

PENGARUH KONSENTRASI LESITIN TERHADAP PENJERAPAN  
IBUPROFEN DALAM LIPOSOM YANG DIBUAT DENGAN  
METODE HIDRASI LAPIS TIPIS

LESTARI NUGRAHINI  
0606040766



UNIVERSITAS INDONESIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
JURUSAN FARMASI  
DEPOK  
2009

PENGARUH KONSENTRASI LESITIN TERHADAP PENJERAPAN  
IBUPROFEN DALAM LIPOSOM YANG DIBUAT DENGAN  
METODE HIDRASI LAPIS TIPIS

Skripsi diajukan sebagai salah satu syarat  
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

Oleh :  
LESTARI NUGRAHINI  
0606040766



DEPOK  
2009

SKRIPSI : PENGARUH LESITIN TERHADAP PENJERAPAN  
IBUPROFEN DALAM LIPOSOM YANG DIBUAT DENGAN  
METODE HIDRASI LAPIS TIPIS

NAMA : LESTARI NUGRAHINI

NPM : 0606040766

SKRIPSI INI TELAH DIPERIKSA DAN DISETUJUI

DEPOK, 24 JUNI 2009

DR. ISKANDARSYAH.MS  
PEMBIMBING I

Drs. HAYUN. MSi  
PEMBIMBING II

Tanggal lulus Ujian Sidang Sarjana Farmasi : .....
Penguji I : .....
Penguji II : .....
Penguji III : .....

Mempelajari ilmu merupakan kebaikan  
Mencarinya merupakan ibadah  
Mengingat-ingatnya adalah tasbih  
Mendalaminya adalah jihad  
Mengajarkannya pada yang belum mengerti adalah sedekah  
Mengingatkannya pada yang sudah mengerti adalah *taqarub*  
(Mu'az bin Jabal)

*Skripsi ini kupersembahkan untuk Bapak, Mama, Kakak dan Adikku terutama Mbak Itin yang telah memberikan do'a, dukungan dan semangat, serta telah mencurahkan kasih sayang yang tiada batasnya. Tanpa kalian saya tidak akan bisa seperti ini.....*

*Juga kupersembahkan untuk Ivans Pandurwiguna yang telah memberikan semangat, dukungan, pelajaran hidup, kasih sayang dan cintanya... Kamu tetap yang terbaik dalam hidupku.. Maafku untukmu... Karena belum bisa menjadi yang terbaik untukmu... You always be my spirit and my inspiration....*

## KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT, Tuhan semesta alam. Shalawat dan salam bagi Rasulullah SAW, beserta keluarga, sahabat serta orang-orang yang mengikuti petunjuknya hingga akhir zaman. Alhamdulillah, kalimat inilah yang dapat terucap sebagai wujud kebahagiaan atas rahmat dan karunia Allah SWT yang telah diberikan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada :

1. Bapak Dr. Iskandarsyah. MS, selaku dosen pembimbing I yang telah menyediakan waktu dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini.
2. Bapak Drs. Hayun. MSi, selaku pembimbing II yang telah memberikan saran-saran dalam penyusunan skripsi ini.
3. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS, selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI dan dosen Departemen Farmasi FMIPA UI, atas segala ilmu, nasihat dan dukungan yang telah diberikan.
4. Ibu Prof. Dr. Atiek Soemiati, selaku Penasihat Akademik yang telah memberikan dorongan moril dan nasihat selama penulisan skripsi ini.
5. Bapak/ Ibu Laboran dan seluruh karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI, atas segala bantuan yang diberikan, khususnya selama penelitian berlangsung.

6. PT. SOHO Industri Farmasi yang telah memberikan bahan baku lesitin kepada penulis.
7. Kedua orang tua, kakak-kakakku dan adikku yang tak pernah mengenal kata lelah dalam memberikan doa, kasih sayang, dukungan dan semangat.
8. Ivans Panduwiguna, yang selalu memberikan doa, dan telah menjadi inspirator dan semangat bagi penulis.
9. Sahabatku, teh Uwie dan Ari Phe, terimakasih atas persahabatan yang telah terbina tiga tahun ini dan terimakasih pula telah menemani saya dikala sedih melanda.
10. Rekan-rekan penelitian di Lab. Farmasetika, Lab. Fitokimia, Lab. Kimia, dan serta teman-teman Ekstensi Farmasi 2006 atas dukungan, dan bantuannya.

Pada akhirnya penulis memohon maaf apabila terjadi kesalahan selama menyelesaikan skripsi dan hal-hal yang kurang berkenan. Penulis menyadari masih banyak kekurangan yang ada dalam penulisan skripsi ini.

Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan dapat memberikan alternatif masukan pengetahuan. Akhir kata penulis ucapkan terima kasih,  
Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Penulis

2009

## ABSTRAK

Ibuprofen merupakan salah satu obat anti-inflamasi non steroid, bersifat asam dan menimbulkan iritasi pada lambung jika diberikan dengan sediaan oral. Salah satu pendekatan formulasi untuk mengatasi efek samping tersebut adalah ibuprofen diformulasikan dalam sistem pembawa liposom. Pada penelitian ini dikembangkan sediaan liposom yang mengandung ibuprofen dengan metode hidrasi lapis tipis. Formulasi dilakukan dengan tiga perbandingan konsentrasi lesitin yaitu 100 mg; 300 mg; dan 500 mg. Perbedaan konsentrasi lesitin dilakukan untuk mengetahui penyerapan ibuprofen yang maksimum dalam liposom. Liposom tersebut diperiksa bentuk vesikel, distribusi ukuran partikel dan volume penyerapan obat yang terperap dalam liposom. Hasil yang diperoleh yaitu liposom berbentuk vesikel bulat, distribusi ukuran partikel yang memenuhi standar liposom, dan persentase penyerapan formula I adalah 46,72%, formula II adalah 59,53%, dan formula III adalah 71,13%. Dari ketiga formula liposom yang telah dibuat, diketahui bahwa komposisi lesitin yang dapat menyerap ibuprofen dengan maksimum yaitu formula III dengan persentase penyerapan sebesar 71,13%.

Kata kunci: ibuprofen, fosfatidilkolin, kolesterol, liposom.

ix+53 hlm.; gbr.; tab; lamp.

Bibliografi: 19 (1993-2009)

## ABSTRACT

Ibuprofen is a nonsteroidal anti-inflammatory drug, an acidic compound, and causes irritation on gastric after oral administration. A formulation strategy to eliminate this adverse effect is ibuprofen formulated in drug carrier system as liposome. The objective of this study is to develop liposome contained ibuprofen which made by thin layer hydration. The formulation was made with three different concentrations of lecithin those are 100 mg; 300 mg; and 500 mg. The different concentrations of lecithin was done to learned the maximum entrapment of ibuprofen in liposome. Those liposome are investigated the forms of vesicle, distribution of particle size, and the effectivity of ibuprofen entrapment in liposome. The result obtained are that liposome in the form of round vesicle, distribution of particle size were fulfilled liposome standard, and the entrapment percentage of formula I is 46,72%, formula II is 59,53%, and formula III is 71,13%. Of the whole lecithin formula have been made, learned that the concentration of lecithin which entrapped ibuprofen effectively is formulation III with the entrapment percentage 71,13%.

Keywords : Ibuprofen, fosfatidilcholin, cholesterol, liposome

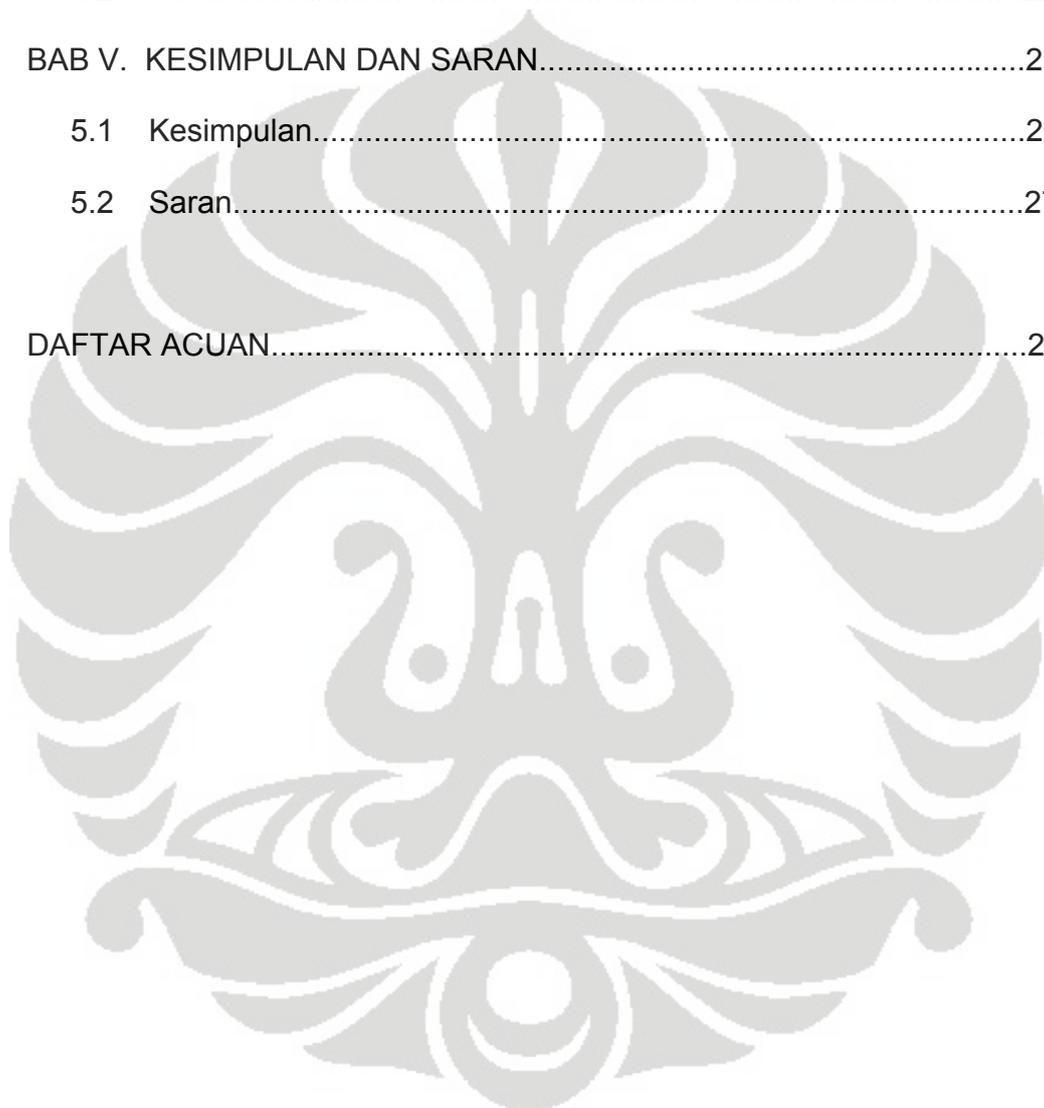
ix+53 pages; pictures; tables; attach.

Bibliography : 19 (1993-2009)

## DAFTAR ISI

Halaman	
KATA PENGANTAR.....	i
ABSTRAK.....	iii
ABSTRACT.....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	ix
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Tujuan Penelitian.....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Liposom.....	4
2.2 Fosfatidilkolin.....	10
2.3 Kolesterol.....	12
2.4 Ibuprofen.....	13
BAB III. BAHAN DAN CARA KERJA.....	15
3.1 Bahan.....	15
3.2 Alat.....	15
3.3 Cara Kerja.....	15

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	20
4.1 Hasil.....	20
4.2 Pembahasan.....	22
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	27
5.1 Kesimpulan.....	27
5.2 Saran.....	27
DAFTAR ACUAN.....	28



## DAFTAR GAMBAR

### Gambar Halaman

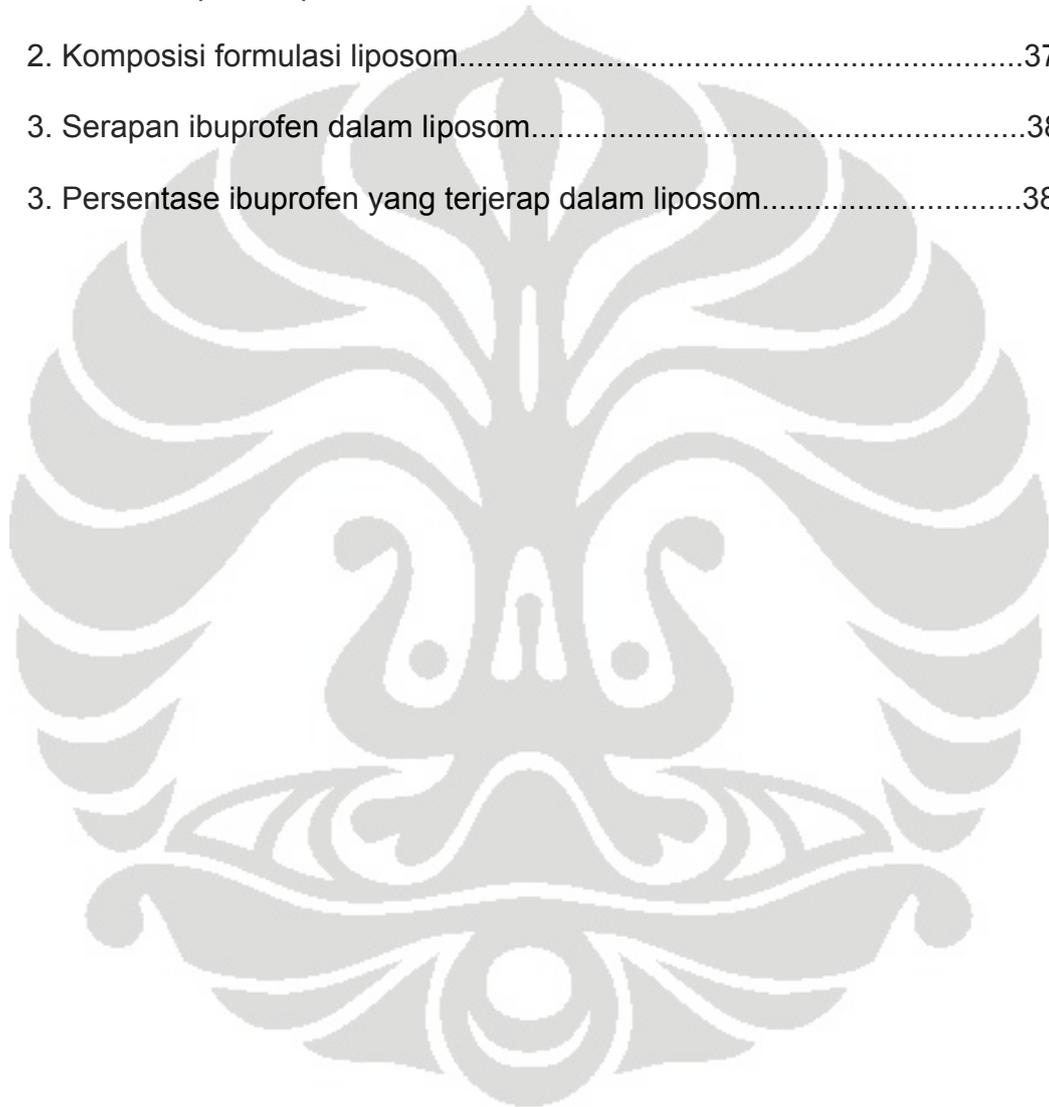
1. Mekanisme pembentukan liposom menggunakan metode hidrasi lapis tipis.....	8
2. Rumus bangun fosfatidilkolin.....	11
3. Rumus bangun kolesterol.....	12
4. Rumus bangun ibuprofen.....	14
5. Kurva serapan ibuprofen dalam etanol.....	29
6. Kurva kalibrasi ibuprofen dalam etanol.....	30
7. Liposom formula I.....	31
8. Liposom formula II.....	31
9. Liposom formula III.....	31
10. Liposom formula I menggunakan mikroskop optik dengan perbesaran 100x.....	32
11. Liposom formula II menggunakan mikroskop optik dengan perbesaran 400x.....	32
12. Liposom formula III menggunakan mikroskop optik dengan perbesaran 400x.....	32
13. Kurva distribusi ukuran partikel liposom formula I.....	33
14. Kurva distribusi ukuran partikel liposom formula II.....	34
15. Kurva distribusi ukuran partikel liposom formula III.....	35
16. Grafik persentase ibuprofen yang terperap dalam liposom.....	36



