

STUDI KESTABILAN FISIKA DAN KIMIA DISPERSI PADAT KETOPROFEN -UREA

Salman Umar¹⁾, Monica Selfia²⁾ dan Rieke Azhar²⁾

¹⁾Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang,

²⁾Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang

ABSTRACT

A research on the study of physical and chemical stability of ketoprofen-urea solid dispersions. Solid dispersions prepared through dissolution method with ketoprofen-urea ratio is 1:1, 1:3, 1:5. Powder solid dispersion system was evaluated physicochemical properties include analysis *Differential Thermal Analysis* (DTA), FT-IR spectroscopy, and dissolution profiles. Accelerated stability test for 3 months at a temperature (40±2)°C. The parameters tested include organoleptic test and ketoprofen levels. Ketoprofen levels were measured by UV spectrophotometer at a wavelength of 255.5 nm after being stored for 1, 2, and 3 months at a temperature (40±2)°C. DTA analysis results showed endothermic peak shift ketoprofen meaningful. FT-IR spectra showed no chemical interaction between ketoprofen-urea solid dispersion powder. The results showed that solid dispersions of ketoprofen-urea can improve the physicochemical properties and can enhance the dissolution profile of solid dispersion compared to pure ketoprofen with the highest dissolution results indicated by solid dispersion formula 3 (1:5) is 105.674%. Test chemical and physical stability of solid dispersions of ketoprofen-urea showed a change in the physics and chemistry of solid dispersions. Organoleptic test the change in color the three formulas. While the test by the chemical assay, the three formulas while showed that increasing the concentration of urea in the solid dispersion of a decrease in the levels of ketoprofen. The most stable formula is the formula 1 (1:1) to 24.748 months of age.

Keywords : *Ketoprofen, Urea, Solid Dispersion, Physical and Chemical Stability*

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang studi kestabilan fisika dan kimia dispersi padat ketoprofen-urea. Sistem dispersi padat dipersiapkan melalui metode pelarutan dengan perbandingan ketoprofen-urea yaitu 1:1 , 1:3 , 1:5. Serbuk sistem dispersi padat dievaluasi sifat-sifat fisikokimia meliputi analisa *Differential Thermal Analysis* (DTA), spektroskopi FT-IR , dan profil disolusi. Uji stabilitas dipercepat selama 3 bulan pada suhu (40±2)°C. Parameter yang diujikan meliputi uji organoleptis dan kadar ketoprofen. Kadar ketoprofen diukur dengan spektofotometer UV pada panjang gelombang 255.5 nm setelah disimpan selama 1, 2, dan 3 bulan pada suhu (40±2)°C. Hasil analisa DTA menunjukkan pergeseran puncak endotermik ketoprofen yang bermakna. Spektrum FT-IR menunjukkan tidak terjadi interaksi kimia antara ketoprofen-urea dalam serbuk dispersi padat. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa sistem dispersi padat ketoprofen-urea dapat memperbaiki sifat fisikokimia dan dapat meningkatkan profil disolusi dispersi padat dibandingkan dengan ketoprofen murni dengan hasil disolusi tertinggi ditunjukkan oleh dispersi padat formula 3 (1:5) yaitu 105.674%. Uji kestabilan fisika dan kimia dispersi padat ketoprofen-urea menunjukkan terjadi perubahan fisika dan kimia dispersi padat. Uji organoleptis adanya perubahan warna dari ketiga formula sedangkan uji secara kimia dengan penetapan kadar ketiga formula menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi urea dalam dispersi padat terjadinya penurunan kadar ketoprofen. Formula yang paling stabil adalah formula 1 (1:1) dengan usia guna 24.748 bulan.

Kata Kunci : *Ketoprofen, Urea, Dispersi Padat, Stabilitas Fisika dan Kimia*

PENDAHULUAN

Stabilitas dalam arti luas dapat didefinisikan sebagai ketahanan suatu produk sesuai dengan batas-batas tertentu selama penyimpanan dan penggunaanya atau umur simpan suatu produk dimana produk tersebut masih mempunyai sifat dan karakteristik yang sama seperti pada waktu

pembuatan. Banyak faktor yang mempengaruhi stabilitas dari sediaan farmasi, antara lain stabilitas bahan aktif, interaksi antara bahan aktif dengan bahan tambahan, proses pembuatan bentuk sediaan, kemasan, cara pengemasan dan kondisi lingkungan yang dialami selama pengiriman, penyimpanan, penanganan dan jarak waktu

antara pembuatan dan penggunaan. Faktor lingkungan seperti temperatur, radiasi cahaya dan udara (khususnya oksigen, karbon dioksida dan uap air) juga mempengaruhi stabilitas. Demikian pula faktor formulasi seperti ukuran partikel, pH, sifat dari air dan sifat pelarutnya dapat mempengaruhi stabilitas (Osol *et al*, 1980).

