



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGGUNAAN EKSIPIEN KOPROSES PRAGELATINISASI
PATI SINGKONG DAN HIDROKSIPROPIL
METILSELULOSA SEBAGAI MATRIKS HIDROFILIK
DALAM MIKROSFER**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi

FAIZAH SEPTIANI

0706197332

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM SARJANA FARMASI
DEPOK
JUNI 2010**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

**Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar.**

Nama : Faizah Septiani

NPM : 0706197332

Tanda Tangan : 

Tanggal : 12 Juli 2010

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Faizah Septiani
NPM : 0706197 332
Program Studi : Ektensi Farmasi
Judul Skripsi : Penggunaan Eksipien Koproces Pragelatinisasi Pati
Singkong dan Hidroksipropil Metilselulosa sebagai
Matriks Hidrofilik dalam Mikrosfer

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dr. Silvia Surini, M.Pharm. Sc. (

Pembimbing : Prof. Dr. Effionora Anwar, MS. (

Penguji : Drs. Hayun, Msi (

Penguji : Dr. Hasan Rachmat M (

Penguji : Dra. Rosmaladewi (

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 12 Juli 2010

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil'alamin, segala puji dan syukur kepada Allah SWT atas segala limpahan nikmat, rahmat dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.

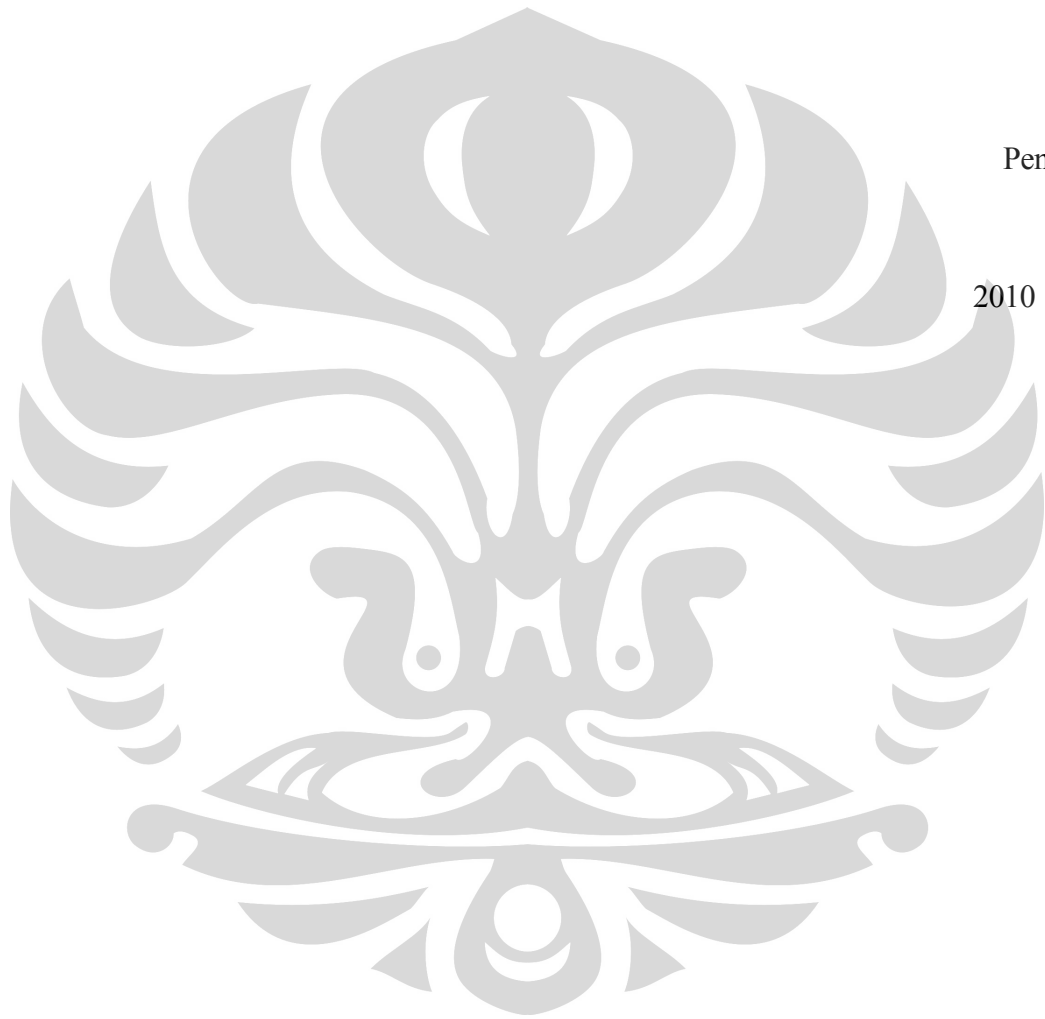
Skripsi ini disusun sebagai syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu Dr. Silvia Surini, M.Pharm. Sc., selaku dosen pembimbing I dan Ibu Prof. Dr. Effionora Anwar, MS., selaku dosen pembimbing II yang banyak memberikan bimbingan, ilmu, saran, dukungan dan bantuan baik moril maupun materil yang sangat bermanfaat selama penelitian dan penyusunan skripsi
2. Bapak Dr. Arry Yanuar MSi., selaku pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI.
3. Umi, Buya dan adikku tercinta yang senantiasa memberikan doa dan semangat serta seluruh keluarga atas dukungannya kepada penulis selama ini.
4. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS, selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
5. Bapak Dr. Abdul Mun'im MS, selaku Ketua Program Sarjana Ekstensi Departemen Farmasi FMIPA UI.
6. Bapak Dr. Chaidir, Apt. dan Bapak Agung atas kesempatannya menggunakan LAB-PIAT dalam melakukan orientasi alat dan bahan.
7. Seluruh staf pengajar, karyawan, dan laboran Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah membantu penulis selama masa pendidikan dan penelitian.
8. Rekan-rekan penelitian di laboratorium Formulasi Tablet dan Farmasetika serta teman-teman Ekstensi Farmasi UI Angkatan 2007 terutama Dini, Ayu. Lisa, Berno dan Bagus atas kebersamaan, kerjasama, dukungan, semangat, dan bantuan yang diberikan kepada penulis.

9. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu yang telah membantu dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi masih terdapat banyak kekurangan, oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan semua pihak yang membutuhkan.



**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Faizah Septiani
NPM : 0706197332
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Penggunaan Eksipien Koproses Pragelatinisasi Pati Singkong dan Hidroksipropil Metilselulosa sebagai Matriks Hidrofilik dalam Mikrosfer

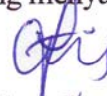
Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 12 Juli 2010

Yang menyatakan



(Faizah Septiani)

ABSTRAK

Nama : Faizah Septiani
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Judul : Penggunaan Eksipien Koproses Prigelatinisasi Pati Singkong dan Hidroksipropil Metilselulosa sebagai Matriks Hidrofilik dalam Mikrosfer

Eksipien koproses merupakan konsep dalam pengembangan eksipien baru dengan cara mencampurkan dua atau lebih eksipien tunggal menggunakan suatu proses pengeringan yang bertujuan untuk meningkatkan sifat fungsionalitas bahan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkarakterisasi eksipien koproses PPS dan HPMC dan mengkarakterisasi mikrosfer yang dihasilkan dari eksipien koproses tersebut. Pada penelitian ini, eksipien yang digunakan yaitu PPS dan HPMC dengan cara mengkombinasi keduanya dengan perbandingan 2:1, 3:1 dan 4:1 kemudian dikarakterisasi. Koproses yang dipilih yaitu PPS-HPMC dengan perbandingan 2:1 yang memiliki kekuatan gel dan viskositas yang lebih tinggi dibandingkan dengan eksipien koproses 3:1 dan 4:1. Eksipien koproses 2:1 tersebut akan diaplikasikan dalam sediaan mikrosfer yang mengandung natrium diklofenak sebagai model obat dengan menggunakan metode semprot kering. Selanjutnya dilakukan karakterisasi meliputi morfologi mikrosfer, distribusi ukuran partikel, efisiensi penjerapan, dan uji disolusi secara *in vitro* pada medium dapar fosfat pH 7,2. Hasil karakterisasi menunjukkan, mikrosfer yang dihasilkan memiliki morfologi permukaan yang tidak beraturan dengan distribusi ukuran partikel berkisar 13,89 – 79,50 μm . Persentase efisiensi natrium diklofenak yang terjerap dalam mikrosfer berkisar 92,60 – 111,58%. Hasil uji disolusi menunjukkan pelepasan natrium diklofenak terbesar terdapat pada formula A (koproses PPS-HPMC 2,5%) yaitu 94,96% dibandingkan dengan formula C (koproses PPS-HPMC 4,5%) yang memiliki pelepasan sebesar 85,72%.

Kata kunci : Eksipien koproses, Prigelatinisasi Pati Singkong, Hidroksipropil Metilselulosa, Mikrosfer, Semprot kering
xiv + 90 hlm.; 31 gamb.; 16 tab.; 12 lamp.
Bibliografi : 38 (1976 – 2009)

ABSTRACT

Name : Faizah Septiani
Study Program : Pharmacy Extension
Title : Utilization of Coprocessed Excipient Pregelatinized Cassava Starch and Hydroxypropyl Methylcellulose as a Hydrophilic Matrix of Microspheres

Coprocessed excipients is a development of new excipients which can be defined as combining two or more single-bodied excipients by co-drying method which is reliable to enhance material functionality. The objective of this study was to characterized each of coprocessed excipients used, then continued characterized resulting microspheres. The two of excipients, pregelatinized cassava starch and hydroxypropyl methylcellulose used in this study, were mixed into various ratio 2:1, 3:1 and 4:1, afterwards each of them was characterized. The Result of characterization showed that coprocessed PPS-HPMC ratio 2:1 had a gel strength and viscosity higher than coprocessed PPS-HPMC ratio 3:1 and 4:1. PPS-HPMC ratio 2:1 is selected coprocessed which suitable as a matrix in microsphere containing diclofenac sodium as a drug model which was prepared by spray-drying method. Some characterizations was done, in terms of morphology, entrapment efficiency, particle size distribution, and *in vitro* buffer phosphate medium (pH 7.2) dissolution assay. The result of characterization showed that the produce microspheres of excipient coprocessed PPS-HPMC 2:1 were irregular shape and have particles size range of 13,89 – 79,50 μm . Diclofenac sodium was incorporated into the microspheres with an efficiency of range between 92,60 – 111,58%. Furthermore, the result of dissolution assay showed that formula A (coprocessed PPS-HPMC 2,5%) had a highest release of diclofenac sodium (94,96%) compared with formula C (coprocessed PPS-HPMC 4,5%) which had percentage release of sodium diclofenac about 85,72 %.

Key words : Coprocessed excipients, Pregelatinized cassava starch, Hydroxypropyl Methylcellulose, Microspheres, Spray drying
xiv + 90 pages: 31 figs;16 tabs;12 appendix
Bibliography: 37 (1976-2009)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	vi
ABSTRAK.....	vii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
1. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Tujuan Penulisan.....	3
2. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1. Eksipien Koproces.....	4
2.2. Prigelatinisasi Pati Singkong.....	6
2.3. Hidroksipropil Metilselulosa.....	8
2.4. Mikrosfer.....	9
2.5. Mekanisme Pelepasan Obat pada Mikrosfer.....	12
2.6. Natrium Diklofenak.....	14
3. METODE PENELITIAN.....	15
3.1. Bahan.....	15
3.2. Alat.....	15
3.3. Cara Kerja.....	16
4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	25
5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	40
5.1. Kesimpulan.....	40
5.2. Saran.....	41
DAFTAR REFERENSI.....	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Bagan metode koproses	5
2.2 Rumus struktur amilosa dan amilopektin.....	7
2.3 Rumus struktur HPMC.....	8
2.4 Pelepasan obat secara difusi pada sistem reservoir.....	13
2.5 Pelepasan obat secara difusi pada sistem matriks.....	13
2.6 Rumus struktur natrium diklofenak	14
4.1 Bentuk mikroskopik granul pati singkong.....	46
4.2 Hasil proses drum drying	46
4.3 Bahan: a) Koproses PPS-HPMC 2:1, b) Koproses PPS-HPMC 3:1, c) Koproses PPS-HPMC 4:1 , d) HPMC , dan e) Pati	47
4.4 Mikrofotograf : a) koproses PPS-HPMC 2:1 b) koproses PPS-HPMC 3:1 c) koproses PPS-HPMC 4:1 d) HPMC e) PPS pada perbesaran 1000X.....	48
4.5 Formula mikrosfer: a) Formula A, b) Formula B, c) Formula C, d) Formula D e) Formula E.....	49
4.6 Mikrofotograf mikrosfer natrium diklofenak formula C dengan perbesaran : a) 500x, b)1500x, c)5000 x, d) 10.000x	50
4.7 Mikrofotograf mikrosfer natrium diklofenak formula D dengan perbesaran : a) 500x, b) 1500x, c)5000x, d) 10.000x	51
4.8 Mikrofotograf mikrosfer mengandung PPS dengan perbesaran : a) 1000x, b) 2000x, c) 5000x, d) 7000x.....	52
4.9 Distribusi ukuran partikel eksipien koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, 4:1, HPMC dan PPS dengan metode pengayakan	53
4.10 Nilai kadar air eksipien koproses 2:1, 3:1, 4:1, HPMC dan PPS.....	53
4.11 Nilai viskositas eksipien koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, 4:1, HPMC dan PPS pada konsentrasi 5%	54

4.12	Rheorogram viskositas: A) Koproses PPS-HPMC 2:1, B) 3:1, C) 4:1 dan E) PPS pada konsentrasi 5%	55
4.13	Kekuatan gel eksipien koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, 4:1, HPMC dan PPS menggunakan alat <i>texture analyzer</i>	56
4.14	Spektrum hasil pengamatan dengan Differential Scanning Calorimetri	57
4.15	Spektrum infra merah: a) PPS, b) HPMC, c) PPS-HPMC 4:1, PPS-HPMC 3:1, PPS-HPMC 2:1	58
4.16	Nilai perolehan kembali mikrosfer natrium diklofenak dari kelima formula	59
4.17	Persentase kadar air dalam mikrosfer dari kelima formula.....	59
4.18	Distribusi ukuran partikel mikrosfer natrium diklofenak	60
4.19	Kurva serapan larutan natrium diklofenak konsentrasi 10 ppm dalam medium dapar fosfat pH 7,2 pada λ 200 nm-400 nm	61
4.20	Kurva kalibrasi natrium diklofenak pada λ 275,8 nm dalam medium dapar fosfat pH 7,2.....	61
4.21	Persentase daya mengembang kelima formula mikrosfer natrium diklofenak dalam medium dapar fosfat pH 7,2 selama 2 jam.....	62
4.22	Persentase daya mengembang kelima formula mikrosfer natrium diklofenak dalam medium dapar fosfat pH 7,2 selama 8 jam.....	62
4.23	Efisiensi penjerapan kelima mikrosfer natrium diklofenak dalam medium dapar fosfat pH 7,2.....	63
4.24	Persentase natrium diklofenak terdisolusi dari mikrosfer yang mengandung eksipien koproses PPS-HPMC (Formula A-C), HPMC (Formula D), dan PPS (Formula E) dalam medium dapar fosfat pH 7,2.....	63
4.25	Alat-alat: A) <i>Spray dryer</i> , B) <i>Scanning Electron Microscopy</i> , C) Alat uji disolusi modifikasi, D) <i>Differential Scanning Calorimetry</i>	64

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Perbandingan eksipien koproses PPS-HPMC	16
3.2 Formula mikrosfer natrium diklofenak	20
4.1 Viskositas eksipien koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, dan 4:1, HPMC dan PPS pada konsentrasi 5%	65
4.2 Persentase distribusi ukuran partikel.....	66
4.3 Uji perolehan kembali eksipien koproses PPS-HPMC dan PPS	66
4.4 Data kekuatan gel eksipien koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, 4:1, HPMC dan PPS pada konsentrasi 10%.....	67
4.5 Data uji kadar air pada eksipien.....	67
4.6 Viskositas formula mikrosfer.....	68
4.7 Ringkasan evaluasi formula mikrosfer natrium diklofenak.....	69
4.8 Uji perolehan kembali mikrosfer natrium diklofenak.....	69
4.9 Data uji kadar air formula mikrosfer natrium diklofenak	70
4.10 Distribusi ukuran partikel formula mikrosfer	70
4.11 Hasil uji daya mengembang dari tiap formula mikrosfer pada medium dapar fosfat pH 7,2.....	71
4.12 Data serapan natrium diklofenak dalam medium dapar fosfat pH 7,2.....	72
4.13 Efisiensi penyerapan formula mikrosfer natrium diklofenak	73
4.14 Pelepasan kumulatif natrium diklofenak pada mikrosfer <i>in vitro</i> dalam medium dapar fosfat pH 7,2.....	74

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Brabender pati singkong	75
2. Distribusi ukuran partikel formula A	76
3. Distribusi ukuran partikel formula B	77
4. Distribusi ukuran partikel formula C	78
5. Distribusi ukuran partikel formula D	79
6. Distribusi ukuran partikel formula E	80
7. Data hasil uji daya mengembang kelima formula mikrosfer	81
8. Perhitungan pelepasan natrium diklofenak dari mikrosfer	83
9. Data serapan efisiensi penjerapan kelima formula mikrosfer	85
10. Data serapan hasil uji disolusi kelima formula mikrosfer.....	86
11. Sertifikat analisa HPMC	89
12. Sertifikat analisa natrium diklofenak	90

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Eksipien merupakan bahan tambahan yang digunakan sebagai pembawa zat aktif pada suatu formulasi sediaan. Pada awalnya eksipien hanya dilihat sebagai bahan atau komponen tidak aktif. Seiring berjalannya waktu, para pakar ilmu farmasetika mempelajari bahwa eksipien bukan merupakan komponen tidak aktif, karena eksipien mempunyai pengaruh yang penting pada suatu produksi dan kualitas, keamanan, dan efikasi zat aktif dalam sediaan (Katdare & Chaubal, 2006). Oleh karena itu semakin meningkatnya jumlah obat-obat baru dengan beragam sifat fisikokimia dan stabilitas, mendorong para formulator untuk mengembangkan eksipien baru dengan cara meningkatkan sifat fungsionalitas eksipien (Nachaevari & Bansal, 2004). Salah satu cara yang dapat digunakan untuk meningkatkan sifat fungsionalitas bahan yaitu dengan cara mengkombinasikan dua atau lebih eksipien menggunakan metode yang sesuai seperti *spray drying* dan *drum drying* yang disebut sebagai metode koproses. Hasil eksipien yang diproses menggunakan metode koproses disebut sebagai eksipien koproses. Proses tersebut merubah eksipien secara fisik, tetapi struktur kimia dari masing-masing eksipien tidak mengalami perubahan. Keuntungan yang didapatkan dari kombinasi tersebut yaitu dihasilkan suatu eksipien dengan sifat fungsional yang lebih baik, dengan memperbaiki kekurangan dari eksipien tersebut (Nachaevari & Bansal, 2004; Jogan & Gohel, 2005; Block, 2009).

Pemanfaatan eksipien berbasis karbohidrat sedang dikembangkan oleh para formulator di Indonesia. Salah satunya yaitu jenis pati singkong dimana ketersediaannya sangat melimpah dan pemanfaatannya sudah banyak digunakan dalam sediaan obat. Tetapi pati alami masih memiliki keterbatasan yaitu nilai kompresibilitas dan laju alir yang buruk serta sifat pati yang tidak mempunyai kemampuan untuk mengembang dalam air dingin menyebabkan pati tidak dapat digunakan sebagai eksipien dalam sediaan lepas lambat. Maka dengan modifikasi

fisika pati menjadi pati pragelatinisasi, diharapkan dapat menghasilkan suatu karakteristik yang lebih baik (Anwar, E., Khotimah, dan Yanuar, 2006). Pragelatinisasi pati singkong ini berasal dari modifikasi pati dengan cara memanaskan suspensi pati. Pada suhu tertentu, granula pati mulai mengembang dengan cepat dan menyerap air dalam jumlah yang cukup banyak sehingga menyebabkan strukturnya pecah dan membentuk gel (Wurzburg, 1989). Hasil penelitian sebelumnya memaparkan bahwa PPS dapat diaplikasikan sebagai matriks hidrofilik dalam mikrosfer (Yuhendi, 2009). Sedangkan pada tablet sediaan lepas lambat, penggunaan PPS sebagai matriks hidrofilik perlu dikombinasi dengan polimer lain yang mampu meningkatkan kemampuan membentuk gel sehingga berfungsi untuk menahan pelepasan obat (Jenny, 1999).

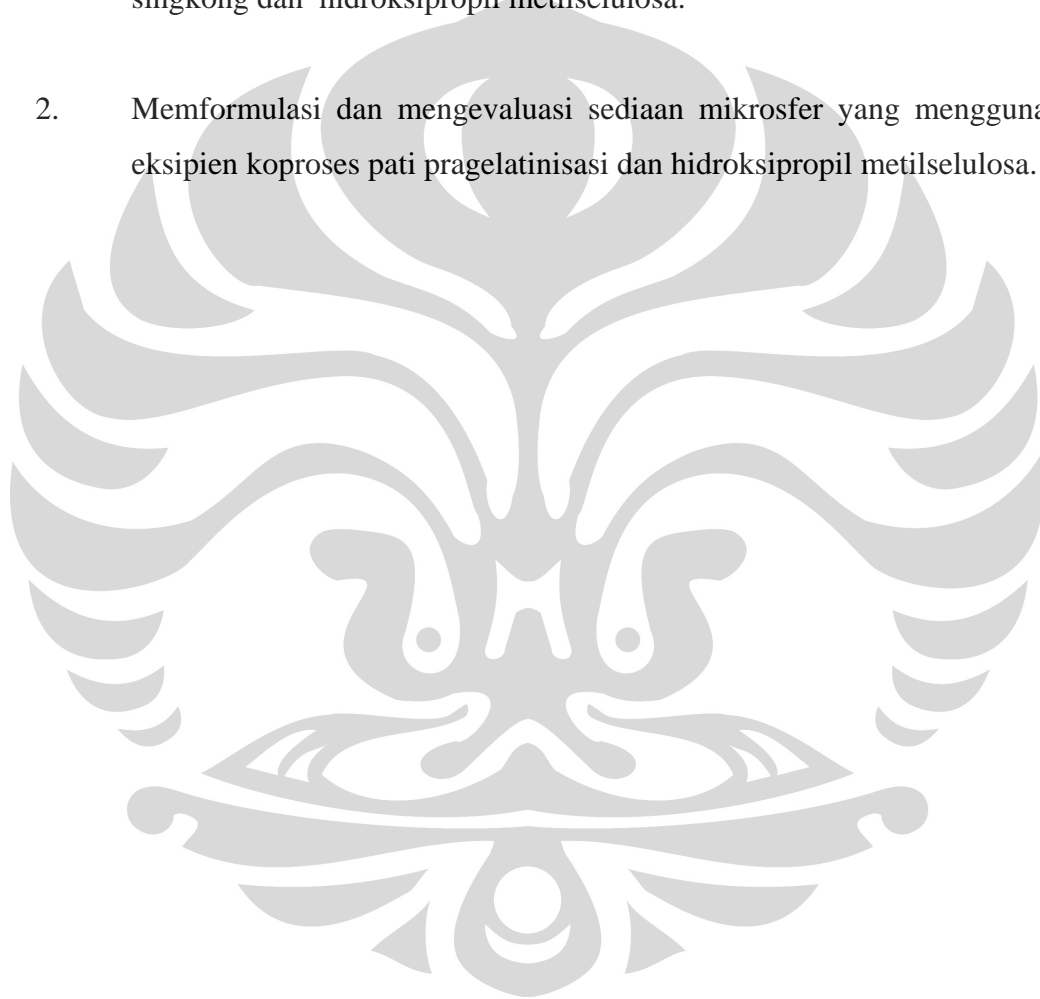
Selulosa merupakan polimer dimana pemanfaatannya sebagai excipien sudah banyak digunakan dalam industri farmasi. Salah satunya yaitu hidroksiopropil metilselulosa (HPMC) yang merupakan polimer semi sintetik turunan selulosa yang bersifat hidrofilik yang sudah terjamin aman dalam penggunaannya. HPMC merupakan polimer yang bersifat nonionik, sehingga dapat meminimalkan terjadinya interaksi pada kondisi asam, basa atau pada sistem elektrolit lainnya. Penggunaannya pada sediaan lepas terkendali sebagai matriks hidrofilik sudah banyak diteliti. HPMC yang kontak dengan air akan cepat membentuk lapisan gel, sehingga dapat memperlambat terjadinya pembasahan dan memperlambat disintegrasi bagian inti tablet dalam suatu matriks. Kekuatan gel pada HPMC bergantung kepada viskositas dan konsentrasi polimer yang digunakan, serta bergantung pula terhadap berat molekul dari polimer HPMC yang digunakan. Semakin tinggi berat molekul suatu polimer, maka semakin tinggi pula kekuatan gel yang terbentuk (Dow chemical company, 2000).

Pada penelitian kali ini akan dibentuk suatu excipien koproses dengan mengkombinasikan PPS dan HPMC dengan tiga perbandingan. Kombinasi tersebut diharapkan dapat meningkatkan sifat fungsionalitas PPS yang sebelumnya memiliki daya kekuatan gel yang rendah. Masing-masing dari excipien koproses tersebut dikarakterisasi, kemudian salah satu dari perbandingan HPMC dan PPS tersebut diaplikasikan sebagai matriks dalam mikrosfer. Untuk mengetahui karakterisasi mikrosfer yang dihasilkan, dilakukan evaluasi meliputi:

pemeriksaan bentuk dan morfologi, distribusi ukuran partikel, uji daya mengembang, uji kadar air, uji perolehan kembali, efisiensi penjerapan obat pada mikrosfer, serta uji disolusi secara *in vitro*.

1.2 Tujuan penelitian

1. Membuat dan mengkarakterisasi eksipien koproses prigelatinisasi pati singkong dan hidroksipropil metilselulosa.
2. Memformulasi dan mengevaluasi sediaan mikrosfer yang menggunakan eksipien koproses pati prigelatinisasi dan hidroksipropil metilselulosa.



