parameter yang nantinya akan menentukan pelepasan obat pada GIT. Parameter - parameter proses yang dapat mempengaruhi antara lain perbandingan polimer dengan obat, kecepatan pengadukan, waktu pengadukan, suhu pencampuran dan volume fase minyak yang digunakan. Untuk mendapatkan mikropartikel dengan bentuk yang sesuai dengan faktor- faktor seperti pelepasan obat dan memiliki efisiensi penjeratan yang sesuai diperlukan percobaan dengan mengubah parameter-parameter tersebut di atas sehingga dapat tercapainya efek terapeutik obat (Tayade, 2004).

Ketoprofen memiliki efek antiinflamasi dan efek analgesik yang digunakan untuk pengobatan osteoarthritis dan rheumatoid arthritis. Meskipun ketoprofen merupakan senyawa yang berkhasiat namun ketoprofen memiliki kekurangan yang sering menimbulkan masalah yaitu dapat mengiritasi mukosa GIT, kelarutan rendah sehingga diabsorpsi secara lambat , tapi juga tidak diabsorpsi dengan sempurna pada pemakaian oral dan waktu paruh bahan obat yang cepat.

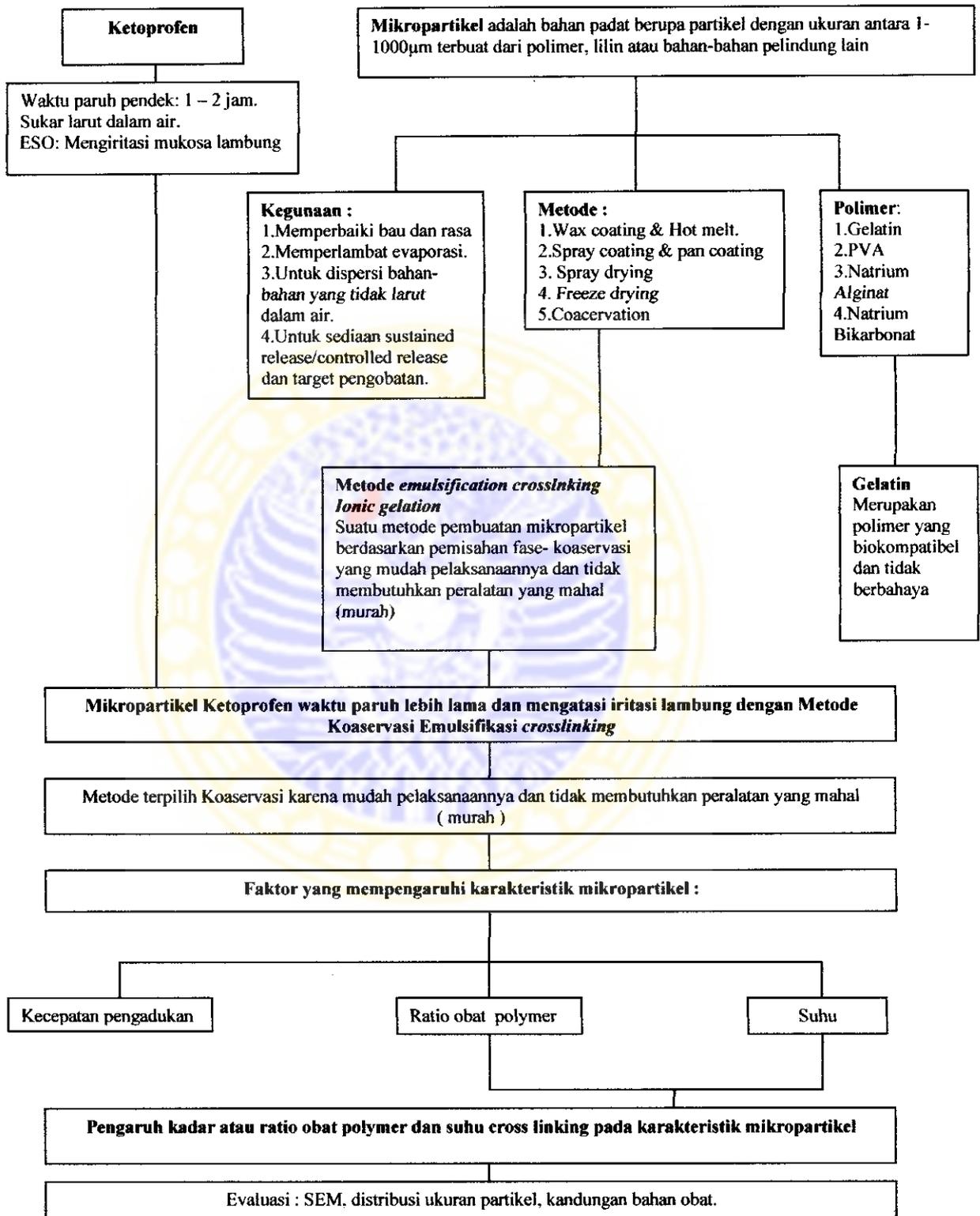
Pada penelitian ini bahan aktif ketoprofen akan dibuat menjadi mikropartikel, agar didapatkan sediaan yang lebih stabil serta menjadi obat yang aman apabila dikonsumsi oleh pasien tanpa efek samping yang berlebihan. Pada penelitian ini digunakan metode koaservasi *crosslinking* karena metode ini paling sederhana, tidak memerlukan manufaktur industri serta dengan adanya *crosslinking agent* yaitu adanya gugus NH dari gelatin yang bereaksi dengan gugus aldehid pada glutaraldehid yang

saling berikatan kuat sehingga dapat menstabilkan droplet emulsi dan bentuk mikropartikel. Dalam pembuatan mikropartikel diperlukan polimer sebagai pelindung antara lain gelatin, polivinil alkohol, dan alginat. Sedangkan *crosslinker* yang digunakan adalah glutaraldehid karena merupakan suatu matrik yang dapat menghubungkan beberapa struktur sehingga ikatan mikropartikel lebih kuat dan kompak. Selain itu glutaraldehid juga dapat menekan terjadinya reaksi samping dari *crosslinking* serta dapat memberikan kontrol yang sangat baik terhadap densitas *crosslinking* dari gelatin (Hennink, W.E, 2002).

Pada penelitian ini akan menentukan perbedaan perbandingan rasio obat-polimer dan suhu pembuatan. Macam – macam evaluasi yang akan dilakukan antara lain ukuran partikel dengan menggunakan mikroskop optik, dan kandungan bahan obat.



**Gambar 3.1 Alur Kerangka Konseptual**



## **BAB IV**

### **BAHAN, ALAT DAN METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Bahan**

ketoprofen (*pharmaceutical grade*), gelatin (p.a), glutaraldehid (*pharmaceutical grade*), parafin cair (teknis), *wash benzene* (teknis), isopropil alkohol (teknis), metanol (p.a) dan aquadest.

#### **4.2 Alat**

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca analitik "Electronic Balance Chyo", lemari pengering "Heraus Electronic Tipe TU 60/60", Thermoline Stirer Hot Plate, Spectrofotometer UV-Vis "Cary 50 Conc", FT-IR "Jasco FT-IR/5300", Digital Thermostat Water Bath HH-4, Eurostar Power-b, Electronic Moisture Ohaus MB-45, Elma Ultrasonic LC-60H, Mikroskop optik yang dilengkapi dengan micrometer okuler dan obyektif, dan alat-alat gelas.

#### **4.3. Metode Penelitian**

##### **4.3.1 Pemeriksaan Bahan Baku Penelitian**

###### **4.3.1.1. Identifikasi Ketoprofen ( Depkes RI,1995)**

- a. Organoleptis : Serbuk kristal berwarna putih, tidak berbau, tidak berasa.
- b. Jarak lebur ketoprofen antara 93° - 96°C ditentukan dengan alat *Differential Thermal Analysis* (DTA).

- c. Penentuan spektrum inframerah

Spektrum inframerah ketoprofen dibuat dengan metode cakram KBr. Sebanyak 5 mg ketoprofen dan 95 mg KBr digerus sampai homogen kemudian dimasukkan kedalam pengering hampa udara, selanjutnya dicetak dengan penekan hidrolik sampai diperoleh cakram yang transparan. Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan spektrum inframerah ketoprofen pembanding (DepKes,1995).

#### 4.3.1.2 Gelatin

Identifikasi (Depkes RI, 1995)

- A. Pada larutan (1 dalam 100) tambahkan *trinitrofenol LP* atau larutan *kalium dikromat P* (1 dalam 15) yang sebelumnya telah dicampur dengan *asam klorida 3 N* lebih kurang seperempat volume : terbentuk endapan kuning.
- B. Pada larutan (1 dalam 5000) tambahkan *asam tanat LP* : terjadi kekeruhan.
- C. Pemeriksaan organoleptis

Bentuk : serbuk

Warna : Putih atau putih kekuningan

Rasa : tidak berasa

Bau : tidak berbau

(Great Britain The Government of Health, 2002)

- D. Reaksi warna

Larutan kerja : 1g gelatin dilarutkan dalam air bebas  $\text{CO}_2$  pada suhu  $55^\circ\text{C}$ , masukkan ke dalam 100 ml pelarut air bebas  $\text{CO}_2$ , dan jaga agar suhu larutan tidak berubah.

Cara : 2 ml larutan kerja ditambah 0,05 ml larutan tembaga sulfat campur dan tambahkan dengan 0,5 ml larutan NaOH, akan terjadi warna ungu. (Great Britain The Government of Health, 200

### 4.3.1.3 Rancangan Formula Mikropartikel Ketoprofen

Tabel IV.1 Komposisi formula

Nama Bahan	Fungsi	Formula					
		F1	F2	F3	F4	F5	F6
Ketoprofen	Bahan Aktif	1 g	1 g	1 g	1 g	1 g	1 g
Gelatin	Polimer	1 g	1,5 g	1g	1,5 g	1 g	1,5 g
Parafin cair	Fase minyak	150ml	225ml	150ml	225ml	150ml	225ml
Glutaraldehid	<i>Crosslinker</i>	1 ml	1ml	1ml	1ml	1 ml	1 ml
Suhu Pembuatan		10 <sup>0</sup> C	10 <sup>0</sup> C	24-27 <sup>0</sup> C (suhu kamar)	24-27 <sup>0</sup> C (suhu kamar)	50 <sup>0</sup> C	50 <sup>0</sup> C