Stabilitas sediaan farmasi merupakan salah satu kriteria yang amat penting untuk suatu hasil produksi yang baik. Ketidakstabilan produk obat dapat mengakibatkan terjadinya penurunan sampai dengan hilangnya khasiat obat, obat dapat berubah menjadi toksik atau terjadinya perubahan penampilan sediaan (warna, bau, rasa, konsistensi dan lain-lain) yang akibatnya merugikan bagi si pemakai. Ketidakstabilan suatu sediaan farmasi dapat dideteksi melalui perubahan sifat fisika, kimia serta penampilan dari suatu sediaan farmasi. Besarnya perubahan kimia sediaan farmasi ditentukan dari laju penguraian obat melalui hubungan antara kadar obat dengan waktu, atau berdasarkan derajat degradasi dari suatu obat yang jika dipandang dari segi kimia, stabilitas obat dapat diketahui dari ada atau tidaknya penurunan kadar selama penyimpanan. Secara fisiologis, larutan obat harus diformulasikan sedekat mungkin ke pH stabilitas optimumnya karena besarnya laju reaksi hidrolitik dipengaruhi/dikatalisis oleh gugus hidroksi (Ansel, 1989; Lachman *et al*, 1994).

Umumnya obat-obat yang kelarutannya kecil dalam air merupakan suatu problem dalam industri farmasi. Berbagai pendekatan telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan, kecepatan disolusi dan Ketersediaan hayati suatu obat. Salah satunya dengan teknologi dispersi padat yang pernah dilaporkan memberikan hasil yang baik. Dengan dispersi padat bahan obat yang sukar larut dalam air akan di dispersikan kedalam suatu matrik yang mudah larut sehingga akan mengurangi

ukuran partikel, memungkinkan terjadinya kompleksasi dan terbentuknya polimorf yang lebih mudah larut. Peristiwa ini akan dapat meningkatkan kelarutan, mempercepat proses disolusi dan meningkatkan ketersediaan hayati suatu obat (Chiou & Riegelman, 1971).

Dispersi padat merupakan dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert atau matriks pada keadaan padat. Pembuatan dispersi padat dapat dilakukan dengan beberapa metode, antara lain: metode peleburan (*melting method*), metode pelarutan (*solvent method*), dan metode campuran (*melting-solvent method*) (Chiou & Riegelman, 1971).

Ketoprofen atau asam 2-(3-benzoilfenil) propionat merupakan suatu obat anti inflamasi nonsteroid yang digunakan secara luas untuk mengurangi nyeri, dan inflamasi yang disebabkan oleh beberapa kondisi seperti, osteoarthritis dan rheumatoid arthritis. Ketoprofen praktis tidak larut dalam air .Kecepatan disolusi dan ketersediaan hayatinya rendah. Berbagai upaya untuk meningkatkan ketersediaan hayati ketoprofen pada pemberian oral telah banyak dilakukan dalam bentuk dispersi padat (Parfitt, 1999).

Salah satu pembawa inert yang dapat digunakan pada sistem dispersi padat adalah urea. Urea merupakan polimer yang larut dalam 1 bagian air dan 12 bagian etanol. Urea bekerja menghambat pembentukan kristal pada fase transformasi bersamaan dengan meningkatnya laju disolusi dari obat. Untuk meningkatkan kecepatan melarut ketoprofen maka dibuat dispersi padat dengan pembawa inert urea dengan menggunakan metoda pelarutan.

Dispersi padat ketoprofen-urea merupakan jenis sedian obat yang baru. Karena itu, diperlukan uji kestabilan terhadap sediaan tersebut. Parameter

stabilitas yang diukur meliputi kadar ketoprofen yang masih tersisa setelah 3 bulan penyimpanan, dan hasilnya digunakan untuk menentukan usia guna sediaan obat. Uji stabilitas diperlukan untuk menjamin keamanan dan khasiat obat selama penggunaan (Agoes, 2001). Pengujian dilakukan menggunakan uji dipercepat selama 3 bulan pada suhu 40°C. Parameter kinetika reaksi penguraian ketoprofen yang meliputi orde reaksi dan tetapan laju reaksi juga ditentukan dengan metode grafik.

Berdasarkan hal di atas, maka dalam penelitian ini akan dicoba memformulasi ketoprofen yang praktis tidak larut air dalam bentuk dispersi padat dengan metoda pelarutan menggunakan urea yang bersifat hidrofil, sehingga diharapkan laju disolusi ketoprofen dalam sediaan akan lebih baik, kemudian dilakukan dengan uji stabilitas dalam bentuk sediaan dispersi padat ketoprofen.

METODE PENELITIAN

Alat

Timbangan digital Analitik (*shimadzu AUX220*), Spektrofotometer FT-IR (*Thermo Scientific*), Spektrofotometer UV-Vis (*Shimadzu 1700 series*), alat uji disolusi (*Dissolution Teststation, SR8PLUS*), *Differential Thermal Analysis* atau DTA (*Shimadzu TG 60, Simultaneous DTA-TG Aparatus*), Oven vakum, Mikroskop – Okulomikrometer, *Fisher Melting point Apparatus*, alat-alat gelas lainnya yang menunjang pelaksanaan penelitian.

Bahan

Bahan yang digunakan Ketoprofen (PT. Kimia Farma), Urea Pro Analisis, Etanol 96% (Brataco), Dapar fosfat pH 7.4, Paraffin cair (Brataco) dan Aquadest.

Pembuatan serbuk sistem dispersi padat.

Masing-masing formula ditimbang sesuai dengan komposisi. Sistem dispersi padat

ketoprofen-urea dibuat dengan metoda pelarutan berdasarkan perbandingan komposisi formula di atas. Serbuk ketoprofen –urea dimasukkan ke dalam beaker glass dan dilarutkan dalam etanol 96%, sampai terbentuk larutan jernih. Kemudian campuran larutan yang dihasilkan diuapkan dalam oven vakum pada suhu 40°C – 50° C. Padatan yang dihasilkan dikerok dan digerus dalam mortir, kemudian dilewatkan pada ayakan mesh 250 μ m dan disimpan di dalam desikator.

