

**PENGARUH PENAMBAHAN BERBAGAI
KONSENTRASI PEG 6000 TERHADAP LAJU
PELARUTAN DISPERSI SOLIDA KETOPROFEN-PEG
6000 YANG DIPREPARASI DENGAN METODE
PELARUTAN**



OLEH:

**GIVRINA WINDASARI
2443001138**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA**

JANUARI 2008

**PENGARUH PENAMBAHAN BERBAGAI
KONSENTRASI PEG 6000 TERHADAP LAJU
PELARUTAN DISPERSI SOLIDA KETOPROFEN-PEG
6000 YANG DIPREPARASI DENGAN METODE
PELARUTAN**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan memperoleh gelar Sarjana Farmasi
pada Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:

**GIVRINA WINDASARI
2443001138**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA**

JANUARI 2007

LEMBAR PERSETUJUAN

Naskah skripsi berjudul Pengaruh penambahan berbagai konsentrasi PEG 6000 terhadap laju pelarutan dispersi solida Ketoprofen-PEG 6000 yang dipreparasi dengan metode pelarutan yang ditulis oleh Givrina Windasari telah disetujui dan diterima untuk diajukan ke Tim Penguji.



Pembimbing I: Dra. H. Sri Gunarti, MS., Apt.



Pembimbing II: Drs. Teguh Widodo, Apt.

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi yang ditulis oleh Givrina Windasari NRP 2443001138

Telah disetujui pada tanggal 08 Februari 2008 dan dinyatakan LULUS.

Ketua Tim Penguji

Dra. Idajani Hadinoto, MSi., Apt.

Mengetahui,

Dekan

Dra. Monica W. Setiawan, M.Sc., Apt.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan berkat, rahmat dan karunianya, sehingga penulisan skripsi yang bertujuan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar sarjana farmasi pada fakultas farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang berjudul “Pengaruh penambahan berbagai konsentrasi PEG 6000 terhadap laju pelarutan dispersi solida Ketoprofen-PEG 6000 yang dipreparasi dengan metode pelarutan” dapat terselesaikan.

Keberhasilan penyusunan skripsi ini tidaklah lepas dari bantuan, dukungan dan doa dari banyak pihak, maka dengan segala ketulusan dan kerendahan hati disampaikan terimakasih kepada:

1. Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan kesempatan belajar di Universitas ini
2. Ibu Dra. Monica W. Setiawan, M.Sc., Apt., dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan kesempatan belajar dan melakukan penelitian di Fakultas Farmasi
3. Ibu Dra. Hj. Sri Gunarti, MS., Apt., selaku pembimbing I yang telah banyak meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan bimbingan, pengarahan, petunjuk dan nasehat selama penyusunan skripsi ini

4. Bapak Drs Teguh Widodo, Apt. selaku pembimbing II yang telah banyak meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan bimbingan, pengarahan, petunjuk dan nasehat selama penyusunan skripsi ini
5. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip. Sc., PhD., Apt., Dra. Idajani Hadinoto, MS., Apt., Dra. Tjoetjoek, MS., Apt., selaku tim penguji yang telah memberikan banyak saran dan masukan yang sangat berguna dalam penyelesaian skripsi ini
6. Ibu Dra. Emi Sukarti, MS., Apt., selaku penasehat akademik yang telah memberikan banyak pengarahan dan nasehat
7. Bapak Dwi dan seluruh staf laboratorium farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan banyak bantuan dalam penyelesaian skripsi ini
8. Seluruh staf pengajar Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah mendidik dan membimbing selama kuliah
9. Mas Didik, Mas Samsul, Mbak Tyas, Pak Naryo dan seluruh laboran dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan bantuan dan kemudahan fasilitas selama penelitian ini
10. Seluruh staf karyawan perpustakaan Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan kemudahan fasilitas perpustakaan
11. Bapak dan Ibu tercinta yang telah banyak berkorban demi memberikan dukungan moril dan material selama ini hingga sampai pada penyusunan skripsi ini

12. Sofiani, Ari, Dita, Siska, Wulan, dan teman-teman farmasi yang telah banyak memberikan bantuan tenaga, pikiran dan semangat selama penyusunan skripsi ini.
13. Mas Fajar “my beloved mate” yang telah menemani setiap malam dan memberikan begitu banyak semangat selama penyusunan skripsi ini.
14. Onna, Diah, Galang, Mas Hari, Mas Farid dan keluarga tambak wedi yang telah banyak memberikan bantuan tenaga, pikiran dan semangat selama penyusunan skripsi ini
15. Semua pihak yang telah membantu baik secara langsung ataupun tidak sehingga skripsi ini dapat terselesaikan

Penulisan skripsi ini masih banyak kekurangan karena terbatasnya fasilitas, kemampuan dan pengetahuan, maka diharapkan segala saran dan kritik yang membangun untuk menyempurnakan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat.

