



UNIVERSITAS INDONESIA

**MIKROENKAPSULASI VITAMIN A PALMITAT DENGAN
MENGUNAKAN GELATIN-AKASIA SECARA
KOASERVASI KOMPLEKS**

SKRIPSI

**NILA KAMALA
0706197572**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JULI 2010**



UNIVERSITAS INDONESIA

**MIKROENKAPSULASI VITAMIN A PALMITAT DENGAN
MENGUNAKAN GELATIN-AKASIA SECARA
KOASERVASI KOMPLEKS**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

**NILA KAMALA
0706197572**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JULI 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 : Nila Kamala

NPM : 0706197572

Tanda Tangan :

Tanggal : Juli 2010

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Nila Kamala
NPM : 0706197572
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Judul Skripsi : Mikroenkapsulasi Vitamin A Palmitat dengan Menggunakan Gelatin-Akasia Secara Koaservasi Kompleks

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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I	: Sutriyo, M.Si	(.....)
Pembimbing II	: Drs. Hayun, M.Si	(.....)
Penguji I	: Dr. Hasan Rachmat M.	(.....)
Penguji II	: Dr. Arry Yanuar, MS	(.....)
Penguji III	: Drs. Jahja Atmadja	(.....)

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : Juli 2010

KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah, penulis panjatkan kepada Allah subhanallahu ta'ala, atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Shalawat dan salam tak lupa tercurahkan kepada junjungan nabi Muhammad shallallahu 'alaihi wa sallam.

Saya menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
2. Bapak Dr. Abdul Mun'im selaku Ketua Program Ekstensi Farmasi FMIPA UI.
3. Bapak Sutriyo MSi dan Bapak Drs. Hayun MSi, selaku pembimbing yang dengan tulus dan sabar membimbing, memberikan dukungan, arahan, bantuan, serta saran selama penelitian berlangsung sampai tersusunnya skripsi ini.
4. Ibu Santi Purna Sari MSi selaku pembimbing akademis yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI.
5. Seluruh staf pengajar Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu pengetahuan yang diberikan selama ini.
6. Karyawan serta laboran Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah membantu penulis selama menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI.
7. Teman-teman terbaik Heryansyah, Dwijayanti, Afrililia, Rizki, Diyah ayu, dan Yuli atas dukungan semangat dan pertemanannya.
8. Teman-teman ekstensi 2007 dan teman seperjuangan KBI farmasetika dan kimia.
9. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya yang juga banyak memberikan bantuan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Akhirnya penulis ucapkan terima kasih yang sangat pribadi kepada keluarga, abi, umi, mba iva, dan Fanny(Alm,) tercinta atas kasih sayang, perhatian, kesabaran, ketulusan, kekuatan, dukungan, semangat, serta do'a yang senantiasa membuat penyusun pantang menyerah dalam menghadapi masa perkuliahan dan penelitian selama ini.

Penulis menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang membutuhkan.

Penulis
2010



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

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

Nama : Nila Kamala
NPM : 0706197572
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis karya : Skripsi

demikian 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 :

Mikroenkapsulasi Vitamin A Palmitat dengan Menggunakan Gelatin-Akasia Secara Koaservasi Kompleks

berserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/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 : Juli 2010

Yang menyatakan

(Nila Kamala)

ABSTRAK

Nama : Nila Kamala
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Judul : Mikroenkapsulasi Vitamin A Palmitat dengan Menggunakan Gelatin-Akasia Secara Koaservasi Kompleks

Defisiensi zat gizi mikro terutama vitamin A, zat besi dan yodium, masih tetap menjadi masalah kesehatan masyarakat di Indonesia. Di antara berbagai intervensi yang ditujukan untuk meningkatkan status gizi mikro penduduk adalah dengan pelaksanaan fortifikasi pangan. Tujuan dari mikroenkapsulasi vitamin A palmitat dengan menggunakan gelatin-akasia secara koaservasi kompleks adalah untuk mengubah bentuk vitamin A menjadi serbuk yang dapat melindungi inti dari pengaruh luar sehingga dapat digunakan sebagai bahan baku fortifikasi pangan. Mikro kapsul vitamin A dibuat dengan perbedaan konsentrasi inti dan penyalut 1:1, 1:2, dan 1:3. Mikro kapsul lalu diuji meliputi ukuran partikel, bentuk dan morfologi, kadar air dan stabilitas mikro kapsul. Hasil uji stabilitas mikro kapsul vitamin A palmitat setelah penyimpanan selama 4 minggu baik pada suhu ruang maupun oven 40 °C menunjukkan bahwa mikro kapsul dengan perbandingan inti-penyalt 1:3 lebih stabil dibandingkan 1:1 dan 1:2. Penurunan kadar vitamin A dalam mikro kapsul yang disimpan dalam oven suhu 40 °C lebih besar dibandingkan suhu ruang.

Kata kunci:

Fortifikasi, vitamin A palmitat, gelatin, akasia, mikro kapsul, koaservasi kompleks
Xiii+52 hal; 16 gbr; 13 tab; 6 lamp

Bibliografi : 33 (1970-2010)

ABSTRACT

Name : Nila Kamala
Study Program : Pharmacy, Extension program
Title : Microencapsulation of Vitamin A Palmitate by Gelatin – Acacia Coaservation

The deficiency of micronutrient malnutrition, notably vitamin A, iron, and iodine is still a major nutritional problem in Indonesia. The main intervention programmes against micronutrient malnutrition are fortification of selected widely consumed foods. The aim of microencapsulation vitamin A palmitate by gelatin-acacia coaservation complex is preparing liquids as free-flowing powders protects the core from environmental influence, which can be used as raw material for food fortification. The microcapsule of vitamin A palmitate were prepared using different core-to-wall ratios, that is 1:1, 1:2, and 1:3. The microcapsule was determined the particle size, morphologies and surface microcapsule, water content, and stability testing. The results showed that vitamin A palmitate microcapsule formulation 1:3 core-to-wall ratio have a good stability after 4 weeks storage at room temperature and 40 °C. The decrease of vitamin A palmitate content in microcapsules at 40 °C was bigger at room temperature.

Keywords:

Fortification, vitamin A palmitate, gelatin, acacia, microcapsules, coaservation complex

Xiii+50 pages; 16 figs; 13 tabs; 6 appendix

Bibliography : 33 (1970-2010)

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	2
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	3
2.1 Mikroenkapsulasi	3
2.2 Koaservasi Kompleks	6
2.3 Vitamin A Palmitat	8
2.4 Gelatin	12
2.5 Akasia	14
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	15
3.1 Bahan	15
3.2 Alat	15
3.3 Cara Kerja	15
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	20
4.1 Mikroenkapsulasi Vitamin A Palmitat dengan Penyalut Gelatin dan akasia	20
4.2 Evaluasi Mikrokapsul	21
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	28
5.1 Kesimpulan	28
5.2 Saran	28
DAFTAR ACUAN.....	29

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Skema bentuk mikrokapsul: Mikrokapsul dengan satu inti (A); Mikrokapsul dengan banyak inti (B).....	3
2.2 Skema pembentukan mikrokapsul secara koaservasi	7
2.3 Struktur kimia vitamin A palmitat	9
2.4 Struktur kimia gelatin	12
2.5 Gula penyusun gum akasia	14
3.1 (a) alat <i>Particle Size Analyzer</i> , (b) alat <i>moisture balance</i> , (c) alat <i>Scanning Electron Microscope</i> , (d) alat KCKT	33
4.1 Bentuk fisik mikrokapsul formula I (A), II (B), III (C), dan kontrol (D)	34
4.2 Grafik distribusi ukuran partikel formula I, II, dan III	34
4.3 Mikrofotograf penyalut mikrokapsul: (a) gom akasia, (b) gelatin	34
4.4 Mikrofotograf mikrokapsul vitamin A palmitat formula I (a), II (b), dan III (c)	35
4.5 Spektrum serapan vitamin A palmitat konsentrasi 10 ppm	36
4.6 Kurva kalibrasi standar vitamin A palmitat	36
4.7 Kromatogram standar vitamin A palmitat dalam suhu oven 40 °C pada minggu 1, laju alir 1,0 ml/menit, panjang gelombang 326 nm ...	37
4.8 Kromatogram formula I yang disimpan dalam suhu oven 40 °C pada minggu 1, laju alir 1,0 ml/menit, panjang gelombang 326 nm.....	37
4.9 Grafik stabilitas mikrokapsul vitamin A palmitat dan kontrol pada penyimpanan dalam suhu ruang selama 4 minggu	38
4.10 Grafik stabilitas mikrokapsul vitamin A palmitat dan kontrol pada penyimpanan dalam oven suhu 40 °C selama 4 minggu	38

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Metode mikroenkapsulasi	4
4.1 Komposisi formula mikrokapsul	40
4.2 Faktor perolehan kembali proses	40
4.3 Distribusi ukuran partikel mikrokapsul vitamin A palmitat	40
4.4 Median dan rata-rata diameter ukuran partikel	41
4.5 Kadar air dalam mikrokapsul	41
4.6 Data kurva kalibrasi vitamin A palmitat dalam heksan pada panjang gelombang 326 nm dan laju alir 1,0 mL/menit	41
4.7 Hasil perhitungan uji presisi	42
4.8 Hasil perhitungan uji perolehan kembali analisis (% <i>recovery</i>)	42
4.9 Penetapan kandungan obat	43
4.10 Persentase penjerapan vitamin A palmitat dalam mikrokapsul	43
4.11 Data uji stabilitas mikrokapsul dan kontrol setelah dilakukan penyimpanan pada suhu ruang selama empat minggu	44
4.12 Data uji stabilitas mikrokapsul dan kontrol setelah dilakukan penyimpanan pada oven suhu 40 °C.....	44

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema pembuatan mikrokapsul	46
2. Perhitungan penetapan kandungan obat	47
3. Perhitungan persentase penyerapan vitamin A palmitat dalam mikrokapsul.....	49
4. Sertifikat analisis vitamin A palmitat	50
5. Sertifikat analisis gelatin	51
6. Sertifikat analisis akasia	52



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Vitamin A merupakan mikronutrien yang sangat penting, diperlukan untuk penglihatan dan pemeliharaan kulit dan mukosa. Tanda awal defisiensi vitamin A adalah rabun senja. Defisiensi vitamin A yang lebih parah dapat menyebabkan kebutaan permanen.

Penyebab utama kekurangan vitamin A adalah rendahnya konsumsi makanan sumber vitamin A untuk balita. Rendahnya konsumsi makanan sumber vitamin A bila ditelusuri lebih dalam berkaitan pula dengan faktor budaya dan sosial ekonomi masyarakat (Muhilal, T., Tarwotjo, Ig, 1986).

Defisiensi zat gizi mikro, terutama vitamin A, zat besi dan yodium, masih tetap menjadi masalah kesehatan masyarakat di Indonesia. Berbagai upaya telah dilakukan untuk menanggulangi masalah tersebut, baik dengan pendekatan berbasis pangan maupun pendekatan berbasis non-pangan. Intervensi untuk mengatasi masalah defisiensi vitamin A di Indonesia relatif jauh tertinggal dibandingkan zat besi dan yodium.

Sejauh ini, intervensi yang dilakukan untuk mengatasi kekurangan vitamin A masih terbatas pada pendidikan gizi, diversifikasi pangan, dan suplementasi kapsul vitamin A. Namun, suplementasi hanya merupakan kelompok beresiko tinggi saja. Oleh karena itu perlu dikembangkan strategi lain yang lebih berkesinambungan dan dapat menjangkau masyarakat luas lainnya yang menderita kekurangan vitamin A subklinis.

Di antara berbagai intervensi yang ditujukan untuk meningkatkan status gizi mikro masyarakat adalah dengan pelaksanaan fortifikasi pangan. Di negara-negara industri maupun di negara-negara berkembang lainnya fortifikasi terbukti merupakan strategi yang efektif dari segi biaya untuk mengatasi defisiensi vitamin A (Amalia Leily, Hardinsyah, 2002).

Menurut Boronstein fortifikasi adalah penambahan zat gizi dalam jumlah yang cukup besar pada suatu produk pangan. Dalam fortifikasi, zat gizi yang ditambahkan dapat berupa zat gizi yang memang sudah secara alami ada pada

produk pangan yang bersangkutan, ataupun zat gizi baru yang secara alami tidak terdapat pada produk pangan tersebut (Hariyadi, 2000).

Jumlah bahan makanan yang dapat difortifikasi dengan vitamin A memiliki keterbatasan hanya pada bahan makanan yang mengandung lemak atau minyak saja karena vitamin A hanya larut pada lemak atau minyak. Untuk mengubahnya menjadi bentuk serbuk yang dapat melindungi inti dari pengaruh luar sehingga dapat digunakan sebagai bahan baku fortifikasi pangan, maka dapat dilakukan perlindungan dengan mengubahnya menjadi bentuk mikrokapsul.

Mikrokapsul didefinisikan sebagai suatu partikel yang mengandung zat aktif atau material inti yang dikelilingi oleh pelapis atau cangkang. Pembuatan mikrokapsul mulai berkembang pada abad ke-20 dan mengalami kemajuan pesat karena diaplikasikan pada berbagai macam industri termasuk industri farmasi (Deasy, 1984).

Dari metode-metode yang dipakai dalam pembuatan mikrokapsul, koaservasi kompleks adalah metode yang paling awal ditemukan dan telah diaplikasikan secara luas. Proses koaservasi melibatkan daya tarik elektrostatik antara dua polimer yang berbeda muatan, dengan mengubah pH sistem koloid penyalut. Gelatin dan akasia dapat digunakan sebagai penyalut karena membentuk lapisan film yang baik dan memiliki sifat fisikokimia yang ideal untuk mikroenkapsulasi secara koaservasi. (Takenaka, H., Kawashima, Y., and Lin, S. 1980).

Mikrokapsul vitamin A pada penelitian kali ini menggunakan metode koaservasi kompleks dengan gelatin dan akasia sebagai bahan penyalut.