Penetapan kadar Ketoprofen

Penentuan panjang gelombang (λ)_{maksimum}

Ditimbang 50 mg ketoprofen dimasukkan dalam labu ukur 100 ml, lalu tambahkan etanol 96 %, Dicukupkan sampai tanda batas, lalu kocok homogen. Di pipet 10 mL ad 50 mL. Di pipet kembali larutan kedua sebanyak 0.4 mL kemudian dicukupkan sampai 10 mL dengan etanol 96%. Larutan diukur dengan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 200 – 400 nm, konsentrasi ketoprofen dalam serbuk ditentukan menggunakan kurva kalibrasi.

Pembuatan kurva kalibrasi

Ditimbang 50 mg Ketoprofen dimasukkan dalam labu ukur 100 mL, lalu tambahkan etanol 96 %. Dicukupkan volume sampai garis batas, kocok homogen. Pipet larutan tersebut 10 mL masukkan dalam labu ukur 50 mL, tambahkan larutan etanol 96 %. sampai garis batas. Dari larutan induk dibuat seri konsentrasi sebesar 4, 5, 6, 7 dan 8 μ g/mL. Larutan diukur serapannya pada panjang gelombang serapan maksimum ketoprofen dengan spektrofotometer.

Penetapan kadar Ketoprofen

Sejumlah dispersi padat yang setara dengan lebih kurang 50 mg ketoprofen ditimbang seksama, dimasukkan dalam labu ukur 100 ml, lalu tambahkan etanol 96 %. Dicukupkan sampai tanda batas, lalu kocok

homogen. Di pipet 10 mL ad 50 mL. Di pipet kembali larutan kedua sebanyak 0.6 mL kemudian dicukupkan sampai 10 mL dengan etanol 96%. Larutan diukur dengan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 200 – 400 nm

Evaluasi Serbuk Sistem Dispersi Padat Ketoprofen -Urea

Penentuan distribusi ukuran partikel

Distribusi ukuran partikel ditentukan dengan metoda mikroskop okulomikrometer. Mikroskop sebelum digunakan dikalibrasi terlebih dahulu. Lalu sejumlah serbuk didispersikan dalam paraffin cair dan diteteskan pada kaca objek. Kemudian diletakkan dibawah mikroskop, amati ukuran partikel serbuk dan hitung jumlah partikelnya sebanyak 500 partikel (Martin., et al, 1993).

Spektrofotometer IR

Uji dilakukan terhadap sampel sistem dispersi padat ketoprofen-urea. Sampel digerus sampai menjadi serbuk dengan pellet KBr, lalu dipindahkan ke cetakan *die* dan sampel tersebut kemudian dikempa ke dalam suatu cakram pada kondisi hampa udara. Spektrum serapan direkam pada bilangan gelombang 4000 - 400 cm^{-1} (Watson, 2009).

Differential Thermal Analysis (DTA)

Analisis dilakukan menggunakan alat DTA. Suhu pemanasan dimulai dari 30°C sampai 300°C dengan kecepatan pemanasan 10°C per menit. Analisis diferensial termal berdasarkan pada perubahan kandungan panas akibat perubahan temperatur dan titrasi termometrik. Dalam DTA (*Differential Thermal Analysis*), panas diserap atau diemisikan oleh sistem kimia bahan yang dilakukan yang dilakukan dengan pembanding yang inert (Alumina, Silikon, Karbit atau manik kaca) dan suhu keduanya ditambahkan dengan laju yang konstan (Gennaro, 1985).

Penetapan profil disolusi dari serbuk dispersi padat ketoprofen-urea

Uji disolusi serbuk dilakukan menurut metoda keranjang pada (USP, 2007). Wadah labu silinder diisi dengan medium disolusi dapar fosfat pH 7.4 sebanyak 1000 mL kemudian dipanaskan dengan suhu 37 ± 0.5 °C dengan bantuan penangas air. Serbuk uji yang setara dengan 50 mg ketoprofen dimasukan kedalam keranjang yang telah dilapisi filter, dicelupkan ke dalam wadah silinder, dan diputar dengan kecepatan 50 rpm. Kemudian larutan disolusi dipipet 5 mL pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, dan 60. Setiap pemipetan diganti dengan medium disolusi yang suhunya sama sehingga volume medium disolusi selalu tetap. Serapan larutan yang telah dipipet dari medium disolusi diukur pada panjang gelombang serapan maksimum. Kadar ketoprofen yang terdisolusi pada setiap pemipetan dapat dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi.

