

SPIRULINA

Jurnal Penelitian Kesehatan Dan Farmasi

Mimba (*Azadirachta indica*) :Tanaman Berpotensi untuk Mengatasi Infeksi Mulut
(I Dewa Ayu Ratna Dewanti)

Kejadian *Acquired Immune Deficiency Virus (HIV)/Acquired Immuno Deficiency Syndrome* pada Anak-anak (Nuzulul Hikmah dan I Dewa Ayu Ratna Dewanti)

Pengaruh Olahraga Anaerobik Intensitas Berat terhadap Kadar Glukosa Darah
(Hairrudin)

Aktivitas Repelensi Dan Karakterisasi Lotion Minyak Atsiri Sereh (*Cymbopogon citratus*) terhadap *Aedes aegypti* L. (Lidya Ameliana dan Evi Umayah Ulfa)

Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.) pada Tikus Putih Galur Wistar
(Nuri, Yudi Wicaksono, Wiwien S. Utami, Fahmi Ulfi)

Potensi Jamur Kuping Hitam dalam Bentuk Ekstraks (*Ekstract Auricularia Polytricha*) sebagai Antiplatelet (Wiratmo., Drs., Apt , Tecky Indriana, drg., MKes. Devi Pisceyanti)

Effek Penambahan Adrenalin pada Lidokain 2% Terhadap Penyuntikan Blok N Alveolaris Inferior (Abdul Rochim)

Hubungan Antara Obsesif-Kompulsif Permainan Game terhadap Prestasi Belajar Siswa-siswi SMA Katholik Satya Cendika Jember (Alif Mardijana)

Penentuan Parameter Termodinamika Kelarutan dan Koefisien Partisi Ketoprofen sebagai Uji Praformulasi Sediaan Perkutan (Indah Yulia Ningsih)

Faktor-faktor yang Mempengaruhi Stres pada Mahasiswa Angkatan 2006 Fakultas Kedokteran Universitas Jember (Alif Mardijana dan Reni Septa Anggraeni)



Diterbitkan Oleh:

Pusat Penelitian Kesehatan

Lembaga Penelitian Universitas Jember

SPIRULINA

Jurnal Penelitian Kesehatan Dan Farmasi

Dewan Redaksi

**Penanggung Jawab
Ketua Lembaga Penelitian Univ. Jember**

**Pimpinan Redaksi
DR. Dwi Wahyuni, M.Kes**

**Sekretaris Redaksi
drg. Rudy Joelianto, M. Biomed**

**Anggota Redaksi
drg. Yuliana MD Arina, M.Kes
Irma Prasetyowati, SKM
Dra. Lusia Oktora, Apt.
dr. Diana Chusna, M.Kes**

**Penyunting Ahli
Prof. Dr. drg. Elza I. Auerkari, M. Biomed (U.I)
Prof. dr. Soedarto, DTMH. Ph. D (UNAIR)
Prof. Agus Subekti, M. Sc. Ph.D (UNEJ)
Prof. Kusna, DEA, Ph.D (UNEJ)**

**Pelaksana Administrasi
Sandawati**

**Alamat Redaksi
Jl. Kalimantan 37 Jember 68121
Telp. (0331) 339385, 337818**

**Fax. (0331) 337818
E-mail : kesehatan@lemlit-unej-ac.id**

**SPIRULINA diterbitkan oleh Pusat Penelitian Kesehatan
Lembaga Penelitian Universitas Jember**

PENGANTAR REDAKSI

Redaksi mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada semua pihak atas dedikasi dan kerja keras yang telah berupaya ditengah-tengah kesibukan membantu kami untuk terbitnya edisi kali ini

Selamat dan terima kasih yang dalam kami ucapkan pula kepada para sejawat atas naskah yang menarik yang telah kami pilih untuk diterbitkan disertai harapan akan semakin rajin mengirim artikel prisinil yang bermutu mengenai perkembangan mutahir ilmu pengetahuan dan metodologi. Untuk hal ini kami ucapkan terima kasih atas kerjasamanya.

Pada terbitan kali ini ditampilkan beberapa laporan penelitian dari berbagai rumpun ilmu kesehatan disertai harapan dapat bermanfaat bagi para sejawat dalam menjalankan aktivitasnya sehari-hari.

Akhir kata redaksi mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah bersusah payah membantu . Semoga edisi kali ini dan selanjutnya dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu dan wawasan sejawat sekalian .