## DAFTAR TABEL

### Tabel Halaman

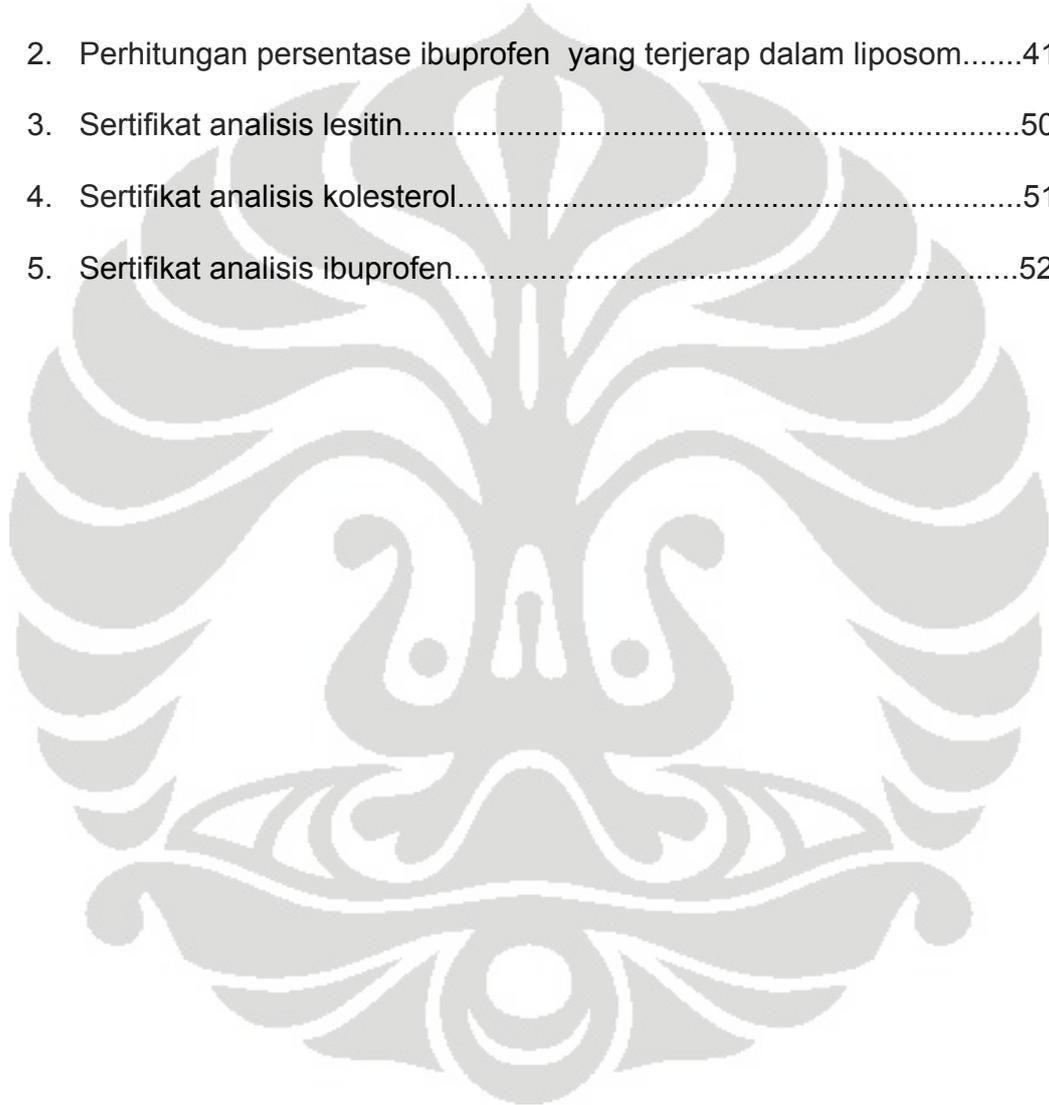
1. Data serapan ibuprofen dalam etanol.....	37
2. Komposisi formulasi liposom.....	37
3. Serapan ibuprofen dalam liposom.....	38
3. Persentase ibuprofen yang terjerap dalam liposom.....	38



## DAFTAR LAMPIRAN

### Lampiran

1. Skema Kerja.....	40
2. Perhitungan persentase ibuprofen yang terjerap dalam liposom.....	41
3. Sertifikat analisis lesitin.....	50
4. Sertifikat analisis kolesterol.....	51
5. Sertifikat analisis ibuprofen.....	52



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. LATAR BELAKANG

Liposom pertama kali dibuat pada tahun 1965 dan pada awalnya digunakan sebagai model untuk mempelajari membran biologi. Dalam 15 tahun terakhir ini liposom dipertimbangkan sebagai pembawa obat, untuk mengurangi toksisitas atau menghantarkan obat ke daerah infeksi (1).

Sebagai sistem pembawa obat, liposom dapat melindungi obat selama perjalanan ke target organ sehingga tidak mempengaruhi organ lain, dapat menekan dosis obat, mengurangi efek samping, mengubah farmakokinetik obat sehingga dapat memberikan efek terapi yang lebih baik (2). Dalam liposom, obat terjerap di dalam *lipid bilayer* sehingga obat terlindung dari pengaruh lingkungan luar. Penjerapan obat dalam liposom dapat terjadi tanpa menyebabkan modifikasi kimia pada liposom, baik obat yang terjerap dalam larutan pada daerah yang berair (*water soluble drug*) ataupun obat yang terjerap pada *lipid bilayer* (*lipid soluble drugs*) sehingga pada saat dibebaskan di tempat sasaran obat berada dalam bentuk yang sama seperti pada saat obat tersebut dijerap (3).

Ibuprofen (asam 2-(4-Isobutil-fenil)-propionat) merupakan obat antiinflamasi nonsteroid yang memiliki waktu paruh yang pendek yaitu lebih kurang dua jam sehingga perlu digunakan berulang kali dalam sehari

dan efek samping yang dimiliki oleh ibuprofen dapat meningkat dengan penggunaan obat yang berulang kali. Dengan diformulasikannya ibuprofen dalam liposom maka penggunaannya diharapkan hanya diperlukan satu atau dua kali sehari, dapat mengurangi frekuensi penggunaan obat atau dengan kata lain dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam menggunakan obat, serta dapat mengurangi resiko terjadinya efek samping (4).

Pada penelitian ini, dilakukan pembuatan liposom ibuprofen dengan lesitin dan kolesterol menggunakan metode hidrasi lapis tipis. Lesitin digunakan dalam formulasi liposom ini, karena lesitin merupakan penyusun utama membran biologis dalam liposom, yang berguna sebagai komponen bilayer untuk menjerap ibuprofen. Sedangkan kolesterol ditambahkan dengan tujuan untuk menjaga stabilitas vesikel dari bilayer yang terbentuk karena liposom tanpa kolesterol akan mudah berinteraksi dengan protein plasma sehingga menyebabkan liposom tersebut menjadi tidak stabil (5). Formulasi kombinasi lesitin dan kolesterol ini telah digunakan pada penelitian terdahulu, namun hasil penelitian tersebut tidak diketahui besarnya penjerapan obat dalam liposom (6). Pada penelitian ini, formulasi liposom dikembangkan dengan menggunakan konsentrasi lesitin yang berbeda untuk mengetahui konsentrasi optimum lesitin yang dapat menjerap ibuprofen dengan maksimum.

Setelah liposom ibuprofen dibentuk, selanjutnya dilakukan evaluasi terhadap liposom tersebut. Evaluasi yang dilakukan meliputi, bentuk vesikel, distribusi ukuran partikel, serta efektivitas penjerapan ibuprofen dalam liposom.

## **B. TUJUAN PENELITIAN**

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari pengaruh konsentrasi lesitin terhadap penjerapan ibuprofen dalam liposom dan melihat karakteristik liposom yang terbentuk.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. LIPOSOM

##### 1. Definisi Liposom

Liposom adalah suatu model membran biologis yang berbentuk gelembung, terdiri dari dua lapis fosfolipida atau lipid lapis ganda (*lipid bilayer*). Liposom terdiri dari komponen-komponen utama yang sama dengan membran biologis tetapi tidak memiliki protein sebagaimana membran biologis (7).

##### 2. Klasifikasi Liposom

Liposom diklasifikasikan kedalam 3 (tiga) kelas berdasarkan ukuran dan jumlah lapis ganda (5,7,8), yaitu:

###### a. Liposom multilamelar (*Multilamellar Vesicle/MLV*)

MLV dapat menyerap molekul berukuran kecil maupun besar. Pembuatannya relative mudah dan hanya membutuhkan peralatan laboratorium yang sederhana. Namun MLV memiliki keterbatasan yaitu kapasitas penjerapannya yang rendah dalam liter fasa air permol lemak (1-4 liter permol). Ukuran MLV berkisar antara 0,1-5,0  $\mu\text{m}$  dan pada umumnya terdiri dari lima atau lebih lamelar.

b. Liposom unilamelar kecil (*Small Unilamellar Vesicle/SUV*)

SUV terdiri dari fosfolipid bilayer yang mengelilingi fasa air. SUV berbentuk bulat dengan radius minimal sekitar 20-50 nm. SUV merupakan sekumpulan vesikel kecil yang homogen yang dapat dipisahkan dari kontaminan MLV dengan teknik yang sederhana. Efisiensi jerapannya rendah (0,1-1% tergantung konsentrasi lemak).

c. Liposom Unilamelar Besar (*Large Unilamellar Vesicle/LUV*)

Liposom LUV memiliki persentase jerapan yang tinggi pada awal fasa air dan mempunyai rasio fase air ke fasa lemak yang tinggi. Liposom LUV memberikan banyak keuntungan dibandingkan Liposom MLV, termasuk tingginya penjerapan obat yang larut air, penghematan lemak dan kecepatan pelepasan obat. Liposom yang berukuran sekitar 60 nm termasuk LUV.

### 3. Metode Pembuatan Liposom

Metode-metode yang digunakan untuk preparasi liposom antara lain:

a. Metode hidrasi lapis tipis

Metode hidrasi lapis tipis pada umumnya menghasilkan liposom dengan tipe MLV dan SUV. Lipid lapis tipis yang mengandung fosfolipid dibentuk di dalam dinding labu gelas setelah fase organik diuapkan sempurna dengan *rotary evaporator*, dibiarkan beberapa jam agar tercapai kondisi kesetimbangan dengan lingkungan, lapis tipis dihidrasi dengan penambahan larutan dapar. Obat yang dijerap

dapat ditambahkan dengan salah satu cara yaitu dalam pelarut organik yang mengandung fosfolipid sebelum lipid lapis tipis terbentuk atau dalam larutan dapar. Pengocokan pada suhu transisi (56-62°C) membentuk dispersi MLV. Untuk mengurangi ukuran liposom dan mempersempit lebar distribusi ukuran dapat dilakukan beberapa cara, misalnya ekstrusi melalui membran filter polikarbonat atau dengan ultrasonikasi sehingga dihasilkan dispersi SUV.(9).

b. Metode injeksi

Pada metode injeksi ada berbagai macam variasi termasuk variasi pelarut organik tidak larut atau larut air atau campurannya, diinjeksikan kedalam fase air dengan berbagai kondisi seperti temperatur fase air atau pelarut organik, injeksi dan kecepatan pengadukan. Ada dua macam metode injeksi, antara lain:

1) Injeksi etanol

Pada injeksi etanol, lipid dilarutkan dalam etanol, kemudian diinjeksikan pada fase air yang mengalami pengadukan dengan alat pengaduk. Pada awalnya merupakan suatu alternatif untuk membuat SUV tanpa sonikasi. MLV yang besar dan heterogen dapat diperoleh dengan cara meningkatkan konsentrasi lipid, larutan lesitin pada pelarut organik disiapkan pada temperatur tinggi dan diinjeksikan pada fase air yang dipanaskan.

## 2) Injeksi eter

Campuran lipid dan eter diinjeksikan ke dalam fase air yang berisi zat yang akan dijerap pada suhu 55-65°C atau dibawah tekanan, hasilnya berupa LUV. Perbedaan utamanya terlihat pada lambatnya kecepatan injeksi dan perbedaan temperatur antara larutan yang diinjeksikan dengan fase air (10).