Uji Stabilitas

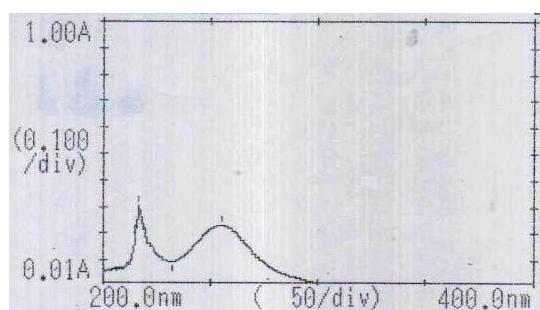
Setiap formula dispersi padat ketoprofen-urea masing-masing sebanyak 1,5 gram dimasukkan ke dalam botol kaca berwarna coklat ukuran 60 mL, sebanyak 9 botol untuk 3 formula. Botol kemudian disimpan dalam oven pada suhu (40±2) °C selama 1, 2 dan 3 bulan. Uji stabilitas dispersi padat ketoprofen-urea dilakukan secara kimia dan fisika. Uji stabilitas secara kimia dilakukan dengan mengukur kadar senyawa aktif (ketoprofen) yang masih tersisa pada kurun waktu tertentu dengan menggunakan spektrofotometer UV, sedangkan uji stabilitas secara fisika dilakukan dengan uji organoleptis (warna, bentuk dan bau).

HASIL DAN PEMBAHASAN

a. Penentuan panjang gelombang (λ)maksimum

Pada penentuan panjang gelombang (λ)maksimum zat aktif ketoprofen dalam pelarut etanol 96% diperoleh 255,5 nm absorban

0,230. Panjang gelombang yang tertera pada *Farmakope Indonesia edisi IV* yaitu 258 nm.



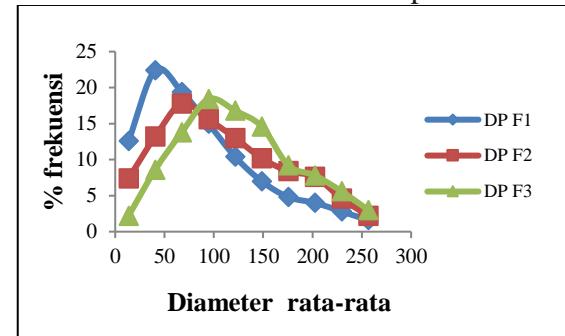
Gambar 1. Panjang gelombang (λ)_{maksimum} dalam etanol 96% 255,5 nm.

b. kurva kalibrasi yang dibuat dengan konsentrasi 4 μ g/mL, 5 μ g/mL, 6 μ g/mL, 7 μ g/mL dan 8 μ g/mL diperoleh persamaan regresi $y = 0,068x - 0,037$ dan $r = 0,999$.

c. Penetapan kadar Ibuprofen dalam sampel
Hasil uji penelitian yang telah dilakukan diperoleh penetapan kadar serbuk dispersi padat DP F1 98,28%, DP F2 98,76% , DP F3 97,05%. sesuai persyaratan yang tertera dalam *Farmakope Indonesia edisi IV*, kadar ketoprofen 98,5% - 100,5%. Artinya kadar

zat aktif dalam serbuk dispersi padat ini telah memenuhi persyaratan dalam *Farmakope Indonesia* edisi IV (Departemen Kesehatan RI, 1995).

