

STABILITY OF KETOPROFEN COATED BY CHITOSAN-GUAR GUM GEL**Stabilitas Ketoprofen Tersalut Gel Kitosan-Gom Guar****Purwantiningsih Sugita^{1,*}, Bambang Srijanto², Budi Arifin¹, and Ellin Vina Setyowati¹**¹Department of Chemistry, Bogor Agricultural Institute, Jl. Agatis Kampus IPB Darmaga Bogor 16680²Agency Assessment and Application of Technology, Jl. M. H. Thamrin No. 8 Jakarta

Received March 20, 2009; Accepted October 18, 2009

ABSTRACT

The coating stability of ketoprofen by chitosan-guar gum gel has been studied. Into 228.6 mL of 1.75% (w/v) chitosan solution in 1% (v/v) acetic acid, 38.1 mL of guar gum (gg) solution was added with concentration variation of 0.35, 0.55, and 0.75% (w/v) for ketoprofen microcapsules, and stirred with magnetic stirrer until homogenous. Afterwards, 7.62 mL of glutaraldehyde (glu) was added slowly under stirring, with concentrations varied: 3, 3.5, and 4% (v/v). All mixtures were shaken for 20 min for homogenization. Into each microcapsule mixture for ketoprofen, a solution of 2 g of ketoprofen in 250 mL of 96% ethanol was added. Every mixture was then added with 5 mL of 2% Tween-80 and stirred with magnetic stirrer for an hour at room temperature. Conversion of suspension into fine powders/granules (microcapsules) was done by using spray dryer. Every microcapsule formula was packed into capsules, as much as 100 g per capsule. The capsules were contained in 100-mL dark bottles and the bottles were kept in climatic chamber at (40 ± 2) °C and RH (75 ± 5) % for 3 months. The microcapsule stabilities were tested chemically and physically. The result showed that formulation of ketoprofen preparation composed of 1.75% (w/v) chitosan, 0.35% (w/v) gg, and 3.50% (v/v) glu, was relatively the best, with ketoprofen percentage left in microcapsule after 3 months, degradation rate constant, and shelf life of 80.33%, 0.0351 % week⁻¹, and 18.92 months, respectively. Reaction kinetic model for this formula followed Prout-Tompkins equation and the degradation of ketoprofen was seem to follow autocatalytic reaction mechanism controlled by the formation and growth of reaction core.

Keywords: Ketoprofen, chitosan-guar gum gel**PENDAHULUAN**

Kitosan adalah salah satu polimer alami yang bersifat non-toksik, biokompatibel, biodegradabel [1] dan bersifat polikationik dalam suasana asam serta dapat membentuk gel (hidrogel) karena adanya tautan silang ionik kitosan-kitosan [2]. Struktur yang mirip-selulosa dan kemampuan untuk membentuk gel dalam suasana asam membuat kitosan memiliki sifat-sifat sebagai matriks dalam sistem pengantaran obat ke dalam tubuh [1]. Kitosan dalam bentuk gel atau lembaran telah digunakan sebagai penyalut obat anti-radang ketoprofen [3] dan propanolol hidroklorida [1]. Namun, mudah rapuhnya gel kitosan yang dihasilkan merupakan suatu kendala. Oleh karena itu, diperlukan modifikasi gel kitosan untuk menutupi kelemahan tersebut.

Wang *et al.* [4] melaporkan bahwa penambahan poli(vinil alkohol) (PVA) pada pembentukan gel kitosan dapat memperbaiki sifat gel yang terbentuk, yaitu menurunkan waktu gelasi dan meningkatkan kekuatan mekanik gel. Modifikasi gel kitosan juga telah banyak dikembangkan dengan menambahkan hidrokoloid alami, di antaranya gom guar [5], karboksimetil selulosa [6],

alginat [7-8], dan gom xantan [9]. Keempat modifikasi tersebut berpotensi sebagai membran. Namun, gel kitosan yang terbentuk dengan penambahan gom guar telah dibuktikan memiliki sifat reologi yang lebih baik. Gom guar sendiri telah dimanfaatkan untuk memperbaiki sistem pengantaran obat untuk mengobati radang dan kanker usus besar [10].

Ketoprofen (komponen aktif obat rematik komersial) merupakan obat antiradang kelompok non-steroid (NSAID) yang bekerja menghambat sintesis prostaglandin. Waktu paruh eliminasinya yang cepat, yaitu sekitar 1,5 - 2 jam, membuatnya harus sering dikonsumsi untuk mempertahankan kadar terapi dalam plasma darah. Di sisi lain, penggunaan ketoprofen dalam dosis tinggi dapat menyebabkan pendarahan pada lambung sehingga diperlukan sistem pengantaran obat yang khusus agar kekurangan tersebut dapat diminimumkan [11].

