



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGUNAAN EKSIPIEN KOPROSES PRAGELATINISASI
PATI SINGKONG DAN NATRIUM
KARBOKSIMETILSELULOSA SEBAGAI MATRIKS
HIDROFILIK PADA MIKROSFER**

SKRIPSI

**NORMALITA SETIANI
0606040904**

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



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGGUNAAN EKSPIEN KOPROSES PRAGELATINISASI
PATI SINGKONG DAN NATRIUM
KARBOKSIMETILSELULOSA SEBAGAI MATRIKS
HIDROFILIK PADA MIKROSFER**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi

**NORMALITA SETIANI
0606040904**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
DEPARTEMEN FARMASI
PROGRAM EKSTENSI
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 : Normalita Setiani
NPM : 0606040904
Tanda Tangan : 
Tanggal : 12 JULI 2010

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Normalita Setiani
NPM : 0606040904
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Judul Skripsi : Penggunaan Eksipien Koproces Prigelatinisasi Pati Singkong dan Natrium Karboksimetilselulosa sebagai Matriks Hidrofilik pada Mikrosfer

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

DEWAN PENGUJI

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

Pembimbing II : Prof. Dr. Effionora Anwar, MS

Penguji : Drs. Hayun, Msi

Penguji : Dr. Hasan Rachmat M

Penguji : Dra. Rosmaladewi

Ditetapkan di : DEPOK

Tanggal : 12 Juli 2010

(
(
(
(
(

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

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

Nama : Normalita Setiani
NPM : 0606040904
Program Studi : Ekstensi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis karya : Skripsi

demikian 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 Ekspien Koproces Pragelatinisasi Pati Singkong dan Natrium Karboksimetilselulosa sebagai Matriks Hidrofilik pada Mikrosfer.

berserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, 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



(Normalita Setiani)

KATA PENGANTAR

Dengan menyebut nama Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, puji dan rasa syukur penulis panjatkan kehadirat-Nya karena atas kuasa dan pertolongan-Nya yang dilimpahkan kepada penulis selama proses penyusunan skripsi ini.

Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Penulis mengucapkan rasa terima kasih dan rasa hormat yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ibu Dr. Silvia Surini, M. Pharm. Sc, Apt selaku dosen pembimbing I dan Prof. Dr. Effionora Anwar, MS selaku dosen pembimbing II atas bimbingan, saran, dan dukungan yang begitu besar selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
3. Bapak Dr. Abdul Mun'im, MSi selaku Ketua Program Sarjana Ekstensi Departemen Farmasi FMIPA UI.
4. Ibu Katrin, MSi selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan dan saran selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI.
5. Serta seluruh dosen/staf pengajar Departemen Farmasi FMIPA UI atas ilmu pengetahuan, didikan, nasihat dan bantuan selama ini.
6. Keluargaku tercinta, Ibu, Bapak, mbak Mirna, dan adik Dhani, yang tak henti-hentinya memberikan semangat, dukungan dan doa.
7. Serta teman-teman KBI Farmasetika terutama anak-anak koproses.
8. Teman-teman angkatan 2006 dan 2007 program ekstensi atas kebersamaannya, terutama Rena, mbak Fuzi, Mega, Ella, Fitrah, dan Luhur.
9. Seluruh pegawai dan laboran Departemen Farmasi terutama mbak Deva, pak Eri, pak Rustam, pak Suroto, pak Ma'ruf dan mas Adit atas begitu banyak bantuan selama penulis melakukan penelitian.
10. Dan Pak Nurwanto, mas Tris, Aji, tante Deswita, dan mbak Ida atas informasi dan bantuannya.
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah memberikan bantuan selama masa penelitian dan penyusunan skripsi.

Akhir kata, saya berharap Allah berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Penulis

2010

ABSTRAK

Nama : Normalita Setiani
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Judul : Penggunaan Eksipien Koproses Pragelatinisasi Pati Singkong dan Natrium Karboksimetilselulosa sebagai Matriks Hidrofilik pada Mikrosfer

Eksipien koproses adalah kombinasi dua atau lebih eksipien yang memiliki keuntungan kinerja yang tidak dapat dicapai dengan menggunakan campuran fisik biasa. Pada penelitian ini, eksipien koproses dibuat dengan mengkombinasikan pragelatinisasi pati singkong (PPS) dan natrium karboksimetilselulosa (Na CMC) dengan rasio 2:1, 3:1 dan 4:1 kemudian dikarakterisasi secara fisik, fungsional dan kimia. Setelah itu, eksipien koproses 2:1 akan dibuat sebagai matriks hidrofilik pada sediaan mikrosfer yang mengandung natrium diklofenak sebagai model obat dengan metode semprot kering. Mikrosfer tersebut kemudian dikarakterisasi meliputi morfologi, perolehan kembali, kadar air, distribusi ukuran partikel, daya mengembang, efisiensi penjerapan, dan pelepasan obat secara *in vitro* pada dapar fosfat pH 7,2. Karakterisasi eksipien koproses secara fisik menunjukkan bahwa eksipien koproses 2:1, 3:1 dan 4:1 memiliki warna putih sampai putih agak kuning, bentuk permukaan yang tidak beraturan, distribusi ukuran partikel berkisar antara 63- 179 μm , suhu leleh antara 71,7-73,9°C; kadar air 10,1 -10,6%; karakterisasi secara fungsional memiliki kekuatan gel antara 59-109,84 g/cm^2 , viskositas antara 1180-880000 cps; dan karakterisasi secara kimia menunjukkan tidak terjadi perubahan gugus fungsi. Mikrosfer yang dihasilkan memiliki bentuk sferis agak cekung dengan diameter ukuran partikel berkisar antara 3-60 μm , kadar air 5,45-5,84%, efisiensi penjerapan berkisar antara 115-120,54% dan persentase daya mengembang 506-1170 sedangkan perolehan kembali semakin menurun dengan meningkatnya konsentrasi eksipien koproses. Kumulatif pelepasan obat secara *in vitro* pada formula I adalah 86,54% sedangkan pada formula II 80,27%. Meningkatnya konsentrasi eksipien koproses dalam formula dapat menurunkan persen kumulatif pelepasan obat dari mikrosfer.

Kata kunci : Mikrosfer, eksipien koproses, pelepasan obat, pragelatinisasi pati singkong.
xiii + 76 hlm. ; gambar 26; tabel 15; lampiran 11.
Bibliografi : 46 (1953-2009)

ABSTRACT

Name : Normalita Setiani
Study Program : Ekstensi Farmasi
Title : The Using of Co-processed Excipient Pregelatinized Cassava Starch and Carboxymethylcellulose Sodium as Hydrophilic Matrixs for Michrospheres

Coprocessed excipient are combination of two or more excipient that possess performance advantages that cannot be achieved using a physically admixture of the same combination of excipients. In this study, were made by combining coprocessed excipient pregelatinized cassava starch (PCS) and carboxymethylcellulose sodium (SCMC) with ratio 2:1, 3:1 and 4:1 then coprocessed excipient was characterized physical, functional and chemical. After that, coprocessed excipient 2:1 will be created as a hydrophilic matrix in the microspheres dosage form containing diclofenac sodium as a model drug and were prepared by spray-drying method. Microspheres were characterized in terms of morphology, recovery factor, water content, particle size distribution, swelling capacity, drug entrapment efficiency, and *in vitro* drug release in phosphate buffer medium of pH 7,2. The physically characterized of coprocessed excipient showed that coprocessed excipient 2:1, 3:1 and 4:1 had white to white slightly yellow in color, irregular morphology, 10,1 to 10,6% water content, particle size distribution 125 to 179 μm , melting temperature 71,7 to 73,9°C; functionally characterized ; gel strength 59-109,84 g/cm^2 and viscosity 1180 to 880000 cps; and chemically characterized showed that no changes in functional groups. The microspheres produced a spherical and slightly concave shape with a diameter particle sizes ranging from 3 to 60 μm ; recovery factor 15,91 to 21,12%; 5,45 to 5,84% moisture content, entrapment efficiency range from 115 to 120,54% and the percentage of swelling capacity range from 506-1170 while recovery is increasingly decreased with increasing concentration of excipient coprocessed. Cumulative drug release *in vitro* in the formula I is 86,54% while 80,27% in the formula II. Increasing concentration of coprocessed excipient in the formula can reduce the cumulative percent of drug release from michrospheres.

Keywords : Microspheres, co-processed excipient, drug release, pregelatinized cassava starch.

xiii+ 76 pages; figures 26; tables 15; appendix 11.