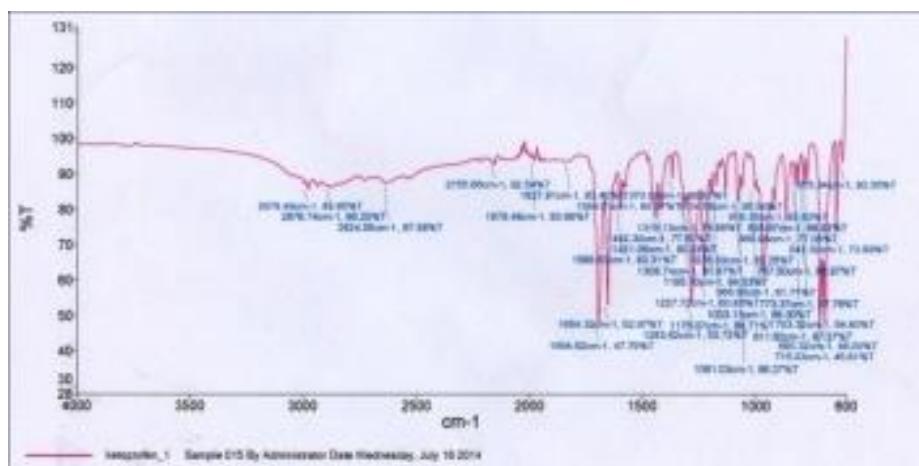
d. Penentuan distribusi ukuran partikel



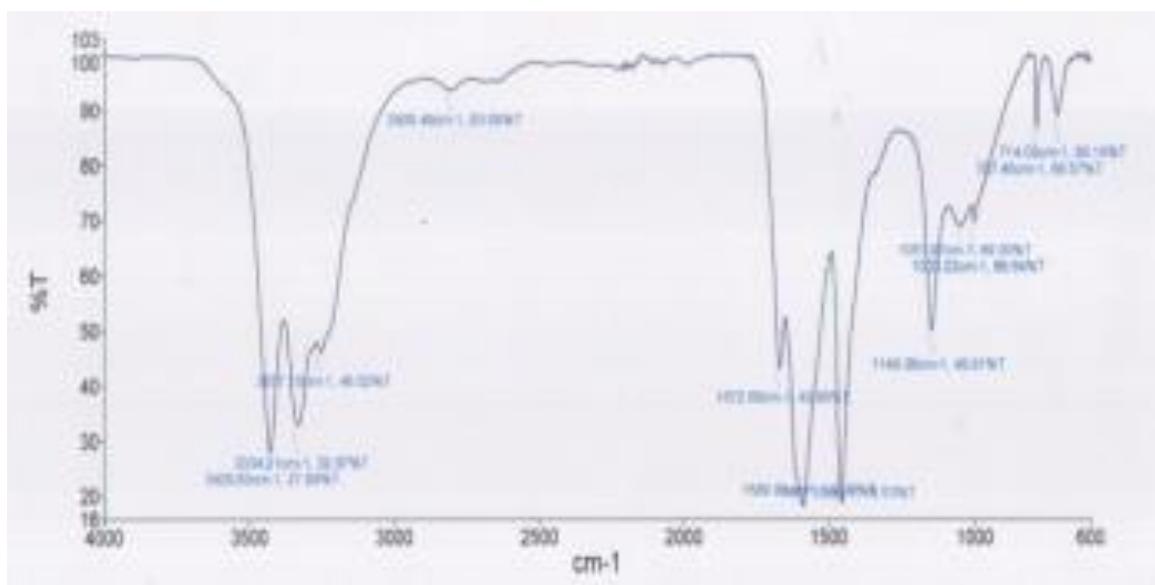
Gambar 2. Kurva distribusi ukuran partikel

pada serbuk dispersi padat ketoprofurea, peningkatan ukuran partikel serbuk sebanding dengan peningkatan persentase urea. Hal ini disebabkan urea memiliki ukuran partikel yang lebih besar dibandingkan dengan ketoprofen sehingga semakin banyak persentase urea akan semakin besar ukuran partikel serbuk