Kelemahan tersebut diharapkan dapat teratasi dengan menyalutnya dalam mikrokapsul gel kitosan-gom guar sehingga pelepasannya di saluran pencernaan relatif terkontrol. Proses penyalutan ini sering disebut enkapsulasi dan biasanya ukuran

* Corresponding author. Tel/Fax : +62-818686194
Email address : ugjet@yahoo.com

partikel yang terbentuk berskala mikro sehingga dikenal dengan istilah mikroenkapsulasi. Mikroenkapsulasi adalah teknologi untuk menyalut atau melapisi suatu zat inti dengan lapisan dinding polimer sehingga menjadi partikel-partikel berukuran mikro.

Efektivitas penyalutan ketoprofen oleh membran gel kitosan termodifikasi-gom guar dengan penaut silang glutaraldehida telah dipelajari melalui uji difusi dan disolusi. Nata *et al.* [12] melaporkan bahwa difusi ketoprofen melalui membran tersebut diawali dengan proses pembengkakan (*swelling*) yang diikuti oleh pembukaan pori-pori membran sehingga obat lepas dari matriks. Disolusi secara *in vitro* mikrokapsul ketoprofen pada pH lambung dan usus buatan telah dilaporkan oleh Sugita *et al.* [13]. Oleh karena mikrokapsul ketoprofen merupakan jenis sediaan farmasi baru, sehingga perlu diuji stabilitasnya guna menentukan usia penggunaan dan mengetahui karakter degradasi senyawa aktif ketoprofen. Menurut Tong dan Zhang [14], stabilitas formulasi sediaan farmasi dipengaruhi oleh (i) senyawa aktif dan bahan pengisinya (struktur kimia, profil zat pencemar, bentuk fisik, kadar air, ukuran partikel, luas permukaan dan morfologi), (ii) formulasi (nisbah senyawa aktif dan bahan pengisi, metode pemrosesan, pencampuran/penggilingan dan bentuk sediaan) dan (iii) lingkungan (suhu, kelembaban relatif, pengepakan, cahaya dan oksigen).

Uji stabilitas bertujuan untuk menunjukkan mutu senyawa aktif atau jenis produk farmasi di bawah pengaruh faktor lingkungan, seperti suhu, kelembaban, dan pencahayaan. Suhu dan kelembaban udara sangat memengaruhi stabilitas obat dan dapat mengganggu sifat organoleptik, sifat fisiko-kimia, dan mikrobiologi obat. Pengaruh cahaya juga penting untuk mengetahui jenis kemasan yang akan digunakan dan cara penyimpanan obat yang sesuai [15]. Uji stabilitas sangat diperlukan untuk semua sediaan farmasi.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan adalah kulit udang pancet yang dibeli dari Muara Angke Jakarta Utara sebagai bahan baku untuk membuat kitosan, kitosan niaga yang dibeli dari CV Dinar Cikarang Bekasi, NaOH teknis, HCl teknis, asam asetat teknis, gom guar, glutaraldehida 25%, Tween-80, kapsul kosong dan ketoprofen yang diperoleh dari PT Kalbe Farma.

Alat

Peralatan yang digunakan meliputi, pengering semprot Buchi 190 di Seafast PAU IPB, spektrofotometer ultraviolet (UV) Shimadzu Pharmaspec

1700 di Laboratorium Bersama Departemen Kimia FMIPA IPB, mikroskop elektron payaran (SEM) JOEL-JSM-5310LV di Laboratorium Zoologi LIPI Cibinong Bogor, *climatic chamber* dan *moisture analyzer* Precise HA 60 di Laboratorium Farmasi dan Medika BPPT Serpong.

Prosedur Kerja

Pembuatan Mikrokapsul [13]

Mula-mula dibuat larutan kitosan 1,75% (b/v) dengan pelarut asam asetat 1% (v/v). Ke dalam 228,6 mL larutan ini ditambahkan 38,1 mL larutan gom guar dengan ragam konsentrasi 0,35, 0,55, dan 0,75% (b/v) untuk mikrokapsul ketoprofen sambil diaduk dengan pengaduk magnet sampai homogen. Setelah itu, 7,62 mL glutaraldehida ditambahkan perlahan-lahan sambil diaduk, dengan ragam konsentrasi 3, 3,5, dan 4% (v/v). Campuran diaduk selama 20 menit untuk penyeragaman. Ke dalam campuran mikrokapsul untuk ketoprofen, ditambahkan larutan 2 g ketoprofen dalam 250 mL etanol 96%. Setiap campuran kemudian diberi 5 mL Tween-80 2% dan diaduk dengan pengaduk magnet selama 1 jam pada suhu kamar. Alat pengering semprot selanjutnya digunakan untuk mengubah mikrokapsul dari bentuk suspensi menjadi serbuk/granul halus. Alat yang digunakan memiliki diameter lubang 1,5 mm, suhu inlet 170 - 185 °C, suhu outlet 65 - 95 °C, pompa dengan laju alir 60 rpm, dan tekanan semprot pada skala 2 bar. Pembuatan mikrokapsul ini dilakukan sebanyak dua kali ulangan. Mikrokapsul kosong tanpa penambahan obat juga dibuat sebagai pembanding.