Bibliography: 46 (1953-2009)

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DARTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Tujuan penelitian.....	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Eksipien koproses.....	4
2.2 Pati.....	5
2.2.1 Pati singkong.....	7
2.2.2 Prigelatinisasi pati singkong.....	7
2.3 Natrium Karboksimetilselulosa.....	9
2.4 Mikrosfer.....	11
2.5 Natrium Diklofenak.....	14
2.6 Mekanisme Pelepasan.....	14
BAB 3. METODELOGI PENELITIAN.....	16
3.1 Bahan.....	16
3.2 Alat.....	16
3.3 Cara kerja.....	16
3.3.1 Pembuatan PPS.....	16
3.3.2 Pengembangan Na CMC.....	17
3.3.3 Pembuatan eksipien koproses.....	17
3.3.4 Karakterisasi PPS, Na CMC, PPS-Na CMC.....	17
3.3.4.1 Karakterisasi fisik.....	17
a. Penampilan fisik.....	17
b. Pemeriksaan bentuk dan morfologi.....	17
c. Distribusi ukuran partikel.....	18
d. Kadar air.....	18
e. Analisa termal menggunakan DSC.....	19
3.3.4.2 Karakterisasi fungsional.....	19
a. Pengukuran viskositas.....	19
b. Kekuatan gel.....	19
3.3.4.1 Karakterisasi kimia.....	20
a. Identifikasi gugus menggunakan FTIR.....	20
3.3.5 Pembuatan mikrosfer.....	20

3.3.6 Pengukuran viskositas formula mikrosfer.....	21
3.3.7 Karakterisasi dan evaluasi mikrosfer.....	21
3.3.7.1 Pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrosfer.....	21
3.3.7.2 Uji perolehan kembali.....	21
3.3.7.3 Pemeriksaan kadar air.....	22
3.3.7.4 Distribusi ukuran partikel.....	22
3.3.7.5 Pembuatan larutan dapar pH 7,2.....	22
3.3.7.6 Penentuan panjang gelombang maksimum.....	22
3.3.7.7 Pembuatan kurva kalibrasi.....	22
3.3.7.8 Uji daya mengembang.....	22
3.3.7.9 Penentuan efisiensi penjerapan.....	22
3.3.7.10 Uji disolusi <i>in vitro</i>	23
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	24
4.1 Karakterisasi PPS, Na CMC dan eksipien koproses PPS- Na CMC.....	24
4.1.1 Karakterisasi fisik.....	24
4.1.1.1 Penampilan fisik.....	24
4.1.1.2 Bentuk dan morfologi.....	25
4.1.1.3 Distribusi ukuran partikel.....	25
4.1.1.4 Kadar Air	25
4.1.1.5 Analisa termal menggunakan DSC.....	26
4.1.2 Karakterisasi Fungsional	26
4.1.2.1 Pengukuran viskositas	26
4.1.2.2 Kekuatan gel.....	27
4.1.3 Karakterisasi Kimia.....	28
4.1.3.1 Identifikasi gugus menggunakan FTIR.....	28
4.2 Pembuatan mikrofer.....	28
4.3 Pengukuran viskositas formula mikrosfer.....	29
4.4 Karakterisasi dan evaluasi mikrosfer.....	30
4.4.1 Pemeriksaan bentuk dan mikrosfer.....	30
4.4.2 Uji perolehan kembali.....	31
4.4.3 Pemeriksaan kadar air mikrosfer.....	31
4.4.4 Pembuatan kurva kalibrasi zat aktif	32
4.4.5 Distibusi ukuran partikel	32
4.4.6 Uji daya mengembang.....	33
4.4.7 Penentuan efisiensi penjerapan.....	34
4.4.8 Uji disolusi <i>in vitro</i>	35
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	37
5.1 Kesimpulan	37
5.2 Saran	37
DAFTAR REFERENSI	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Struktur kimia natrium karboksimetilselulosa.....	9
Gambar 2.2.	Struktur kimia natrium diklofenak	14
Gambar 2.3.	Pelepasan obat secara difusi pada sistem reservoir	15
Gambar 2.4.	Pelepasan obat secara difusi pada sistem matriks	15
Gambar 4.1.	Serbuk bahan: a) PPS, b) NaCMC, c) eksipien koproses 2:1, d) eksipien koproses 3:1 dan e) eksipien koproses 4:1	42
Gambar 4.2.	Kurva aliran pada konsentrasi 5%; a) PPS, b) NaCMC, c) eksipien koproses 2:1, d) eksipien koproses 3:1 dan e) eksipien koproses 4:1	43
Gambar 4.3.	Mikrofotograf dengan perbesaran 50x; a) PPS, b) NaCMC, c) koproses 2:1, d) koproses 3:1 dan e) koproses 4:1	44
Gambar 4.4.	Mikrofotograf dengan Perbesaran 500x; a)PPS, b) NaCMC, c) koproses 2:1, d) koproses 3:1 dan e) koproses 4:1	45
Gambar 4.5.	Mikrofotograf dengan perbesaran 1000x; a) PPS, b) NaCMC, c) koproses 2:1 dan d) koproses 3:1	46
Gambar 4.6.	Distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 10 menit	47
Gambar 4.7.	Distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 20 menit	47
Gambar 4.8.	Persentase kadar air PPS, NaCMC, eksipien koproses 2:1, eksipien koproses 3:1, eksipien koproses 4:1	48
Gambar 4.9.	Data Kekuatan Gel pada konsentrasi 10% PPS, Na CMC, eksipien koproses 2:1, eksipien koproses 3:1, eksipien koproses 4:1	48
Gambar 4.10.	Hasil uji DSC PPS, Na CMC, eksipien koproses 4:1, eksipien koproses 3:1 dan eksipien koproses 2:1	49
Gambar 4.11.	Spektrum infra merah a) PPS, b) NaCMC, c) eksipien koproses 4:1, d) eksipien koproses 3:1 dan e) eksipien koproses 2:1	50
Gambar 4.12.	Mikrosfer Na diklofenak a) formula I, b) formula II, c) formula III dan d) formula IV	51
Gambar 4.13.	Mikrofotograf mikrosfer formula I dengan perbesaran a) 500x, b) 1500, c) 5000x, d)10000x	52
Gambar 4.14.	Mikrofotograf mikrosfer formula II dengan perbesaran a) 500x, b) 1500, c) 5000x, d)10000x	53
Gambar 4.15.	Mikrofotograf mikrosfer formula III dengan perbesaran a) 500x, b) 1500, c) 5000x, d)10000x	54
Gambar 4.16.	Mikrofotograf mikrosfer formula IV dengan perbesaran a) 1000x, b) 2000, c) 5000x, d)7000x	55
Gambar 4.17.	Persentase perolehan kembali masing-masing formula mikrosfer	56
Gambar 4.18.	Persentase kadar air dari masing-masing formula mikrosfer	56

Gambar 4.19. Kurva serapan Na diklofenak dengan konsentrasi 10 ppm pada medium dapar fosfat pH 7,2.....	57
Gambar 4.20. Kurva kalibrasi Na diklofenak pada λ maksimum 276,2 nm pada medium dapar fosfat pH 7,2.....	57
Gambar 4.21. Distribusi ukuran partikel dari keempat formula mikrosfer	58
Gambar 4.22. Profil pelepasan Na diklofenak secara <i>in vitro</i> dalam medium dapar fosfat pH 7,2	58

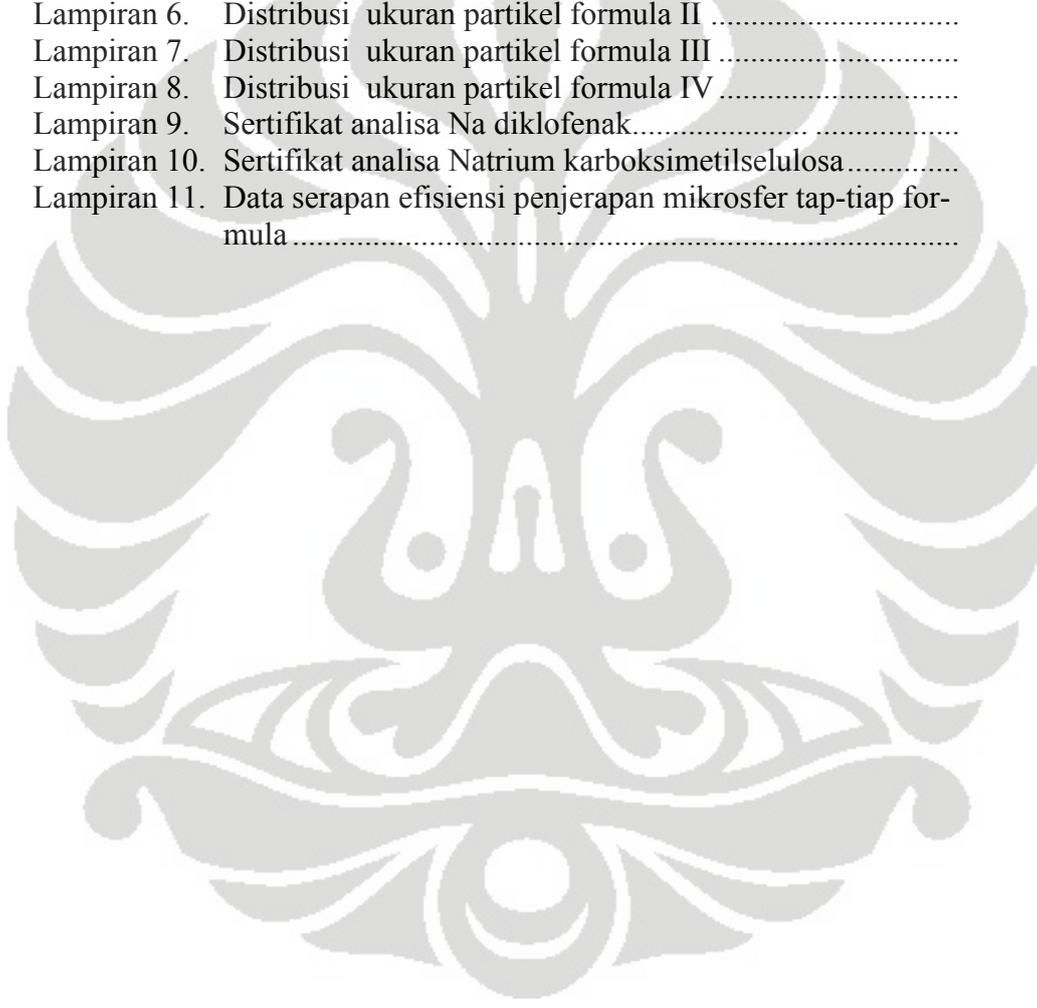


DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Kandungan amilosa dan amilopektin pada berbagai jenis pati	7
Tabel 2.2. Derajat viskositas Na CMC	10
Tabel 3.1. Perbandingan serbuk PPS-Na CMC	18
Tabel 3.2. Formula mikrosfer PPS-Na CMC dengan zat aktif Na diklofenak	20
Tabel 4.1. Data viskositas konsentrasi 5% dari: PPS, NaCMC, eksipien koproses 2:1, eksipien koproses 3:1 dan eksipien koproses 4:1	59
Tabel 4.2. Data persentase kadar air PPS, Na CMC, eksipien koproses 2:1, eksipien koproses 3:1 dan eksipien koproses 4:1	60
Tabel 4.3. Data kekuatan gel pada konsentrasi 10% PPS, Na CMC, eksipien koproses 2:1, eksipien koproses 3:1 dan eksipien koproses 4:1	60
Tabel 4.4. Data viskositas masing-masing formula mikrosfer	61
Tabel 4.5. Persentase perolehan kembali mikrosfer	62
Tabel 4.6. Persentase kadar air mikrosfer	63
Tabel 4.7. Data serapan Na diklofenak pada medium dapar fosfat pH 7,2	63
Tabel 4.8. Data distribusi ukuran partikel mikrosfer	64
Tabel 4.9. Persentase daya mengembang pada medium dapar fosfat pH 7,2 tiap-tiap formula mikrosfer	64
Tabel 4.10. Efisiensi penjerapan tiap-tiap formula mikrosfer	64
Tabel 4.11. Uji pelepasan Na diklofenak secara <i>in vitro</i> dari mikrosfer dalam medium dapar fosfat pH 7,2	65