Surabaya, Januari 2008

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
ABSTRAK.....	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah.....	8
1.3. Tujuan Penelitian	8
1.4. Hipotesis Penelitian	8
1.5. Manfaat Penelitian	9
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Ketoprofen	10
2.2. Laju Pelarutan	12
2.2.1. Memperkecil Ukuran Partikel	15
2.2.2. Meningkatkan Kelarutan Bahan Obat	17
2.3. Dispersi Solida.....	18

	Halaman
2.3.1. Metode Pembuatan Dispersi Solida	19
2.3.1.1. Metode Pelarutan.....	20
2.3.1.2. Metode Pelelehan.....	21
2.3.1.3..Metode Pelarutan-Pelelehan.....	22
2.3.2. Klasifikasi Dispersi Solida.....	23
2.3.3. Mekanisme Peningkatan Laju Pelarutan Dispersi Solida	25
2.4. Adsorpsi Bahan Obat pada Permukaan Dispersi Solida.....	25
2.5. Karakterisasi Dispersi Solida.....	27
2.5.1. Difraksi Sinar X.....	27
2.5.2. Metode Analisa Thermal.....	31
2.6. Uji Disolusi.....	33
2.6.1. Efisiensi Disolusi	34
2.7. Bahan Pembawa.....	35
2.7.1. Polietilenglikol 6000 (PEG 6000).....	38
2.7.2. Laktosa Monohidrat.....	39
 BAB III. METODE PENELITIAN	
3.1. Alat dan Bahan.....	41
3.1.1. Alat.....	41
3.1.2. Bahan.....	41
3.2. Metode Penelitian.....	42
3.2.1. Rancangan Penelitian.....	42

	Halaman
3.2.2. Tahapan Penelitian.....	43
3.2.2.1. Pembuatan Sistem Biner Ketoprofen-PEG 6000.....	43
3.2.2.1.1. Pembuatan Campuran Fisik	
Ketoprofen-PEG 6000.....	43
3.2.2.1.2. Pembuatan Dispersi Solida	
Ketoprofen-PEG 6000.....	44
3.2.2.2. Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen dalam Air.....	45
3.2.2.2.1. Pembuatan Larutan Baku Induk	45
3.2.2.2.2. Penetapan Panjang Gelombang.....	45
3.2.2.2.3. Scan Blangko.....	45
3.2.2.2.4. Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen.....	46
3.2.2.3. Penetapan Rendemen Sistem Dispersi Solida	
Ketoprofen-PEG 6000.....	46
3.2.2.4. Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Sistem Biner.....	47
3.2.2.5. Karakterisasi Campuran Fisik dan Dispersi Solida	
Ketoprofen-PEG 6000.....	47
3.2.2.5.1. Penetapan Pola Difraksi Sinar X.....	47
3.2.11.3. Penetapan Pola Termogram <i>Differential</i>	
<i>Thermal Analysis</i> (DTA).....	48
3.2.2.6. Uji Disolusi.....	48
3.3. Teknik Analisis Data.....	49

3.3.1. Penetapan Rendemen Dispersi Solid dan Campuran Fisik	
Ketoprofen-PEG 6000.....	49
3.3.2. Kurva Baku Ketoprofen dalam Air.....	50
3.3.3. Penetapan Kadar Ketoprofen.....	50
3.3.4. Pola Difraksi Sinar X.....	50
3.3.5. Pola Termogram <i>Differential Thermal Analysis</i> (DTA)	51
3.3.6. Uji Disolusi.....	52
3.4. Hipotesa Statistik.....	53
3.4.1. Hipotesa Pertama	53
3.4.2. Hipotesa Kedua.....	54
3.5. Skema Kerja.....	55
BAB IV. ANALISIS DATA DAN INTERPETASI PENEMUAN	
4.1. Analisis Data.....	56
4.1.1. Identifikasi Dispersi solida dan Campuran Fisik	
Ketoprofen-PEG 6000.....	56
4.1.2 Penetapan Rendemen Dispersi Solid dan Campuran Fisik	
Ketoprofen-PEG 6000.....	57
4.1.3. <i>Scan</i> Blangko.....	58
4.1.4. Pembuatan Kurva Baku Ketoprofen dalam <i>Aquadest</i>	58
4.1.5. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen	
dalam <i>Aquadest</i>	59