### c. Metode demulsifikasi, antara lain :

#### 1) *Reverse phase evaporation*

Vesikel *reverse phase evaporation* umumnya menghasilkan LUV yang dapat meningkatkan jerapan untuk air dan zat polar. Mula-mula fosfolipid dilarutkan dalam eter atau pelarut lain yang mudah menguap, tambahkan fase air yang tidak bercampur dengan sistem, dan aduk dengan ultrasonic sehingga terbentuk emulsi. Pengecilan ukuran, penghomogenan ukuran, dan penghilangan obat bebas sama dengan prosedur lapis tipis (11).

#### 2) Emulsi ganda

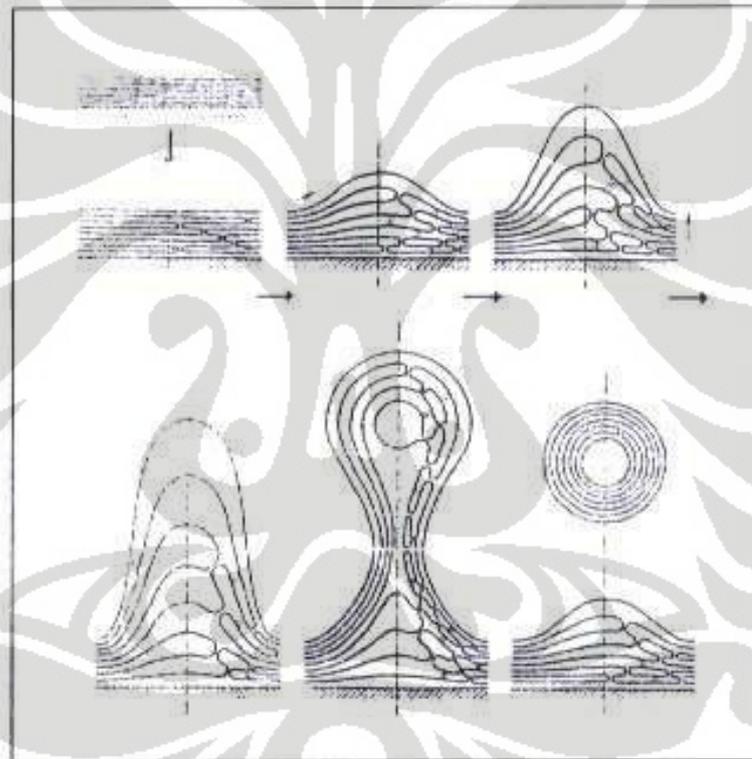
Kurang lebih sama dengan *reverse phase evaporation*, hanya saja pembuatan dimulai dari mikroemulsi air/minyak/air.

## 4. Mekanisme pembentukan liposom

Pembentukan Liposom dimulai dengan melarutkan fosfolipid dalam pelarut organik dalam labu bulat. Lalu campuran lipid dan pelarut organik diuapkan dengan menggunakan alat *rotary evaporator* sampai terbentuk

lapisan film yang tipis di dasar bawah labu bulat tersebut. Lapisan tipis yang telah terbentuk kemudian dibiarkan semalaman.

Kemudian dilanjutkan dengan proses hidrasi pada suhu 60°C, dimana akan mencapai temperature transisi lapis ganda lipid sehingga terbentuk apa yang dinamakan *vesikel*. Vesikel adalah lapisan lipid yang tersusun konsentris, yang dapat diselingi dengan lapisan air.



Gambar 1. Mekanisme pembentukan liposom pada metode hidrasi lapis tipis (12).

## 5. Stabilitas liposom

Stabilitas merupakan hal yang harus diperhatikan dalam sediaan liposom. Obat yang terperap dalam liposom dapat tidak stabil oleh karena adanya degradasi baik secara fisika maupun kimia.

Ketidakstabilan fisika terlihat ketika liposom kehilangan obat yang terperap dan terjadinya agregasi atau fusi yang membentuk kesatuan yang lebih besar. Fusi dan agregasi dapat dimonitor dengan mata telanjang. Pengukuran kekeruhan secara tepat adalah indikator sensitif untuk perubahan ukuran liposom, karena penampilan liposom secara *in vivo* sangat tergantung pada ukuran partikel, distribusi ukuran partikel seharusnya dimonitor selama proses pembuatan agar dihasilkan produk yang stabil (9).

Integritas kimia dari suatu liposom dipengaruhi oleh reaksi peroksida dari fosfolipid dan sterol serta reaksi hidrolitik fosfolipid. Reaksi peroksidasi dapat dihindari antara lain dengan penggunaan lipid yang berikatan jenuh, penyimpanan liposom pada keadaan vakum atau dialiri gas inert, penyimpanan di tempat gelap untuk menghindari fotooksidasi, meniadakan atau menginaktivasi katalitis logam berat dengan memanfaatkan bahan-kimia mutu tinggi dan agen pengkelat dan penambahan anti oksidan (13).

## **6. Penjerapan Obat dalam liposom**

Berbagai jenis obat dapat dijerap dalam liposom. Penjerapan dapat dilakukan baik terhadap zat-zat yang bersifat lipofilik ataupun obat yang bersifat hidrofilik.

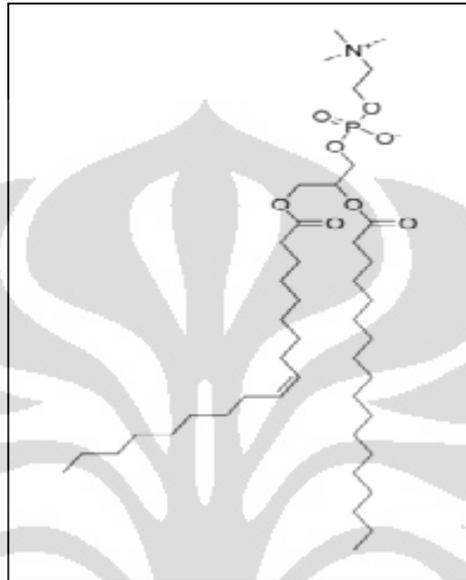
Agar obat dapat terjerap dalam liposom, zat-zat yang larut dalam pelarut organik dilarutkan terlebih dahulu dengan pelarut organik, kemudian dicampurkan dengan lipid yang telah dilarutkan dengan suatu pelarut organik, sehingga pada akhir pembuatan liposom, zat tersebut menjadi bagian lapis tipis ganda. Dan untuk zat-zat yang larut dalam air, penjerapannya dilakukan dengan cara menambahkan zat tersebut kedalam air yang selanjutnya digunakan untuk mendispersi lapis tipis lipid yang terbentuk sehingga akhirnya zat tersebut menempati fasa air liposom (7).

### **B. FOSFATIDIL KOLIN**

Fosfatidilkolin biasa disebut lesitin, merupakan fosfolipid yang paling banyak digunakan dalam pembuatan liposom karena harganya yang relative murah dibandingkan dengan fosfolipid lain, dan juga karena fosfatidilkolin bermuatan netral dan secara kimia bersifat inert.

Lesitin dalam liposom digunakan sebagai komponen utama pembentuk bilayer. Ketika berinteraksi dengan air, lesitin tersebut akan menyusun bagian-bagian dari lesitin sehingga bagian hidrofobik dari

liposom saling berikatan dan membentuk bilayer, dimana molekul air mengelilingi bulatan dari fosfolipid (14).



Gambar 2. Rumus bangun fosfatidilkolin (15).

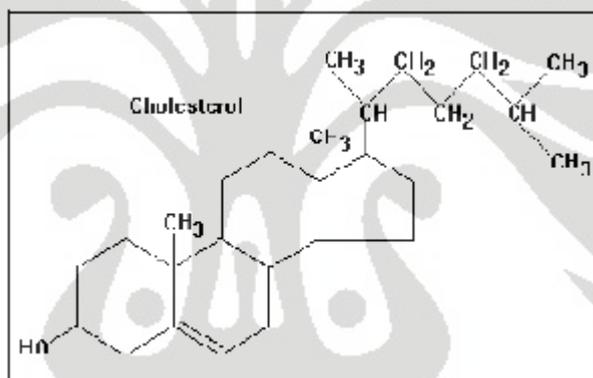
Hingga saat ini di hampir semua negara, sumber utama lesitin adalah minyak kedelai dan minyak biji bunga matahari, selain sebagian kecil menggunakan kuning telur. Lesitin diekstrak dari minyak dengan proses *degumming*. *Degumming* adalah proses pembuatan minyak dengan cara pembasahan minyak dengan air, kemudian dipisahkan secara sentrifugasi dengan kecepatan tinggi, kemudian dilanjutkan proses netralisasi dengan sabun, barulah pemisahan minyak (16).

Lesitin memiliki berbagai bentuk fisik, dari kental, semi padat, hingga serbuk, tergantung konsistensi asam lemak bebas. Lesitin juga beragam dalam warna, dari coklat hingga kuning ringan, tergantung

apakah dilakukan pemucatan atau tidak. Lesitin pada umumnya tidak berbau. Lesitin dapat berubah menjadi coklat bila kena cahaya, dan bersifat higroskopik dan bila dicampur dengan air membentuk larutan koloid (17).

### C. KOLESTEROL

Lipid lain yang biasa digunakan adalah sterol, terutama kolesterol yang berfungsi untuk meningkatkan stabilitas gelembung selama penyimpanan dan selama berada dalam tubuh (9).



Gambar 3. Rumus bangun kolesterol.

Kolesterol adalah lemak berwarna kekuningan dan berbentuk seperti lilin yang diproduksi oleh organ liver ( hati ) dari lemak jenuh yang berasal dari makanan, & ditambah oleh kolesterol yang memang telah ada di makanan hewani seperti daging, kuning telur, atau produk susu. Sebenarnya, kolesterol sangat dibutuhkan tubuh untuk menjaga kesehatan, karena kolesterol adalah bahan pembentuk hormon steroid yang mengatur berbagai metabolisme tubuh, asam empedu, & komponen

dari dinding sel di tubuh. Keberadaan kolesterol dalam proses metabolisme secara menyeluruh didalam tubuh sangat dibutuhkan, diantaranya untuk membuat (18):

- a. Hormon seks (yang sangat penting bagi perkembangan dan fungsi organ seksual),
- b. Hormon korteks adrenal (penting untuk metabolisme),
- c. Vitamin D (penyerapan kalsium dalam tubuh), dan
- d. Garam empedu (membantu usus menyerap lemak) (17).

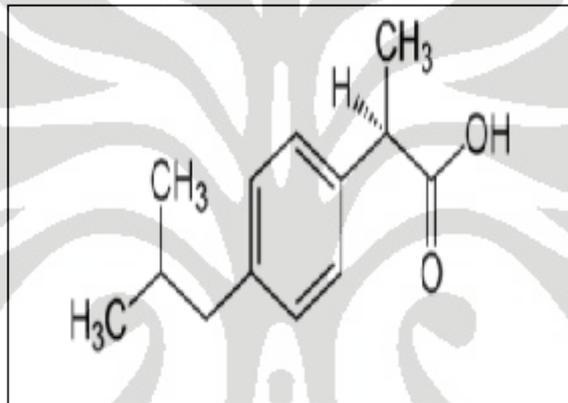
Keberadaan kolesterol dalam liposom akan meningkatkan stabilitas dengan menurunkan mobilitas molekul dan mengurangi permeabilitasnya, sehingga akan meningkatkan rigiditas dinding vesikel pada konsentrasi optimum. Penambahan kolesterol yang melewati batas optimum akan menyebabkan lapis tipis liposom yang terbentuk menjadi kaku, sehingga pengembangan saat hidrasi tidak maksimal. Apabila terlalu sedikit, maka dinding vesikel menjadi kurang kokoh. Banyak celah yang dapat dilalui air, sehingga memungkinkan vesikel beragregasi.

#### **D. IBUPROFEN**

Ibuprofen (asam 2-(4-Isobutil-fenil)-propoinat) merupakan obat antiinflamasi nonsteroid yang dapat meredakan sakit dan peradangan. Ibuprofen juga dapat digunakan untuk mengatasi sakit kepala, sakit otot, peradangan sendi dan juga digunakan untuk mengurangi demam.

Ibuprofen bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase sehingga sintesa prostaglandin dihambat.

Ibuprofen berupa serbuk hablur, putih hingga hampir putih, berbau khas lemah. Mempunyai kelarutan, praktis tidak larut dalam air, sangat mudah larut dalam etanol, methanol, aseton dan kloroform, sukar larut dalam etil asetat (18).



Gambar 4. Rumus bangun ibuprofen (19).

Ibuprofen merupakan derivat asam propionat yang diperkenalkan pertama kali di banyak Negara. Obat ini bersifat analgesik dengan daya anti-inflamasi yang tidak terlalu kuat. Efek anti-inflamasinya terlihat dengan dosis 1200-2400 mg sehari (20).

## BAB III

### BAHAN DAN CARA KERJA

#### A. BAHAN

Bahan kimia yang digunakan adalah lesitin, kolesterol, ibuprofen, kloroform, dapar fosfat pH 6,5, etanol, kalium dihidrogen fosfat, Natrium hidroksida 0,2 N, gas nitrogen, air suling bebas CO<sub>2</sub>.

#### B. ALAT

Peralatan yang digunakan ialah spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1601), *rotary evaporator* (Janke dan Kunkel IKA-Labortechnik), timbangan analitik (Adam AFA-210 LC), *particle size analyzer* (LS 100 Q Coulter), pH meter (Eutech tipe 510), mikroskop optik (Nikon Eclipse E200), kamera (Nikon Coolpix 4500), dan alat-alat gelas.

#### C. CARA KERJA

##### 1. Penetapan panjang gelombang maksimum obat dalam etanol dengan spektrofotometer UV-Vis

Larutan standar ibuprofen dengan konsentrasi 150 ppm dalam etanol dimasukkan ke dalam kuvet. Pengukuran serapan dilakukan dari panjang gelombang 200 nm sampai dengan 400 nm dengan interval 0,5 nm. Ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

## **2. Pembuatan kurva absorpsi dan kurva kalibrasi obat dalam etanol**

Larutan ibuprofen dalam etanol dibuat dengan konsentrasi 150; 200; 250; 300; 350; 400; 500 ppm. Kemudian dicatat serapannya pada panjang gelombang maksimumnya, lalu dibuat kurva absorpsi dan kurva kalibrasinya.

## **3. Pembuatan larutan dapar fosfat pH 6,5**

Sebanyak 6,8 gram kalium dihidrogen fosfat (BM: 136,09) ditimbang, lalu dilarutkan dalam 125 ml air untuk membuat larutan kalium dihidrogen fosfat 0,2 M. Selanjutnya, sebanyak 0,8 gram natrium hidroksida (BM: 40) ditimbang, dilarutkan dalam 35 ml air untuk membuat larutan natrium hidroksida 0,2 N. Kemudian, 125 ml kalium dihidrogen fosfat 0,2 M dicampurkan dengan 35 ml natrium hidroksida 0,2 N dan diencerkan dengan air hingga 500 ml. Larutan dicek dengan pH meter hingga menunjukkan pH 6,5.