Uji Stabilitas

Setiap formula mikrokapsul sebanyak 100 mg dikemas ke dalam kapsul. Mikrokapsul yang telah dikemas dimasukkan ke dalam botol berwarna cokelat ukuran 100 mL sebanyak 12 botol untuk 12 minggu. Botol berisi 20 kapsul dengan 2 kapsul dari 10 formula (9 formula dari ragam konsentrasi dan 1 formula optimum hasil penelitian Sugita *et al.* [13] yang berbeda. Kemudian botol disimpan dalam *climatic chamber* pada suhu (40 ± 2) °C dan RH (75 ± 5)% selama 3 bulan. Uji stabilitas mikrokapsul dilakukan secara kimia dan fisika. Uji stabilitas secara fisika dilakukan dengan mengukur kadar air menggunakan alat *moisture analyzer*. Uji stabilitas secara kimia dilakukan dengan cara mengukur kadar senyawa aktif ketoprofen yang masih tersisa pada kurun waktu tertentu dengan menggunakan spektrofotometer UV. Konstanta reaksi (*k*) degradasi senyawa aktif tersalut bahan kitosan-gom guar dilakukan dengan menggunakan pendekatan berbagai model kinetika reaksi pada kondisi padatan. Nilai *k* degradasi

senyawa aktif ditentukan dengan melihat kesesuaian antara model reaksi yang diusulkan dengan nilai data yang diperoleh. Usia guna sediaan ditentukan dengan batasan sediaan yang diuji minimal mengandung 90% kadar senyawa aktif mula-mula atau seperti yang dirumuskan pada persamaan (1):

$$\text{Usia guna} = \frac{0,1 \times \text{Kadar mula-mula}}{k} \quad (1)$$

Pengukuran kadar ketoprofen dengan metode spektrofotometer UV

Kadar ketoprofen diukur dengan mengekstraksi 0,1000 g mikrokapsul sebanyak 3 kali, masing-masing dengan 15 mL etanol 96% selama 1 jam. Absorbansinya diukur pada panjang gelombang 254,6 nm dengan spektrofotometer UV. Nilai absorbansi yang terbaca di intrapolasikan ke dalam kurva standar ketoprofen, sehingga terbaca konsentrasi ketoprofen yang terkandung dalam sampel tersebut.

Pengukuran kadar air mikrokapsul ketoprofen dengan metode moisture analyzer

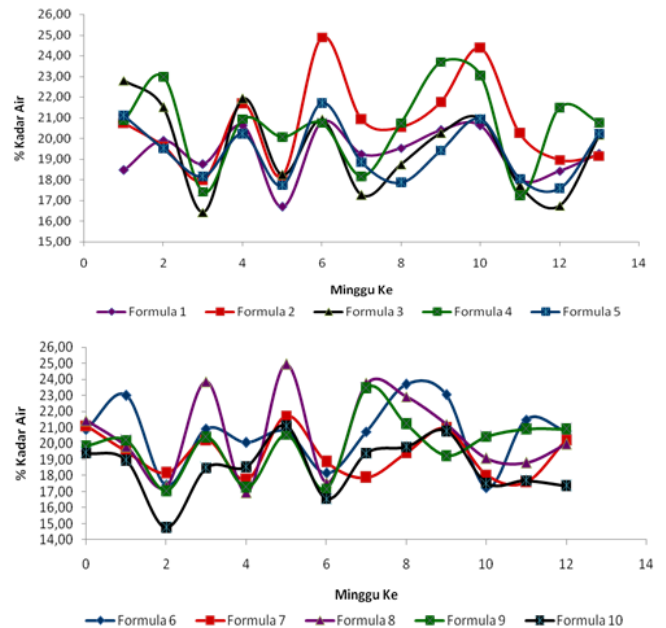
Sebanyak $\pm 0,1000$ g mikrokapsul ketoprofen dimasukkan ke dalam cawan aluminium, kemudian cawan beserta isinya dimasukkan ke dalam alat *moisture analyzer*. Alat ini akan menampilkan data bobot mikrokapsul tersebut sampai data bobot yang terbaca konstan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