1.2 Tujuan

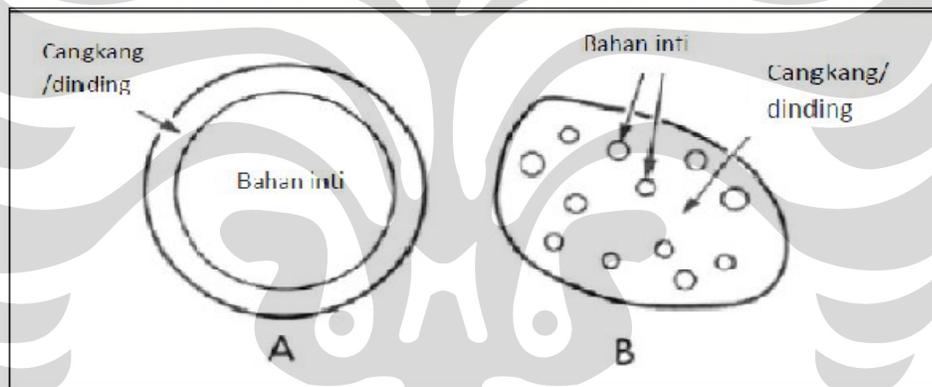
Membuat mikrokapsul vitamin A palmitat dengan menggunakan gelatin-akasia secara koaservasi kompleks sebagai bahan baku fortifikasi pangan.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi adalah suatu cara penyalutan tipis pada partikel kecil zat padat atau tetesan cairan dan dispersi (Lachman, 1970). Proses mikroenkapsulasi akan menghasilkan bentuk sediaan yang disebut mikrokapsul. Mikrokapsul didefinisikan sebagai suatu partikel yang mengandung zat aktif atau material inti yang dikelilingi oleh pelapis atau cangkang. Dengan adanya lapisan dinding polimer ini, zat inti akan terlindung dari pengaruh lingkungan luar. Bahan inti dapat berupa padatan, cairan, atau gas sedangkan penyalut terbuat dari polimer organik, lemak dan lilin. Mikrokapsul dapat berupa *continuous core/shell microcapsule* atau *multinuclear microcapsule* (mikrosfer). (Dekker, 1996)



Gambar 2.1 Skema bentuk mikrokapsul: mikrokapsul dengan satu inti (A);
Mikrokapsul dengan banyak inti (B) [Dekker, 1996]

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi keberhasilan suatu proses mikroenkapsulasi, antara lain sifat fisikokimia bahan inti atau zat aktif, bahan penyalut yang akan digunakan, tahap atau proses mikroenkapsulasi (tunggal/bertingkat), sifat dan struktur dinding mikrokapsul serta kondisi pembuatan (basah/kering). Mikrokapsul yang terbentuk dapat berupa partikel tunggal atau bentuk agregat dan biasanya memiliki rentang

ukuran partikel antara 5-5000 μm . Ukuran tersebut bervariasi tergantung metode dan ukuran partikel bahan inti yang digunakan (Ansel, 1999).

Tabel 2.1 Metode mikroenkapsulasi (Lachman, 1970)

Metode Mikroenkapsulasi	Bahan Inti	Rentang Ukuran (μm)
Suspensi udara	Padat	35 – 5000
Pemisahan fase koaservasi	Padat dan cair	1 – 5000
Panci penyalut	Padat	600 – 5000
Penguapan pelarut	Padat dan cair	5 – 5000
Semprot kering dan beku	Padat dan cair	5 – 600

Tujuan utama dan keuntungan dari mikroenkapsulasi antara lain (Adamiec, 2004):

- a) Melindungi zat aktif terhadap faktor eksternal, seperti suhu, kelembaban, interaksi dengan senyawa lain atau radiasi UV.
- b) Mengurangi penguapan atau menurunkan kecepatan pelepasan zat aktif dari kapsul ke lingkungan.
- c) Menutupi sifat tertentu dari zat aktif, seperti bau, rasa, sifat katalitik.
- d) Melindungi zat aktif terhadap keadaan lingkungan yang tidak terkendali, seperti racun pestisida.

Teknologi mikroenkapsulasi juga masih memiliki banyak permasalahan, antara lain (Lachman, 1970):

- a) Tidak ada satu proses mikroenkapsulasi yang dapat diterapkan untuk semua bahan obat atau bahan inti.
- b) Kesulitan dalam proses penyalutan, seperti penyalutan tidak sempurna
- c) Stabilitas bahan obat yang kurang memadai.
- d) Karakter pelepasan dari produk tersalut yang tidak tetap dan tidak dapat diproduksi kembali.
- e) Keterbatasan biaya dalam mengaplikasikan metode mikroenkapsulasi.

2.1.1 Tujuan mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi digunakan untuk mengubah bentuk cairan menjadi padat, melindungi inti dari pengaruh lingkungan, memperbaiki sifat alir serbuk, menutupi rasa dan bau yang tidak enak, menyatukan zat-zat yang tidak

tersatukan secara fisika-kimia, menurunkan sifat iritasi inti terhadap saluran cerna, mengatur pelepasan obat dan memperbaiki stabilitas inti. (Dekker, 1996)

2.1.2 Komponen mikrokapsul

Pada prinsipnya ada tiga bahan yang dapat terlibat dalam proses mikroenkapsulasi, yaitu:

2.1.2.1 Bahan inti

Inti adalah bahan spesifik yang akan dilapisi, dapat berupa bahan padat, cair atau gas. Komposisi material inti dapat bervariasi, misalnya pada bahan inti cair dapat terdiri dari bahan terdispersi atau bahan terlarut. Sedangkan bahan inti padat dapat berupa zat tunggal atau campuran zat aktif dengan bahan pembawa lain seperti stabilisator, pengencer, pengisi, penghambat atau pemacu pelepasan bahan aktif dan sebagainya. Selain itu, bahan inti yang digunakan sebaiknya tidak larut atau tidak bereaksi dengan bahan penyalut dan pelarut yang digunakan (Deasy, 1984; Lachman, 1970).

2.1.2.2 Bahan Penyalut

Penyalut adalah bahan yang digunakan untuk menyelaputi inti dengan tujuan tertentu seperti menutupi rasa dan bau yang tidak enak, perlindungan terhadap pengaruh lingkungan, meningkatkan stabilitas, pencegahan penguapan, kesesuaian dengan bahan inti maupun bahan lain yang berhubungan dengan proses penyalutan serta sesuai dengan metode mikroenkapsulasi yang digunakan. Bahan penyalut harus mampu memberikan suatu lapisan tipis yang kohesif dengan bahan inti, dapat bercampur secara kimia, tidak bereaksi dengan inti (bersifat inert), dan mempunyai sifat yang sesuai dengan tujuan penyalutan. Bahan penyalut yang digunakan dapat berupa polimer alam, semi sintetik maupun sintetik. Jumlah penyalut yang digunakan antara 1-70 %, dan pada umumnya digunakan 3-30 % dengan ketebalan dinding penyalut 0,1-60 μm . (Deasy, 1984; Swarbick, 2007)

2.1.2.3 Pelarut.

Pelarut adalah bahan yang digunakan untuk melarutkan bahan penyalut dan mendispersikan bahan inti. Pemilihan pelarut biasanya berdasarkan sifat

kelarutan dari bahan inti dan bahan penyalut, dimana pelarut yang digunakan tersebut tidak atau hanya sedikit melarutkan bahan inti tetapi dapat melarutkan bahan penyalut. Untuk melarutkan penyalut juga dapat digunakan pelarut tunggal atau campuran. Penggunaan pelarut campuran sering kali memberikan kesulitan dalam proses penguapan pelarut, misalnya perbedaan kecepatan penguapan antara dua atau lebih pelarut akan mengakibatkan pemisahan komponen penyalut yang terlalu cepat, sehingga penyalut menggumpal. Untuk menghindari hal tersebut biasanya digunakan campuran azeotrop, yaitu campuran pelarut dengan komposisi dan titik didih yang tetap di mana selama proses penguapan komposisi campuran tidak berubah. Pelarut organik yang digunakan pada metode penguapan pelarut harus tidak bercampur dengan fase pembawa dan merupakan titik didih yang rendah sehingga mudah menguap pada suhu yang relatif rendah. (Ansel, 1999; Martin, 1993)

2.1.3 Metode pembuatan mikrokapsul

Pembuatan mikrokapsul dapat dibedakan menjadi dua proses utama yaitu proses kimia (tipe A) dan proses mekanis (tipe B). Proses yang termasuk dalam tipe A adalah koaservasi kompleks, polimer-polimer tidak bercampur, polimerisasi antar permukaan, polimerisasi in situ dan penguapan pelarut. Proses tipe B adalah semprot kering, semprot beku, panci penyalut dan suspensi udara. (Dekker, 1996)

Metode yang telah atau sedang diterapkan di bidang farmasi meliputi suspensi udara, pemisahan fase koaservasi, semprot kering dan beku, panci penyalutan serta teknik penguapan pelarut. Metode pembuatan mikroenkapsulasi cukup beragam, akan tetapi teknik yang paling umum digunakan, khususnya untuk mikroenkapsulasi yang menggunakan polimer *biodegradable*, antara lain koaservasi pemisahan fase, semprot kering dan penguapan pelarut. (Lachman, 1970)

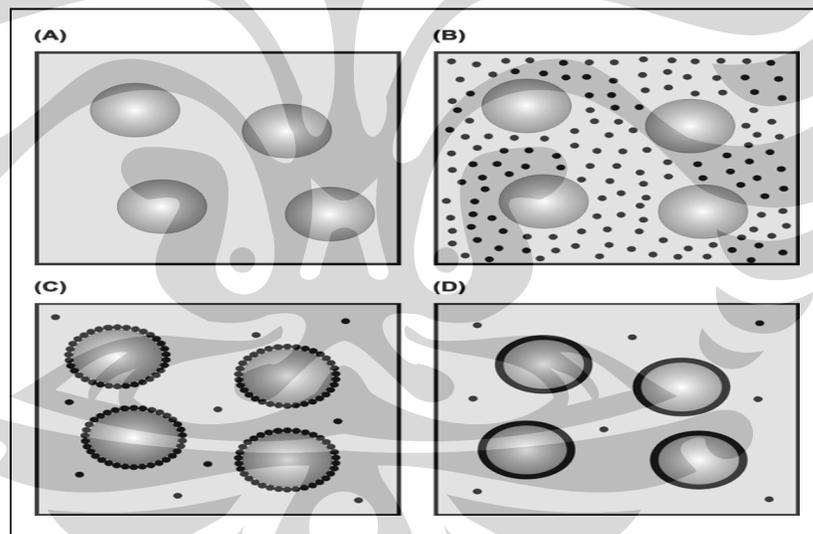
2.2 Koaservasi Kompleks

Pada tahun 1950 teknik koaservasi pertama kali digunakan untuk mikroenkapsulasi tinta pada kertas tanpa karbon. Koaservasi diambil dari bahasa

latin yaitu *acervus* yang artinya timbunan atau agregasi. Istilah ini menggambarkan fenomena pemisahan fase dalam sistem koloidal. Teknik koaservasi dibagi menjadi dua berdasarkan jenis penyalut yang digunakan, yaitu koaservasi sederhana dan koaservasi kompleks.

Pada koaservasi sederhana pemisahan fase diinduksi dengan penambahan alkohol atau garam, perubahan temperatur, atau perubahan pH. Pada koaservasi kompleks, polimer dengan muatan yang berlawanan ditambahkan untuk membentuk susunan fase koaservat melalui interaksi anion dan kation (Dekker, 1996).

Beberapa penelitian tentang mikroenkapsulasi menggunakan metode koaservasi pemisahan fase dengan penyalut gelatin-akasia telah dilakukan (Takenaka, H., Kawashima, Y., and Lin, S. 1980; Mitrevej Ampol, *et al.*, 2001; Salman, 2001; Zivdar, 2004; Liu, S., Michael, T. Nickerson, and N. H. Low. 2010)



Gambar 2.2 Skema pembentukan mikrokapsul secara koaservasi: [Dekker, 1996]

(A) dispersi cairan atau partikel obat, (B) induksi pemisahan fase, (C) deposisi mikrodroplet pada permukaan obat, (D) menyatu dengan membran.

Secara garis besar proses pemisahan fase koaservasi terdiri dari tiga tahapan yang dilakukan, yaitu: (1) pembentukan tiga fase kimia yang tidak tercampurkan: fase cairan pembawa, fase bahan inti, dan fase bahan penyalut; (2)

deposisi penyalut pada bahan inti, hal ini terjadi jika polimer teradsorpsi oleh antarmuka yang terbentuk antara bahan inti dan fase cairan pembawa; (3) pengerasan dinding mikrokapsul dengan reaksi sambung silang (Lachman, 1970)

Prinsip metode koaservasi kompleks adalah jika larutan koloid dalam air bermuatan positif dan negatif dicampur, maka akan terjadi interaksi elektrik berupa proses netralisasi membentuk koaservasi dan akan menutupi sekeliling inti sebagai dinding mikrokapsul

Pada koaservasi kompleks, penyalut yang digunakan lebih dari satu jenis koloid. Contoh penyalut yang biasa digunakan adalah gelatin dan gum arab atau gum akasia. Muatan positif dari gelatin akan menetralkan muatan negatif dari gum akasia membentuk koloid kompleks koaservat. Syarat penyalut yang dapat digunakan pada koaservasi kompleks adalah keduanya harus membentuk kompleks. Pembentukan kompleks antara kedua enkapsulan terjadi karena panas, pH atau pengeringan. Bahan isian untuk mikroenkapsulasi secara koaservasi dapat berupa cairan atau padatan dan harus benar-benar tidak larut air, atau sangat buruk kelarutannya dalam air atau hanya sedikit larut dalam air. (Deasy, 1984)

Koaservasi kompleks terjadi karena perbedaan muatan di antara keduanya yang diatur dengan mengubah pH sistem koloid. Pada pH di bawah titik isoelektriknya, gelatin bermuatan positif, sedangkan gum akasia bermuatan negatif. Perbedaan muatan tersebut menyebabkan gelatin dan gum akasia saling berikatan membentuk kompleks yang tidak larut. Kompleks tersebut terpisah dari larutan berair sebagai larutan kental. Bahan isian tersalut pada proses netralisasi muatan antara gelatin dan gum akasia. Kompleks yang terbentuk dapat dipisahkan dari fase berair dengan cara sentrifugasi atau penyaringan.

Setelah mikrokapsul dipisahkan dari fase berair, tahap selanjutnya adalah pengeringan mikrokapsul. Pengeringan dapat dilakukan dengan pengeringan semprot, pengeringan beku, pengeringan udara atau pengeringan vakum. (Estiasih, 2009)

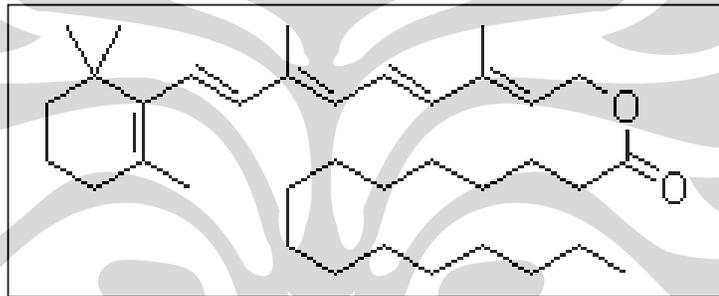
2.3 Vitamin A Palmitat

Vitamin A palmitat (retinol palmitat, retinyl palmitat, *axerophthylum palmiticum*) $C_{36}H_{60}O_2$; uv-maksimum 325-328 nm; berat molekul 524,9;

mengandung 1.800.000 IU tiap gramnya, 1,83 gram vitamin A palmitat setara dengan 1 gram retinol; dengan titik lelehnya 28 – 30 °C. Vitamin A palmitat dalam etanol menghasilkan serapan pada panjang gelombang 325-328 nm dengan E1%,1 cm sebesar 975.

Pemerian : cairan menyerupai minyak; berwarna kuning muda hingga merah; membeku jika didinginkan atau zat padat yang wujudnya tergantung zat tambahan yang digunakan. Hampir tidak berbau atau sedikit berbau minyak ikan, tidak berbau tengik, tidak berasa tengik, tidak stabil di udara dan peka terhadap cahaya.