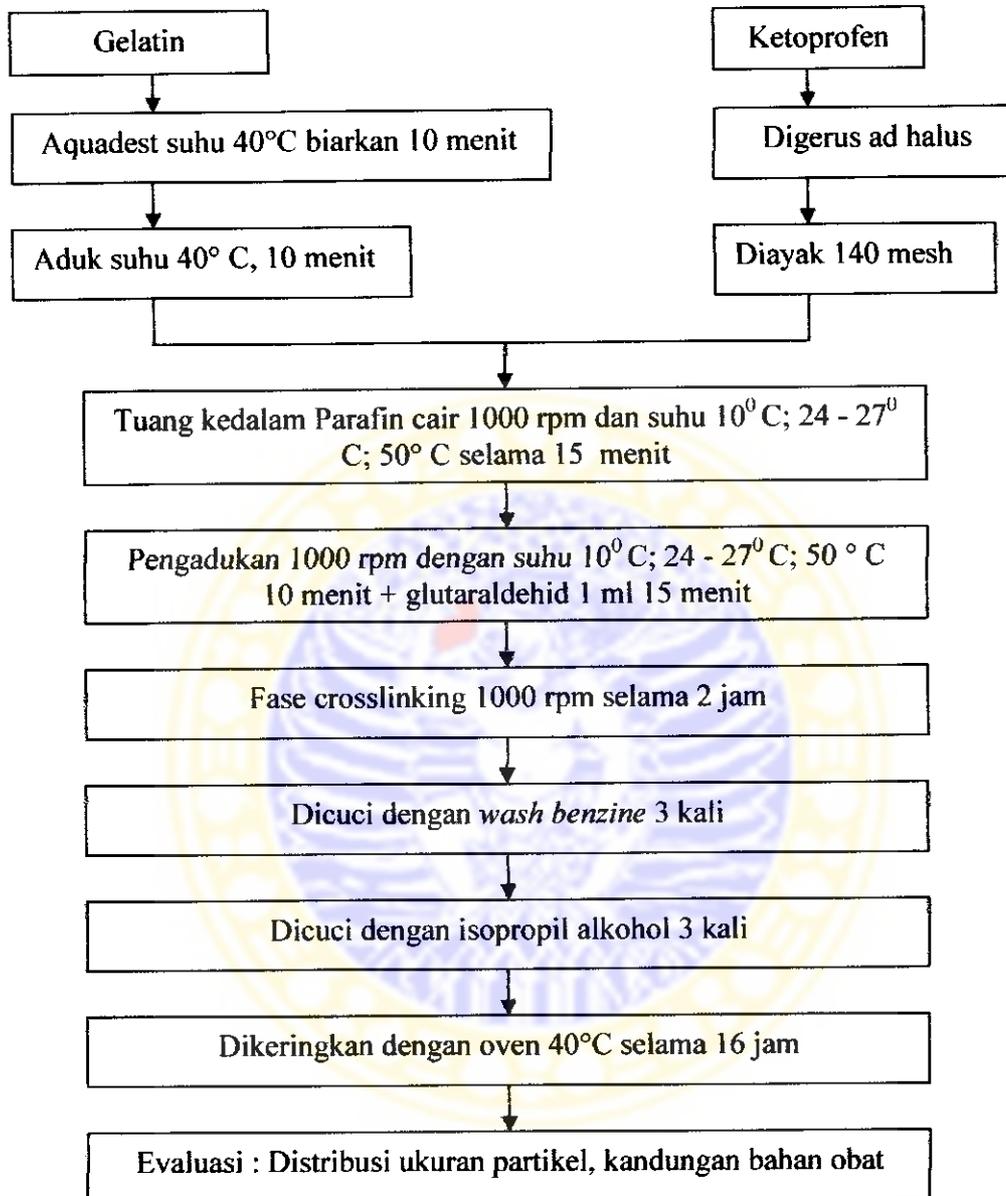
### 4.3.1.4 Pembuatan Mikropartikel

Menimbang gelatin sesuai dengan perbandingan, kemudian ditaburkan pada aquadest yang sudah dipanaskan diwaterbath bersuhu 40°C. Setelah gelatin benar-benar terbasahi kemudian dispersikan sampai homogen. Ketoprofen digerus kemudian diayak pada mesh 140 dan ditimbang sesuai dengan formula. Ketoprofen didispersikan sampai homogen dengan larutan gelatin yang terbentuk (sebagai fase air).

parafin cair sebanyak yang diperlukan dituang dalam beaker glass dan letakkan kedalam waterbath. Campuran ketoprofen dengan gelatin, dimasukkan kedalam fase minyaknya diaduk selama 15 menit dengan kecepatan 1000 rpm. Suhu dijaga agar tetap konstan, dengan suhu 10; 24- 27<sup>0</sup> C (suhu kamar) ; 50 °C selama ± 15 menit.

Setelah 15 menit dari peneteskan kedalam campuran ditambahkan glutaraldehid dan didispersikan selama ± 2 jam. Larutan tersebut dicuci tiga kali dengan *wash benzene*, kemudian pencucian terakhir dicuci dengan isopropil alkohol. Hasil akhirnya dikeringkan dalam oven pada suhu 40°C selama 16 jam.

#### 4.3.1.5 Skema Rancangan Kerja



#### 4.4 Pemeriksaan kualitatif bahan baku.

##### 4.4.1 Ketoprofen

###### A. Identifikasi Suhu Lebur

Ketoprofen diperiksa berdasarkan penentuan suhu lebur dengan menggunakan alat *Differential Thermal Analysis (DTA)*.

Cara Kerja : Ketoprofen ditimbang 3-5 mg dimasukkan ke dalam sampel pan, lalu ditutup. Sample pan dimasukkan ke dalam sampel holder dan dibandingkan dengan perbandingan  $Al_2O_3$ . Sebagai sample pan digunakan aluminium (suhu <  $1500^{\circ}C$ ). Program pemanasan up, dengan laju pemanasan  $10^{\circ}C$ /menit, dengan range DTA kurang dari 20 mJ/detik, dialiri gas  $N_2$  dengan kecepatan konstan, dan dengan kecepatan kertas 10 mm/menit. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan pustaka.

###### B. Identifikasi Spektrum Serapan Infra Merah Ketoprofen

Pemeriksaan spektrum serapan infra merah dari ketoprofen dilakukan dengan cara dibuat pellet KBr, 1 mg zat digerus dengan 100 mg serbuk KBr kering kemudian ditekan/dikompresi dengan penekan hidrolik yang dilengkapi dengan alat penarik uap air agar diperoleh lempeng tipis yang tembus cahaya. Diamati spektra serapan infra merahnya dan hasil yang diperoleh dibandingkan dengan literatur. (DepKes RI, 1995).

- Identifikasi (Depkes RI, 1995)

Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada ketoprofen BPFI.

###### C. Reaksi Warna

###### 1. *Aromaticity* (metode 2)

Pereaksi : Asam nitrat dan NaOH

Cara : Sampel ditambah dua atau tiga tetes asam nitrat, dipanaskan di *water bath* pada suhu  $100^{\circ}C$  selama 1 menit, campuran

didinginkan, dilarutkan tiga sampai empat kali dengan air dan larutan dibuat menjadi suasana basa dengan penambahan larutan NaOH 40% (w/v).

Hasil positif : Larutan asam tidak berwarna kemudian setelah ditambah basa terjadi warna kuning.

## 2. Koppanyi-Zwicker

Pereaksi : Larutan kobalt nitrat 1% (w/v) dalam etanol

Cara : Sampel dilarutkan dalam 1 ml etanol, ditambah satu tetes reagen diikuti dengan penambahan 10  $\mu$ L pirolidin, dan diaduk.

Hasil positif : Terjadi warna ungu

(Meffat, A.C., et al, 2004)

### 4.4.2 Gelatin

Identifikasi (Depkes RI, 1995)

- A. Pada larutan (1 dalam 100) tambahkan *trinitrofenol LP* atau larutan *kalium dikromat P* (1 dalam 15) yang sebelumnya telah dicampur dengan *asam klorida* 3 N lebih kurang seperempat volume : terbentuk endapan kuning.
- B. Pada larutan (1 dalam 5000) tambahkan *asam tanat LP* : terjadi kekeruhan.
- C. Pemeriksaan organoleptis
  - Bentuk : serbuk
  - Warna : Putih atau putih kekuningan
  - Rasa : tidak berasa
  - Bau : tidak berbau

(Great Britain The Government of Health, 2002)

#### a. Reaksi warna

Larutan kerja : 1g gelatin dilarutkan dalam air bebas CO<sub>2</sub> pada suhu 55<sup>0</sup>C, masukkan ke dalam 100 ml pelarut air bebas CO<sub>2</sub>, dan jaga agar suhu larutan tidak berubah.

Cara : 2 ml larutan kerja ditambah 0,05 ml larutan tembaga sulfat campur dan tambahkan dengan 0,5 ml larutan NaOH, akan terjadi warna ungu. (Great Britain The Government of Health, 2002)

#### **4.5 Evaluasi Mikropartikel Ketoprofen**

##### **4.5.1 Penentuan Kandungan Lemas (% MC) Mikropartikel Ketoprofen**

Penentuan kadar air mikropartikel ketoprofen dengan alat Ohaus MB-45 *Moisture Content Balance*, dengan cara sebagai berikut : Ditimbang tepat 500 mg mikropartikel ketoprofen di tempatkan pada tempat sampel, kemudian dinyalakan, dilakukan pembacaan % kelengasan pada alat. Replikasi dilakukan 3 kali.

##### **4.5.2 Penentuan Spektrum Infra Merah Mikropartikel Ketoprofen**

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

##### **4.5.3 Ukuran Mikropartikel Ketoprofen**

Ukuran mikropartikel dapat dilihat dengan mikroskop optik.  
Cara pelaksanaannya, yaitu :

###### **a. Kalibrasi skala okuler, dengan cara :**

Mikrometer okuler dan obyektif dipasang pada tempatnya, kemudian diamati sampai kedua skala terlihat jelas dibawah mikroskop. Dihimpitkan garis awal skala okuler dengan garis awal skala obyektif, ditentukan garis yang tepat berhimpit pada kedua skala. Kemudian ditentukan harga skala okuler yang sebanding dengan skala obyektif.

###### **b. Preparasi sampel**

Mikropartikel yang akan diamati diletakkan diatas obyek gelas.

###### **c. Pengukuran mikropartikel**

Diambil mikrometer obyektif, diganti dengan dengan obyek gelas yang berisi sampel, kemudian dilakukan pengukuran diameter partikel (sebanyak n kali).

**d. Pengelompokan hasil pengukuran**

Ditentukan ukuran mikropartikel terkecil dan terbesar dari seluruh sampel, kemudian dibagi dalam beberapa interval dan kelas.

**e. Penentuan kurva distribusi ukuran mikropartikel**

Distribusi ukuran mikropartikel dibuat dalam bentuk tabel dan kurva histogram.

#### **4.5.4 Penetapan Kadar Bahan Obat dalam Mikropartikel Ketoprofen**

(DepKesRI,1995)

Dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis

**a. Pembuatan larutan baku ketoprofen**

Dibuat larutan baku induk ketoprofen kadar 1000 mg/L, dengan menimbang secara kuantitatif 100 mg ketoprofen dan dilarutkan dalam metanol p.a sampai 100 ml. Dari larutan baku induk tersebut kemudian dibuat larutan baku kerja dengan cara pengenceran dengan metanol p.a sehingga didapat larutan dengan kadar 4,0 ppm; 6,0 ppm; 8,0 ppm; 10,0 ppm; dan 12,0 ppm.