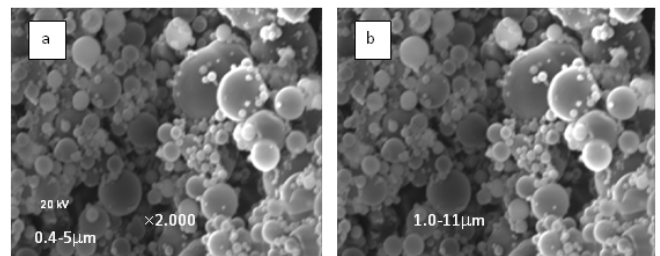
Stabilitas Fisik Mikrokapsul Ketoprofen Tersalut Kitosan-Gom Guar

Stabilitas fisik sediaan mikrokapsul ketoprofen dilakukan dengan mengukur kadar air masing-masing formula selama 3 (tiga) bulan dengan interval pengamatan setiap minggu. Kurva hubungan antara waktu pengamatan dengan kadar air untuk 10 formula mikrokapsul ketoprofen ditunjukkan oleh Gambar 1.

Secara umum rerata kadar air untuk sediaan mikrokapsul memiliki nilai yang tinggi dan naik-turun. Naik-turunnya nilai kadar air mikrokapsul sediaan tersebut diduga diakibatkan oleh ukuran partikel mikrokapsul yang tidak seragam sehingga penyerapan air oleh masing-masing partikel tidak sama. Ketidakteraturan ukuran partikel mikrokapsul tersebut didukung oleh hasil SEM. Kisaran diameter mikrokapsul tanpa dan dengan ketoprofen berturut-turut menunjukkan kisaran antara 0,4 - 5 μm (Gambar 2a) dan 1,0 - 11 μm (Gambar 2b). Ukuran mikrokapsul setelah penambahan ketoprofen lebih besar dibandingkan dengan sebelumnya. Hal ini menunjukkan telah terisinya ruang kosong di dalam mikrokapsul oleh ketoprofen. Tingginya kadar air kemungkinan juga



Gambar 1. Kadar air mikrokapsul ketoprofen tersalut kitosan-gom guar



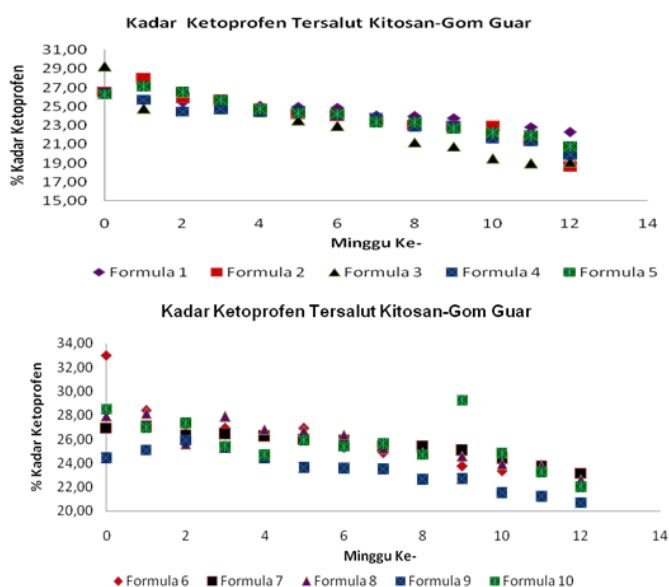
Gambar 2. Foto SEM permukaan mikrokapsul tanpa (a) dan penambahan (b) ketoprofen pada perbesaran 2000 \times

disebabkan oleh sifat membran kitosan-gom guar yang higroskopis. Sugita *et al.* [5] melaporkan bahwa gom-guar memiliki kemampuan yang tinggi dalam menyerap air yang ditunjukkan dengan nilai pembengkakannya sebesar 4,0772 g (gel membengkak 3 - 4 kali bobot awal). Pada penelitian ini, kadar air rerata sediaan melebihi nilai 10% sehingga berpotensi dapat menyebabkan tumbuhnya mikroba dan mempercepat reaksi hidrolisis pada senyawa aktif yang terkandung di dalam sediaan. Pertumbuhan mikroba yang di luar batas toleransi akan menyebabkan bentuk sediaan tersebut tidak layak untuk dikonsumsi, sedangkan percepatan reaksi hidrolisis akan mempercepat degradasi senyawa aktif yang terkandung didalamnya sehingga efektivitasnya juga akan berkurang secara cepat dan dampak yang lebih jauh, usia guna dari sediaan tersebut akan semakin pendek. Nilai kadar air suatu sediaan obat sebaiknya kurang dari 10% untuk