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Gambar mikroskopik pati singkong pada perbesaran 40x dan grafik hasil uji Brabender <i>Viscoamilograph</i> pati singkong	65
Lampiran 2. Perhitungan pelepasan Na diklofenak dari mikrosfer	66
Lampiran 3. Data serapan pelepasan Na diklofenak secara <i>In vitro</i> pada masing-masing formula mikrosfer	67
Lampiran 4. Data uji daya mengembang tiap-tiap formula mikrosfer...	69
Lampiran 5. Distribusi ukuran partikel formula I	70
Lampiran 6. Distribusi ukuran partikel formula II	71
Lampiran 7. Distribusi ukuran partikel formula III	72
Lampiran 8. Distribusi ukuran partikel formula IV	73
Lampiran 9. Sertifikat analisa Na diklofenak.....	74
Lampiran 10. Sertifikat analisa Natrium karboksimetilselulosa.....	75
Lampiran 11. Data serapan efisiensi penjerapan mikrosfer tap-tiap formula	76



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Bahan pendukung (ekspipien) pada sediaan farmasi memiliki peranan penting dalam suatu formulasi. Hal ini disebabkan karena ekspipien merupakan bahan yang memungkinkan bahan obat menjadi bentuk sediaan yang sesuai (Voight R, 1994). Fungsi ekspipien dalam formulasi sediaan farmasi diantaranya adalah sebagai pengisi, pengikat, penghancur, glidan, lubrikan, bahan penyalut, pengental, sebagai pembawa yang mengatur lepasnya obat dari sediaan, serta membantu proses pembuatan suatu sediaan (Gohel, M.C. and Pranav D. J., 2005). Oleh karena itu pengembangan ekspipien koproses di industri sangat diperlukan untuk menambah jumlah ekspipien dan memperbaiki kualitas ekspipien yang ada. Pengembangan tersebut dapat dilakukan dengan cara kombinasi bahan-bahan ekspipien yang ada contohnya ekspipien koproses (K, Satish. Nachaegari and Arvind K. B., 2004).

Dalam industri farmasi ekspipien koproses telah ada sejak tahun 1980 dengan mengenalkan koproses mikrokristalinselulosa dan kalsium karbonat, diikuti dengan cellactose pada tahun 1990, yang merupakan kombinasi antara selulosa dan laktosa (K, Satish. Nachaegari and Arvind K. B., 2004). Ekspipien koproses merupakan ekspipien dengan kinerja lebih baik yang diperoleh dengan mengkombinasikan dua atau lebih ekspipien sehingga memiliki keuntungan penampilan yang tidak dapat dicapai oleh pencampuran secara fisik biasa dengan ekspipien yang sama. Hal ini bertujuan untuk menghasilkan suatu produk dengan yang nilai lebih baik berkaitan dengan rasio fungsionalitasnya serta menutupi sifat yang tidak diinginkan dari masing-masing ekspipien (Patel, R.P. and Bhavsar, M., 2009). Proses pembuatannya dapat dilakukan dengan cara menggabungkan satu ekspipien kedalam struktur partikel ekspipien lain menggunakan proses seperti *co-drying* (Gohel, M.C. and Pranav D. J., 2005).

Keuntungan dari eksipien koproses ini diantaranya, produk yang dihasilkan dimodifikasi secara fisik dengan cara khusus tanpa mengubah struktur kimia bahan, mengurangi biaya produksi secara keseluruhan karena terjadinya peningkatan sifat fungsional dan membutuhkan lebih sedikit persyaratan tes dibandingkan dengan eksipien tunggal (Gohel, M.C. and Pranav D. J., 2005 dan Katdare, A and Mahesh V.C., 2006). Dan beberapa tahun belakangan ini di Indonesia tengah dikembangkan penelitian mengenai eksipien yang berasal dari tanaman pati.

Dalam industri farmasi pati banyak digunakan sebagai pengisi, pengikat, penghancur dan pengental. Namun pati singkong tanpa proses lebih lanjut memiliki kekurangan-kekurangan antara lain sifat alirnya kurang baik dan kompresibilitas yang kurang baik. Untuk meningkatkan kemampuan pati singkong sebagai bahan eksipien dapat dilakukan dengan cara memodifikasi pati singkong menjadi pati singkong terpregelatinasi (Whistler, Roy L Bimiller, James N and Eugene F Paschall., 1984).

Pragelatinisasi pati merupakan modifikasi pati secara mekanik yang menyebabkan rusaknya keseluruhan atau sebagian dari granula-granulnya (Whistler, Roy L Bimiller, James N and Eugene F Paschall., 1984). Pati yang mengalami pragelatinisasi memiliki sifat dapat menyerap air dan membentuk gel. Eksipien lain yang memiliki sifat yang sama dengan pragelatinisasi pati yaitu derivat selulosa salah satunya natrium karboksimetil selulosa (Na CMC) (Voight R, 1994). Na CMC merupakan zat dengan warna putih atau sedikit kekuningan, tidak berbau dan tidak berasa, berbentuk granula yang halus atau bubuk yang bersifat higroskopis (Wade, A dan P.J. Weller., (1994). Na CMC dapat larut dengan air dan pada pemanasan dapat menyebabkan pengurangan viskositas (Voight R, 1994).

Berdasarkan penelitian terdahulu diketahui pragelatinisasi pati singkong (PPS) memiliki viskositas yang masih rendah apabila digunakan sebagai matriks untuk menahan pelepasan obat. Kondisi ini menyebabkan perlunya penambahan eksipien lain contohnya dengan Na CMC. Kombinasi dapat dilakukan karena PPS dan Na CMC dapat berfungsi sebagai matriks hidrofilik pada mikrosfer karena mempunyai struktur kimia yang sama sehingga dapat bercampur secara

fisik(Yuhendi, 2009). Mikrosfer dapat diartikan sebagai partikel solid dengan bentuk sferis yang memiliki ukuran sekitar 1-1000 μm (Swarbrick J., 1988). Bentuk sediaan ini lebih disukai karena dapat menutupi rasa dan bau yang tidak enak.

Pada penelitian kali ini akan dilakukan eksipien koproses menggunakan PPS dan Na CMC dengan bentuk sediaan mikrosfer. Mikrosfer dibuat dengan metode semprot kering (Swarbrick J., 1988). Model obat yang digunakan dalam penelitian ini adalah natrium diklofenak (Na diklofenak). Untuk mengetahui karakteristik eksipien koproses yang telah dibuat maka perlu dilakukan karakterisasi diantaranya karakterisasi fisik (bentuk dan morfologi, distribusi ukuran partikel, kadar air dan analisa termal), karakterisasi fungsional (viskositas bahan dan kekuatan gel) serta karakterisasi secara kimia (identifikasi gugus fungsi menggunakan FTIR). Selain itu, pada mikrosfer yang telah dibuat juga perlu dilakukan evaluasi sediaan yang meliputi: pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrosfer, pengukuran viskositas dari formula mikrosfer, uji kadar air, uji perolehan kembali, distribusi ukuran partikel, uji daya mengembang, perhitungan persentase zat aktif yang terjerap dan uji pelepasan obat secara *in vitro*.

1.2 Tujuan penelitian

1. Membuat dan mengkarakterisasi eksipien koproses prigelatinisasi pati singkong dan natrium karboksimetilselulosa sebagai matriks.
2. Memformulasikan dan mengkarakterisasi mikrosfer yang mengandung eksipien koproses prigelatinisasi pati singkong dan natrium karboksimetilselulosa yang dibuat dengan metode semprot kering.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Eksipien koproses

Kombinasi eksipien dikategorikan menjadi dua yaitu: campuran fisik dan eksipien koproses (Gohel, M.C. and Pranav D. J., 2005). Eksipien koproses adalah kombinasi dua atau lebih eksipien yang memiliki keuntungan kinerja yang tidak dapat dicapai dengan menggunakan campuran fisik biasa (Patel, R.P. and Bhavsar, M., 2009). Eksipien koproses dibuat dengan cara menggabungkan satu eksipien ke dalam struktur partikel dari eksipien lain menggunakan proses seperti *co-drying*. Metode pengeringan yang dapat digunakan diantaranya, *vacuum drying*, *spray drying*, *freeze drying* dan *drum drying* (K, Satish. Nachaegari and Arvind K. B., 2004).