Kelarutan : praktis tidak larut dalam air, larut dalam kloroform, eter dan minyak sayur. (*The Extra Pharmacopoeia*, 1982; *United States Pharmacopoeia 22 The National Formulary 17*, 1990; *The Merck Index*, 2006)



Gambar 2.3 Struktur kimia vitamin A palmitat [Chemblink, 2010]

Vitamin A sering disebut vitamin pertumbuhan karena defisiensi dalam diet menyebabkan penghentian pertumbuhan tikus muda. Defisiensi vitamin A ditunjukkan dengan adanya degenerasi membran mukosa seluruh tubuh. Pada tahap awal defisiensi, dapat terjadi buta malam (nyctalopia) yang dapat disembuhkan dengan pemberian vitamin A. Defisiensi berlanjut menyebabkan kulit menjadi kering dan bersisik disertai tendensi terhadap infeksi. Cacat khas kulit akibat defisiensi vitamin A biasanya terdapat pada orang dewasa umur 16 sampai 30 tahun dan tidak terdapat pada bayi (Wilson and Gisvold, 1982).

2.3.1 Stabilitas vitamin A

Vitamin A terdapat dalam berbagai bentuk; sebagai alkohol bebas, asam, aldehida atau pun palmitat. Selain itu vitamin A dapat pula berada dalam bentuk

karotenoid, khususnya β -karoten, yang dalam metabolisemenya akan dikonversi menjadi vitamin A setelah absorpsi di pencernaan.

Kelompok senyawa dengan aktifitas vitamin A merupakan kelompok vitamin yang cukup labil terhadap faktor-faktor pengolahan dan distribusi yang ekstrim. Hal ini disebabkan struktur vitamin A (dalam berbagai bentuknya) banyak mengandung ikatan ganda.

Vitamin A banyak mengalami kerusakan yang cukup besar, apalagi jika usaha minimalisasi tidak dilakukan. Borenstein (1979) dan Ottaway (1993) melaporkan bahwa baik vitamin A atau pun β -karoten yang ditambahkan akan mengalami kerusakan oksidasi daripada dalam bentuk ester-esternya. Sehingga dalam proses fortifikasi pangan sering digunakan vitamin A dalam bentuk ester (Hariyadi, 2000). Vitamin A cukup stabil jika dipanaskan pada suhu sedang dalam udara yang inert yang terlindung dari cahaya, akan tetapi vitamin A tidak stabil dengan adanya oksigen atau udara atau ketika terpapar cahaya (Christopher, 1981).

Stabilitas vitamin A sangat dipengaruhi oleh nilai pH. Pada pH rendah, vitamin A akan mengalami isomerisasi, dari bentuk trans ke bentuk cis yang kurang mempunyai aktifitas biologi. Vitamin A juga tidak tahan terhadap panas yang tinggi dan logam-logam seperti Fe dan Cu yang akan mempercepat oksidasi vitamin A.

Larutan retinol atau retinyl palmitat dalam heksan akan mengalami isomerisasi membentuk cis-isomer yang rendah ketika terpapar cahaya, fotoisomer akan meningkat jika ada klorin dalam larutan. Retinol dioksidasi oleh oksigen menjadi 5,6 epoksid yang merupakan hasil degradasi produk. Dalam makanan bentuk ester dari vitamin A dan karotenoid umumnya dilindungi dengan menambahkan vitamin E atau antioksidan lain yang cocok untuk mengurangi terjadinya oksidasi. (Nollet, 1992)

Selain antioksidan, gas inert juga dapat digunakan untuk melindungi dari kontak udara dan kelembaban, stabilitas retinyl palmitat murni terbukti hampir sama dengan adanya antioksidan. (Bühler, 1975)

Cara yang paling mudah untuk menjaga stabilitas vitamin A adalah dengan menyimpannya pada suhu yang rendah atau lemari pendingin. Carstensen melaporkan bahwa vitamin A palmitat dalam bentuk padatan dan larutan minyak

mempunyai tetapan laju orde pertama yang berbanding langsung secara ekponensial dengan tekanan uap air. Dengan demikian pengendalian kelembaban ke arah tekanan uap yang lebih rendah dapat sangat meningkatkan stabilitas preparat-preparat larutan bukan air. (Gunawan, 1986)

2.3.2 Analisis vitamin A palmitat dalam sediaan farmasi

2.3.2.1 Spektrofotometer Ultraviolet

Dalam sebuah erlenmeyer bertutup 250 ml dimasukkan sebuah tablet vitamin A kemudian ditambahkan 10 ml aquadest dan letakkan pada penangas air (35° C) selama 10 menit sambil digoyang sehingga tablet hancur dan terbentuk emulsi. Setelah penambahan 20 ml etanol p.a dikocok selama 1 menit kemudian diekstraksi dengan 20 ml n-heksana (ekstraksi dilakukan sebanyak 4 kali, setiap kali ekstraksi menggunakan 20 ml n-heksana). n-heksana yang diperoleh kemudian diuapkan dengan menggunakan alat *Vacum Rotavapor*. Endapan yang diperoleh dilarutkan dalam etanol p.a sampai 100,0 ml. Setelah itu dilakukan pengenceran 1:10. larutan hasil ekstraksi ini lalu dianalisis dengan spektrofotometer ultraviolet. (De Lux Putra Effendy, 1997)

2.3.2.2 Kromatografi Cair Kinerja Tinggi

Vitamin A ester (retinyl asetat atau retinyl palmitat) ditimbang \pm 15 mg secara seksama, dimasukkan dalam labu tentukur 100,0 ml, dilarutkan dengan menggunakan heksan, lalu ditambahkan sampai batas labu, homogenkan. Dari larutan induk dipipet 5,0 ml dimasukkan dalam labu tentukur 50,0 ml lalu dilarutkan dengan heksan ad batas labu. Larutan diukur pada panjang gelombang 325 nm, kolom L8 (4,6 mm x 15 cm) dengan laju alir 1 ml/menit. (*United States Pharmacopoeia 30*, 2007)

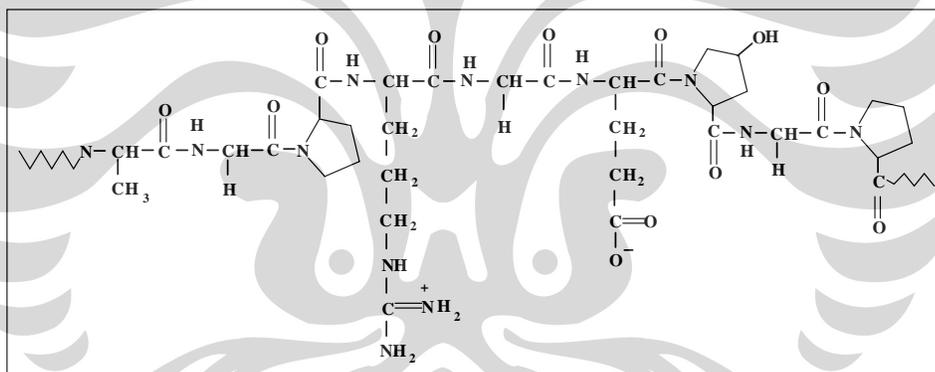
Penetapan kadar vitamin A palmitat yang difortifikasi dalam margarin. Sampel diekstraksi dengan heptan, lalu dicuci dengan $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{NaCl}$. Sebagai fase diam digunakan kolom Lichrosorb Si-60 $5\mu\text{m}$ dan fase gerak Heptan-Diisopropil eter (95:5), dengan panjang gelombang 325 nm. (Nollet, 1992)

2.3.2.3 Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Dilakukan KLT yang tertera pada kromatografi menggunakan zat jerap silika gel-GP, dan campuran 4 bagian volume sikloheksana P dan 1 bagian volume eter P sebagai fase bergerak. Harga Rf kira-kira untuk bentuk alkohol 0,1; bentuk asetat 0,45; dan untuk palmitat 0,7. (*United States Pharmacopoeia 30, 2007*)

2.4 Gelatin (FI IV, 1995)

Gelatin merupakan makromolekul protein yang diperoleh dari hidrolisis parsial kolagen dari kulit, jaringan ikat putih dan tulang hewan. Gelatin yang berasal dari prekursor yang diasamkan dikenal sebagai tipe A dan yang berasal dari prekursor yang dibasakan dikenal sebagai tipe B.

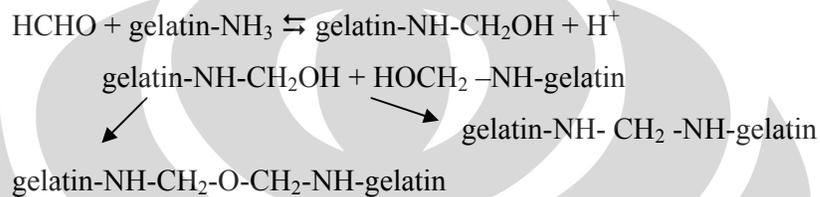


Gambar 2.4 Struktur kimia gelatin [Gelatine Manufacture of Europe, 2010]

Gelatin sering digunakan sebagai penyalut pada koaservasi pemisahan fase karena pada konsentrasi diatas 1% berbentuk gel pada temperatur kamar dan menjadi larutan pada temperatur 25 sampai 30 °C atau lebih. Dibawah titik isoelektriknya, gelatin yang bersifat amfoter dalam larutan dapat berubah muatannya menjadi positif dengan melepaskan rantai amino, yang dapat menarik proton dari air dan membantu mengikat air dengan molekul gelatin. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hidrasi atau muatan, seperti penambahan pelarut, perubahan pH atau temperatur, atau dengan penambahan bahan yang bersifat

elektrolit akan mempengaruhi jumlah ikatan air. Hal tersebut akan mempengaruhi kelarutan atau dispersi koloid. (Deasy, 1984)

Pada koaservasi kompleks struktur mikrokapsul biasa diperkuat atau dikeraskan dengan menggunakan zat yang mampu membentuk taut silang (*cross linkage*) dengan gelatin. Zat yang berperan sebagai penaut silang tersebut adalah formaldehid dan glutaraldehid. Penautan silang antarpolimer protein pada gelatin menyebabkan struktur mikrokapsul menjadi kokoh. Reaksi yang terjadi antara gelatin dan formalin merupakan reaksi sambung silang, yaitu: (Clarke, 1977)



Gelatin yang berikatan silang dengan formaldehid dapat membentuk kapsul dan diharapkan terjadi pelepasan zat aktif didalamnya, sehingga zat aktif akan dilepaskan secara konstan dan berkesinambungan, serta akan bertahan dalam jangka waktu yang lama (Takenaka *et.al*, 1980; Jizomoto, 1984)

Pemerian lembaran, kepingan atau potongan, atau serbuk kasar sampai halus; kuning lemah atau coklat terang; warna bervariasi tergantung ukuran partikel. Larutannya berbau lemah seperti kaldu.

Gelatin akan stabil diudara dalam keadaan kering dan mudah terurai oleh mikroba jika dalam keadaan lembab atau dalam bentuk larutan. Gelatin tipe A menunjukkan titik isoelektrik antara pH 7 dan pH 9; gelatin tipe B menunjukkan titik isoelektrik antara pH 4,7 dan pH 5,2.

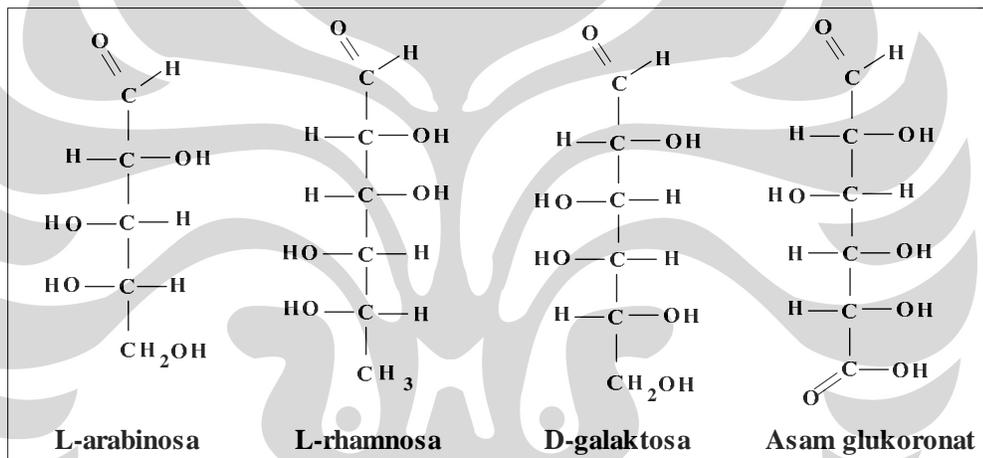
Kelarutan: tidak larut dalam air dingin; mengembang dan lunak bila dicelupkan dalam air; menyerap air secara bertahap sebanyak 5 sampai 10 kali beratnya; larut dalam air panas, dalam asam asetat 6 N dan dalam campuran panas gliserin dan air; tidak larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan dalam minyak menguap.

Pemakaian gelatin sangat luas dan mencakup berbagai bidang industri seperti permen, makanan, kertas, perekat, perbenihan kultur dan dalam bidang farmasi dipakai sebagai dasar kapsul keras, kapsul lunak, pengikat tablet, dasar suppositoria, mikrokapsul dan lain-lain.

2.5 Akasia (FI IV, 1995)

Nama lain: Acac, Acaciae, Gummi, Gomme Arabique, Gomme de Senegal, Gum Acacia, Gum Arabic, Gummi Africanum, Gummi Mimosae, Gummi acaciae, Gom Arab.

Gom akasia atau gom arab adalah eksudat yang mengeras di udara seperti gom, yang mengalir secara alami atau dengan penorehan batang atau cabang tanaman *Acacia senegal* L. Willdenow (Famili *Leguminosae*) dan spesies lain Akasia yang berasal dari Afrika. Gom akasia terdiri dari 30,3% L-arabinosa; 11,4% L-rhamnosa; 36,8% D-galaktosa; 13,8% asam D-glukoronat. Dilihat dari komposisinya, gom akasia hanya mengandung gugus karboksilat bebas, sehingga jika dilarutkan dalam air akan selalu bermuatan negatif pada seluruh rentang pH.



Gambar 2.5 Gula penyusun gum akasia [Chemicalbook, 2007]

Pemerian hampir tidak berbau, rasa tawar, seperti lendir. Makroskopik berupa butir, berbentuk bulat atau bulat telur, penampang 0,5-6 cm atau berupa pecahan bersegi-segi, warna putih sampai kekuningan, tembus cahaya; buram, karena banyak retakan kecil; amat rapuh, permukaan pecahan menyerupai kaca dan kadang-kadang berwarna seperti pelangi.

Kelarutan, larut hampir sempurna dalam 2 bagian bobot air, tetapi sangat lambat, meninggalkan sisa bagian tanaman dalam jumlah yang sangat sedikit; praktis tidak larut dalam etanol dan dalam eter.

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Bahan

Vitamin A palmitat (DSM Nutritional Product); gelatin tipe B (Rousset, China); gum akasia (Tic Gum, inc); minyak jagung; 2-propanol (Brataco); larutan formaldehid (Merk, Jerman); asam asetat (Brataco); natrium hidroksida (Malinkrodt, Swiss) dan Hexan (J.T. Baker, Swiss).