Tabel 1. Tetapan kinetika, model laju reaksi degradasi ketoprofen tersalut kitosan-gom guar dan % penguraian kadar ketoprofen selama uji dipercepat 3 bulan

Formula	Komposisi	R^2	Pendekatan model	k^e (minggu ⁻¹)	$[A]_0^a$ (%b/b)	$[A]_{12}^b$ (%b/b)	$[A]_R^c$ (%)	$[A]_T^d$ (%)	Usia Guna (bulan)
1	Kit : 1,75%; GG : 0,35 %; Glu : 3,00%	0,9834	Persamaan Prout-Tompkins	0,1541	26,36	22,55	14,45	85,55	4,31
2	Kit : 1,75 %; GG : 0,35 %; Glu : 3,50%	0,9166	Persamaan Avram-Erofeev, n=2/3	0,0351	26,64	21,40	19,67	80,33	18,92
3	Kit : 1,75 %; GG : 0,35 %; Glu : 4,00%	0,9315	Persamaan Prout-Tompkins	0,1195	26,85	18,82	29,91	70,09	6,12
4	Kit : 1,75 %; GG : 0,55 %; Glu : 3,00%	0,9576	Persamaan Prout-Tompkins	0,1903	26,29	20,91	20,46	79,54	3,47
5	Kit : 1,75 %; GG : 0,55 %; Glu : 3,50%	0,9482	Persamaan Avram-Erofeev, n=1 atau laju reaksi order satu	0,0168	27,04	21,14	21,82	78,18	39,12
6	Kit : 1,75 %; GG : 0,55 %; Glu : 4,00%	0,9438	Laju reaksi orde nol	0,397	27,71	22,95	17,18	82,82	2,08
7	Kit : 1,75 %; GG : 0,75 %; Glu : 3,00%	0,9852	Persamaan Prout-Tompkins	0,2191	27,30	23,69	13,22	86,78	3,07
8	Kit : 1,75 %; GG : 0,75 %; Glu : 3,50%	0,9557	Laju reaksi orde nol	0,464	28,25	22,68	19,72	80,28	1,51
9	Kit : 1,75 %; GG : 0,75 %; Glu : 4,00%	0,9156	Persamaan Avram-Erofeev, n=1/3	0,0485	26,33	20,86	20,77	79,23	12,60
10	Kit : 1,75 %; GG : 0,35 %; Glu : 3,75%	0,9164	Laju reaksi orde nol	0,4368	28,17	22,93	18,60	81,4	1,63

^aKadar awal ketoprofen; ^bKadar ketoprofen terukur yang masih tersalut setelah 12 minggu; ^c% kadar ketoprofen yang terlepas setelah 12 minggu; ^d%Kadar ketoprofen yang masih tersalut pada t = 12 minggu; ^elaju penguraian ketoprofen



Gambar 3. Kadar Ketoprofen Tersalut Kitosan-Gom Guar

mencegah tumbuhnya mikroba seperti *Staphylococcus aureus*. Agoes [15] melaporkan bahwa mikroba yang tumbuh dalam sediaan juga dapat membuat naiknya kadar air suatu sediaan obat.

Stabilitas Kimia Mikrokapsul Ketoprofen Tersalut Kitosan-Gom Guar

Secara umum kadar senyawa aktif di dalam sediaan tersebut mengalami penurunan setelah disimpan selama 3 (tiga) bulan. Pola penurunan kadar ketoprofen yang tersalut di dalam bahan kitosan-gom guar ditunjukkan pada Gambar 3. Gambar 3 menunjukkan bahwa setelah 3 bulan kadar ketoprofen dalam sediaan mikrokapsul mengalami penurunan. Dari hasil penelitian ini formula no. 6, 8 dan 10, model kinetika reaksinya cocok menggunakan model laju reaksi degradasi pada kondisi larutan/cairan. Sementara formula 1-5, 7 dan 9, model kinetika reaksinya cocok menggunakan model laju reaksi degradasi pada kondisi padatan. Kecocokan model kinetika yang diukur untuk setiap formula ditetapkan

Tabel 2. Model kinetika reaksi pada kondisi padatan [19]