Wassalam,

Redaksi

- Mimba (*Azadirachta indica*) :Tanaman Berpotensi untuk Mengatasi Infeksi Mulut**
I Dewa Ayu Ratna Dewanti (1 - 8)
- Kejadian *Aquired Immune Deficiency Virus (HIV)/Aquired Immuno Deficiency Syndrome* pada Anak-anak**
Nuzulul Hikmah dan I Dewa Ayu Ratna Dewanti (9 - 14)
- Pengaruh Olahraga Anaerobik Intensitas Berat terhadap Kadar Glukosa Darah**
Hairrudin (15 - 26)
- Aktivitas Repelensi Dan Karakterisasi Lotion Minyak Atsiri Sereh (*Cymbopogon citratus*) terhadap *Aedes aegypti* L.**
Lidya Ameliana dan Evi Umayah Ulfa (27 - 36)
- Toksistas Akut Ekstrak Etanol Biji Pinang (*areca Catechu L.*) Pada Tikus Putih Galur Wistar**
Nuri, Yudi Wicaksono, Wiwien S. Utami, Fahmi Ulfi (37 - 42)
- Potensi Jamur Kuping Hitam dalam Bentuk Ekstraks (*ekstract Auricularia polytricha*) sebagai Antiplatelet**
Wiratmo., Drs., Apt , Tecky Indriana, drg., MKes. Devi Pisceyanti (43 - 50)
- Effek Penambahan Adrenalin pada Lidokain 2% terhadap Penyuntikan Blok N Alveolaris Inferior**
Abdul Rochim (51 - 60)
- Hubungan Antara Obsesif-Kompulsif Permainan Game terhadap Prestasi Belajar Siswa-siswi SMA Katholik Satya Cendika Jember**
Alif Mardijana (61 - 70)
- Penentuan Parameter Termodinamika Kelarutan dan Koefisien Partisi Ketoprofen sebagai Uji Praformulasi Sediaan Perkutanean**
Indah Yulia Ningsih (71 - 82)
- Faktor-faktor yang Mempengaruhi Stres pada Mahasiswa Angkatan 2006 Fakultas Kedokteran Universitas Jember**
Alif Mardijana dan Reni Septa Anggraeni (83 - 93)

PENENTUAN PARAMETER TERMODINAMIKA KELARUTAN DAN KOEFISIEN PARTISI KETOPROFEN SEBAGAI UJI PRAFORMULASI SEDIAAN PERKUTAN

Indah Yulia Ningsih

Bagian Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Jember

ABSTRACT

Ketoprofen is one of NSAIDs that is effective in relieving rheumatoid arthritis, osteoarthritis, gout arthritis, dismenorrhea, and other pains. Usually, ketoprofen is formulated as oral, rectal and parenteral dosage forms. But, those dosage forms have some disadvantages. Therefore, this research is aimed to develop ketoprofen as topical dosage form by preformulation studies which is the first step in dosage form development to predict diffusion ability of ketoprofen through skin. This research uses determination of solubility thermodynamic parameters and partition coefficient as preformulation studies. The solubility of ketoprofen is determined by using the equilibrium solubility method. And, the shake flask method is used to determine partition coefficient. The positive value of ΔH and ΔG indicates that solubility processes is an endothermic reaction and not spontaneous. While, the negative value of ΔS indicates that solubility processes is not in a random system. Ketoprofen has $\text{Log } P_{\text{okt/dapar fosfat}}$ value equal to $1,34 \pm 0,02$ indicating that it has enough lipophilicity and hydrophilicity to penetrate stratum corneum as the first barrier of skin.

Key words : *ketoprofen, solubility, partition coefficient, thermodynamic parameters*

PENDAHULUAN

Analgetika antiradang atau *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs) sangat berguna untuk mengatasi gejala nyeri, peradangan dan kekakuan. Salah satu contoh NSAIDs adalah ketoprofen yang menghambat *cyclooxygenase* (secara nonselektif) dan *lipoxigenase*. Obat ini efektif dalam pengobatan artritis reumatoid, osteoarthritis, pirai, dismenore dan keadaan nyeri lainnya (Katzung, 2002). Ketoprofen banyak digunakan karena efek sampingnya relatif sedikit (Tjay, 2005).

Sediaan ketoprofen yang beredar di pasaran tersedia dalam berbagai rute pemakaian, antara lain peroral, perrektal, dan parenteral (Lund, 1994). Namun, semua bentuk rute pemakaian tersebut memiliki beberapa kerugian. Sediaan ketoprofen dengan rute pemakaian peroral dapat menyebabkan efek samping yang sebagian besar terjadi pada *GI tract* bagian atas, yaitu *peptic ulcer*, *GI bleeding*, dan perforasi pada pasien dengan terapi jangka panjang akibat sifatnya yang mengiritasi *GI tract* (McEvoy, 2002; Reynolds, 1982). Selain itu, pada rute

pemakaian ini ketoprofen mengalami *first pass metabolism*, sehingga kadar obat dalam darah menjadi berkurang (Reynolds, 1982; Shargel & Yu, 1988). Sediaan ketoprofen yang diberikan perrektal dapat mengakibatkan rasa tidak menyenangkan dan bila obat dimasukkan terlalu dalam hingga mencapai daerah rektal bagian atas, maka obat dapat diinaktivasi oleh hati (mengalami *first pass metabolism*) (Ansel, 1972; Shargel dan Yu, 1988). Sedangkan bila diberikan secara parenteral dapat menimbulkan rasa sakit pada saat penyuntikan dan obat sulit dihilangkan bila terjadi efek toksik karena langsung berada di sirkulasi sistemik (Ansel, 1972). Karena banyaknya kelemahan pada berbagai rute pemakaian tersebut, maka dapat dipilih alternatif penggunaan ketoprofen dalam bentuk sediaan percutan.

Dalam rangka pengembangan ketoprofen sebagai sediaan percutan, perlu dilakukan studi praformulasi terlebih dahulu. Pengkajian ini berpusat pada sifat fisikokimia yang dapat mempengaruhi stabilitas dan efektivitas obat, serta pengembangan suatu bentuk sediaan (Lachman dkk, 1986). Sifat fisikokimia umumnya mempengaruhi availabilitas dan aktivitas dengan mengontrol transpor obat dalam menembus membran biologis. Informasi mengenai sifat fisikokimia tersebut dapat digunakan untuk memprediksi kemampuan ketoprofen dalam menembus kulit. Beberapa sifat fisikokimia yang menjadi *limiting factor* dalam menentukan jumlah obat yang menembus kulit diantaranya adalah kelarutan dan koefisien partisi.