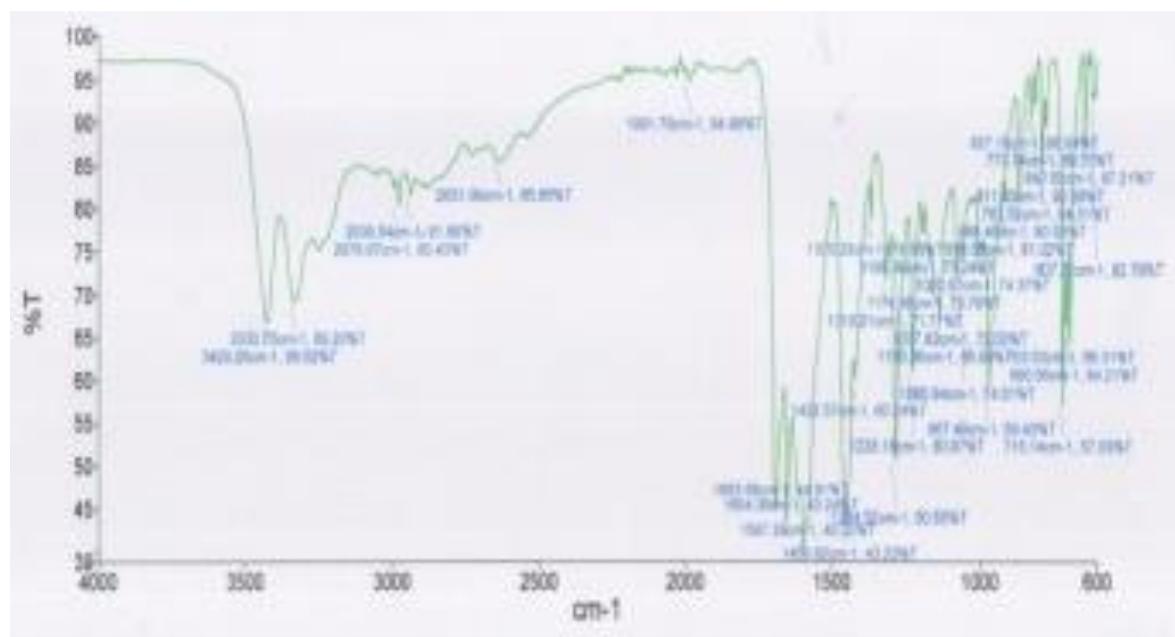
e. Spektrofotometer IR



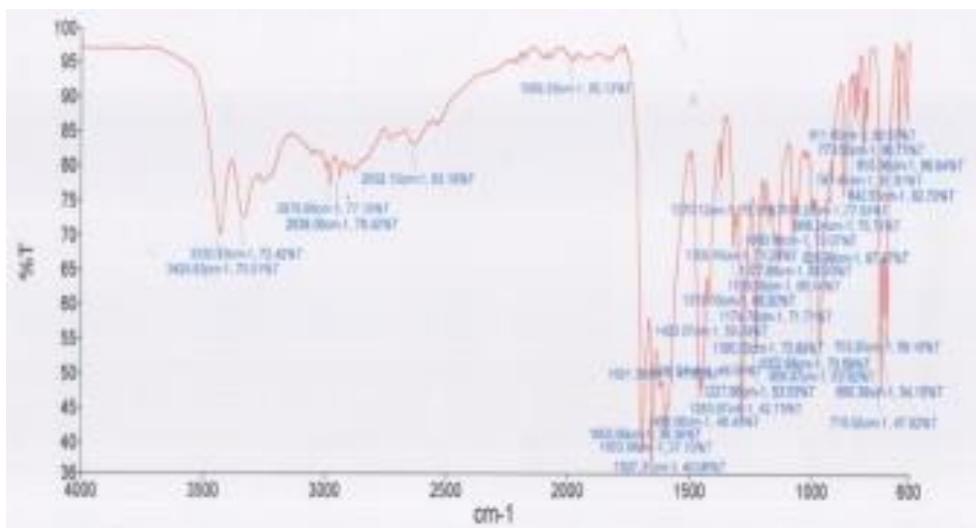
Gambar 3. FT-R Ketoprofen



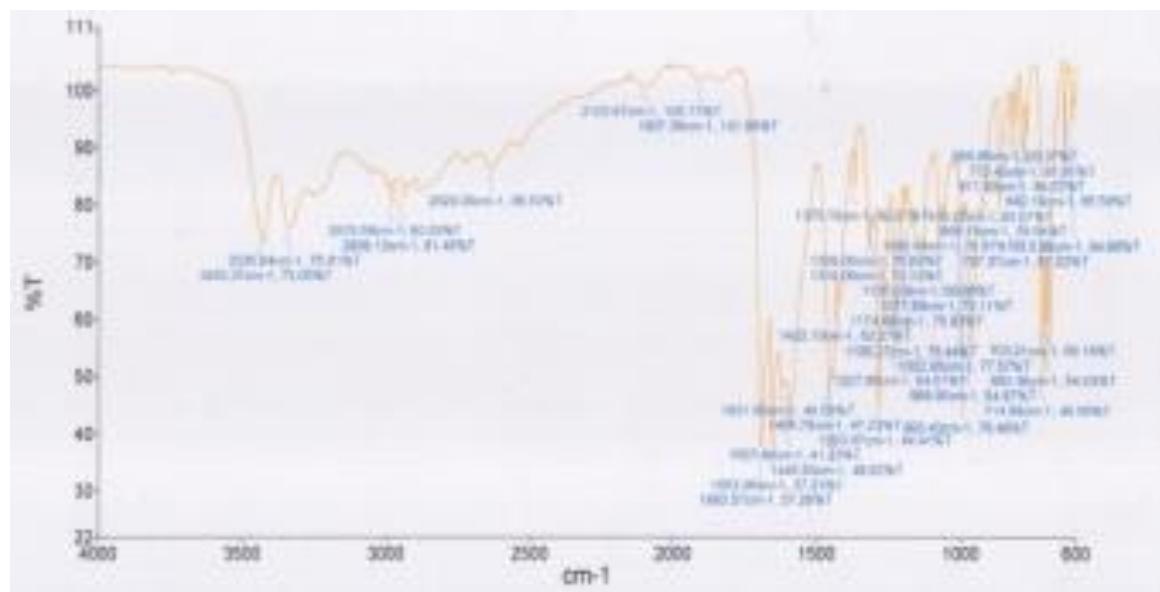
Gambar 4. FT-IR Urea



Gambar 5. DP F1



Gambar 6. DP F2

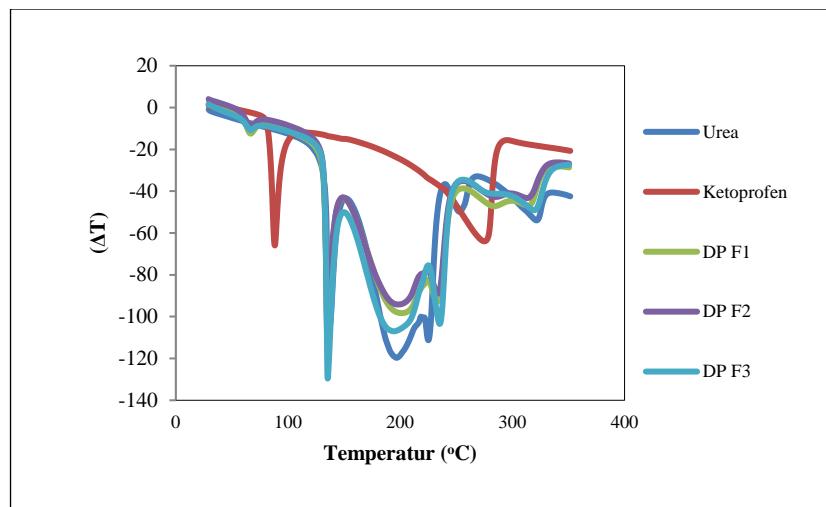


Gambar 7. DP F3

Pada spektrum infra merah dispersi padat hanya terjadi perubahan bilangan pada karbonil yang berbeda. Indikasi ini menunjukkan bahwa pada dispersi padat ketoprofen-urea tidak terjadi reaksi kimia, karena tidak ada terbentuk gugus yang baru.

d. Analisis *Differential Thermal Analysis* (DTA)

Analisis DTA digunakan untuk mengevaluasi perubahan sifat termodinamik yang terjadi pada saat sampel diberikan energi panas, yang ditunjukkan oleh puncak endotermik atau eksotermik pada termogram DTA (Upadhyay, *et al.*, 2011).