**b. Penentuan panjang gelombang maksimum**

Panjang gelombang maksimum ketoprofen ditentukan dengan mengamati serapan larutan baku kerja ketoprofen kadar 6,0 ppm dan 10,0 ppm pada panjang gelombang 230 nm sampai 350 ppm.

**c. Pembuatan kurva baku ketoprofen**

Pembuatan kurva baku digunakan untuk menghitung kadar bahan aktif yang dianalisis dengan memasukkan harga serapan yang diperoleh dari pengamatan berbagai kadar kedalam persamaan regresi.

Larutan baku yang dipakai pada penelitian ini kadarnya adalah 4,0 ppm; 6,0 ppm; 8,0 ppm; 10,0 ppm; dan 12,0 ppm.

Serapan diamati pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan sebelumnya. Persamaan kurva baku diperoleh dengan cara membuat persamaan regresi antara kadar dan serapan yang diperoleh.

**d. Penentuan kadar ketoprofen dalam mikropartikel**

Ditimbang mikropartikel ketoprofen yang mengandung setara dengan 50 mg bahan obat ketoprofen, kemudian dilarutkan dalam 100 ml larutan metanol P 75%. Dari larutan mikropartikel ketoprofen tersebut, diambil 5 ml larutan dan diencerkan dengan metanol p.a sampai 50,0 ml. Dari larutan mikropartikel ketoprofen tersebut, diambil 3 ml larutan dan diencerkan dengan metanol p.a sampai 25,0 ml

**4.5.5 Morfologi Mikropartikel Ketoprofen**

Morfologi dari mikropartikel dilihat dengan Mikroskop Optik. Cara pelaksanaannya, yaitu sampel diletakkan pada tempat sampel, kemudian direkam.

**4.5.6 Penyajian Data**

Data hasil penelitian yang diperoleh adalah kandungan lengas air, ukuran partikel, kandungan bahan obat, dan morfologi mikropartikel ketoprofen. Kandungan lengas air, ukuran partikel dan kandungan bahan obat mikropartikel ketoprofen disajikan dalam bentuk diagram, sedangkan morfologi mikropartikel disajikan dalam bentuk foto. Dengan penyajian data tersebut, maka dapat dilihat perbedaan karakteristik mikropartikel ketoprofen pada 6 formula yang dibuat.

## BAB V

### HASIL PENELITIAN

#### 5.1. HASIL ANALISA KUALITATIF BAHAN

##### 5.1.1. Hasil Analisa Kualitatif Ketoprofen

Tabel V.1 Hasil pemeriksaan kualitatif ketoprofen

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka
Pemerian	Serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak atau hampir berbau	Serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak atau hampir berbau *)
Jarak lebur (dengan DTA)	94,7 °C	93 – 96 °C *)
Spektrofotometer IR	Bilangan gelombang (cm <sup>-1</sup> )	Bilangan gelombang **)
- Gugus O-H	3458,68 (4)	3000-3700
- Gugus C=O	1697,51 (7)	1640-1820
- Gugus C-C (aril)	1597,20 (9)	1450-1600
- Gugus C=C	1655,07 (8)	1600-1700
- Gugus C-OH	1284,71 (15)	900-1300

\*) Hasil pengamatan sesuai dengan pustaka dari Farmakope Indonesia, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. Hasil analisa DTA ketoprofen dapat dilihat pada lampiran 1.

\*\*) Hasil pengamatan sesuai dengan pustaka dari <http://www.aist.go.jp/RIOD3/SDBS/cgi-bin/img.cgi?imgdir=ir&fname=NIDA74853&sdbno=16627> (online 28 Februari 2006). Spektra FT-IR ketoprofen dapat dilihat pada lampiran 2.

### 5.1.2. Hasil Analisa Kualitatif Gelatin

Tabel V.2 Hasil pemeriksaan kualitatif Gelatin

PEMERIKSAAN	PUSTAKA (GREAT BRITAIN THE GOVERNMENT OF HEALTH, 2002)	HASIL PENGAMATAN
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organoleptis :               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bentuk</li> <li>▪ Warna</li> <li>▪ Rasa</li> </ul> </li> </ul>	Serbuk Putih atau putih kekuningan Tidak berasa	Serbuk putih kekuningan Tidak berasa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaksi warna Koppanyi-Zwicker:</li> </ul>	Terbentuk warna ungu	Terjadi warna ungu

## 5.2 Hasil Pemeriksaan Mikropartikel Ketoprofen

### 5.2.1 Penentuan Kandungan Lengas (% MC) Mikropartikel Ketoprofen

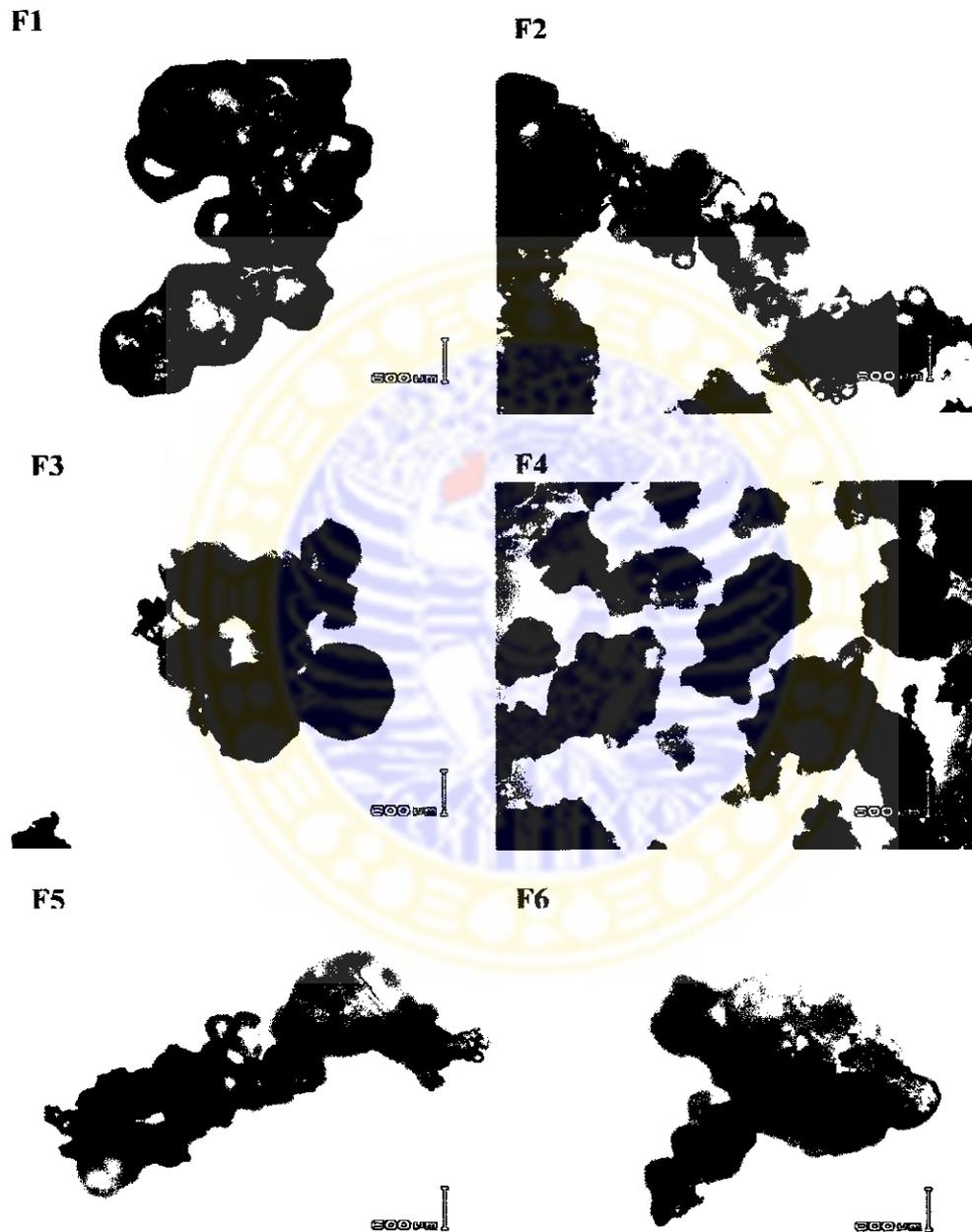
Hasil penentuan kandungan lengas (%MC) Mikropartikel Ketoprofen dapat dilihat pada tabel V.3

Tabel V.3 Kandungan Lengas (%MC) Mikropartikel Ketoprofen

Rasio obat : polimer	Kandungan Lengas (%MC) Mikropartikel Ketoprofen			
	Replikasi			Rata-rata (%) $\pm$ SD
	I	II	III	
<b>a. Suhu 10<sup>0</sup> C</b>				
1 : 1	3,54	3,66	3,81	3,67 $\pm$ 0,14
1 : 1,5	4,78	4,16	3,13	4,02 $\pm$ 0,83
<b>b. Suhu 24<sup>0</sup>-27<sup>0</sup> C</b>				
1 : 1	3,67	3,53	3,36	3,52 $\pm$ 0,16
1 : 1,5	3,40	4,23	4,18	3,94 $\pm$ 0,47
<b>c. Suhu 50<sup>0</sup> C</b>				
1 : 1	3,88	3,42	3,71	3,67 $\pm$ 0,23
1 : 1,5	3,74	4,52	3,15	3,80 $\pm$ 0,69

### 5.2.2 Morfologi Mikropartikel Ketoprofen

Hasil Foto Mikropartikel Ketoprofen dengan Mikroskop Optik didapatkan gambaran sebagai berikut : (perbesaran 40x)



**Gambar 5.1** Morfologi Mikropartikel ketoprofen dengan perbandingan obat-polimer 1:1,dan 1:1,5 yang dibuat pada suhu 10<sup>0</sup> C (F1 dan F2) 24-27<sup>0</sup> C (F3 dan F4) dan yang dibuat pada suhu 50<sup>0</sup> C (F5 dan F6).