Kelarutan menentukan kadar obat yang sampai pada tempat absorpsi dan umumnya absorpsi obat melalui kulit dapat ditingkatkan apabila obat berada dalam keadaan terlarut (Ansel, 1972; Ansel dkk, 1995). Kelarutan merupakan suatu proses kesetimbangan yang terjadi antara keadaan larut dan keadaan tidak larut, sehingga parameter termodinamika seperti perubahan energi bebas (ΔG), entalpi (ΔH) dan entropi (ΔS) dapat ditentukan (Martin dkk, 1993). Adanya pengetahuan mengenai parameter termodinamika tersebut dapat membantu dalam memahami mekanisme yang terjadi pada proses kelarutan (Bustamante, 1996).

Energi bebas adalah bagian energi dari suatu sistem yang tersedia untuk kerja. Kelarutan berkaitan dengan perubahan energi bebas yang menyertai transfer solut ke dalam "rongga" pada pelarut. Dari perbedaan energi bebas antara reaktan dan produk reaksi, dapat diperkirakan apakah reaksi akan berlangsung spontan atau tidak (Colby, 1996). ΔH merupakan panas larutan yang menyatakan panas yang dilepaskan atau diabsorpsi jika satu mol zat terlarut dilarutkan dalam suatu pelarut dalam jumlah besar (Lachman dkk, 1986). Tanda positif yang menyertai harga ΔH menandakan bahwa panas diabsorpsi, dalam hal ini terjadi reaksi endoterm dan adanya peningkatan suhu akan meningkatkan kelarutan zat. Sebaliknya, bila terjadi pelepasan energi, maka reaksi akan menjadi eksoterm dan ΔH memiliki harga negatif. Pada reaksi ini, adanya peningkatan suhu akan

mengakibatkan penurunan kelarutan zat (Martin dkk, 1993). Perubahan dalam suatu sistem yang cenderung terjadi secara alami disebabkan oleh karena adanya perubahan ketidakteraturan dalam sistem disebut entropi, S. Ketika sistem menjadi lebih tidak teratur, maka entropi juga akan meningkat sesuai dengan derajat peningkatan ketidakteraturan (Florence & Attwood, 1998). Harga ΔS yang diperoleh dapat digunakan sebagai kriteria kespontanan suatu proses dari sistem (Martin dkk, 1993).

Untuk mengetahui mekanisme dari proses kelarutan, maka dalam penelitian ini dilakukan uji kelarutan ketoprofen dalam larutan dapar fosfat 0,01 M pH 6,0 \pm 0,05 pada tiga suhu, yaitu 32 \pm 0,5 $^{\circ}$ C; 37 \pm 0,5 $^{\circ}$ C; dan 42 \pm 0,5 $^{\circ}$ C sehingga dapat dianalisis harga parameter termodinamikanya. Metode yang digunakan adalah *equilibrium solubility method* (Ansel dkk, 1995; Lachman dkk, 1986).

Koefisien partisi mempengaruhi kecepatan obat menembus tempat absorpsi karena obat dengan karakteristik larut air dan lipid, mempunyai kemampuan difusi yang bagus dalam menembus *stratum corneum* bahkan lapisan epidermal dan dermal, sehingga terjadi absorpsi perkutan yang efektif (Ansel dkk, 1995). Penentuan koefisien partisi dalam biofarmasetika dan kondisi umum yang merupakan suatu sistem spesifik digunakan *Apparent Partition Coefficient (APC)* karena merupakan sistem nonideal dan tidak perlu dilakukan koreksi pada harga koefisien

partisinya (Ritschel, 1976). Pada penelitian ini dilakukan uji koefisien partisi ketoprofen dalam sistem yang spesifik, yaitu dengan n-oktanol sebagai fase minyak dan larutan dapar fosfat 0,01 M pH 6,0 \pm 0,05 sebagai fase air pada suhu 37 \pm 0,5 $^{\circ}$ C. Sedangkan metode yang digunakan adalah *shake flask method* (Silverman, 1992; King, 2001).

METODE PENELITIAN

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ketoprofen berderajat farmasi yang diperoleh dari PT. Combiphar, metanol p.a. (E. Merck), n-oktanol p.a. (E. Merck), natrium dihidrogen fosfat monohidrat p.a. (E. Merck), dinatrium hidrogen fosfat anhidrat p.a. (E. Merck), dan air bebas CO₂.

Sedangkan alat-alat yang digunakan, antara lain : timbangan analitik monopon *Denver Instrument Company* TR-403, sonikator *Elma* LC 60 H, *shaking waterbath* *Memmert*, sentrifuge *Hettich Rotafix* 32, spektrofotometer UV-Vis *Varian Cary* 50 *Conc*, pH meter *Windaus* 6103 10022, filter membran *Millipore* dengan ukuran pori 0,45 μ m, dan filter holder.

Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Dibuat larutan baku kerja ketoprofen dengan kadar 3,06; 5,10; dan 10,20 μ g/ml, dan diamati menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada rentang panjang gelombang 200-400 nm. Kemudian dibuat kurva antara panjang gelombang dan serapan.