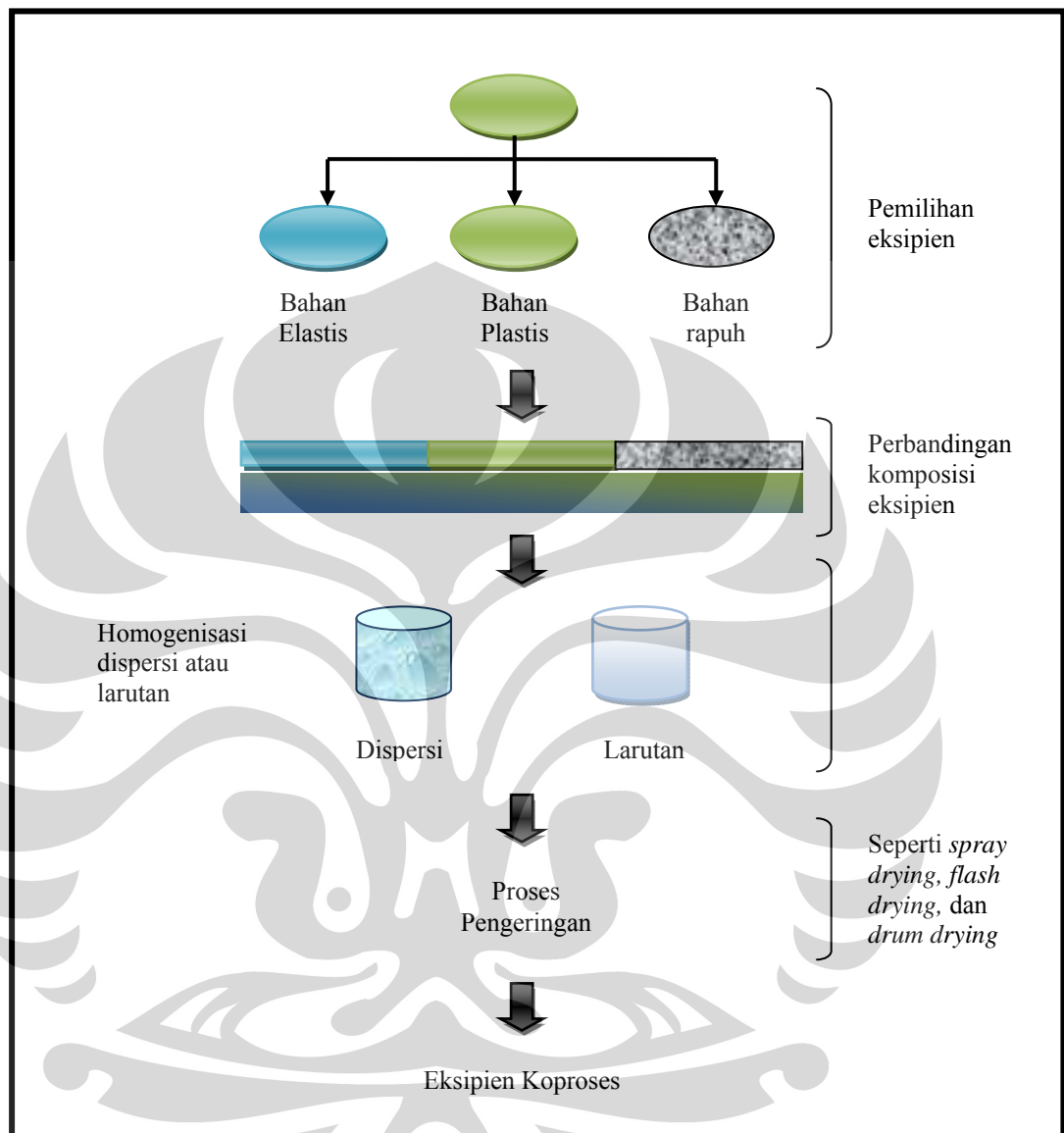
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Eksipien Koproses

Eksipien koproses dapat diartikan sebagai kombinasi dua atau lebih eksipien tunggal dengan menggunakan metode pengeringan yang sesuai, seperti *spray drying* atau *flash drying*. Teknik koproses pada eksipien dapat membentuk eksipien dengan sifat yang lebih unggul dibandingkan dengan kombinasi eksipien yang hanya melalui pencampuran fisik sederhana. Teknik koproses ini sangat menarik, karena produk atau eksipien dimodifikasi secara fisik tanpa merubah struktur kimia eksipien tersebut (Nachaegari & Bansal, 2004; Jogani & Gohel, 2005). Kombinasi dua atau lebih eksipien dengan menggunakan teknik koproses ini bertujuan untuk menghasilkan eksipien baru dengan sifat atau karakteristik yang diinginkan dan mempunyai nilai tambah secara fungsional dengan cara menutupi sifat bahan eksipien tunggal yang tidak diinginkan (Patel RP & Bhavsar, 2009).

Tahapan-tahapan yang terdapat dalam proses pembuatan eksipien koproses terdiri dari: (Nachaegari & Bansal, 2004)

1. Mengidentifikasi eksipien yang akan dimodifikasi secara koproses, yaitu dengan mempelajari karakteristik dan fungsi yang diinginkan
2. Menentukan jumlah atau macam eksipien yang akan dikombinasikan
3. Memperkirakan ukuran partikel yang dibutuhkan untuk koproses.
4. Memilih proses pengeringan yang sesuai, seperti *spray drying* atau *flash drying*
5. Mengoptimalkan proses



Gambar 2.1 Bagan yang menggambarkan tahapan pembuatan excipien koproses

[Nachægari, 2004”telah diolah kembali”]

Produk koproses excipien yang sudah dikembangkan serta diaplikasikan penggunaannya pada teknik pembentukan tablet cetak langsung yaitu sebagai berikut (Jogani & Gohel, 2005):

1. **Ludipress**

Ludipress terdiri dari 93,4% α laktosa monohidrat, 3,2% polivinil pirolidon (Kollidon 30) dan 3,4% krosopovidon (Kollidon CL). Ludipress berisi beberapa eksipien bersifat desintegran, tetapi tablet yang mengandung Ludipress laju disintegrasinya lebih lama dibandingkan dengan laju disintegrasi tablet yang mengandung α -laktosa monohidrat, tablettose dan beta laktosa anhidrat. Ludipress mempunyai daya ikat yang kuat dan kelarutannya tinggi. Ludipress mempunyai laju alir yang tinggi.

2. **Cellactose**

Cellactoses merupakan suatu produk hasil koproses yang tersusun dari 75% α -laktosa monohidrat dan selulosa 25%. Mempunyai sifat kompresibilitas yang baik, karena laktosa menutupi serat selulosa, maka kelembaban yang diserap menjadi lebih rendah. Kompresibilitas cellactose lebih baik jika dibandingkan dengan Ludipress, Fast Flo laktosa, Tablettose, Di-pac dan laktosa anhidrat.

3. **Pharmatose DCL 40**

Salah satu produk hasil koproses yang terdiri dari 95% beta laktosa dan 5% lactitol anhidrat. Mempunyai sifat laju alir yang baik. Pada kondisi kelembaban yang tinggi, daya penyerapan airnya sangat rendah.

4. **Prosolv**

Terdiri dari 98% MCC (mikrokristal selulosa) dan 2% silikon dioksida koloid.

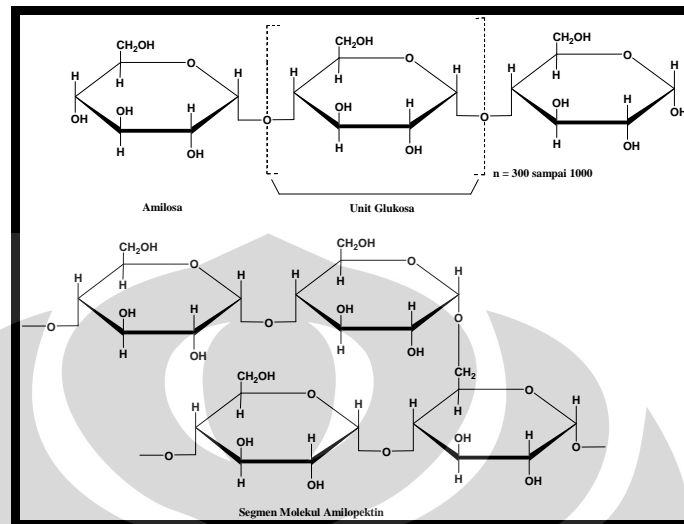
5. **Starlac**

Eksipien koproses yang terdiri dari kombinasi laktosa monohidrat dan pati jagung yang diproduksi dengan metode *spray drying*. Mempunyai laju alir serbuk yang baik.

2.2 **Pragelatinisasi Pati Singkong**

Pragelatinisasi pati singkong merupakan hasil modifikasi fisika pati yang disebut proses gelatinisasi. Proses gelatinisasi adalah suatu proses dimana suspensi pati dipanaskan pada suhu antara 55-65 $^{\circ}\text{C}$. Pada suhu ini granula pati mulai mengembang dengan cepat dan menyerap air dalam jumlah yang cukup

banyak, sehingga granul mengembang sangat kuat dan akhirnya pecah melepaskan amilosa dan amilopektin (Wurzburg, 1989).



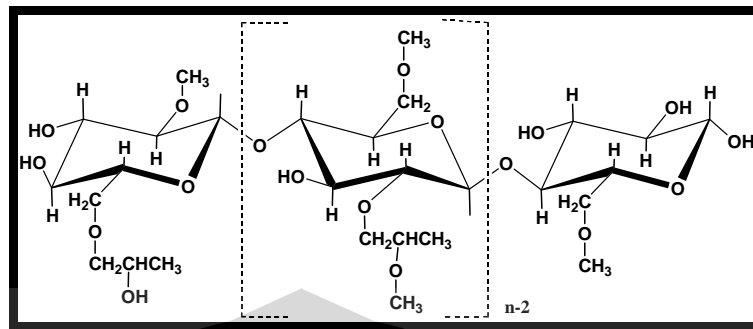
Gambar 2.3 Rumus struktur amilosa dan amilopektin

[Wade & Weller, 1994”telah diolah kembali”]

Suhu saat granul pati pecah disebut suhu gelatinasi (Wurzburg, 1989). Selama pati dipanaskan, viskositas dari pati tersebut meningkat dan secara fisik berubah dari suspensi putih menjadi pasta transparan. Proses pregelatinisasi tersebut diakhiri dengan proses pengeringan secara cepat. Pengeringan dapat menggunakan metode *spray drying* dan *drum drying* (Radley, 1976).

Pati prigelatinisasi dibagi menjadi dua bagian yaitu pati prigelatinisasi sempurna dan pati prigelatinisasi sebagian (parsial). Pati terprigelatinisasi sempurna sangat larut dalam air dingin. Proses pembuatannya diperoleh dengan memasak pati pada suhu 60-72⁰C lalu dengan cepat dikeringkan dengan cara penyemprotan (*spray drying*) atau pengeringan dengan drum (*drum drying*). Sedangkan pati prigelatinisasi sebagian terdapat fraksi yang larut dan tidak larut, yang umum digunakan pada formulasi sediaan tablet cepat hancur berfungsi sebagai bahan pengikat dan penghancur. Proses pembuatannya dilakukan dengan mengalirkan campuran air dan pati melalui drum panas sehingga massa mengering (Anwar, E., Khotimah, dan Yanuar, 2006).

2.3 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)



Gambar 2.2. Rumus struktur HPMC

[Dow chemical company, 2009"telah diolah kembali"]

Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) memiliki karakteristik tidak berbau, tidak berasa, berwarna putih atau putih kekuningan, berupa serbuk granul. Merupakan bahan yang stabil meskipun akan bersifat higroskopis setelah dikeringkan, maka dari itu serbuk harus disimpan pada wadah tertutup baik, pada suhu yang sejuk, dan tempat yang kering. Polimer ini larut dalam air dingin, membentuk larutan koloidal, praktis tidak larut dalam kloroform, etanol, dan diklormetan, dan campuran metanol dan diklormetan (Wade & Weller, 1994).

Dalam sediaan oral, hidroksipropil metilselulosa digunakan sebagai zat pengikat dalam tablet, penyalut dan sebagai matriks hidrofilik pada sediaan lepas terkendali yang merupakan sistem sederhana yang mempunyai toleransi terhadap variasi bahan-bahan campuran dan metode pembuatan karena HPMC merupakan suatu polimer nonionik (Wade & Weller, 1994).

HPMC dengan viskositas tinggi, biasanya digunakan untuk memperlambat pelepasan obat yang terdispersi dalam suatu matriks. HPMC merupakan polimer yang larut air, ketika terjadi kontak dengan air maka polimer tersebut dengan cepat terhidratasi membentuk lapisan gel. Pembentukan lapisan gel yang cepat sangat penting untuk mencegah pembasahan bagian inti dan mencegah terjadinya disintegrasi pada inti tablet. Gel lapisan pelindung terbentuk, sehingga dapat mengontrol penetrasi air ke dalam tablet. (Dow chemical company, 2000; Wade & Weller, 1994).

2.4 Mikrosfer

Mikrosfer dapat diartikan sebagai suatu partikel padat, berbentuk kurang lebih seperti bola (sferis), mempunyai variasi ukuran dari 1-1000 μm , dimana zat aktif terdipersi di dalam matriks non-aktif. Mikrosfer-mikrosfer tersebut terbuat dari polimer, wax, atau bahan-bahan pelindung, seperti polimer sintesis *biodegradable* dan produk alami yang telah dimodifikasi seperti pati, gom, protein, lipid, dan wax. Polimer alam terdiri dari albumin dan gelatin; polimer sintesis terdiri dari asam polilaktat dan asam poliglikolat. Mekanisme pelepasan zat aktif dari mikrosfer dimediasi oleh degradasi dari matriks tersebut (Warbick, 1994; English, Wenbin, & Zhong, 1999).

Mikrosfer sering didefinisikan sama dengan mikrokapsul. Tetapi sebenarnya terdapat perbedaan diantara keduanya yaitu dapat dilihat pada bentuk dan cara pelepasan zat aktif. Pada mikrokapsul, senyawa obat terperangkap didalam dan dikelilingi oleh dinding penyalut dengan mekanisme pelepasan yaitu difusi zat aktif melalui polimer penyalut. Sedangkan pada mikromatriks atau mikrosfer mempunyai bentuk sferis dengan zat aktif terdispersi pada bahan matriks. Mekanisme pelepasan pada mikrosfer yaitu dengan diperantarai oleh degradasi yang terjadi pada matriks (Mathiowitz, 1999).

Aplikasi teknologi mikrosfer pada industri farmasetik mempunyai beberapa macam keuntungan: (Warbick, 1994)

1. Menutupi rasa dan bau yang tidak enak
2. Merubah sediaan bentuk minyak atau bentuk cairan lainnya ke dalam bentuk padat sehingga mudah dalam penanganan
3. Melindungi bahan aktif obat dari pengaruh lingkungan (kelembaban, cahaya, panas, dan/atau oksidasi)
4. Memperlambat penguapan
5. Meningkatkan laju alir serbuk
6. Digunakan untuk sediaan lepas lambat, lepas kendali dan pengobatan yang sudah ditargetkan.

Pada prinsipnya, bahan-bahan yang digunakan pada mikroenkapsulasi terdiri dari tiga jenis, yaitu : (Benita, 1996)

1. Bahan inti

Bahan inti dapat berupa padatan dan cairan. Komposisi bahan inti dapat bervariasi, misalnya inti cairan dapat meliputi bahan terdispersi dan/atau bahan terlarut. Inti zat padat dapat berupa zat tunggal maupun campuran.

2. Bahan penyalut

Bahan penyalut yang digunakan untuk mikroenkapsulasi harus memberikan suatu lapisan tipis yang kohesif dengan bahan inti, dapat bercampur secara kimia dan tidak bereaksi dengan bahan inti, memberikan sifat penyalutan yang diinginkan seperti kekuatan, fleksibilitas, impermeabilitas, sifat-sifat optik dan stabilitas.

3. Pelarut

Pemilihan pelarut bergantung kepada sifat pemilihan bahan inti dan bahan penyalut. Pelarut dapat berupa pelarut tunggal dan pelarut campuran.

Metode pembuatan mikrosfer terdiri atas beberapa macam, diantaranya adalah sebagai berikut : (Warbick, 1994; English, Wenbin, & Zhong, 1999)

1) Metode semprot kering

Prinsip dari metode ini adalah melalui proses penyemprotan untuk atomisasi larutan yang mengandung zat aktif dalam ruang pengering dan kead udara melewati udara panas. Proses semprot kering terdiri dari empat tahap berbeda yaitu penyemprotan larutan, kontak larutan yang disemprot dengan udara panas, pengeringan dan pemisahan produk yang telah kering dari udara.

Metode ini dapat diaplikasikan dalam pembuatan mikrosfer untuk menghasilkan sediaan dengan ukuran yang kecil yaitu $< 10\mu\text{m}$. Ukuran dari mikrosfer dapat di kontrol yaitu dengan memvariasikan dan mengendalikan kecepatan dari penyemprotan, kecepatan masuknya larutan obat-polimer, ukuran pipa semprot dan suhu pada tempat pengeringan dan pengumpul. Kualitas dari

semprot kering dapat ditingkatkan dengan penambahan *plasticizers* yang mendorong terjadinya pembentukan film dan koalesensi polimer, sehingga meningkatkan permukaan mikrosfer yang halus dan sferis.

2) Mikrosfer hidrogel

Mikrosfer yang dibuat dari polimer berjenis gel seperti alginat dibuat dengan melarutkan polimer di dalam larutan cair, mensuspensikan zat aktif di dalam campuran dan memberikan tekanan melalui alat sehingga menghasilkan tetesan mikro yang jatuh kedalam *hardening bath* yang diaduk secara perlahan. *Hardening bath* biasanya mengandung larutan kalsium klorida, ion kalsium divalen akan menyambung silang dengan polimer membentuk mikrosfer tergelatinasi. Permukaan dari mikrosfer ini dapat secara lebih lanjut dimodifikasi melalui penyalutan dengan polimer polikationik.

3) Penguapan pelarut

Metode ini merupakan metode pembuatan mikrosfer yang pertama. Polimer dan obat harus dapat larut dalam pelarut organik. Larutan yang mengandung polimer dan obat terdispersi dalam fase cair untuk membentuk suatu tetesan. Pengadukan yang terus menerus dan peningkatan suhu akan menjadikan pelarut organik menguap dan meninggalkan partikel padat dari suatu polimer-obat yang tersuspensi di dalam medium cair. Partikel-partikel ini akhirnya disaring dari bentuk suspensinya.

4) Metode penghilangan pelarut

Metode ini adalah metode mikroenkapsulasi tanpa air, yang cocok untuk polimer yang labil dengan adanya air seperti polianhidrat. Dalam metode ini, bahan obat didispersikan atau dilarutkan ke dalam larutan dari polimer terpilih di dalam suatu pelarut organik yang mudah menguap seperti metilen klorida. Campuran ini kemudian disuspensikan dalam minyak silikon yang mengandung span 85 dan metilen klorida. Setelah menambahkan larutan polimer ke dalam minyak silikon, petroleum eter ditambahkan dan diaduk hingga bahan terlarut

terekstraksi ke dalam larutan minyak. Mikrosfer yang diperoleh kemudian dapat dikeringkan dengan menggunakan vakum.

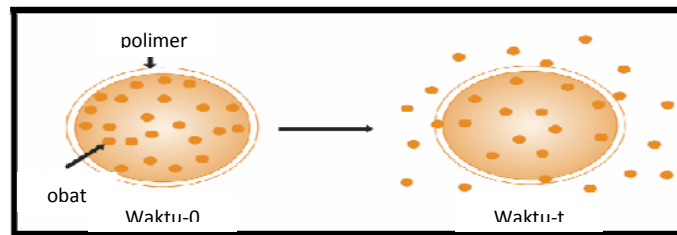
5) Sambung silang dengan kimia dan pemanasan

Mikrosfer yang berasal dari polimer alami dibuat dengan proses sambung silang. Polimer polimer yang digunakan adalah gelatin, albumin, pati dan dekstran. Suatu emulsi air dalam minyak dibuat dari fase air berupa larutan polimer yang mengandung obat dan fase minyak dengan minyak tumbuhan atau campuran minyak dalam pelarut organik yang cocok yang mengandung emulgator yang larut air. Setelah emulsi air dalam minyak terbentuk, polimer yang larut air dipadatkan dengan proses sambung silang. Proses ini meliputi perlakuan panas atau penambahan agen penyambung silang seperti glutaraldehid untuk membentuk sambung silang kimia yang stabil.

2.5 Mekanisme Pelepasan Obat pada Mikrosfer

Pelepasan obat dari mikrosfer menentukan aksi terapeutik obat tersebut. Pelepasan obat diatur oleh struktur molekuler obat dan polimer, tahanan polimer terhadap degradasi, luas permukaan dan porositas mikrosfer. (Warbick, 1994). Sistem pelepasan polimerik dapat diklasifikasikan menjadi sistem reservoir dan matriks.

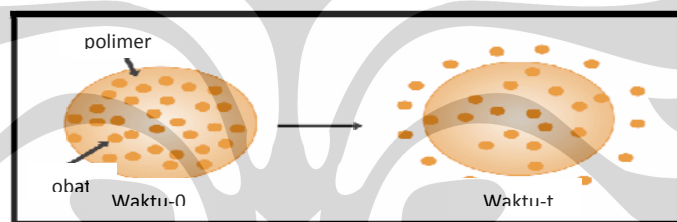
Pada sistem reservoir, obat yang terdapat dalam inti dikelilingi oleh polimer yang dibentuk sebagai *diffusion barrier*. Pelepasan obat terjadi melalui disolusi ke dalam polimer dan kemudian difusi melalui dinding polimer. Membran polimer yang digunakan menentukan kecepatan pelepasan obat dari sistem (Deasy 1984).



Gambar 2.3. Pelepasan obat secara difusi pada sistem reservoir

[Sigma-Aldrich, 2010 “telah diolah kembali”]

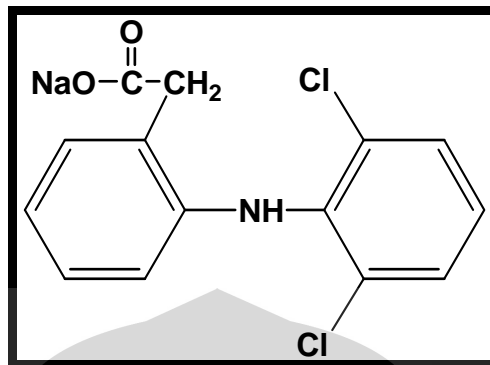
Pada sistem matriks, obat terdistribusi homogen dalam suatu matriks polimer. Kemudian pelepasan zat aktif dapat terjadi melalui difusi, mengembang, dan/atau erosi. Kecepatan pelepasan obat bergantung pada polimer matriks yang digunakan dan dipengaruhi oleh koefisien partisi dan koefisien difusi dari obat yang dilepaskan.



Gambar 2.4. Pelepasan obat secara difusi dari sistem matriks

[Sigma-Aldrich, 2010 “telah diolah kembali”]

2.6 Natrium diklofenak



Gambar 2.5. Rumus struktur natrium diklofenak

[Sweetman, 2007”telah diolah kembali”]

Natrium diklofenak secara organoleptis memiliki warna putih hingga agak kuning, sedikit higroskopis, bentuk serbuk kristal. Agak larut dalam air, larut dalam alkohol, sedikit larut dalam aseton, sangat larut dalam metil alkohol (Sweetman, 2007).

Natrium diklofenak termasuk dalam golongan obat AINS yang bersifat anti-inflamasi, analgesik dan antipiretik. AINS merupakan obat yang lebih toksik jika dibandingkan dengan antipiretik lainnya, maka dari itu hanya digunakan untuk penderita artritis rheumatoid, osteoarthritis, spondilitis ankilosa dan penyakit pirai. AINS merupakan obat yang dapat menyebabkan iritasi pada lambung (Ganiswarna, 1995).

Waktu paruh yang dimiliki oleh Na diklofenak yaitu berkisar 1-3 jam. Tetapi pada saat pendistribusian terjadi akumulasi di cairan sinovia, sehingga efek terapi di sendi jauh lebih panjang dari waktu paruh obat tersebut. Obat ini terikat 99% pada protein plasma.

Dosis natrium diklofenak secara oral berkisar 75-150 mg sehari dalam dosis terbagi. Sediaan dengan pelepasan modifikasi tersedia untuk sediaan oral. (Sweetman, 2007).

BAB 3 METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Formulasi Tablet Departemen Farmasi FMIPA UI. Waktu pelaksanaannya adalah dari bulan Oktober 2009 hingga April 2010.

3.1 Bahan

Pati singkong (PT Sungai Budi Lampung), Na Diklofenak (Taiwan), Hidroksipropil metilselulosa (Dow chemical, Jepang), aquadest, etanol 96%, kalium dihidrogenfosfat proanalisis (Merck, Jerman), kalium hidroksida proanalisis (Merck, Jerman).

3.2 Alat

Mini spray dryer B-290 (Buchi, Switzerland), *Double drum dryer* (R. Simon Dryers, Inggris), *moisture analyzer* AMB 50 (Adam, Amerika), neraca analitik (Mettler Toledo, Jepang), pH meter (Jenway, Jerman), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1800, Jepang), *Scanning Electron Microscopy* (Jeol JSM-5310 LV dan Jeol JSM-6510 LA), *viscometer Brookfield* (Brookfield Synchroelectric, USA), *particle size analyzer* LS_100 (Beckman coulter, USA), *texture analyzer* (Rheoner 3305, Jerman), *homogenizer* EH2012 (CKL Machinery, Malaysia), *Differensity Scanning Calorimetry* 6 (Perkin Elmer, USA), *Centrifuge* (Kubota 5100, Jepang), *Hot plate Magnetic stirrer* C-MAG (IKA, Jerman), *fourrier transformation infra red* Tipe 8400S (Shimadzu, Jepang),

3.3 Cara kerja

3.3.1 Pembuatan prigelatinisasi pati singkong (PPS) (Panjaitan, 2007)

Perbandingan antara pati dan air yaitu 1:5 (pati sebanyak 100 gr : air 500 ml). Air sebanyak 500 ml dibagi menjadi dua bagian yang ditempatkan masing-masing pada dua wadah yang berbeda. Pada wadah pertama air sebanyak 250 ml dipanaskan pada suhu 80⁰C, lalu pada wadah kedua, sisa air ditambahkan pada sejumlah pati diaduk homogen sampai terbentuk suspensi pati. Kemudian setelah suspensi pati terbentuk, suspensi tersebut dimasukkan ke dalam wadah pertama, sambil terus dipanaskan, lalu suspensi pati diaduk homogen hingga terbentuk massa jernih atau transparan.

3.3.2 Pembuatan koproses eksipien PPS-HPMC

HPMC yang sesuai pada Tabel 3.1 didispersikan dalam air sebanyak 20 kali massa serbuk HPMC, kemudian aduk hingga homogen. Setelah diaduk, maka diamkan larutan tersebut hingga massa mengembang. Setelah massa mengembang kemudian diaduk kembali hingga homogen.

Massa HPMC yang telah mengembang dan homogen kemudian dicampurkan dengan PPS . Adapun perbandingan antara PPS dan HPMC dapat dilihat pada tabel di bawah ini:

Tabel 3.1 Perbandingan Massa PPS dan HPMC

Bahan Eksipien	I	II	III
PPS : HPMC	2 : 1	3 : 1	4 : 1
Pati singkong (g)	180	270	360
HPMC (g)	90	90	90

Pencampuran kedua massa tersebut diaduk menggunakan *homogenizer*. Kemudian dilakukan pengeringan dengan menggunakan alat *drum dryer* yang

memberikan hasil akhir dalam bentuk lempengan atau serpihan. Selanjutnya koproses eksipien dihaluskan sampai terbentuk massa serbuk.

3.3.3 Karakterisasi eksipien koproses

3.3.3.1 Karakterisasi fisik

A. Penampilan fisik

Serbuk eksipien dilakukan uji terhadap penampilan fisik, meliputi warna, dan sifat fisik lainnya.

B. Morfologi partikel (Patel SS & Patel NM, 2009)

Serbuk dilekatkan pada suatu baja, kemudian disalut dengan emas. Sampel kemudian diamati morfologinya dengan menggunakan alat *Scanning Electron Microscopy* (SEM).

