



@Hak cipta milik IPB University

PERAN KITOSAN DALAM PEMBENTUKAN MIKROEMULSI DAN EFIKASI PADA SEDIAAN PERINJEKSI IBUPROFEN

AULIA UL HAFIZAH



**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2024**

PERNYATAAN MENGENAI DISERTASI DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa disertasi dengan judul “ Peran Kitosan Dalam Pembentukan Mikroemulsi dan Efikasi Pada Sediaan Perinjeksi Ibuprofen” adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir disertasi ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, Juli 2024

Aulia Ul Hafizah
G461190021

@AuliaUlHafizah IPPB University

IPPB University



RINGKASAN

AULIA UL HAFIZAH. Peran Kitosan Dalam Pembentukan Mikroemulsi dan Efikasi Pada Sediaan Perinjeksi Ibuprofen. Dibimbing oleh PURWANTININGSIH SUGITA, MOHAMMAD KHOTIB, UMI CAHYANINGSIH, dan SITI SADIAH.

Ibuprofen merupakan obat anti inflamasi non-steroid (OAINS) yang paling populer digunakan untuk menggantikan obat golongan opiat yang memiliki efek samping mual, muntah, over-sedasi, dan gangguan pernafasan. Ibuprofen secara umum digunakan untuk terapi pasien dengan gejala demam, nyeri ataupun inflamasi. Namun, ibuprofen memiliki kelarutan yang rendah menyebabkan ibuprofen sukar dibuat sediaan parenteral, untuk mengatasi masalah tersebut maka pada penelitian ini, ibuprofen dibuat dalam bentuk mikroemulsi. Mikroemulsi memiliki potensi sebagai pembawa sediaan parenteral yang baik karena memiliki stabilitas tinggi dibandingkan nanoemulsi. Karena, dengan ukuran globul di bawah 100 nm, mikroemulsi memiliki maksimum *uptake* dalam tubuh. Secara teori mikroemulsi stabil secara termodinamika, tetapi pada kenyataan tetap membutuhkan polimer untuk meningkatkan kestabilannya. Kitosan adalah polimer alami yang dapat terurai dan *biodegradable*, aman, dan diterapkan sebagai pembawa untuk aplikasi oral dan parenteral. Penelitian terkait injeksi mikroemulsi dilapisi kitosan telah menunjukkan bahwa polimer ini dapat meningkatkan penetrasi zat aktif dalam formulasi nasal setelah dicampur dalam fase terdispersi. Kitosan juga dapat meningkatkan sifat mekanis mikroemulsi serta mampu meningkatkan waktu tinggal obat dalam tubuh. Penelitian ini terdiri atas 3 tahap, yakni: (1) melakukan formulasi mikroemulsi ibuprofen tidak terlapisi kitosan. Tujuan dari penelitian tahap awal ini adalah untuk mendapatkan calon formula optimal, (2) melakukan formulasi mikroemulsi ibuprofen terlapisi kitosan dan menganalisis pelepasan obat secara *in vitro*, dan (3) mengevaluasi efek dari formula mikroemulsi ibuprofen terlapisi kitosan secara *in vivo*.

Metode pembuatan mikroemulsi terlapisi kitosan pada penelitian ini menggunakan metode self-nanoemulsifying. Langkah pertama pembuatan mikroemulsi dilakukan dengan menentukan komponen minyak yang digunakan berdasarkan pada jumlah kelarutan ibuprofen, kemudian penentuan calon formula dilakukan berdasarkan hasil analisa wilayah daerah terbentuknya mikroemulsi pada diagram pseudo ternery. Kemudian calon formula optimal ditentukan berdasarkan karakteristik fisik, muatan obat dan stabilitas. Formula optimal yang didapatkan kemudian diformulasikan dengan menambahkan kitosan pada berbagai konsentrasi. Formula mikroemulsi terlapisi kitosan (MK) paling stabil berdasarkan sifat fisik dan kestabilan, kemudian ditentukan profil pelepasan obatnya, efek anti-inflamasi, profil hematologi dan daya analgetika dengan membandingkan efeknya dari mikroemulsi yang tidak terlapisi kitosan (MO).