Pembuatan Kurva Baku

Dibuat larutan baku kerja ketoprofen dengan kadar 3,06; 5,10; 8,16; 10,20; dan 15,30 µg/ml. Kemudian dibuat kurva baku antara kadar dan serapan.

Penentuan Waktu Kesetimbangan

Ditimbang ketoprofen sebanyak 5,0 mg dan ditambah larutan dapar fosfat 0,01 M pH 6,0±0,05 sebanyak 5,0 ml. Kemudian disonikasi selama 30 menit dan dikocok menggunakan *shaking waterbath* pada suhu 32±0,5°C dengan frekuensi pengocokan 150 kali/menit. Pada tiap jam diambil sampel dengan replikasi sebanyak tiga kali. Setelah itu, larutan disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan putaran 2200 rpm. Dari hasil sentrifugasi, supernatan diambil dan disaring dengan menggunakan filter membran *Millipore* 0,45 µm. Kadar ketoprofen diperiksa dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Penentuan waktu kesetimbangan pada suhu 37±0,5°C dan 42±0,5°C dilakukan dengan cara yang sama. Kemudian dihitung kelarutan rata-rata, simpangan baku, dan koefisien variasinya pada tiap jam pengujian. Waktu kesetimbangan tercapai saat kadar obat telah konstan pada tiap jam pengujian untuk masing-masing suhu.

Penentuan Kelarutan

Penentuan kelarutan ketoprofen pada suhu 32±0,5°C; 37±0,5°C; dan 42±0,5°C dilakukan seperti penentuan waktu kesetimbangan. Namun, pengambilan sampel

hanya dilakukan pada saat waktu kesetimbangan suhu 42±0,5°C tercapai. Kadar ketoprofen dalam sampel diperiksa dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum dengan replikasi sebanyak tiga kali. Setelah itu dihitung harga kelarutan dan rata-ratanya, simpangan baku, dan koefisien variasinya kemudian dianalisa dengan menggunakan uji statistik Anova *One Way*.

Penentuan Parameter Termodinamika

Penentuan Energi Bebas (ΔG)

Harga ΔG ditentukan dengan menggunakan persamaan berikut :

$$\Delta G = -2,303RT \log S \dots\dots\dots (1)$$

dengan ΔG : energi bebas (kal/mol)

S : kelarutan (mol/l)

R : tetapan gas=1,987 kal/mol der

T : suhu (°K)

Penentuan Entalpi (ΔH)

Harga ΔH dapat diperoleh dengan membuat kurva hubungan antara Log S dengan 1/T (°K). Harga *slope* yang diperoleh dikalikan dengan 2,303 R, sehingga dapat ditentukan harga ΔH.

$$\log S = -\frac{\Delta H}{2,303R} \cdot \frac{1}{T} \dots\dots\dots (2)$$

Penentuan Entropi (ΔS)

Harga ΔS dapat diperoleh dengan menggunakan persamaan berikut :

$$\Delta S = \frac{\Delta H - \Delta G}{T} \dots\dots\dots (3)$$

Penentuan Koefisien Partisi *Apparent*

Kadar awal ketoprofen dalam fase air yang digunakan adalah 26 µg/ml dengan volume fase air sebanyak 10,0 ml. Larutan tersebut ditambah 0,10 ml n-oktanol yang sudah dijenuhkan dengan larutan dapar fosfat 0,01 M pH 6,0±0,05 dan dikocok menggunakan *shaking waterbath* hingga tercapai waktu kesetimbangan pada suhu 37±0,5°C dengan frekuensi pengocokan 150 kali/menit. Kemudian fase air dipisahkan dari fase organiknya dengan cara disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan putaran 2200 rpm dan serapannya diperiksa dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum dengan replikasi sebanyak tiga kali. Harga Log P_{okt/dapar fosfat} dihitung dengan menggunakan persamaan berikut :

$$APC = \frac{(C_2^0 - C_2')a}{C_2' b} \dots\dots\dots (4)$$

dengan APC : koefisien partisi *apparent*

C₂⁰ : kadar obat dalam fase air sebelum terjadi kesetimbangan (µg/ml)

C₂' : kadar obat dalam fase air setelah terjadi kesetimbangan (µg/ml)

a : volume fase air (ml)

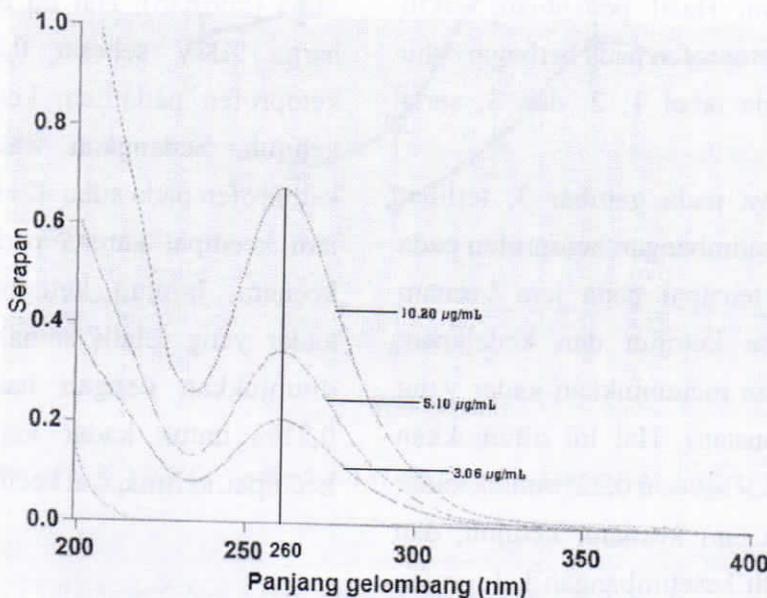
b : volume fase minyak (ml)