Persamaan umum model kinetika reaksi pada kondisi padatan No. 1 – 6 adalah:

$$\frac{dx}{dt} = kx^l(1-x)^m t^n$$

No	Model	Persamaan kinetika reaksi	Keterangan	Degradasi obat secara kimiawi
1	Prout – Tompkins	$\frac{dx}{dt} = kx(1-x)$	nilai l,m dan n berturut-turut 1,1 dan 0	Reaksi autokatalitik yang dikontrol oleh pembentukan dan pertumbuhan inti reaksi.
2	Avrami	$-\ln(1-x) = kt^n$	dengan l=0, m=1 dan nilai n bervariasi	Reaksi autokatalitik yang dikontrol oleh pembentukan dan pertumbuhan inti reaksi.
3	Avrami-Erofeev	$-\ln(1-x) = kt^2$	dengan l=0, m=1 dan nilai n = 2	Reaksi autokatalitik yang dikontrol oleh pembentukan dan pertumbuhan inti reaksi.
4	Avrami-Erofeev	$-\ln(1-x) = kt^3$	dengan l=0, m=1 dan nilai n = 3	Reaksi autokatalitik yang dikontrol oleh pembentukan dan pertumbuhan inti reaksi.
5	Avrami-Erofeev	$-\ln(1-x) = kt^4$	dengan l=0, m=1 dan nilai n=4	Reaksi autokatalitik yang dikontrol oleh pembentukan dan pertumbuhan inti reaksi.
6	Kawakita	$\frac{dx}{dt} = kx^l(1-x)$	nilai l yang bervariasi dan nilai m dan n berturut-turut 1 dan 0	Reaksi autokatalitik yang dikontrol oleh pembentukan dan pertumbuhan inti reaksi.
7	Jander	$1-(1-x)^{1/3} = (k/r)t$	r = jari-jari	Reaksi yang dikontrol dengan mekanisme difusi (difusi tiga dimensi).
8	Bawn	$\frac{dx}{dt} = k_s(1-x-Sx) + K_s Sx$	S= kelarutan senyawa obat pada cairan yang terbentuk V adalah volume lapisan uap air yang teradsorpsi dan K adalah konstanta ionisasi zat yang mengdegradasi	Reaksi padatan yang membentuk produk gas atau cairan. Reaksi yang dikontrol oleh lapisan uap air yang teradsorpsi
9	Lesson-Mattocks	$\frac{dx}{dt} = k[D][H^+] = k[D]\sqrt{KVx}$		
10	Weibull	$\ln\ln\left(\frac{1}{1-x}\right) = \ln k + m \ln t$		Degradasi obat pada kondisi padatan karena kondisi padatan sistem sangat bervariasi dengan perubahan waktu dengan cara yang kompleks. Hal ini terutama terkait dengan adanya uap air.

¹Levenspiel, O., 1999, *Chemical Reaction Engineering*, 3rd ed., John Wiley & Sons, New York.

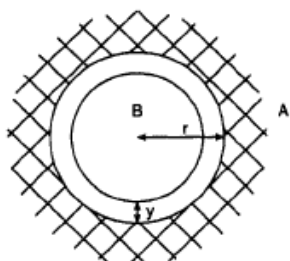
berdasarkan penetapan kurva regresi antara konsentrasi terhadap waktu (d disesuaikan dengan model kinetika yang dipilih) agar diperoleh linearitas suatu garis dengan nilai $R^2 > 90\%$ [16], karena nilai ini juga akan dipakai untuk pendugaan mekanisme pelepasan ketoprofen dari matriks gel kitosan-gom guar. Umumnya kinetika pelepasan obat terkendali mengikuti model kinetika reaksi degradasi obat secara kimiawi pada kondisi larutan/cairan yaitu orde ke nol atau ke satu [17-18], tetapi ada beberapa sediaan obat yang pelepasannya berlangsung dengan mekanisme erosi atau difusi, sehingga pendekatan model kinetika yang tepat sangat diperlukan.

Tetapan kinetika, model laju reaksi degradasi senyawa ketoprofen tersalut kitosan-gom-guar dan % penguraian kadar ketoprofen selama uji dipercepat 3 bulan ditampilkan pada Tabel 1. Byrn merangkum model kinetika reaksi pada keadaan padatan seperti Tabel 2 [19]. Mengingat kompleksitas kinetika pada kondisi padatan, maka beberapa mekanisme degradasi obat seperti tersebut pada Tabel 2 belum didukung oleh dasar teori yang memadai.

Umumnya suatu sediaan obat dengan kadar air yang tinggi (>10%) sering menyebabkan reaksi degradasi melalui mekanisme reaksi hidrolisis terhadap senyawa aktif yang mengandung gugus ester, amida dan sejenisnya. Dari pemodelan kinetika untuk setiap formula, sebagian besar formula cocok menggunakan model laju reaksi degradasi pada kondisi padatan yaitu mengikuti persamaan Prout-Tompkins dan Avrami-Erofeev. Menurut Bryn [19], model kinetika persamaan Prout-Tompkins dan Avrami-Erofeev memberikan gambaran reaksi degradasi obat secara kimiawi pada kondisi padatan diduga akibat oleh reaksi autokatalitik yang dikontrol oleh pembentukan dan pertumbuhan inti reaksi dengan berbagai modifikasinya. Gambaran mekanisme model ini mengasumsikan partikel berbentuk bola reaktan B berada di sekitar reaktan A dan reaksi berlangsung di permukaan kedua reaktan tersebut (Gambar 4.). Jika reaksi terbentuk di permukaan B yang berjari-jari r, kemudian masuk ke dalam bola dan membentuk fase produk reaksi setebal y, maka dekomposisi fraksional x dan nilai y dapat dinyatakan berturut-turut melalui