C. Distribusi ukuran partikel (Martin, Swarbick, & Cammarata, 1993)

Ukuran partikel serbuk eksipien dapat diamati menggunakan metode mikromiretik. Sebanyak 20 gram serbuk eksipien dimasukkan kedalam pengayak dengan nomor 230, 120, 80, 60, dan 45 mesh yang telah disusun berurutan mulai dari bawah keatas. Pengayakan diatur pada kecepatan 20 dan 30 rpm selama 10 menit. Serbuk yang tertinggal pada masing-masing ayakan dan panci penampung ditimbang dan dihitung masing-masing persentase beratnya.

$$\% \text{ Berat serbuk} = \frac{(W_p + W_s) - W_p}{W_o} \times 100\% \quad (3.1)$$

Keterangan:

W_p = Berat pengayak

W_s = Berat serbuk

W_o = Berat serbuk sampel

D. Uji kadar air

Pemeriksaan kadar air menggunakan alat *moisture balance* yang dipanaskan terlebih dahulu selama 10 menit. Sejumlah 2 gram serbuk diletakkan di atas wadah aluminium secara merata dan temperatur diatur pada suhu 105°C, lalu alat dioperasikan. Nilai yang terbaca pada alat kemudian dicatat.

E. Analisis termal DSC (*Differential Scanning Calorimetry*)

Pada karakterisasi eksipien, DSC digunakan untuk mengetahui sifat termal dari suatu bahan. Tiap-tiap polimer memiliki karakterisasi suhu peleburan yang berbeda-beda satu dengan lainnya. Suhu yang digunakan pada DSC yaitu 30°C sampai 330 °C dengan laju pemanasan 10°C/menit (Patel SS & Patel NM, 2009; Depkes RI, 1995).

3.3.3.2 Karakterisasi fungsional

A. Viskositas eksipien koproses (Anwar, E., Khotimah, & Yanuar, 2006)

Serbuk didispersikan dalam air dengan konsentrasi 5% hingga membentuk cairan hidrokoloid. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan alat *viscometer Brookfield*. Sediaan suspensi dimasukkan ke dalam gelas piala 250 ml kemudian spindel dari viskometer dicelupkan kedalamnya hingga garis tanda yang ada pada spindel lalu alat dioperasikan sehingga spindel berputar. Spindel yang digunakan yaitu spindel 3 dan 4. Spindel-spindel tersebut diatur kecepatannya dimulai dari 2 rpm, 5, 10, dan 20 rpm lalu kembali 20, 10, 5 dan 2 rpm. Hasil pembacaan skala dicatat untuk menghitung viskositas dan membuat kurva sifat aliran.

B. Kekuatan gel (Anwar, E., Khotimah, & Yanuar, 2006)

Serbuk didispersikan dalam air dengan konsentrasi 10% b/v, kemudian kekuatan gel diukur dengan alat *texture analyzer*.

$$\text{Kekuatan gel (g/cm}^2\text{)} = \frac{T(\text{cm}) \times (96 \text{ g}/5,025 \text{ cm})}{0,1922 \text{ cm}^2} \quad (3.2)$$

Keterangan :

T = Tinggi kurva (cm)

3.3.3.3 Karakterisasi kimia

A. Analisis gugus fungsi dengan *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR) (Patel SS & Patel NM, 2009)

FTIR digunakan untuk mengidentifikasi gugus-gugus fungsional yang dimiliki oleh eksipien. Eksipien yang akan diidentifikasi sebelumnya ditambahkan serbuk KBr, kemudian digerus sampai homogen. Pemeriksaan dilakukan pada panjang gelombang 450 sampai 4000 cm^{-1} . Hasil identifikasi analisis dapat dibandingkan dengan standar.

3.3.4 Pembuatan mikrosfer (Surini, Anggriani, & Anwar, E., 2009)

Mikrosfer dibuat menggunakan metode semprot kering. Polimer-polimer seperti yang tertera pada Tabel 3.2 didispersikan ke dalam aquadest dan diaduk sampai homogen. Selanjutnya, zat aktif didispersikan ke dalamnya dan campuran dispersi tersebut dialirkan ke dalam alat *spray dryer* dengan suhu masuk 185°C dan suhu keluar 85°C pada kecepatan pompa 40 ml/ menit dan tekanan penyemprotan sebesar 4 bar. Mikrosfer yang dihasilkan lalu dikumpulkan dalam tempat pengumpul.

Tabel 3.2 Formula Mikrosfer

Bahan	Formula				
	A	B	C	D	E
Na Diklofenak (g)	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Koproses PPS-HPMC 2:1 (g)	2,5	3,0	4,5	-	-
HPMC (g)	-	-	-	1,5	-
PPS (g)	-	-	-	-	5,0
Aquadest (ml)	100	100	100	100	100

3.3.5 Pengukuran viskositas formula mikrosfer

Viskositas diukur pada kelima formula mikrosfer. Masing-masing bahan pada setiap formula yang tertera pada Tabel 3.2 didispersikan ke dalam 250 ml aquadest. Pada formula A, B, dan C secara berturut turut koproses yang didispersikan dalam aquadest sebanyak 6,25 g; 7,5 g; dan 11,25 g dengan zat aktif natrium diklofenak pada masing-masing formula 0,625 mg. Sedangkan pada formula D dan E masing-masing bahan yang dimasukkan ke dalam 250 ml aquadest sebanyak 3,75 g dan 12,5 g. Selanjutnya bahan yang telah didispersikan dalam aquadest diaduk merata hingga homogen menggunakan alat *homogenizer*. Dispersi dari setiap formula tersebut diukur viskositasnya menggunakan alat *viscometer Brookfield*. Spindel yang digunakan yaitu spindel 1 (Formula A), spindel 2 (formula B, D dan E) dan 3 (formula C). Spindel kemudian dimasukkan ke dalam gelas piala hingga garis tanda. Setelah itu, alat dinyalakan dan diputar pada kecepatan 2, 5, 10 dan 20 rpm. Hasil pembacaan skala dicatat dan digunakan untuk mengukur viskositas.

3.3.6 Evaluasi dan karakterisasi mikrosfer natrium diklofenak

3.3.6.1 Pemeriksaan morfologi mikrosfer (Gowda, Darshan, Shivakumar, Siddaramaiah, & Ravi, 2007; Surini, Anggriani, & E.Anwar, 2009)

Sampel diperiksa dan dilihat morfologinya melalui alat *Scanning Electron Microscopy* (SEM) pada intensitas 12 kv dengan perbesaran 500, 1500, 5000, dan 10.000 kali.

3.3.6.2 Uji perolehan kembali (Surini, Anggriani, & Anwar, E., 2009)

Uji perolehan kembali diperoleh dengan membandingkan bobot total mikrosfer yang diperoleh terhadap bobot bahan pembentuk mikrosfer yang digunakan dan kemudian dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$W_p = \frac{W_m}{W_t} \times 100\% \quad (3.3)$$

Keterangan :

W_p = % uji perolehan kembali

W_m = bobot mikrosfer yang diperoleh

W_t = bobot bahan pembentuk mikrosfer

3.3.6.3 Pemeriksaan kadar air mikrosfer

Alat *moisture balance* dipanaskan terlebih dahulu selama 10 menit. Sejumlah 2 gram mikrosfer diletakkan di atas wadah aluminium secara merata dan temperatur diatur pada suhu 105°C, lalu alat dioperasikan. Nilai yang terbaca pada alat kemudian dicatat.

3.3.6.4 Distribusi ukuran partikel (Harikarnpakdee, Lipipun, Sutanthavibul, & Ritthidej, 2005; Surini, Anggriani, & Anwar, E., 2009)

Mikrosfer yang sudah disiapkan, didispersikan ke dalam alkohol 96% dan diukur dengan menggunakan *particle size analyzer* untuk menentukan distribusi ukuran partikel. Selanjutnya *particle size analyzer* dioperasikan. Pada evaluasi ini dapat diketahui diameter partikel serta distribusi ukuran partikelnya.

3.3.6.5 Uji daya mengembang (Xu, Zhan, Fan, Wang, & Zheng, 2007)

Mikrosfer ditimbang sebanyak 100 mg, kemudian dimasukkan ke dalam tabung *sentrifuge* 15 mL lalu ditimbang. Pada tabung tersebut ditambahkan 10 mL medium larutan fosfat pH 7,2. Tabung disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 3000 rpm dan mikrosfer dibiarkan mengembang selama 2 jam dan 8 jam. Larutan fosfat pH 7,2 kemudian dikeluarkan, tabung yang hanya berisi mikrosfer yang telah mengembang selama 2 jam dan 8 jam ditimbang. Persentase daya mengembang dihitung berdasarkan rumus di bawah ini:

$$\% \text{ daya mengembang} = \frac{W_b - W_a}{W_o} \times 100\% \quad (3.4)$$

Keterangan :

W_b = bobot tabung dan mikrosfer setelah mengembang (g)

W_a = bobot tabung dan mikrosfer sebelum mengembang (g)

W_o = bobot awal mikrosfer (g)

3.3.6.6 Penentuan panjang gelombang maksimum natrium diklofenak

- Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,2

Larutan fosfat pH 7,2 dibuat dengan mencampur 50,0 ml kalium dihidrogenfosfat 0,2 M dengan 34,7 ml kalium hidroksida 0,2 N dan diencerkan dengan air bebas karbondioksida hingga 200,0 ml, kemudian diaduk dan diatur pH-nya hingga 7,2.

- Penentuan panjang gelombang maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum natrium diklofenak baku dilakukan dalam medium larutan dapar fosfat pH 7,2. Larutan natrium diklofenak dibuat dengan konsentrasi 10 ppm. Serapan larutan zat aktif 10 ppm dalam medium diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada gelombang 200-400 nm.

3.3.6.7 Pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak

Kurva kalibrasi dibuat dalam larutan medium dapar fosfat pH 7,2 pada berbagai konsentrasi yaitu 8, 10, 14, 16, 20, 22, dan 26 ppm. Kemudian larutan tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum.

3.3.6.8 Penentuan efisiensi penjerapan natrium diklofenak dalam mikrosfer (Sopimath, Kulkarni, & Aminabhavi, 2000)

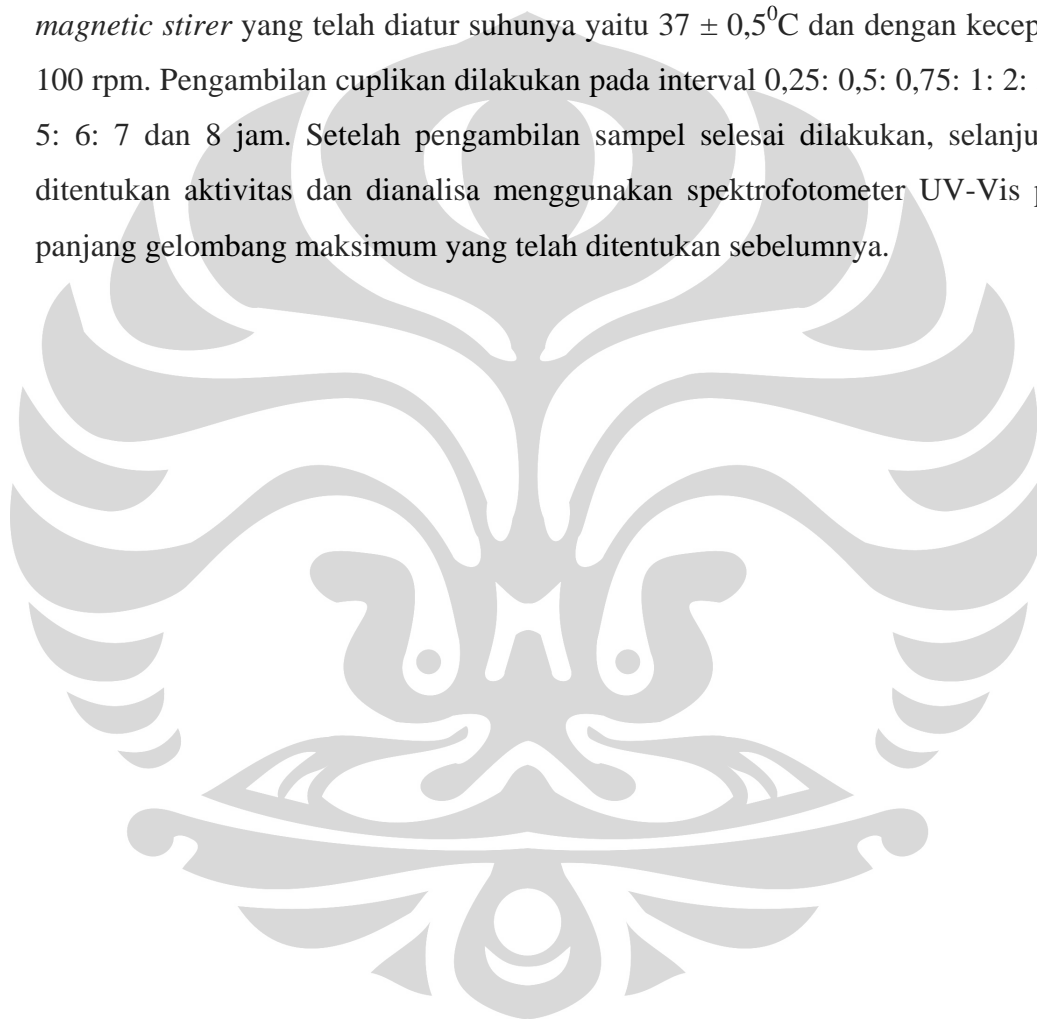
Sejumlah mikrosfer yang setara dengan 2 mg zat aktif (misal pada formula A, mikrosfer yang ditimbang yaitu 22,0 mg) digerus dan dilarutkan dalam aquadest pada labu takar, kemudian distirer hingga larut. Ketika melarutkan zat aktif, sisa mikrosfer yang tidak larut dipisahkan dengan penyaringan. Filtrat yang diperoleh diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari kurva serapan zat aktif dalam aquadest.

Serapan yang diperoleh kemudian digunakan untuk menghitung jumlah zat aktif dalam mikrosfer menggunakan persamaan regresi linier yang diperoleh dari kurva kalibrasi. Efisiensi penjerapan dihitung dengan membandingkan zat aktif yang terjerap dalam mikrosfer dengan jumlah teoritis zat aktif, dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{Efisiensi penjerapan} = \frac{\text{Jumlah zat aktif terjerap dalam mikrosfer}}{\text{Jumlah teoritis zat aktif dalam mikrosfer}} \quad (3.5)$$

3.3.6.9 Uji disolusi secara *in vitro*

Sejumlah mikrosfer yang setara dengan 5 mg zat aktif ditimbang (misal pada formula A mikrosfer yang ditimbang sebanyak 55 mg). Mikrosfer kemudian dimasukkan ke dalam kantung yang terbuat dari kertas saring. Kertas saring tersebut digantungkan dalam *beaker glass* 250 ml dengan menggunakan kenur. Disolusi dilakukan dalam medium dapar fosfat pH 7,2 dengan menggunakan *magnetic stirer* yang telah diatur suhunya yaitu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan dengan kecepatan 100 rpm. Pengambilan cuplikan dilakukan pada interval 0,25: 0,5: 0,75: 1: 2: 3: 4: 5: 6: 7 dan 8 jam. Setelah pengambilan sampel selesai dilakukan, selanjutnya ditentukan aktivitas dan dianalisa menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan sebelumnya.



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pembuatan prigelatinisasi pati singkong (PPS)

Prigelatinisasi pati singkong (PPS) dibuat dengan cara memanaskan suspensi pati hingga terbentuk massa gel yang transparan. Setelah itu, massa gel PPS tersebut di proses lebih lanjut dengan memasukkan massa gel ke dalam *drum dryer*. Sehingga hasil akhir yang didapatkan yaitu berupa lempengan putih pipih yang kering dan dapat dilihat pada Gambar 4.2 .

Pembuatan prigelatinisasi pati singkong dilakukan pada suhu 80⁰C, karena pada suhu tersebut granula pati akan terpecah dan mengandung air yang terdispersi ke dalamnya. Molekul-molekul dengan rantai lebih panjang mulai terlepas ikatannya dan campuran pati air menjadi lebih viskus (kental), menjadi lengket dan membentuk sol. Setelah terbentuk massa gel yang transparan, kemudian dialirkan pada alat *drum dryer*. Hasil akhir yang didapatkan yaitu pati prigelatinisasi akan berbentuk seperti lempengan atau serpihan tipis berwarna putih. Adapun nilai perolehan kembali yang didapatkan pada pembuatan PPS dengan menggunakan *drum dryer* yaitu 50%. Hal tersebut dikarenakan, pati singkong dalam keadaan terpregelatinasi menjadi lengket, sehingga tidak 100 % massa gel PPS dapat dialirkan ke dalam alat *drum dryer*, sebagian ada yang tertinggal dalam wadah. Selain itu juga pada saat pengolahan dengan *drum dryer* massa gel yang dimasukkan sebagian menempel pada bagian pinggir alat, sehingga massa gel tidak terproses pada alat dan tidak menjadi kering.

4.2 Pembuatan eksipien koproses PPS-HPMC

Eksipien koproses dari ketiga perbandingan menghasilkan nilai perolehan kembali yang bervariasi. Koproses PPS-HPMC 2:1 mempunyai nilai perolehan kembali sebesar 69,17 %, koproses PPS-HPMC 3:1 dan 4:1 masing-masing mempunyai nilai perolehan kembali sebesar 66,67% dan 64%. Data tersebut dapat dilihat pada Tabel 4.3.

Pembuatan eksipien koproses PPS-HPMC dibuat dengan tiga macam perbandingan. Pada tiap-tiap perbandingan memiliki nilai perolehan kembali yang berbeda-beda pula. Pada koproses PPS-HPMC 2:1 memiliki nilai perolehan kembali sebesar 69,17 %. Sedangkan pada koproses PPS-HPMC 3:1 dan 4:1 masing-masing mempunyai nilai perolehan kembali sebesar 66,67% dan 64%. Berdasarkan perolehan tersebut dapat disimpulkan bahwa peningkatan kandungan PPS yang terdapat pada perbandingan koproses PPS-HPMC memberikan penurunan nilai perolehan kembali yang diakibatkan massa gel PPS yang lebih kental dan lengket, sehingga kemungkinan bahan tertinggal pada wadah dan menempel pada pinggiran alat *drum dyer* lebih besar.

4.3 Karakterisasi eksipien

4.3.1 Karakterisasi fisik

4.3.1.1 Penampilan fisik

Bentuk eksipien koproses setelah melalui tahap drum drying yaitu berupa serpihan atau lempengan tipis, maka dari itu diperlukan pengolahan lebih lanjut untuk menghasilkan serbuk halus yang diinginkan. Serbuk yang dihasilkan dari ketiga perbandingan eksipien koproses PPS-HPMC, PPS dan HPMC memiliki perbedaan warna. Urutan serbuk eksipien dari yang berwarna putih hingga putih gading adalah PPS, koproses PPS-HPMC 4:1, koproses PPS-HPMC 3:1, koproses PPS-HPMC 2:1 dan HPMC. Serbuk-serbuk eksipien tersebut dapat dilihat pada Gambar 4.3.

Eksipien koproses PPS-HPMC 4:1 menghasilkan warna serbuk yang lebih putih jika dibandingkan dengan eksipien koproses PPS-HPMC 2:1. Hal ini dikarenakan pada eksipien koproses PPS-HPMC 4:1, komposisi PPS lebih banyak jumlahnya jika dibandingkan dengan jumlah PPS pada eksipien koproses PPS-HPMC 2:1.

4.3.1.2 Morfologi partikel

Morfologi partikel eksipien dapat dilihat dengan menggunakan alat *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Berdasarkan pengamatan terlihat bahwa PPS memiliki bentuk seperti lempengan pipih dengan bentuk permukaan yang tidak beraturan, sedangkan HPMC mempunyai bentuk partikel yang agak lonjong dan panjang serta memiliki permukaan yang tidak halus.

Pada eksipien koproses dapat diamati bahwa partikel yang terlihat seperti lempengan tebal dengan permukaan kasar yaitu dimiliki oleh eksipien koproses PPS-HPMC 4:1. Sedangkan pada eksipien koproses PPS-HPMC 2:1 memiliki bentuk partikel dengan permukaan yang tidak rata, dan terdapat banyak pori sehingga partikel terlihat lebih rapuh. Hal tersebut terlihat pula pada eksipien koproses PPS-HPMC 3:1, hanya pori yang terdapat pada eksipien ini lebih sedikit dibandingkan dengan eksipien koproses PPS-HPMC 2:1. Sedangkan pada HPMC dan PPS masing-masing memiliki bentuk partikel yang berbeda. PPS memiliki sebagian permukaan yang halus dan agak padat, sedangkan HPMC memiliki bentuk partikel yang lonjong dengan permukaan yang tidak rata. Berdasarkan mikrofotograf tersebut, dapat terlihat dimana eksipien-eksipien tunggal saling mempengaruhi bentuk partikel pada eksipien koproses. Eksipien koproses 4:1 dengan jumlah PPS lebih banyak, lebih menyerupai bentuk partikel PPS dibandingkan dengan bentuk partikel HPMC.

Perbandingan morfologi partikel antara eksipien koproses PPS-HPMC serta masing-masing eksipien tunggal PPS dan HPMC dapat dilihat pada Gambar 4.4 .

4.3.1.3 Distribusi ukuran partikel

Berdasarkan hasil uji dengan menggunakan metode mikromiretik atau metode ayakan, perbandingan eksipien koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, dan HPMC dapat terlihat distribusi ukuran partikel terdapat pada range ukuran partikel 63 - 124 μ m. Sedangkan pada eksipien koproses PPS-HPMC 4:1 dan PPS ukuran partikelnya lebih besar yaitu 125 - 179 μ m. Diagram batang distribusi ukuran partikel dapat dilihat Tabel 4.2 dan Gambar 4.10 .

. Ukuran partikel pada eksipien koproses PPS-HPMC dan PPS tersebut dihasilkan dari proses penghalusan secara mekanik. Sedangkan pada serbuk eksipien HPMC, tidak dilakukan penghalusan kembali. Besar kecilnya ukuran partikel pada eksipien koproses PPS-HPMC dan PPS bergantung kepada lama waktu pada saat penghalusan eksipien. Semakin lama waktu yang digunakan dalam penghalusan eksipien, semakin kecil ukuran partikel pada eksipien.

4.3.1.4 Uji kadar air

Hasil uji kadar air dari eksipien dapat dilihat pada Tabel 4.5 . Hasil pengamatan kadar air pada eksipien koproses dan eksipien tunggal menunjukkan bahwa persen kadar air terendah dimiliki oleh serbuk HPMC dengan kadar air sebesar 6,58 %. Kemudian kadar tertinggi dimiliki oleh PPS sebesar 10,16 %. Sedangkan kadar air eksipien koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, dan 4:1 masing-masing mempunyai persen kadar air 8,02; 7,49 dan 9,76%. Persentase kadar air yang dimiliki eksipien koproses memiliki rentang nilai yang terdapat diantara kadar air HPMC dan PPS.

Hasil kadar air berfungsi untuk mengetahui jumlah kadar air yang terkandung dalam eksipien setelah melalui tahap *drum drying* dan untuk mengetahui tempat penyimpanan yang sesuai bagi eksipien.

Kemampuan suatu eksipien dalam mengabsorpsi air berbeda-beda, bergantung kepada jumlah awal kandungan air pada bahan, suhu dan kelembapan relatif udara sekitar dimana eksipien tersebut ditempatkan (Wade & Weller, 1994).

4.3.1.5 Analisis termal dengan DSC

Perbandingan suhu peleburan antara HPMC, PPS dan eksipien koproses ditampilkan pada Gambar 21. Suhu peleburan dari PPS, HPMC, koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, dan 4:1 berturut-turut adalah 76,2; 67,0; 71,0; 73,8 dan 74,2⁰C.

Analisis termal menggunakan DSC bertujuan untuk mengetahui suhu peleburan dari tiap-tiap eksipien. Suhu peleburan ketiga perbandingan eksipien koproses PPS-HPMC berada diantara suhu peleburan PPS dan HPMC.

4.3.2 Karakterisasi fungsional

4.3.2.1 Viskositas eksipien koproses

Viskositas pada konsentrasi 5% dari ketiga perbandingan eksipien koproses beserta eksipien tunggal memiliki nilai yang beragam berkisar antara 4754, 29 cps – 22671, 43 cps. Viskositas yang paling tinggi dimiliki oleh serbuk HPMC, sedangkan viskositas yang paling rendah dimiliki oleh PPS. Data hasil uji viskositas dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Viskositas eksipien pada konsentrasi 5% menunjukkan bahwa nilai viskositas HPMC lebih besar jika dibandingkan dengan viskositas PPS. Oleh karena itu pada perbandingan eksipien koproses PPS-HPMC 4:1 yang memiliki massa pati lebih banyak dibandingkan dengan massa HPMC, memiliki nilai viskositas sebesar 8575 cps, lebih rendah jika dibandingkan dengan viskositas HPMC 22671, 43 cps dan eksipien koproses 2:1 (14460 cps) dan 3:1 (10085,71 cps). Semakin rendah kandungan PPS dalam eksipien koproses, maka nilai viskositas eksipien koproses PPS-HPMC akan semakin besar dan begitu juga sebaliknya. Berdasarkan kurva perbandingan antara *shearing stress* dan *rate of shear* yang terlihat pada Gambar 4.12 menunjukkan bahwa eksipien koproses PPS-HPMC serta eksipien tunggal PPS dan HPMC memiliki sifat aliran pseudoplastis. Viskositas zat pseudoplastis berkurang dengan meningkatnya *rate of shear* (Martin, Swarbick, Cammarata, 1993).

4.3.2.2 Kekuatan gel

Uji Kekuatan gel yang dilakukan pada konsentrasi 10% memberikan hasil yang beragam berkisar antara 23,11 - 319,57 g/cm². Koproses PPS-HPMC 2:1 memberikan kekuatan gel sebesar 23,11 g/cm², koproses PPS dan HPMC 3:1 dan 4:1, masing-masing mempunyai kekuatan gel sebesar 33,55 g/cm² dan 36,78 g/cm². Sedangkan kekuatan gel tertinggi dimiliki oleh HPMC dengan nilai sebesar 319,57 g/cm². Data hasil uji kekuatan gel dapat dilihat pada Tabel 4.4. dan Gambar 4.13.

Berdasarkan data hasil uji kekuatan gel menunjukkan bahwa PPS tidak memiliki kekuatan gel. Oleh karena itu dengan adanya peningkatan konsentrasi PPS pada perbandingan koproses (seperti pada koproses PPS-HPMC 4:1), maka kekuatan gel yang dimiliki koproses tersebut semakin rendah.

Selain konsentrasi jumlah pati dan air yang digunakan, jumlah kandungan amilosa pada pati merupakan faktor yang mempengaruhi kekuatan gel suatu pati.