Setelah itu, dihitung harga Log P_{okt/dapar fosfat} rata-rata, simpangan baku, dan koefisien variasinya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

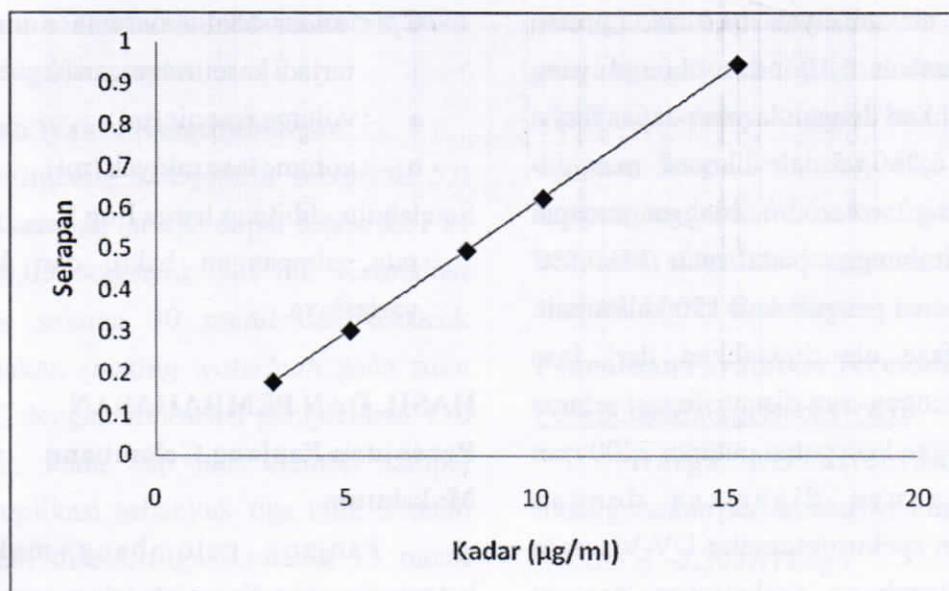
Panjang gelombang maksimum ketoprofen yang diperoleh dalam penelitian ini adalah 260 nm. Profil spektrum ketoprofen dalam larutan dapar fosfat 0,01 M pH 6,0±0,05 dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Profil spektrum ketoprofen dalam larutan dapar fosfat 0,01 M pH 6,0±0,05

Pembuatan Kurva Baku

Dari larutan baku kerja ketoprofen, diperoleh kurva baku yang dapat dilihat pada gambar 2, dengan



Gambar 2. Kurva baku ketoprofen dalam larutan dapar fosfat 0,01 M pH $6,0 \pm 0,05$

Penentuan Waktu Kesetimbangan

Waktu kesetimbangan adalah waktu yang diperlukan oleh suatu zat untuk mencapai keadaan jenuhnya. Hasil penentuan waktu kesetimbangan ketoprofen pada berbagai suhu dapat dilihat pada tabel 1, 2, dan 3, serta gambar 3.

Dari kurva pada gambar 3, terlihat bahwa waktu kesetimbangan ketoprofen pada suhu $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$ tercapai pada jam keenam karena pada jam ketujuh dan kedelapan, larutan ketoprofen menunjukkan kadar yang relatif sama (konstan). Hal ini ditunjukkan dengan harga %KV sebesar 0,22% untuk kadar ketoprofen pada jam keenam, ketujuh, dan kedelapan. Waktu kesetimbangan ketoprofen

pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ tercapai pada jam kelima karena pada jam keenam dan ketujuh, larutan ketoprofen menunjukkan kadar yang relatif sama (konstan). Hal ini ditunjukkan dengan harga %KV sebesar 0,22% untuk kadar ketoprofen pada jam kelima, keenam, dan ketujuh. Sedangkan waktu kesetimbangan ketoprofen pada suhu $42 \pm 0,5^\circ\text{C}$ tercapai pada jam keempat karena pada jam kelima dan keenam, larutan ketoprofen menunjukkan kadar yang relatif sama (konstan). Hal ini ditunjukkan dengan harga %KV sebesar 0,21% untuk kadar ketoprofen pada jam keempat, kelima, dan keenam.