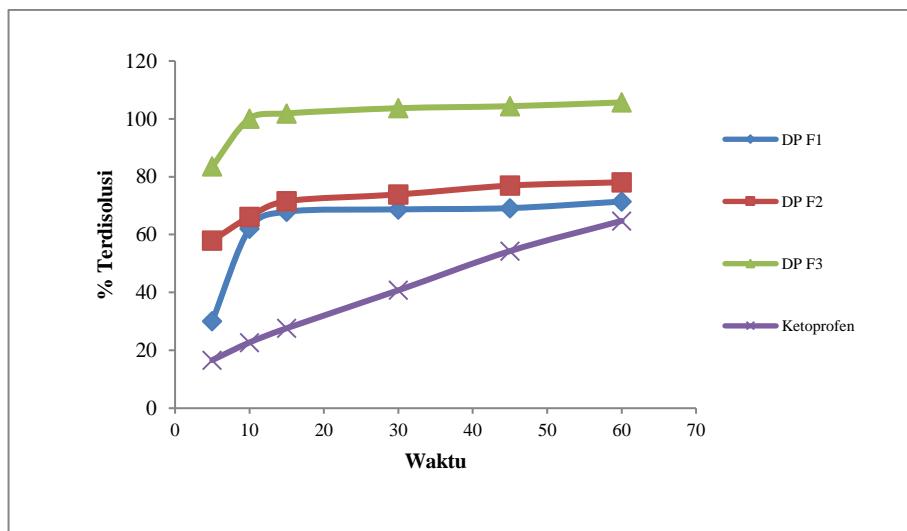


Gambar 8. Termogram DTA a) Ketoprofen, b) Urea, c) DP F1 d) DP F2 e) DP F3

Termogram dispersi padat 1:1 menunjukkan adanya pucak endotermik yang melebar dan memiliki intensitas kecil pada suhu 67,08°C, ini membuktikan terjadinya penurunan suhu lebur. Sama halnya dengan dispersi padat 1:3 dan 1:5 yang memperlihatkan terjadinya penurunan puncak endotermik. Penurunan suhu lebur ini dapat dikarenakan telah terbentuknya

dispersi padat yang memiliki ukuran partikel yang kecil, sehingga energi yang dibutuhkan untuk meleburkan sampel menjadi lebih kecil. Hal ini menguatkan bukti bahwa kedua zat telah berinteraksi secara padat ditandai dengan hilangnya puncak endotermik dari masing-masing zat (Friedrich, Nada & Bodmeier, 2005)

e. Uji Disolusi



Gambar 9. Profil disolusi ketoprofen dalam medium dapar fosfat pH 7,4

Profil disolusi dari ketoprofen dan serbuk dispersi padat, menunjukkan bahwa pada sistem dispersi padat terjadi peningkatan laju disolusi dari semua formula. Peningkatan laju disolusi tersebut

dikarenakan pengaruh dari penambahan polimer urea. Pada persen disolusi tertinggi didapat pada dispersi padat formula 3 yaitu 105,674% dengan perbandingan (1 : 5).

f. Uji Stabilitas

Tabel 1. Hasil uji stabilitas kimia dengan penetapan kadar dispersi padat dalam etanol 96% pada formula 1 (1:1)

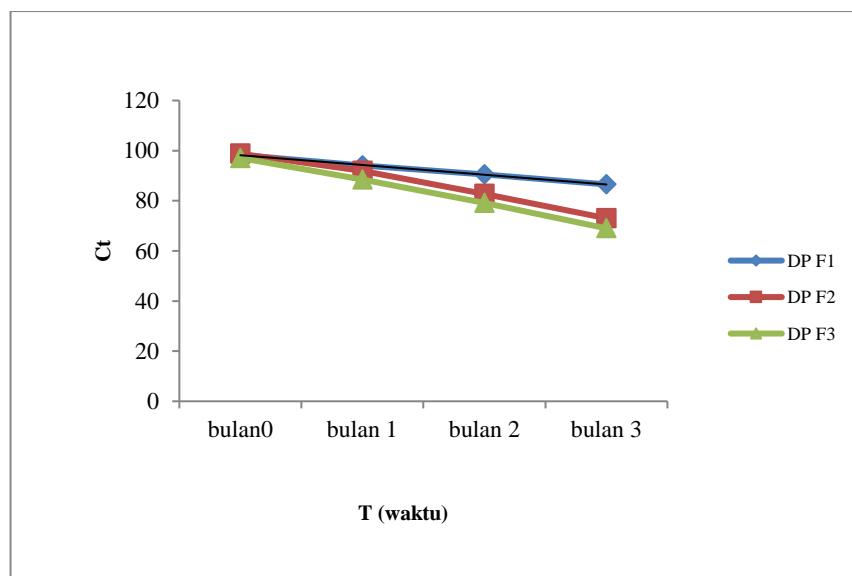
Formula	Serapan	Kadar (mg)	Penetapan kadar (%) ± SD
DP 1	0,311	58,97 mg	98,28 % ± 0,37
	0,388		
	0,394		
DP 1 Bulan 1	0,348	56,47 mg	94,11 % ± 0,024
	0,323		
	0,372		
DP 1 Bulan 2	0,313	54,26 mg	90,45 % ± 0,017
	0,343		
	0,342		
DP 1 Bulan 3	0,321	51,91 mg	86,53 % ± 0,004
	0,315		
	0,313		

Tabel 2. Hasil uji stabilitas kimia dengan penetapan kadar dispersi padat dalam etanol 96% pada formula 2 (1:3)