Tabel 3. Pembobotan berdasarkan usia guna dan kadar air untuk menentukan formula terbaik dari mikrokapsul ketoprofen

Formula	Usia Guna (bulan)	Nilai Bobot Berdasarkan Usia Guna	Kadar air (%)	Nilai Bobot Berdasarkan Kadar air	Total Nilai Bobot	Keterangan
1	4,31	5	21,84	10	15	Formula terbaik 8
2	18,92	2	19,32	4	6	Formula terbaik 1
3	6,12	4	19,28	3	7	Formula terbaik 3
4	3,47	6	19,15	2	8	Formula terbaik 4
5	39,12	1	20,18	6	7	Formula terbaik 2
6	2,08	8	20,76	8	16	Formula terbaik 10
7	3,07	7	20,23	7	14	Formula terbaik 7
8	1,51	10	19,97	5	15	Formula terbaik 9
9	12,60	3	20,90	9	12	Formula terbaik 6
10	1,63	9	17,37	1	10	Formula terbaik 5

**Gambar 4.** Skema yang dikembangkan Jander untuk menggambarkan reaksi degradasi pada kondisi padatan [19]

persamaan (2) dan (3). Jika reaksi dimulai dengan pertumbuhan jumlah inti atau tempat yang tak sempurna, maka reaksi tersebut akan cenderung untuk menunjukkan pola kurva degradasi bentuk S, dimana laju pembentukan produk tergantung pada laju pertumbuhan dan pembentukan inti sebagaimana dinyatakan pada persamaan (3) dengan l , m dan n adalah konstanta sedangkan x didefinisikan sebagaimana persamaan (2).

$$x = \frac{\frac{4}{3}\pi r^3 - \frac{4}{3}\pi(r-y)^2}{\frac{4}{3}\pi r^3} \quad (2)$$

$$y = r \left[1 - (1-x)^{1/3} \right] \quad (3)$$

$$\frac{dx}{dt} = kx^l (1-x)^{m+n} \quad (4)$$

Kinetika reaksi kondisi padatan mempunyai model yang lebih kompleks daripada model kinetika reaksi pada kondisi larutan dikarenakan reaksi terjadi pada sistem yang heterogen. Banyak teori yang dikembangkan, namun belum semapan teori yang berkembang pada model kinetika reaksi dalam kondisi

larutan, sehingga kajian ini sebatas pendugaan sesuai model kinetika yang dipilih.

Menurut Agoes [15], sediaan obat dikatakan masih stabil jika kadar bahan aktifnya sekurang-kurangnya mengandung 90% dari kadar awal. Dengan menggunakan persamaan (1), maka dapat ditentukan usia guna sediaan ketoprofen yang tersalut kitosan-gom guar seperti terlihat pada Tabel 1. Dari Tabel 1 tersebut terlihat bahwa usia guna sediaan ketoprofen bervariasi antara 1,51 bulan hingga 39,12 bulan. Dari 10 formula uji, formula 5 dengan komposisi kitosan 1,75%; gom guar 0,55%; dan glutaraldehid 3,50% memiliki stabilitas cukup bagus yakni lebih dari 3 tahun (39,12 bulan). Meskipun demikian hal ini bukan satu-satunya aspek yang ditinjau untuk menentukan kelayakan suatu sediaan obat. Penentuan formula mikrokapsul terbaik dilakukan melalui pembobotan dengan memperhatikan faktor usia guna dan kadar air sediaan ketoprofen tersalut gel kitosan-gom guar. Dari hasil pembobotan ini maka dapat ditentukan formula sediaan yang terbaik. Formula dengan total nilai bobot dari dua kriteria tersebut paling rendah, maka dipilih sebagai formula sediaan yang terbaik. Sementara untuk formula dengan total nilai bobot yang sama, maka faktor usia guna adalah faktor yang dominan [15]. Pembobotan untuk setiap formula ditampilkan pada Tabel 3. Dari total nilai bobot bila diurutkan dari yang paling rendah, maka dapat disimpulkan formula terbaik dari sediaan ketoprofen tersalut kitosan-gom guar berturut-turut adalah formula no. 2, 5, 3, 4, 10, 9, 7, 1, 8, 6.