4.3.3 Karakterisasi kimia

4.3.3.1 Analisis struktur dengan FTIR

FTIR merupakan alat yang dapat digunakan untuk mengetahui kemurnian atau ada tidaknya degradasi yang terjadi pada suatu bahan, sehingga merubah struktur molekul suatu bahan atau menghasilkan rumus molekul baru hasil degradasi. Spektrum yang dihasilkan berdasarkan hasil pengamatan FTIR dapat dilihat pada Gambar 4.15. Spektrum yang dihasilkan dari eksipien tunggal PPS dan HPMC dibandingkan dengan spektrum yang dihasilkan oleh eksipien koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1 dan 4:1.

Spektrum yang dihasilkan antara eksipien koproses PPS-HPMC, HPMC dan PPS menunjukkan bahwa modifikasi eksipien koproses tidak menyebabkan perubahan gugus fungsi (Nachaegari & Bansal, 2004).

4.4 Pembuatan Mikrosfer

Mikrosfer dibuat dengan menggunakan metode semprot kering. Mikrosfer yang diperoleh berbentuk serbuk halus dengan warna putih dan tidak terdapat perbedaan warna yang signifikan pada kelima formulasi tersebut. Mikrosfer yang dihasilkan dari kelima formulasi ditampilkan pada Gambar 4.5 .

Metode semprot kering merupakan salah satu metode pembuatan mikrosfer yang mempunyai prinsip yaitu mendispersikan bahan inti dalam larutan penyalut, kemudian campuran tersebut disemprotkan kedalam aliran udara panas sehingga membentuk suatu produk mikrosfer. Udara panas pada alat berfungsi untuk menghilangkan pelarut dari bahan penyalut (Lieberman, Martin, & Gilbert, 1988). Pelarut yang digunakan untuk mendispersikan eksipien koproses PPS-HPMC adalah air. Hal ini dikarenakan sifat eksipien-koproses PPS-HPMC yang terdispersi baik di dalam air dibandingkan dengan pelarut lain.

Pembuatan mikrosfer diawali dengan melakukan preparasi bahan-bahan polimer pembentuk matriks yang digunakan meliputi eksipien koproses PPS-HPMC, PPS dan HPMC dengan jumlah sesuai dengan konsentrasi pada setiap formula. Bahan-bahan tersebut didispersikan dalam aquadest hingga terbentuk larutan koloid yang homogen. Kemudian natrium diklofenak yang digunakan sebagai zat aktif dilarutkan dalam aquadest kemudian didispersikan ke dalam larutan polimer yang telah terbentuk kemudian dihomogenkan kembali. Proses selanjutnya yaitu tahap atomisasi, dimana larutan polimer yang sudah mengandung zat aktif tersebut dialirkan ke dalam alat semprot kering, sehingga mengubah larutan menjadi tetes-tetes kecil lalu dengan adanya udara panas pada alat maka pelarut akan menguap dan dihasilkan massa mikrosfer yang halus dan kering pada tempat pengumpul.

Pada alat semprot kering terdapat pengaturan suhu pemasukan (inlet) dan suhu pengeluaran (outlet). Optimasi suhu yang digunakan pada alat semprot kering dimaksudkan untuk menghasilkan mikrosfer yang kering dan tidak mengalami aglomerasi. Pada percobaan ini, temperatur inlet dan outlet yang digunakan yaitu berkisar 185⁰C dan 85⁰C. Pada suhu tersebut serbuk mikrosfer yang dihasilkan kering, tidak lembab atau menempel satu sama lain.

4.5 Pengukuran viskositas mikrosfer pada setiap formula

Viskositas dari kelima formula mikrosfer di dalam aquadest menunjukkan hasil yang berbeda – beda. Pada kecepatan 2 rpm, nilai viskositas yang dihasilkan yaitu berkisar antara 2800 - 14000 cps. Hasil viskositas dari seluruh formula ditunjukkan pada Tabel 4.6 .

Pada penelitian ini digunakan tiga perbandingan konsentrasi eksipien koproses PPS-HPMC 2,5; 3 dan 4,5% serta konsentrasi HPMC dan PPS masing-masing 1,5 % dan 5 %. Berdasarkan hasil pengukuran menggunakan *viscometer Brookfield* dengan spindel 1 (formula A), spindel 2 (formula B, D, dan E) dan spindel 3 (formula C) pada variasi kecepatan yang berbeda, dapat diamati adanya kenaikan viskositas seiring dengan kenaikan konsentrasi polimer dalam formula mikrosfer. Jumlah polimer dalam sediaan juga mempengaruhi viskositas suatu bahan. Semakin banyak konsentrasi bahan, maka semakin tinggi nilai viskositas bahan tersebut. Hal ini terjadi karena adanya interaksi antar polimer yang menyebabkan pembentukan dispersi campuran dalam air yang memiliki viskositas yang lebih tinggi.

Viskositas yang paling rendah dimiliki oleh mikrosfer yang terdiri dari polimer eksipien koproses PPS-HPMC 2,5% (formula A), yaitu sebesar 2800 cps pada kecepatan 2 rpm dan viskositas tertinggi terdapat pada mikrosfer dengan eksipien koproses PPS-HPMC konsentrasi 4,5% (formula C) yaitu sebesar 14000 cps.

4.6 Evaluasi dan karakterisasi mikrosfer natrium diklofenak

4.6.1 Pemeriksaan fisik dan morfologi mikrosfer

Hasil pemeriksaan secara visual menunjukkan mikrosfer yang dihasilkan berupa serbuk halus berwarna putih. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna diantara warna serbuk yang dihasilkan pada kelima formula mikrosfer. Hasil mikrosfer yang didapatkan dapat dilihat pada Gambar 4.5 .

Hasil SEM mikrosfer formula C, D dan E ditunjukkan pada Gambar 4.6, 4.7, dan 4.8, Mikrosfer yang dihasilkan berbentuk bulat hingga tidak beraturan. Mikrosfer yang terbuat dari eksipien koproses PPS-HPMC (formula C) memiliki tekstur permukaan yang tidak beraturan dan sisi-sisi permukaan cekung (Gambar 4.6).

Mikrosfer yang terbuat dari HPMC (formula D) mempunyai dua jenis tekstur permukaan yang berlainan yaitu berbentuk bulat dan bentuk bulat dengan sisi permukaan cekung. Dapat terlihat antara satu partikel dengan partikel lainnya saling menumpuk (Gambar 4.7). Sedangkan pada mikrosfer yang terbuat dari PPS (formula E) menunjukkan sisi permukaan yang cekung (Gambar 4.8). Hal ini dapat diakibatkan pada saat pengeringan menggunakan *spray dryer* adanya proses pemanasan dan pengurangan volume air yang menyebabkan timbulnya tekanan pada struktur seluler, sehingga terjadi perubahan bentuk yaitu sisi permukaan yang cekung (Mc Minn, Al-Muhtaseb, & Magee, 2004).

Proses pengurangan air tersebut terjadi dengan cepat. Kondisi ini menyebabkan terbentuk tekanan internal dari dalam mikrosfer yang menyebabkan menyusutnya struktur partikel ke arah dalam (Rahman, 2003; Mc Minn, Al-Muhtaseb, & Magee, 2004).

4.6.2 Uji perolehan kembali

Nilai perolehan kembali mikrosfer dari kelima formula yang dihasilkan sangat rendah yaitu berkisar antara 6,82 - 25,51%. Nilai perolehan terendah terdapat pada formula E (PPS 5%) sedangkan nilai perolehan tertinggi terdapat pada formula B (eksipien koproses PPS-HPMC 3%). Nilai perolehan kembali dapat dilihat pada Tabel 4.8 dan Gambar 4.16 .

Perolehan kembali pada kelima formula kurang baik, karena termasuk dalam kategori perolehan berkisar 10 - 40% (Buchi, 2003). Berdasarkan Tabel 4.8 yang merupakan nilai perolehan kembali pada kelima formula, menunjukkan semakin besar konsentrasi bahan pada formula, maka semakin rendah nilai perolehan kembali yang dihasilkan. Hal ini dapat dikarenakan semakin banyak polimer, maka semakin tinggi viskositas yang menyebabkan proses pengeringan

tidak sempurna, sehingga bahan sebagian menempel pada dinding tabung dan akan tertahan hingga membentuk kerak sampai proses pengeringan selesai. Hal lain yang menyebabkan banyaknya bahan yang menempel pada tabung yaitu adanya suatu nilai *glass transition temperature* (T_g) pada bahan yang mengandung gula atau karbohidrat. T_g merupakan suhu dimana terjadi perubahan bentuk bahan dari *glassy* menjadi *rubbery* (Bhandari, Datta, & Howes, 1997). Menempelnya bahan yang mengandung gula atau karbohidrat pada dinding tabung akan terjadi jika suhu tetesan (*drop temperature* / T_d) lebih besar $10 - 20^{\circ}\text{C}$ diatas T_g . *Drop temperature* (T_d) terkait dengan suhu keluar (*outlet temperature*) ketika produk dihasilkan (Langrish & Fletcher, 2001; Adhikari, Howes, Lecomte, & Bhandari, 2005).

Berdasarkan hasil perolehan kembali dari kelima formula mikrosfer menunjukkan, PPS memiliki nilai perolehan kembali terendah yaitu 6,82%. Hal tersebut terkait dengan nilai T_g yang dimiliki oleh pati yaitu 50°C (Muller, A.J., Laredo, E., Garcia, L., Sandoval, L., Cova, A. & Perdomo, J., 2008), sedangkan suhu keluar yang digunakan pada alat *spray dry* yaitu 85°C .

4.6.3 Pemeriksaan kadar air mikrosfer

Hasil pemeriksaan kadar air mikrosfer dapat dilihat pada Tabel 4.9 dan Gambar 4.17. Keseluruhan formula menunjukkan jumlah kadar air yang tidak lebih dari 6 %. Kadar air pada keseluruhan formula berkisar 4,98 - 5,77%.

Data Kadar air pada formula mikrosfer menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi, maka nilai kadar air semakin tinggi. Terlihat dari hasil kadar air formula C (eksipien koproses PPS-HPMC 4,5%) yaitu 5,77%, lebih besar dibandingkan dengan formula A (eksipien koproses PPS-HPMC 2,5%) yaitu 5,14%. Hal ini dapat disebabkan karena semakin besar konsentrasi, semakin besar pula viskositas bahan. Viskositas yang tinggi akan menyulitkan pengeringan yang menyebabkan air sulit dihilangkan dari tetesan mikrosfer.

Pada mikrosfer dengan kandungan kadar air yang tinggi dapat dilakukan pengeringan lebih lanjut seperti pengeringan menggunakan vakum.

4.6.4 Distribusi ukuran partikel

Distribusi ukuran partikel dari kelima formula menunjukkan hasil yang bervariasi. Keseluruhan formula memiliki rata-rata diameter volume berkisar $< 80 \mu\text{m}$. Hasil distribusi ukuran partikel dari mikrosfer terdapat pada Tabel 4.10 dan Gambar 4.18.

Distribusi ukuran partikel diukur menggunakan alat *particle size analyzer*. Sebelum dilakukan pengukuran, bahan yang akan diukur didispersikan terlebih dahulu pada etanol 96%. Distribusi rata-rata ukuran partikel dari tiap-tiap formula mikrosfer yaitu berkisar $13,89 - 79,50 \mu\text{m}$. Antara formula satu dengan lainnya mempunyai distribusi ukuran partikel rata-rata yang tidak jauh berbeda. Tetapi pada formula D (HPMC), mempunyai ukuran partikel rata-rata sebesar $79,50 \mu\text{m}$. Hal tersebut diakibatkan, pada saat pendispersian, mulanya formula D yang terdiri dari polimer HPMC ini dapat terdispersi dalam etanol 96%, akan tetapi lama kelamaan formula ini ternyata dapat larut dalam pelarut, sehingga jumlah mikrosfer yang didispersikan pada larutan lebih banyak dibandingkan dengan formula lainnya. Oleh karena itu terjadi penggumpalan.

Variasi ukuran partikel yang dihasilkan dapat dipengaruhi oleh variasi viskositas formula mikrosfer. Selain itu dapat dipengaruhi juga oleh kecepatan dan lamanya pengadukan selama proses pembuatan polimer dan pendispersian zat aktif (Lieberman, Martin, & Gilbert, 1988).

4.6.5 Uji daya mengembang

Hasil uji daya mengembang dapat dilihat pada Tabel 4.11. Secara keseluruhan dari tiap formula memberikan nilai daya mengembang yang lebih besar pada saat 8 jam dibandingkan pada saat 2 jam. Diagram persentase daya mengembang dapat dilihat pada Gambar 4.21 dan 4.22.

Uji daya mengembang dilakukan untuk mengetahui kemampuan suatu mikrosfer menyerap medium disekitarnya dan untuk mengetahui kemampuan bahan dalam membentuk massa gel. Analisis daya mengembang polimer pada formula mikrosfer dilakukan pada medium dapar fosfat pH 7,2. Sejumlah

mikrosfer sebanyak 100 mg ditimbang lalu dimasukkan ke dalam tabung sentrifuge, kemudian disentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 15 menit. Hal tersebut dilakukan untuk mengendapkan mikrosfer yang sangat halus dan ringan, sehingga dapat mempermudah pengamatan.

Pengamatan uji daya mengembang dilakukan selama 2 jam dan 8 jam. Berdasarkan data hasil pengujian, didapatkan bahwa daya mengembang yang dilakukan selama 8 jam lebih besar dibandingkan daya mengembang yang dilakukan selama 2 jam. Namun daya mengembang yang dihasilkan selama 2 jam sudah memperlihatkan daya mengembang yang cukup besar dan tidak jauh berbeda dengan data daya mengembang yang dilakukan selama 8 jam. Hal ini kemungkinan disebabkan karena polimer yang digunakan bersifat hidrofilik sehingga medium sekitar mudah terserap.

4.6.6 Penentuan panjang gelombang maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum natrium diklofenak dibuat dalam bentuk larutan natrium diklofenak dengan konsentrasi 10 ppm dalam medium larutan dapar fosfat pH 7,2. Hasil yang diperoleh menunjukkan panjang gelombang maksimum pada medium yaitu 275,8 nm. Kurva serapan natrium diklofenak dalam ke medium dapar fosfat pH 7,2 ditampilkan pada Gambar 4.19.

4.6.7 Pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak

Pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam medium dapar posfat pH 7,2 menghasilkan persamaan garis sebagai berikut :

$$y = - 0,00336 + 0,03144 x$$

Data serapan natrium diklofenak pada berbagai konsentrasi dalam medium dapar posfat pH 7,2 ditunjukkan pada Tabel 4.12, sedangkan kurva kalibrasi natrium diklofenak ditampilkan pada Gambar 4.20 .

4.6.8 Efisiensi penjerapan natrium diklofenak dalam mikrosfer

Efisiensi penjerapan dari kelima formula mikrosfer dalam medium dapar fosfat pH 7,2 berkisar antara 92,60 -111,58 %. Efisiensi penjerapan tersebut dapat dilihat pada Tabel 4.13 dan Gambar 4.23 .

Efisiensi penjerapan merupakan suatu evaluasi yang dilakukan untuk mengetahui kemampuan matriks dalam menjerap obat dalam sediaan mikrosfer. Berdasarkan penelitian terdahulu menunjukkan, adanya kenaikan konsentrasi dan jumlah polimer pada formula mikrosfer dapat meningkatkan efisiensi penjerapan (Gharsallaoui, Roudaut, Chambin, Volley, & Saurel, 2007; Surini, Anggriani, & Anwar, E., 2009). Selain faktor konsentrasi, maka faktor viskositas juga mempengaruhi efisiensi penjerapan.

Pada percobaan kali ini yang terdiri dari formula A (koproses 2,5%), formula B (koproses 3%), dan formula C (koproses 4,5%), berturut-turut memberikan nilai efisiensi penjerapan sebesar 111,58; 110,62; 109%. Dari data tersebut menunjukkan semakin tinggi konsentrasi polimer maka semakin rendah nilai efisiensi penjerapan polimer tersebut. Adanya penurunan nilai efisiensi dengan meningkatnya konsentrasi polimer dapat diakibatkan karena viskositas polimer yang terlalu tinggi. Viskositas yang terlalu tinggi mengakibatkan proses pengeringan pada alat spray dry berjalan sangat lambat dan kurang sempurna, sehingga kemampuan retensi polimer terhadap zat aktif menjadi rendah (Sugindro, 2008).

4.6.9 Uji disolusi secara *in vitro*

Uji pelepasan natrium diklofenak dari mikrosfer secara *in vitro* dilakukan dalam larutan dapar fosfat pH 7,2 selama 8 jam. Formula yang terdiri dari formula A, B, dan C serta formula pembanding yaitu formula D dan E berturut-turut memiliki data pelepasan pada jam ke sebagai berikut 94,96; 90,12; 85,72; 103,44; 100,06 %. Hasil uji pelepasan natrium diklofenak dari mikrosfer dapat dilihat pada Tabel 4.14 dan Gambar 4.24 .

Berdasarkan data yang telah diperoleh dari uji disolusi selama 8 jam, terlihat bahwa pada formula A menunjukkan pelepasan yang lebih besar dibandingkan formula B dan C. Pada formula A eksipien koproses sebesar 2,5% memberikan pelepasan pada jam ke-8 sebanyak 94,96%. Pada formula B dengan konsentrasi eksipien koproses PPS-HPMC sebesar 3% memberikan pelepasan sebanyak 90,12%. Pada formula B terlihat adanya peningkatan penghambatan pelepasan natrium diklofenak dalam mikrosfer. Sedangkan pada formula C dengan konsentrasi eksipien koproses sebesar 4,5%, memiliki pelepasan natrium diklofenak sebanyak 85,72%.

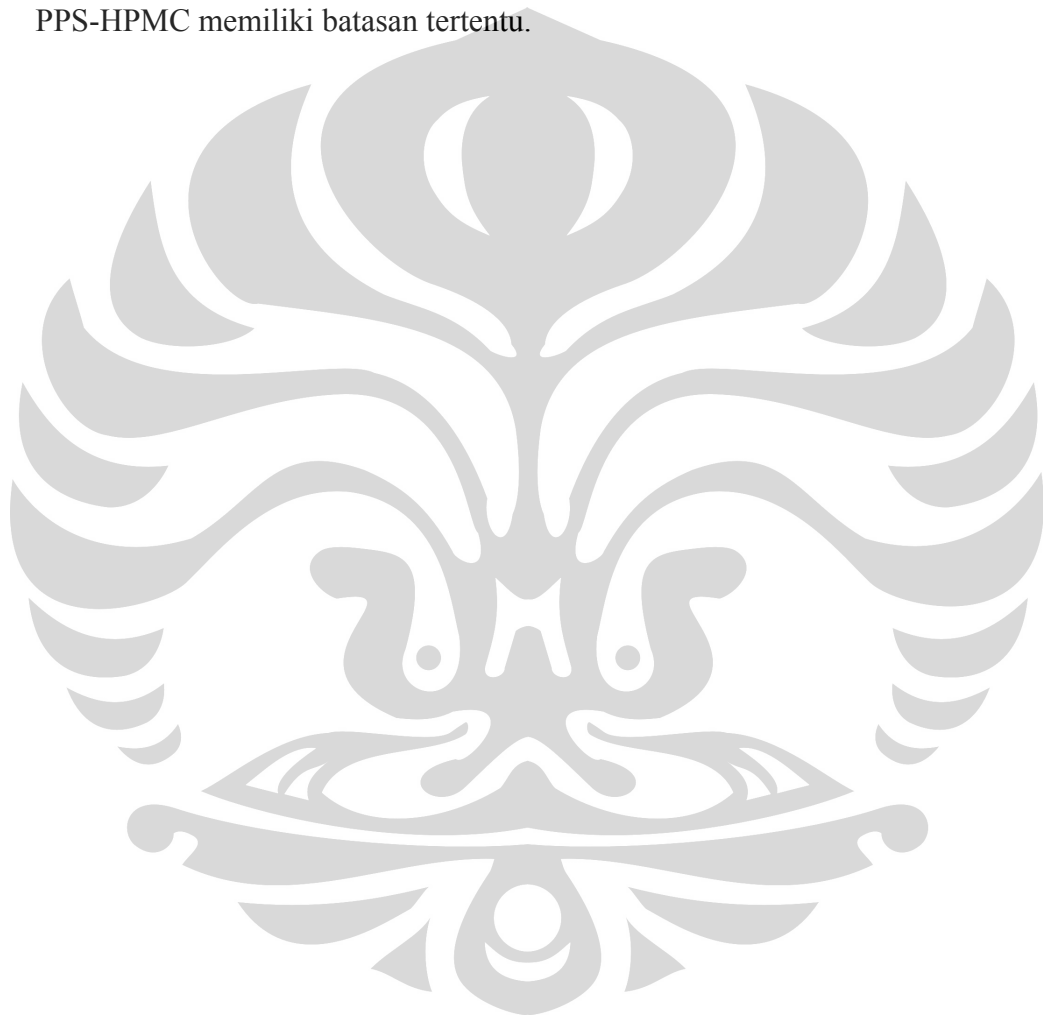
Berdasarkan data tersebut, maka dapat disimpulkan seiring dengan kenaikan konsentrasi koproses PPS-HPMC yang digunakan sebagai bahan penyusun matriks maka akan semakin menghambat laju pelepasan obat.

Adapun formula D dan E merupakan formula yang digunakan sebagai pembanding pada formula B, dimana ketiga formula tersebut memiliki nilai viskositas yang hampir sama. Nilai viskositas pada kecepatan 5 rpm untuk formula B, D dan E berturut-turut adalah 2480, 2080, dan 2600 cps. Berdasarkan hasil uji disolusi, pelepasan natrium diklofenak dari mikrosfer pada ketiga formula tersebut pada jam ke-8 tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Formula B, D, dan E berturut-turut memiliki nilai pelepasan 90,90; 103,44; dan 100,06 %. Hal tersebut menunjukkan bahwa viskositas suatu bahan juga mempengaruhi pelepasan zat aktif dalam suatu sediaan.

Merujuk pada literatur, terdapat aturan yang digunakan untuk menaksirkan penggunaan suatu sediaan obat berdasarkan jumlah obat yang terdisolusi pada waktu tertentu (Banakar, 1992). Pada formula A dengan penggunaan koproses PPS-HPMC sebanyak 2,5%, pelepasan natrium diklofenak pada jam ke-8 yaitu sebesar 94,96%. Sedangkan pada formula B (koproses PPS-HPMC 3%), C (koproses PPS-HPMC 4,5%), D (HPMC 1,5%) dan E (HPMC 5%) berturut-turut memiliki persentase pelepasan natrium diklofenak sebesar 90,90; 85,72; 103,44; dan 100,06%. Berdasarkan data tersebut, persentase pelepasan natrium diklofenak pada kelima formula mikrosfer memenuhi syarat Q_1 , yang memiliki kisaran pelepasan sebesar $>75\%$. Berdasarkan aturan tersebut yang jika dikaitkan terhadap data pelepasan, menunjukkan bahwa pada kelima formula mikrosfer dengan

peningkatan konsentrasi polimer eksipien koproses PPS-HPMC hingga 4,5% sebagai matriks hidrofilik hanya dapat digunakan untuk menahan pelepasan natrium diklofenak selama delapan jam.

Oleh karena itu, untuk mendapatkan matriks yang dapat menahan pelepasan zat aktif lebih lama, konsentrasi eksipien koproses PPS-HPMC sebagai matriks dalam mikrosfer harus ditingkatkan, tetapi jika metode pembuatan mikrosfer menggunakan metode *spray drying*, peningkatan konsentrasi eksipien PPS-HPMC memiliki batasan tertentu.



BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Berdasarkan karakterisasi yang dilakukan terhadap ketiga eksipien koproses dengan perbandingan PPS-HPMC 2:1, 3:1, & 4:1, maka dapat disimpulkan bahwa :
 - Eksipien koproses PPS-HPMC 2:1 memiliki nilai kekuatan gel dan viskositas yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan eksipien koproses PPS-HPMC 3:1, 4:1, dan PPS. HPMC memiliki nilai kekuatan gel dan viskositas tertinggi.
 - Distribusi ukuran partikel pada eksipien koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1 dan HPMC memiliki rentang yang sama yaitu berkisar 63 - 124 μm , sedangkan PPS dan eksipien koproses 4:1 termasuk dalam rentang 125 - 179 μm .
 - Suhu peleburan eksipien koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, dan 4:1 berada di antara suhu peleburan PPS dan HPMC.
 - Berdasarkan analisis spektrum IR, spektrum eksipien koproses PPS-HPMC yang terbentuk tidak memiliki perbedaan gugus fungsi jika dibandingkan dengan spektrum PPS dan spektrum HPMC.
2. Berdasarkan hasil evaluasi terhadap mikrosfer dengan polimer eksipien koproses PPS-HPMC, maka mikrosfer memiliki karakteristik sebagai berikut:
 - Berbentuk serbuk halus dengan morfologi permukaan partikel yang tidak beraturan.
 - Faktor perolehan kembali yang didapatkan kurang baik karena berkisar 6,82 - 25,91%.

- Memiliki kadar air berkisar 4,98-5,77%.
- Distribusi ukuran partikel rata-rata mikrosfer pada setiap formula berkisar 13,89 – 79,50 μm .
- Efisiensi penyerapan natrium diklofenak berkisar 92,60 - 111,58%;
- Mikrosfer dengan konsentrasi eksipien koproses PPS-HPMC sebesar 4,5 % memberikan pelepasan obat sebesar 85,72%, sedangkan pada konsentrasi 2,5% memberikan pelepasan sebesar 94,96%. Berdasarkan uji disolusi tersebut semakin banyak polimer yang digunakan, maka semakin tinggi penghambatan pelepasan obat dalam mikrosfer.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan perubahan metode yang digunakan untuk pembuatan mikrosfer dengan polimer eksipien koproses PPS-HPMC, sehingga dapat dilakukan penelitian dengan konsentrasi polimer yang lebih tinggi.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pemilihan kombinasi polimer yang akan dijadikan eksipien koproses sebagai matriks pada mikrosfer.

DAFTAR REFERENSI

- Anwar, E., Khotimah H., dan Yanuar, A. (2006). An approach on pregelatinized Cassava Starch Phosphate Esters as Hydrophilic Polymer Excipient for Controlled Release Tablet. *Journal Medical Science*, 6(6): 923-929.
- Banakar, U.V. (1992). *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York: Marcel Dekker, Inc., 320-322.
- Benita, S. (1996). *Microencapsulation Methods and Industrial Applications*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1-19.
- Deasy, P.B. (1984). *Microencapsulation and Related Drug Process*. New York : Marcel Dekker, Inc.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta : 976.
- Dow Chemical Company. (2000). *Using METHOCEL Cellulose Ethers for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems*. United States of America: Author, 9.
- English, P.J., Wenbin, Zhong, Z. (1999). *Fabrication of Controlled Delivery Devices*. Dalam: *Encyclopedia of controlled drug delivery (Volume 1&2)*. United States of America: Wiley Interscience Publication, 356.
- Ganiswarna, S.G. (1995). *Farmakologi dan Terapi (Edisi ke-4)*. Jakarta : Fakultas Kedokteran UI, 86 – 87, 226 – 227.
- Gharsallaoui, A., Roudaut, G., Chambin, O., Voilley, A. & Saurel, R.(2007). Applications of Spray-Drying in Microencapsulation of Food Ingredients: An Overview. *Food Research International* **40**: 1107-1121.
- Gowda, D. V., Darshan, J., Shivakumar H. G., Siddaramaiah, Ravi V. (2007). Influence of a Microporous Membrane Coating on Theophylline Drug Delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2 (2): 58.