Formula	Serapan	Kadar (mg)	Penetapan kadar (%) ± SD
DP 2	0,361	59,26 mg	98,76 % ± 0,010
	0,379		
	0,359		
DP 2 Bulan 1	0,338	55,14 mg	91,91 % ± 0,002
	0,336		
	0,340		
DP 2 Bulan 2	0,301	49,55 mg	82,74 % ± 0.001
	0,299		
	0,301		
DP 2 Bulan 3	0,260	43,82 mg	73,03 % ± 0.003
	0,265		
	0,258		

Tabel 3. Hasil uji stabilitas kimia dengan penetapan kadar dispersi padat dalam etanol 96% pada formula 3 (1:5)

Formula	Serapan	Kadar (mg)	Penetapan kadar (%) \pm SD
DP 3	0,342	58,23 mg	97,05 % \pm 0,014
	0,370		
	0,365		
DP 3 Bulan 1	0,328	53,08 mg	88,46 % \pm 0,003
	0,323		
	0,323		
DP 3 Bulan 2	0,272	47,50 mg	79,16 % \pm 0,015
	0,303		
	0,285		
DP 3 Bulan 3	0,264	41,91 mg	69 % \pm 0,018
	0,228		
	0,253		

**Gambar 10.** Kurva Persen kadar ketoprofen tertinggal pada kurun waktu 0, 1, 2 dan bulan dalam medium etanol 96%

Dari hasil tersebut terlihat bahwa setelah 3 bulan penyimpanan kadar ketoprofen mengalami penurunan.

Tabel 4. Hasil uji stabilitas fisika secara organoleptik dispersi padat formula 1 (1:1) ; 2 (1:3) dan 3 (1:5)

Formula	Bentuk	Warna	Bau
DP 1	Serbuk hablur	Putih	Tidak berbau
DP 1 Bulan 1	Serbuk hablur	Putih kekuningan	Tidak berbau
DP 1 Bulan 2	Serbuk hablur	Putih kekuningan	Tidakberbau
DP 1 Bulan 3	Serbuk hablur	Putih kekuningan	Tidak berbau
DP 2	Serbuk hablur	Putih	Tidak berbau
DP 2 Bulan	Serbuk hablur	Putih kekuningan	Tidak berbau
DP 2 Bulan 2	Serbuk hablur	Putih kekuningan	Tidak berbau
DP 2 Bulan 3	Serbuk hablur	Putih kekuningan	Tidak berbau
DP 3	Serbuk hablur	Putih	Tidak berbau
DP 3 Bulan 1	Serbuk hablur	Putih kekuningan	Tidak berbau
DP 3 Bulan 2	Serbuk hablur	Putih kekuningan	Tidak berbau
DP 3 Bulan 3	Serbuk hablur	Putih kekuningan	Tidak berbau

Tabel 5. Hasil uji t 90 pada kurun waktu 0, 1, 2 dan 3 bulan

Formula	T ₉₀
DP F 1	24,748 bulan
DP F2	6,060 bulan
DP F3	5,224 bulan

Dapat disimpulkan formula 1 lebih stabil dibandingkan dengan formula 2 dan 3

pada waktu 60 menit disolusinya 105,674%.

3. Berdasarkan data uji stabilitas diperoleh bahwa formula yang menunjukkan stabilitas yang tinggi adalah formula 1 (1:1) dengan T₉₀ 24,748 bulan.

DAFTAR PUSTAKA

Agoes G. (2001). *Studi stabilitas sediaan farmasi*. Bandung: Teknologi Farmasi Program Pasca Sarjana, Institut Teknologi Bandung.

Ansel H.C. (1989). *Pengantar bentuk sediaan farmasi*, (edisi 4). Penerjemah Farida Ibrahim, Universitas Indonesia Press, Jakarta, 155-164

1. Evaluasi sifat fisikokimia serbuk dispersi padat secara umum diperoleh bahwa serbuk sistem dispersi padat dapat memperbaiki sifat-sifat fisikokimia dan stabilitas ketoprofen.
2. Sistem dispersi padat ketoprofen dengan penambahan urea dapat meningkatkan disolusinya dibandingkan dengan ketoprofen murni. Formula 1 : 5 mempunyai profil disolusi yang paling baik yaitu

Chiou W.L., & Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion System. *J. Pharm. Sci*, Vol 60, No. 9, 1281-1302.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia edisi (IV)*, Jakarta.

Friedrich, H , Nada, A, & Bodmeimer,R. (2005). Solis State and Dissolution Rate Characterization of Co-Ground Mixtures of Nifedipine and Hydrophilic Carriers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31, 719-728.

Lachman, L., Lieberman, H. A., Kanig, J. L. (1994). *Teori dan praktek farmasi industri*, (Edisi III), Penerjemah S. Suyatmi., Universitas Indonesia, Jakarta.

Gennaro, A. R. (1985). *Remington pharmaceutical sciences*. (17th ed). Easton: Mack Publishing Company.

Martin, A., Swarbrick, J., & Cammarata, A. (1993). *Farmasi Fisik*. (edisi 3). Jakarta: UI Press.

Osol A., Alfonso R.G., Melvin R.G., Stewart C.H. & Robert E.K. (1980). *Remington's pharmaceutical sciences*, 16th ed, Mack Publishing Company, Easton-Pensivania, 104-135, 244-262

United State of Pharmacopeia, The Standard of Quality. (2007). USP Guideline for submitting requests for revision to USP

Watson, D. G. (2009). Analisis farmasi , (edisi 2), penerjemah Winny R.Syarief. Jakarta : penerbit buku kedokteran EGC.