### 5.2.3 Ukuran Mikropartikel Ketoprofen

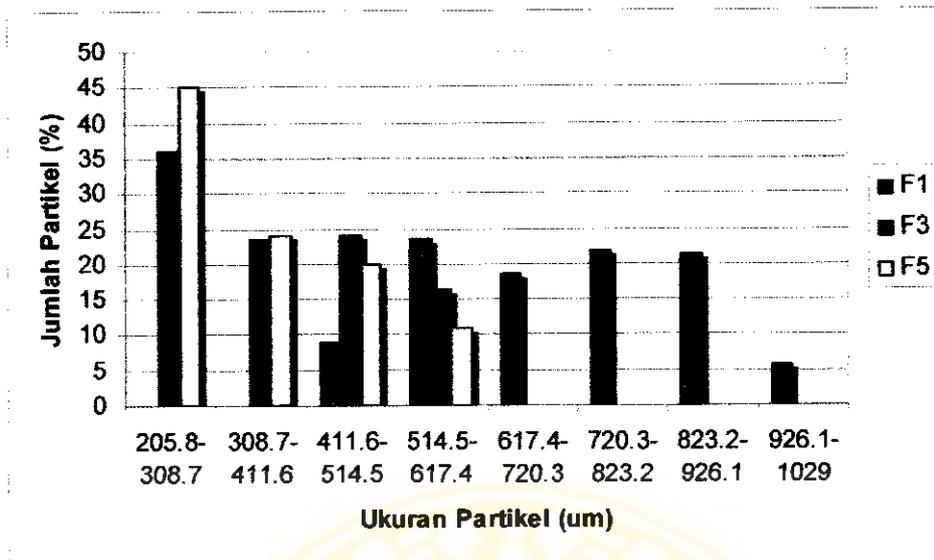
Distribusi ukuran partikel mikropartikel ketoprofen pada berbagai formula mikropartikel ketoprofen dapat dilihat pada tabel V.4 dan V.5, serta histogram distribusi ukuran partikel dapat dilihat pada gambar 5.1 dan 5.2, serta perhitungan hasil rata-rata dapat dilihat pada Lampiran 10. Distribusi ukuran mikropartikel ketoprofen yang dibuat dengan polimer gelatin dengan rasio 1:1 dan 1:1,5 dapat dilihat pada tabel berikut ini :

Tabel V.4 Distribusi ukuran mikropartikel ketoprofen : gelatin (1 : 1) yang dibuat pada suhu 10<sup>0</sup> C, suhu 24 - 27<sup>0</sup> C ( suhu kamar) dan pada suhu 50<sup>0</sup> C.

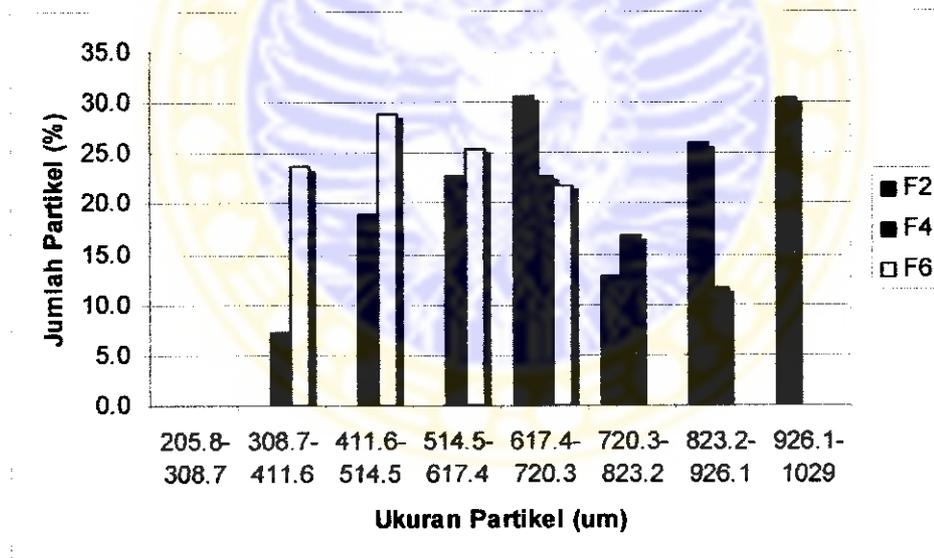
Rentang Ukuran Partikel ( $\mu m$ )	% Rata-Rata Jumlah Partikel		
	10 <sup>0</sup> C	24-27 <sup>0</sup> C	50 <sup>0</sup> C
205,8-308,7	-	36,1	45,0
308,7-411,6	-	23,5	24,1
411,6-514,5	9,0	24,0	20,0
514,5-617,4	23,5	16,4	10,9
617,4-720,3	18,7	-	-
720,3-823,2	21,8	-	-
823,2-926,1	21,2	-	-
926,1-1029,0	5,8	-	-

Tabel V. 5 Distribusi ukuran mikropartikel ketoprofen : gelatin (1 : 1,5) yang dibuat pada suhu 10<sup>0</sup> C, suhu 24-27<sup>0</sup> C(suhu kamar) dan pada suhu 50<sup>0</sup> C.

Rentang Ukuran Partikel ( $\mu m$ )	% Rata-Rata Jumlah Partikel		
	10 <sup>0</sup> C	24-27 <sup>0</sup> C	50 <sup>0</sup> C
205,8-308,7	-	-	-
308,7-411,6	-	7,2	23,8
411,6-514,5	-	18,9	28,9
514,5-617,4	-	22,7	25,5
617,4-720,3	30,6	22,7	21,8
720,3-823,2	12,9	16,9	-
823,2-926,1	26,1	11,6	-
926,1-1029,0	30,4	-	-



Gambar 5.2 Histogram diameter rata-rata ( $\mu\text{m}$ ) dengan jumlah partikel dari distribusi ukuran mikropartikel ketoprofen : gelatin (1 : 1) yang dibuat pada suhu  $10^{\circ}\text{C}$  (F1), suhu kamar (F3) dan pada suhu  $50^{\circ}\text{C}$  (F5).



Gambar 5.3 Histogram diameter rata-rata ( $\mu\text{m}$ ) dengan jumlah partikel dari distribusi ukuran mikropartikel ketoprofen:gelatin (1:1.5) yang dibuat pada suhu  $10^{\circ}\text{C}$  (F2), suhu kamar (F4) dan pada suhu  $50^{\circ}\text{C}$  (F6).

## 5.2.4 Hasil Penetapan Kadar Bahan Obat dalam Mikropartikel Ketoprofen (DepKes RI,1995)

### 5.2.4.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Hasil Pengamatan Absorbansi larutan ketoprofen dalam metanol p.a. dapat dilihat pada lampiran 1, yang diamati pada panjang gelombang maksimum ( $\lambda$  maks.) adalah 254,03 nm.

### 5.2.4.2 Kurva Baku Ketoprofen

Tabel V.6 Hubungan konsentrasi larutan ketoprofen dalam metanol p.a terhadap serapannya yang diukur pada  $\lambda$  maks. 254,03 nm.

Konsentrasi (ppm)	Serapan Baku Ketoprofen
2,004	0,1603
4,008	0,2856
6,012	0,4237
8,016	0,5663
10,020	0,6951
12,024	0,8703

Dari perhitungan diperoleh harga koefisien korelasi ( $r$ ) 0,99992 sedang harga  $r$  tabel pada  $\alpha = 0,05$  dengan derajat bebas (d.f.) = 4 adalah 0,811 (Lampiran 6). Harga  $r$  hitung lebih besar dari  $r$  tabel berarti ada korelasi yang positif antara konsentrasi dan Absorbansi, pada  $\alpha = 0,05$ . Dari perhitungan diperoleh pula harga slope ( $B$ ) = 0,06946 dan harga intersep ( $A$ ) = 0,00601, sehingga persamaan kurva linier menjadi  $y = Bx + A$   $y = 0,06946x + 0,00601$ . Gambar kurva baku ketoprofen dapat dilihat pada lampiran 1.

### 5.2.4.3 Penetapan Kadar

Hasil penetapan kadar mikropartikel ketoprofen dapat dilihat pada tabel V. 7

Tabel V.7 Kadar Ketoprofen dalam Mikropartikel

Perbandingan Obat : polimer	Kadar Ketoprofen dalam Mikropartikel (%)			
	Pengamatan			Rata- rata (%)±SD
	1	2	3	
<b>a. Suhu 10<sup>0</sup> C</b>				
1 : 1	62,87	63,94	63,88	63,56±0,60
1 : 1,5	74,12	75,72	77,36	75,73±1,62
<b>b. Suhu 24<sup>0</sup>-27<sup>0</sup> C</b>				
1 : 1	57,47	58,82	58,95	58,58±0,53
1 : 1,5	71,56	72,22	71,89	71,89±0,33
<b>c. Suhu 50<sup>0</sup> C</b>				
1 : 1	53,15	56,77	53,33	54,42±2,04
1 : 1,5	62,86	65,95	66,13	63,98±1,84

Data rata-rata merupakan rata-rata dari tiga kali replikasi dengan koefisien variasinya.

### 5.3 ANALISIS DATA SECARA STATISTIK

Nilai kadar ketoprofen dalam mikropartikel (%) dianalisis secara statistik dengan menggunakan ANOVA dengan rancangan faktorial dalam rancangan satu arah dengan program statistik SPSS 12.

Tabel V.8 Nilai kadar ketoprofen dalam mikropartikel (%)

Perbandingan Polimer	Kadar Teoritis (%)		
	27°C	50°C	10°C
1:1	58,58±0,53	54,42±2,04	63,56±0,60
1:1.5	71,89±0,33	63,98±1,84	75,73±1,62

Hasil analisis statistik kadar ketoprofen dalam mikropartikel dapat dilihat pada Lampiran 4. Analisis statistik hasil pemeriksaan kandungan bahan obat ketoprofen dalam mikropartikel dilakukan dengan menggunakan metode ANOVA dengan rancangan faktorial untuk mengetahui efek beberapa variabel dan interaksi antara beberapa variabel. Dalam penelitian ini terdapat dua variabel, yaitu perbandingan obat-polimer dan pengaruh suhu. Melalui metode analisis statistik dengan ANOVA, dapat diketahui pengaruh perbandingan obat-polimer, pengaruh suhu, dan interaksi pengaruh perbandingan obat-polimer dan suhu terhadap kandungan bahan obat ketoprofen dalam mikropartikel. Untuk mengetahui perbandingan obat-polimer dan pengaruh suhu yang memberikan perbedaan bermakna dilakukan uji HSD. Dari hasil analisis statistik kandungan bahan obat ketoprofen dalam mikropartikel, diketahui bahwa F hitung yaitu 36.428 yang lebih besar dari F tabel yaitu 5.14 untuk perbandingan 1:1. Sedangkan untuk perbandingan 1:1.5 diketahui bahwa F hitung 43.720 yang lebih besar dari F tabel yaitu 5.14 dengan derajat kemaknaan  $<0,05$ . Hal ini berarti terdapat perbedaan bermakna antara masing-masing perbandingan obat-polimer, pengaruh suhu, serta interaksi pengaruh perbandingan obat-polimer dan pengaruh suhu pembuatan pada derajat kepercayaan 0,95 ( $\alpha = 0,05$ ).

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh perbandingan obat-polimer dan suhu pembuatan terhadap ukuran dan kandungan bahan obat mikropartikel ketoprofen. Perbandingan obat - polimer yang dipakai yaitu 1:1 dan 1:1,5 yang dibuat pada suhu 10<sup>0</sup> C, suhu 24 - 27<sup>0</sup> C (suhu kamar) dan suhu 50<sup>0</sup> C. Suhu kamar adalah suhu pada ruang kerja, yaitu antara 15<sup>0</sup> C sampai 30<sup>0</sup> C (Depkes,1995).