KESIMPULAN

Formula sediaan mikrokapsul ketoprofen masih mempunyai kadar air yang relatif tinggi. Stabilitas mikrokapsul ketoprofen dengan komposisi kitosan

1,75%; gom guar 0,35%; dan glutaraldehyd 3,50% (formula 2) merupakan formula yang relatif paling baik dengan persentase ketoprofen masih tersalut selama 3 bulan, tetapan laju reaksi dan usia guna berturut-turut 80,33%, 0,0351 (% b/b) minggu⁻¹ dan 18,92 bulan. Model kinetika reaksi sediaan formula 2 mengikuti persamaan Prout-Tompkins dan mekanisme degradasinya diduga melalui reaksi autokatalitik yang dikontrol oleh pembentukan dan pertumbuhan inti reaksi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini terlaksana karena bantuan dana Hibah Bersaing XIV tahun 2007 dan 2008 Dirjen Pendidikan Tinggi (DIKTI) Departemen Pendidikan Nasional atas nama Dr Purwantiningsih Sugita, MS. Ucapan terima kasih diberikan kepada rekan peneliti (Ir. Bambang Srijanto dan Budi Arifin S.Si), Ellin Vina Setyowati dan tenaga penunjang Lab. Kimia Organik (Sabur, Yeni Karmila dan Siti Robiah) atas kerjasamanya yang baik sehingga penelitian ini dapat diselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sutriyo, Joshita, D., and Indah, R., 2005, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 2, 145-153.
2. Berger, J., Reist, M., Mayer, J.M., Felt, O., Peppas, N.A., and Gurny, R., 2004, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 57, 19-34.
3. Yamada, T., Onishi, H., and Machida, Y., 2001, *Yakugaku Zasshi*, 121, 239-245.
4. Wang, T., Turhan, M., and Gunasekaram, S., 2004, *Polym Int.*, 53, 911-918.
5. Sugita, P., Sjahriza, A., and Lestari, S.I., 2006, *J. Nature*, 9, 32-36.
6. Sugita, P., Sjahriza, A., and Rachmanita, 2007, *J. Alchemy*, 6, 1, 57-62.
7. Cardenas, A., Monal, W.A., Goycoolea, F.M., Ciapara, I.H., and Peniche, C., 2003, *Macromol. Biosci.*, 3, 535-539.
8. Sugita, P., Sjahriza, A., and Wahyono, D., 2006, *J. Sains dan Teknologi Indonesia*, 8, 3, 133-137.
9. Sugita, P., Sjahriza, A., and Utomo, D.W., 2007, *Optimization Synthesis of Chitosan-Xanthan Gum Gel for Metal Ion Adsorption*. Proceeding 1st International Conference on Chemical Sciences, Innovation in Chemical Science for Better Life, Yogyakarta, Indonesia, 24-25 May 2007
10. Kshirsagar, N.A., 2000, *Indian J. Pharmacol.*, 32, 54-61.
11. [AMA] American Medical Association. 1991. *Drug Evaluations*. Ed. ke-8.
12. Nata, F., Sugita, P., Sjahriza, A., and Arifin, B., 2007, *Diffusion behavior of ketoprofen through chitosan-guar gum membranes*. *Perilaku Difusi Ketoprofen Melalui Membran Kitosan-Gom Guar*. Prosiding Seminar International Conference and Workshop on Basic science and Applied Science. [6-7 Agustus 2007].
13. Sugita, P., Amelia, F., Srijanto, B., and Arifin, B., 2007c, *Perilaku Disolusi Ketoprofen Tersalut Gel Kitosan-Gom guar*. Seminar Bersama ITB – UKM Malaysia, Bandung 12-13 Desember 2007
14. Tong, W.Q. and Zhang, G.G.Z., 2006, *Stability and Excipient Compatibility*, Paper on Integrated Drug Development Process Course, University of Utah.
15. Agoes, G., 2001, *Studi Stabilitas Sediaan Farmasi*, Bandung: Fakultas Teknologi Farmasi Program Pasca Sarjana Institut Teknologi Bandung.
16. *INDIAN PHARMACOPOEIA*, 1996, 4th ed., New Delhi: The Controller of Publications, 1, 470.
17. Saravanan, M., Nataraj, K.S. and Ganesh, K.S., 2003, *Chem Pharm Bull* 51, 8, 978-983.
18. Shoaib, M.H., Tazeen, J., Merchant, H.A., and Yousuf, R.I., 2006, *J. Pharm. Sci.*, 19, 119-124.
19. Levenspiel, O., 1999, *Chemical Reaction Engineering*, 3rd ed., John Wiley & Sons, New York.