- Harikarnpakdee, S., Lipipun V., Sutanthavibul N., & Ritthidej, G. C. (2005). Spray-dried Mucoadhesive Microspheres: Preparation and Transport Through Nasal Cell Monolayer. *AAPS PharmSciTech*. Article 12.
- Jenny. (1999). *Penggunaan pati singkong terpregelatinasi sebagai matriks hidrofilik dalam sediaan tablet lepas terkendali teofilin*. Depok: Skripsi Sarjana Departemen Farmasi Universitas Indonesia.
- Jogani P.D. & Gohel M.C. (2005). A review of co-processed directly compressible excipient. *Journal Pharmaceutical Science*, 8(1): 76-93.
- Katdare, A. & Chaubal M.V. (2006). *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems*. Informa Healthcare, New York: Taylor & Francis Group, LCC, 1-5.
- Lieberman, H.A., Martin, MR., dan Gilbert, SB. (1988). *Pharmaceutical Dosage Form : Disperse System*. (Volume 1, 2nd ed.). New York.: Marcell Dekker Inc, 403-425.
- Martin, A., Swarbrick, J., & Cammarata, A. (1993). *Farmasi fisik: Dasar-dasar kimia fisik dalam ilmu farmasetik*. (Yoshita, Penerjemah). Jakarta: UI Press, 1028-1029, 1079.
- Mathiowitz. (1999). *Encyclopedia of controlled drug delivery (Volume 1&2)*. Rhode Island: John Wiley & Sons, Inc., 356.
- Mc Minn, W.A., Al-Muhtaseb, A.H., Magee, T.R.A. (2004) “Shrinkage, density, and porosity variations during the convective drying Potato starch gel” Proceeding of the 14th International Drying Symposium C: 1604-1611.
- Muller, A.J., Laredo, E., Garcia, L., Sandoval, L., Cova, A. & Perdomo, J. 2008. Glass Transition Temperatures and Water Sorption Isotherms of Cassava Starch. *Carbohydrate Polymers*: 1-5.
- Nachaegari, S. K. & Bansal, A. K. (2004). Coprocessed excipients for solid dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Technology*, 52-64.

Pachau L., Sarkar S., & Mazumder B. (2008) . Formulation and Evaluation of Matrix Microspheres For simultaneous delivery of Salbutamol Sulphate and Theophylline. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 7 (2) : 995-1002.

Panjaitan C. (2007). *Karakterisasi pati Singkong Terpregelatinasi Propionat sebagai Eksiapien dalam Sediaan Farmasi*. Skripsi Sarjana Farmasi. FMIPA UI, Depok.

Patel, R. P., & Bhavsar, M., (2009). Directly compressible materials via co-processing. *Journal of Pharmaceutical Technology*, 1(3): 745-753.

Patel, S. S. & Patel N. M. (2009). Development of directly compressible co-processed excipient for dispersible tablets using 3^2 full factorial design. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science (vol1)*, 125-148.

Radley, J.A. (1976). *Examination and Analysis of Starch and Starch Products*. London: Applied Science Publisher Ltd, 117.

Rachmawati, A.L. (2007). *Pemanfaatan Pregel Pati Singkong Suksinat sebagai Eksiapien dalam Pembuatan Tablet Cepat Hancur*. Skripsi sarjana farmasi FMIPA UI Depok

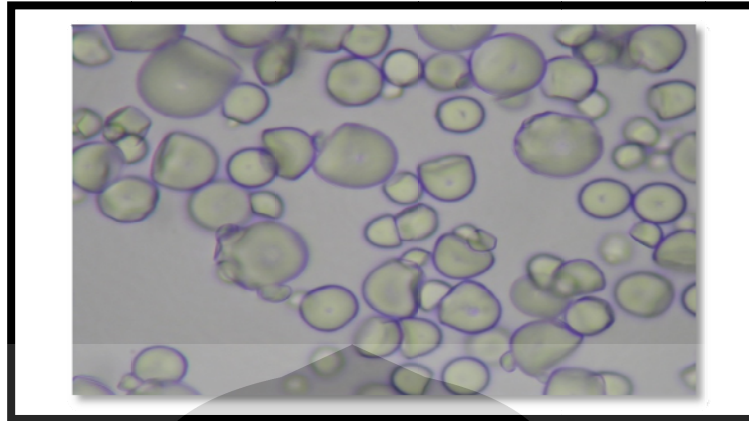
Rahman, M. S. (2003) . *Formation of pores in foods during drying and frying: A theoretical model*. 3rd International Symposium on Food Rheology Structure.

Sigma-Aldrich. Biomaterials. 2 April 2010.

<http://www.sigmaaldrich.com/materials-science/biomaterials/tutorial.html>.

Sopimath K.S.,Kulkarni A.R., Aminabhavi T.M. (2000) “*Encapsulation of Antihypertensive Drugs in Cellulose Based Matrix Microspheres ang Tableted Microspheres*”, *J.Microencapsulation* Vol.18(3):397-409.

- Sugindro. (2008). *Pembuatan dan Mikroenkapsulasi Ekstrak Etanol Jinten Biji Hitam Pahit (Nigella Sativa Linn)*. Tesis Program Pasca Sarjana Program Studi Ilmu Kefarmasian Departemen Farmasi FMIPA UI.
- Surini S., Anggriani V., & Anwar E. (2009) “*Study of mucoadhesive microspheres based on pregelatinized cassava starch succinate as a new carrier for drug delivery*” *J. Med Sci* 9(6): 249-256.
- Susanti, E.S. (2008). *Formulasi dan Karakterisasi Mikrosfer Kitosan sebagai Pembawa Asam Askorbat*. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI
- Sweetman, S (Ed.). (2007). *Martindale 35: The complete drug reference* [Computer software]. Pharmaceutical Press.
- Wade, A & Weller, P.J. (1994). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2nd ed). London: The Pharmaceutical Press, 229-231.
- Warbick, Boylan. (1994). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Vol.10). United States of America: Marcel Dekker Inc, 1-23.
- Wurzburg O.B. (1989). *Introduction of Modified Starch*. Dalam : *Modified Starches: Properties and Uses*. Florida : CRC Press Inc, 10-13.
- Xu Y., Zhan C., Fan L., Wang L., & Zheng H. (2007) “*Preparation of Dual Crosslinked Alginate-Chitosan Blend Gel Beads and In Vitro Controlled Release in Oral-Site Specific Drug Delivery Systems*”, *International Journal of Pharmaceutics* 336 : 329-337.
- Yuhendi. (2009). *Formulasi mikrosfer mukoadhesif menggunakan pragelatinisasi pati singkong suksinat*. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI.



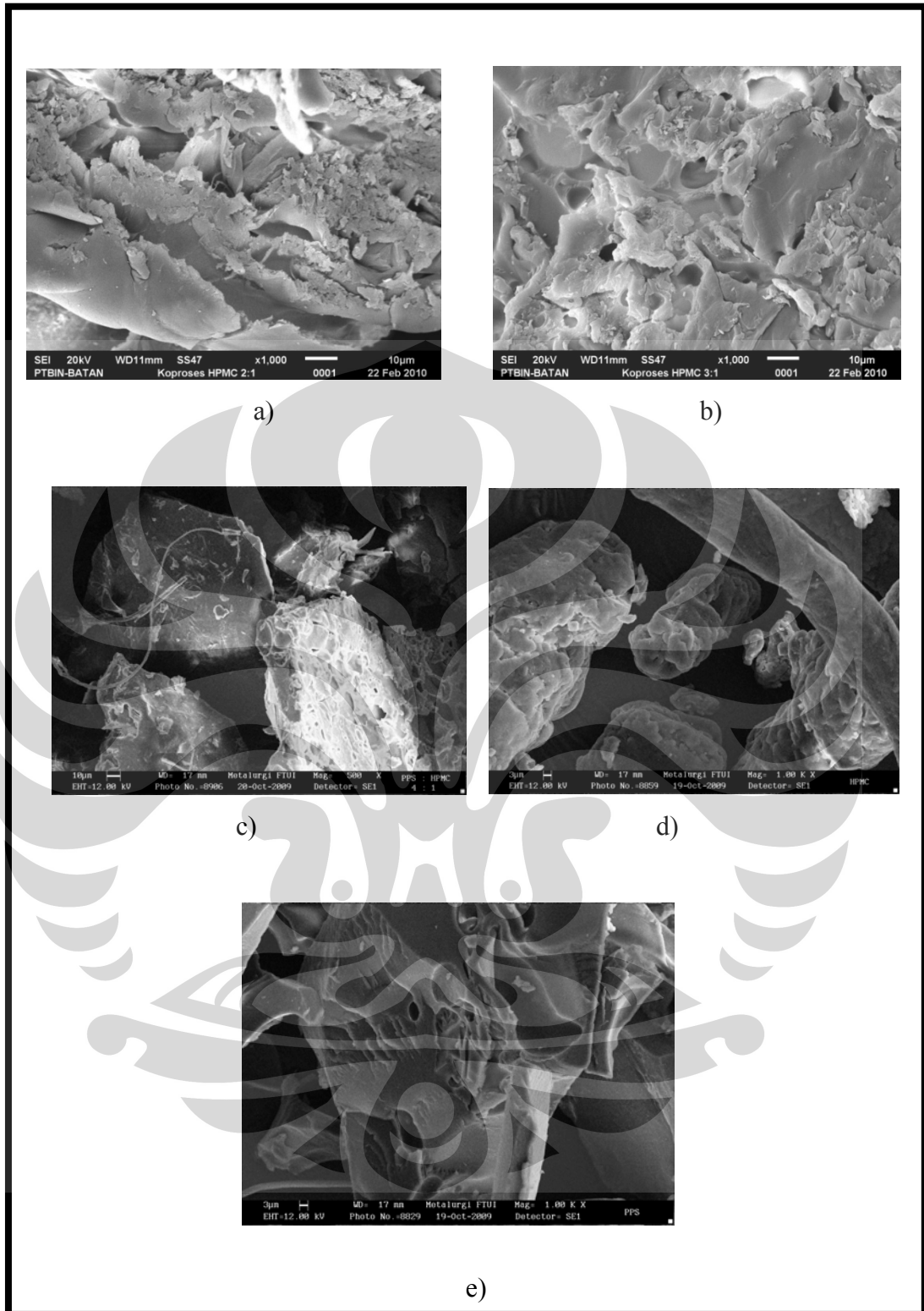
Gambar 4.1 Bentuk mikroskopik granul pati singkong



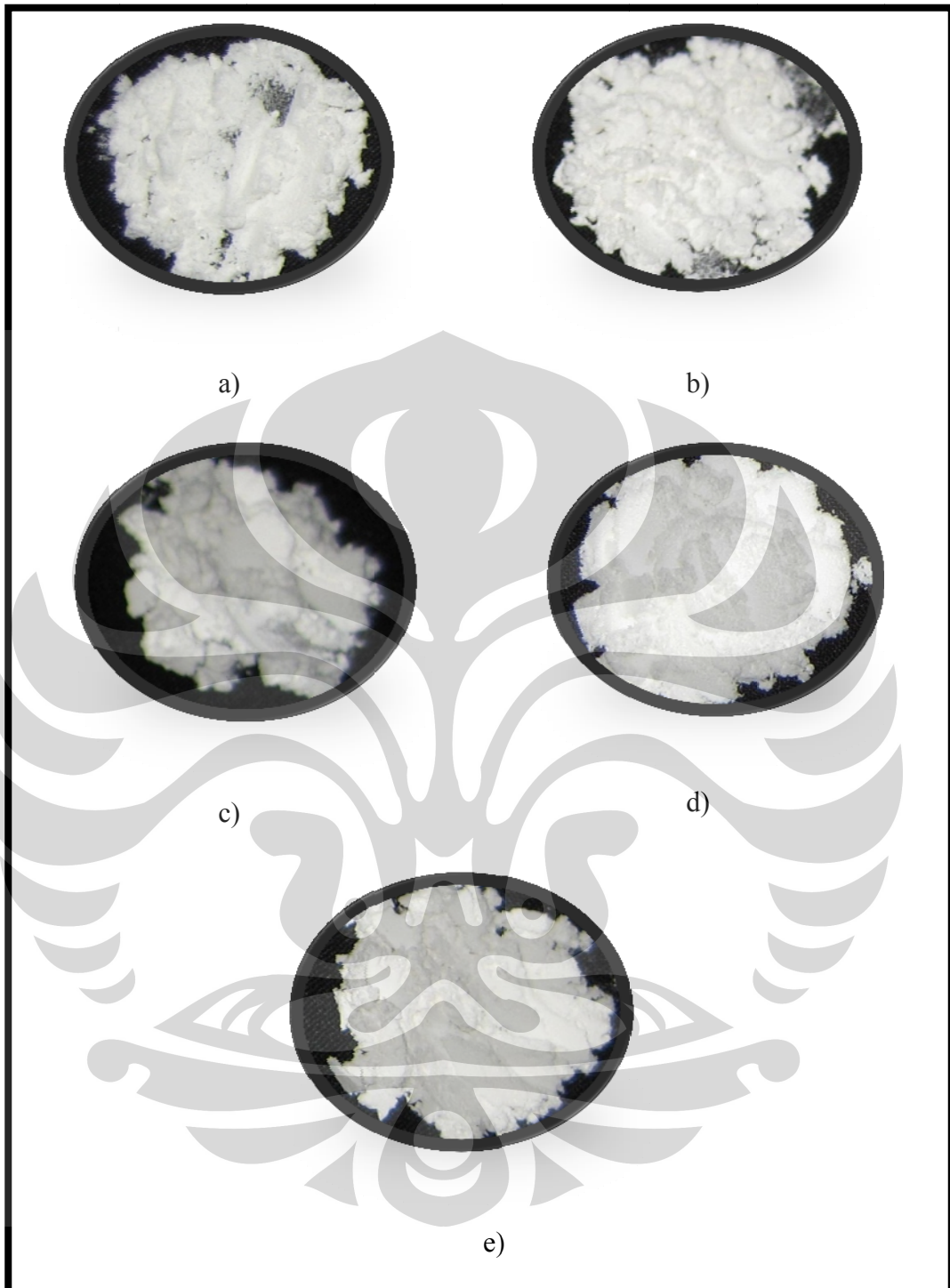
Gambar 4.2 Hasil proses drum drying



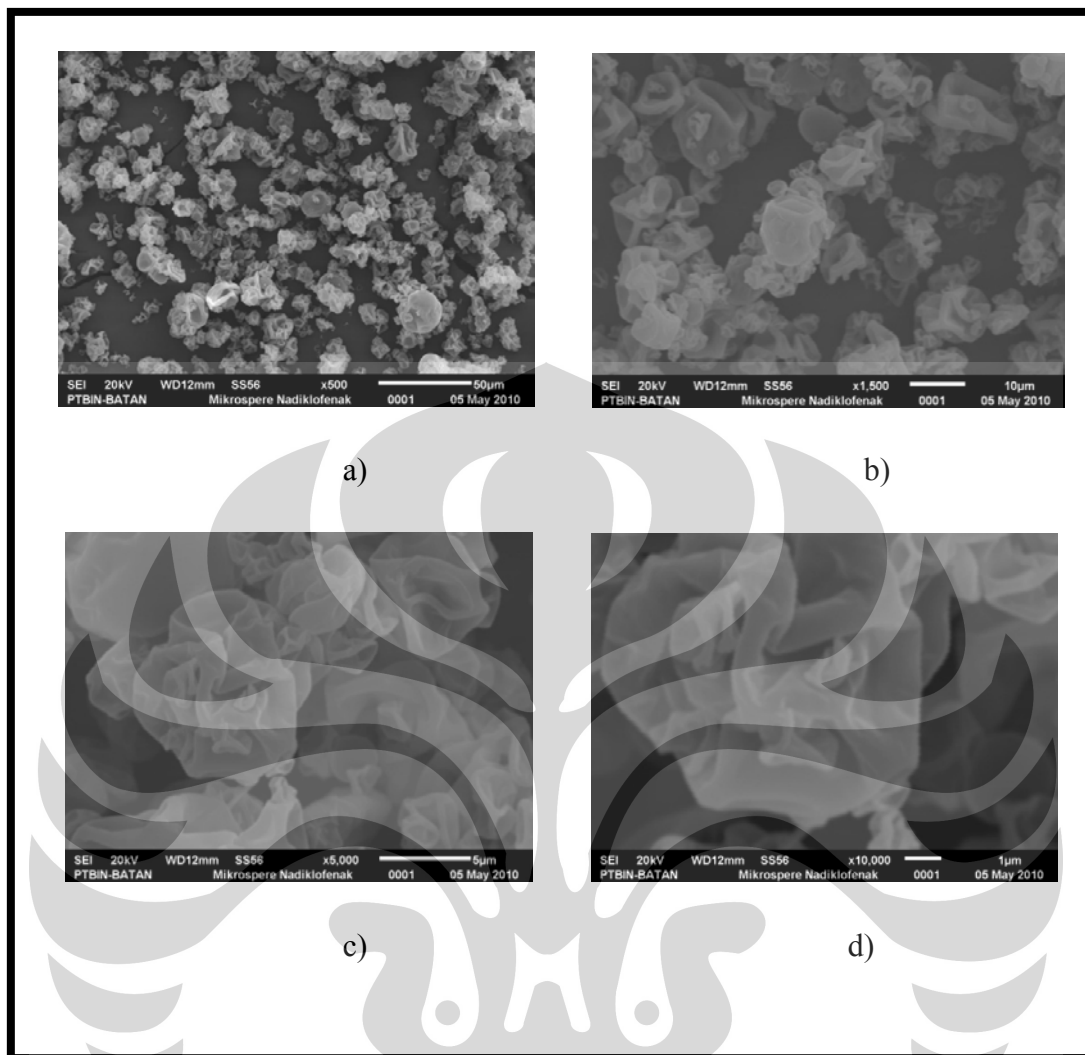
Gambar 4.3 Bahan : a) Koproses PPS-HPMC 2:1, b) Koproses PPS-HPMC 3:1, c) koproses PPS-HPMC 3:1 , d) HPMC 3:1 , dan e) pati.



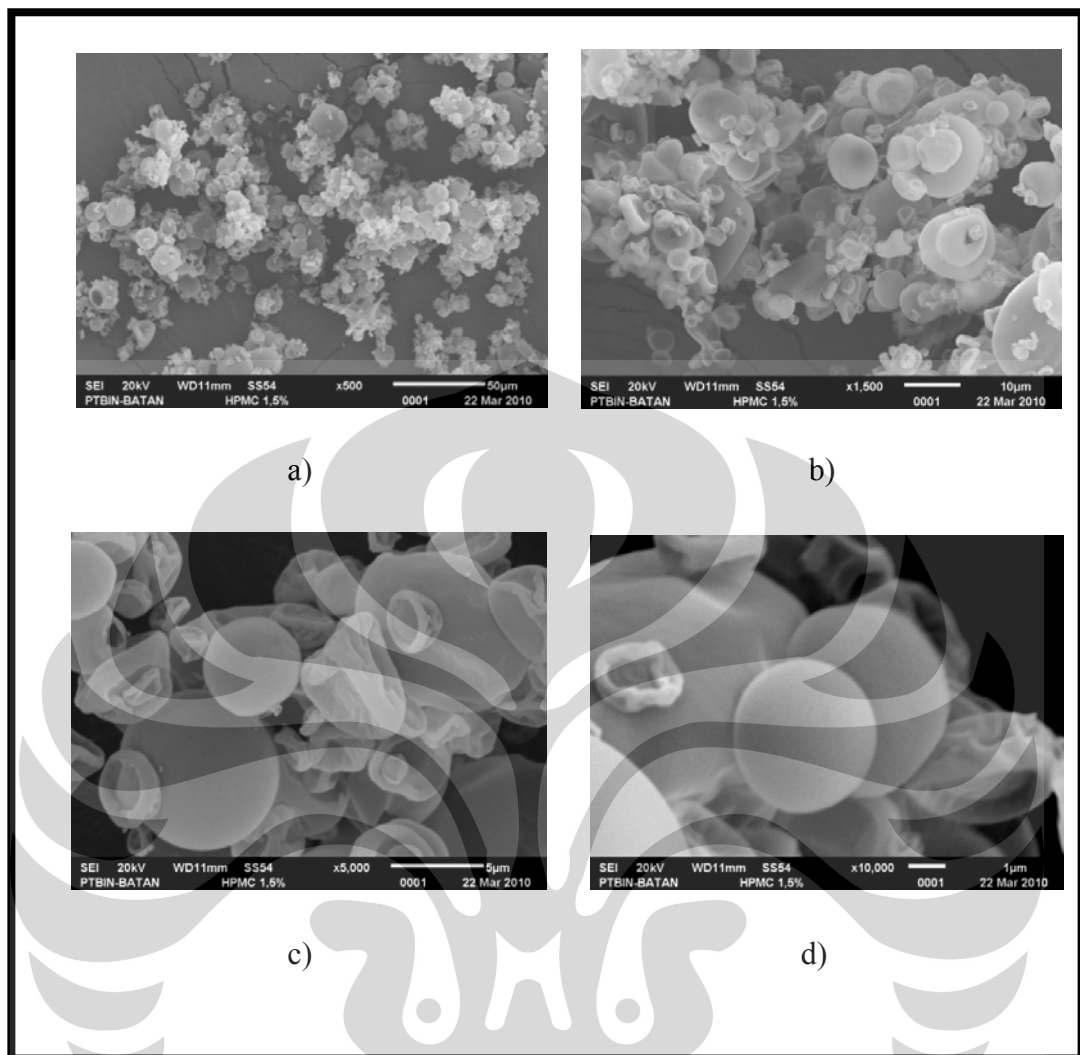
Gambar 4.4 Mikrofotograf perbesaran 1000x pada : a) koproses PPS-HPMC 2:1
 b) koproses PPS-HPMC 3:1, c) Koproses PPS-HPMC 4:1, d) HPMC, e) PPS



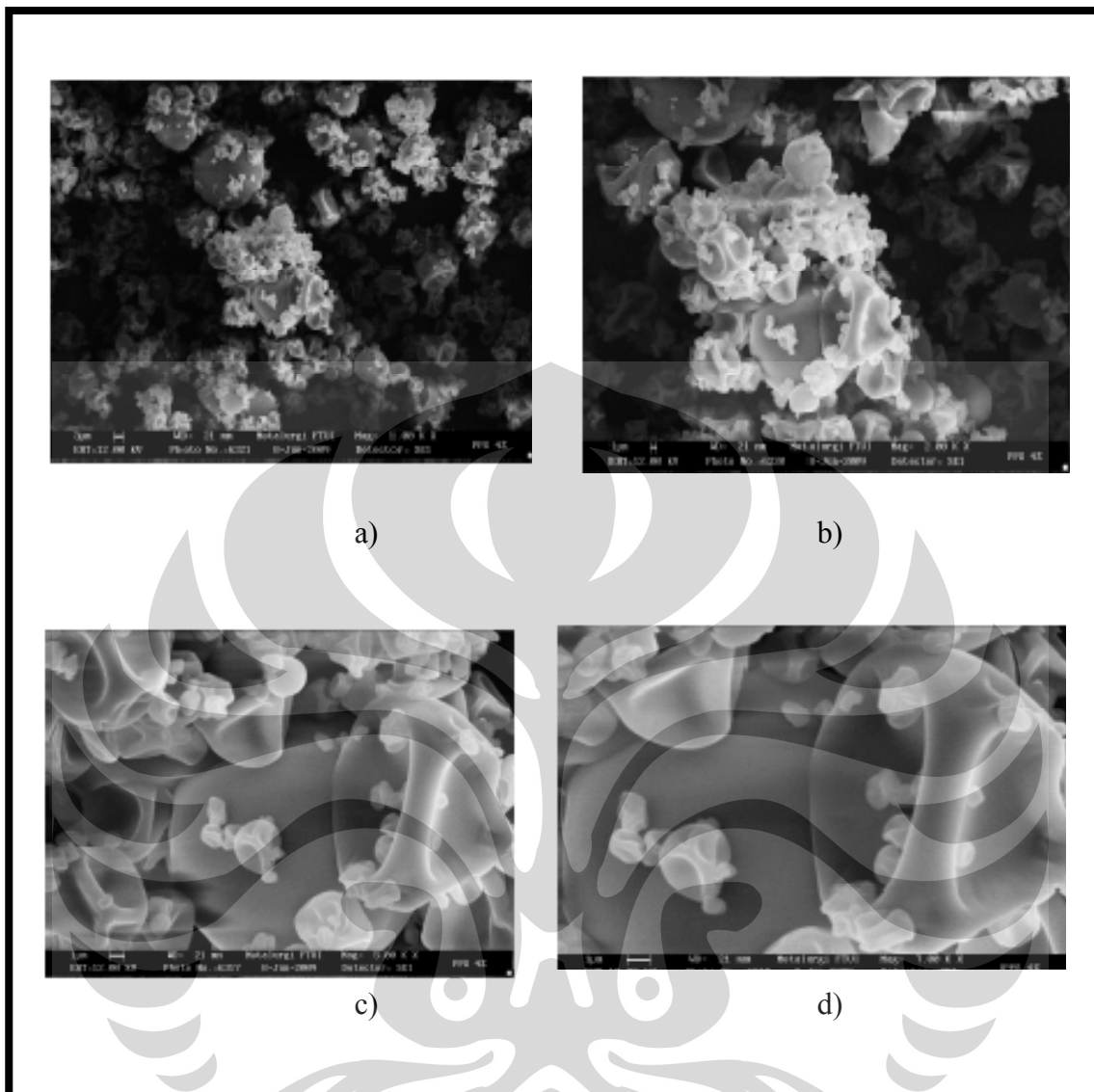
Gambar 4.5 Formula mikrosfer: a) Formula A, b) Formula B, c) Formula C, d) Formula D e) Formula E.