## **4. Pembuatan liposom**

### **a. Pembuatan lapisan lipid tipis**

Formulasi liposom ibuprofen dibuat dengan komposisi lesitin : kolesterol: ibuprofen yang berbeda, yaitu 100:30:20 b/b (formula I), 300:30:20 b/b (formula II), dan 500:30:20 b/b (formula III) (6). Langkah pertama yang dilakukan adalah menimbang secara seksama lesitin, kolesterol, dan ibuprofen. Lesitin, kolesterol dan ibuprofen dimasukkan ke

dalam labu alas bulat, larutkan dengan kloroform kemudian diuapkan dengan menggunakan rotary evaporator pada suhu 50°C dengan kecepatan 150 rpm selama 15 menit. Lapis tipis yang terbentuk lalu disimpan dalam desikator semalaman, kemudian diberi gas nitrogen.

**b. Hidrasi lipid lapis tipis**

Larutan dapar fosfat yang telah ditakar sebanyak 10 ml dimasukkan ke dalam labu alas bulat yang berisi lapis tipis. Kemudian hidrasi dilakukan dengan menggunakan rotavor pada suhu 60°C selama 1 jam. Kemudian dispersi yang terbentuk dihomogenkan selama 2 menit. Simpan dalam vial, dan bungkus dengan aluminium foil.

**5. Karakterisasi liposom**

**a. Bentuk vesikel**

Sebanyak 1,0 ml suspensi liposom di masukkan ke dalam tabung sentrifuse kemudian disentrifuse dengan kecepatan 3000 rpm selama 30 menit. Kemudian endapan dari liposom tersebut diambil sebanyak 1 tetes lalu diteteskan pada kaca objek, ditutup dengan kaca penutup dan ditempatkan dibawah mikroskop optik kemudian diamati dan difoto menggunakan kamera.

## **b. Distribusi ukuran partikel**

Penetapan distribusi ukuran partikel dengan menggunakan metode *light scattering* ( pemendaran cahaya) dengan menggunakan *particle size analyzer* (PSA). Pelarut dimasukkan ke *fluid tank*, lakukan *baseline*. Setelah itu, sampel dimasukkan ke *fluid tank* dan PSA akan mengukur distribusi ukuran partikel dengan mengukur pola pemendaran cahaya berdasarkan partikel dalam sampel.

## **c. Efektivitas penyerapan obat dalam liposom**

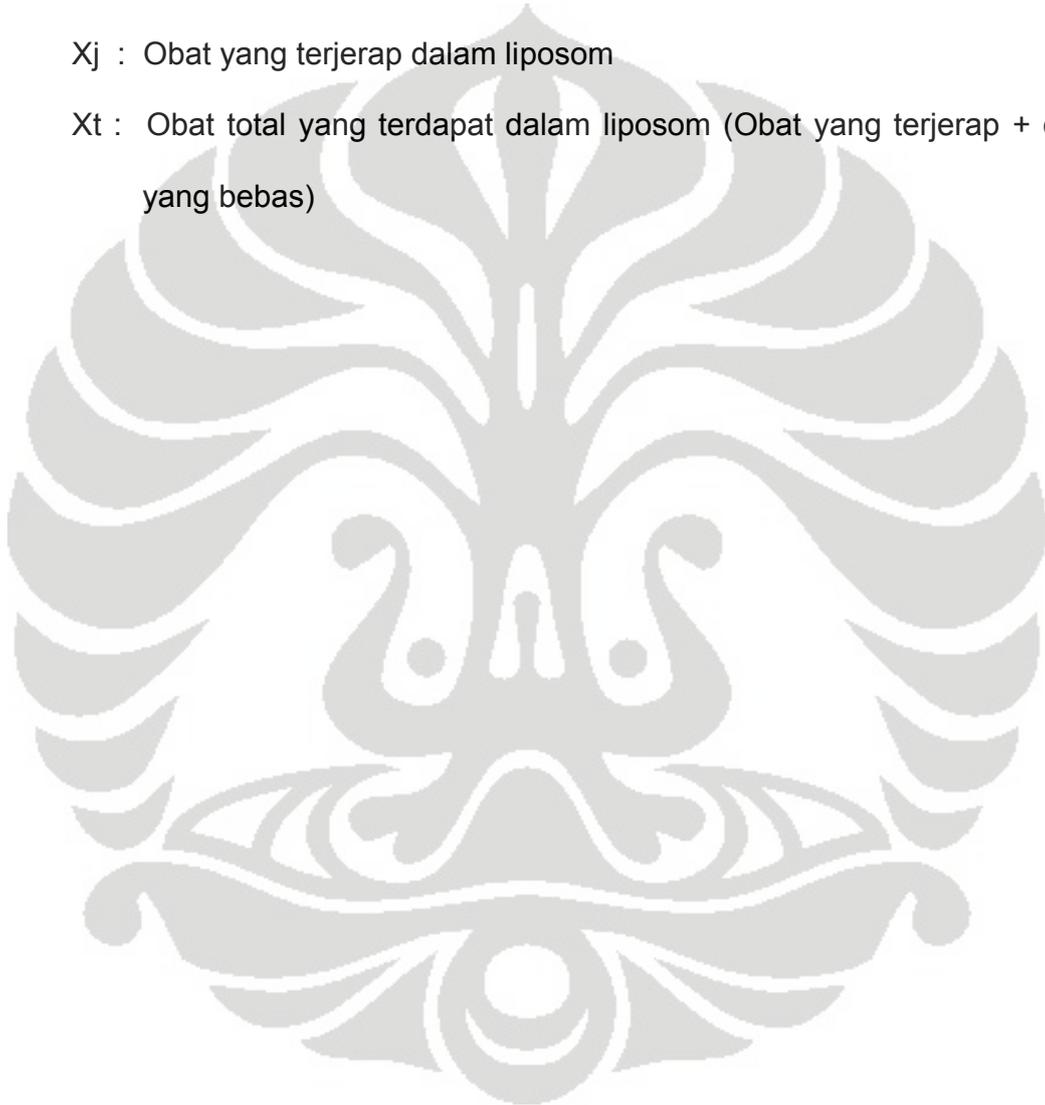
Sebanyak 1,0 ml formulasi liposom dimasukkan ke dalam tabung sentrifuse dan disentrifuse dengan kecepatan 3000 rpm selama 30 menit. Lalu pisahkan bagian yang mengendap dan bagian supernatan dari hasil sentrifuse tersebut. Lalu masing-masing larutan tersebut dimasukkan ke dalam labu ukur 25 ml dan cukupkan volumenya dengan pelarut etanol sampai batas ukur. Kemudian ukur serapannya pada panjang gelombang maksimum yang telah diperoleh menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Serapan yang diperoleh, dimasukkan ke dalam persamaan kurva kalibrasi untuk mendapatkan konsentrasi ibuprofen yang terjerap oleh liposom.

Efektivitas penyerapan ibuprofen yang terjerap dalam liposom dapat dihitung dengan rumus :

$$\% EP = ( X_j / X_t ) \times 100\%$$

X<sub>j</sub> : Obat yang terjerap dalam liposom

X<sub>t</sub> : Obat total yang terdapat dalam liposom (Obat yang terjerap + obat yang bebas)



## **BAB IV**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **A. HASIL**

##### **1. Panjang gelombang maksimum ibuprofen dalam larutan etanol**

Berdasarkan penetapan panjang gelombang maksimum ibuprofen dalam larutan etanol, dapat diketahui panjang gelombang maksimumnya adalah 263,5 nm (Gambar 5).

##### **2. Kurva Kalibrasi ibuprofen dalam larutan etanol**

Kurva hubungan serapan pada panjang gelombang maksimum larutan ibuprofen dengan konsentrasi 150, 200, 250, 300, 350, 400 dan 500 ppm, dapat dilihat pada Gambar 6, dan data dapat dilihat pada Tabel 1. Hasil analisis regresi linear diperoleh persamaan  $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$  dengan koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,9999.

##### **3. Formulasi ibuprofen dalam sistem pembawa liposom**

Liposom yang dihasilkan melalui metode hidrasi lapis tipis dari ketiga formula berupa larutan agak keruh seperti susu berwarna kuning (Gambar 7-9).

#### 4. Efektivitas penyerapan ibuprofen dalam liposom

Berdasarkan perhitungan yang dimasukkan ke dalam persamaan regresi linear, diperoleh hasil persentase ibuprofen yang terjerap dalam formula I adalah 46,72%, formula II adalah 59,53%, dan formula III adalah 71,13%. (Tabel 3, Lampiran 2).

#### 5. Karakterisasi liposom

Berdasarkan pengamatan liposom menggunakan mikroskop optik (Gambar 10-12) menunjukkan bahwa ketiga formula liposom terdiri dari partikel-partikel kecil berbentuk bulat.

Dari penentuan distribusi ukuran partikel menggunakan *particle size analyzer*, diketahui bahwa rata-rata ukuran partikel liposom formula I adalah 0,656  $\mu\text{m}$  dengan persentase jumlah ukuran partikel 0,4-5,0 $\mu\text{m}$  adalah sebesar 99,90%, dan rata-rata ukuran partikel liposom formula II adalah 0,726  $\mu\text{m}$  dengan persentase jumlah ukuran partikel liposom 0,4-5,0  $\mu\text{m}$  adalah sebesar 99,96%, dan rata-rata ukuran partikel liposom formula III adalah 0,694  $\mu\text{m}$  dengan persentase jumlah ukuran partikel liposom 0,4-5,0  $\mu\text{m}$  adalah sebesar 99,95% (Gambar 13-15).

## **B. PEMBAHASAN**

Dalam penelitian ini ibuprofen diformulasikan dalam suatu sistem pembawa obat yaitu liposom, dengan harapan dapat memperbaiki farmakokinetik obat sehingga dapat memberikan efek terapi yang lebih baik. Oleh karena itu ibuprofen harus terjerap dalam liposom dengan baik. Berdasarkan hal tersebut, pada penelitian ini liposom dibuat dengan konsentrasi lesitin yang berbeda agar dapat diketahui pengaruhnya terhadap penyerapan ibuprofen dalam liposom.

Metode yang digunakan dalam pembuatan liposom ini yaitu metode hidrasi lapis tipis. Hal ini dikarenakan ibuprofen bersifat hidrofobik, dimana untuk zat aktif yang bersifat hidrofobik atau lipofilik biasanya menggunakan metode hidrasi lapis tipis karena komposisi fase lipid yang menjadi penyusun liposom jauh lebih besar dari pada fase air sehingga penyerapan zat aktif menjadi lebih efektif. Metode hidrasi lapis tipis ini juga memiliki keuntungan yaitu lebih praktis dan sederhana dibanding dengan metode pembuatan liposom lainnya.

Pada pembuatan liposom ini, liposom dibuat dengan cara melarutkan lesitin, kolesterol, dan ibuprofen dalam kloroform. Pemilihan pelarut kloroform ini didasarkan karena bahan yang digunakan dapat larut baik dalam kloroform, sehingga pelarut yang digunakan lebih sedikit dan penguapan pelarut menjadi lebih sempurna. Setelah bahan tersebut larut, kemudian dimasukkan ke dalam labu alas bulat dan diuapkan dengan rotary evaporator pada kecepatan 150 rpm, dengan suhu 50°C selama 15 menit sampai

terbentuk lapis tipis. Kecepatan putaran dalam rotary evaporator yaitu 15 rpm, dimaksudkan agar terbentuk lapis tipis yang baik pada dasar labu alas bulat. Suhu penguapan yaitu  $50^{\circ}\text{C}$ , dimaksudkan untuk menjaga kestabilan bahan obat dan komponen liposom karena pada saat pembentukan lapis tipis, pengaruh panas berperan dalam pembentukan sistem lamelar lapisan ganda lemak pada dinding dasar labu dan membantu penguapan pelarut menjadi lebih sempurna. Kemudian lapis tipis yang terbentuk disimpan dalam desikator selama 24 jam untuk mencapai kondisi kesetimbangan dengan lingkungan dan menjamin penghilangan pelarut dengan sempurna. Setelah itu, labu bulat yang berisi lapis tipis tersebut dialiri dengan gas nitrogen untuk mencegah fosfolipid teroksidasi.