Pengembangan eksipien koproses merupakan dasar untuk melakukan percobaan terhadap daya alir, daya kempa, dan potensi disintegran dengan kombinasi pengisi dan pengikat. Kombinasi eksipien yang dikoproses harus seimbang satu dengan lainnya untuk menutupi sifat eksipien yang tidak diinginkan dan pada waktu yang sama dapat memperbaiki karakteristik eksipien tersebut. Contohnya, jika suatu bahan digunakan sebagai pengisi-pengikat mempunyai sifat disintegran yang rendah, bahan tersebut dapat dikoproses dengan eksipien lain yang mempunyai sifat *wetting* yang baik dan porositas tinggi sehingga dapat menambah *intake* air yang akan membantu meningkatkan disintegrasi tablet (K, Satish. Nachaegari and Arvind K. B., 2004).

Proses yang dilakukan dalam mengembangkan eksipien koproses mencakup beberapa langkah berikut (K, Satish. Nachaegari and Arvind K. B., 2004):

1. Mengenali golongan eksipien yang akan dilakukan koproses dengan mempelajari secara cermat karakteristik bahan dan sifat fungsional yang diinginkan.
2. Memilih perbandingan dari eksipien yang digunakan.

3. Memperkirakan ukuran partikel yang dibutuhkan untuk dilakukannya koproses.
4. Memilih proses pengeringan yang cocok, seperti *spray drying*, *vacuum drying* dan *drum drying*.
5. Optimasi proses.

Keuntungan eksipien koproses diantaranya produk yang dihasilkan dimodifikasi secara fisik dengan cara yang khusus tanpa mengubah struktur kimia bahan, perusahaan farmasi memiliki pilihan untuk menggunakan eksipien tunggal dengan berbagai sifat fungsional yang mampu mengurangi jumlah penggunaan eksipien dan memperbaiki sifat organoleptik (K, Satish. Nachaegari and Arvind K. B., 2004).

2.2 Pati

Pati merupakan karbohidrat yang terdapat sebagai granul. Granul pati terdiri dari molekul amilosa dan amilopektin yang tersusun secara radial (Kearsley. M. W, Dziedzic. S. Z., 1995).

Pati memiliki granul yang relatif tebal dan dapat terdispersi dalam air karena sukar larut dalam air (Kearsley. M. W, Dziedzic. S. Z., 1995). Dalam bidang industri pati dapat di gunakan untuk makanan selain itu juga dapat digunakan sebagai eksipien sediaan farmasi. Sebagai eksipien sediaan farmasi pati digunakan terutama dalam sediaan oral, yaitu sebagai glidan (tablet), diluen (kapsul), disintegran (tablet dan kapsul), binder (tablet). Sifat fisika-kimia pati yaitu memiliki pH = 5,5-5,6 pada 2% w/v sediaan pati jagung dengan air pada suhu 25°C, berat jenisnya 1,478 g/cm³, pati bersifat higroskopis dan cepat menyerap air pada lingkungan lembab, pati praktis tidak larut dalam etanol dan air dingin, pati akan mengembang dengan perbandingan 5-10% dengan air dengan suhu 37°C, pati mampu untuk menghasilkan pasta yang kental ketika dipanaskan di dalam air, viskositas 13,0 mPa s (13,0 cP) pada konsentrasi 2% w/v, dan memiliki sifat hidrokoloidal (Wade, A dan P.J. Weller., 1994).

Kemampuan pati untuk menghasilkan pasta yang kental ketika dipanaskan di dalam air merupakan sifat yang paling penting. Sifat hidrokoloidal pati menyebabkan pati dapat dimanfaatkan untuk berbagai macam keperluan. Pati dan

turunannya digunakan secara luas di dalam industri makanan, kertas, tekstil, perekat, maupun bahan-bahan bangunan. Di dalam industri farmasi, pati banyak digunakan sebagai eksipien terutama dalam sediaan oral, yaitu sebagai glidan (tablet), diluen (kapsul), disintegran (tablet dan kapsul), binder (tablet) (Wade, A & P.J. Weller., 1994).

Komponen utama yang terdapat dalam granula pati berperan dalam menentukan sifat fisik, kimia dan fungsional setiap jenis pati adalah senyawa amilosa dan amilopektin. Kandungan amilosa dan amilopektin bervariasi tergantung pada sumber pati. Tapi pada umumnya pati mengandung 15-20% senyawa amilosa dan sekitar 80-85% senyawa amilopektin. Pati juga mengandung sejumlah kecil bahan putih telur sebagai perekat yaitu kira-kira 0,1-0,15%. Molekul amilosa dan amilopektin merupakan unit glukosa monosakarida yang saling berikatan oleh ikatan glikosida. Amilosa dan amilopektin memiliki sifat molekul yang saling bertentangan; amilosa mempunyai bentuk molekul yang lebih ringan dan panjang. Sedangkan amilopektin memiliki bentuk molekul besar dan padat. Amilosa membentuk koloid terdispersi dalam air panas sedangkan amilopektin sukar larut. Struktur amilosa terdiri dari rantai panjang polimer dari unit glukosa yang terhubung oleh *alpha acetal*. Sebagian besar struktur keduanya terdiri dari unit α -(1 \rightarrow 4)-D-glukosa. Kandungan amilosa dan amilopektin pada berbagai pati dapat dilihat pada Tabel 2.1 (Whistler, Roy L Bimiller, James N and Eugene F Paschall., 1984).

Tabel 2.1 Kandungan amilosa dan amilopektin pada berbagai jenis pati

Pati	Amilosa(%)	Amilopektin (%)
Kentang	21	79
Jagung	27	73
Singkong	14	86
Sagu	28	72
Gandum	27	73

(Whistler, Roy L Bimiller, James N and Eugene F Paschall., 1984).

2.2.1 Pati singkong

Pati singkong merupakan pati yang diperoleh dari akar tanaman singkong (*Manihot utilissima*), famili *Euphorbiaceae*. Masyarakat Amerika mengenal pati singkong sebagai *cassava starch*. Tanaman singkong banyak tumbuh di Brazil, Indonesia, Afrika, Madagaskar, dan di negara-negara yang beriklim tropis lainnya. Proses pengolahan singkong menjadi pati tapioka yaitu dengan cara penggilingan umbi singkong, dekantasi, pemisahan ampas dengan konsentrat, kemudian diendapkan dan dikeringkan (Kearsley. M. W, Dziedzic. S. Z., 1995).

Pati singkong memiliki keunggulan dibanding pati yang lain antara lain memiliki viskositas dan kejernihan pasta yang tinggi. Selain itu, pati singkong juga lebih mudah diekstraksi dengan cara yang sederhana sehingga dapat dilakukan pada skala kecil (Integrated Cassava Project, 2009).

Pati singkong mengandung amilosa sekitar 14% dan amilopektin 86%, selain itu pati singkong juga mengandung lemak 0,7%, protein 0,2 % dan abu 0,2%. Pati singkong memiliki sifat fisik yang berbeda bila dibandingkan dengan bahan pati yang lain. Pengujian terhadap sifat fisik pati singkong antara lain dapat dilakukan dengan mengamati ukuran dan bentuk granula, suhu gelatinasi, serta viskositas maksimum. Brabender viskoamilograph dapat digunakan untuk mengukur viskositas maksimum dan suhu gelatinasi pati singkong, yaitu 58,5°C - 70°C (Kearsley. M. W, Dziedzic. S. Z., 1995).

2.2.2 Pragelatinisasi pati

Pragelatinisasi pati adalah pati yang telah mengalami gelatinisasi dan kemudian dikeringkan. Pada proses ini pati dimodifikasi sehingga pati memiliki sifat yang berbeda dari pati alami. Modifikasi pada pati dapat dilakukan dengan berbagai cara, diantaranya adalah dengan teknik fisika, kimia dan bioteknologi atau enzimatis. Metode fisika yang umumnya dipakai adalah dispersi hidrotermal dengan pemasakan awal dan pengeringan untuk mengubah sebagian atau seluruh *granul* (butiran) (Eliasson, A.C. *Starch in Food Structure, Function and Application*). Modifikasi secara kimia meliputi esterifikasi, eterifikasi, dan sambung silang (*cross-linking*). Sedangkan modifikasi pati secara bioteknologi atau enzimatis yaitu melalui cara fermentasi dan perlakuan dengan enzim amilase. Modifikasi ini dilakukan untuk meningkatkan kestabilannya melawan panas yang

tinggi, asam, dan pembekuan, mengubah struktur, memperpanjang atau mempendek waktu gelatinisasi. Tujuan modifikasi pati adalah untuk menghilangkan sifat-sifat yang tidak diinginkan dan mendapatkan sifat-sifat yang diinginkan (Singh, B., Chakkal, S.K., Ahuja, N., 2006).

Pragelatinisasi pati merupakan modifikasi pati secara fisika yang terdiri dari gabungan granula pati utuh dan granula pati pecah yang membentuk granula lebih besar sehingga memiliki daya air yang baik dan kompresibel serta dapat digunakan sebagai bahan pembantu dalam pembentukan cetak langsung, yang telah mengalami proses gelatinisasi dan pengeringan secara cepat. Setelah melewati suhu gelatinasinya, molekul air akan memasuki granula dan merusak ikatan hidrogen, sehingga menyebabkan granula membengkak. Proses pembengkakan mengubah susunan amilosa dan amilopektin dalam granula yang berikatan secara teratur menjadi terlepas. Amilosa akan keluar terlebih dahulu, kemudian amilopektin dalam larutan amilosa langsung membentuk jaringan tiga dimensi yang menyerap banyak air. Pembengkakan dan pecahnya granul diperlihatkan dengan tidak tampaknya sifat *birefringence* pada produk pati terpragelatinisasi yang dihasilkan. Titik pada saat sifat *birefringence* pertama kali menghilang disebut titik gelatinisasi atau temperatur gelatinisasi. Gelatinisasi adalah hilangnya polarisasi yang berbarengan dengan proses terjadinya pengembangan granula. Suhu gelatinasi pada setiap jenis pati berbeda-beda tergantung dari jenisnya. Suhu gelatinasi pati singkong berkisar antara 58,5 °C – 70 °C. Pragelatinisasi pati dapat larut dalam air dingin, membentuk cairan koloidal, dan membentuk pasta atau gel (Swinkels. JJM., 1985).