3.2 Alat

Timbangan analitik; *Laser Scattering Particle Size Distribution Analyzer* LA-950V2 (Horiba, Jepang) yang berada di LAB TIAB BPPT, Serpong; *Analytical Scanning Electron Microscope* JSM-6510LA (JEOL, Jepang) yang berada di BATAN, Serpong; *moisture balance* AMB-50 (Adam, USA); Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) yang dilengkapi dengan pompa LC 10 AD VP (Shimadzu), kolom Lichrosorb[®] (E.Merck Darmstadt, F.R. Germany), detektor UV-Vis SPD-6AV (Shimadzu), pemroses data CBM 102 (Shimadzu); Syringe 25 µl; Spektrofotometer UV-Vis (JASCO V630); Oven Vakum (Salvis), pH meter (Eutech Instruments pH 510), pengaduk magnetik dengan pemanas; dan alat-alat gelas yang umum digunakan dalam laboratorium. (Gambar 3.1)

3.3 Cara Kerja

3.3.1 Pembuatan mikrokapsul vitamin A palmitat

Mikrokapsul vitamin A dibuat dengan komposisi perbandingan bahan isian dan penyalut yang berbeda, yaitu 1:1 (formula I), 1:2 (formula II), 1:3 (formula III) komposisi dapat dilihat pada Tabel 4.1. Gelatin dilarutkan dalam aquadest suhu 40°C dengan konsentrasi 10% w/w. Vitamin A palmitat dalam minyak jagung konsentrasi 40% diemulsikan ke dalam larutan gelatin menggunakan pengaduk magnetik selama 30 menit dengan kecepatan 200 rpm dan suhu 40°C. Kemudian akasia yang telah dilarutkan dengan aquadest dengan konsentrasi 10% w/w, ditambahkan dan pengadukan dilanjutkan kembali dengan kecepatan 200 rpm dan suhu 40°C selama 30 menit. Tambahkan air hangat untuk

mengencerkan konsentrasi larutan koloid hingga lebih kecil dari 3% (100 g air tiap 30 g larutan koloid). Lalu atur pH dengan menambahkan larutan asam asetat 10% v/v hingga didapat pH 4. Pengadukan dilanjutkan dan campuran didinginkan pada suhu 5°C untuk membentuk koaservat. Larutan formaldehid (2 ml/280 g koaservat) ditambahkan ke dalam koaservat aduk selama 60 menit. Adjust pH untuk mendapatkan pH larutan 9, dengan penambahan larutan NaOH 20% w/v. Lalu koaservat didinginkan kembali sambil diaduk selama 30 menit, koaservat yang terbentuk dipisahkan dengan *vacuum filtration* dan dicuci dengan 2-propanol untuk menarik air dari mikrokapsul. Mikrokapsul lalu dikeringkan dengan oven vakum. (Mitrevej, 2001)

3.3.2 Evaluasi mikrokapsul

3.3.2.1 Evaluasi fisik

3.3.2.1.1 Faktor perolehan kembali proses

Sejumlah mikrokapsul yang dihasilkan dalam proses pembuatan mikrokapsul ditimbang dan dibandingkan dengan sejumlah bahan pembentuk mikrokapsul dengan menggunakan rumus sebagai berikut :

$$Wp = \frac{Wm}{Wt} \times 100\%$$

dimana : Wp = Faktor perolehan kembali proses

Wm = Bobot mikrokapsul yang diperoleh

Wt = Bobot bahan pembentuk mikrokapsul

3.3.2.1.2 Distribusi ukuran partikel

Distribusi ukuran partikel ditentukan dengan menggunakan alat *Particel Size Analyzer* untuk menentukan distribusi ukuran partikel dari suspensi mikrokapsul dalam cairan yang sesuai. Sejumlah sampel mikrokapsul didispersikan dalam pelarut yang sesuai, kemudian dimasukkan ke dalam tabung sampel. Selanjutnya alat *Particel Size Analyzer* dioperasikan. Ukuran partikel dinyatakan menggunakan diameter volume rata-rata.

3.3.2.1.3 Pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrokapsul

Sampel mikrokapsul ditempatkan pada *sample holder* kemudian disalut dengan partikel emas menggunakan *fine coater*. Sampel kemudian diperiksa dan dilihat morfologinya melalui alat *scanning electron microscope*.

3.3.2.1.4 Pemeriksaan kadar air mikrokapsul

Kadar air ditentukan dengan menggunakan alat *moisture balanced*. Mikrokapsul ditimbang ± 2 gram dan diletakkan diatas aluminium secara merata di dalam alat. Alat kemudian dinyalakan dan akan mati setelah mencapai kadar air yang konstan. Nilai kadar air yang terbaca pada alat di catat.

3.3.2.2 Evaluasi kimia

3.3.2.2.1 Persiapan bahan percobaan dan penetapan panjang gelombang analisis

3.3.2.2.1.1 Pembuatan Larutan Induk Vitamin A dan larutan uji

Vitamin A palmitat ditimbang 50,0 mg secara seksama, dimasukkan ke dalam labu ukur 50,0 ml dan dilarutkan dengan n-heksan p.a sampai batas, sehingga diperoleh larutan vitamin A palmitat dengan konsentrasi 1,0 mg/mL. Pengenceran dilakukan untuk mendapatkan larutan dengan konsentrasi tertentu.

3.3.2.2.1.2 Penetapan Panjang Gelombang Analisis

Larutan induk vitamin A palmitat diencerkan dengan n-heksan hingga diperoleh konsentrasi 10,0 $\mu\text{g/mL}$, kemudian larutan tersebut diukur nilai serapannya pada spektrofotometer UV-Vis dan disiapkan kurva serapannya. Nilai panjang gelombang optimum dipilih untuk analisis.

3.3.2.2.1.3 Uji Kesesuaian Sistem Kromatografi Metode Analisis Vitamin A Palmitat

Larutan standar vitamin A palmitat lebih kurang 10,0 $\mu\text{g/mL}$ disuntikkan sebanyak 20,0 μl ke alat KCKT dengan panjang gelombang 326 nm dan kecepatan aliran 1 mL/menit. Kolom yang digunakan adalah kolom Lichrosorb

NH₂ dengan fase gerak dan pelarut n-heksan. Waktu retensi dicatat, lalu dihitung jumlah pelat teoritis, HETP, dan faktor ikutan.

3.3.2.2.2 Validasi metode analisis

3.3.2.2.2.1 Penyiapan Sampel

Mikrokapsul yang mengandung vitamin A palmitat ditimbang 50,0 mg secara seksama, dihancurkan dalam mortir untuk melepaskan vitamin A palmitat dari penyalut mikrokapsul, bilas mortir dengan n-heksan. Filtrat dimasukkan dalam labu ukur 5,0 mL, larutkan dengan n-heksan sampai batas labu. Encerkan hingga konsentrasi 1000,0 µg/mL, larutan disuntikkan ke alat KCKT pada kondisi terpilih.

3.3.2.2.2.2 Pembuatan kurva kalibrasi dan pengujian linearitas

Larutan standar vitamin A palmitat dengan konsentrasi 10; 20; 30; 40; 50; dan 60 µg/mL masing-masing disuntikkan ke dalam alat KCKT pada kondisi terpilih. Data area yang didapat kemudian diplot ke kurva kalibrasi. Setelah itu dihitung faktor-faktor kelinearan garis, yaitu r .

3.3.2.2.2.3 Uji presisi

Larutan standar vitamin A palmitat dengan konsentrasi rendah (10,0 µg/mL), sedang (30,0 µg/mL) dan tinggi (60,0 µg/mL) disuntikkan sebanyak 20 µL ke alat KCKT dengan kondisi terpilih. Penyuntikan larutan standar vitamin A palmitat tersebut diulang sebanyak 6 kali, kemudian dicatat luas puncaknya dan dihitung koefisien variasinya.

3.3.2.2.2.4 Uji perolehan kembali analisis (% *recovery*)

Uji perolehan kembali kandungan vitamin A palmitat dalam mikrokapsul dilakukan dengan menggunakan metode *placebo*, yaitu dengan mengetahui terlebih dahulu jumlah kandungan zat aktif yang terserap dalam sejumlah sampel yang diukur. Lalu dibuat sampel matriks mikrokapsul tanpa adanya vitamin A palmitat yang dibuat sama dengan pembuatan mikrokapsul sampel.

Matriks mikrokapsul yang sudah kering lalu ditimbang sesuai dengan perbandingan vitamin A palmitat yang akan ditambahkan. Di atas matriks mikrokapsul ditambahkan vitamin A palmitat lalu dihomogenkan dengan hati-hati untuk menghindari berkurangnya vitamin A palmitat yang ditambahkan karena menempel pada wadah, kemudian sampel sebelum disuntikan ke KCKT disiapkan seperti pada preparasi sampel.

3.3.2.2.3 Penetapan Kadar Mikrokapsul

3.3.2.2.3.1 Kandungan vitamin A palmitat

Data area sampel yang didapat diplot ke kurva kalibrasi vitamin A palmitat. Setelah itu, kandungan obat atau fraksi zat aktif dari mikrokapsul (F_m) dapat dihitung dengan menggunakan rumus:

$$\text{kandungan zat aktif} = \frac{\text{jumlah zat aktif dalam mikrokapsul (mg)}}{\text{bobot mikrokapsul (mg)}} \times 100\%$$

3.3.2.2.3.2 Penetapan penjerapan vitamin A palmitat dalam mikrokapsul

Dari penentuan kandungan obat dalam mikroenkapsulasi yang diperoleh dapat dihitung persentase zat aktif yang terlarut dengan menggunakan rumus

$$\% \text{ zat aktif terjerap} = \frac{\text{Jumlah kandungan zat aktif}}{\text{Jumlah teoritis zat aktif}} \times 100\%$$

3.3.2.2.4 Uji stabilitas zat aktif dalam mikrokapsul

Kontrol dan mikrokapsul vitamin A palmitat dari masing-masing formula diuji kestabilannya pada suhu kamar dan dalam oven 40°C selama empat minggu lalu dilakukan uji stabilitas fisik dan kimia (WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparation, 1996). Uji stabilitas fisik dilakukan dengan pengamatan secara organoleptis meliputi bentuk dan warna. Uji stabilitas kimia dilakukan dengan menetapkan kadar vitamin A dalam masing-masing formula tiap minggunya. Untuk mikrokapsul dilakukan seperti pada penetapan kandungan obat dalam mikrokapsul, sedangkan untuk kontrol, vitamin A palmitat murni diencerkan dengan n-heksan hingga didapat konsentrasi 50 µg/mL lalu disuntikkan ke alat KCKT pada kondisi terpilih.

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Mikroenkapsulasi Vitamin A Palmitat dengan Penyalut Gelatin dan Akasia

Pada penelitian kali ini digunakan vitamin A palmitat yang merupakan bentuk ester dari vitamin A, karena bentuk ester lebih stabil dibandingkan bentuk alkohol. Untuk penyalut digunakan dua jenis enkapsulan yaitu gelatin tipe B dan gum akasia, pemilihan bahan ini sebagai penyalut karena keduanya memiliki muatan yang berlawanan. Keduanya memiliki muatan yang berlawanan jika pH diatur dibawah titik isoelektrik gelatin yang akan menyebabkan terjadi penetralan muatan, sehingga vitamin A akan terenkapsulasi. Selain itu gelatin-akasia umum digunakan sebagai bahan penyalut dalam metode koaservasi kompleks.

Untuk mikrokapsul vitamin A palmitat digunakan metode koaservasi kompleks. Pemilihan metode ini dikarenakan sifat zat aktif vitamin A palmitat yang memiliki kestabilan yang buruk dengan adanya bahan pengoksidasi, asam, panas dan logam. *Spray drying* atau pengeringan semprot tidak menjadi pilihan karena menggunakan suhu yang tinggi untuk mengubahnya menjadi bentuk mikrokapsul, sedangkan vitamin A dikenal sangat labil pada proses pengolahan ekstrusi yang mengaplikasikan suhu tinggi, selain itu pada metode pengeringan semprot bahan isian dapat berada pada permukaan mikrokapsul sehingga tidak mampu melindungi terhadap oksidasi. Berbeda dengan pengeringan semprot, koaservasi kompleks dapat digunakan untuk mencegah kerusakan zat aktif yang tidak stabil dan terbukti sangat efisien menyalut bahan isian.

Penambahan bahan penaut silang pada proses koaservasi kompleks seperti formaldehida dapat memperkuat struktur dinding mikrokapsul karena antar rantai molekul gelatin akan membentuk taut silang dengan bantuan bahan tersebut. Demikian juga proses pendinginan pada suhu 5⁰C berfungsi mengeraskan dinding mikrokapsul yang terbentuk.

Pemeriksaan organoleptis mikrokapsul yang dihasilkan melalui metode koaservasi kompleks dari formula I berupa serbuk putih kuning sedikit berbau, formula II berupa serbuk putih kekuningan sedikit berbau, dan formula III berupa

serbuk putih kekuningan beragregasi dan sedikit berbau. Perbedaan warna dan bentuk yang terjadi karena konsentrasi penyalut yang semakin besar. Semakin besar konsentrasi penyalut intensitas warnanya semakin rendah dan kemampuan terjadinya agregasi semakin besar. Komposisi dan bentuk mikrokapsul dapat dilihat pada Tabel 4.1 dan Gambar 4.1.

4.2 Evaluasi Mikrokapsul

4.2.1 Evaluasi fisik

4.2.1.1 Faktor perolehan kembali proses

Berdasarkan perhitungan dari hasil penimbangan sesudah proses pembuatan mikrokapsul dibandingkan sebelum proses, diperoleh faktor perolehan kembali dalam formula I adalah 48,34% formula II adalah 52,49%, dan formula III adalah 72,71% (Tabel 4.2). Hal ini sebanding dengan konsentrasi penyalut yang semakin besar dari formula I hingga formula III. Semakin besar konsentrasi penyalut maka semakin besar faktor perolehan kembali proses. Dalam prosesnya, kehilangan mikrokapsul terjadi karena sebagian bahan mikrokapsul terbuang pada waktu mengadjust pH dan sebagian lagi menempel pada kertas saring dan wadah pada waktu memisahkan mikrokapsul dari fase air.

4.2.1.2 Distribusi ukuran partikel

Evaluasi distribusi ukuran partikel dinyatakan berdasarkan perbedaan diameter volume partikel yang diukur dengan menggunakan alat *particle size analyzer*. Preparasi dikerjakan dengan mendispersikan mikrokapsul dalam medium yang sesuai. Medium yang dipilih adalah medium yang dapat mendispersikan mikrokapsul dan bukan melarutkannya. Medium yang digunakan untuk mendispersikan mikrokapsul vitamin A palmitat adalah etanol atau alkohol 96%. Pelarut air tidak dapat digunakan karena dapat menyebabkan mikrokapsul menempel pada dinding alat serta melekat satu sama lain yang akan menyulitkan pengukuran. Banyaknya mikrokapsul yang dibutuhkan tergantung dari jumlah partikel yang terdispersi hingga cukup untuk dapat terukur pada alat.