Pada awalnya proses hidrasi dilakukan dengan cara memasukkan serpihan kaca ke dalam labu alas bulat dengan tujuan agar proses pembentukan liposom dapat terbentuk dengan baik, namun pada saat proses tersebut berlangsung lapis tipis yang terbentuk banyak yang melekat di serpihan kaca, sehingga tidak semua lapis tipis dapat terhidrasi. Sehingga hidrasi dilakukan dengan cara menambahkan dapar fosfat kedalam labu alas bulat yang berisi lapis tipis. Penambahan dapar fosfat pH 6,5 ini, dimaksudkan untuk menjaga stabilitas liposom, karena fosfatidilkolin memiliki stabilitas optimum pada pH 6,5, dimana pada pH tersebut, fosfatidilkolin memiliki laju hidrolisis paling rendah. Hidrasi dilakukan dengan menggunakan evaporator dengan kecepatan 150 rpm pada suhu  $60^{\circ}\text{C}$ , dimana pada suhu  $60^{\circ}\text{C}$  ini akan mencapai temperatur transisi lapis ganda lipid ( $56^{\circ}\text{C}$ - $62^{\circ}\text{C}$ )

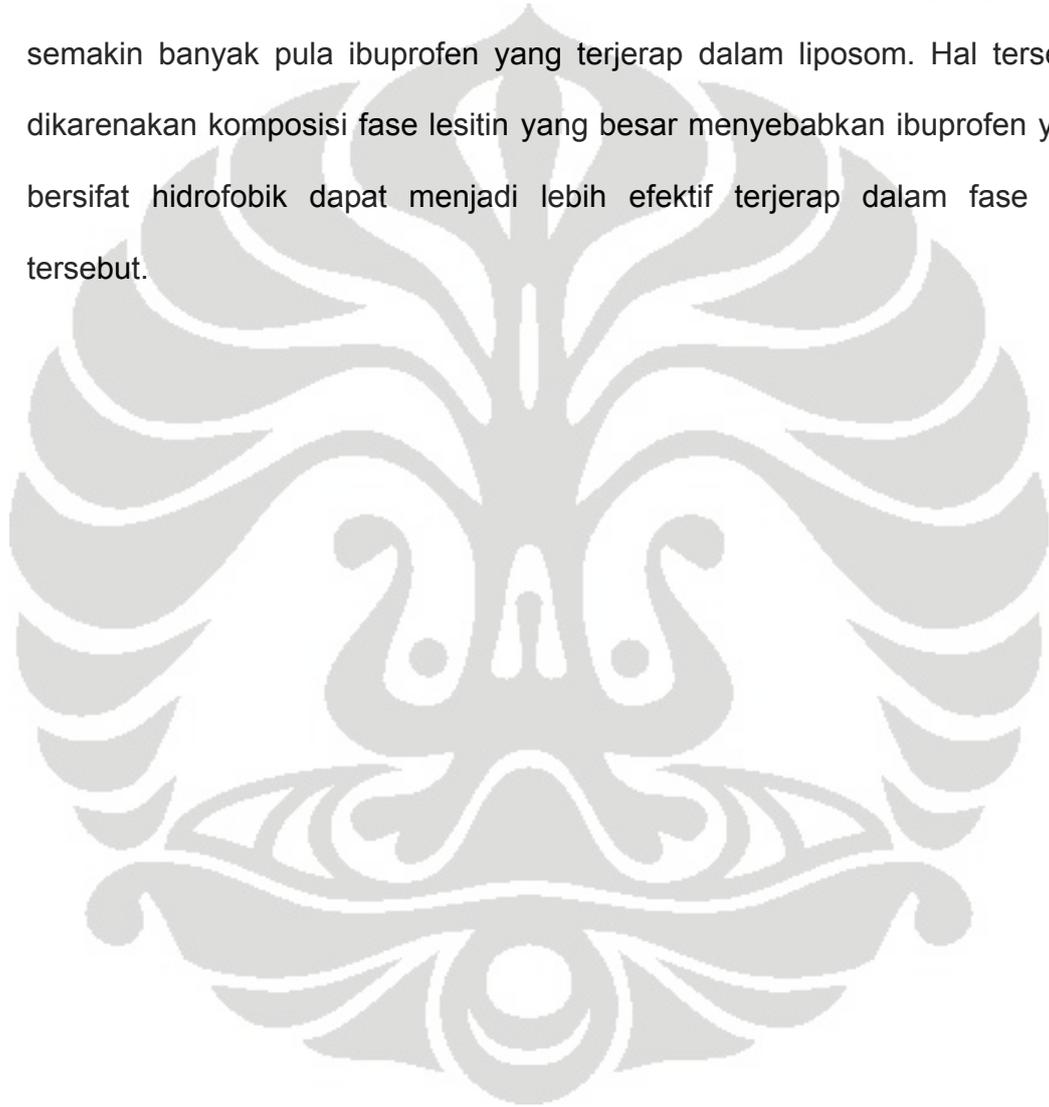
sehingga *vesikel* dapat terbentuk. Kemudian dispersi yang terbentuk dihomogenkan dengan menggunakan vortex selama 2 menit agar liposom benar-benar terdispersi dengan baik. Setelah dihidrasi liposom yang terbentuk dimasukkan ke dalam vial dan di bungkus dengan aluminium foil.

Liposom yang telah terbentuk, kemudian dilakukan karakterisasi. Berdasarkan hasil pengamatan di bawah mikroskop optik dengan pembesaran 100x, menunjukkan bahwa liposom yang terbentuk memiliki bentuk vesikel bulat. Dengan menggunakan mikroskop optik ini hanya dapat diketahui bentuk vesikel, sedangkan untuk mengetahui jumlah lamelar dari liposom yang terbentuk perlu dilakukan dengan menggunakan mikroskop elektron, namun karena keterbatasan alat pemeriksaan terhadap jumlah lamelar liposom tidak dapat dilakukan.

Pemeriksaan distribusi ukuran partikel dilakukan menggunakan *particle size analyzer* LS 100 Q Coulter dengan metode pemendaran cahaya. Namun, pemeriksaan distribusi ukuran partikel dengan menggunakan metode ini memiliki kekurangan yaitu limit deteksi dari PSA yang digunakan adalah 0,4  $\mu\text{m}$ , sehingga alat ini tidak dapat mendeteksi partikel liposom di bawah 0,4  $\mu\text{m}$ . Berdasarkan hasil pemeriksaan distribusi ukuran partikel tersebut, ketiga formula liposom yang telah diperiksa memiliki ukuran yang memenuhi syarat ukuran liposom tipe *Multilamellar Vesicles* (MLV) yaitu 0,1-5,0  $\mu\text{m}$ . Karena pembuatan liposom dengan metode hidrasi lapis tipis akan menghasilkan liposom dengan tipe *Multilamellar Vesicles* (MLV) (9).

Penetapan ibuprofen yang terjerap dalam liposom, ditentukan dengan Spektrofotometer UV-Vis karena Spektrofotometer UV-Vis memiliki keunggulan yaitu lebih sederhana dan lebih ekonomis dibandingkan dengan metode lain. Penetapan obat yang terjerap dalam liposom dapat dilakukan dengan membebaskan obat dari vesikel liposom dengan merusak vesikel liposom. Pada penetapan jumlah ibuprofen yang terjerap dalam liposom, dilakukan dengan menambahkan etanol pada formula untuk merusak vesikel liposom dimana fase lipid yang di dalamnya terdapat ibuprofen terlarut dalam etanol. Liposom yang telah terbentuk kemudian disentrifugasi untuk memisahkan antara ibuprofen yang terjerap dalam liposom dan ibuprofen yang bebas (tidak terjerap dalam liposom). Lalu masing-masing larutan yang telah dipisahkan tersebut dilarutkan dengan etanol dan disaring menggunakan kertas saring untuk menghilangkan sisa lipid yang masih ada sehingga didapat larutan yang jernih. Kemudian larutan tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum yang telah diperoleh (263,5 nm) menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Serapan yang diperoleh dari pengukuran obat terjerap dan serapan yang diperoleh dari pengukuran obat bebas, dimasukkan ke dalam persamaan kurva kalibrasi untuk mendapatkan konsentrasi ibuprofen bebas dari liposom. Kemudian dihitung efektivitas penjerapannya dari masing-masing formula liposom tersebut, sehingga dapat diketahui persentase ibuprofen yang terjerap dalam liposom. Persentase penjerapan ibuprofen dalam liposom formula dengan komposisi lesitin : kolesterol: ibuprofen sebesar 100:30:20 adalah 46,72%, 300:30:20 adalah

59,53%, dan 500:30:20 adalah 71,13%. Dari ketiga formulasi tersebut, formulasi yang dapat menyerap ibuprofen dengan maksimum adalah formulasi III yaitu formulasi yang memiliki konsentrasi lesitin terbanyak. Dengan demikian diketahui bahwa semakin banyak komposisi lesitin yang digunakan, semakin banyak pula ibuprofen yang terjerap dalam liposom. Hal tersebut dikarenakan komposisi fase lesitin yang besar menyebabkan ibuprofen yang bersifat hidrofobik dapat menjadi lebih efektif terjerap dalam fase lipid tersebut.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### A. KESIMPULAN

1. Efektivitas penjerapan ibuprofen dalam formula liposom dengan komposisi lesitin : kolesterol: ibuprofen sebesar 100:30:20 adalah 46,72%, 300:30:20 adalah 59,53%, dan 500:30:20 adalah 71,13%. Dari ketiga formula liposom tersebut, diketahui bahwa konsentrasi lesitin yang dapat menjerap ibuprofen dengan maksimum yaitu formula III sebesar 71,13%.
3. Hasil karakterisasi liposom menggunakan mikroskop optik menunjukkan bahwa liposom yang terbentuk memiliki bentuk vesikel bulat dengan ukuran partikel liposom yang memenuhi ukuran standar liposom bentuk *Multilamellar Vesicles* (MLV) yaitu 0,1-5,0 $\mu$ m.

#### B. SARAN

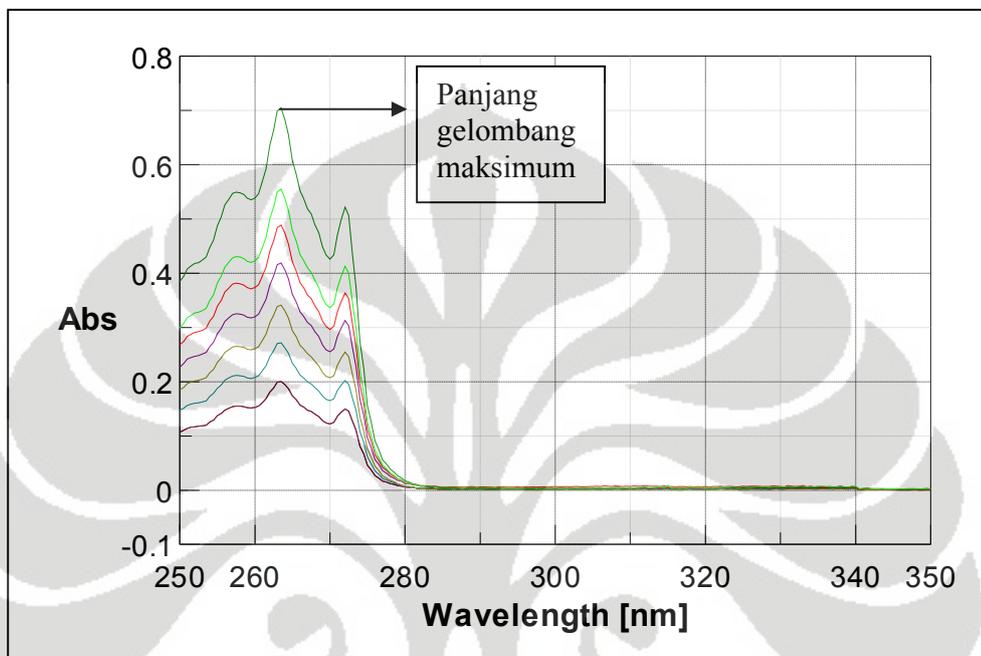
1. Perlu dilakukan uji stabilitas terhadap formulasi liposom yang telah terbentuk
2. Perlu dilakukan uji in vivo untuk mengetahui perbaikan absorpsi yang terjadi setelah ibuprofen diformulasikan dalam bentuk liposom.

## DAFTAR ACUAN

1. Betageri G.V., et Al, 1993. *Liposom Drug Delivery System*, A Technomic Publishing Company Inc, Switzerland: 46-49
2. Kurkani SB, et all. 1997. Encapsulation, stabilizing and in vivo release characteristic of Liposome form of Colchines. *Journal of Pharmacology*.: 49, 491-495 hlm.
3. Mayhew,E., 1983, *Therapeutic Application of Liposom* dalam M.J. Ostro (Eds), *Liposomes*. Marcel Dekker Inc, New York : 214-315
4. <http://mfi.farmasi.ugm.ac.id/cetak.php?id=84>, diambil 26 januari 2009 pukul 21.04 WIB.
5. Boy Land JC., Swarbick J. 1994. *Liposomes as Pharmaceutical Dosage Form to Microencapsulation*. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. marcel Dekker Inc, New York. Basel. Hongkong: 1-30 hlm.
6. Method and compositions using liposome-encapsulated non steroidal anti inflammatory drugs. <http://www.freepatentsonline.com/6749057.html>, diambil 26 januari 2009 21.44 WIB.
7. Gregoriadis. 1994. *Liposome technology Volume I Preparation of Liposomes*, CRC Press Inc, Florida: 1-35 hlm.
8. <http://www.avantilipids.com/PreparationOfLiposomes2Big.html>, diambil 21 Januari 2009 pukul.15.44 WIB.
9. Chrai, et all. Liposomes (a review) Part One: Manufacturing Issues. <http://www.biopharminternational.com/biopharm/article/articleDetail.jsp?id=2139>, diambil 21 januari 2009 pukul 16.12 WIB.

10. Inex pharmaceuticals corporation. 6 hlm. [Http://bioteach.ubc.ca/Bioindustry/Inex/Company](http://bioteach.ubc.ca/Bioindustry/Inex/Company). 21 Januari 2009 pukul.11.09 WIB.
11. Crommelin DJA. 1994. *Colloidal Drug Delivery System*. Marcel Dekker Inc, New york: 73-139 hlm.
12. Lasic D.D. 1993. *Liposomes: From Physics to applications*. Netherland : Elsevier Science Publishers B.V: 3-7, 67-94 hlm.
13. <http://www.wikimedia.com>, diambil 13 Januari 2009 pukul. 23.46 WIB.
14. <http://www.miisonline.org/2007/10/22/mengenal-lecitin/> - 18k, diambil 02 Januari 2009 pukul. 20.24 WIB.
15. Poedjiadi, Anna. 1994. *Dasar-dasar Biokimia*, Penerbit Universitas Indonesia. Depok: 63-65 hlm.
16. <http://academic.brooklyn.cuny.edu/biology/bio4fv/page/lipidscholesterol>, diambil 13 Januari 2009 pukul. 23.43 WIB.
17. <http://www.persadaindo.com/Kolesterol.htm> - 83k, diambil 13 Januari 2009 pukul. 22.45 WIB.
18. Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, ed. IV, Departemen Kesehatan RI, Jakarta
19. <http://www.pharmacopoeia.com.cn>, diambil 19 januari 2009 pukul 22.40 WIB
20. Ganiswara, Sulistia.G.,1995. *Farmakologi dan Terapi*. Penerbit Universitas Indonesia. Depok: 218 hlm.