Sebelum dilakukan pembuatan mikropartikel, dilakukan pemeriksaan secara kualitatif terlebih dahulu terhadap ketoprofen dan gelatin untuk memastikan bahan - bahan tersebut sesuai dengan ketentuan Farmakope dan pustaka lainnya. Hasil pemeriksaan kualitatif ketoprofen menunjukkan bahwa ketoprofen adalah suatu serbuk kristal berwarna putih, tidak berbau, dan tidak berasa, mempunyai titik lebur 94,7<sup>0</sup> C. Pada pemeriksaan spektrum FTIR menunjukkan bahwa hasil pemeriksaan sesuai dengan literatur. Sedangkan hasil pemeriksaan kualitatif pada gelatin menunjukkan bahwa gelatin adalah suatu serbuk putih atau kekuningan dan tidak berasa.

Dari pemeriksaan kualitatif ketoprofen dan gelatin, menunjukkan bahwa bahan obat dan polimer yang akan digunakan telah memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia edisi IV dan pustaka yang lain. Pada penelitian ini dilakukan pembuatan mikropartikel dengan bahan pembentuk dinding gelatin dengan perbandingan obat - polimer yang dipakai yaitu 1:1 dan 1:1,5 yang dibuat pada suhu 10<sup>0</sup> C, suhu 24 - 27<sup>0</sup> C ( suhu kamar ) dan suhu 50<sup>0</sup> C. Penentuan suhu didasarkan pada landasan teori bahwa proses deposisi polimer terjadi secara bertahap saat suhu diturunkan. Saat itu polimer penyalut akan membentuk fase cair ( berupa tetes cair ) yang akan terdeposisi pada partikel inti. Selain suhu faktor pengadukan juga berpengaruh pada proses deposisi polimer, karena pengadukan akan membuat ketoprofen akan terdispersi dalam polimer gelatin

di media parafin, sehingga dapat tersalut secara menyeluruh. Sebagai upaya untuk mendapatkan pengadukan yang terkendali digunakan pengaduk didasar wadah. Dengan sistem pengadukan seperti ini partikel ketoprofen dapat terdispersi dengan merata dalam polimer gelatin di media parafin sehingga diharapkan proses pembuatan mikropartikel berlangsung baik.

Dari hasil pemeriksaan kandungan lengas (%MC) mikropartikel ketoprofen diketahui bahwa dengan meningkatnya jumlah bahan polimer, kandungan lengas (%MC) yang dihasilkan semakin meningkat (tabel V.3). Hal ini disebabkan karena gelatin mempunyai sifat hidrofilik, sehingga semakin besar jumlah gelatin maka semakin besar pula kemungkinan untuk menyerap air.

Pada pemeriksaan morfologi dengan menggunakan mikroskopik mikropartikel didapatkan hasil bahwa pada beberapa mikropartikel tidak terdapat bahan obat didalamnya. Berdasarkan hasil morfologi yang didapat bahan inti lepas dari polimernya sehingga hanya didapatkan mikropartikel dengan polimernya saja. Hal ini mungkin disebabkan oleh karena gelatin tipe ini mengalami kristalisasi sehingga gelatin sebagai polimer menyebabkan kebocoran dinding sehingga pada beberapa mikropartikel yang tampak pada mikroskop didapatkan hasil bahan obat tidak ada dalam mikropartikel.

Gambar 5.5 memperlihatkan morfologi mikropartikel ketoprofen yang dibuat pada suhu  $10^{\circ}\text{C}$ ,  $24-27^{\circ}\text{C}$  (suhu kamar), dan suhu  $50^{\circ}\text{C}$ . Hasil foto mikropartikel menggambarkan bahwa pada pembuatan mikropartikel yang dibuat pada suhu  $10^{\circ}\text{C}$  menghasilkan permukaan mikropartikel yang lebih halus, lebih *spheris*, berukuran lebih besar, dan agregasi antar partikel yang paling kecil. Sedangkan pada pembuatan suhu  $24-27^{\circ}\text{C}$  (suhu kamar) menghasilkan ukuran partikel yang kecil, kasar, dan agregasi antar partikel relatif paling besar. Dan pada pembuatan suhu  $50^{\circ}\text{C}$  menghasilkan ukuran partikel yang paling kecil, kasar dan agregasi antar partikel relatif lebih kecil daripada suhu kamar.

Pada evaluasi ukuran mikropartikel ketoprofen yang dibuat pada dengan perbandingan obat-polimer = 1:1 pada berbagai suhu (tabel V.4) dan 1:1,5 pada berbagai suhu (tabel V.5), memperlihatkan bahwa pada mikropartikel ketoprofen

yang dibuat pada suhu  $10^0$  C hasil rentang ukuran mikropartikel ketoprofen yang diperoleh adalah antara  $411,6 \mu\text{m}$  sampai  $1029 \mu\text{m}$  untuk perbandingan 1:1. Sedangkan pada perbandingan obat-polimer = 1:1,5 didapat ukuran antara  $617,4 \mu\text{m}$  sampai  $1029 \mu\text{m}$  dan pada suhu  $24-27^0$  C (suhu kamar), hasil rentang ukuran mikropartikel yang diperoleh adalah antara  $205,8 \mu\text{m}$  sampai  $617,4 \mu\text{m}$  untuk perbandingan 1:1. Sedangkan pada perbandingan obat-polimer = 1 :1,5 didapat ukuran antara  $308,7 \mu\text{m}$  sampai  $926,1 \mu\text{m}$ , pada suhu  $50^0$  C (suhu kamar) dengan perbandingan obat-polimer = 1:1, dan 1:1,5, hasil rentang ukuran mikropartikel yang diperoleh adalah antara  $205,8 \mu\text{m}$  sampai  $617,4 \mu\text{m}$ , dan antara  $308,7 \mu\text{m}$  sampai  $720,3 \mu\text{m}$ .

Hasil evaluasi menunjukkan bahwa, semakin meningkat perbandingan obat-polimer akan didapat ukuran partikel yang semakin besar. Hal ini disebabkan dengan meningkatnya perbandingan obat-polimer, maka jumlah gelatin sebagai polimer menjadi lebih besar, maka kecenderungan partikel untuk beragregasi semakin besar dan adanya reaksi *cross-linking* (sambung-silang) antara gelatin dan glutaraldehyd menjadi besar pula, yaitu adanya gugus NH dari gelatin yang bereaksi dengan gugus aldehid pada glutaraldehyd, serta semakin besar perbandingan obat-polimer akan membuat bahan obat semakin tinggi viskositasnya sehingga menyebabkan ukuran partikel bahan obat menjadi lebih besar (Tayade, 2004).

Dari tabel V.4 dan V.5 menunjukkan bahwa pembuatan mikropartikel ketoprofen pada suhu  $10^0$  C didapat ukuran mikropartikel yang lebih besar daripada pada suhu  $24-27^0$  C (suhu kamar) dan suhu  $50^0$  C. Hal ini karena penurunan suhu mempunyai pengaruh pada proses reaksi *cross-linking* (sambung-silang) antara gelatin dan glutaraldehyd membentuk partikel yang lebih padat, serta didapatkan kekerasan dari mikropartikel yang stabil (Tayade, 2004).

Pada penetapan kadar ketoprofen dalam mikropartikel ketoprofen (tabel V.8) memperlihatkan bahwa persen kadar rata-rata ketoprofen dalam mikropartikel ketoprofen dengan perbandingan 1:1 dan 1:1,5 yang dibuat pada suhu  $10^0$  C adalah

63,56 ± 0,60 dan 75,73 ± 1,62, 24-27<sup>0</sup> C (suhu kamar) adalah 58,58 ± 0,53 dan 71,89 ± 0,33, sedangkan yang dibuat pada suhu 50<sup>0</sup> C adalah 54,42 ± 2,04 dan 63,98 ± 1,84.

Hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan persen kadar ketoprofen karena pengaruh perbedaan jumlah polimer gelatin. Adanya peningkatan kandungan bahan obat karena peningkatan jumlah gelatin dapat disebabkan karena viskositas larutan gelatin yang semakin besar sehingga proses penjeratan bahan obat dalam matriks obat- polimer semakin besar pula. Oleh karena itu, didapat kandungan bahan obat yang semakin besar.

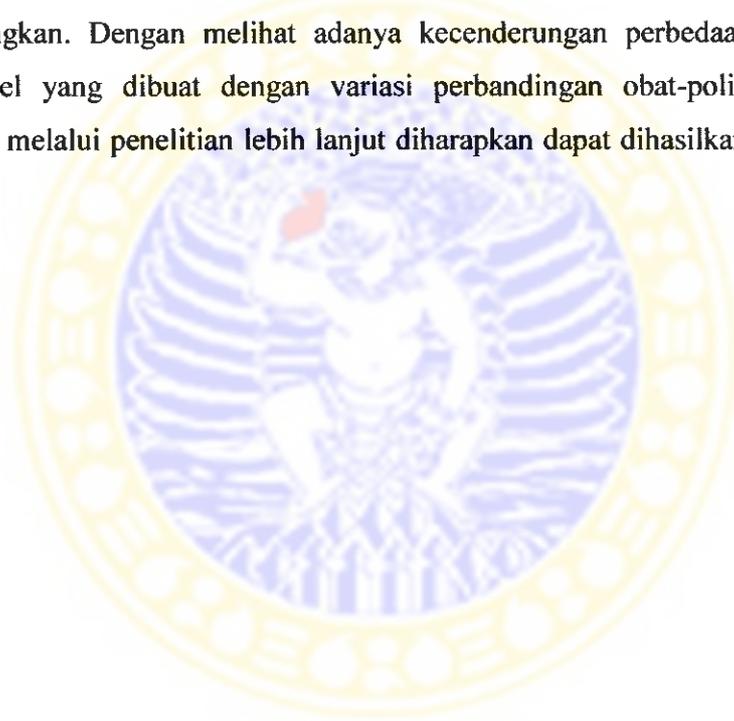
Sedangkan persen kadar ketoprofen yang diperoleh pada mikropartikel ketoprofen yang dibuat pada suhu 50<sup>0</sup>C memberikan harga yang lebih rendah daripada yang dibuat pada suhu kamar. Hal ini dikarenakan dengan suhu yang meningkat akan menurunkan viskositas dari larutan gelatin sehingga bahan obat yang terjat dalam matriks obat-polimer akan menurun. Akibatnya akan didapatkan kandungan obat yang lebih kecil. Selain itu dengan meningkatnya suhu gerakan molekul semakin cepat, sehingga kesempatan bertemu antara molekul gelatin dan permukaan partikel ketoprofen semakin rendah, akibatnya kesempatan gelatin untuk terdeposisi pada partikel inti (ketoprofen) semakin menurun.

Dari pembahasan diatas menunjukkan bahwa ada pengaruh perbedaan perbandingan obat-polimer terhadap ukuran mikropartikel ketoprofen, dan kandungan bahan obat dari mikropartikel ketoprofen. Sedangkan perbedaan suhu juga mempunyai pengaruh pada ukuran mikropartikel, bentuk, dan kandungan bahan obat dari mikropartikel ketoprofen.