Pada tahap awal penelitian diperoleh formula dengan komposisi optimal berupa 2,8% (kombinasi minyak zaitun dan *medium chain tryglicerides oil* (MCT) 1:1); 11,2% Tween 80; 2,8% propylene glycol, dan 83,2% *water for injection* (WFI) sebagai calon formulasi optimal untuk membentuk mikroemulsi dengan ukuran globul $16,70 \pm 0,26$ nm dan stabil hingga 120 hari. Selain itu, hasil uji viskositas, osmolaritas, dan pH sesuai dengan persyaratan sediaan injeksi, yaitu 27 Cpas, 297

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

mosmol, dan 4- 5 hanya dengan menambahkan WFI (mengandung 0,9 g natrium klorida) dengan rekonstitusi sederhana tanpa penambahan agen isotonis. Pada tahap kedua pembuatan injeksi mikroemulsi ibuprofen terlapisi kitosan telah berhasil dilakukan dengan kandungan polimer sebesar 1%. Polimer kitosan meningkatkan stabilitas mikroemulsi hingga hingga 365 hari dengan ukuran globul $13,13 \pm 0,11$ nm dan mikroemulsi juga memenuhi persyaratan untuk sediaan intravena. Osmolaritas, pH, viskositas, dan ukuran tetes mikroemulsi berada dalam standar untuk persiapan intravena, yaitu $240 \pm 20,22$ mOsmol, pH 4-5, 27 Cpas, dan $19,37 \pm 0,32$ nm, secara berurutan. Uji pelepasan menunjukkan bahwa mikroemulsi yang dilapisi kitosan mengikuti model akar kuadrat waktu, di mana pelepasan obat terjadi melalui difusi dan proses dikendalikan oleh pembawa. Efek anti-inflamasi yang diamati pada kaki hewan uji yang diinjeksi mikroemulsi ibuprofen terlapisi kitosan (MK) melebihi kelompok lain, khususnya pada kelompok MK 7,2 mg. Penghambatan peradangan pada MK 7,2 mg mencapai 100% pada pengamatan jam ke- 6 dan tidak berbeda signifikan dengan kelompok standar dengan analisis statistik. Pada uji hematologi, hewan uji setelah diberikan sediaan injeksi mikroemulsi ibuprofen menunjukkan bahwa MK dan mikroemulsi tidak terlapisi kitosan (MO) tidak memiliki perbedaan signifikan dengan kelompok standar terkait jumlah sel darah merah, sel darah putih, dan diferensial leukositnya. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa sediaan injeksi mikroemulsi yang telah dibuat aman untuk penggunaan intravena karena tidak mempengaruhi sel darah merah ataupun sel darah putih. Kemudian pada uji daya analgetika dengan metode dengan *real time* RGS, kelompok MK dan MO pada menit ke- 60 tidak menunjukkan gejala nyeri, sedangkan pada metode *nociceptive behavior* kelompok MK pada menit ke- 30 sudah tidak menunjukkan adanya tanda nyeri. Hasil analisis statistik menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kelompok yang diinjeksikan dengan plasebo MO dengan kelompok injeksi MO dan MK pada semua variasi dosis. Hasil ini menegaskan bahwa ibuprofen dapat diformulasikan ke dalam bentuk injeksi mikroemulsi ibuprofen terlapisi kitosan serta memiliki daya antiinflamasi dan nyeri yang baik dibandingkan dengan MO dan oral.

Kata kunci: Analgetika, anti-inflamasi, hematologi, ibuprofen, kitosan, mikroemulsi, dan parenteral

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkannya dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



SUMMARY

AULIA UL HAFIZAH. The Role of Chitosan in Microemulsion Formation and Efficacy in Injectable Ibuprofen Preparations. Supervised by PURWANTININGSIH SUGITA, MOHAMMAD KHOTIB, UMI CAHYANINGSIH, and SITI SADIAH.

Ibuprofen was the most popular non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) used to replace opioid drugs that had side effects such as nausea, vomiting, over-sedation, and respiratory disturbances. Ibuprofen is commonly used to treat symptoms of fever, pain, or inflammation in patients. However, ibuprofen has low solubility, making it challenging to formulate parenteral preparations. So, this study formulated ibuprofen as a microemulsion. Microemulsions, with their exceptional stability compared to nanoemulsions, show great promise as carriers for parenteral preparations. With a globule size below 100 nm, microemulsions exhibit maximum uptake in the body. While microemulsions are thermodynamically stable in theory, their real-world application often benefits from the use of polymers to further enhance their stability. Chitosan, a natural polymer, provides a biodegradable and safe solution, making it an excellent carrier for both oral and parenteral applications. Studies related to chitosan-coated microemulsion injections have shown that this polymer can enhance the penetration of active substances in nasal formulations after being mixed in the dispersed phase. Chitosan can also improve the mechanical properties of microemulsions and extend the drug residence time in the body. This study consists of three stages: (1) formulating chitosan-uncoated ibuprofen microemulsion to obtain an optimal formula, (2) formulating chitosan-coated ibuprofen microemulsion and analyzing in vitro drug release, and (3) evaluating the effects of chitosan-coated ibuprofen microemulsion formula in vivo.