Dari penentuan distribusi ukuran partikel menggunakan *particle size analyzer*, diketahui rentang ukuran diameter mikrokapsul seluruh formula adalah

1,4 – 4 μm , dimana persyaratan ukuran partikel dengan metode koaservasi adalah 1-5000 μm . Rata-rata ukuran partikel mikrokapsul formula I adalah 2,1707 μm dengan median 2,0770 μm . Untuk formula II rata-rata ukuran partikelnya adalah 2,1584 μm dengan median 2,0789 μm . Sedangkan untuk formula III rata-rata ukuran partikelnya adalah 2,2536 μm dengan median 2,1587 μm . Perbedaan diameter ini disebabkan konsentrasi penyalut yang semakin besar. Semakin banyak bahan penyalut yang ditambahkan maka semakin tebal cangkang mikrokapsul yang menyalut zat inti vitamin A palmitat. (Gambar 4.2; Tabel 4.3 dan 4.4)

4.1.2.1.3 Pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrokapsul

Pengamatan bentuk dan morfologi mikrokapsul menggunakan *scanning electron microscope* (SEM) terganggu dengan adanya sisa-sisa penyalut yang menyebabkan mikrokapsul beragregasi. Berdasarkan hasil pengamatan, morfologi tiap formula berbeda-beda, pada mikrokapsul formula I terlihat bentuk sferis meskipun terganggu dengan adanya sisa penyalut. Untuk mikrokapsul formula II terlihat bentuk sferis lebih banyak dan lebih sempurna dibandingkan formula yang lain, sedangkan pada formula III bentuk sferis yang dihasilkan tidak sempurna karena mikrokapsul beragregasi dan tertutupi oleh sisa penyalut. Pada pembentukan mikrokapsul vitamin A palmitat menggunakan metode koaservasi kompleks menunjukkan bahwa formula II dengan perbandingan konsentrasi penyalut dan inti 1:2 merupakan kondisi yang optimum dalam menghasilkan bentuk mikrokapsul yang sferis (Gambar 4.3 dan 4.4).

4.1.2.1.4 Pemeriksaan kadar air mikrokapsul

Pemeriksaan kadar air dalam mikrokapsul bertujuan untuk mengetahui kandungan air yang terjebak dalam mikrokapsul setelah proses pengeringan, kadar air yang diperoleh masing-masing formula adalah 6,66%; 7,97%; dan 7,44% seperti yang terlihat pada tabel 4.5. Kadar air yang cukup besar pada mikrokapsul vitamin A palmitat diperoleh dari air yang masih terkandung pada bahan penyalut yaitu akasia yang memiliki kadar air 10,47%.

4.1.2.2 Evaluasi kimia

4.1.2.2.1 Penetapan panjang gelombang analisis

Dari penetapan panjang gelombang maksimum vitamin A palmitat dalam n-heksan menggunakan spektrofotometer, diketahui spektrum serapan maksimumnya adalah 325,5 nm. Namun, dikarenakan pada detektor KCKT tidak dapat diatur pada panjang gelombang tersebut, maka dilakukan pembulatan menjadi 326 nm. Berdasarkan literatur range panjang gelombang vitamin A yang biasa digunakan adalah 325-328 nm. Spektrum serapan dapat dilihat pada Gambar 4.5.

Uji kesesuaian sistem perlu dilakukan sebelum analisis dengan metode terpilih dilaksanakan. Karena secara normal terdapat variasi dalam peralatan dan teknik analisis, maka uji kesesuaian sistem perlu dilakukan untuk memastikan sistem operasional akhir efektif dan dapat memberikan hasil yang sesuai dengan tujuan analisis (Poole, 1991). Dari hasil pengukuran larutan standar pada kondisi analisis dengan panjang gelombang maksimum 326 nm dan laju alir 1 mL/menit diperoleh jumlah lempeng teoritis 3287,1; HETP $4,563 \times 10^{-3}$ dan faktor ikutan 1.

4.1.2.2.2 Validasi metode analisis

Setelah diperoleh kondisi optimum untuk analisis vitamin A palmitat dalam mikrokapsul, selanjutnya dilakukan validasi terhadap metode tersebut meliputi linieritas, presisi dan akurasi. Pertama-tama dilakukan pengukuran sampel mikrokapsul masing-masing formula untuk mengetahui rentang konsentrasi kalibrasi. Dari area sampel yang didapat, dibuat kurva kalibrasi dan uji linearitas dengan menghitung koefisien korelasi (r) dari kurva kalibrasi, dengan rentang konsentrasi lebih kurang 10,0 – 60,0 $\mu\text{g/mL}$, dimana area sampel mikrokapsul terkecil menjadi konsentrasi terendah pada kurva kalibrasi. Dari hasil analisis diperoleh persamaan garis kurva kalibrasi $y = 54699,6026x - 16171,2$ dengan koefisien korelasi (r) sebesar $r = 0,998627612$. Grafik dan data kurva kalibrasi dapat dilihat pada Gambar 4.6 dan Tabel 4.6.

Uji presisi atau keseksamaan perlu dilakukan untuk mengetahui keterulangan metode analisis jika dilakukan berulang kali pada kondisi yang sama dan dalam interval waktu yang pendek. Kriteria seksama diberikan jika metode

memberikan simpangan baku relatif atau koefisien variasi 2% atau kurang (Harmita, 2006). Nilai standar deviasi (SD) pada 11,0; 33,0; dan 66,0 $\mu\text{g/mL}$ larutan standar berturut-turut adalah 0,0604, 0,4799 dan 0,7397; dengan koefisien variasi 0,54, 1,47; dan 1,14. Hasil tersebut memenuhi kriteria presisi.

Untuk akurasi atau uji perolehan kembali mikrokapsul vitamin A palmitat dengan menggunakan metode placebo ternyata memberikan nilai rata-rata 91,89% dengan standar deviasi sebesar 0,2762. Hal ini sedikit tidak memenuhi syarat akurasi yang baik yaitu 98 – 102 % (Harmita, 2006). Nilai akurasi yang tidak memenuhi syarat karena vitamin A palmitat yang ditambahkan pada sampel placebo telah mengalami oksidasi baik pada waktu penyimpanan maupun ketika proses pencampuran, sehingga kadar yang ditambahkan tidak tepat 100%. Penambahan vitamin A palmitat yang tidak tepat 100% berakibat pada menurunnya nilai perolehan kembali analisis. Data presisi dan akurasi dapat dilihat pada Tabel 4.7 dan 4.8.

4.1.2.2.3 Penetapan kadar mikrokapsul

Penetapan kandungan obat dalam mikrokapsul dilakukan menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT), dimana sistem ini ditetapkan berdasarkan perbedaan distribusi dari komponen-komponen campuran di antara dua fase. Metode ini dilakukan untuk memisahkan vitamin A dari senyawa hasil urainya sehingga penetapan kadarnya menjadi kuantitatif.

Berdasarkan hasil penetapan kadar kandungan vitamin A palmitat pada mikrokapsul formula I sebesar $6,445 \pm 0,085\%$, formula II sebesar $6,655 \pm 0,195\%$, sedangkan formula III $4,165 \pm 0,025\%$. (Tabel 4.9)

4.1.2.2.4 Penetapan penyerapan vitamin A palmitat dalam mikrokapsul

Dari hasil penetapan kandungan obat, dapat dihitung persentase penyerapan vitamin A palmitat dalam mikrokapsul. Hasil penetapan kadar kandungan vitamin A palmitat yang terdapat dalam mikrokapsul, didapatkan persentase penyerapan vitamin A palmitat dalam mikrokapsul formula I sebesar $25,785 \pm 0,335\%$, formula II sebesar $43,290 \pm 1,290\%$, sedangkan formula III $37,550 \pm 0,250\%$. (Tabel 4.10)

Penetapan penyerapan vitamin A palmitat dalam mikrokapsul pada ketiga formula menunjukkan persentase penyerapan vitamin A palmitat dalam mikrokapsul pada formula III lebih besar dibandingkan formula I, dan formula II paling besar persentase yang terjerapnya diantara ketiga formula.

Perbedaan konsentrasi penyalut yang ditambahkan pada masing-masing formula sangat mempengaruhi efisiensi penyerapan dari mikrokapsul vitamin A palmitat. Penambahan konsentrasi bahan penyalut yang semakin besar dapat meningkatkan efisiensi penyerapan.

Pada perbandingan penyalut dan inti 1:2 yaitu formula II, persentase penyerapan lebih besar dibandingkan dengan formula I dan III, hal ini terkait dengan konsentrasi penyalut yang telah optimum untuk menyerap vitamin A palmitat dalam mikrokapsul. Pada formula III vitamin A yang terjerap lebih kecil dibandingkan formula II dikarenakan konsentrasi penyalut yang terlalu besar membuat ikatan kompleks antara gelatin dan akasia semakin besar sehingga mikrokapsul mengalami agregasi.

Penyerapan vitamin A palmitat yang tidak mencapai 100% disebabkan oleh beberapa kemungkinan yang terjadi selama proses mikroenkapsulasi berlangsung, diantaranya adalah adanya vitamin A palmitat yang tidak terenkapsulasi dan tertinggal pada dinding wadah atau pada elektroda pH meter sewaktu meng*adjust* pH, dan telah terurainya vitamin A palmitat sebelum terenkapsulasi sempurna karena proses oksidasi atau karena paparan cahaya yang sulit dihindari.

4.1.2.2.5 Uji stabilitas zat aktif dalam mikrokapsul

Untuk mengetahui kondisi penyimpanan yang baik dan kemampuan mikrokapsul melindungi vitamin A palmitat maka perlu dilakukan uji stabilitas mikrokapsul. Uji stabilitas dilakukan dengan menyimpan mikrokapsul dalam suhu ruang dan dalam oven 40°C selama empat minggu dengan melihat stabilitas secara fisika dan kimia. Hal ini dilakukan untuk mengetahui kestabilan masing-masing formula dalam suhu normal (suhu ruang) dan dalam suhu yang cukup tinggi yaitu 40 °C, kemudian hasil stabilitas mikrokapsul masing-masing formula dibandingkan dengan vitamin A murni tanpa dimikroenkapsulasi.

Uji stabilitas fisik dilakukan dengan pengamatan organoleptis masing-masing formula dan kontrol, sedangkan uji stabilitas kimia dilakukan dengan penentuan kadar vitamin A palmitat dalam masing-masing formula dan kontrol menggunakan alat KCKT untuk memisahkan vitamin A palmitat dari hasil degradasinya.

Pengamatan perubahan fisik mikrokapsul vitamin A palmitat dan kontrol yang ditempatkan pada suhu ruang secara organoleptis tidak terlalu signifikan dari minggu 0 sampai minggu 4. Formula I berupa serbuk putih kuning sedikit berbau, formula II berupa serbuk putih kekuningan sedikit berbau, formula III berupa serbuk putih kekuningan dan sedikit berbau, dan kontrol berwarna kuning muda. Berbeda dengan suhu ruang, perubahan fisik mikrokapsul yang ditempatkan pada oven 40 °C selama 4 minggu mengalami perubahan yang cukup signifikan. Pada formula I warna mikrokapsul berubah menjadi kuning kemerahan dan lebih berminyak, formula II juga terjadi perubahan warna menjadi kuning berminyak. Pada formula III tidak terjadi perubahan warna namun sedikit berminyak. Untuk kontrol setelah 4 minggu dalam oven 40 °C viskositasnya menjadi lebih rendah.

Hasil uji stabilitas kimia terhadap mikrokapsul vitamin A palmitat dan kontrol selama satu bulan menunjukkan bahwa terjadi penurunan terhadap kandungan vitamin A palmitat baik dalam kondisi penyimpanan suhu kamar maupun suhu 40 °C. Presentase penurunan kadar vitamin A palmitat setelah penyimpanan pada suhu kamar selama 4 minggu dari ketiga formula dan kontrol berturut-turut sebesar 63,11% untuk formula I; 51,28 % untuk formula II; 49,67 % untuk formula III; dan 84,49% untuk kontrol. Persentase penurunan yang semakin kecil dari mikrokapsul formula I, II, dan III menunjukkan bahwa semakin banyak konsentrasi penyalut maka semakin besar kemampuan mikrokapsul melindungi vitamin A palmitat dari oksidasi.

Hasil stabilitas mikrokapsul vitamin A palmitat pada suhu kamar selama 4 minggu menunjukkan adanya penurunan kadar yang sangat signifikan pada masing-masing formula tiap minggunya. Pada minggu pertama penyimpanan, masing-masing formula terjadi penurunan yang sangat signifikan, kadar mikrokapsul dan kontrol turun hingga mencapai $\pm 30\%$, penurunan kadar yang sangat signifikan ini paling besar dibandingkan dengan penurunan kadar pada

minggu-minggu selanjutnya, hal ini dapat disebabkan suhu ruang yang lebih lembab atau adanya faktor paparan oksigen dan cahaya yang lebih lama. Pada minggu kedua, ketiga, dan keempat juga terjadi penurunan kadar meskipun tidak terlalu signifikan perbedaannya pada tiap minggunya. Data dan grafik stabilitas mikrokapsul yang ditempatkan pada suhu ruang dapat dilihat pada Gambar 4.9 dan Tabel 4.11.

Hasil stabilitas mikrokapsul vitamin A palmitat yang diuji kestabilannya pada suhu oven 40 °C selama 4 minggu menunjukkan terjadinya penurunan kadar dalam mikrokapsul. Selisih kadar mikrokapsul masing-masing formula sebelum dan setelah dilakukan stabilitas suhu oven 40 °C adalah sebesar 63,49 % untuk formula I; 67,28 % untuk formula II; 59,00% untuk formula III; dan pada vitamin A palmitat murni sebagai kontrol telah terurai seluruhnya pada minggu ketiga dan keempat. Data stabilitas dapat dilihat pada Gambar 4.10 dan Tabel 4.12.

Dari data stabilitas mikrokapsul baik pada suhu ruang maupun suhu 40 °C terlihat bahwa mikrokapsul dengan formula III mengalami penurunan kadar terkecil, hal tersebut menunjukkan stabilitas formula III adalah yang paling baik. Hal ini disebabkan konsentrasi penyalut yang lebih besar dibandingkan mikrokapsul formula I dan formula II sehingga mampu melindungi vitamin A palmitat dari penurunan nutrisi. Semakin banyak jumlah penyalut maka semakin baik kemampuan mikrokapsul melindungi zat inti dari oksidasi.

Berbeda dengan mikrokapsul, vitamin A palmitat tanpa dimikroenkapsulasi sebagai kontrol mengalami penurunan kadar terbesar baik yang disimpan pada suhu kamar maupun pada suhu oven 40 °C, hal ini terjadi karena pada kontrol tidak memiliki cangkang yang dapat melindungi isi terhadap pengaruh oksidasi.

Persentase penurunan kadar mikrokapsul dan kontrol pada penyimpanan suhu kamar lebih kecil jika dibandingkan dengan suhu oven 40 °C . Hal ini dikarenakan proses oksidasi dipercepat dengan adanya pemanasan.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Vitamin A palmitat dapat dienkapsulasi menggunakan gelatin dan akasia sebagai penyalut dengan metode koaservasi kompleks.
2. Uji stabilitas mikrokapsul vitamin A palmitat setelah penyimpanan selama 4 minggu baik pada suhu ruang maupun oven 40 °C menunjukkan bahwa mikrokapsul formula III dengan perbandingan inti-penyialut 1:3 lebih stabil dibandingkan formula I dan II.
3. Penurunan kadar mikrokapsul yang disimpan dalam oven suhu 40 °C lebih besar dibandingkan suhu ruang.