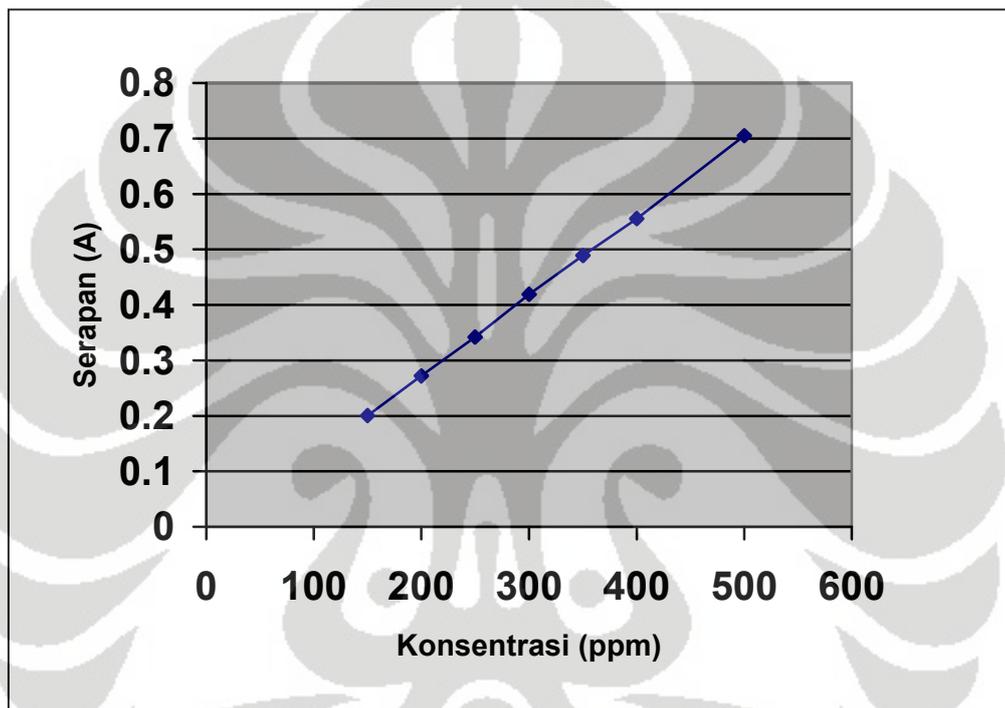




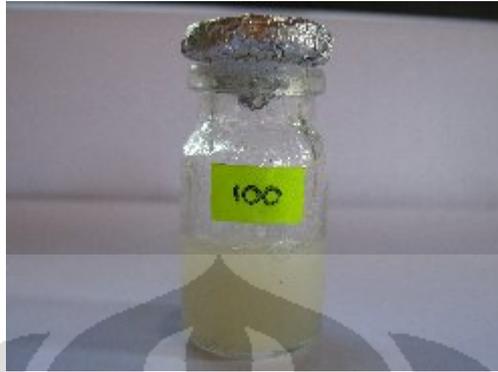
**Gambar 5. Spektrum serapan ibuprofen dalam etanol dengan panjang gelombang maksimum 263,5 nm**

Keterangan :

- Kurva serapan ibuprofen dalam etanol dengan konsentrasi 150 ppm
- Kurva serapan ibuprofen dalam etanol dengan konsentrasi 200 ppm
- Kurva serapan ibuprofen dalam etanol dengan konsentrasi 250 ppm
- Kurva serapan ibuprofen dalam etanol dengan konsentrasi 300 ppm
- Kurva serapan ibuprofen dalam etanol dengan konsentrasi 350 ppm
- Kurva serapan ibuprofen dalam etanol dengan konsentrasi 400 ppm
- Kurva serapan ibuprofen dalam etanol dengan konsentrasi 500 ppm



**Gambar 6. Kurva Kalibrasi ibuprofen dalam etanol pada panjang gelombang 263,5 nm dengan persamaan garis  $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ , dan koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,9999**



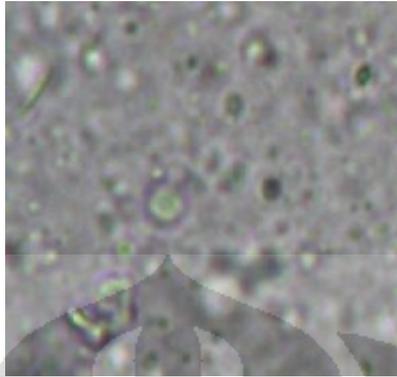
**Gambar 7. Sediaan liposom formula I dalam vial**



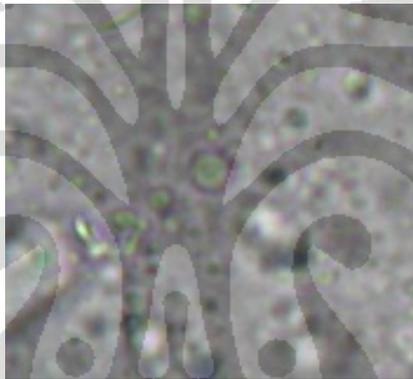
**Gambar 8. Sediaan liposom formula II dalam vial**



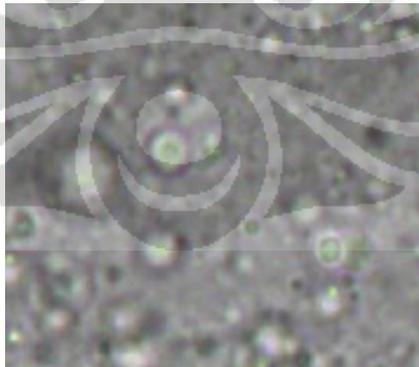
**Gambar 9. Sediaan liposom formula III dalam vial**



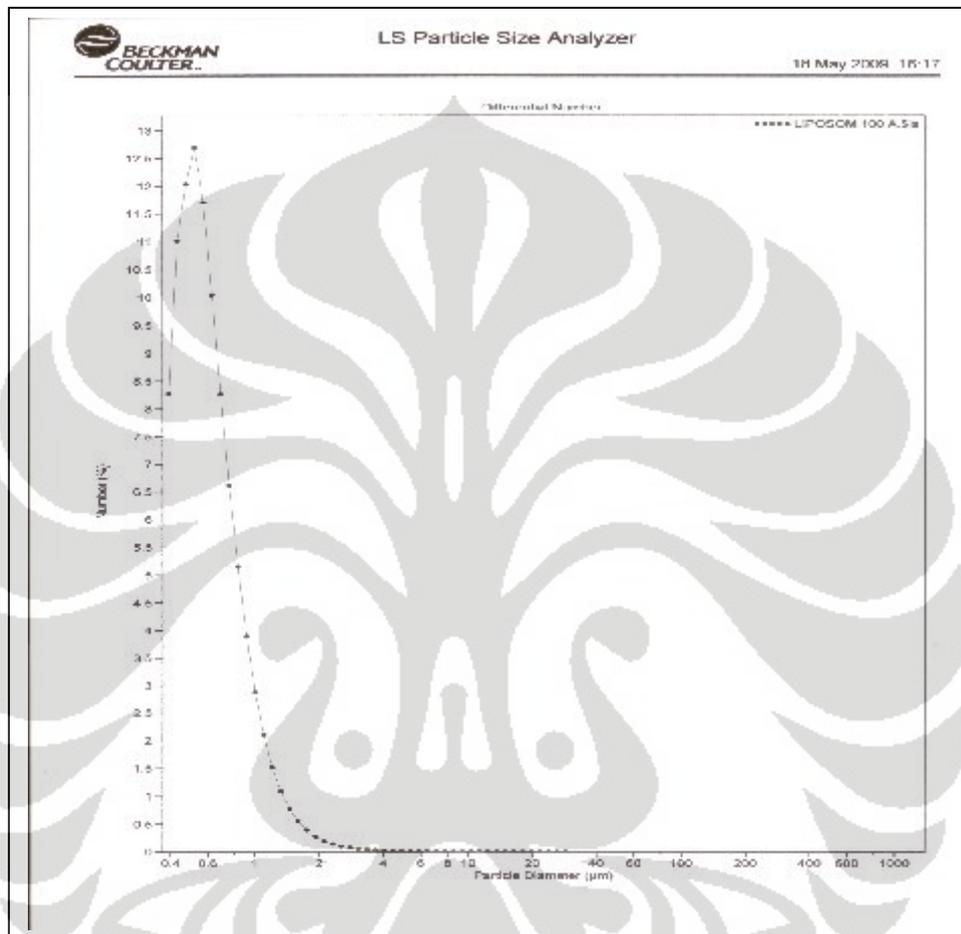
**Gambar 10. liposom formula I dengan mikroskop optik pembesaran 100 x**



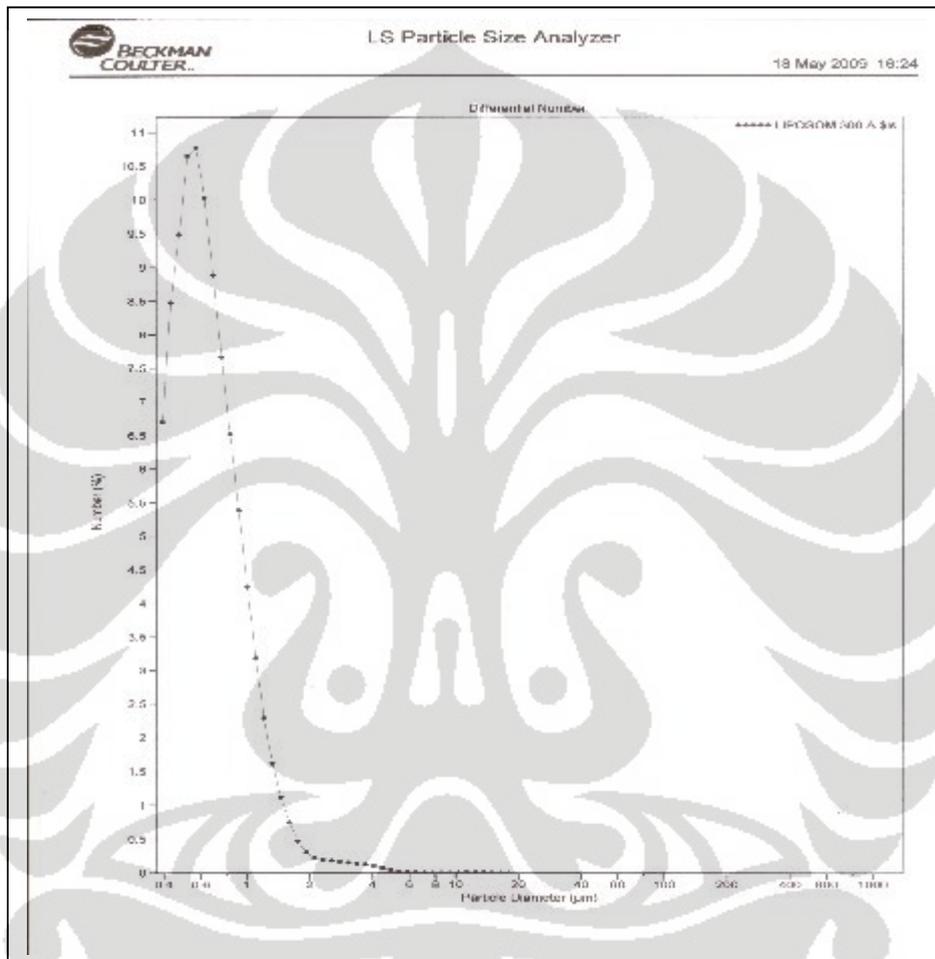
**Gambar 11. liposom formula II dengan mikroskop optik pembesaran 100 x**



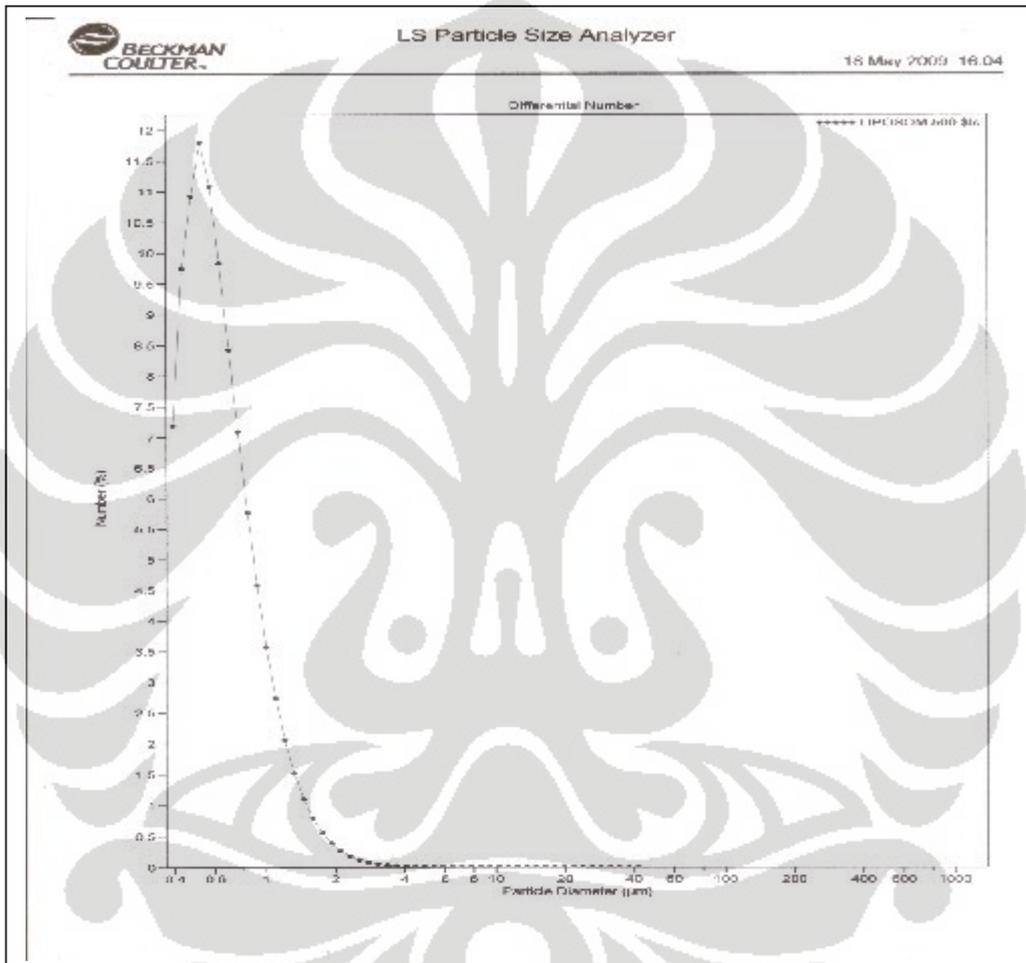
**Gambar 12. liposom formula III dengan mikroskop optik pembesaran 100 x**