Analisis statistik hasil pemeriksaan kandungan bahan obat ketoprofen dan suhu pembuatan dalam mikropartikel dilakukan dengan menggunakan metode ANOVA dengan rancangan faktorial untuk mengetahui efek beberapa variabel dan interaksi antara beberapa variabel. Dalam penelitian ini terdapat dua variabel, yaitu perbandingan obat-polimer dan suhu pembuatan. Melalui metode analisis statistik dengan ANOVA, dapat diketahui pengaruh perbandingan obat-polimer, pengaruh suhu pembuatan, dan interaksi pengaruh perbandingan obat-polimer dan pengaruh suhu pembuatan terhadap kandungan bahan obat ketoprofen dalam mikropartikel.

Dari hasil analisis statistik kandungan bahan obat ketoprofen dalam mikropartikel, diketahui bahwa F hitung yaitu 36,428 yang lebih besar dari F tabel yaitu 5,14 untuk perbandingan 1:1. Sedangkan untuk perbandingan 1:1,5 diketahui bahwa F hitung 43,720 yang lebih besar dari F tabel yaitu 5,14 dengan derajat kemaknaan  $<0,05$ . Hal ini berarti terdapat perbedaan bermakna dari kandungan bahan obat antara masing-masing perbandingan obat-polimer dan suhu pembuatan pada derajat kepercayaan 0,95 ( $\alpha = 0,05$ ).

Dalam hubungannya dengan usaha pembuatan mikropartikel yang diharapkan memiliki karakteristik baik, hasil penelitian ini merupakan informasi awal yang perlu dipertimbangkan. Dengan melihat adanya kecenderungan perbedaan karakteristik mikropartikel yang dibuat dengan variasi perbandingan obat-polimer dan suhu pembuatan, melalui penelitian lebih lanjut diharapkan dapat dihasilkan mikropartikel yang baik.



## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Perbandingan bahan obat-polimer 1:1 dengan suhu 10<sup>0</sup> C, 24-27<sup>0</sup> C, dan 50<sup>0</sup> C berturut – turut di dapatkan rentang ukuran mikropartikel sebesar 411,6  $\mu\text{m}$  sampai 1029  $\mu\text{m}$ , 205,8  $\mu\text{m}$  sampai 617,4  $\mu\text{m}$ , dan 205,8  $\mu\text{m}$  sampai 617,4  $\mu\text{m}$ . Untuk perbandingan bahan obat-polimer 1:1,5 dengan suhu 10<sup>0</sup> C, 24-27<sup>0</sup> C, dan 50<sup>0</sup> C berturut – turut di dapatkan rentang ukuran mikropartikel sebesar 617,4  $\mu\text{m}$  sampai 1029  $\mu\text{m}$ , 308,7  $\mu\text{m}$  sampai 926,1  $\mu\text{m}$ , dan 308,7  $\mu\text{m}$  sampai 720,3  $\mu\text{m}$ .
2. Perbandingan bahan obat-polimer 1:1 dengan suhu 10<sup>0</sup> C, 24-27<sup>0</sup> C, dan 50<sup>0</sup> C berturut – turut di dapatkan persen kadar rata-rata ketoprofen dalam mikropartikel ketoprofen sebesar 63,56%  $\pm$  0,60% dan 75,73%  $\pm$  1,62%, 58,58%  $\pm$  0,53%. Untuk perbandingan bahan obat-polimer 1:1,5 dengan suhu 10<sup>0</sup> C, 24-27<sup>0</sup> C, dan 50<sup>0</sup> C berturut – turut di dapatkan persen kadar rata-rata ketoprofen dalam mikropartikel ketoprofen sebesar 71,89%  $\pm$  0,33%, 54,42%  $\pm$  2,04% dan 63,98%  $\pm$  1,84%.
3. Peningkatan jumlah gelatin sebagai polimer dapat meningkatkan ukuran dari mikropartikel ketoprofen dan kandungan bahan obatnya.

#### 7.2 Saran

Dari hasil penelitian ini disarankan penelitian lebih lanjut pengaruh perbedaan obat-polimer dan suhu pembuatan terhadap profil pelepasan mikropartikel ketoprofen.

## DAFTAR PUSTAKA

Ansel, H.C., N.G. Popovich, 1990. **Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Sysytems**, 5th edition, Philadelphia, Lea & Febiger, p.56-57.

Bakan, J.A., 1986. Microencapsulation, in: Lachman L., Lieberman H. A., Kanig J.L.(EDS.), **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**, 3rd ed., Lea and Febiger, Philadelphia, p. 412–428.

Carganico, G., Mauleon, C.D., Garcia, P and Luisa, M., 1996, Arylpropionic Derivative, A Pocess For The Preparation and The Use of As An Analgesic Agent, [www.everypatent.com/comp/pat5554789](http://www.everypatent.com/comp/pat5554789), accessed August 9, 2005.

Chi, S.C., H.W. Jun, 1991. Release Rates of Ketoprofen from Polocamer Gels in a Membraneless Diffusion Cell, **J. Pharm. Sci.** Vol. 80, p.280-283.

Dunn,1999. **Particle Dynamics Laboratory at the Hessert Laboratory for Aerospace Reaearch**, in: <http://www.nd.edu/~tszarek/research/>

Gan Sulistia, dkk., 1987, **Farmakologi dan Terapi**, edisi 3, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas indonesia, Jakarta, p.345-348

Goodman, L.S., A. Gilman, 1970. **The Pharmacological Basics and Therapeutics**, 4th edition, New York, The Macmillan Company, p.319-320.

**Hand Book of Pharmaceutical Excipients**, 1980, America Pharmaceutical Association, Washington,. P. 119-121, 181-183.

Hennink,W.E., Nostrum van C.F. 2002. Novel Crosslinking Methods to Design Hydrogels. **Advanced Drug Delivery Reviews**, No 54,p.13-36

Kirk Othmer, 1985. **Encyclopedia of Chemical Technology**, A Willey, Interscience publication,. p. 762-763.

Kondo, A., 1970, **Microcapsule Processing and Technology**, edited and revised by J. Wade Van Valkenburg, Marcel Dekker, Inc., New York Basel p.1-10; 27-34; 95-105.

Kokubo. H, Nakamura. S, and Sunada. H, 1993, **Effect of Several Cellulosic Binder on Particle Size Distribution Granules Preparat by High – Speed Mixer**, Chem & Pharm Bull., p.2151-2155.

Leonards, J.R., G. Levy, 1969. Biopharmaceutical Aspects of Aspirin-Induced Gastrointestinal Blood Loss In Man, **J. Pharm. Sci.** Vol.58, p.66-69; 933-935.

Luzzi L.A., 1970, Microencapsulation, **J. Pharm. Sci.**, p. 1367-1375

Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A., 1993. **Farmasi Fisik**, Terjemahan: Yoshita, Edisi Ketiga, Jilid Pertama dan Kedua, Jakarta : Universitas Indonesia Press, hal. 1022.

McEvoy, G.K., 2002. AHFS: **America Society of Health System**, Book 4, Bethesda, Pharmacist Inc, p.1987-1993.

Mulja, Muhammad dan Syahrani, Achmad, 1989, **Aplikasi Analisis Spektrofotometer Uv-Vis**. Mecphiso Grafika, hal. 7-16.

Nambu, N., K. Kikuchi, T. Kikuchi, Y. Takahashi, H. Ueda, T. Nagai, 1978. Influence of Inclusion of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs With –Cyclodextrin on The Irritation to Stomach of Rats upon Oral Administration, **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, Vol. 26, p.3609-3612.

Porter, Bruno, and Jackson, 1982, **Pan Coating of Tablets and Granules**, In: Lieberman H.A., **Pharmaceutical Dosage Form : Tablets Volume 3**, 2nd edition, Marcel Dekker Inc., New York and Basel,. p. 92-94, 108-109.

Reynolds, J. E. F. (Eds.), 1996. **Martindale The Extra Pharmacopoeia**, 28<sup>st</sup> Ed., London : The Pharmaceutical Press, p. 261-262.

Rudolf, V., 1994. **Lehrbuch Der Pharmazeutischen Technologie** ( terjemahan oleh VEB Verlag Volk und Gesundheit ) Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, p.399-400.

Shargel, L., Yu, Andrew B.C 1985, **Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics** ( terjemahan oleh Fasich, Siti S. ), edisi 2, Airlangga University Press, Surabaya, p. 88-89.

Swarbrick. J., Boylan. J.C., 1988, **Binder**, In: **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**, Vol I, Marcel Dekker. Inc., New York, p.451-464.

Tayade, T. Pralhad., Kale, D. Rajendrakumar, 2004, **Encapsulation of Water-Insoluble Drug by a Cross-linking Technique: Effect of Process and Formulation Variables on Encapsulation Efficiency, Particle Size, and In Vitro Dissolution Rate**, in : <http://www.nebi.nkm.nih/journal/ncapsulation%20of%20Water-insoluble%20Drug%20by%20a>

United State Pharmacopeia XXIII/National Formulary XVIII, 1995, **United State Pharmacopeial Convention. Inc.**, Rockville, MD, p.2247.

Wade, A., Weller, P.J, 1994, **Hand book of Pharmaceutical Excipients, 2nd ed.**, American Pharmaceutical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London SE1 7JN, England, p.214-215, 234-239

Wilmana, P.F., 1995. **Farmakologi dan Terapi**, edisi 4, Jakarta, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, p.218.

[WWW.acia Pharm/Controlled Release/Microspheres/Gelatin](http://www.acia-pharm.com/Controlled_Release/Microspheres/Gelatin), diakses tanggal 11 Juni 2005.

[WWW.acia Pharm/Intranasal administration/ketorolac tromethamine/Microspheres/Chitosan/Gelatin](http://www.acia-pharm.com/Intranasal_administration/ketorolac_tromethamine/Microspheres/Chitosan/Gelatin), diakses pada 19 juli 2005

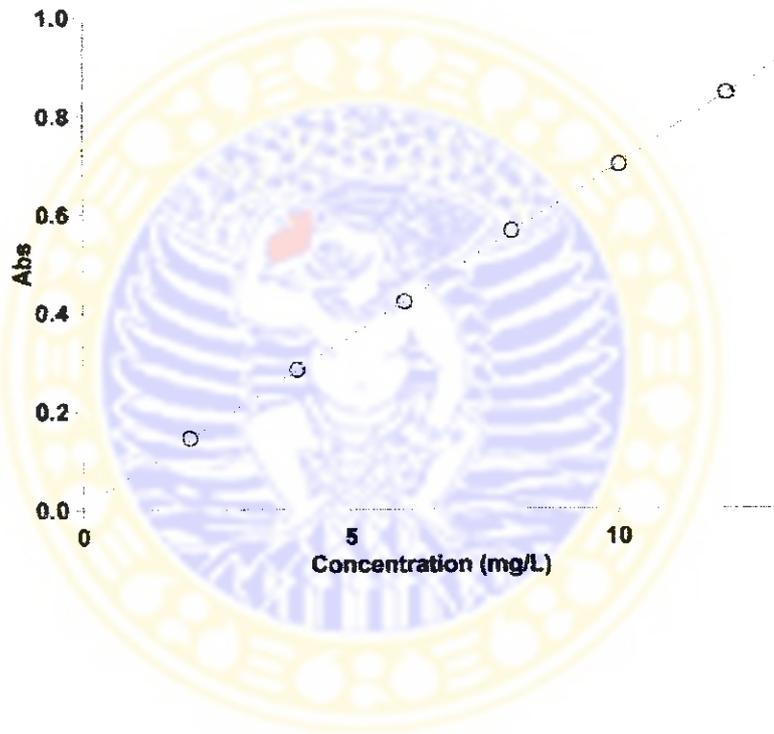
[WWW.aaps Pharm\\_Sci.com/Journal\\_Encapsulation/Water\\_Insoluble/ Encapsulation of Water Insoluble Drug by a Cross-linking Technique](http://www.aaps-pharm-sci.com/Journal_Encapsulation/Water_Insoluble/Encapsulation_of_Water_Insoluble_Drug_by_a_Cross-linking_Technique), diakses tanggal 15 Mei 2005.