Tabel 1. Kelarutan ketoprofen pada suhu $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Waktu (jam)	Kelarutan. $10^{-3} \pm \text{SD}.10^{-3}$ (mol/l)*	%KV
4	$2,51 \pm 1,15$	0,46
5	$2,55 \pm 1,15$	0,45
6	$2,61 \pm 1,15$	0,44
7	$2,60 \pm 2,00$	0,77
8	$2,61 \pm 2,31$	0,89

Tabel 3. Kelarutan ketoprofen pada suhu $42 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Waktu (jam)	Kelarutan. $10^{-3} \pm \text{SD}.10^{-3}$ (mol/l)*	% KV
3	$2,61 \pm 1,15$	0,44
4	$2,63 \pm 1,15$	0,44
5	$2,69 \pm 2,31$	0,86
6	$2,68 \pm 3,46$	1,29
7	$2,69 \pm 2,31$	0,86

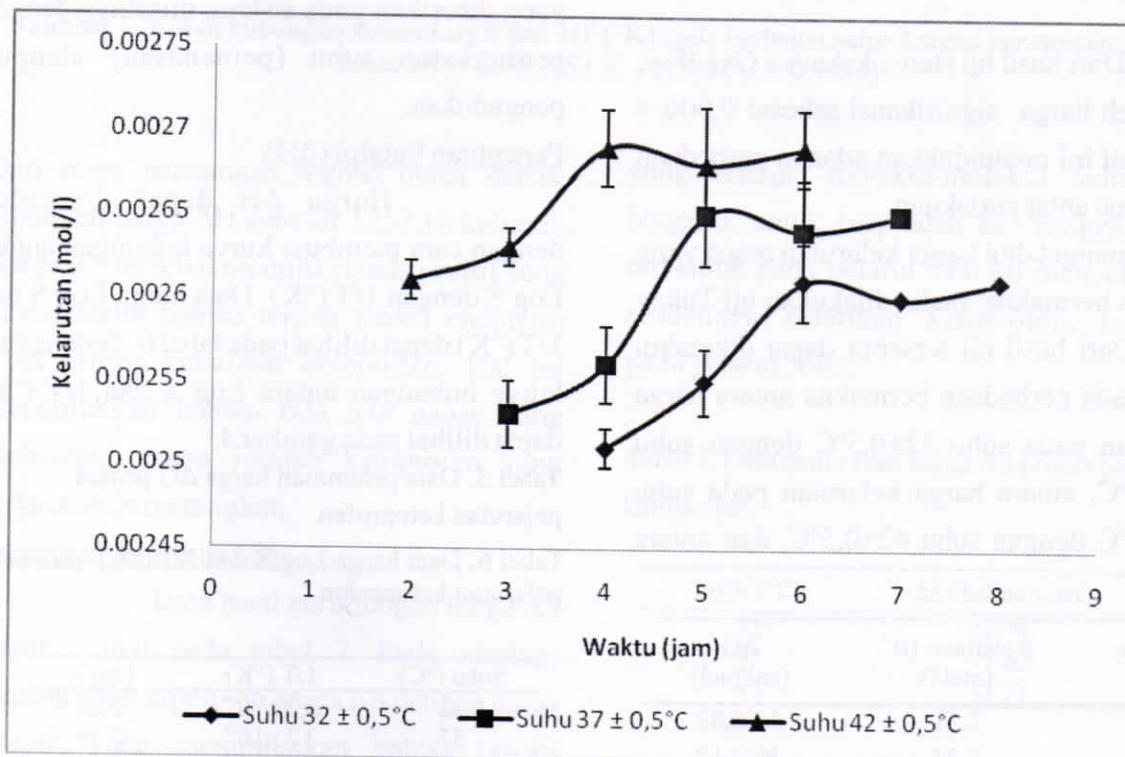
* Data merupakan rerata \pm SD dari tiga replikasi

* Data merupakan rerata \pm SD dari tiga replikasi

Tabel 2. Kelarutan ketoprofen pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Waktu (jam)	Kelarutan. $10^{-3} \pm \text{SD}.10^{-3}$ (mol/l)*	%KV
3	$2,53 \pm 1,15$	0,46
4	$2,56 \pm 2,00$	0,78
5	$2,65 \pm 2,31$	0,87
6	$2,64 \pm 3,06$	1,15
7	$2,65 \pm 3,06$	1,15

* Data merupakan rerata \pm SD dari tiga replikasi



Gambar 3. Kurva hubungan antara waktu dan kadar ketoprofen pada berbagai suhu. Tiap titik menunjukkan hasil rerata \pm SD dengan replikasi tiga kali

Penentuan Kelarutan

Penentuan kelarutan ketoprofen dilakukan pada waktu kesetimbangan suhu percobaan yang tertinggi ($42 \pm 0,5^\circ\text{C}$) tercapai, yaitu pada jam keempat. Data kelarutan ketoprofen dalam larutan dapar fosfat 0,01 M pH $6,0 \pm 0,05$ pada suhu $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$; $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$; dan $42 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Harga kelarutan ketoprofen untuk berbagai suhu pada jam keempat

Suhu ($^\circ\text{C}$)	Kelarutan. $10^3 \pm \text{SD} \cdot 10^{-5}$ (mol/l)*	%KV
32	$2,51 \pm 1,15$	0,46
37	$2,57 \pm 1,15$	0,45
42	$2,68 \pm 2,00$	0,75

* Data merupakan rerata \pm SD dari tiga replikasi

Dari hasil uji statistik Anova *One Way*, diperoleh harga signifikansi sebesar $0,000 < 0,05$. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar perlakuan.