4.1.6. Penetapan Kadar Ketoprofen dalam Dispersi Solid dan Campuran Fisik Ketoprofen-PEG 6000.....	60
4.1.7. Karakterisasi Dispersi Solid dan Campuran Fisik Ketoprofen-PEG 6000.....	62
4.1.7.1. Analisa Difraksi Sinar X.....	62
4.1.7.2. Pemeriksaan dengan <i>Differential Thermal Analysis</i> (DTA)	64
4.1.8. Uji Disolusi.....	65
4.1.9. Persen Efisiensi Disolusi Setelah 120 menit (%ED ₁₂₀).....	68
4.1.10. Tetapan Laju Disolusi (k).....	69
4.2. Interpretasi Penemuan.....	71
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1. Kesimpulan.....	79
5.2. Saran.....	79
DAFTAR PUSTAKA.....	80
Lampiran.....	84

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Struktur kimia ketoprofen.....	10
2.2. Profil difraktogram sinar X.....	30
2.3. Pola termogram DTA.....	32
4.1. <i>Scan</i> blangko.....	58
4.2. Kurva baku Ketoprofen dalam <i>aquadest</i> pada panjang gelombang 260,8 nm.....	59
4.3. Spektrum serapan Ketoprofen.....	60
4.4. Pola difraksi sinar x.....	63
4.5. Pola termogram <i>Differential Thermal Analysis</i>	64
4.6. Profil disolusi.....	67
4.7. Regresi Linier %ED ₁₂₀ terhadap peningkatan konsentrasi PEG 6000	68
4.8. Regresi Linier k terhadap peningkatan konsentrasi PEG 6000	70

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1. Penimbangan Ketoprofen dan PEG 6000.....	44
3.2. Pembuatan Larutan Baku Kerja Ketoprofen.....	46
3.3. Berat Teoritis Dispersi Solida.....	49
4.1. Hasil Identifikasi Sediaan.....	56
4.2. Rendemen Dispersi Solid dan Campuran Fisik Ketoprofen-PEG 6000.....	57
4.3. Kurva Baku Ketoprofen dalam <i>aquadest</i>	58
4.4. Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen pada Tiga Konsentrasi Berbeda.....	59
4.5. Penetapan Kadar Ketoprofen.....	60
4.6. Data Serapan Ketoprofen pada Uji Disolusi.....	65
4.7. Data Serapan Ketoprofen pada Uji Disolusi (lanjutan).....	66
4.8. Data Serapan Ketoprofen pada Uji Disolusi.....	66
4.9. Data Jumlah Ketoprofen terlarut pada Uji Disolusi.....	67
4.10. Persen Efisiensi Disolusi Setelah 120 Menit (% ED ₁₂₀).....	68
4.11. Hasil Perhitungan ANAVA %ED ₁₂₀	68
4.12. Hasil Perhitungan HSD %ED ₁₂₀	69
4.13. Tetapan Laju Disolusi (k).....	70

Tabel	Halaman
4.14. Hasil Perhitungan ANAVA Tetapan Laju Disolusi.....	70
4.15. Hasil Perhitungan HSD Tetapan Laju Disolusi.....	71



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ketoprofen (λ maks)	
Scan Blangko dan pembuatan larutan baku	84
Lampiran 2. Kurva Baku Ketoprofen dan penetapan kadar	85
Lampiran 3. Uji Disolusi	86
Lampiran 4. Perhitungan ANAVA tetapan laju disolusi	97
Lampiran 5. Perhitungan ANAVA persen efisiensi disolusi	99
Lampiran 6. Perhitungan ANAVA penetapan kadar	101
Lampiran 7. Tabel Korelasi (r)	106
Lampiran 8. Tabel F	107
Lampiran 9. Tabel Uji HSD	108
Lampiran 10. Sertifikat Analisis Ketoprofen	109
Lampiran 11. Pola Difraktogram Ketoprofen dan PEG 6000	110
Lampiran 12. Pola Difraktogram Laktosa dan	
Campuran Fisik Ketoprofen-PEG 6000	111
Lampiran 13. Pola Difraktogram Dispersi Solida	
Ketoprofen-PEG 6000 pada empat formula	112

ABSTRAK

Pengaruh penambahan berbagai konsentrasi PEG 6000 terhadap laju pelarutan dispersi solida ketoprofen-PEG 6000 yang dipreparasi dengan metode pelarutan
Givrina Windasari

Ketoprofen merupakan salah satu obat anti inflamasi non steroid yang banyak digunakan dalam pengobatan artritis rematoid yang digunakan secara oral. Ketoprofen praktis tidak larut dalam air dan memiliki permeasi menembus membran yang cukup baik. Telah dilakukan penelitian tentang pembentukan dispersi solida ketoprofen-PEG 6000 yang diadsorpsikan pada laktosa untuk meningkatkan laju pelarutan ketoprofen yang dipreparasi dengan metode pelarutan dengan etanol 96% sebagai pelarut. Dispersi solida dibuat dalam perbandingan ketoprofen, PEG 6000 sebanyak 1: 1; 1: 2; 1: 4 dan 1: 6 (b/b) yang kemudian ditambahkan laktosa sebanyak 2 bagian dari ketoprofen sebagai adsorben.