*Lampiran 1*

**Kurva Baku Ketoprofen dalam Metanol p.a**

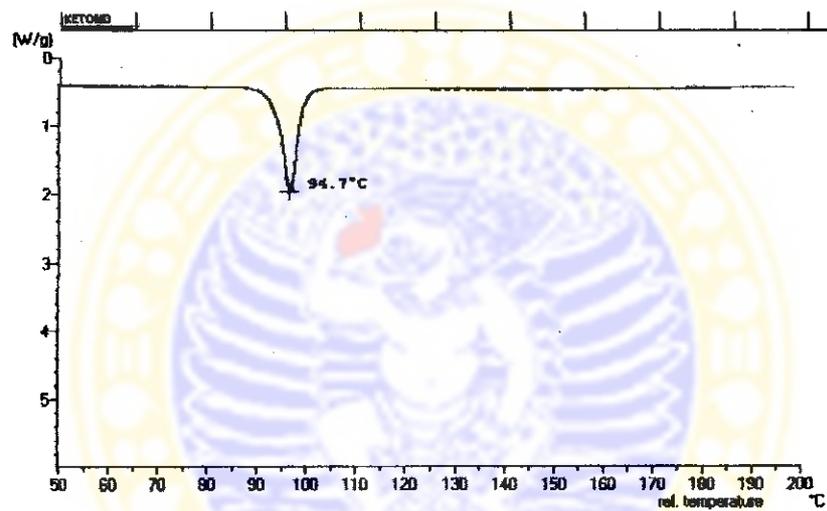
Instrumen "Cary 50 Conc. UV-Visible Spectrophotometer"  
12/07/06 11:37:49 Page 1 of 1

Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi  
Universitas Airlangga  
Instrument Serial Number E13810 - 2296



*Lampiran 2***ANALISIS DTA KETOPROFEN**

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

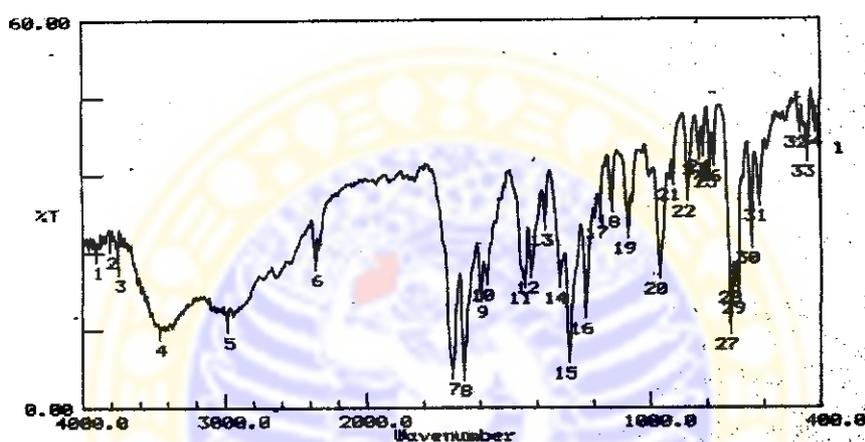


Hasil analisa DTA ketoprofen yang digunakan dalam penelitian

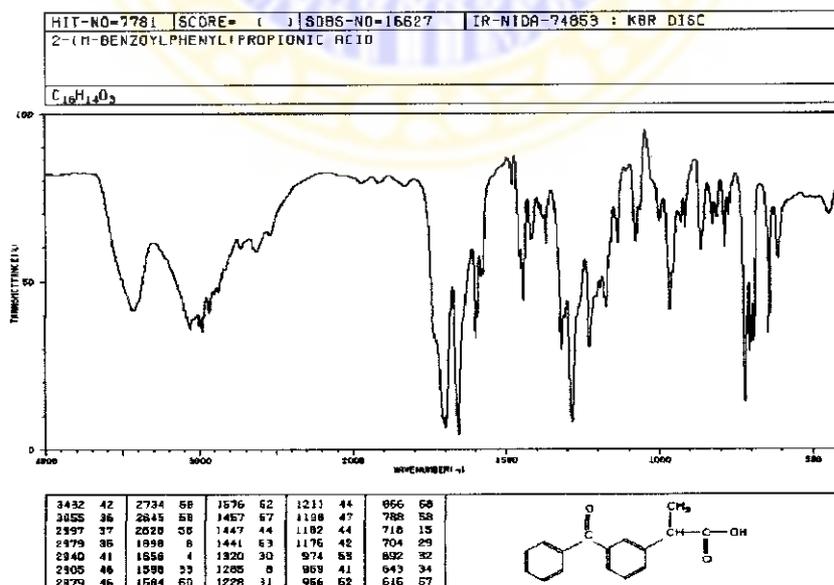
Lampiran 3

**ANALISIS SPEKTRA FT-IR KETOPROFEN**

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



Spektra FT-IR Ketoprofen yang digunakan dalam penelitian



**Spektra FT-IR Ketoprofen (Spectral Database for Organic Compounds (SDBS),2006)**

**Analisa spektra FT-IR dilakukan pada kondisi:**

**Resolution : 4**

**Scans : 16**

**Gain : 10**

**Apodization : CS**



*Lampiran 4***Formula A (1: 1 ; 10<sup>0</sup> C )**

Ukuran ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
205.8			
231.53			
257.25			
282.98			
308.7			
334.43			
360.15			
385.88			
411.6			
437.33			
463.05			
488.78	11	12	29
514.5	3	3	4
540.23	12	17	13
565.95	19	18	18
591.68	5	2	5
617.4	16	16	21
643.13	13	18	19
668.85	9	9	10
694.58	10	9	8
720.3	10	8	6
746.03	18	14	11
771.75	5	4	5
797.48	8	9	11
823.2	26	20	19
848.93	7	7	4
874.65	28	21	14
900.38	12	9	13
926.1	13	10	8
951.83	5	6	29
977.55			
1003.28			
1029			

**Formula B (1:1.5 ; 10<sup>0</sup> C)**

Ukuran ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
205.8			
231.53			
257.25			
282.98			
308.7			
334.43			
360.15			
385.88			
411.6			
437.33			
463.05			
488.78			
514.5			
540.23			
565.95			
591.68			
617.4			
643.13	15	38	40
668.85	15	19	16
694.58	7	11	12
720.3	2	3	5
746.03	7	7	6
771.75	12	10	9
797.48	6	9	4
823.2	3	2	2
848.93	6	5	5
874.65	30	22	18
900.38	12	11	14
926.1	9	11	13
951.83	9	6	3
977.55	5	6	5
1003.28	8	12	11
1029	33	39	45

**Formula C (1:1 ; 27<sup>o</sup> C)**

Ukuran ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
205.8	9	9	13
231.53	23	23	21
257.25	18	17	18
282.98	22	22	12
308.7	19	19	19
334.43	9	12	14
360.15	20	20	20
385.88	11	13	9
411.6	17	14	13
437.33	13	17	12
463.05	9	11	6
488.78	26	21	20
514.5	11	13	16
540.23	11	11	12
565.95	8	8	11
591.68	5	9	8
617.4	14	11	12
643.13			
668.85			
694.58			
720.3			
746.03			
771.75			
797.48			
823.2			
848.93			
874.65			
900.38			
926.1			
951.83			
977.55			
1003.28			
1029			

**Formula D (1:1.5 ; 27<sup>0</sup> C)**

Ukuran ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
205.8			
231.53			
257.25			
282.98			
308.7			
334.43			
360.15			
385.88	5	13	9
411.6	8	5	9
437.33	5	5	3
463.05	17	16	17
488.78	12	9	11
514.5	13	10	11
540.23	16	13	15
565.95	11	10	11
591.68	13	12	16
617.4	14	13	11
643.13	16	12	12
668.85	14	19	17
694.58	21	16	22
720.3	1	3	2
746.03	7	6	8
771.75	15	11	14
797.48	11	10	10
823.2	8	5	10
848.93	6	10	4
874.65	6	7	6
900.38	3	6	4
926.1	11	10	6
951.83			
977.55			
1003.28			
1029			

**Formula E (1: 1 ; 50<sup>0</sup> C)**

Ukuran ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
205.8	19	16	24
231.53	35	36	33
257.25	29	24	20
282.98	23	25	21
308.7	13	12	6
334.43	10	14	11
360.15	23	22	25
385.88	10	8	6
411.6	18	16	17
437.33	3	4	8
463.05	4	3	1
488.78	24	26	24
514.5	17	16	19
540.23	8	10	12
565.95	14	16	21
591.68			
617.4			
643.13			
668.85			
694.58			
720.3			
746.03			
771.75			
797.48			
823.2			
848.93			
874.65			
900.38			
926.1			
951.83			
977.55			
1003.28			
1029			

**Formula F (1:1.5 ; 50° C)**

Ukuran ( $\mu\text{m}$ )	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
205.8			
231.53			
257.25	10		
282.98	4		
308.7	10		
334.43	8		
360.15	18	16	11
385.88	33	21	24
411.6	11	11	15
437.33	8	12	14
463.05	14	16	17
488.78	26	12	12
514.5	28	29	16
540.23	15	15	17
565.95	14	12	9
591.68	6	8	13
617.4	25	28	18
643.13	18	17	17
668.85	10	9	7
694.58		9	12
720.3		1	2
746.03		12	6
771.75		18	16
797.48			
823.2			
848.93			
874.65			
900.38			
926.1			
951.83			
977.55			
1003.28			
1029			

*Lampiran 5***ANALISIS STATISTIK DENGAN PROGRAM SPSS 12**

Analisis Statistik dengan program *SPSS For Windows* pada Uji Anova Satu Arah untuk Penetapan Kadar Ketoprofen dengan Suhu dalam Mikropartikel

**Warnings**

Post hoc tests are not performed for FORMULA because there are fewer than three groups,  
Post hoc tests are not performed for CROSLINK because there are fewer than three groups,

**Post Hoc Test  
Multiple Comparisons**

Dependent Variable: KADAR 1:1  
Tukey HSD

(I) Suhu	(J) Suhu	Mean Difference (I - J)
10	27	3,84333*
	50	10,75333*
27	10	-3,84333*
	50	6,91000*
50	10	-10,75333*
	27	-6,91000*