Untuk mengetahui harga kelarutan mana yang berbeda bermakna, maka dilakukan uji Tukey HSD. Dari hasil uji tersebut dapat diketahui bahwa ada perbedaan bermakna antara harga kelarutan pada suhu $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, antara harga kelarutan pada suhu $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan suhu $42 \pm 0,5^\circ\text{C}$, dan antara

Suhu ($^\circ\text{C}$)	Kelarutan. 10^{-3} (mol/l)	ΔG (kal/mol)
32	2,51	3628,82
37	2,57	3674,12
42	2,68	3704,55

harga kelarutan pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan suhu $42 \pm 0,5^\circ\text{C}$ (perbedaan bermakna terjadi antar harga kelarutan untuk masing-masing suhu). Karenanya, dapat diketahui bahwa kelarutan ketoprofen akan meningkat seiring dengan meningkatnya suhu percobaan.

Penentuan Parameter Termodinamika

Penentuan Energi Bebas (ΔG)

Data penentuan harga energi bebas (ΔG) dapat dilihat pada tabel 5. Pada masing-masing suhu diperoleh harga ΔG dengan tanda positif yang menunjukkan bahwa reaksi kelarutan yang terjadi berlangsung secara tidak spontan. Karenanya, untuk meningkatkan kelarutan ketoprofen diperlukan adanya tambahan energi bebas yang diberikan pada sistem, misalnya dengan peningkatan suhu (pemanasan) ataupun pengadukan.

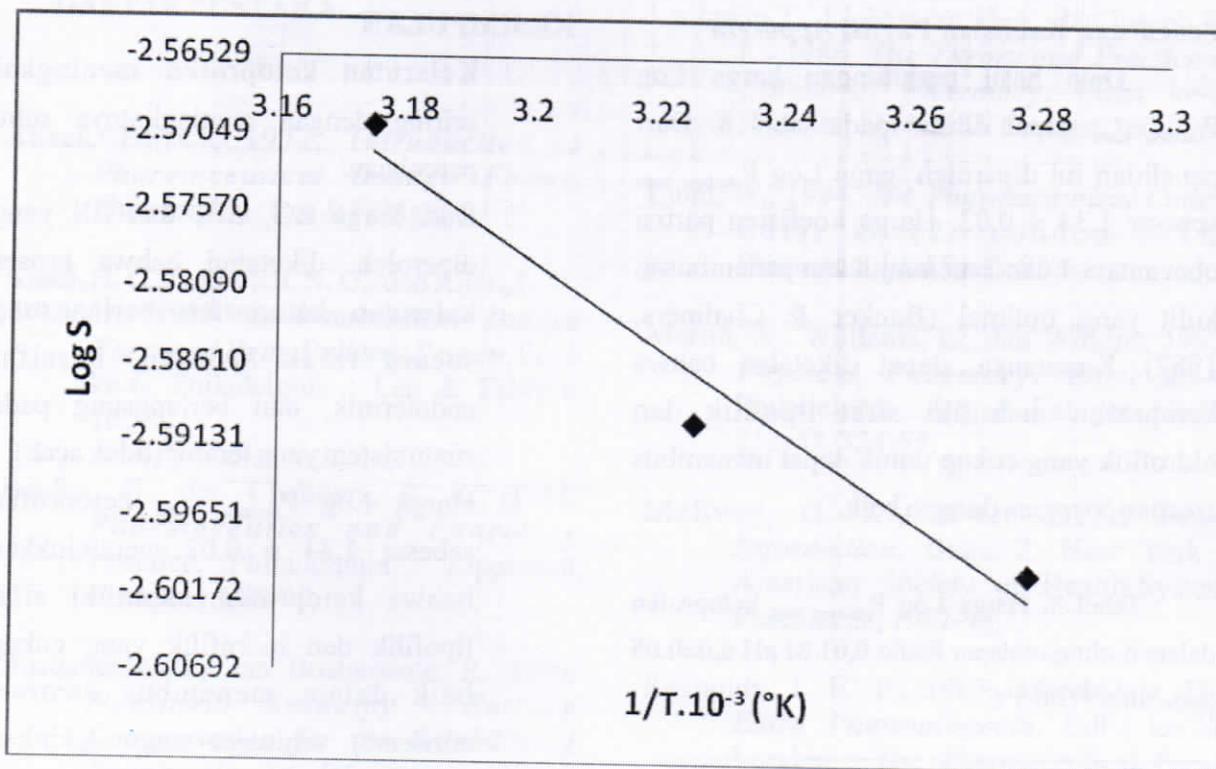
Penentuan Entalpi (ΔH)

Harga ΔH dapat diperoleh dengan cara membuat kurva hubungan antara Log S dengan $1/T$ ($^\circ\text{K}$). Data harga Log S dan $1/T$ ($^\circ\text{K}$) dapat dilihat pada tabel 6. Sedangkan, kurva hubungan antara Log S dan $1/T$ ($^\circ\text{K}$) dapat dilihat pada gambar 4.

Tabel 5. Data penentuan harga ΔG proses pelarutan ketoprofen

Tabel 6. Data harga Log S dan $1/T$ ($^\circ\text{K}$) proses pelarutan ketoprofen

Suhu ($^\circ\text{C}$)	$1/T$ ($^\circ\text{K}$)	Log S
32	$3,28 \cdot 10^{-3}$	-2,60
37	$3,23 \cdot 10^{-3}$	-2,59
42	$3,17 \cdot 10^{-3}$	-2,57



Gambar 4. Kurva hubungan antara Log S dan $1/T (^{\circ}K)$ pada berbagai suhu dengan persamaan regresi linear : $Y = -274,7253 X - 1,7002$ ($r = 0,9985$)

Dari slope persamaan regresi linear diatas, diperoleh harga ΔH sebesar 1257,16 kal/mol. Harga ΔH tersebut memiliki tanda positif yang menandakan bahwa terjadi reaksi endoterm pada proses kelarutan ketoprofen. Hal ini menunjukkan bahwa bila ada panas yang diabsorpsi, maka jumlah ketoprofen yang terlarut akan meningkat.