The method for making chitosan-coated microemulsions in this research uses the self-nanoemulsifying method. The first step in making a microemulsion is carried out by determining the oil components used based on the amount of ibuprofen solubility, then determining the candidate formula is carried out based on the results of analysis of the area where the microemulsion is formed on the *pseudoternary* diagram. Then, the optimal candidate formula is determined based on physical characteristics, drug load, and stability. The optimal formula obtained was then formulated by adding chitosan at various concentrations. The microemulsion formula coated with chitosan (MK) is the most stable based on physical properties and stability. A comprehensive comparison is then conducted, evaluating the drug release profile, anti-inflammatory effect, hematological profile, and analgesic power of the microemulsion not coated with chitosan (MO) against the chitosan-coated microemulsion (MK). This thorough comparison ensures the reliability of the research findings.

In the initial stage, an optimal formula was obtained with a composition of 2.8% (a combination of olive oil and MCT in a 1:1 ratio), 11.2% Tween 80, 2.8% propylene glycol, and 83.2% WFI (Water for Injection). This formula was optimal

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



for forming a microemulsion with a globule size of 16.70 ± 0.26 nm and stability for up to 120 days. Viscosity, osmolarity, and pH test results were consistent with the requirements for injection preparations. In the second stage, the preparation of chitosan-coated ibuprofen microemulsion injections with a polymer content of 1% was successfully conducted. Chitosan polymer increased the stability of the microemulsion for up to 365 days, with a globule size of 13.13 ± 0.11 nm, meeting the requirements for intravenous preparations. Osmolarity, pH, viscosity, and microemulsion droplet size were within the standard range for intravenous preparations. In vitro release tests showed that chitosan-coated microemulsion (MK) followed a square root of time model, where drug release occurred through diffusion, and the process was carrier-controlled.

The observed anti-inflammatory effect on the injected paws of the test animals exceeded that of the other groups, especially in the MK 7.2 mg group. Based on statistical analysis, the inhibition of inflammation in the MK 7.2 mg group reached 100% at the 6-hour observation and did not differ significantly from the standard group. In hematological tests, test animals given microemulsion injections of both MK and chitosan-uncoated microemulsion (MO) did not show significant differences compared to the standard group regarding red blood cell count, white blood cell count, and differential leukocyte count. Therefore, it can be concluded that the prepared microemulsion injection is safe for intravenous use because it does not affect red blood cells or white blood cells. In the analgesic efficacy test using the real-time RGS method, neither the MK nor MO groups showed signs of pain at 60 minutes. In the nociceptive behavior method, the MK group did not show signs of pain at 30 minutes. Statistical analysis showed significant differences between the placebo MO group and the MO and MK injection groups at all dosage variations. These results confirm that ibuprofen can be formulated into chitosan-coated ibuprofen microemulsion injections, exhibiting good anti-inflammatory and analgesic effects compared to MO and oral formulations.

Keywords: analgesic, anti-inflammation, chitosan, hematology, ibuprofen, microemulsi, and parenteral.

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :

- Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
- Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

© Hak Cipta milik IPB, tahun 2024¹
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tinjauan suatu masalah, dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB.

Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB.



@Hak cipta milik IPB University

PERAN KITOSAN DALAM PEMBENTUKAN MIKROEMULSI DAN EFIKASI PADA SEDIAAN PERINJEKSI IBUPROFEN

AULIA UL HAFIZAH

Disertasi
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Doktor pada
Program Studi Doktor Ilmu Kimia

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2024

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Penguji Luar Komisi Pembimbing pada Ujian Tertutup Disertasi:

- 1 Dr. Henny Purwaningsih, S.Si., M.Si.
- 2 Dr. Lina Noviyanti Sutardi, M.Si., Apt.

Promotor Luar Komisi Pembimbing pada Sidang Promosi Terbuka Disertasi:

- 1 Dr. Henny Purwaningsih, S.Si., M.Si.
- 2 Dr. Lina Noviyanti Sutardi, M.Si., Apt.



@Hak cipta milik IPB University

IPB University

Judul Disertasi: Peran Kitosan Dalam Pembentukan Mikroemulsi dan Efikasi Pada Sediaan Perinjeksi Ibuprofen

Nama : Aulia Ul Hafizah
NIM : G461190021

Disetujui oleh

Pembimbing 1:
Prof. Dr. Dra. Purwantiningsih Sugita, MS.