Karakterisasi dispersi solid ditentukan dengan difraksi sinar X, DTA dan uji disolusi. Dispersi solida yang terbentuk adalah tipe campuran eutektik. Dispersi solida menunjukkan laju pelarutan ketoprofen dari dispersi solida meningkat 1.6 kali (1: 1: 2) harga $\%ED_{120} = 72.73\%$, $k = 3.68 \times 10^{-2} \text{ menit}^{-1}$; 1.7 kali (1: 2 : 2) harga $\%ED_{120} = 80.68\%$, $k = 3.77 \times 10^{-2} \text{ menit}^{-1}$; 1.9 kali (1: 4 : 2) harga $\%ED_{120} = 89.04\%$, $k = 4.09 \times 10^{-2} \text{ menit}^{-1}$ dan 2.1 kali (1: 6 : 2) harga $\%ED_{120} = 96.89\%$, $k = 4.78 \times 10^{-2} \text{ menit}^{-1}$ dari ketoprofen murni dan laju pelarutan ketoprofen dari campuran fisik (1: 1: 2) meningkat hanya 1.3 kali dengan harga $\%ED_{120} = 58.85\%$, $k = 2.37 \times 10^{-2} \text{ menit}^{-1}$ dari ketoprofen murni. Peningkatan laju pelarutan obat disebabkan oleh pembentukan modifikasi fisik kristal bahan obat menjadi bentuk metastabil (amorf) yang memiliki kelarutan lebih tinggi dalam air, penurunan titik lebur, efek pembasahan dan solubilisasi dari PEG 6000 dan laktosa.

Kata-kata kunci : dispersi solid; laju pelarutan; uji disolusi metode pelarutan; ketoprofen; PEG 6000

ABSTRACT

Influence of PEG 6000 at various concentrations on the dissolution rate of
ketoprofen-PEG 6000 solid dispersions prepared by solvent method
Givrina Windasari

Ketoprofen is a non-steroidal anti inflammatory drug which is usually used for rheumatoid arthritis. Its practically insoluble in water but it has a good penetrations on biological membrane. This study is focused on the making of solid dispersion of ketoprofen-PEG 6000 through solvent method using ethanol 96% as a solvent then the system were adsorbed with lactose in four weight ratio (1: 1: 2); (1: 2 : 2); (1: 4 : 2) and (1: 6 : 2) w/w/w.

Characteristic of solid dispersion were determined by X-Ray diffraction, DTA and dissolution test. Based on the characterization results, there is a solid dispersion of eutectic mixture type. The dissolution rate was examined by paddle method in water. The result show that solid dispersion system could significant increase in ketoprofen dissolution rate than physical mixture and pure ketoprofen. Solid dispersion containing ketoprofen-PEG 6000 and lactose as adsorben showed the dissolution rate 1.6 fold (1: 1: 2) with $\%ED_{120} = 72.73\%$, $k = 3.68 \times 10^{-2} \text{ menit}^{-1}$; 1.7 fold (1: 2 : 2) with $\%ED_{120} = 80.68\%$, $k = 3.77 \times 10^{-2} \text{ menit}^{-1}$; 1.9 fold (1: 4 : 2) with $\%ED_{120} = 89.04\%$, $k = 4.09 \times 10^{-2} \text{ menit}^{-1}$ dan 2.1 fold (1: 6 : 2) with $\%ED_{120} = 96.89\%$, $k = 4.78 \times 10^{-2} \text{ menit}^{-1}$ from pure ketoprofen and the dissolution rate of physical mixture (1: 1: 2) increase 1.3 fold with $\%ED_{120} = 58.85\%$, $k = 2.37 \times 10^{-2} \text{ menit}^{-1}$ from pure ketoprofen with $\%ED_{120} = 46.58\%$, $k = 2.05 \times 10^{-2} \text{ menit}^{-1}$. Solid dispersion system with ratio 1: 6 : 2 has the highest dissolution rate than other composition. The increasing in dissolution rate of the drug were caused by the increase of wettability, hydrophilic nature of PEG 6000 and lactose as ingredients and also by reduction in drug cristalinity perfoming of amorf crystal, decreasing of melting point and the lost of aggregation and agglomeration.

Kata-kata kunci: dissolution rate; melting method; ketoprofen; PEG 6000; lactose
solid dispersion