5.2. Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan metode mikroenkapsulasi lain dan membandingkan dengan bahan penyalut lain agar diperoleh stabilitas zat aktif yang lebih optimal. Selain itu, perlu dilakukan uji stabilitas pada rentang waktu yang lebih panjang.

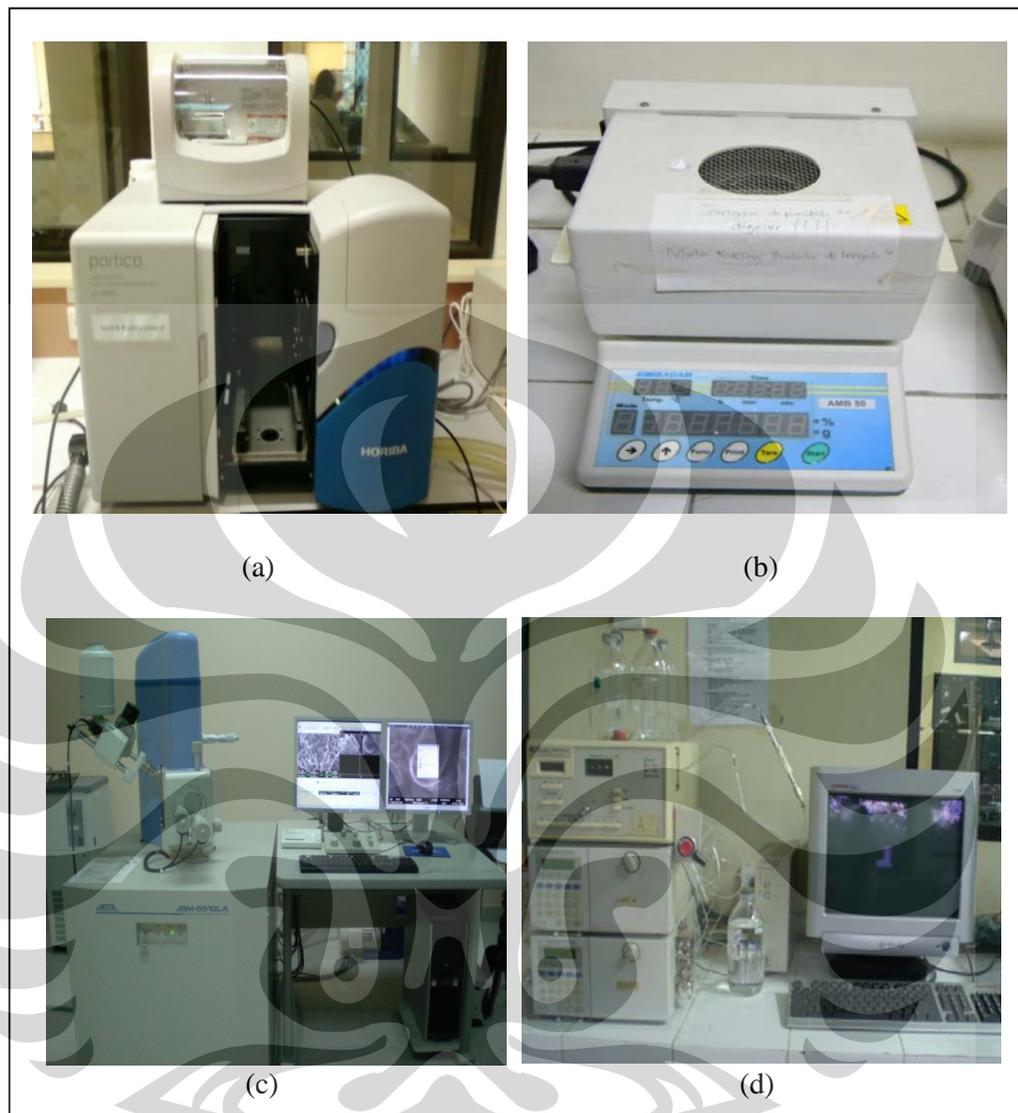
DAFTAR ACUAN

- Adamiec, J., Marciniak, E. (2004). Microencapsulation of Oil/Matrix/Water System during Spray Drying Process. *Proceedings of the 14th International Drying Symposium (IDS 2004)*, vol. C, 2043-2050.
- Amalia Leily, Hardinsyah. (2002). Konsumsi Gula Penduduk Indonesia dan Peluangnya untuk Difortifikasi Vitamin A, *KONAS XII Persagi*, hal 152 – 156.
- Ansel, C.H., Allen, L.V., Popovich, N.G., (1999). *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7th edition. USA : 229-243.
- Bühler Volker. (1975). *Vademecum for Vitamin Formulations*. Germany: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
- Chemblink. (2010). <http://www.chemblink.com/products/79-81-2.htm> diunduh tgl 1 Juli 2010 pukul 12:20
- Chemicalbook.2007.http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB3167739.htm diunduh tgl 30 Juni 2010 pukul 12:20.
- Christopher, Bauernfeind J. (1981). *Carotenoids as Colorants and Vitamin A Precursors*. New York: Academic Press. 259 – 265.
- Clarke, R. C., Courts, A. (1977). *The Science and Technology of Gelatin*. New York: Academic Press. Hal 209 – 247.
- Deasy, P.B., (1984). *Microencapsulation and Related Drug Process*. New York :Marcel Dekker. hal 1-14, 61 – 82 dan 289 – 316.
- Dekker, M., (1996). *Microencapsulation Methods and Industrial Applications*, edited by Simon Benita, Jerusalem: The Hebrew University of Jerusalem, 1-19, 103-105.
- De Lux Putra Effendy. (1997). Studi Penetapan Kadar Tablet Vitamin A. *Med. Farmasi An Indonesian Pharmaceutical Journal*, 5(1) hal 38-48
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia*. (Ed. IV). Jakarta. Hal 404, 423.
- Estiasih Teti. (2009). *Minyak Ikan Teknologi dan Penerapannya untuk Pangan dan Kesehatan*. Yogyakarta: Graha Ilmu. 158 – 174.

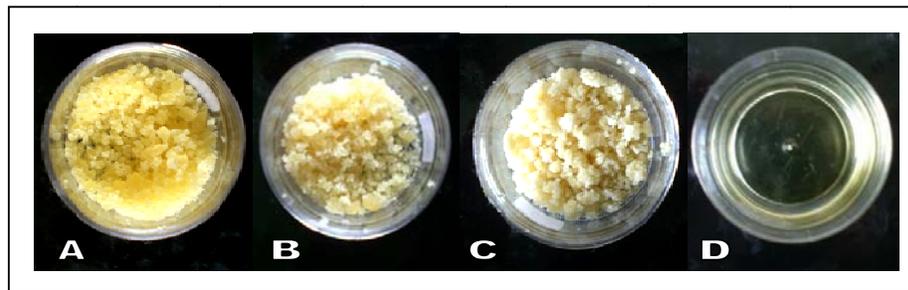
- Gelatine Manufacture of Europe. (2010). <http://www.gelatine.org/en.html> diunduh tanggal 30 Juni 2010 pukul 13:20
- Gunawan, Didik. (1986). *Stabilitas Kimiawi Sediaan Farmasi*. Semarang: IKIP Semarang Press.
- Hariyadi purwiyatno. (2000). Fortifikasi Vitamin A dan β -karoten. *Buletin Teknologi dan Industri Pangan*, Vol.XI, No.1. 61-69.
- Harmita. (2006). *Analisis Fisikokimia*. Depok: Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia. 144 – 145.
- Jizomoto, H. (1984). Phase Separation Induced in Gelatin – Base Coaservation System by Addition of Water – Soluble Nonionic Polymer I: Microencapsulation. *J.Pharm Sci*, Vol. 73, No.7, Hal 879 – 881.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., Joseph, L.K,. (1970). Terj. dari *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, London : 384-407.
- Liu, S., Michael, T. Nickerson, and N. H. Low. (2010). Entrapment of Flaxseed Oil Within Gelatin-Gum Arabic Capsules. *J. Am. Oil Chem. Soc*, Canada.
- Martin, A.J, Swarbick, B., Cammarata A,. (1993). *Physical Pharmacy*, London : 324-355.
- Mitrevej Ampol, *et al.*, (2001). Effect of Process Variables on the Microencapsulation of Vitamin A Palmitate by Gelatin-Acacia Coacervation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*,Thailand, 27(6) hal 561-566.
- Muhilal, T., Tarwotjo, Ig. (1986). Prospek Penanggulangan Kekurangan Vitamin A Melalui Fortifikasi Bahan Makanan Tertentu..*Jurnal Gizi Indonesia*. 11(1), 7 – 12.
- Nollet Leo.M.L,. (1992). *Food Analysis by HPLC*. Newyork: Marcel Dekker. Hal 278-279.
- Reynolds, James E.F. (1982). *The Extra Pharmacopoeia*. London: The Pharmaceutical Press. Hal 1636.
- Salman, Rostiar Nasrul, dan Eka Trisna Prihartanti. (2001). Pemakaian Gelatin Gom Arab dalam Formulasi Mikrokapsul Piroksikam. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, 6(1) hal 32-37.
- Swarbick B. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. volume 9. United States of America : Informa Healthcare.

- Takenaka, H., Kawashima, Y., and Lin, S. (1980). Micromeritic Properties of Sulfamethosazole Microcapsules Prepared by Gelatin – Acacia Coaservation. *J. Pharm. Sci.*, 69(5): 513 – 516.
- The USP Convention. (2007). *National Formulary Vol.25. The United States Pharmacopoeia XXX*. Rockville, 1848.
- WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparation. (1996). *Guideline for Stability Testing of Pharmaceutical Products Containing Well-Established Drug Substances in Conventional Dosage Form*. Switzerland: WHO Technical Report.
- Wilson, Gisvold. (1982). *Text Book of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, diterjemahkan oleh Achmad Mustofa Falah. Semarang: IKIP Semarang Press.
- Windholz M, Budhavari S, Stroumtsos LY, Fertig MN. (2006). *The Merck Index*, 14th edition. USA: Merck and Co. Inc. Hal 10014.
- Zivdar, M., A., Najafi. (2004). Microencapsulation of Orange Oil by Complex Coacervation and Its Release Behavior. *IJE* 17(4): 333 – 342.

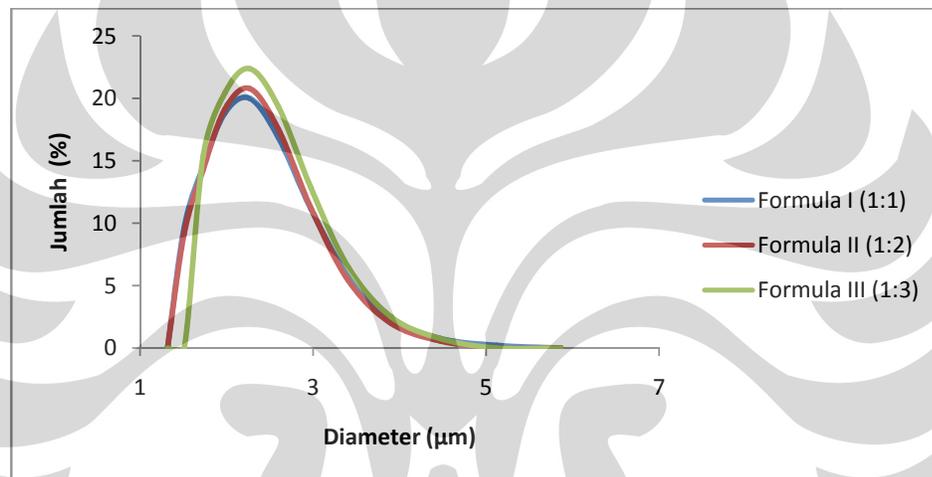




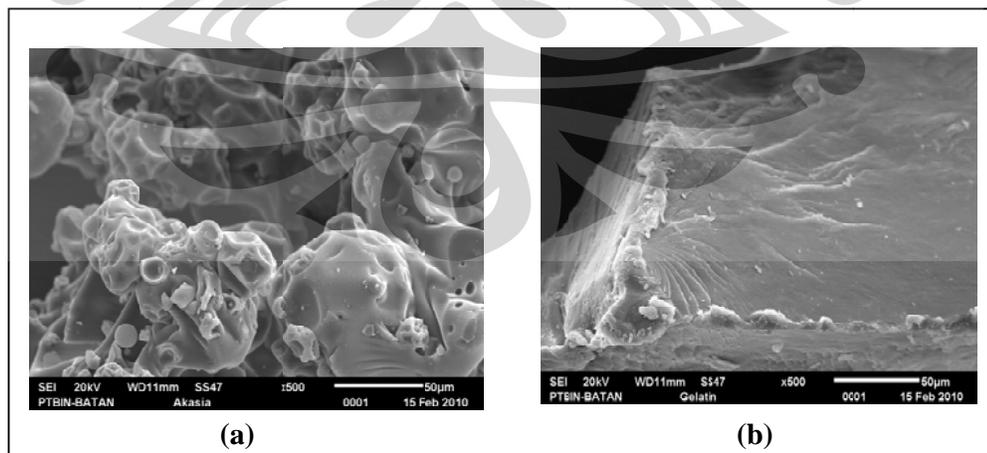
Gambar 3.1 (a) alat *Particle Size Analyzer*, (b) alat *moisture balance*
(c) alat *Scanning Electron Microscope*, (d) alat KCKT



Gambar 4.1 Bentuk fisik mikroksul formula I (A), II (B), III (C), dan kontrol (D)