Pembimbing 2:
Dr. Mohammad Khotib, M.Si.

Pembimbing 3:
Prof. Dr. drh. Umi Cahyaningsih, MS.

Pembimbing 4:
Dr. Siti Sadiyah, M.Si., Apt.

Diketahui oleh

Ketua Program Studi:
Prof. Dr. Irmanida Batubara, S.Si., M.Si.
NIP 19750807 200501 2 001

Dekan FMIPA IPB:
Dr. Berry Juliandi, S.Si., M.Si.
NIP 19780723 200701 1 001



Tanggal Ujian:
28 Mei 2024

Tanggal Lulus:

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah subhanaahu wa ta'ala atas segala karunia-Nya sehingga karya ilmiah ini berhasil diselesaikan. Tema yang dipilih dalam penelitian yang dilaksanakan sejak bulan Januari 2021 sampai bulan Mei 2023 ini ialah formulasi zat aktif obat hidrofob kedalam bentuk mikroemulsi terlapisi kitosan, dengan judul “Peran Kitosan Dalam Pembentukan Mikroemulsi dan Efikasi Pada Sediaan Perinjeksi Ibuprofen”.

Terima kasih penulis ucapkan kepada para pembimbing, Prof. Dr. Dra. Purwantiningsih Sugita, MS, Dr. Mohammad Khotib, M.Si, Prof. Dr. drh. Umi Cahyaningsih, MS, dan Dr. Siti Sadiyah, M.Si., Apt yang telah membimbing, memberikan motivasi dan banyak memberi saran. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada moderator seminar (Dr. Berry Juliandi, M.Si), dan penguji luar komisi pembimbing (Dr. Henny Purwaningsih, M.Si dan Dr. Lina Noviyanti Sutardi, M.Si., Apt). Di samping itu, penghargaan penulis sampaikan kepada Ketua Prodi Doktor Ilmu Kimia periode sebelumnya (Prof. Dr. Mohammad Rafi, M.Si) dan periode sekarang (Prof. Dr. Irmanida Batubara, M.Si) serta Sekretaris Program Studi Doktor Ilmu Kimia (Dr. Wulan Tri Wahyuni, M.Si.) atas dukungan serta arahannya kepada penulis selama menjalani studi, serta dosen-dosen Program Studi Doktor Ilmu Kimia IPB yang telah membekali ilmu pengetahuan selama penulis menempuh pendidikan Program Doktor.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kepala Unit LPMOK UII dan Kepala Laboratorium Teknologi Farmasi UII yang telah mengizinkan penulis melaksanakan penelitian di laboratorium. Terima kasih juga disampaikan kepada bapak Ian Subastiar, Kurniawanti, M.Si, Verucha, M.Si, Syifa Aulia, Putri Permatasari, M.Si, M. Fikry Nasrudin, M.Si, Angi Nadya Bestari, M.Sc., Apt dan pak Hartanto yang telah membantu selama penelitian dan pengumpulan data PSA, uji pelepasan obat, osmolaritas dan viskositas, Staf UKHP Biofarmaka IPB (drh. Rahajeng Harnastiti dan drh. Leliana) yang telah membantu penulis dalam pelaksanaan pengujian daya antiinflamasi, hematologi dan analgetika, serta teman-teman seangkatan dan seperjuangan studi program Doktor Ilmu Kimia IPB 2019 (Rudi Heryanto, M.Si, Reza Mulyawan, M.Si, dan Dr. Dewi Anggraini S, M.Si), yang telah memberi semangat, motivasi, dan perhatiannya untuk berbagi suka dan duka bersama, yang telah membantu dalam diskusi penelitian bersama. Ungkapan terima kasih juga disampaikan kepada orang tua (alm. bapak Mashun Adim dan Sumartini), suami (Kurniawan Haikal), anak-anak (Mishary dan Dandelina), Inaq Lum, saudara, mertua, bibi Asnah serta seluruh keluarga yang telah memberi dukungan, doa, dan kasih sayangnya kepada penulis selama menjalani pendidikan S-3 di Program Studi Doktor Ilmu Kimia di Departemen Kimia, FMIPA IPB.