Penentuan Entropi (ΔS)

Data hasil perhitungan harga ΔS dapat dilihat pada tabel 7. Pada masing-masing suhu diperoleh harga ΔS dengan tanda negatif yang menunjukkan bahwa proses kelarutan ketoprofen berlangsung pada suatu sistem yang teratur (tidak acak). Pada sistem

yang teratur, molekul-molekul solut sulit bergerak untuk berpindah ke “rongga” yang terbentuk pada pelarut. Hal ini menyebabkan rendahnya kelarutan ketoprofen, terutama pada pelarut polar.

Tabel 7. Data penentuan harga ΔS proses pelarutan ketoprofen

Suhu ($^{\circ}C$)	ΔS (kal/mol.der)
32	-7,78
37	-7,80
42	-7,77

Penentuan Koefisien Partisi *Apparent*

Data hasil perhitungan harga Log $P_{\text{okt/dapar fosfat}}$ dapat dilihat pada tabel 8. Dari penelitian ini diperoleh harga Log $P_{\text{okt/dapar fosfat}}$ sebesar $1,34 \pm 0,02$. Harga koefisien partisi obat antara 1 dan 2 menunjukkan penembusan kulit yang optimal (Banker & Chalmers, 1982). Karenanya, dapat diketahui bahwa ketoprofen memiliki sifat lipofilik dan hidrofilik yang cukup untuk dapat menembus *stratum corneum* dengan baik.

Tabel 8. Harga Log $P_{\text{okt/dapar fosfat}}$ ketoprofen dalam n-oktanol/dapar fosfat 0,01 M pH $6,0 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Replikasi	Log $P_{\text{okt/dpr}}$	Rerata \pm SD	%KV
1	1,33		
2	1,36	$1,34 \pm 0,02$	1,49
3	1,32		

KESIMPULAN

- Kelarutan ketoprofen meningkat seiring dengan meningkatnya suhu percobaan.
- Dari harga ΔG , ΔH , dan ΔS yang diperoleh, diketahui bahwa proses kelarutan ketoprofen berlangsung secara tidak spontan, bersifat endotermik, dan berlangsung pada suatu sistem yang teratur (tidak acak).
- Harga Log $P_{\text{okt/dapar fosfat}}$ ketoprofen sebesar $1,34 \pm 0,02$ menunjukkan bahwa ketoprofen memiliki sifat lipofilik dan hidrofilik yang cukup baik dalam menembus *stratum corneum*, sehingga memungkinkan untuk dikembangkan menjadi sediaan percutan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H. C., 1972. *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*. Philadelphia : Lea & Febiger, 54.
- Ansel, H. C., Popovich, N. G., dan Allen, L. V., Jr., 1995. *Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery System*. Edisi ke-6. Philadelphia : Lea & Febiger, 105-9.
- Banker, G., dan Chalmers, R. K., 1982. *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*. Philadelphia : Lippincott Company, 288-90.
- Bustamante, C., dan Bustamante, P., 1996. *Nonlinear Enthalpy - Entropy Compensation for the Solubility of Phenacetin in Dioxane - Water Solvent Mixtures*. *J. Pharm. Sci.*, 85(20), 1109-10.
- Colby, D. S., 1996. *Ringkasan Biokimia*. Jakarta : EGC, 9-11.
- Florence, A. T., dan Attwood, D., 1988. *Physicochemical Principles of Pharmacy*. Edisi ke-3. Houndmills : MacMillan Press Ltd., 59-63.
- Katzung, B. G., 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi ke-8. Buku 2. Jakarta : Salemba Medika, 449-71.
- King, F. D., 2001. *Medicinal Chemistry : Principles and Practice*. Cambridge : The Royal Society of Chemistry, 101-6.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., dan Joseph, K. L., 1986. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Edisi ke-3. Philadelphia : Lea & Febiger, 160-396.
- Lund, W., 1994. *The Pharmaceutical Codex*. Edisi ke-12. London : The Pharmaceutical Press, 933-5.
- Martin, A., Williams, L., dan Wilkins, 1993. *Physical Pharmacy*. Edisi ke-4. Philadelphia : Lea & Febiger, 53-73, 213-43, 324-55.
- McEvoy, G. K., 2002. *AHFS Drug Information*. Buku 2. New York : American Society of Health-System Pharmacist, 1987-93.
- Reynolds, J. E. F., 1982. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*. Edisi ke-28. London : The Pharmaceutical Press, 261-2.
- Ritschel, W. A., 1976. *Handbook of Basic Pharmacokinetics*. Edisi ke-1. Hamilton : Drug Intelligence Publications, Inc., 48-61.
- Shargel, L., dan Yu, A. B. C., 1988. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika*. Edisi ke-2. Surabaya : Airlangga University Press, 117-21.
- Silverman, R. B., 1992. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*. San Diego : Academic Press, 27-35.
- Tjay, T. H., dan Kirana, R., 2002. *Obat-Obat Penting*. Edisi ke-5. Cetakan ke-2. Jakarta : PT Gramedia, 303-16