\* The mean difference is significant at the ,05 level,

**Post Hoc Test  
Multiple Comparisons**

Dependent Variable: KADAR 1:1,5  
Tukey HSD

(I) Suhu	(J) Suhu	Mean Difference (I - J)
11	27	5,15000*
	50	9,41667*
28	10	-5,15000*
	50	3,99667*
51	10	-9,14667*
	27	-3,99667*

\* The mean difference is significant at the ,05 level,

## Lampiran 6

Tabel Koefisien Korelasi ( r )

DB \ P	r	
	0,05	0,01
1	0,997	1,000
2	0,960	0,990
3	0,878	0,959
4	0,811	0,917
5	0,754	0,874
6	0,707	0,834
7	0,666	0,798
8	0,632	0,765
9	0,602	0,735
10	0,576	0,708
11	0,553	0,684
12	<b>0,532</b>	<b>0,661</b>
13	0,514	0,641
14	0,497	0,623
15	0,482	0,606
16	0,468	0,590
17	0,456	0,575
18	0,444	0,561
19	0,433	0,549
20	0,423	0,537

Derajat bebas perbandingan	Urutur bebas penyehat																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10									
1	151	199	216	225	230	234	237	239	241	242	244	246	248	249	250	251	252	253	254
2	18,5	19,0	19,2	19,2	19,3	19,3	19,3	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,4	19,5	19,5	19,5	19,5	19,5
3	10,13	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,89	8,85	8,81	8,79	8,74	8,70	8,66	8,64	8,62	8,59	8,57	8,55	8,53
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,25	6,16	6,09	6,04	6,00	5,96	5,91	5,86	5,80	5,77	5,75	5,72	5,69	5,66	5,63
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,88	4,82	4,77	4,74	4,68	4,62	4,56	4,53	4,50	4,46	4,43	4,40	4,37
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15	4,10	4,06	4,00	3,94	3,87	3,84	3,81	3,77	3,74	3,70	3,67
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,79	3,73	3,68	3,64	3,57	3,51	3,44	3,41	3,38	3,34	3,30	3,27	3,23
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,50	3,44	3,39	3,35	3,28	3,22	3,15	3,12	3,08	3,04	3,01	2,97	2,93
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,29	3,23	3,18	3,14	3,07	3,01	2,94	2,90	2,86	2,83	2,79	2,75	2,71
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,14	3,07	3,02	2,98	2,91	2,85	2,77	2,74	2,70	2,66	2,62	2,58	2,54
11	4,84	3,98	3,59	3,35	3,20	3,09	3,01	2,95	2,90	2,85	2,79	2,72	2,65	2,61	2,57	2,53	2,49	2,45	2,40
12	4,76	3,89	3,49	3,25	3,10	2,99	2,91	2,84	2,78	2,73	2,67	2,60	2,53	2,49	2,45	2,41	2,37	2,33	2,29
13	4,69	3,81	3,41	3,17	3,02	2,91	2,83	2,76	2,70	2,65	2,59	2,52	2,45	2,41	2,37	2,33	2,29	2,25	2,21
14	4,64	3,76	3,35	3,11	2,96	2,85	2,77	2,70	2,64	2,59	2,53	2,46	2,39	2,35	2,31	2,27	2,23	2,19	2,15
15	4,60	3,71	3,30	3,06	2,91	2,80	2,72	2,65	2,59	2,54	2,48	2,41	2,34	2,30	2,26	2,22	2,18	2,14	2,10
16	4,57	3,67	3,26	3,02	2,87	2,76	2,68	2,61	2,55	2,50	2,44	2,37	2,30	2,26	2,22	2,18	2,14	2,10	2,06
17	4,54	3,64	3,23	2,99	2,84	2,73	2,65	2,58	2,52	2,47	2,41	2,34	2,27	2,23	2,19	2,15	2,11	2,07	2,03
18	4,51	3,61	3,20	2,96	2,81	2,70	2,62	2,55	2,49	2,44	2,38	2,31	2,24	2,20	2,16	2,12	2,08	2,04	2,00
19	4,48	3,58	3,17	2,93	2,78	2,67	2,59	2,52	2,46	2,41	2,35	2,28	2,21	2,17	2,13	2,09	2,05	2,01	1,97
20	4,45	3,55	3,14	2,90	2,75	2,64	2,56	2,49	2,43	2,38	2,32	2,25	2,18	2,14	2,10	2,06	2,02	1,98	1,94
21	4,42	3,52	3,11	2,87	2,72	2,61	2,53	2,46	2,40	2,35	2,29	2,22	2,15	2,11	2,07	2,03	1,99	1,95	1,91
22	4,39	3,49	3,08	2,84	2,69	2,58	2,50	2,43	2,37	2,32	2,26	2,19	2,12	2,08	2,04	2,00	1,96	1,92	1,88
23	4,36	3,46	3,05	2,81	2,66	2,55	2,47	2,40	2,34	2,29	2,23	2,16	2,09	2,05	2,01	1,97	1,93	1,89	1,85
24	4,33	3,43	3,02	2,78	2,63	2,52	2,44	2,37	2,31	2,26	2,20	2,13	2,06	2,02	1,98	1,94	1,90	1,86	1,82
25	4,30	3,40	2,99	2,75	2,60	2,49	2,41	2,34	2,28	2,23	2,17	2,10	2,03	1,99	1,95	1,91	1,87	1,83	1,79
26	4,27	3,37	2,96	2,72	2,57	2,46	2,38	2,31	2,25	2,20	2,14	2,07	2,00	1,96	1,92	1,88	1,84	1,80	1,76
27	4,24	3,34	2,93	2,69	2,54	2,43	2,35	2,28	2,22	2,17	2,11	2,04	1,97	1,93	1,89	1,85	1,81	1,77	1,73
28	4,21	3,31	2,90	2,66	2,51	2,40	2,32	2,25	2,19	2,14	2,08	2,01	1,94	1,90	1,86	1,82	1,78	1,74	1,70
29	4,18	3,28	2,87	2,63	2,48	2,37	2,29	2,22	2,16	2,11	2,05	1,98	1,91	1,87	1,83	1,79	1,75	1,71	1,67
30	4,15	3,25	2,84	2,60	2,45	2,34	2,26	2,19	2,13	2,08	2,02	1,95	1,88	1,84	1,80	1,76	1,72	1,68	1,64

1.7 Tabel F<sub>0,05</sub>

Tabel F<sub>0,05</sub>

Lampiran 7

## Lampiran 8

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	,632	,765	35	,325	,418
9	,602	,735	40	,304	,393
10	,576	,708	48	,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

Lampiran 9

Sertifikat Analisis Ketoprofen

ALPHARMA RESEARCH S.L.

**Certificate of Analysis**

**KETOPROFEN**

Lot No.	02052912	Mfg. date	May 2002
Weight	50 kg	Exp. date	May 2007
Specifications	Results		
Appearance	White or almost white crystalline powder		
UV-IR - TLC	conforms with BP2000		
Melting point	94° - 97° C		
Assay	As per BP 2000		
Substances	As per BP 2000		
Heavy Metals	≤ 10ppm		
Loss on drying	≤ 0.5%		
Sulfated Ash	≤ 0.1%		
Assay (dried basis)	99.0 - 100.5%		
THE PRODUCT IS CONFORM TO		S.P.2000	

*Lampiran 10*

**Gambar dan Susunan Alat pada Pembuatan Mikropartikel Ketoprofen**



**Gambar 1 Thermoline Stirer Hot Plate**



**Gambar 2 Digital Thermostat Water Bath HH-4**

## Lampiran 11

**Hasil Perbandingan Evaluasi Ukuran Mikropartikel Ketoprofen Pada Formula A, B, C, D, E dan F.**

Diameter ( $\mu\text{m}$ )	Formula A			Formula B			Formula C				Formula D			Formula E			Formula F			
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3	
205,8	9	9	13						19	16	24									
231,525	23	23	21						35	36	33									
257,25	18	17	18						29	24	20	10								
282,975	22	22	12						23	25	21	4								
308,7	19	19	19						13	12	6	10								
334,425	9	12	14						10	14	11	8								
360,15	20	20	20						23	22	25	18	16	11						
385,875	11	13	9	5	13	9	10	8	6	33	21	24								
411,6	17	14	13	8	5	9	18	16	17	11	11	15								
437,325	13	17	12	5	5	3	3	4	8	8	12	14								
463,05	9	11	6	17	16	17	4	3	1	14	16	17								
488,775	26	21	20	12	9	11	24	26	24	26	12	12	11	12	29					
514,5	11	13	16	13	10	11	17	16	19	28	29	16	3	3	4					
540,225	11	11	12	16	13	15	8	10	12	15	15	17	12	17	13					
565,95	8	8	11	11	10	11	14	16	21	14	12	9	19	18	18					
591,675	5	9	8	13	12	16				6	8	13	5	2	5					
617,4	14	11	12	14	13	11				25	28	18	16	16	21					
643,125				16	12	12				18	17	17	13	18	19	15	38	40		
668,85				14	19	17				10	9	7	9	9	10	15	19	16		
694,575				21	16	22					9	12	10	9	8	7	11	12		
720,3				1	3	2					1	2	10	8	6	2	3	5		
746,025				7	6	8					12	6	18	14	11	7	7	6		
771,75				15	11	14					18	16	5	4	5	12	10	9		
797,475				11	10	10							8	9	11	6	9	4		
823,2				8	5	10							26	20	19	3	2	2		
848,925				6	10	4							7	7	4	6	5	5		
874,65				6	7	6							28	21	14	30	22	18		
900,375				3	6	4							12	9	13	12	11	14		
926,1				11	10	6							13	10	8	9	11	13		
951,825													5	6	29	9	6	3		
977,55																5	6	5		
1003,275																8	12	11		
1029																33	39	45		

## Lampiran 12

**Hasil Pemeriksaan Kandungan Bahan Obat dalam Ketoprofen**

Formula	Replikasi	Penimbangan (mg)	Kadar teoritis (%)	SD (%)	Kadar rata- rata (%)
A (1:1;10°C)	1	100,5	62,87	0,60	63,56
	2	100,4	63,94		
	3	100,5	63,88		
B (1:1,5;10°C)	1	125,4	74,12	1,62	75,73
	2	125,4	75,72		
	3	125,4	77,36		
C (1:1;27°C)	1	100,4	57,47	0,53	58,58
	2	100,5	58,82		
	3	100,5	58,95		
D (1:1,5;27°C)	1	125,6	71,56	0,33	71,89
	2	125,5	72,22		
	3	125,6	71,89		
E (1:1;50°C)	1	100,5	53,15	2,04	54,42
	2	100,5	56,77		
	3	100,5	53,33		
F (1:1,5;50°C)	1	125,5	62,86	1,84	63,98
	2	125,5	65,95		
	3	125,4	66,13		

Perbandingan Polimer	Kadar Teoritis (%) ± SD		
	10°C	27°C	50°C
1:1	63,56±0,60	58,58±0,53	54,42±2,04
1:1,5	75,73±1,62	71,89±0,33	63,98±1,84