Semoga karya ilmiah ini bermanfaat bagi pihak yang membutuhkan dan bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Bogor, Juli 2024

Aulia Ul Hafizah



DAFTAR ISI

	DAFTAR ISI	xii
	DAFTAR TABEL	xiii
	DAFTAR GAMBAR	xiii
	DAFTAR LAMPIRAN	xiii
	PENDAHULUAN	1
	1.1 Latar Belakang	1
	1.2 Rumusan Masalah	2
	1.3 Tujuan Penelitian	3
	1.4 Manfaat	3
	1.5 Kebaruan (novelty)	3
	1.6 Sistematika Disertasi	4
II	FORMULASI DAN KARAKTERISASI MIKROEMULSI IBUPROFEN UNTUK SEDIAAN INTRAVENA	6
	2.1 Pendahuluan	6
	2.2 Metode	7
	2.3 Hasil dan Pembahasan	10
	2.4 Simpulan dan Saran	19
III	FORMULASI MIKROEMULSI IBUPROFEN TERLAPISI KITOSAN DAN PROFIL PELEPASAN OBAT SECARA IN VITRO	21
	3.1 Pendahuluan	21
	3.2 Metode	22
	3.3 Hasil dan Pembahasan	24
	3.4 Simpulan dan Saran	31
IV	EVALUASI AKTIVITAS ANTI INFLAMASI, ANALGETIKA DAN PROFIL HEMATOLOGI PADA SEDIAAN MIKROEMULSI TERLAPISI KITOSAN SECARA IN VIVO	33
	4.1 Pendahuluan	33
	4.2 Metode	34
	4.3 Hasil dan Pembahasan	38
	4.4 Simpulan dan Saran	44
V	PEMBAHASAN UMUM	45
VI	KESIMPULAN DAN SARAN	49
	6.1 Kesimpulan	49
	6.2 Perspektif masa depan	49
	DAFTAR PUSTAKA	51
	LAMPIRAN	63
	RIWAYAT HIDUP	95



DAFTAR TABEL

1	Formulasi fase minyak untuk pembuatan mikroemulsi	8
2	Komposisi antara fase minyak dengan fase air	9
3	Kelarutan ibuprofen dalam minyak	10
4	Pencampuran komponen fase minyak	12
5	Nilai transmitans (%) fase minyak terpilih	15
6	Kelarutan ibuprofen dalam fase minyak terbaik	15
7	Karakteristik parameter fisika dari formula terbaik	16
8	Stabilitas mikroemulsi ibuprofen dengan teknik sentrifugasi	17
9	Stabilitas mikroemulsi ibuprofen dengan teknik resistensi panas	18
10	Karakteristik mikroemulsi formula F	18
11	Stabilitas secara sentrifugasi dan resistensi panas	25
12	Karakteristik MK 1% Berdasarkan Waktu Penyimpanan	26
13	Efisiensi penjerapan dan Transmitansi setelah Sterilisasi	28
14	Pelepasan MO dan MK berdasarkan model matematika	30
15	Pengelompokkan hewan uji	35
16	Profil diferensial leukosit tikus setelah pemberian sediaan uji	40
17	Profil eritrosit pada tikus setelah pemberian sediaan uji	41

DAFTAR GAMBAR

1	Ilustrasi skema penelitian.	5
2	Diagram Pseudoternary mikroemulsi dengan kombinasi komponen minyak (A. MCT:VCO 60:40; B. MCT:minyak zaitun 50:50; C. MCT :minyak zaitun 60:40), campuran komponen minyak+kosurfaktan (OSC)	14
3	Struktur Tween 80	19
4	Interaksi ibuprofen dengan gugus glukosamin pada kitosan	26
5	Reaksi gugus amina pada kitosan terhadap gugus -OH pada mikroemulsi	27
6	Morfologi Mikroemulsi ibuprofen tidak terlapisi kitosan (a) dan mikroemulsi terlapisi kitosan (b) dengan TEM pada perbesaran 40.000	29
7	Profil pelepasan mikroemulsi terlapisi kitosan (MK) dan tidak terlapisi kitosan (MO)	31
8	Persen penghambatan inflamasi pada rentang waktu 0-6 jam pada sediaan MO dan MK	39
9	Daya analgetika menggunakan metode <i>grimace scale parameter</i>	42
10	Daya Analgetika Menggunakan metode <i>Nociceptive behavior</i>	44
11	Alur penelitian formulasi mikroemulsi ibuprofen terlapisi kitosan	45

DAFTAR LAMPIRAN

1	Pengukuran ukuran globul, potensial zeta dan indeks polidispersitas sediaan mikroemulsi MO dan MK	64
2	Kombinasi Rasio Minyak, Tween 80 dan Propilen glikol	90
3	Data Respon Behavior Hewan Uji	91

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.