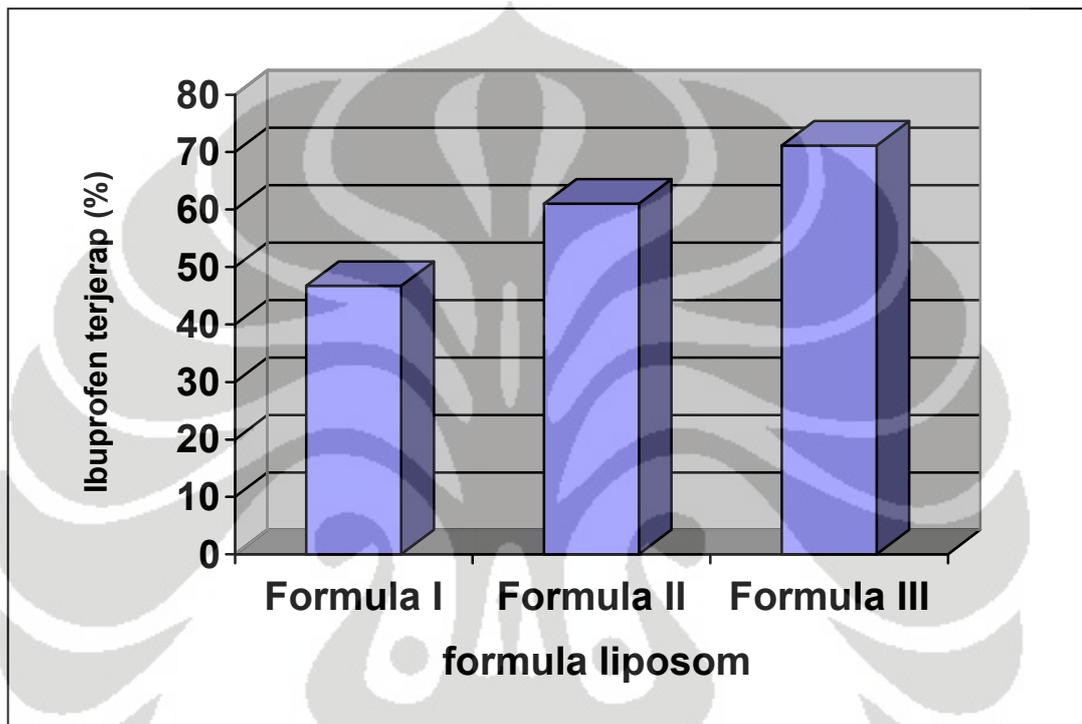
**Gambar 13. Kurva distribusi ukuran partikel liposom formula I**



**Gambar 14. Kurva distribusi ukuran partikel liposom formula II**



**Gambar 15. Kurva distribusi ukuran partikel liposom formula III**



**Gambar 16. Grafik persentase ibuprofen yang terjerap dalam liposom**

Keterangan :

Formula I : Liposom dengan komposisi Lesitin: Kolesterol: Ibuprofen (100:30:20)

Formula II : Liposom dengan komposisi Lesitin: Kolesterol: Ibuprofen (300:30:20)

Formula III : Liposom dengan komposisi Lesitin: Kolesterol: Ibuprofen (500:30:20)



**Tabel 1.**

**Serapan ibuprofen dalam etanol  
pada panjang gelombang 263,5 nm**

Konsentrasi (ppm)	Serapan
150	0,200413
200	0,271983
250	0,341541
300	0,418903
350	0,488894
400	0,555577
500	0,704979

**Tabel 2.**

**Komposisi formulasi liposom**

Bahan	Formula I	Formula II	Formula III
Lesitin (mg)	100	300	500
Kolesterol (mg)	30	30	30
Ibuprofen (mg)	20	20	20
Kloroform (ml)	5	5	5
Dapar fosfat pH 6,5 (ml)	10	10	10

**Tabel 3.**

**Serapan ibuprofen dalam liposom**

Formula	Obat yang terjerap	Obat bebas
I	0,1572	0,1819
	0,15869	0,18258
	0,15791	0,18243
II	0,30986	0,20463
	0,31045	0,20572
	0,30973	0,2057
III	0,43469	0,16623
	0,43295	0,16662
	0,43308	0,16687

**Tabel 4.**

**Persentase ibuprofen yang terjerap dalam liposom**

Formula	% EP 1	% EP 2	% EP 3	% EP rata-rata
I	46,67%	46,79%	46,70%	46,72%
II	59,53%	59,45%	59,51%	59,53%
III	71,22%	71,09%	71,08%	71,13%

Keterangan :

% EP : Efektivitas penyerapan ibuprofen dalam liposom

Cara menghitung efektivitas penyerapan :

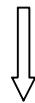
<b>Obat yang terjerap</b>	<b>Obat yang bebas</b>
a) $A = 0,1572$ $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ $x = \frac{0,1572 + 0,0158}{1,4385 \cdot 10^{-3}}$ $= 120,2642 \mu\text{g/ml}$  Faktor pengenceran = 25 ml $= 120,2642 \times 25$ $= 3006,605 \mu\text{g/ml}$	$A = 0,1819$ $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ $x = \frac{0,1819 + 0,0158}{1,4385 \cdot 10^{-3}}$ $= 137,4348 \mu\text{g/ml}$  Faktor pengenceran = 25 ml $= 137,4348 \times 25$ $= 3435,87 \mu\text{g/ml}$
$\% \text{ EP} = \frac{\text{Obat yang terjerap}}{\text{Obat yang terjerap} + \text{obat yang bebas}} \times 100\%$  Obat yang terjerap = 3006,605 $\mu\text{g/ml}$ Obat yang bebas = 3435,87 $\mu\text{g/ml}$ Obat Total = 6442,475 $\mu\text{g/ml}$  $\% \text{ EP} = \frac{3006,605 \mu\text{g/ml}}{6442,475 \mu\text{g/ml}} \times 100\% = 46,67 \%$	



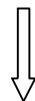
# LAMPPIRAN

## Lampiran 1 SKEMA KERJA

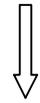
Larutkan Lesitin, kolesterol, dan ibuprofen dalam kloroform



Rotavor dengan kecepatan 150 rpm pada suhu 50<sup>0</sup>C selama 15 menit



Lapis tipis yang terbentuk, diamkan selama semalaman



Aliri gas nitrogen



Hidrasi dengan dapar fosfat pH 6,5



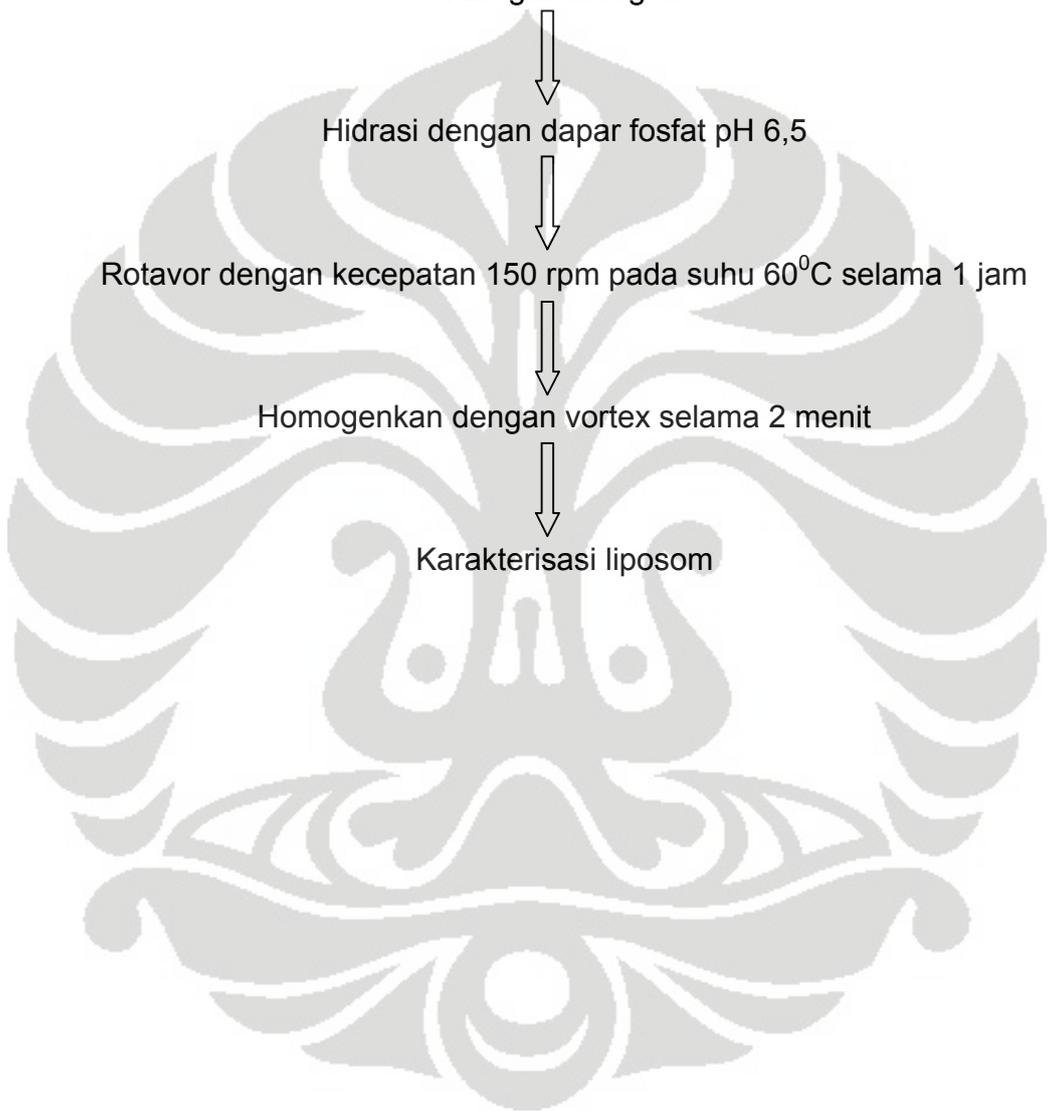
Rotavor dengan kecepatan 150 rpm pada suhu 60<sup>0</sup>C selama 1 jam



Homogenkan dengan vortex selama 2 menit



Karakterisasi liposom



## Lampiran 2.

### Perhitungan persentase penyerapan ibuprofen dalam liposom

Diketahui :

Persamaan kurva kalibrasi adalah  $y = - 0,0158 + 1,4385 \cdot 10^{-3} x$

1. Formula I

Obat yang terjerap	Obat yang bebas
a) $A = 0,1572$ $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ $x = \frac{0,1572 + 0,0158}{1,4385 \cdot 10^{-3}}$ $= 120,2642 \mu\text{g/ml}$	$A = 0,1819$ $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ $x = \frac{0,1819 + 0,0158}{1,4385 \cdot 10^{-3}}$ $= 137,4348 \mu\text{g/ml}$
Faktor pengenceran = 25 ml $= 120,2642 \times 25$ $= 3006,605 \mu\text{g/ml}$	Faktor pengenceran = 25 ml $= 137,4348 \times 25$ $= 3435,87 \mu\text{g/ml}$
$\% \text{ EP} = \frac{\text{Obat yang terjerap}}{\text{Obat yang terjerap} + \text{obat yang bebas}} \times 100\%$	
Obat yang terjerap = 3006,605 $\mu\text{g/ml}$ Obat yang bebas = 3435,87 $\mu\text{g/ml}$ Obat Total = 6442,475 $\mu\text{g/ml}$	
$\% \text{ EP} = \frac{3006,605 \mu\text{g/ml}}{6442,475 \mu\text{g/ml}} \times 100\% = 46,67 \%$	

Obat yang terjerap	Obat yang bebas
<p>b) A= 0,15869</p> $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ $x = \frac{0,15869 + 0,0158}{1,4385 \cdot 10^{-3}}$ $= 121,2999 \mu\text{g/ml}$ <p>Faktor pengenceran = 25 ml</p> $= 121,2999 \times 25$ $= 3032,4991 \mu\text{g/ml}$	<p>A = 0,18258</p> $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ $x = \frac{0,18258 + 0,0158}{1,4385 \cdot 10^{-3}}$ $= 137,9075 \mu\text{g/ml}$ <p>Faktor pengenceran = 25 ml</p> $= 137,9075 \times 25$ $= 3447,6875 \mu\text{g/ml}$
<p>% EP = <math>\frac{\text{Obat yang terjerap}}{\text{Obat yang terjerap} + \text{obat yang bebas}} \times 100 \%</math></p> <p>Obat yang terjerap = 3032,4991 <math>\mu\text{g/ml}</math>  Obat yang bebas = 3447,6875 <math>\mu\text{g/ml}</math>  Obat Total = 6480,1866 <math>\mu\text{g/ml}</math></p> <p>% EP = <math>\frac{3032,4991 \mu\text{g/ml}}{6480,1866 \mu\text{g/ml}} \times 100\% = 46,79 \%</math></p>	

<b>Obat yang terjerap</b> c) A= 0,15791 $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ $x = \frac{0,15791+0,0158}{1,4385 \cdot 10^{-3}}$ $= 120,7577 \mu\text{g/ml}$  Faktor pengenceran = 25 ml $= 120,7577 \times 25$ $= 3018,9425 \mu\text{g/ml}$	<b>Obat yang bebas</b> A = 0,18243 $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ $x = \frac{0,18243+0,0158}{1,4385 \cdot 10^{-3}}$ $= 137,8033 \mu\text{g/ml}$  Faktor pengenceran = 25 ml $= 137,8033 \times 25$ $= 3445,0825 \mu\text{g/ml}$
$\% \text{ EP} = \frac{\text{Obat yang terjerap}}{\text{Obat yang terjerap} + \text{obat yang bebas}} \times 100 \%$ <p>           Obat yang terjerap = 3018,9425 <math>\mu\text{g/ml}</math>            Obat yang bebas = 3445,0825 <math>\mu\text{g/ml}</math>            Obat Total = 6464,025 <math>\mu\text{g/ml}</math> </p> $\% \text{ EP} = \frac{3018,9425 \mu\text{g/ml}}{6464,025 \mu\text{g/ml}} \times 100\% = 46,70 \%$	

$$\% \text{ EP rata-rata} = 46,67\% + 46,79\% + 46,70\%$$

$$= 46,72\%$$

## 2. Formula II

<b>Obat yang terjerap</b> a) $A = 0,30986$ $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ $x = \frac{0,30986 + 0,0158}{1,4385 \cdot 10^{-3}}$ $= 226,3886 \mu\text{g/ml}$  Faktor pengenceran = 25 ml $= 226,3886 \times 25$ $= 5659,715 \mu\text{g/ml}$	<b>Obat yang bebas</b> $A = 0,20463$ $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ $x = \frac{0,20463 + 0,0158}{1,4385 \cdot 10^{-3}}$ $= 153,2360 \mu\text{g/ml}$  Faktor pengenceran = 25 ml $= 153,2360 \times 25$ $= 3830,9 \mu\text{g/ml}$
$\% \text{ EP} = \frac{\text{Obat yang terjerap}}{\text{Obat yang terjerap} + \text{obat yang bebas}} \times 100\%$ <p>                             Obat yang terjerap = 5659,715 <math>\mu\text{g/ml}</math>                              Obat yang bebas = 3830,9 <math>\mu\text{g/ml}</math>                              Obat Total = 9490,615 <math>\mu\text{g/ml}</math> </p> $\% \text{ EP} = \frac{5659,715 \mu\text{g/ml}}{9490,615 \mu\text{g/ml}} \times 100\% = 59,63 \%$	