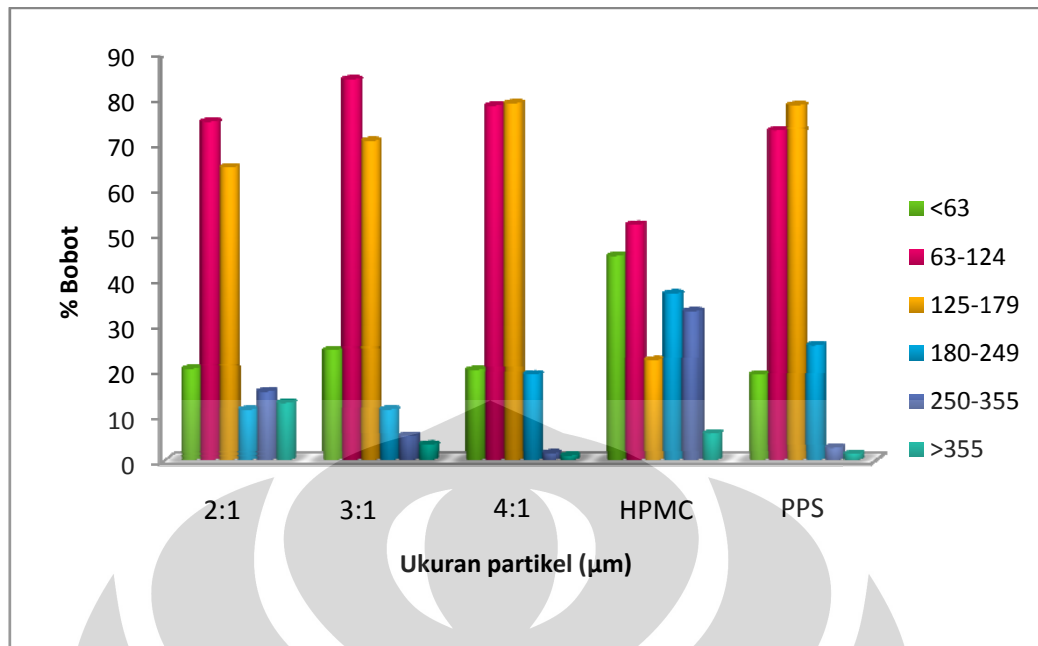
Gambar 4.6 Mikrofotograf mikrosfer natrium diklofenak formula C pada perbesaran : a) 500X, b) 1500X, c) 5000X, d) 10000X



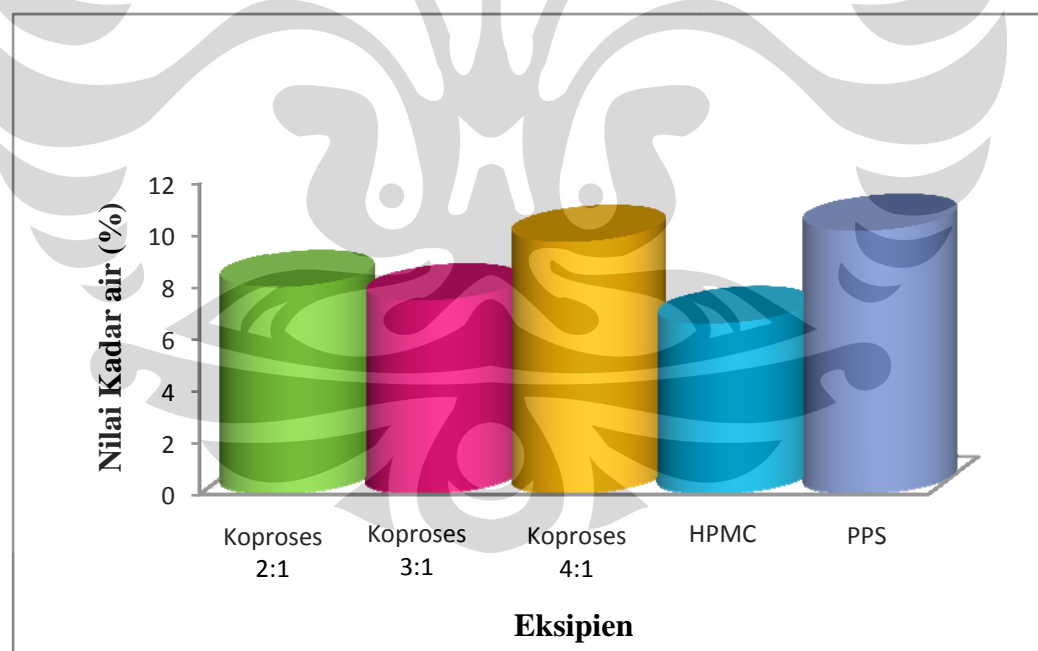
Gambar 4.7 Mikrofotograf mikrosfer natrium diklofenak formula D pada perbesaran : a) 500x, b) 1500x, c) 5000x d) 10000x



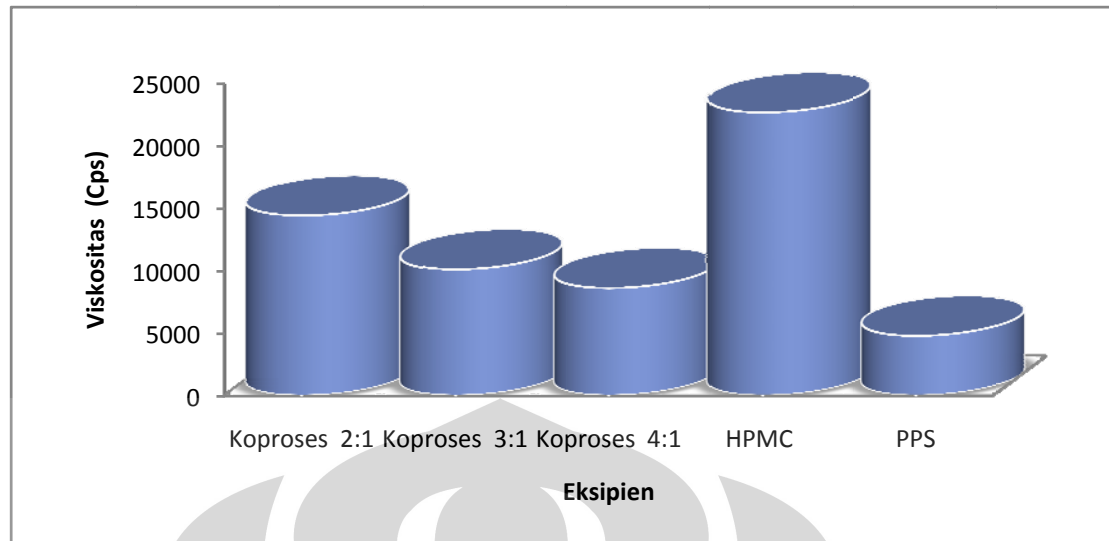
Gambar 4.8 Mikrofotograf mikrosfer mengandung PPS dengan perbesaran :
a) 1000x, b) 2000x, c) 5000x , d) 7000x



Gambar 4.9 Distribusi ukuran partikel eksipien koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, 4:1, HPMC dan PPS dengan metode pengayakan

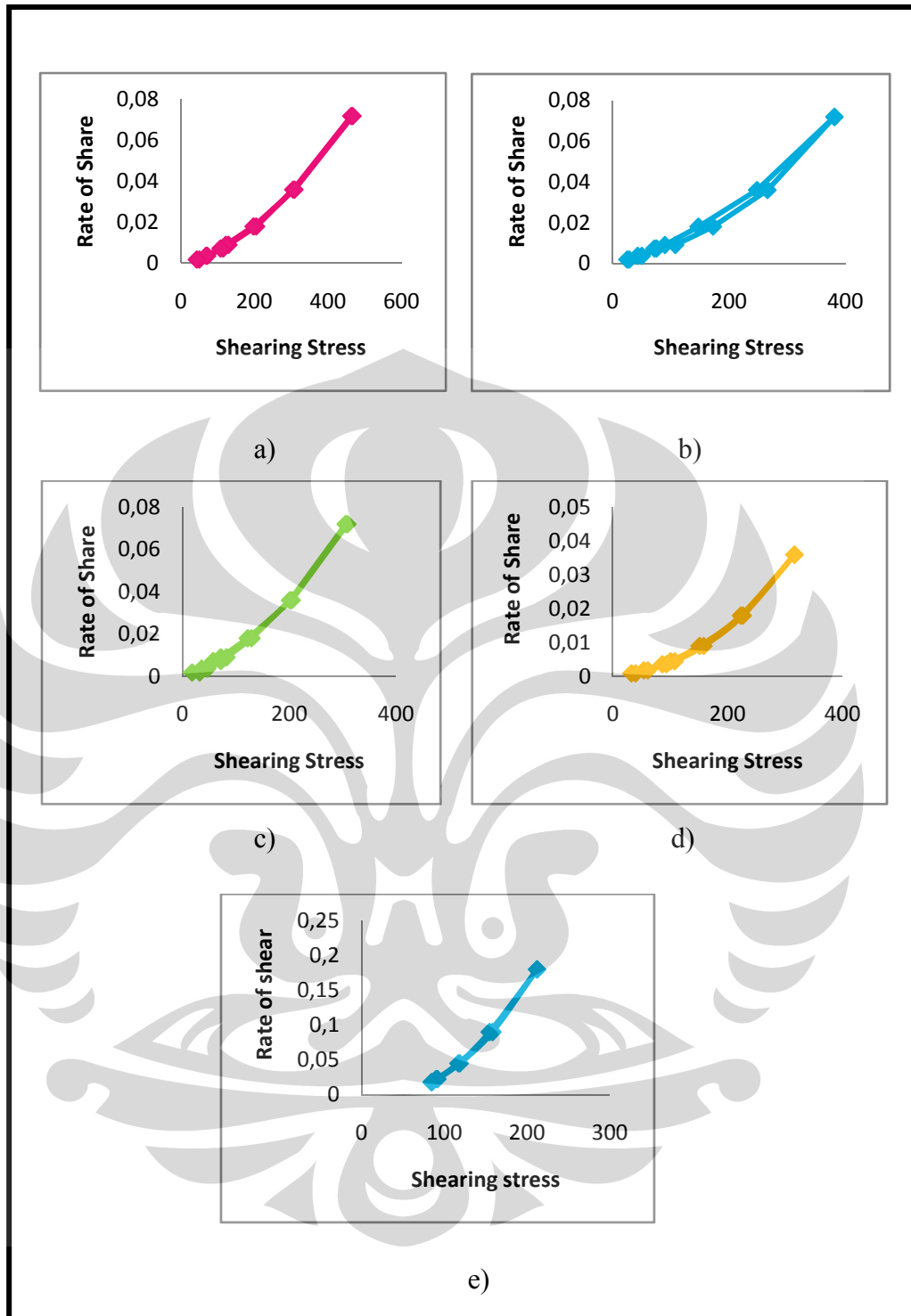


Gambar 4.10 Nilai kadar air eksipien koproses 2:1, 3:1, 4:1, HPMC dan PPS

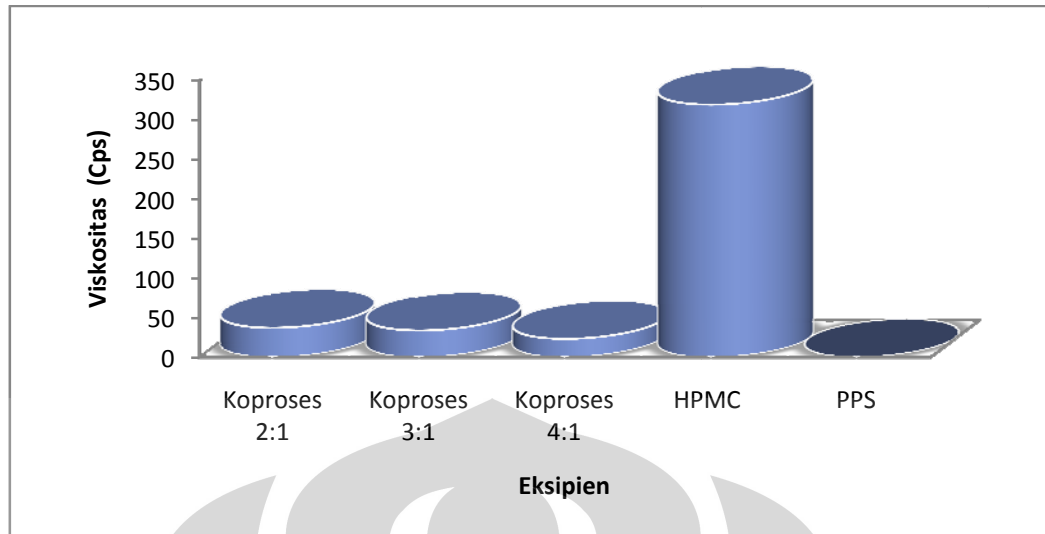


Gambar 4.11 Nilai viskositas eksipien koprores PPS-HPMC 2:1, 3:1, 4:1, HPMC dan PPS pada konsentrasi 5 %.

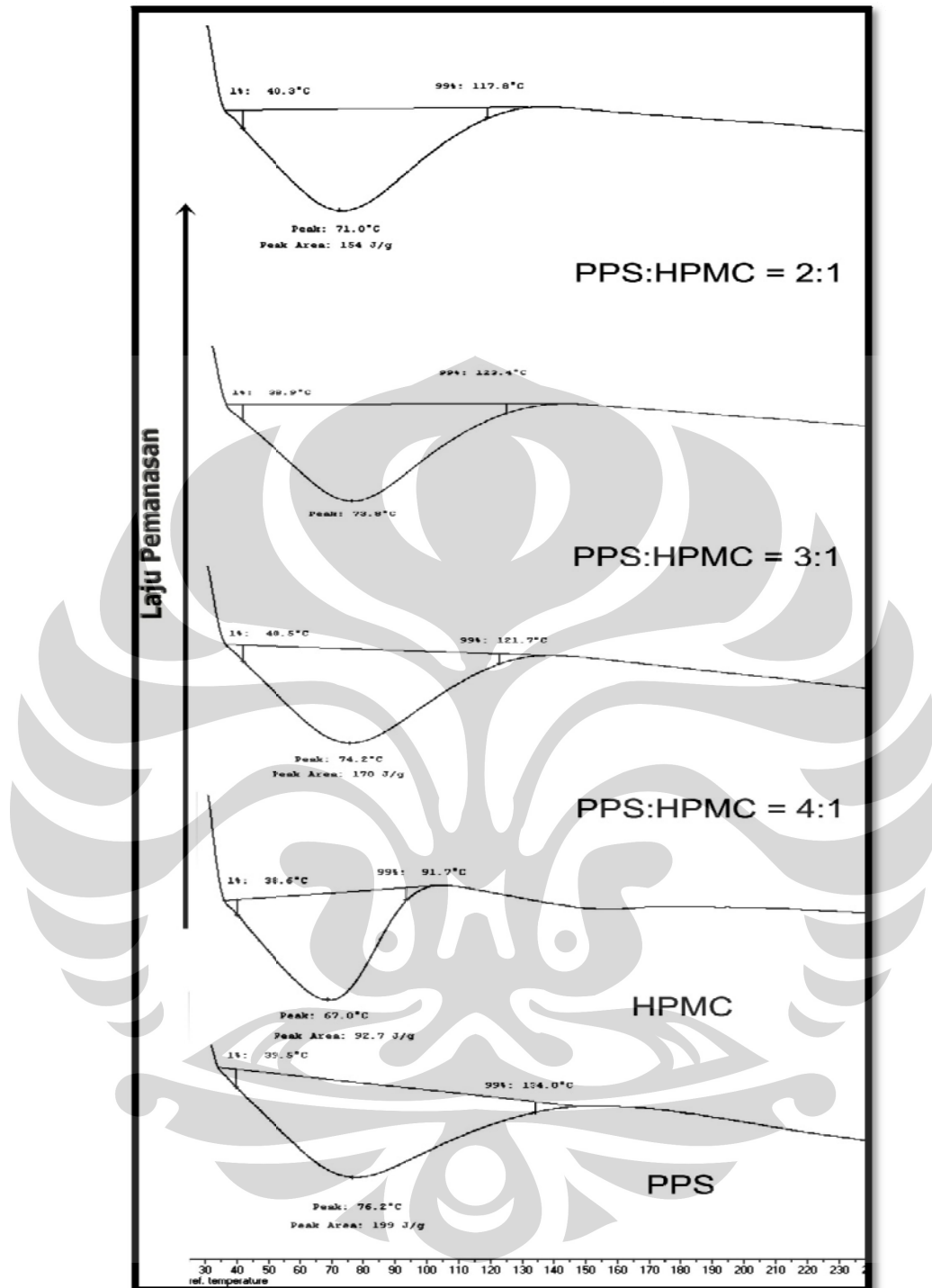




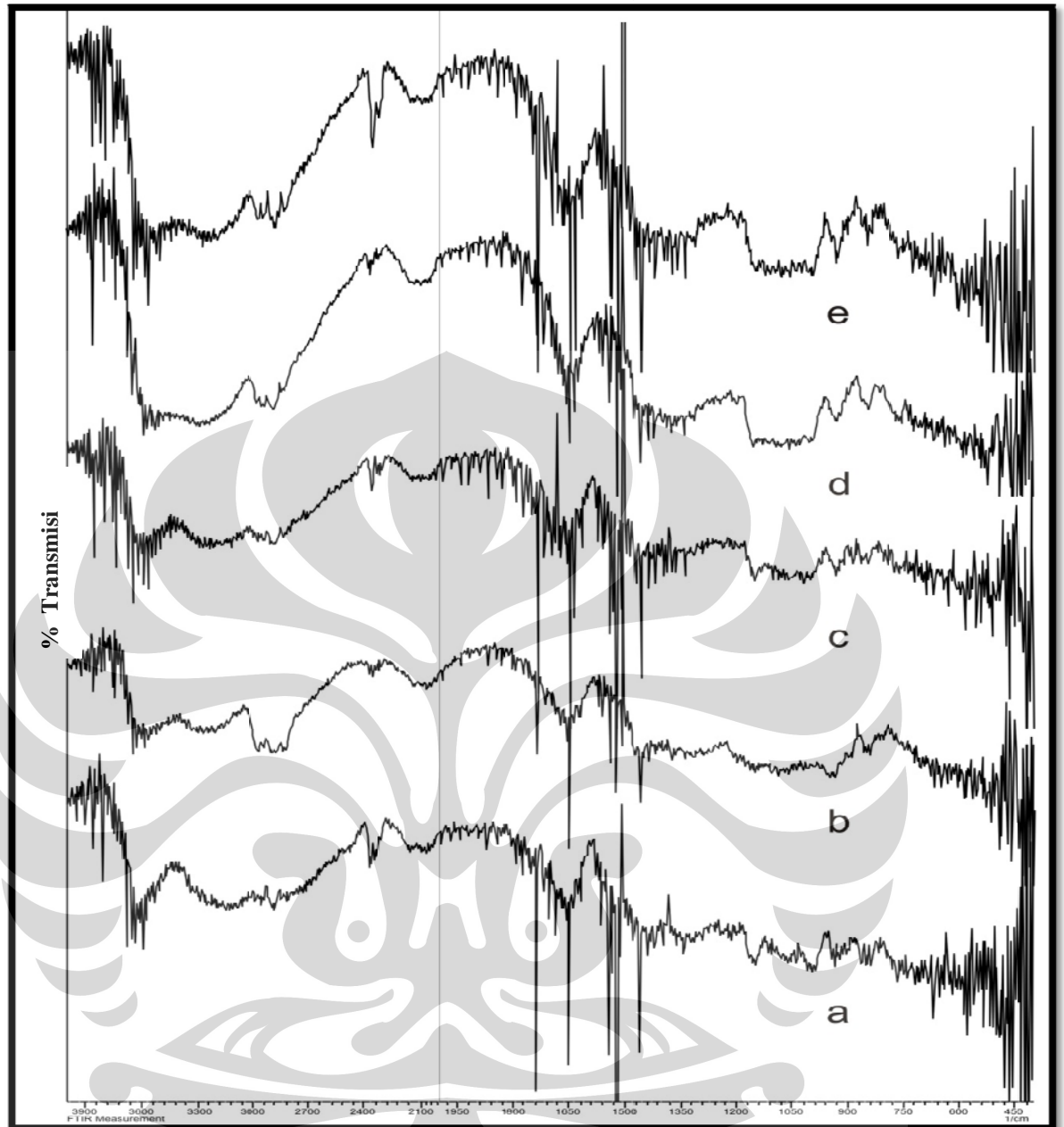
Gambar 4.12 Rheogram viskositas : a) Koproses PPS-HPMC 2:1, b) 3:1, c) 4:1, d)HPMC dan e) PPS pada konsentrasi 5%



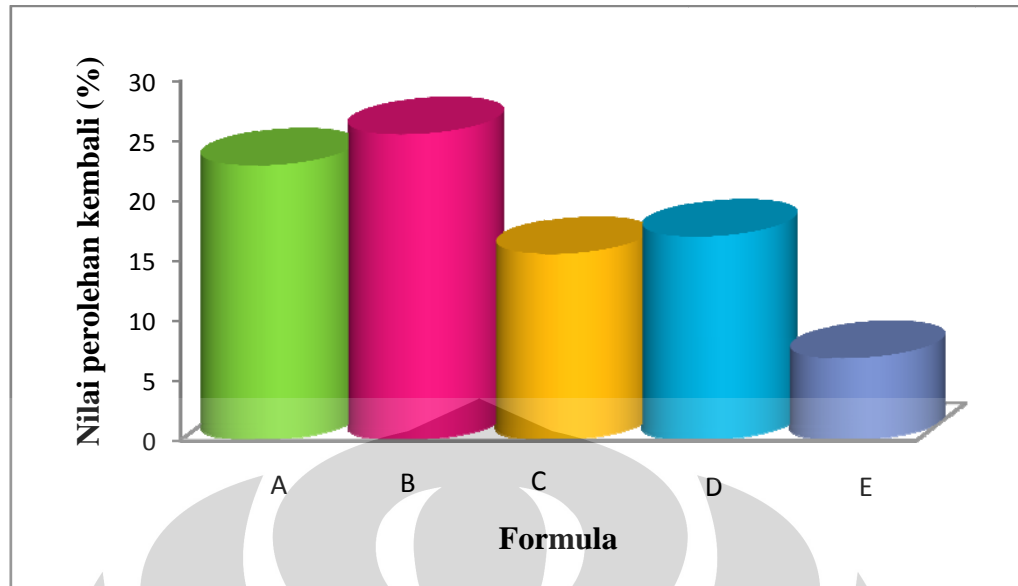
Gambar 4.13 Nilai kekuatan gel eksipien koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, 4:1, HPMC dan PPS menggunakan alat *texture analyzer*. Tiap diagram merupakan nilai rata-rata dari dua data percobaan



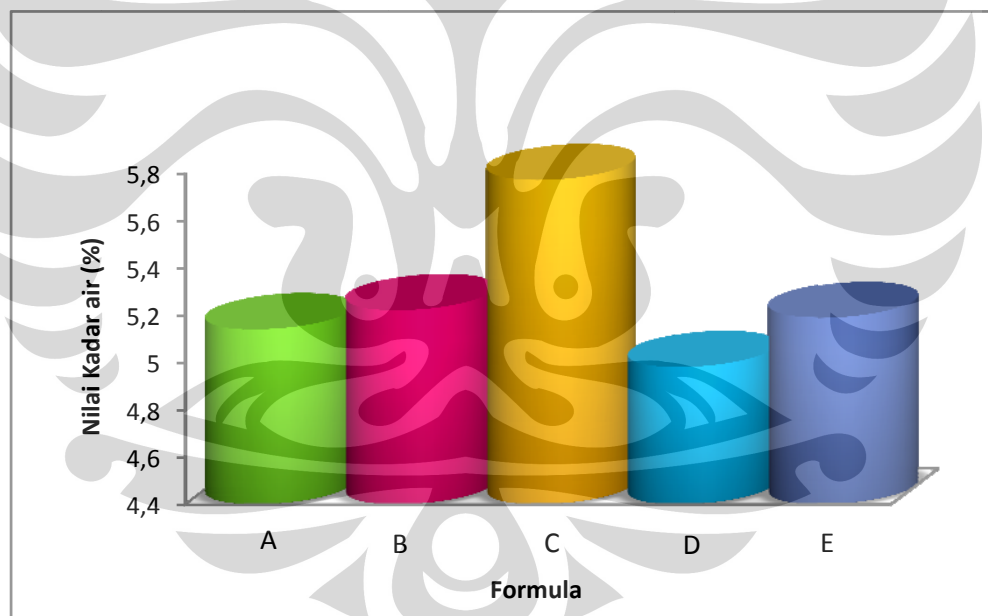
Gambar 4.14 Spektrum analisis hasil pengamatan dengan *Differential Scanning Calorimetri*



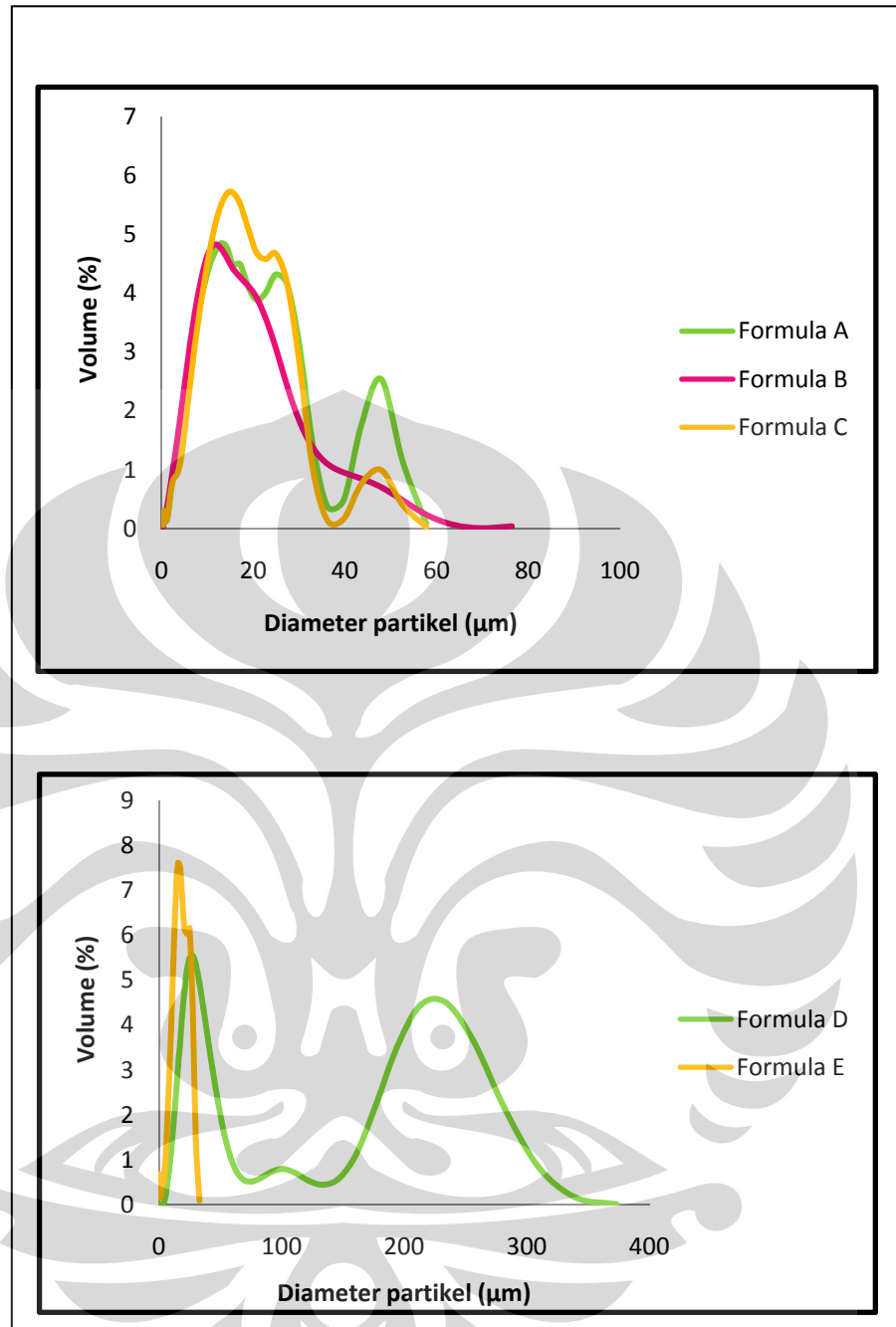
Gambar 4.15 Spektrum infra merah: a) PPS, b) HPMC, c) PPS-HPMC 4:1, d) PPS-HPMC 3:1, e) PPS-HPMC 2:1