Pragelatinisasi pati dibagi menjadi dua yaitu pragelatinisasi pati sempurna dan pragelatinisasi pati sebagian. Pragelatinisasi pati sempurna diperoleh dengan memasak pati pada suhu 60-72 °C hingga terbentuk masa gel yang jernih lalu dengan cepat dikeringkan dengan cara semprot kering (*spray dried*) atau pengeringan dengan drum (*drum dryer*). Sedangkan pragelatinisasi sebagian dilakukan dengan mengalirkan campuran air dan pati melalui drum panas sehingga masa mengering. sifat penghancurnya hilang, dan hanya berfungsi sebagai pengikat (Kearsley. M. W, Dziedzic. S. Z., 1995).

Pada pembuatan pragelatinisasi pati dibutuhkan suatu proses pengeringan. Ada tiga metode pengeringan pada pembuatan pati pragelatinisasi, yaitu) (Wade, A & P.J. Weller., 1994 dan Wurzburg, O.B., 1989):

1. *Spray dryer*

Granula pati yang dihasilkan berbentuk cekung sferis, biasanya dengan sel udara di tengah. Cara pembuatannya mula-mula pati ditambahkan air kemudian larutan panas disemprotkan pada ruang kering.

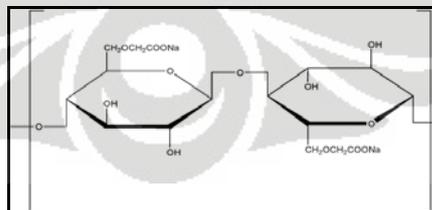
2. *Roll dryer*

Granula kelihatan transparan, rata, bentuk platelet tidak teratur, dan mirip dengan pecahan kaca. Secara umum produk ini dimasak secara simultan dan dikeringkan di atas roll panas. Selain itu digunakan lapisan kertas tipis dibagian dasarnya.

3. *Drum dryer*

Partikel yang dihasilkan lebih lengket dan tidak beraturan daripada partikel yang dihasilkan *roll dryer*. Pengeringan ini menggunakan *double drum dryer* yang memiliki dua buah drum berputar yang saling berhimpitan dengan suhu tinggi. Suspensi pati dituangkan pada celah diantara drum dan kedua drum tersebut akan mengeringkan air sekaligus menekan masa pati sehingga menghasilkan serpihan-serpihan. Masa yang sudah dikeringkan kemudian digiling dan diayak untuk menghasilkan ukuran partikel yang diinginkan.

2.3 Natrium karboksimetil selulosa



Gambar 2.1 Struktur Kimia Natrium Karboksimetil selulosa

[Sumber: Wade, A dan P.J. Weller, 1994]

Karboksimetil selulosa merupakan bentuk garam dari polikarboksimetil eter selulosa. Memiliki bobot molekul 90.000-700.000. Fungsinya adalah sebagai bahan penyalut, bahan penghancur tablet dan kapsul, pengikat tablet, zat

penstabil, bahan pensuspensi, bahan peningkat viskositas. Berdasarkan kelarutannya karboksimetilselulosa merupakan senyawa yang praktis tidak larut dalam aseton, etanol, mudah terdispersi dalam air pada berbagai temperatur, membentuk larutan koloidal yang jernih. Karboksimetilselulosa merupakan serbuk atau granul berwarna putih sampai hampir putih, tidak berbau yang mempunyai titik leleh 227 °C – 252 °C (Wade, A & P.J. Weller., 1994).

Karboksimetilselulosa merupakan polimer anionik, hasil reaksi alkali dari rantai panjang selulosa dengan sodium monokloro asetat, dengan viskositas low, medium, dan high.

Tabel 2.2 Derajat Viskositas Na-CMC

Derajat viskositas	Konsentrasi (%)	Viskositas (mPa s)
Low viscosity	4	50-200
Medium viscosity	2	400-800
High viscosity	1	1500-3000

[Wade, 1994]

Viskositas larutan dipengaruhi oleh waktu dan pH. Kestabilan larutan viskositas maksimum pada pH 7-9. pH diatas 10 akan meningkatkan viskositas dan pH dibawah 4 akan menurunkan viskositas (hidrolisis polimer). Inkompatibilitas karboksimetilselulosa dengan larutan asam kuat, garam dari logam seperti aluminium, serta *xanthan gum*. Pada pH dibawah 2 dan dengan penambahan etanol 96% akan mengalami presipitasi (Wade, A & P.J. Weller., 1994).

2.4 Mikrosfer

Mikrosfer dapat diartikan sebagai suatu partikel padat (solid), berbentuk kurang lebih seperti bola (sferis), mempunyai variasi ukuran dari 1-1000 µm, dimana zat aktif terdispersi 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 aktifnya biasanya dimediasi oleh degradasi dari matriks tersebut (Gambhire, M.N., et al., 2007). Mikrosfer terdiri dari dua tipe, yaitu mikrokapsul dan mikromatriks. Pada mikrokapsul, senyawa obat yang terperangkap didalamnya

dikelilingi oleh dinding kapsul, sedangkan pada mikromatriks, senyawa obat terdispersi pada matriks mikrosfer (Swarbrick J., 1988).

Aplikasi teknologi mikrosfer pada industri farmasetik mempunyai beberapa macam keuntungan (Swarbrick J., 1988):

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. Memisahkan bahan-bahan yang tidak bercampur (dengan obat lain atau eksipien seperti buffer)
6. Meningkatkan laju alir serbuk
7. Penanganan yang aman dari bahan-bahan yang bersifat racun
8. Membantu bahan-bahan yang larut air terdispersi pada media cair

Pada prinsipnya ada tiga bahan yang dapat terlibat dalam proses mikroenkapsulasi, yaitu (Dekker, M., 1996):

1. Bahan inti

Inti adalah bahan spesifik yang akan dilapisi, dapat berupa bahan padat atau cair. Komposisi material inti dapat bervariasi, misalnya pada bahan inti cair dapat terdiri dari bahan terdispersi atau terlarut. Sedangkan bahan inti padat dapat berupa zat tunggal atau campuran zat aktif. Bahan inti yang digunakan sebaiknya tidak bereaksi dengan bahan penyalut dan pelarut yang digunakan.

2. Bahan Penyalut

Penyalut adalah bahan yang digunakan untuk menyalut inti dengan tujuan tertentu seperti menutupi rasa dan bau yang tidak enak, perlindungan terhadap pengaruh lingkungan, meningkatkan stabilitas dan pencegahan penguapan. Bahan penyalut yang digunakan dapat berupa polimer alam, semi sintetik maupun sintetik.

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, sehingga pelarut yang digunakan tersebut tidak atau hanya sedikit melarutkan bahan inti tetapi juga dapat melarutkan bahan penyalut.

Metode pembuatan mikrosfer terdiri atas beberapa macam, diantaranya adalah sebagai berikut (Chowdray K dan Rao Y Srinivasa., 2004 dan Swarbrick J., 1988) :

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 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* *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

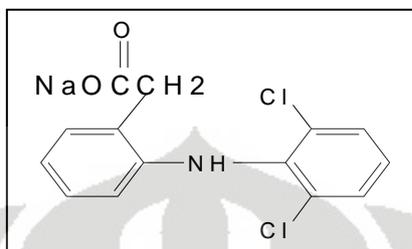
Metode ini adalah metode mikroenkapsulasi tanpa air, yang cocok untuk polimer yang labil dengan adanya air seperti polianhidrat. Dalam metode ini, bahan obat didispersikan atau dilarutkan ke dalam larutan dari polimer terpilih di dalam suatu pelarut organik yang mudah menguap seperti metilen klorida. 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 Natrium diklofenak



Gambar 2.2 Struktur kimia natrium diklofenak

[sumber: Departemen Kesehatan Republik Indonesia., 1995]

BM : 318.13

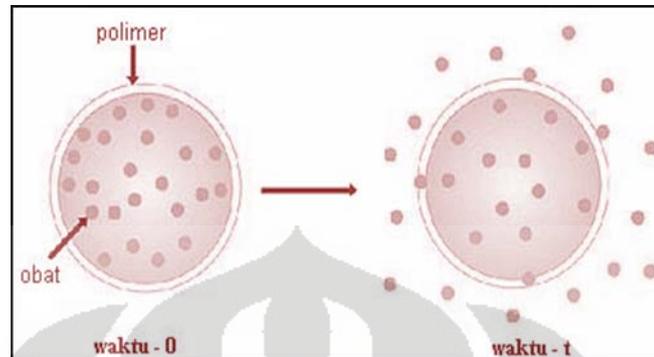
Natrium diklofenak mengandung tidak kurang dari 99,0 persen dan tidak lebih dari 101,0 persen $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Natrium diklofenak berupa serbuk putih, higroskopis, agak larut dalam air, larut dalam alkohol, praktis tidak larut dalam kloroform dan eter, serta mudah larut dalam methanol.

Natrium diklofenak merupakan obat anti inflamasi non steroid (AINS) dengan efek anti radang kuat jika dibandingkan dengan indometasin dan peroksikam. Absorbsinya dari usus cepat dan lengkap, tetapi bioavailabilitasnya sekitar 55% akibat metabolisme tingkat pertama. Efek analgesiknya setelah 1 jam. Waktu paruhnya sekitar 2 jam. Ekskresi melalui urin sebagai metabolit sebenarnya 60% dan dalam bentuk utuh sebesar 20% melalui tinja dan empedu. Dosis yang umum digunakan 75-50 mg (Ganiswara, S.G. ,1995).