<b>Obat yang terjerap</b> b) A= 0,31045 $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ $x = \frac{0,31045+0,0158}{1,4385 \cdot 10^{-3}}$ $= 226,7987 \mu\text{g/ml}$  Faktor pengenceran = 25 ml $= 226,7987 \times 25$ $= 5669,9675 \mu\text{g/ml}$	<b>Obat yang bebas</b> A = 0,20572 $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ $x = \frac{0,20572+0,0158}{1,4385 \cdot 10^{-3}}$ $= 153,9937 \mu\text{g/ml}$  Faktor pengenceran = 25 ml $= 153,9937 \times 25$ $= 3849,8425 \mu\text{g/ml}$
$\% \text{ EP} = \frac{\text{Obat yang terjerap}}{\text{Obat yang terjerap} + \text{obat yang bebas}} \times 100\%$ <p>           Obat yang terjerap = 5669,9675 <math>\mu\text{g/ml}</math>            Obat yang bebas = 3849,8425 <math>\mu\text{g/ml}</math>            Obat Total = 9519,81 <math>\mu\text{g/ml}</math> </p> $\% \text{ EP} = \frac{5669,9675 \mu\text{g/ml}}{9519,81 \mu\text{g/ml}} \times 100\% = 59,45 \%$	

<b>Obat yang terjerap</b> c) $A = 0,30973$ $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ $x = \frac{0,30973 + 0,0158}{1,4385 \cdot 10^{-3}}$ $= 226,2982 \mu\text{g/ml}$  Faktor pengenceran = 25 ml $= 226,2982 \times 25$ $= 5657,455 \mu\text{g/ml}$	<b>Obat yang bebas</b> $A = 0,2057$ $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ $x = \frac{0,2057 + 0,0158}{1,4385 \cdot 10^{-3}}$ $= 153,9798 \mu\text{g/ml}$  Faktor pengenceran = 25 ml $= 153,9798 \times 25$ $= 3849,495 \mu\text{g/ml}$
$\% \text{ EP} = \frac{\text{Obat yang terjerap}}{\text{Obat yang terjerap} + \text{obat yang bebas}} \times 100\%$ <p>           Obat yang terjerap = 5657,455 <math>\mu\text{g/ml}</math>            Obat yang bebas = 3849,495 <math>\mu\text{g/ml}</math>            Obat Total = 9506,95 <math>\mu\text{g/ml}</math> </p> $\% \text{ EP} = \frac{5657,455 \mu\text{g/ml}}{9506,95 \mu\text{g/ml}} \times 100\% = 59,51\%$	

$$\% \text{ EP rata-rata} = 59,63\% + 59,45\% + 59,51\%$$

$$= 59,53\%$$

### 3. Formula III

<b>Obat yang terjerap</b> a) $A = 0,43469$ $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ $x = \frac{0,43469 + 0,0158}{1,4385 \cdot 10^{-3}}$ $= 313,1665 \mu\text{g/ml}$  Faktor pengenceran = 25 ml $= 313,1665 \times 25$ $= 7829,1625 \mu\text{g/ml}$	<b>Obat yang bebas</b> $A = 0,16623$ $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ $x = \frac{0,16623 + 0,0158}{1,4385 \cdot 10^{-3}}$ $= 126,5415 \mu\text{g/ml}$  Faktor pengenceran = 25 ml $= 126,5415 \times 25$ $= 3163,5375 \mu\text{g/ml}$
$\% \text{ EP} = \frac{\text{Obat yang terjerap}}{\text{Obat yang terjerap} + \text{obat yang bebas}} \times 100\%$ <p>                             Obat yang terjerap = 7829,1625 <math>\mu\text{g/ml}</math>                              Obat yang bebas = 3163,5375 <math>\mu\text{g/ml}</math>                              Obat Total = 10992,7 <math>\mu\text{g/ml}</math> </p> $\% \text{ EP} = \frac{7829,1625 \mu\text{g/ml}}{10992,7 \mu\text{g/ml}} \times 100\% = 71,21\%$	

Obat yang terjerap	Obat yang bebas
<p>b) <math>A = 0,43295</math></p> $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ $x = \frac{0,43295 + 0,0158}{1,4385 \cdot 10^{-3}}$ $= 311,9569 \mu\text{g/ml}$ <p>Faktor pengenceran = 25 ml</p> $= 311,9569 \times 25$ $= 7798,9225 \mu\text{g/ml}$	<p><math>A = 0,16662</math></p> $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ $x = \frac{0,16662 + 0,0158}{1,4385 \cdot 10^{-3}}$ $= 126,8127 \mu\text{g/ml}$ <p>Faktor pengenceran = 25 ml</p> $= 126,8127 \times 25$ $= 3170,3175 \mu\text{g/ml}$
$\% \text{ EP} = \frac{\text{Obat yang terjerap}}{\text{Obat yang terjerap} + \text{obat yang bebas}} \times 100\%$ <p>Obat yang terjerap = 7798,9225 <math>\mu\text{g/ml}</math>  Obat yang bebas = 3170,3175 <math>\mu\text{g/ml}</math>  Obat Total = 10969,24 <math>\mu\text{g/ml}</math></p> $\% \text{ EP} = \frac{7798,9225 \mu\text{g/ml}}{10969,24 \mu\text{g/ml}} \times 100\% = 71,09 \%$	

Obat yang terjerap	Obat yang bebas
<p>c) A= 0,43308</p> $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ $x = \frac{0,43308 + 0,0158}{1,4385 \cdot 10^{-3}}$ $= 312,0473 \mu\text{g/ml}$ <p>Faktor pengenceran = 25 ml</p> $= 312,0473 \times 25$ $= 7801,1825 \mu\text{g/ml}$	<p>A = 0,16687</p> $y = 1,4385 \cdot 10^{-3}x - 0,0158$ $x = \frac{0,16687 + 0,0158}{1,4385 \cdot 10^{-3}}$ $= 126,9864 \mu\text{g/ml}$ <p>Faktor pengenceran = 25 ml</p> $= 126,9864 \times 25$ $= 3174,66 \mu\text{g/ml}$
$\% \text{ EP} = \frac{\text{Obat yang terjerap}}{\text{Obat yang terjerap} + \text{obat yang bebas}} \times 100\%$ <p>Obat yang terjerap = 7801,1825 <math>\mu\text{g/ml}</math>  Obat yang bebas = 3174,66 <math>\mu\text{g/ml}</math>  Obat Total = 10975,8425 <math>\mu\text{g/ml}</math></p> $\% \text{ EP} = \frac{7801,1825 \mu\text{g/ml}}{10975,8425 \mu\text{g/ml}} \times 100\% = 71,08\%$	

$$\% \text{ EP rata-rata} = 71,21\% + 71,09\% + 71,08\%$$

$$= 71,13\%$$

### Lampiran 3.

### Sertifikat Analisis Lesitin

**SHANDONG SINOGLORY FOREIGN TRADE CO., LTD**  
48 Shaoguan Road, Qingdao, China  
TEL: +86-532-8387 6750 FAX: +86-532-8386 0666

---

**SPECIFICATIONS**

Manufacturer: Shandong Sino glory Group  
Commodity: SOY LECITHIN (powder, pharmaceutical grade)  
                  SLCMRO 98  
Composition: Soybeans

**Chemical Analysis**  
Acetone Insolubles: 98% min  
Hexane Insolubles: 0.5% max  
Moisture: 1.0% max  
Acid Value (mg KOH/g): 35 max  
Peroxide Value (mg/kg): 12 max

**Microbiological Analysis:**  
Mould-and-yeast: 30 max  
Coliforms: 40 3  
Salmonella: Absence in 50 gr.

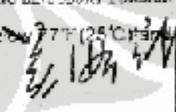
Viscosity (@ 25°C): 8500 cp max  
Heavy Metal (mg/kg): 40 ppm max

**Major Phospholipids:**  
Phosphatidylcholine: 20% min  
Phosphatidylethanolamine: 10% min  
Phosphatidyl inositol: 10% min  
Phosphatidyl acid: 5% max

Physical Test: yellowish powder

Packing: 10 kg in bags, 20kgs in barrels

Shelf Life: 2 year provided proper storage, below 77°F (25°C) if sealed

  
MANAGER

## Lampiran 4.

### Sertifikat Analisis Kolesterol

		Spec. Values		Batch Values																																																																																																													
																																																																																																																	
Certificate of Analysis																																																																																																																	
<a href="http://certificates.merck.de">http://certificates.merck.de</a>																																																																																																																	
Date of print: 23.03.2007																																																																																																																	
1.03672.9989	Cholesterol from wool fat, extra pure, powdered Ph																																																																																																																
	Eur,BP,NF,JP																																																																																																																
Batch	K36857972																																																																																																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">Spec. Values</th> <th colspan="2">Batch Values</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Assay (Total sterols) (GC, calc. on dried substance)</td> <td>97.0 - 103.0</td> <td>%</td> <td>101.1</td> <td>%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Assay (Cholesterol) (GC, calc. on dried substance)</td> <td>≥ 95.0</td> <td>%</td> <td>100.6</td> <td>%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Identity</td> <td>passes test</td> <td></td> <td>passes test</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Solubility in ethanol</td> <td>passes test</td> <td></td> <td>passes test</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Melting point</td> <td>147 - 150</td> <td>°C</td> <td>148.0</td> <td>°C</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Spec. rotation (α<sub>D</sub><sup>20</sup>, 20 g/l, dioxane, calc. on dried substance)</td> <td>-34° to -33°</td> <td></td> <td>35.8</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Acidic substances</td> <td>passes test</td> <td></td> <td>passes test</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Residual solvents (Ph. Eur./USP/ICH) class 2 (Methanol)</td> <td>≤ 0.3</td> <td>%</td> <td>≤ 0.3</td> <td>%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Residual solvents (Ph. Eur./USP/ICH) class 3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Acetone</td> <td>≤ 0.5</td> <td>%</td> <td>≤ 0.5</td> <td>%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Ethanol</td> <td>≤ 0.5</td> <td>%</td> <td>≤ 0.5</td> <td>%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Heptane</td> <td>≤ 0.5</td> <td>%</td> <td>≤ 0.5</td> <td>%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Other residual solvents (Ph. Eur./USP/ICH)</td> <td>excluded by manufacturing process</td> <td></td> <td>excluded by manufacturing process</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Other residual solvents (Ph. Eur./ICH)</td> <td>excluded by manufacturing process</td> <td></td> <td>excluded by manufacturing process</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Organic volatile impurities (according to USP)</td> <td>confirms</td> <td></td> <td>confirms</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sulfated ash (500 °C)</td> <td>≤ 0.1</td> <td>%</td> <td>0.03</td> <td>%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Loss on drying (4 h, 60 °C, vacuum)</td> <td>≤ 0.3</td> <td>%</td> <td>0.07</td> <td>%</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>								Spec. Values		Batch Values		Assay (Total sterols) (GC, calc. on dried substance)	97.0 - 103.0	%	101.1	%		Assay (Cholesterol) (GC, calc. on dried substance)	≥ 95.0	%	100.6	%		Identity	passes test		passes test			Solubility in ethanol	passes test		passes test			Melting point	147 - 150	°C	148.0	°C		Spec. rotation (α <sub>D</sub> <sup>20</sup> , 20 g/l, dioxane, calc. on dried substance)	-34° to -33°		35.8			Acidic substances	passes test		passes test			Residual solvents (Ph. Eur./USP/ICH) class 2 (Methanol)	≤ 0.3	%	≤ 0.3	%		Residual solvents (Ph. Eur./USP/ICH) class 3						Acetone	≤ 0.5	%	≤ 0.5	%		Ethanol	≤ 0.5	%	≤ 0.5	%		Heptane	≤ 0.5	%	≤ 0.5	%		Other residual solvents (Ph. Eur./USP/ICH)	excluded by manufacturing process		excluded by manufacturing process			Other residual solvents (Ph. Eur./ICH)	excluded by manufacturing process		excluded by manufacturing process			Organic volatile impurities (according to USP)	confirms		confirms			Sulfated ash (500 °C)	≤ 0.1	%	0.03	%		Loss on drying (4 h, 60 °C, vacuum)	≤ 0.3	%	0.07	%	
		Spec. Values		Batch Values																																																																																																													
Assay (Total sterols) (GC, calc. on dried substance)	97.0 - 103.0	%	101.1	%																																																																																																													
Assay (Cholesterol) (GC, calc. on dried substance)	≥ 95.0	%	100.6	%																																																																																																													
Identity	passes test		passes test																																																																																																														
Solubility in ethanol	passes test		passes test																																																																																																														
Melting point	147 - 150	°C	148.0	°C																																																																																																													
Spec. rotation (α <sub>D</sub> <sup>20</sup> , 20 g/l, dioxane, calc. on dried substance)	-34° to -33°		35.8																																																																																																														
Acidic substances	passes test		passes test																																																																																																														
Residual solvents (Ph. Eur./USP/ICH) class 2 (Methanol)	≤ 0.3	%	≤ 0.3	%																																																																																																													
Residual solvents (Ph. Eur./USP/ICH) class 3																																																																																																																	
Acetone	≤ 0.5	%	≤ 0.5	%																																																																																																													
Ethanol	≤ 0.5	%	≤ 0.5	%																																																																																																													
Heptane	≤ 0.5	%	≤ 0.5	%																																																																																																													
Other residual solvents (Ph. Eur./USP/ICH)	excluded by manufacturing process		excluded by manufacturing process																																																																																																														
Other residual solvents (Ph. Eur./ICH)	excluded by manufacturing process		excluded by manufacturing process																																																																																																														
Organic volatile impurities (according to USP)	confirms		confirms																																																																																																														
Sulfated ash (500 °C)	≤ 0.1	%	0.03	%																																																																																																													
Loss on drying (4 h, 60 °C, vacuum)	≤ 0.3	%	0.07	%																																																																																																													
Merck KGaA 64271 Darmstadt (Germany) Tel. (06151)72-0																																																																																																																	
Page 1 of 2																																																																																																																	