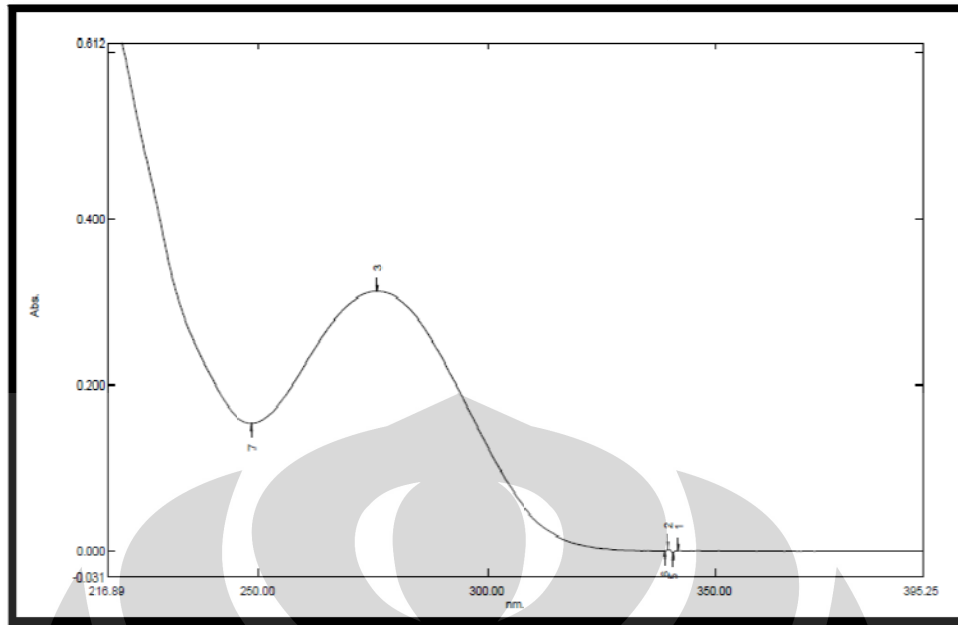
Gambar 4.16. Nilai perolehan kembali mikrosfer natrium diklofenak dari formula A sampai dengan formula E



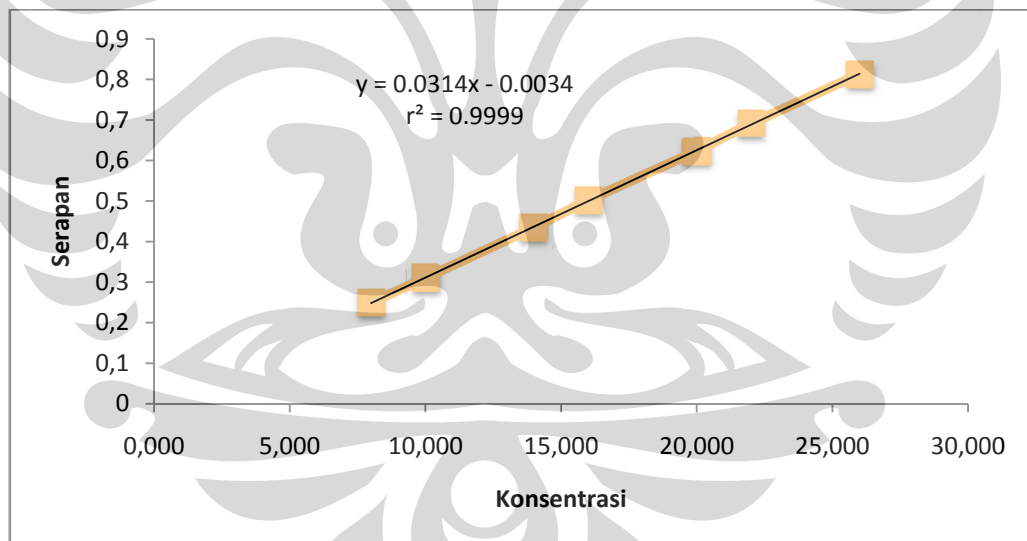
Gambar 4.17. Persentase kadar air mikrosfer natrium diklofenak dari formula A sampai dengan formula E



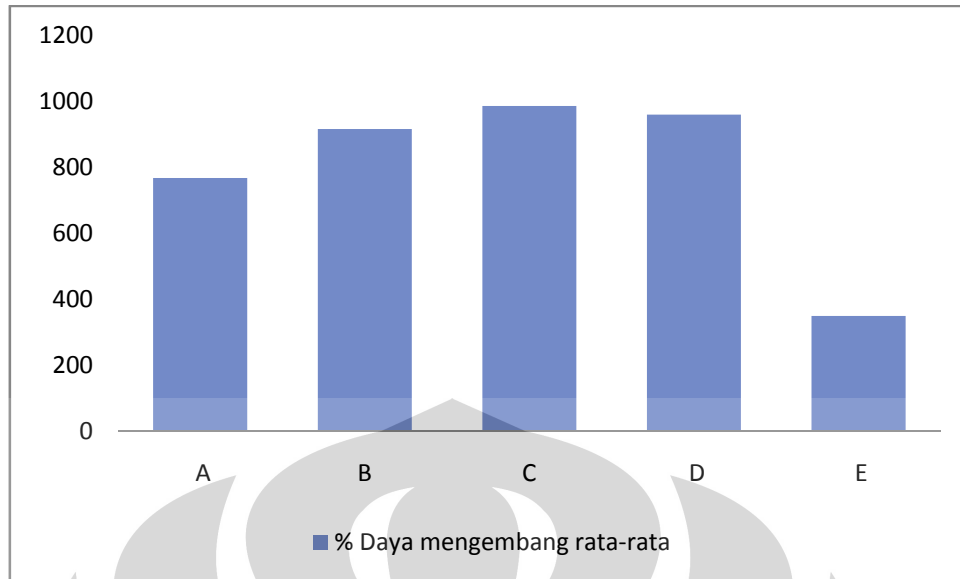
Gambar 4.18. Distribusi ukuran partikel mikrosfer natrium diklofenak



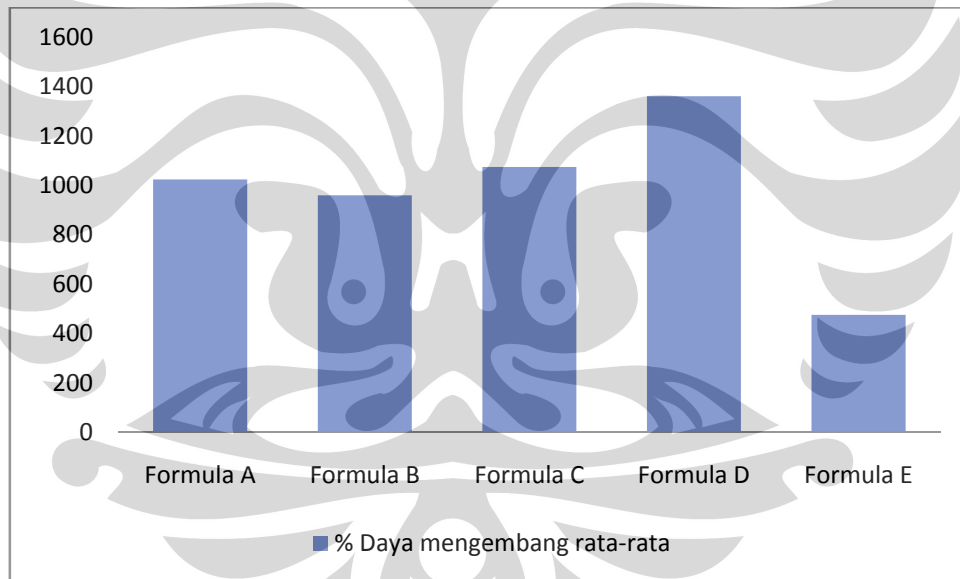
Gambar 4.19 Kurva serapan larutan natrium diklofenak konsentrasi 10 ppm dalam medium dapar posfat pH 7,2 pada λ 200 nm-400 nm



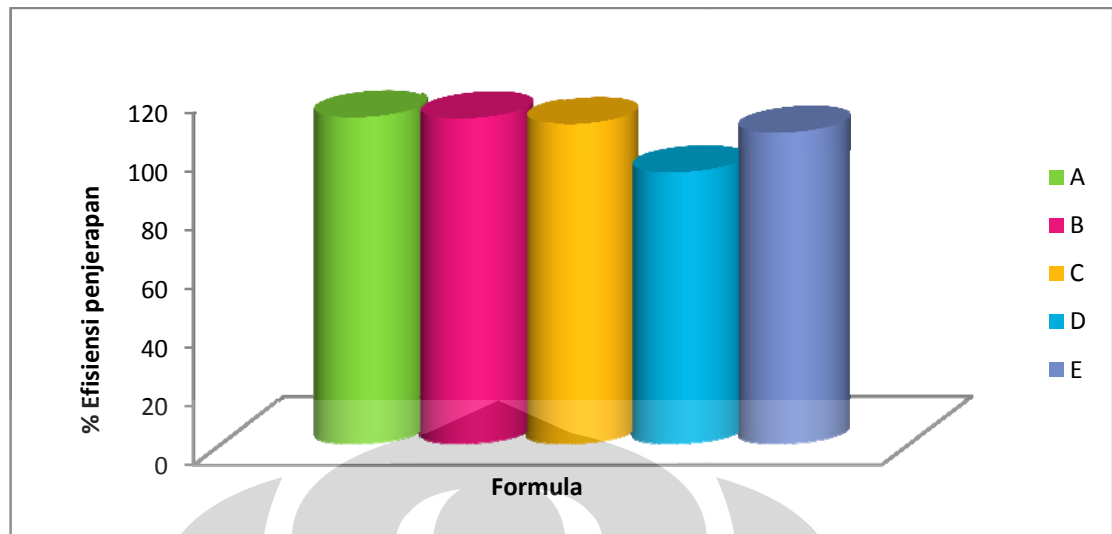
Gambar 4.20 Kurva kalibrasi natrium diklofenak pada λ 275,8 nm dalam medium dapar fosfat pH 7,2



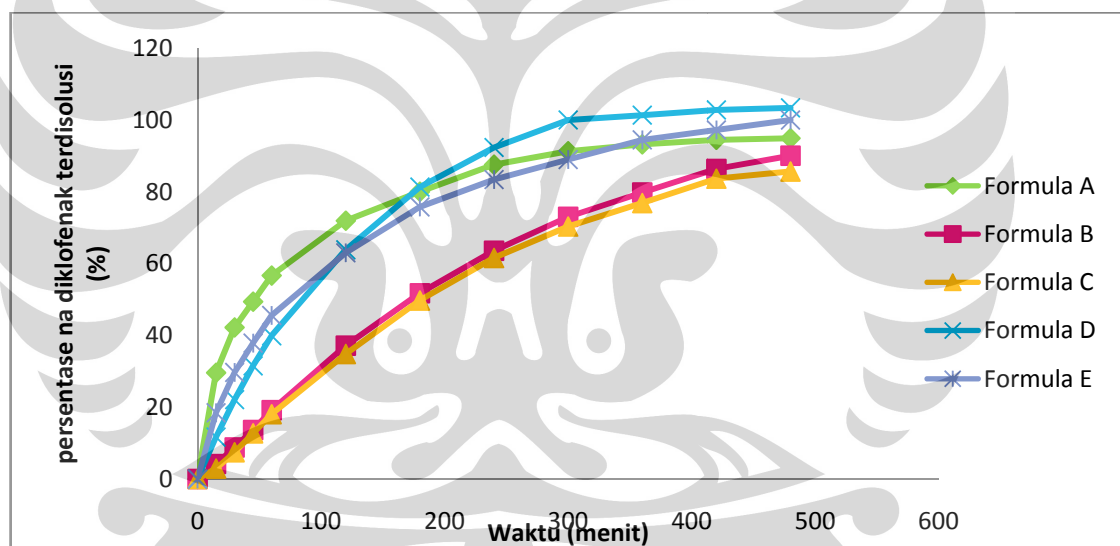
Gambar 4.21 Persentase daya mengembang kelima formula mikrosfer natrium diklofenak dalam medium dapar fosfat pH 7,2 selama 2 jam



Gambar 4.22 Persentase daya mengembang kelima formula mikrosfer natrium diklofenak dalam medium dapar fosfat pH 7,2 selama 8 jam

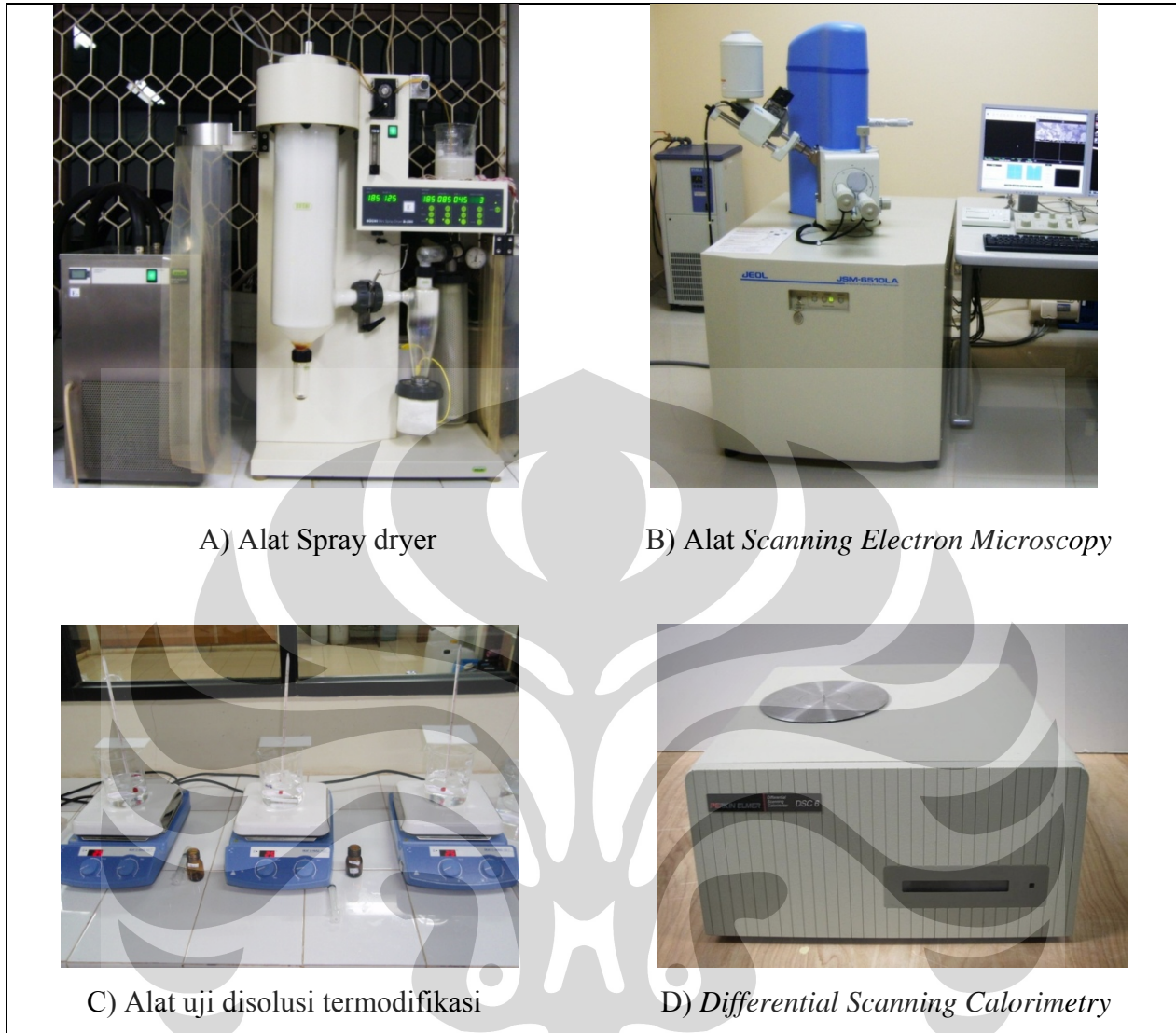


Gambar 4.23. Efisiensi penyerapan kelima mikrosfer natrium diklofenak dalam medium dapar fosfat pH 7,2



Gambar 4.24. Persentase natrium diklofenak terdissolusi dari mikrosfer yang mengandung eksipien koproses PPS-HPMC (Formula A-C), HPMC(Formula D) dan PPS (Formula E) dalam medium dapar fosfat pH

7,2



Gambar 4.25 Alat: A) Spray dryer, B) Scanning Electron Microscopy, C) Alat uji disolusi modifikasi, D) Differential Scanning Calorimetry

Tabel 4.1 Viskositas eksipien koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, dan 4:1, HPMC dan PPS pada konsentrasi 5%

Eksipien koproses	Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (Fk)	Viskositas (dr x Fk)
PPS-HPMC 2:1	3	2	16	1000	16000
		5	28,5	400	11400
		10	42,5	200	8500
		20	65	100	6500
		10	43	200	8600
		5	27,5	400	11000
		2	15	1000	15000
		PPS-HPMC 3:1	3	2	10
5	20,5			400	8200
10	34,5			200	6900
20	53			100	5300
10	37			200	7400
5	24			400	9600
2	10,5			1000	10500
PPS-HPMC 4:1	3			2	8
		5	17	400	6800
		10	28,5	200	5700
		20	43	100	4300
		10	28	200	5600
		5	18	400	7200
		2	10	1000	10000
		HPMC	4	2	12
5	21			800	16800
10	31			400	12400
20	44			200	8800
10	31,5			400	12600
5	22			800	17600
2	13			2000	44000
PPS	3			2	11,75
		5	16,25	160	2600
		10	21,5	80	1720
		20	29,5	40	1180
		10	22	80	1760
		5	16,5	160	2640
		2	11,75	400	4700

Tabel 4.2 Persentase distribusi ukuran partikel eksipien

Persentase distribusi ukuran partikel						
Eksipien	< 63	63-124	125-179	180-249	250-355	>355
Koproses	20,2	74,75	64,65	11,11	15,15	12, 63
2:1						
Koproses	24,27	83,98	70,39	11,16	5,34	3,4
3:1						
Koproses	19,9	78,11	78,61	18,91	1,49	1
4:1						
HPMC	45,1	51,96	22,06	36,76	32,84	5,88
PPS	18,89	72,81	78,34	25,35	2,76	1,38

Tabel 4.3 Uji perolehan kembali eksipien koproses PPS-HPMC dan PPS

Formula	Wo (g)	Wt (g)	Wp (%)
Koproses PPS-HPMC (2:1)	240	166	69,17
Koproses PPS-HPMC (3:1)	360	240	66,67
Koproses PPS-HPMC (4:1)	250	160	64
PPS	200	100	50

Tabel 4.4 Data kekuatan gel eksipien koproses PPS-HPMC 2:1, 3:1, 4:1, HPMC dan PPS pada konsentrasi 10%

No	Sampel	Pembacaan Tinggi (cm)		Kekuatan Gel rata-rata (g/cm ²)
		Data 1	Data 2	
1	HPMC	3,13	3,3	319,57
2	PPS	-	-	-
3	Koproses HPMC 2:1	0,185	0,28	36,78
4	Koproses HPMC 3:1	0,34	0,335	33,55
5	Koproses HPMC 4:1	0,38	0,36	23,11

Tabel 4.5 Data uji kadar air pada eksipien

Serbuk	% Kadar air (Minggu 0)
PPS-HPMC (2:1)	8,02
PPS-HPMC (3:1)	7,49
PPS-HPMC (4:1)	9,76
HPMC	6,58
PPS	10,16

Tabel 4.6 Viskositas formula mikrosfer natrium diklofenak

Formula	Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (Fk)	Viskositas (dr x Fk)
A	1	2	7	400	2800
		5	17,25	40	690
		10	32,5	20	650
		20	59,5	10	595
		10	33	20	660
		5	17,25	40	690
		2	8	400	3200
		B	2	2	8,75
5	15,5			160	2480
10	25			80	2000
20	39			40	1560
10	25			80	2000
5	15,5			160	2480
2	8			400	3200
C	3			2	14
		5	26,5	400	10600
		10	40,5	200	8100
		20	62	100	6200
		10	39	200	7800
		5	26	400	10400
		2	13,5	1000	13500
		D	2	2	5,5
5	13			160	2080
10	23,5			80	1880
20	41,5			40	1660
5	13,5			160	2160
2	6			400	2400
E	2	2	11,75	400	4700
		5	16,25	160	2600
		10	21,5	80	1720
		20	29,5	40	1180
		10	22	80	1760
		5	16,5	160	2640
		2	11,75	400	4700

Tabel 4.7 Ringkasan evaluasi formula mikrosfer natrium diklofenak

Formula	Parameter					
	Rata-rata diameter		Kadar air (%)	% Daya mengembang pada pH 7,2		Rata-rata efisiensi penjerapan (%)
	ukuran partikel (μm)	UPK (%)		2 jam	8jam	
A	16,08	22,91	5,14	767,78	1023,54	111,58
B	13,89	25,51	5,22	916,62	959,09	110,62
C	15,05	15,56	5,77	986,46	1074,04	109
D	79,50	17,03	4,98	960,12	1360,17	92,60
E	14,95	4,76	5,19	349,75	475,90	106,16

Tabel 4.8 Uji perolehan kembali mikrosfer natrium diklofenak

Formula	Wo (g)	Wt (g)	Wp (%)
A	27,5	6,3	22,91
B	32,5	8,29	25,51
C	47,5	7,39	15,56
D	17,5	2,98	17,03
E	52,5	3,58	6,82

Tabel 4.9. Data uji kadar air formula mikrosfer natrium diklofenak

Formula	Kadar air (%)
A	5,14
B	5,22
C	5,77
D	4,98
E	5,19

Tabel 4.10 Distribusi ukuran partikel formula mikrosfer

Formula	Rentang distribusi berdasarkan diameter volume partikel								
	Rata-rata	Median	< 1 μ m	1-10	10-20	20-40	40-80	80-200	>200
	(μ m)	(μ m)		μ m	μ m	μ m	μ m	μ m	μ m
A	16,08	13,12	1,99	38,23	31,99	21,80	5,56	-	-
B	13,89	11,31	1,85	45,74	35,71	18,26	2,41	-	-
C	15,05	13,46	2,43	26,82	37,55	22,28	2,2	-	-
D	79,50	33,0	0	4,86	18,81	39,39	9,93	11,28	15,73
E	14,95	14,95	5,35	24,65	45,63	24,39	-	-	-

Tabel 4.11 Hasil uji daya mengembang dari tiap formula mikrosfer pada medium dapar posfat pH 7,2

Formula	% Daya mengembang pada pH 7,2	
	2 jam	8 jam
A	767,78±17,21	1023, 54±182,20
B	916,62±329,07	959,09±274,11
C	986,46±229,43	1074,04±70,40
D	960,12±230,47	1360,17±427,78
E	349,75±16,90	475,90±57,29

Tabel 4.12 Data serapan natrium diklofenak dalam medium dapar fosfat pH 7,2

No	Konsentrasi (ppm)	Serapan
1	8	0,249
2	10	0,310
3	14	0,435
4	16	0,502
5	20	0,623
6	22	0,691
7	26	0,813

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linier

$$a = -0,00365$$

$$b = 0,0314$$

$$r = 0,99995$$

Persamaan regresi linier :

$$y = -0,00365 + 0,0314x$$

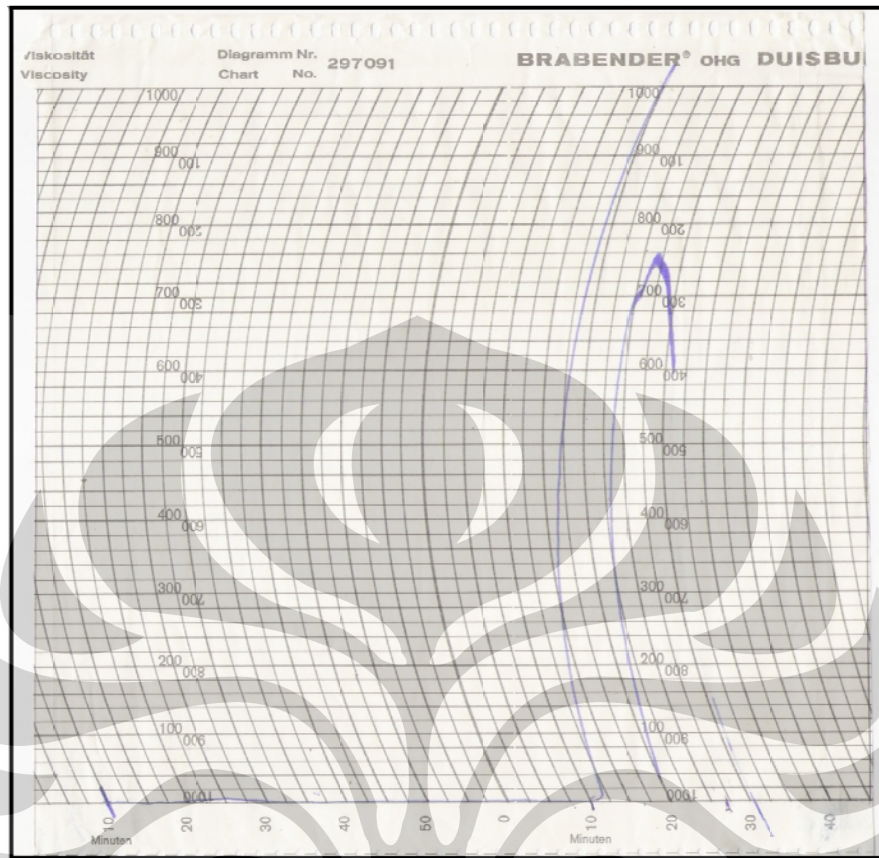
Tabel 4.13 Efisiensi penjerapan formula mikrosfer natrium diklofenak

Formula	Jumlah mikrosfer yang ditimbang (mg)	Jumlah natrium diklofenak terjerap di dalam mikrosfer (mg)	Fraksi teoritis	Jumlah natrium diklofenak teoritis	Efisiensi penjerapan (%)	Rata rata \pm SD (%)
A	22,2	2,25	0,0909	2,02	111,65	111,58 \pm 1,32
	22,1	2,21		2,00	110,22	
	22,0	2,26		2,00	112,86	
B	26	2,23	0,0769	2,00	111,44	110,62 \pm 1,21
	25,9	2,22		1,99	111,18	
	26,2	2,20		2,01	109,23	
C	38,0	2,18	0,0526	2,00	109,13	109 \pm 0,22
	38,1	2,17		2,00	109,13	
	38,0	2,19		2,00	108,75	
D	14,0	1,81	0,1429	2,00	90,55	92,60 \pm 1,79
	13,9	1,86		1,98	93,42	
	14,1	1,89		2,01	93,48	
E	42,0	2,10	0,0476	2,00	104,83	106,16 \pm 1,49
	42,2	2,16		2,01	107,77	
	42	2,12		2,00	105,88	

Tabel 4.14 Pelepasan kumulatif natrium diklofenak pada mikrosfer secara *in vitro* dalam medium dapar posfat pH 7,2