2.6 Mekanisme pelepasan obat dari mikrosfer

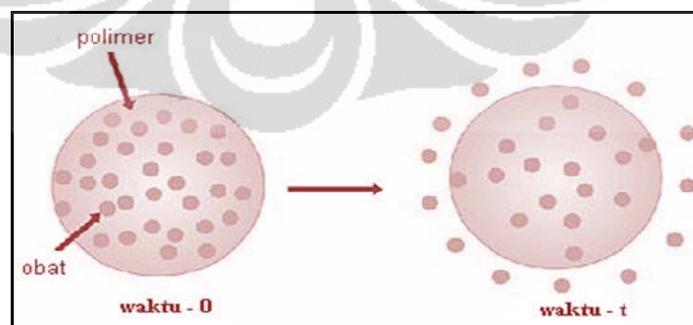
Pelepasan obat dari mikrokapsul berhubungan erat dengan polimer yang digunakan. Sistem pelepasan polimerik dapat diklasifikasikan menjadi sistem reservoir dan matriks. Pada sistem reservoir, obat terdapat dalam inti dikelilingi oleh polimer yang dibentuk sebagai *diffusion barrier*. Pelepasan obat terjadi melalui disolusi ke dalam polimer dan kemudian difusi melalui dinding polimer. Sistem ini meliputi membran, kapsul, mikrokapsul dan liposom. Membran

polimer yang digunakan menentukan kecepatan pelepasan obat dari sistem (Deasy, P.B., 1984.).



Gambar 2.3 Pelepasan obat secara difusi pada sistem reservoir
[sumber: sigma aldrich]

Pada sistem matriks, obat dapat didispersikan atau dilarutkan dalam polimer. Pelepasan obat dapat terjadi melalui difusi, *swelling*, dan atau erosi terkendali. Kecepatan pelepasan obat bergantung pada polimer matriks yang digunakan dan dipengaruhi oleh koefisien partisi dan koefisien difusi dari obat yang dilepaskan. Jika polimer mengembang maka membran terbagi menjadi tiga bagian. Bagian pertama yaitu lapisan luar yang kontak dengan cairan merupakan bagian gel yang telah mengembang secara sempurna. Bagian kedua yaitu lapisan tipis yang merupakan rantai polimer yang terhidrasi secara perlahan dan mengalami relaksasi. Bagian ketiga adalah polimer kaku, kering dan belum mengalami pengembangan. Jika polimer yang digunakan bersifat *biodegradable* maka obat tidak hanya terdifusi keluar dari matriks, tetapi substansi matriks itu sendiri mengalami proses disolusi sehingga mengalami penyusutan atau perusakan bentuk (erosi) (Banker, G S & Cristopher T R., 1990).



Gambar 2.4 Pelepasan obat secara difusi pada sistem matriks
[sumber: sigma aldrich]

BAB 3

METODELOGI PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Analisa Kuantitatif Departemen Farmasi FMIPA UI. Waktu pelaksanaannya adalah dari bulan Oktober 2009 hingga Mei 2010.

3.1 Bahan

Natrium karboksimetilselulosa (Dai-ichi, Jepang), pati singkong (PT. Sungai Budi Acid, Indonesia), natrium diklofenak (kimia farma), kalium hidroksida (Merck, Jerman), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman) dan aquadest.

3.2 Alat

Double drum dryer (R. Simon Dryers, Inggris), *Mini spray dryer* B-290 (Buchi, Switzerland), *disc mill*, *moisture analyzer* AMB 50 (Adam, Amerika), neraca analitik (Shimadzu EB-330, Jepang), pH meter (Jenway, Jerman), spektrofotometer UV-Vis (JASCO V-530, Jepang), *particle size analyzer* LS_100 (Beckman coulter, USA), *scanning electron microscope* LEO 420i (Oxford, Inggris), viskometer Brookfield (Brookfield Synchroelectric, USA), *texture analyzer* (Rheoner 3305, Jerman), *homogenizer*, disolusi termodifikasi, oven, desikator, termometer, dan alat-alat gelas.

3.3 Cara kerja

3.3.1 Pembuatan PPS

Sejumlah 200 g pati singkong ditambahkan aquades (dapat dilihat pada Tabel 3.2), diaduk rata hingga terbentuk suspensi. Pada wadah lain, air dimasak hingga mendidih dengan penangas listrik hingga suhu 80° C (dengan perbandingan antara pati : total aquadest = 1: 5). Suspensi pati dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam air mendidih hingga terbentuk massa jernih yang kental (Panjaitan, C., 2007).

3.3.2 Pengembangan Na CMC

Sejumlah 25g Na CMC didispersikan dalam air (berat air 20 kali berat Na CMC). Serbuk Na CMC disebar diatas air selama 15 menit. Kemudian diaduk dengan menggunakan mixer pada kecepatan tertinggi sampai homogen atau selama 10 menit (Anief Moh., 2000).

3.3.3 Pembuatan koproses

Pragelatinisasi pati singkong dicampurkan sedikit demi sedikit dengan menggunakan *mixer* kecepatan rendah ke dalam Na CMC yang telah dikembangkan (dibuat 3 variasi perbandingan bobot PPS dan Na CMC yaitu 4:1, 3:1 dan 2:1 dihitung dari massa kering). Pengadukan dilakukan sampai diperoleh massa yang homogen atau selama 15 menit. Massa homogen kemudian dikeringkan menggunakan *drum dryer*. Lapisan tipis yang diperoleh dihaluskan dengan *disc mill* dengan pengayak berukuran 80 MESH (Panjaitan, C., 2007).

Tabel 3.1 Perbandingan serbuk PPS dan Na CMC

Serbuk	A	B	C
Pati singkong (g)	200	300	400
Na CMC (g)	25	25	25
Koproses PPS-Na CMC	2:1	3:1	4:1

3.3.4 Karakteristik PPS- Na CMC

3.3.4.1 Karakteristik fisik

a. Penampilan fisik

Serbuk PPS-Na CMC koproses diuji penampilan fisik serbuk yang dihasilkan, meliputi warna, ukuran partikel, dan sifat fisik lainnya.

b. Bentuk dan morfologi

Untuk mengetahui bentuk partikel dari bahan, bahan dapat diamati menggunakan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM) dengan beberapa kali perbesaran. Pelapisan menggunakan emas (Au) yang dilakukan dengan alat evaporator *S500 Coating Unit Tablet*. Pati ditempatkan dalam holder dengan

menggunakan lem khusus (dotite) lalu dimasukkan ke vakum evaporator. Pada tingkat kevakuman tertentu, emas dipijar sampai menguap. Emas ini akan melapisi bahan yang ditempelkan pada holder. Holder berisi sampel dimasukkan ke alat SEM, lalu diperiksa (Harikarnpakdee, S., et al., 2006).

c. Distribusi ukuran partikel

Untuk menentukan distribusi ukuran partikel dapat digunakan metode mikromeritik. Pengayak disusun mulai dari bawah ke atas, dengan nomor 230, 120, 80, 60 sampai 45 mesh. Sejumlah 50 g sampel dimasukkan pada pengayak paling atas, kemudian alat diatur pada kecepatan 20 rpm, 30 rpm selama 10 dan 20 menit. Serbuk yang tertinggal pada masing-masing ayakan dan panci penampung ditimbang dan dihitung masing-masing presentase beratnya (E Micheal, Aulton., 1988).

$$\% \text{ Berat serbuk} = \frac{b - a}{\text{Berat sampel}} \times 100\%$$

(3.1)

Dimana: a = berat pengayak

b = berat pengayak beserta serbuk sampel tertinggal

d. Kadar air

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 dijalankan. Nilai yang terbaca pada alat kemudian dicatat (Saodah S., 2008).

e. Analisa termal menggunakan DSC

Sifat termal diamati dengan menggunakan alat *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). Sebanyak kurang lebih 5 mg sampel diletakkan pada silinder aluminium berdiameter 5 mm. Silinder tersebut ditutup dengan lempengan aluminium lalu sampel dimasukkan ke dalam alat DSC. Pengukuran dilakukan mulai dari suhu 30°C - 250°C . Proses endotermik dan eksotermik yang terjadi pada sampel tercatat pada rekorder.

3.3.4.2 Karakterisasi fungsional

a. Viskositas

Serbuk eksipien koproses 5 g didispersikan dalam 250 mL air dengan konsentrasi 5% (b/v) hingga membentuk suspensi. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan viskometer Brookfield dengan kecepatan putaran spindle diatur mulai dari kecepatan 2, 5, 10, dan 20 rpm dan kembali ke 20 rpm, 10 rpm, 5 rpm, dan 2 rpm. Hasil pembacaan skala dicatat untuk menghitung viskositas dan membuat kurva sifat aliran.

b. Kekuatan gel

Serbuk didispersikan dalam air dengan konsentrasi 10 % b/v hingga membentuk gel. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan alat *texture analyzer*. Sediaan gel dimasukkan ke dalam wadah sampel kemudian alat penetrasi diturunkan sampai permukaan gel. Kekuatan gel diukur pada saat gel pecah. Rumus kekuatan gel:

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

T = tinggi pada kurva

3.3.4.3 Karakterisasi kimia

a. Identifikasi menggunakan FTIR

Sejumlah serbuk sampel dibentuk menjadi pelet untuk mengetahui adanya perubahan gugus fungsi pada PPS-MC koproses. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan *Fourier Transformation Infra Red* (FTIR) pada bilangan gelombang 500 sampai 4000 cm^{-1} .