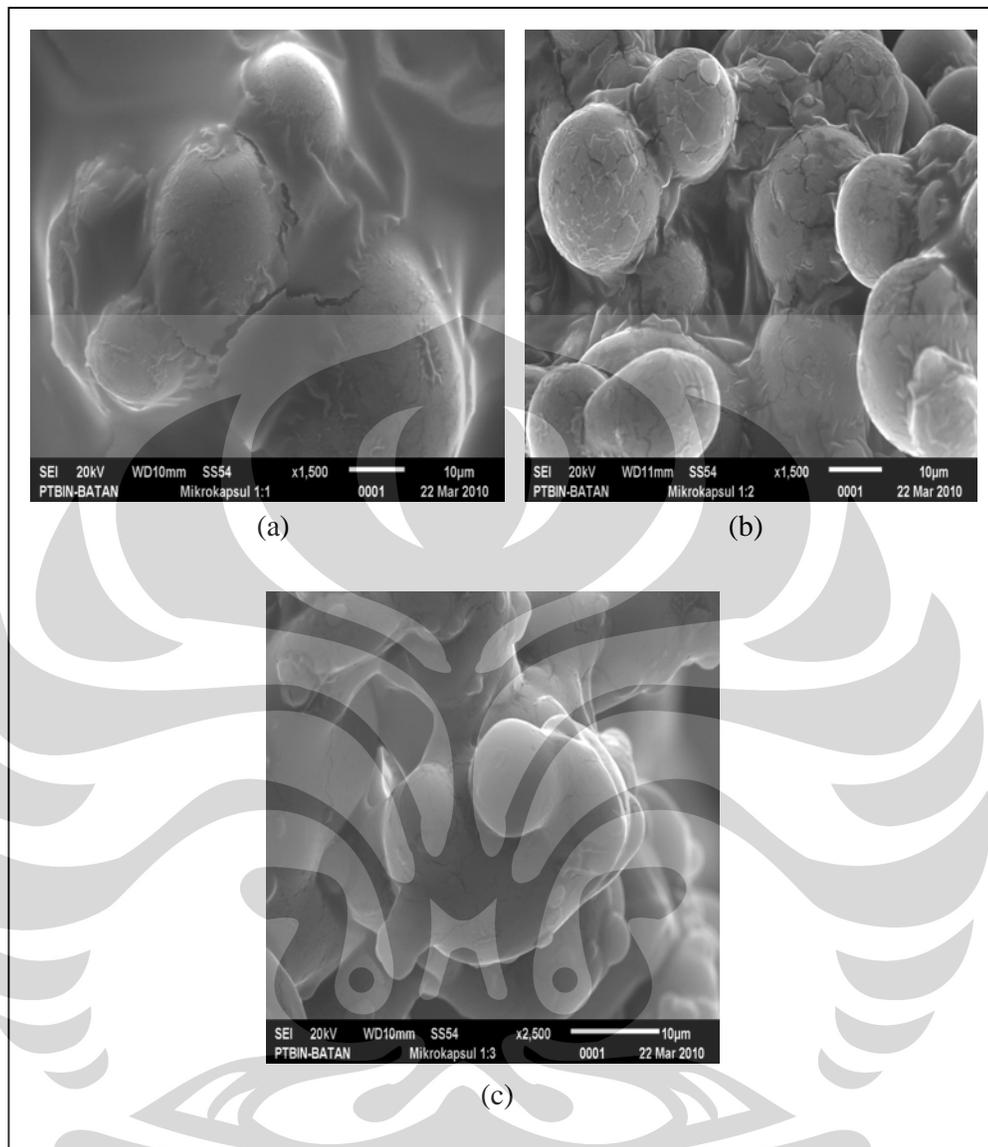


Gambar 4.2 Grafik distribusi ukuran partikel formula I, II, dan III

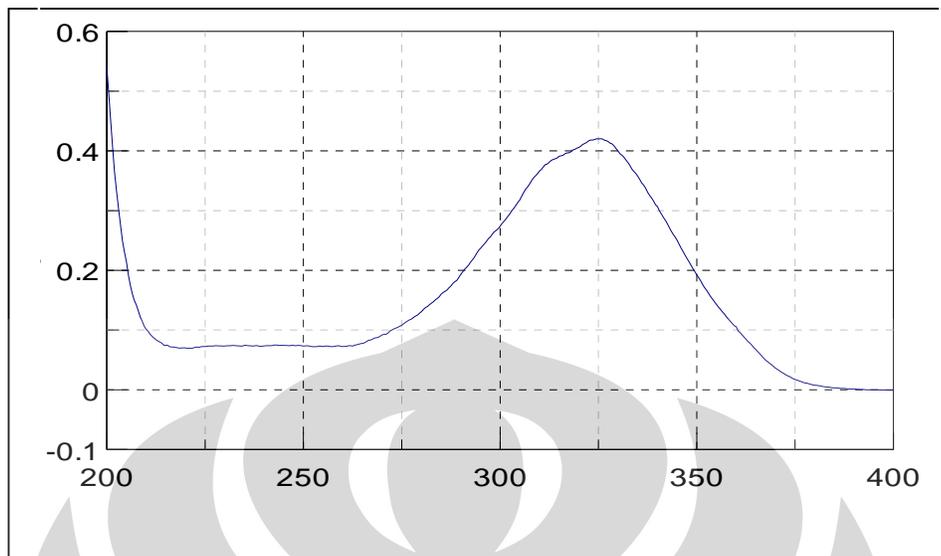


Gambar 4.3 Mikrofotograf penyalut mikroksul:

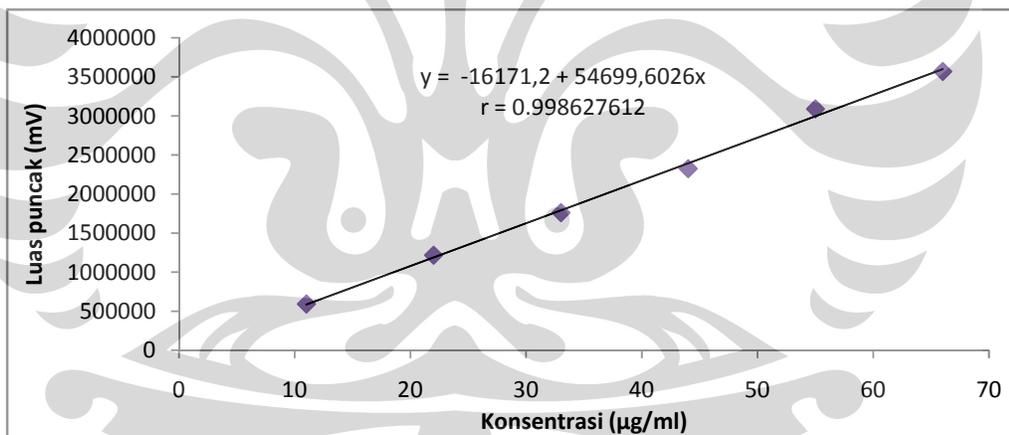
(a) gom akasia, (b) gelatin



Gambar 4.4 Mikrofotograf mikrokapsul vitamin A palmitat formula I (a), II (b), dan III (c)

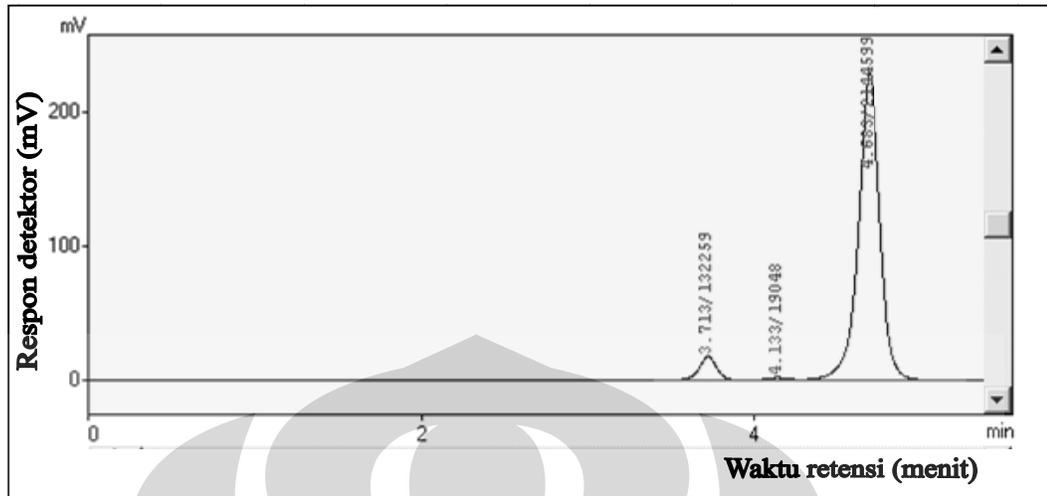


Gambar 4.5 Spektrum serapan vitamin A palmitat konsentrasi 10 ppm

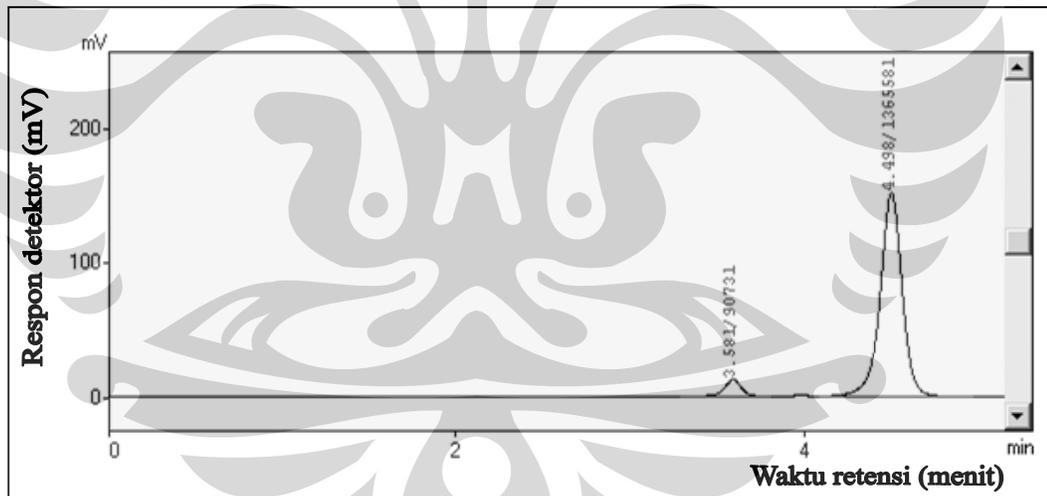


Gambar 4.6 Kurva kalibrasi standar vitamin A palmitat

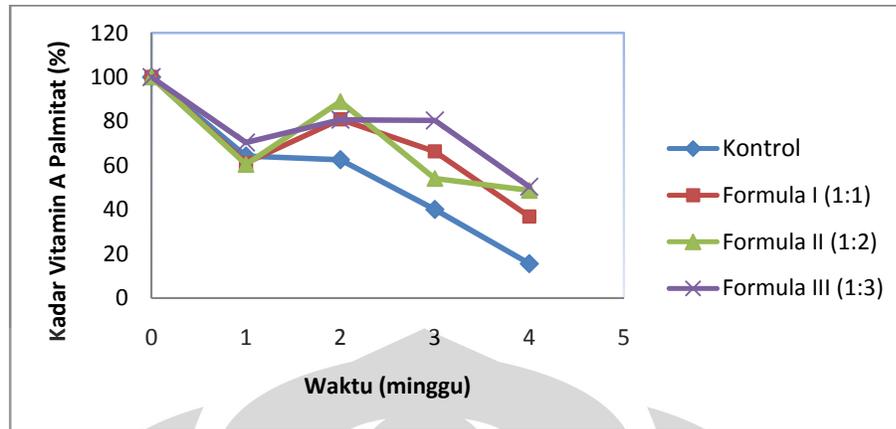
Kondisi analisis: kolom Lichrosorb[®] NH₂ C-8, dengan fase gerak n-heksan; laju alir 1,0 mL/menit; volume penyuntikan 20 µL; panjang gelombang 326 nm



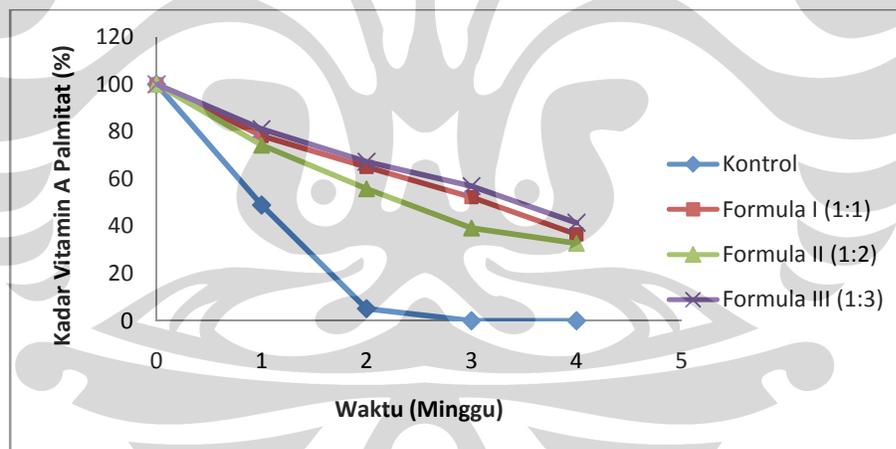
Gambar 4.7 Kromatogram standar vitamin A palmitat dalam suhu oven 40°C pada minggu 1, laju alir 1,0 ml/menit, panjang gelombang 326 nm



Gambar 4.8 Kromatogram formula I yang disimpan dalam suhu oven 40°C pada minggu 1, laju alir 1,0 ml/menit, panjang gelombang 326 nm



Gambar 4.9 Grafik stabilitas mikro kapsul vitamin A palmitat dan kontrol pada penyimpanan dalam suhu ruang selama 4 minggu



Gambar 4.10 Grafik stabilitas mikro kapsul vitamin A palmitat dan kontrol pada penyimpanan dalam oven suhu 40°C selama 4 minggu



Tabel 4.1 Komposisi formula mikrokapsul

Bahan	Formula		
	I (1:1)	II (1:2)	III (1:3)
Inti:			
Vitamin A (g)	0,8	0,8	0,8
Minyak Jagung (g)	1,2	1,2	1,2
Penyalut:			
Gelatin (g)	1	2	3
Gum Arab (g)	1	2	3

Tabel 4.2 Faktor perolehan kembali proses

Formula	Wm (g)	Wt (g)	Wp (%)
I	4	1,9337	48,34
II	6	3,1499	52,49
III	8	5,8174	72,71

Tabel 4.3 Distribusi ukuran partikel mikrokapsul vitamin A palmitat

Diameter partikel (μm)	Formula (%)		
	I	II	III
1,4 – 1,8	24,176	23,445	15,383
1,8 – 2,0	18,836	19,146	20,438
2,0 – 2,4	19,993	20,777	22,370
2,4 – 2,8	16,859	17,521	19,319
2,8 – 3,2	11,119	11,199	12,807
3,2 – 3,6	5,724	5,385	6,449
3,6 – 4,0	2,324	1,966	2,484
> 4,0	0,970	0,560	0,750

Tabel 4.4 Median dan rata-rata diameter ukuran partikel

Diameter	Formula(μm)		
	I	II	III
Rata – rata	2,1707	2,1584	2,2536
Median	2,0770	2,0789	2,1587

Tabel 4.5 Kadar air dalam mikrokapsul

Formula	Kadar air (%)
I	6,66
II	7,97
III	7,44

Tabel 4.6 Data kurva kalibrasi vitamin A palmitat dalam heksan pada panjang gelombang 326 nm dan laju alir 1,0 mL/menit

Konsentrasi (ppm)	Area ($\mu\text{V/s}$)
11,00	591196
22,00	1215221
33,00	1760724
44,00	2314405
55,00	3088933
66,00	3568102

Persamaan garis kurva kalibrasi $y = 54699,6026 x - 16171,2$
dengan koefisien korelasi $r = 0,998627612$

Tabel 4.7 Hasil perhitungan uji presisi

Konsentrasi (ppm)	Area ($\mu\text{v/s}$)	Konsentrasi terukur (ppm)	Konsentrasi rata-rata (ppm)	Standar Deviasi (SD)	Koefisien Variasi (%)(KV)
11,0	600000	11,2646	11,1602	0,0604	0,54
	591196	11,1036			
	596221	11,1955			
	592219	11,1223			
	593909	11,1532			
	592221	11,1224			
33,0	1821787	33,6009	32,6570	0,4799	1,47
	1768290	32,6229			
	1766115	32,5831			
	1760724	32,4846			
	1754558	32,3718			
	1749474	32,2789			
66,0	3568102	65,5265	64,7976	0,7397	1,14
	3590995	65,9450			
	3506954	64,4086			
	3501109	64,3017			
	3501702	64,3126			
	3500548	64,2915			

Tabel 4.8 Hasil perhitungan uji perolehan kembali analisis (% *recovery*)

Formula	Persentase kadar	Area	Persentase kadar	UPK (%)	Rata-rata \pm SD
	terjerap		terjerap		
	sesungguhnya (%)		yang terukur (%)		
III	37,30	2076622	34,36	92,11	91,89 \pm 0,2762
		2064214	34,16	91,58	
		2073256	34,31	91,98	

Kondisi analisis: kolom Lichrosorb[®] NH₂ C-8, dengan fase gerak n-heksan; laju alir 1,0 mL/menit; volume penyuntikan 20 μL ; panjang gelombang 326 nm.