Waktu (menit)	Pelepasan kumulatif natrium diklofenak dari mikrosfer (%w/w)				
	Formula				
	A	B	C	D	E
0	0	0	0	0	0
15	29,61 ± 11,46	4,21±0,26	2,92±0,22	11,68±0,80	18,47±2,09
30	42,23± 15,45	8,88 ±0,61	7,45±0,26	22,12±1,15	29,70±4,99
45	49,43±16,57	13,79 ±0,32	12,73±0,30	31,53±1,15	37,88±7,62
60	56,70±15,93	19,37±1,26	18,06±1,20	39,93±1,53	45,60±9,15
120	71,97± 14,63	37,48±4,29	34,84±2,86	63,88±1,72	63,05±10,23
180	80,06±13,28	52,23±8,51	49,76±3,42	81,35±1,96	75,82±9,82
240	87,58±9,82	64,17±9,08	61,62±3,23	92,39±3,32	83,45±8,96
300	91,34±8,16	73,71±10,37	70,38±4,11	100,07±2,83	89,03±6,98
360	93,25±6,97	80,54±10,94	76,92±3,13	101,40±1,74	94,51±5,54
420	94,53±5,90	87,19±10,80	83,72±1,55	102,86±0,50	97,29±3,46
480	94,96±5,90	90,90±8,99	85,72±2,41	103,44±0,98	100,06±2,30

Lampiran 1: Spektrum Brabender Pati



Keterangan: Suhu Awal Gelatinisasi = suhu awal + ((6x4) x 1,5)

$$= 30 + (24 \times 1,5)$$

$$= 30 + 36$$

$$= 66$$

Suhu Puncak Gelatinisasi = suhu awal + ((7x4)+3) x 1,5)


$$= 30 + (31 \times 1,5)$$

$$= 30 + 46,5$$

$$= 76,5$$

Viskositas = 1000 + 700 + 60 = 1760 brabender unit


Lampiran 2: Distribusi Ukuran Partikel Formula A


LS Particle Size Analyzer
COULTER PUSAT PENELITIAN KIMIA - LIPI

nadiclop.\$05

Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Number %	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Number %
0.375	0.053	8.50	24.95	4.32	0.002
0.412	0.099	11.92	27.38	4.16	0.002
0.452	0.158	14.43	30.07	3.12	0.001
0.496	0.203	14.01	33.00	1.43	0.0033
0.545	0.233	12.15	36.24	0.373	6.6E-5
0.598	0.247	9.72	39.77	0.493	6.6E-5
0.657	0.245	7.29	43.66	1.78	0.0018
0.721	0.229	5.15	47.93	2.54	0.0019
0.791	0.204	3.47	52.63	1.14	6.6E-5
0.869	0.175	2.25	57.77	0.095	4.2E-6
0.953	0.150	1.45	63.41	0	0
1.047	0.136	1.00	69.62	0	0
1.149	0.141	0.784	76.43	0	0
1.261	0.169	0.709	83.90	0	0
1.385	0.222	0.705	92.09	0	0
1.520	0.301	0.722	101.1	0	0
1.669	0.401	0.728	111.0	0	0
1.832	0.516	0.708	121.8	0	0
2.010	0.636	0.660	133.7	0	0
2.207	0.752	0.590	146.8	0	0
2.423	0.858	0.509	161.2	0	0
2.660	0.951	0.426	176.8	0	0
2.920	1.03	0.350	194.2	0	0
3.206	1.12	0.286	213.2	0	0
3.519	1.21	0.235	234.1	0	0
3.862	1.34	0.195	256.8	0	0
4.241	1.50	0.166	282.1	0	0
4.656	1.72	0.144	309.6	0	0
5.111	1.99	0.126	339.8	0	0
5.611	2.30	0.110	373.1	0	0
6.158	2.64	0.095	409.6	0	0
6.761	2.99	0.081	449.7	0	0
7.421	3.34	0.069	493.6	0	0
8.147	3.68	0.057	541.9	0	0
8.944	4.00	0.047	594.9	0	0
9.819	4.29	0.038	653.0	0	0
10.78	4.54	0.031	716.9	0	0
11.83	4.72	0.024	786.9	0	0
12.99	4.85	0.019	863.9	0	0
14.26	4.89	0.014	948.2	0	0
15.65	4.78	0.011			
17.18	4.49	0.007			
18.86	4.12	0.005			
20.70	3.89	0.004			
22.73	4.01	0.003			


Lampiran 3: Distribusi Ukuran Partikel Formula B


LS Particle Size Analyzer
COULTER PUSAT PENELITIAN KIMIA - LIPI

nadiclop.\$04

Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Number %	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Number %
0.375	0.033	6.61	24.95	3.06	0.002
0.412	0.059	8.83	27.38	2.43	0.001
0.452	0.086	9.72	30.07	1.83	0.001
0.496	0.121	10.37	33.00	1.38	0.004
0.545	0.151	9.73	36.24	1.10	0.0024
0.598	0.176	8.60	39.77	0.954	0.0016
0.657	0.199	7.36	43.66	0.852	0.0011
0.721	0.223	6.21	47.93	0.707	6.7E-5
0.791	0.246	5.18	52.63	0.484	3.5E-5
0.869	0.268	4.27	57.77	0.240	1.3E-5
0.953	0.292	3.52	63.41	0.073	3E-6
1.047	0.321	2.92	69.62	0.011	3.3E-7
1.149	0.356	2.45	76.43	0.0045	1E-8
1.261	0.400	2.08	83.90	0	0
1.385	0.452	1.78	92.09	0	0
1.520	0.514	1.53	101.1	0	0
1.669	0.587	1.32	111.0	0	0
1.832	0.670	1.14	121.8	0	0
2.010	0.764	0.983	133.7	0	0
2.207	0.869	0.844	146.8	0	0
2.423	0.984	0.722	161.2	0	0
2.660	1.11	0.615	176.8	0	0
2.920	1.25	0.523	194.2	0	0
3.206	1.40	0.444	213.2	0	0
3.519	1.57	0.377	234.1	0	0
3.862	1.77	0.320	256.8	0	0
4.241	1.98	0.271	282.1	0	0
4.656	2.22	0.230	309.6	0	0
5.111	2.49	0.195	339.8	0	0
5.611	2.78	0.165	373.1	0	0
6.158	3.10	0.138	409.6	0	0
6.761	3.42	0.115	449.7	0	0
7.421	3.74	0.095	493.6	0	0
8.147	4.05	0.078	541.9	0	0
8.944	4.34	0.063	594.9	0	0
9.819	4.60	0.051	653.0	0	0
10.78	4.77	0.040	716.9	0	0
11.83	4.83	0.030	786.9	0	0
12.99	4.76	0.023	863.9	0	0
14.26	4.60	0.017	948.2	0	0
15.65	4.42	0.012			
17.18	4.27	0.009			
18.86	4.13	0.006			
20.70	3.93	0.005			
22.73	3.58	0.003			

Lampiran 4: Distribusi Ukuran Partikel Formula C


 LS Particle Size Analyzer

COULTER PUSAT PENELITIAN KIMIA - LIPI 17 Apr 2010

microsph.\$03

Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Number %	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Number %
0.375	0.066	8.74	24.95	4.67	0.002
0.412	0.123	12.26	27.38	4.18	0.001
0.452	0.196	14.81	30.07	2.83	0.001
0.496	0.252	14.36	33.00	1.02	0.002
0.545	0.288	12.42	36.24	0.135	2E-5
0.598	0.304	9.89	39.77	0.172	1.9E-5
0.657	0.300	7.37	43.66	0.770	6.4E-5
0.721	0.278	5.17	47.93	0.988	6.3E-5
0.791	0.245	3.44	52.63	0.401	1.9E-5
0.869	0.206	2.19	57.77	0.031	1.1E-6
0.953	0.172	1.38	63.41	0	0
1.047	0.152	0.921	69.62	0	0
1.149	0.153	0.701	76.43	0	0
1.261	0.180	0.624	83.90	0	0
1.385	0.235	0.617	92.09	0	0
1.520	0.317	0.629	101.1	0	0
1.669	0.419	0.628	111.0	0	0
1.832	0.530	0.601	121.8	0	0
2.010	0.639	0.548	133.7	0	0
2.207	0.732	0.474	146.8	0	0
2.423	0.803	0.393	161.2	0	0
2.660	0.849	0.314	176.8	0	0
2.920	0.878	0.246	194.2	0	0
3.206	0.905	0.191	213.2	0	0
3.519	0.950	0.152	234.1	0	0
3.862	1.04	0.125	256.8	0	0
4.241	1.18	0.108	282.1	0	0
4.656	1.40	0.097	309.6	0	0
5.111	1.69	0.088	339.8	0	0
5.611	2.03	0.080	373.1	0	0
6.158	2.41	0.072	409.6	0	0
6.761	2.81	0.063	449.7	0	0
7.421	3.20	0.055	493.6	0	0
8.147	3.60	0.046	541.9	0	0
8.944	4.00	0.039	594.9	0	0
9.819	4.42	0.033	653.0	0	0
10.78	4.83	0.027	716.9	0	0
11.83	5.20	0.022	786.9	0	0
12.99	5.50	0.017	863.9	0	0
14.26	5.69	0.014	948.2	0	0
15.65	5.71	0.010			
17.18	5.51	0.008			
18.86	5.11	0.005			
20.70	4.69	0.004			
22.73	4.58	0.003			


Lampiran 5: Distribusi Ukuran Partikel Formula D


LS Particle Size Analyzer
 PUSAT PENELITIAN KIMIA - LIPI

nadiclop.\$06

Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Number %	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Number %
0.375	0	0	24.95	5.49	1.59
0.412	0	0	27.38	5.55	1.21
0.452	0	0	30.07	5.35	0.884
0.496	0	0	33.00	4.94	0.617
0.545	0	0	36.24	4.38	0.414
0.598	0	0	39.77	3.73	0.266
0.657	0	0	43.66	3.03	0.164
0.721	0	0	47.93	2.33	0.095
0.791	0	0	52.63	1.66	0.051
0.869	0	0	57.77	1.11	0.026
0.953	0	0	63.41	0.733	0.013
1.047	0	0	69.62	0.545	0.007
1.149	0	0	76.43	0.519	0.005
1.261	0	0	83.90	0.607	0.005
1.385	0	0	92.09	0.737	0.004
1.520	0	0	101.1	0.795	0.003
1.669	0	0	111.0	0.710	0.002
1.832	0	0	121.8	0.537	0.001
2.010	0	0	133.7	0.446	0.001
2.207	0	0	146.8	0.586	0.001
2.423	0	0	161.2	1.14	0.001
2.660	0	0	176.8	2.21	0.002
2.920	0.0016	0.029	194.2	3.51	0.002
3.206	0.002	0.291	213.2	4.44	0.002
3.519	0.012	1.22	234.1	4.50	0.002
3.862	0.034	2.62	256.8	3.63	0.001
4.241	0.069	4.04	282.1	2.14	0.0043
4.656	0.113	5.05	309.6	0.841	0.0013
5.111	0.172	5.77	339.8	0.162	1.9E-5
5.611	0.245	6.24	373.1	0.013	1.1E-6
6.158	0.337	6.48	409.6	0	0
6.761	0.449	6.53	449.7	0	0
7.421	0.584	6.41	493.6	0	0
8.147	0.743	6.17	541.9	0	0
8.944	0.934	5.87	594.9	0	0
9.819	1.16	5.53	653.0	0	0
10.78	1.44	5.18	716.9	0	0
11.83	1.77	4.80	786.9	0	0
12.99	2.15	4.40	863.9	0	0
14.26	2.58	4.00	948.2		
15.65	3.07	3.60			
17.18	3.61	3.20			
18.86	4.19	2.80			
20.70	4.74	2.40			
22.73	5.21	1.99			

Lampiran 6: Distribusi Ukuran Partikel Formula E


LS Particle Size Analyzer
COULTER
 PUSAT PENELITIAN KIMIA - LIPI

nadiclop.\$07

Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Number %	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Number %
0.375	0.145	9.11	24.95	6.15	0.001
0.412	0.270	12.78	27.38	4.50	0.001
0.452	0.432	15.48	30.07	1.44	0.0018
0.496	0.556	15.05	33.00	0.096	8.9E-6
0.545	0.638	13.07	36.24	0	0
0.598	0.676	10.46	39.77	0	0
0.657	0.669	7.83	43.66	0	0
0.721	0.622	5.50	47.93	0	0
0.791	0.544	3.64	52.63	0	0
0.869	0.448	2.26	57.77	0	0
0.953	0.348	1.33	63.41	0	0
1.047	0.264	0.763	69.62	0	0
1.149	0.209	0.456	76.43	0	0
1.261	0.189	0.312	83.90	0	0
1.385	0.206	0.257	92.09	0	0
1.520	0.256	0.241	101.1	0	0
1.669	0.328	0.234	111.0	0	0
1.832	0.407	0.219	121.8	0	0
2.010	0.475	0.194	133.7	0	0
2.207	0.519	0.160	146.8	0	0
2.423	0.534	0.124	161.2	0	0
2.660	0.522	0.092	176.8	0	0
2.920	0.497	0.066	194.2	0	0
3.206	0.475	0.048	213.2	0	0
3.519	0.475	0.036	234.1	0	0
3.862	0.511	0.029	256.8	0	0
4.241	0.597	0.026	282.1	0	0
4.656	0.740	0.024	309.6	0	0
5.111	0.939	0.023	339.8	0	0
5.611	1.19	0.022	373.1	0	0
6.158	1.49	0.021	409.6	0	0
6.761	1.83	0.020	449.7	0	0
7.421	2.22	0.018	493.6	0	0
8.147	2.68	0.016	541.9	0	0
8.944	3.23	0.015	594.9	0	0
9.819	3.87	0.014	653.0	0	0
10.78	4.62	0.012	716.9	0	0
11.83	5.46	0.011	786.9	0	0
12.99	6.36	0.010	863.9	0	0
14.26	7.18	0.008	948.2	0	0
15.65	7.61	0.007			
17.18	7.50	0.005			
18.86	6.90	0.003			
20.70	6.16	0.002			
22.73	6.04	0.002			

Lampiran 7: Data Uji Daya Mengembang Formula Mikrosfer pada Medium Dapar Fosfat pH 7,2

A. Selama 2 jam

Formula	Wo (g)	Wa (g)	Wb (g)	% Daya Mengembang
A	0,0999	6,6865	7,4809	795,1952
	0,1003	6,7602	7,5822	819,5414
	0,1000	6,8399	7,5285	688,6000
B	0,1002	6,7336	7,4579	724,6507
	0,0999	6,7798	8,0751	1296,5966
	0,1003	6,9173	7,6481	728,6142
C	0,1002	6,9765	7,8615	883,2335
	0,1001	6,8361	8,045	1207,6923
	0,1002	6,7823	7,6525	868,4630
D	0,1003	6,8540	8,046	1188,4347
	0,1002	7,0428	7,7718	727,5449
	0,0999	6,9290	7,8924	964,3944

("lanjutan")

B. Selama 8 Jam

Formula	Wo (g)	Wa (g)	Wb (g)	% Daya Mengembang
A	0,1001	6,9125	7,7281	814,7852
	0,1003	6,9748	8,1288	1150,5483
	0,1000	6,7931	7,8984	1105,3000
B	0,1002	6,9795	7,6339	653,0938
	0,0999	6,7773	7,817	1040,7407
	0,1003	6,8521	8,0391	1183,4496
C	0,1002	6,8387	7,9722	1136,2275
	0,1000	6,9102	7,9078	997,6000
	0,0999	6,9729	8,0601	1088,2783
D	0,1000	6,7771	7,8045	1027,4000
	0,1001	6,8955	8,5295	1632,3676
	0,1003	6,9438	8,3688	1420,7378

Keterangan:

Wb = bobot tabung dan mikrosfer setelah mengembang (g)

Wa = bobot tabung dan mikrosfer sebelum mengembang (g)

Wo = bobot awal mikrosfer (g)

Lampiran 8: Perhitungan Pelepasan Natrium
Diklofenak dari Mikrosfer

Jumlah pelepasan natrium diklofenak dari mikrosfer (mg) :

$$\text{a. menit ke- 15} = \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times M}{b \times 1000}$$

$$\text{b. menit ke- 30} = \frac{(Y_{30} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

$$\text{c. menit ke- 45} = \frac{(Y_{45} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{30} - a) \times fp \times S}{b \times 1000} + \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

$$\text{d. menit ke- 480} = \frac{(Y_{480} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \dots + \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

Keterangan :

Y = serapan natrium diklofenak

Yz = serapan natrium diklofenak pada jam ke-

fp = faktor pengenceran

M = volume medium yang digunakan

S = volume pengambilan sampel

a = koefisien intersep

b = slope

(" lanjutan")

$$W_t = V_1 \cdot C_1 + V_2 \sum^{t(n-1)} . C$$

$$\text{Persentase zat aktif terdisolusi} = \frac{W_t}{W_o} \times 100\%$$

Keterangan :

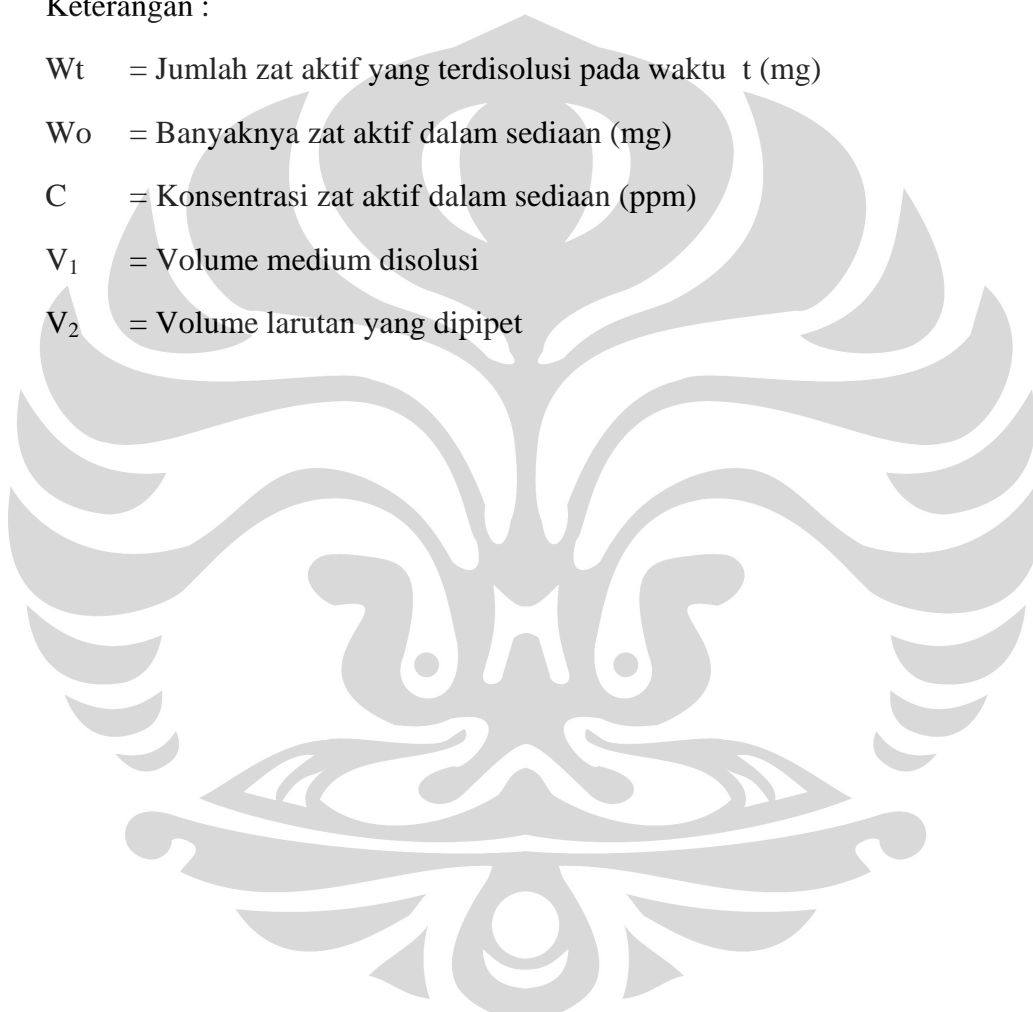
W_t = Jumlah zat aktif yang terdisolusi pada waktu t (mg)

W_o = Banyaknya zat aktif dalam sediaan (mg)

C = Konsentrasi zat aktif dalam sediaan (ppm)

V_1 = Volume medium disolusi

V_2 = Volume larutan yang dipipet



Lampiran 9: Data Serapan Efisiensi Penjerapan Mikrosfer Natrium Diklofenak pada Medium Dapar Fosfat pH 7,2

Formula	A1	A2	A3
A	0,705	0,693	0,706
B	0,697	0,693	0,698
C	0,682	0,680	0,684
D	0,566	0,580	0,591
E	0,657	0,677	0,662

Keterangan:

A1 = Data serapan sampel pertama

A2 = Data serapan sampel kedua

A3 = Data serapan sampel ketiga

Lampiran 10: Data Serapan Hasil Uji Disolusi Formula Mikrosfer Natrium Diklofenak pada Medium Dapar Fosfat pH 7,2 selama 8 jam

Formula A

Waktu (menit)	A1	A2	A3
15	0,175	0,143	0,297
30	0,237	0,196	0,39
45	0,275	0,23	0,432
60	0,308	0,279	0,461
120	0,389	0,39	0,538
180	0,474	0,404	0,552
240	0,509	0,461	0,557
300	0,516	0,479	0,549
360	0,508	0,482	0,533
420	0,499	0,478	0,513
480	0,477	0,466	0,498

Formula B

Waktu (menit)	A1	A2	A3
15	0,024	0,027	0,027
30	0,051	0,055	0,059
45	0,085	0,084	0,088
60	0,117	0,113	0,129
120	0,221	0,219	0,269
180	0,299	0,289	0,39
240	0,368	0,353	0,459
300	0,415	0,396	0,515
360	0,445	0,422	0,545
420	0,475	0,449	0,567
480	0,487	0,465	0,556

("lanjutan")

Formula C

Waktu (menit)	A1	A2	A3
15	0,015	0,018	0,017
30	0,044	0,047	0,044
45	0,078	0,076	0,08
60	0,104	0,107	0,119
120	0,211	0,201	0,237
180	0,29	0,298	0,331
240	0,358	0,365	0,395
300	0,397	0,407	0,444
360	0,422	0,45	0,457
420	0,468	0,466	0,478
480	0,45	0,48	0,467

Formula D

Waktu (menit)	A1	A2	A3
15	0,071	0,067	0,077
30	0,128	0,125	0,138
45	0,179	0,18	0,191
60	0,221	0,225	0,238
120	0,359	0,364	0,378
180	0,448	0,463	0,471
240	0,491	0,512	0,53
300	0,524	0,537	0,555
360	0,516	0,529	0,533
420	0,513	0,52	0,511
480	0,506	0,500	0,489

("lanjutan")

FORMULA E

Waktu (menit)	A1	A2	A3
15	0,112	0,136	0,112
30	0,158	0,218	0,172
45	0,197	0,282	0,205
60	0,239	0,332	0,235
120	0,332	0,439	0,34
180	0,404	0,501	0,409
240	0,448	0,524	0,438
300	0,470	0,525	0,468
360	0,495	0,529	0,488
420	0,495	0,511	0,501
480	0,497	0,500	0,505

Keterangan:

A1 = Data serapan sampel pertama

A2 = Data serapan sampel kedua

A3 = Data serapan sampel ketiga

Lampiran 10: Sertifikat Analisa HPMC

Certificate 3980025 The Dow Chemical Company Page 1

Date: 29.12.2008 Certificate of Analysis

File Copy
 CHC WAREHOUSE Fax: COA ARCHIVE
 14 THE AVENUE EAST
 DORHAM KN 4110 SOUTH AFRICA

Cust P.O.: 231983 Dlv Note: 24472570 20

Material: METHOCEL* J12M S
 Hydroxypropyl Methylcellulose Spec: 00053976-S

Cust Mtl:
 Batch: WJ211907B1

Ship from: DOW EUROPE GmbH STADE 03 GERMANY

It is hereby certified, that the material indicated above has been inspected and tested in accordance with the testing parameters set forth in the product specification and, unless agreed otherwise, conforms in all respects to the specification relevant thereto.

Feature	Units	Results	Limits	
		WJ211907B1	Minimum	Maximum
Methoxyl DOW 100755	%	17,9	16,5	20,0
Hydroxypropoxyl DOW 100755	%	24,5	23,0	32,0
Viscosity, 2% in Water DOW 101662	cPs	12.616	10.000	16.500
Moisture as packaged DOW 100667	%	2,3	----	7,0
Sodium Chloride DOW 100187	%	2,3	----	5,0
Particle Size, thru 40 U.S. Std Sieve DOW 100669	%	99	99	----

Julie Wright
 Quality Systems Specialist METHOCEL* and PORTAFIBER*

For inquiries please contact Customer Service or local sales

* Trademark of The Dow Chemical Company

Lampiran 11: Sertifikat Analisa Natrium Diklofenak

kimia farma

Plant Jakarta
Rawajelam V No.1 Kawasan Industri Pulogadung
Telp. +62 21 4609354, 4603144 Fax. +62 21 4603143
e.mail : dpp@cbn.net.id
Jakarta Timur 13990

No. Pemeriksaan : 90318 /BB /09
Tgl. Permohonan : 07 April 2009
Tgl. Pemeriksaan : 12 April 2009
C.A : Ada

Im. ul. B 90379
15. 04. 09

HASIL PEMERIKSAAN BAHAN BAKU

NAMA BAHAN BAKU : **NATRII DICLOFENAC (1000203)**
Diclofenac Sodium
MEREK / PRODUSEN : Yung Zip/ Taiwan
JUNILAH KEMASAN : 10 Dus @ 10 kg - 100 kg
JUNILAH CONTOH : 5 x 10 g (1 - 5)

TGL. PEMBUATAN : 07 Mei 2008
DALUARSA : 06 Mei 2011
PEMASOK : Global Chemindo
Megatrading. PT
No. BATCH : DCSB 00071

Pemeriksaan	Hasil	Syarat	Metode
Pemeriksaan	1 - 5 - Serbuk kristal berwarna putih	Serbuk kristal berwarna putih atau hampir putih, higroskopik	USP 30
Identifikasi	1 - 5 = Benar (IR)	TANGGAL: 20 APR 2009 JAKA 850 Yg. Manya... Yg. Manya...	USP 30
pH (1 % b/v dalam air)	1 = 7,20 2 = 7,29 3 = 7,15 = 7,22 4 = 7,24	7,0 - 8,5	MPP0005
Susut Pengeringan (110°C, 3 jam)	1 & 5 = 0 %	Max. 0,5 %	USP 30
Kadar	1 = 99,27 % 2 = 99,50 % 3 = 99,31 % 4 = 99,38 % 5 = 99,21 %		USP 30
Kadar terhadap zat kering	1 = 99,27 % 2 = 99,50 % 3 = 99,31 % 4 = 99,38 % 5 = 99,21 %	99,0 - 101,0 %	USP 30
Kesimpulan	: DITULUSKAN/DITOLAK : Rapihan Pengudangan		Rdi

12 April 2009

Apoteker Penanggung Jawab FM
[Signature]
Drs. Agung Kisworo

Jakarta, 12 April 2009
Asman Pengawasan Mutu
[Signature]
Dra. Tia Mutianingsih