3.3.5 Pembuatan mikrosfer dengan PPS-Na CMC

Mikrosfer ini dibuat menggunakan eksipien koproses 2:1 sebagai matriks, dengan metode semprot kering. Ditimbang eksipien koproses 2:1 sebanyak 4 g (masing-masing formula dapat dilihat pada Tabel 3.2) kemudian

didispersikan ke dalam 100 mL aquadest dan diaduk dengan *homogenizer*. Selanjutnya, zat aktif 250 mg didispersikan ke dalam larutan eksipien koproses dan campuran dispersi tersebut dialirkan ke dalam alat *spray dryer* dengan suhu masuk 195°C dan suhu keluar 90°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 PPS-Na CMC dengan zat aktif natrium diklofenak

Bahan	Formula			
	I	II	III	IV
Na Diklofenak (mg)	250	250	250	250
PPS (g)	-	-	-	5
Na-CMC (g)	-	-	2	-
Koproses (g)	4	5	-	-
Aquadest (mL)	100	100	100	100

3.3.6 Pengukuran viskositas dari formula mikrosfer natrium diklofenak

Masing-masing bahan sebanyak 5 g yang dipakai di setiap formula didispersikan ke dalam 250 mL aquadest. Selanjutnya bahan yang telah didispersikan dalam aquadest diaduk merata hingga membentuk cairan hidrokoloid menggunakan alat *homogenizer*. Dispersi dari setiap formula tersebut diukur viskositasnya menggunakan alat viskometer Brookfield. Spindel dari alat kemudian dimasukkan ke dalam gelas piala hingga garis tanda. Setelah itu, alat dinyalakan dan diputar pada kecepatan 2, 5, 10, 20 rpm dan kembali ke 20 rpm, 10 rpm, 5 rpm, dan 2 rpm. Hasil pembacaan skala dicatat dan digunakan untuk mengukur viskositas.

3.3.7 Karakterisasi dan evaluasi mikrosfer

3.3.7.1 Pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrosfer

Sampel mikrosfer ditempatkan pada *sample holder* kemudian disalut dengan partikel emas menggunakan *fine coater*. Sampel kemudian diperiksa dan dilihat morfologinya melalui alat *scanning electron microscope* pada intensitas 12 kv dengan perbesaran 1500, 5000 dan 10000 kali (Harikarnpakdee, S., et al., 2006).

3.3.7.2 Uji perolehan kembali proses

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 (Harikarnpakdee, S., et al., 2006):

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

dimana: W_p = bobot faktor perolehan kembali
 W_m = bobot mikrosfer yang diperoleh
 W_t = bobot pembentuk mikrosfer

3.3.7.3 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 dijalankan. Nilai yang terbaca pada alat kemudian dicatat (Harikarnpakdee, S., et al., 2006 dan Saodah, S., 2008).

3.3.7.4 Distribusi ukuran partikel

Mikrosfer yang sudah disiapkan, didispersikan ke dalam cairan yang sesuai 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 (Harikarnpakdee, S., et al., 2006).

3.3.7.5 Uji daya mengembang

Mikrosfer ditimbang sebanyak kurang lebih 160 mg kemudian dimasukkan ke dalam tabung *sentrifuge* 10 mL lalu ditimbang. Pada tabung tersebut ditambahkan 10 mL larutan fosfat pH 7,2. Tabung disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 2000 rpm dan mikrosfer dibiarkan mengembang selama 2 jam dan 8 jam. Larutan fosfat pH 7,2 kemudian dikeluarkan dan tabung beserta mikrosfer yang telah mengembang selama 2 jam dan 8 jam ditimbang.

Universitas Indonesia

Persentase daya mengembang dihitung berdasarkan rumus di bawah ini (Harikarnpakdee, S., et al.,2006):

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

Keterangan: Wb = bobot tabung dan mikrosfer setelah mengembang (g)

Wa = bobot tabung dan mikrosfer sebelum mengembang (g)

Wo = bobot awal mikrosfer (g)

3.3.7.6 Pembuatan fosfat pH 7,2

· Pembuatan larutan fosfat pH 7,2

Larutan fosfat pH 7,2 dibuat dengan mencampur 50,0 mL kalium dihidrogenfosfat 0,2 M dengan 34,7 mL natrium hidroksida 0,2 N dan diencerkan dengan air bebas karbondioksida hingga 200,0 mL, kemudian diaduk dan diatur pH-nya hingga 7,2 (Departemen Kesehatan Republik Indonesia., 1979).

3.3.7.7 Penentuan panjang gelombang maksimum zat aktif

Penentuan panjang gelombang maksimum zat aktif dilakukan pada medium larutan fosfat pH 7,2. Larutan zat aktif dibuat dengan konsentrasi 10 µg/mL. Selanjutnya larutan tersebut diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200 - 400 nm.

3.3.7.8 Pembuatan kurva kalibrasi zat aktif

Pembuatan kurva kalibrasi zat aktif dalam larutan fosfat pH 7,2 masing-masing dilakukan dengan cara membuat larutan zat aktif dalam larutan fosfat pH 7,2 dengan konsentrasi sebesar 5, 10, 15, 20, 25, dan 30 µg/mL. Larutan tersebut diukur pada panjang gelombang maksimum zat aktif yang diperoleh dari kurva serapan pada masing-masing larutan.

3.3.7.9 Penentuan efisiensi penjerapan zat aktif dalam mikrosfer

Sejumlah mikrosfer yang setara dengan 34 mg zat aktif (dapat dilihat pada Tabel 10), digerus dan dilarutkan dalam aquadest pada labu takar, kemudian disonifikasi hingga larut. Ketika melarutkan zat aktif, sisa dinding mikrosfer yang

Universitas Indonesia

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 dapar fosfat pH 7,2. 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 jumlah sampel zat aktif yang diperoleh atau yang terjerap dalam mikrosfer dengan jumlah teoritis zat aktif, dengan rumus sebagai berikut (Raymond, C.R., Paul, J.S.. & Sian, C.O., 2006):

$$\text{Efisiensi penjerapan} = \frac{\text{Jumlah zat aktif terjerap dalam mikrosfer}}{\text{Jumlah teoritis zat aktif dalam mikrosfer}} \times 100\% \quad (3.5)$$

3.3.7.10 Uji disolusi *in vitro*

Sejumlah mikrosfer yang setara dengan 5 mg telah diketahui kadar zat aktifnya ditimbang dan dimasukkan kedalam kantung yang terbuat dari kertas saring. Kertas saring tersebut digantungkan dalam labu Erlenmeyer 250 mL dengan menggunakan kenur. Disolusi dilakukan dalam medium yang sesuai dengan menggunakan kenur. Disolusi dilakukan dalam medium yang sesuai dengan menggunakan *incubator shaker* yang telah diatur suhunya yaitu 37°C, 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 dengan menggunakan spuit. Kemudian sampel dianalisa menggunakan spektrofotometer uv-vis pada panjang gelombang maksimum zat aktif yang diperoleh dalam medium larutan yang digunakan (Lachman L., Herbert L., Joseph L.K., 1994).

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Karakterisasi PPS, Na CMC, dan eksipien koproses PPS-Na CMC

4.1.1 Karakterisasi fisik

4.1.1.1 Penampilan fisik

Penampilan fisik PPS, Na CMC, dan eksipien koproses dihasilkan serbuk agak kasar berwarna putih sampai putih kekuningan. Hasil PPS, Na CMC, dan eksipien koproses PPS-Na CMC dapat dilihat pada Gambar 4.1. Serbuk tidak memiliki bau yang spesifik.

Warna serbuk pati dan Na CMC memiliki warna lebih putih. Sedangkan serbuk PPS, dan eksipien koproses PPS-Na CMC memiliki warna yang sama yaitu putih –putih kekuningan, warna tersebut diakibatkan oleh proses pengeringan sehingga terjadi perubahan warna (Gambar 4.1).

4.1.1.2 Bentuk dan morfologi

Hasil pengamatan dari PPS yaitu bentuknya tidak beraturan dengan permukaan partikel kasar, Na CMC berbentuk silinder panjang dan terpilin-pilin, masing-masing eksipien koproses berbentuk tidak beraturan seperti PPS tetapi permukaannya lebih halus dibandingkan PPS. Hasil pengamatan dapat dilihat pada Gambar 4.3.

Berdasarkan uji SEM dapat diamati bentuk permukaan serbuk koproses PPS-CMC. Pada proses pelaksanaannya dilakukan penyalutan dengan logam emas (Au) untuk membuat sampel memiliki daya hantar karena PPS, Na CMC, dan koproses PPS-CMC merupakan bahan yang bersifat konduktor. Hasil SEM menunjukkan bahwa bentuk permukaan antara eksipien koproses 2:1, eksipien koproses 3:1 dan eksipien koproses 4:1 tidak menunjukkan perbedaan atau bentuk permukaannya hampir sama pada perbesaran 50x. Namun perbedaan baru dapat terlihat pada perbesaran 500x dimana koproses 4:1 lebih menyerupai bentuk

partikel PPS (Gambar 4.4 dan 4.5). Hal ini dikarenakan jumlah PPS yang digunakan lebih banyak dibandingkan jumlah Na-CMC. Akan tetapi, Na-CMC juga memberi pengaruh pada bentuk partikel koproses, yaitu pada tekstur permukaan partikel. Tekstur permukaan eksipien koproses PPS-Na CMC lebih halus dibandingkan PPS.

4.1.1.3 Distribusi ukuran partikel

Pada distribusi ukuran partikel pengamatan dilakukan menggunakan alat mikromeritik dengan nomor ayakan 45 mesh, 60 mesh, 120 mesh, dan 230 mesh. Pengamatan dilakukan dengan variasi kecepatan dan lama pengayakan. Hasil pengukuran partikel untuk PPS, Na CMC, PPS-Na CMC (2:1), PPS-Na CMC (3:1) dan PPS-Na CMC (4:1) yaitu berkisar antara 63 -179 μm yang dapat dilihat pada Gambar 4.6.