Tabel 4.9 Penetapan kandungan obat

Formula	Massa obat dalam mikro kapsul (mg)	Massa mikro kapsul (mg)	Kandungan obat (%)
I	3,3176	50,8	6,53
	3,1949	50,2	6,36
			$6,445 \pm 0,085$
II	3,3593	52,0	6,46
	3,6343	53,0	6,85
			$6,655 \pm 0,195$
III	2,0848	50,3	4,14
	2,2259	53,0	4,19
			$4,165 \pm 0,025$

Tabel 4.10 Persentase penyerapan vitamin A palmitat dalam mikro kapsul

Formula	Kandungan obat (%)	Fraksi teoritis (%)	Zat aktif terjerap (%)
I	6,53	25,00	26,12
	6,36	25,00	25,45
			$25,785 \pm 0,335$
II	6,46	15,38	42,00
	6,85	15,38	44,58
			$43,290 \pm 1,290$
III	4,14	11,11	37,30
	4,19	11,11	37,80
			$37,550 \pm 0,250$

Tabel 4.11 Data uji stabilitas mikrokapsul dan kontrol setelah dilakukan penyimpanan pada suhu ruang selama empat minggu

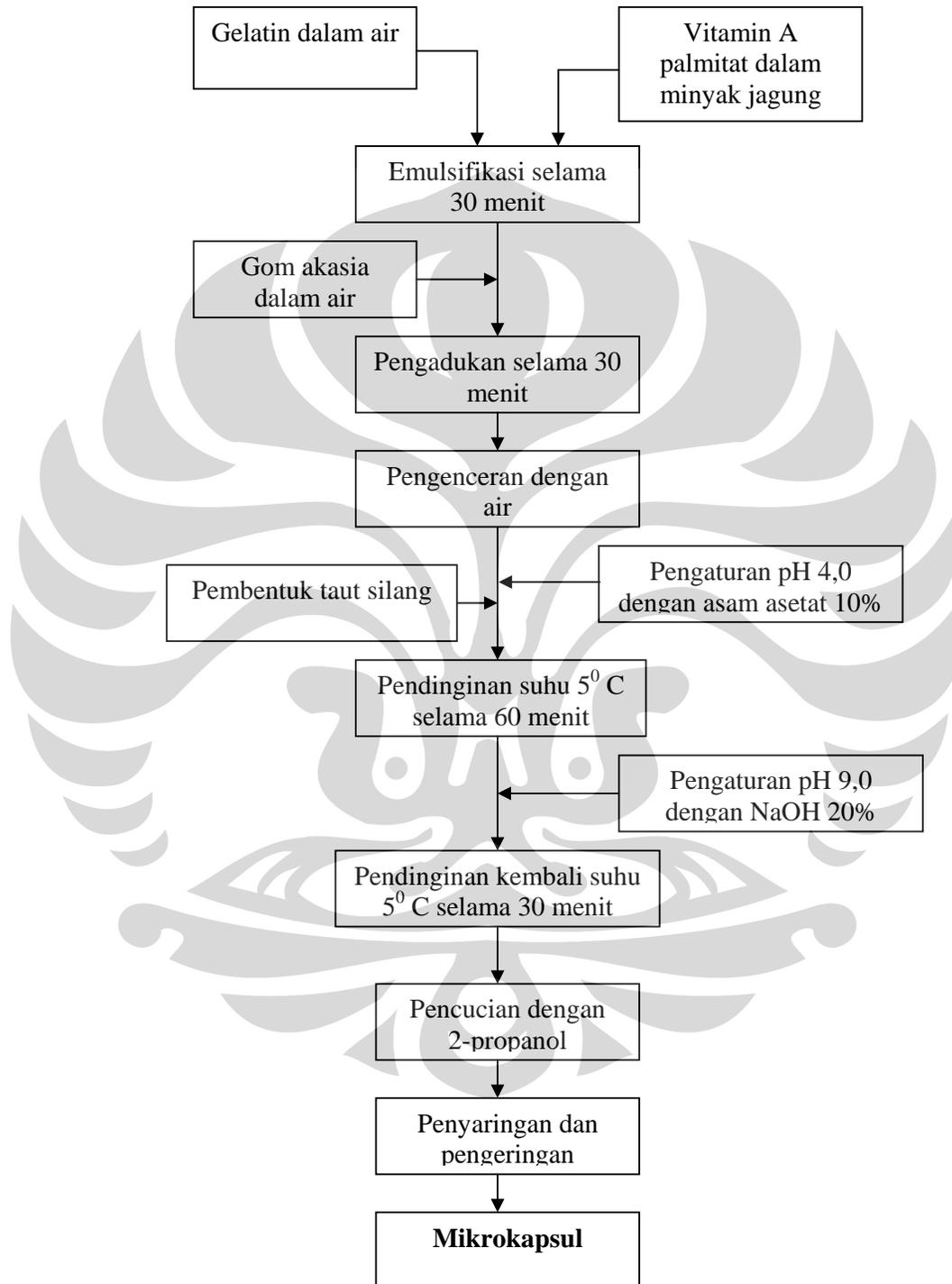
Lama penyimpanan (Minggu)	Kadar vitamin A palmitat (%)			
	Formula I	Formula II	Formula III	Kontrol
0	100,00	100,00	100,00	100,00
1	61,15	60,45	70,35	64,25
2	80,88	88,95	80,68	62,60
3	66,34	54,06	80,38	40,08
4	36,89	48,72	50,33	15,51

Tabel 4.12 Data uji stabilitas mikrokapsul dan kontrol setelah dilakukan penyimpanan pada oven suhu 40 °C

Lama Penyimpanan (Minggu)	Kadar vitamin A palmitat (%)			
	Formula I	Formula II	Formula III	Kontrol
0	100,00	100,00	100,00	100,00
1	78,13	74,21	81,06	48,95
2	65,01	55,79	67,24	5,08
3	52,20	39,18	56,89	0,00
4	36,50	32,71	41,41	0,00



Lampiran 1
Skema pembuatan mikrokapsul



Lampiran 2

Perhitungan penetapan kandungan obat

Formula	Massa obat dalam mikro kapsul (mg)	Massa mikro kapsul (mg)	Kandungan obat (%)
III	2,0848	50,3	4,14
	2,2259	53,0	4,19

Diketahui:

Persamaan kurva kalibrasi; $y = - 16171,2 + 54699,6026 x$

$$\begin{aligned}
 \text{a. Area} &= 2264634 \\
 y &= - 16171,2 + 54699,6026 x \\
 2264634 &= - 16171,2 + 54699,6026 x \\
 X &= \frac{2264634 + 16171,2}{54699,6026} \\
 &= 41,6969 \text{ ppm}
 \end{aligned}$$

$$\text{Faktor pengenceran} = 10 \text{ kali}$$

$$\text{Jadi konsentrasi sampel} = 10 \times 41,6969 \text{ ppm}$$

$$= 416,969 \text{ ppm}$$

$$= 416,969 \mu\text{g/ml}$$

$$= 0,416969 \text{ mg/ml}$$

Volume total larutan mikro kapsul vitamin A palmitat adalah 5,0 ml

$$\text{Jadi, bobot vitamin A dalam mikro kapsul} = 0,416969 \text{ mg/ml} \times 5,0 \text{ ml}$$

$$= 2,0848 \text{ mg}$$

$$\text{Diketahui bobot mikro kapsul} = 50,3 \text{ mg, jadi}$$

$$\% \text{ kandungan obat} = \frac{2,0848 \text{ mg}}{50,3 \text{ mg}} \times 100\%$$

$$= 4,14 \%$$

(Lanjutan)

$$\begin{aligned}
 \text{b. Area} &= 2419055 \\
 y &= -16171,2 + 54699,6026 x \\
 2419055 &= -16171,2 + 54699,6026 x \\
 X &= \frac{2419055 + 16171,2}{54699,6026} \\
 &= 44,5199 \text{ ppm}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Faktor pengenceran} &= 10 \text{ kali} \\
 \text{Jadi konsentrasi sampel} &= 10 \times 44,5199 \text{ ppm} \\
 &= 445,199 \text{ ppm} \\
 &= 445,199 \mu\text{g/ml} \\
 &= 0,445199 \text{ mg/ml}
 \end{aligned}$$

Volume total larutan mikrokapsul vitamin A palmitat adalah 5,0 ml

$$\begin{aligned}
 \text{Jadi, bobot vitamin A dalam mikrokapsul} &= 0,445199 \text{ mg/ml} \times 5,0 \text{ ml} \\
 &= 2,2259 \text{ mg}
 \end{aligned}$$

Diketahui bobot mikrokapsul = 53,0 mg, jadi

$$\begin{aligned}
 \% \text{ kandungan obat} &= \frac{2,2259 \text{ mg}}{53,0 \text{ mg}} \times 100\% \\
 &= 4,19 \%
 \end{aligned}$$

Lampiran 3

Perhitungan persentase penyerapan vitamin A palmitat dalam mikrokapsul

Formula	Kandungan obat (%)	Fraksi teoritis(%)	Zat aktif terjerap (%)
III	4,14	11,11	37,30
	4,19	11,11	37,80

Diketahui:

$$\begin{aligned} \text{Fraksi teoritis} &= \frac{0,8}{7,2} \times 100\% \\ &= 11,11\% \end{aligned}$$

a. Kandungan obat = 4,14 %

$$\begin{aligned} \% \text{ zat aktif terjerap} &= \frac{4,14}{11,11} \times 100\% \\ &= 37,30\% \end{aligned}$$

b. Kandungan obat = 4,19 %

$$\begin{aligned} \% \text{ zat aktif terjerap} &= \frac{4,19}{11,11} \times 100\% \\ &= 37,80\% \end{aligned}$$

Lampiran 4
Sertifikat analisis vitamin A palmitat

mia farma

Plant Jakarta
Rawagelam V No. 1 Kawasan Industri Pulogadung
Telp. +62 21 4609354, 4603144 Fax. + 62 21 4603143
e-mail : dpj@cbu.net.id
Jakarta Timur 13930

No.Pemeriksaan : 90584/BB/09
Tgl.Pemohonan : 02 Juni 2009
Tgl.Pemeriksaan : 18 Juni 2009
C.A : -

Ron. n. 1390760
23. 06. 09

HASIL PEMERIKSAAN BAHAN BAKU

NAMA BAHAN BAKU : **AXEROPHTHALI PALMITAT. 1000 (1000028)**
VITAMIN A PALMITATE 1.0 MIU /G

MEREK /PRODUSEN : DSM Nutritional Product
JUM'AH KEMASAN : 1 Botol @ 5 kg = 5 kg
JUM'AH CONTOH : 1 x 25 ml

TGL.PEMBUATAN : 21 Mei 2008-
DALUARSA : 21 Mei 2010
PEMASOK : PT. Manjangan Sakti
No.BATCH : UT 08050081

Pemeriksaan	Hasil	Syarat	Metode
Pemerian	Cairan agak kental berwarna kuning sedikit kehijauan	Cairan agak kental berwarna kuning sampai kuning kehijauan	Roche
Identifikasi	Benar <i>23/06-09</i> <i>23/06-09</i>		Roche
Kadar Vitamin A	1,035 MIU/g	Min 1,0 MIU/g	Roche

Kesimpulan : ~~DILULUSKAN/DITOLAK~~
Catatan : ~~Bagian Pergudangan~~

Diperiksa ulang
Tgl. 21 Mei 2009

Apoteker Penanggung Jawab PM
[Signature]
Drs. Agung Kisworo

Jakarta, 19 Juni 2009
Asman Pengawasan Mutu
an
[Signature]
Dra. Tia Mutianingsih

Lampiran 5
Sertifikat analisis gelatin

Pharma
Jakarta
Kawasan Industri Pulogadung
4603144 Fax. + 62 21 4603143
Email: dpj@cbn.net.id
Jakarta Timur 13930

No.Pemeriksaan : 90215/BB/09
Tgl.Permohonan : 17 Maret 2009
Tgl.Pemeriksaan : 20 Maret 2009
C.A : Ada

Pen. al. B90305
01. 04. 09

HASIL PEMERIKSAAN BAHAN BAKU

BAHAN BAKU : **GELATINUM (2000084)**
Gelatin 150 LB 8
PENEREK/PRODUSEN : Rousselot / China
JUMLAH KEMASAN : 4 Zak @ 25 kg = 100 kg
JUMLAH CONTOH : 3 x 20 g (1 - 3) secara kimia
2 x 50 g (1 - 2) secara mikrobiologi

TGL.PEMBUATAN : 25 Juni 2008
DALUARSA : 24 Juni 2011
PEMASOK : PT. Megasetia Agung Kimia
No.BATCH : 37396

Pemeriksaan	Hasil	Syarat	Metode
Pemerian	1 - 3 = Bongkahan kecil tidak beraturan, berwarna kuning sedikit kecoklatan, berbau lemah	Serbuk berwarna kuning sedikit kecoklatan berbau lemah	USP 31
Identifikasi	1 - 3 = Benar	TANGGAL: 01/04-09 Jenis: 2008 Yg Menyebabkan Yg Menerima K	USP 31
Bau dan zat tak larut dalam air	1 - 3 = Memenuhi Pengujian		USP 31
Uji Batas Mikroba - Aerobic Mikrobial Count Bacteri -TPC jamur -Salmonella species -Escherichia coli -Staphylococcus aureus -Pseudomonas aeruginosa	1 = 0 2 = 0 1 = 0 2 = 0 1 - 2 = <i>Negatif</i> 1 - 2 = <i>Negatif</i> 1 - 2 = <i>Negatif</i> 1 - 2 = <i>Negatif</i>	Max. 1000/g Max. 100/g Negatif Negatif Negatif Negatif	PROTAP PJ LP.033
Kesimpulan	: DILULUSKAN/DITOLAK		
Catatan	: Bagian pergudangan		
Diperiksa ulang	Tgl. 24 Juni 2009		

Apoteker Penanggung Jawab PM
[Signature]
Drs. Agung Kisworo

Jakarta, 25 Maret 2009
Asman, Lab. Pengujian
[Signature]
Dra. N. Mutianingsih