Hasil analisis ukuran partikel PPS, eksipien koproses PPS-Na CMC (2:1), eksipien koproses PPS-Na CMC (3:1) dan eksipien koproses PPS-Na CMC (4:1) memiliki diameter ukuran partikel yang sama yaitu berkisar antara 125-179 μm . Hal ini disebabkan penghalusan ukuran partikel dilakukan secara manual. Oleh karena koproses PPS-Na CMC hasil pengeringan berupa lembaran, maka ukuran partikel koproses PPS-Na CMC dapat disesuaikan dengan kebutuhan. Sedangkan Na CMC memiliki diameter ukuran partikel kurang dari 63 μm merupakan serbuk yang tidak perlu proses penghalusan sehingga ukuran partikelnya berbeda. Kecepatan dan lama pengukuran juga mempengaruhi distribusi ukuran partikel, terutama pada koproses PPS-Na CMC 2:1. Pada kecepatan 30 rpm selama 20 menit ukuran partikelnya lebih kecil yaitu kurang dari 63 μm (Gambar 4.7). Hal ini berarti partikel eksipien koproses PPS-Na CMC 2:1 cukup rapuh.

4.1.1.4 Kadar air

Kadar air bahan diukur menggunakan alat *moisture balance*. Dari nilai yang terbaca pada alat dapat diketahui persentase kadar air, nilai yang paling tinggi pada minggu ke empat adalah berturut-turut Na CMC, lalu koproses 2:1, koproses 3:1, koproses 4:1, dan PPS memiliki kadar air terendah. Kadar air

tersebut berturut-turut adalah (11,66% ; 10,6% ; 10,23%; 10,12% dan 10,16%). Hasil pengamatan dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Persentase peningkatan kadar air paling besar pada Na-CMC (11,66%). Persentase kenaikan kadar air Na-CMC lebih tinggi bila dibandingkan dengan serbuk lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa Na-CMC merupakan zat yang paling banyak menyerap air. Eksipien koproses PPS-Na CMC juga menghasilkan kadar air dengan persentase yang lebih kecil dibandingkan Na-CMC. Jadi, pencampuran penambahan PPS dapat menurunkan kadar air sehingga eksipien koproses yang dihasilkan memiliki kadar air lebih rendah daripada serbuk Na CMC.

4.1.1.5 Analisa termal menggunakan DSC

Pengukuran menggunakan DSC merupakan pengukuran terhadap penurunan panas dan peningkatan panas sebagai akibat perubahan secara fisika dan kimia dalam suatu sampel sebagai fungsi temperatur.

Hasil uji DSC menunjukkan terjadi pelelehan termal antar bahan, dimana suhu leleh PPS, Na CMC, eksipien koproses 2:1, eksipien koproses 3:1 dan eksipien koproses 4:1 masing-masing adalah 78,7°C; 76,2°C; 71,7°C; 71,9°C dan 73,9°C. Hasil dapat dilihat pada Gambar 4.10. Na-CMC memiliki suhu leleh 78,7°C, sedangkan suhu leleh PPS ialah 76,2°C. Eksipien koproses PPS-CMC memiliki suhu leleh yang lebih rendah daripada kedua eksipien utama. Secara berurutan suhu leleh eksipien koproses PPS-Na CMC 2:1, 3:1, dan 4:1 adalah 71,7°C; 71,9°C dan 73,9°C. Perbedaan suhu leleh antar eksipien koproses PPS-Na CMC tidak terlalu jauh. Peningkatan jumlah PPS yang digunakan menghasilkan sedikit peningkatan suhu leleh.

4.1.2 Karakterisasi fungsional

4.1.2.1 Pengukuran viskositas

Dari uji viskositas pada PPS, Na CMC, dan eksipien koproses dengan masing-masing konsentrasi 5% dihasilkan viskositas berbeda-beda yaitu antara 1180- 880000 cps. Data pengamatan dapat dilihat pada Tabel 4.1 dan kurva sifat aliran pada Gambar 4.2

Pengukuran viskositas dilakukan pada konsentrasi 5%. Hal ini dikarenakan Na-CMC memiliki viskositas yang sangat tinggi, sedangkan PPS memiliki viskositas yang rendah. Hasil pengukuran viskositas dinyatakan dalam centipoise (cps). Hasil viskositas PPS, Na CMC, eksipien koproses 2:1, eksipien koproses 3:1 dan eksipien koproses 4:1 berturut-turut adalah (1180-4700 cps), (174000-88000 cps), (7900-34500 cps), (6400-26500 cps) dan (6000-23000 cps).

Eksipien koproses 2:1 memiliki viskositas lebih tinggi (7900-34500 cps) dibandingkan dengan kedua eksipien koproses lainnya. Sebaliknya, eksipien koproses 4:1 memiliki viskositas (6000-23000 cps) yang paling rendah. Hal ini disebabkan oleh jumlah Na-CMC yang digunakan lebih sedikit dibandingkan jumlah PPS. Pada proses pembuatannya sebelum menjadi prigelatinisasi pati singkong, terlebih dahulu pati singkong dipanaskan pada suhu di atas suhu gelatinasinya. Pemanasan pada PPS dapat menurunkan viskositasnya. Jadi, peningkatan jumlah PPS yang digunakan dalam pembuatan eksipien koproses akan menurunkan viskositas eksipien koproses tersebut.

4.1.2.2 Kekuatan gel

Hasil uji kekuatan gel pada konsentrasi 10% berkisar antara 59,94–109,84 g/cm². Data hasil uji kekuatan gel dapat dilihat pada Tabel 4.3.

Kekuatan gel menggambarkan daya tahan gel terhadap tekanan luar dan sifat kohesivitas gel dalam mempertahankan bentuknya. Data kekuatan gel memperlihatkan terjadinya peningkatan kekuatan gel dengan semakin rendahnya jumlah PPS. Berdasarkan urutan dari serbuk kekuatan gel yang paling besar sebagai berikut koproses 2:1 (94,43 g/cm²); koproses 3:1 (81,51 g/cm²); koproses 4:1 (59,94 g/cm²). Besar kekuatan gel eksipien koproses PPS-Na CMC sangat dipengaruhi oleh rasio PPS dan Na CMC yang digunakan, jika jumlah PPS meningkat maka kekuatan gel semakin rendah. PPS tidak dapat membentuk gel sebab PPS tidak mampu menyusun ikatan silang untuk membentuk struktur tiga dimensi yang dapat memerangkap air didalam rantai polimer. (Peppas, N.A., *et al.*, 2000).

PPS dan Na CMC memiliki nilai kekuatan gel berturut-turut adalah 0 dan 109,84 g/cm² yang dapat dilihat pada (Gambar 4.9). Hal ini terjadi karena PPS

memiliki kandungan amilosa lebih banyak daripada amilopektin, dimana amilosa dapat membentuk jaringan tiga dimensi yang dapat menyerap air pada proses pembentukan gel sehingga menurunkan kekuatan gel maka semakin banyak PPS yang digunakan, kekuatan gel semakin rendah.

4.1.3 Karakterisasi kimia

4.1.3.1 Identifikasi menggunakan FTIR

Pada uji dengan alat FTIR dapat dilihat spektrum masing-masing bahan. Hasil dari FTIR dapat dilihat perbandingan spektrum pada Gambar 4.11. Spektrum FTIR eksipien koproses PPS-Na CMC hampir sama dengan spektrum FTIR PPS dan Na CMC

Spektrum FTIR yang dihasilkan oleh PPS, Na-CMC dan eksipien koproses PPS-Na CMC hampir mirip. Hal ini menunjukkan tidak adanya perbedaan gugus fungsi antara kelima eksipien tersebut. Tidak adanya perbedaan gugus fungsi dikarenakan pada eksipien koproses hanya terjadi pencampuran fisik saja tanpa adanya perubahan secara kimia. Gambar spektrum pada gambar 4.11 ini membuktikan bahwa koproses tidak menyebabkan perubahan gugus fungsi antara bahan PPS dan Na CMC.

4.2 Pembuatan mikrosfer

Mikrosfer dibuat dengan menggunakan metode semprot kering. Mikrosfer ini mengandung natrium diklofenak yang dikombinasikan dengan PPS dan polimer natrium karboksimetilselulosa sebagai bahan pembentuk matriks. Mikrosfer yang dihasilkan merupakan serbuk halus berwarna putih. Hasil dari mikrosfer yang dibuat dapat dilihat pada Gambar 4.12 .

Pada penelitian kali ini digunakan metode semprot kering untuk pembuatan mikrosfer. Penggunaan metode ini, karena metode semprot kering dapat digunakan untuk mengeringkan suatu larutan, campuran, atau produk lainnya. Metode ini akan menghasilkan partikel berbentuk bulat (sferis) dengan ukuran partikel $< 10 \mu\text{m}$. Ukuran partikel dapat dipengaruhi oleh kecepatan penyemprotan, ukuran dan lubang penyemprotan, dan suhu penyemprotan.

Universitas Indonesia

Metode ini mampu mengeringkan bahan secara cepat tanpa merusak sifat bahan yang dikeringkan. Suhu yang digunakan pada saat penelitian yaitu : suhu inlet 195°C dan suhu outlet 90°C. Penggunaan suhu inlet dan suhu outlet yang lebih rendah dapat mengakibatkan pengeringan bahan yang tidak sempurna sehingga kadar air tinggi dan serbuk akan saling melekat membentuk agregat.

Mikrosfer dibuat menggunakan metode semprot kering dengan model obat natrium diklofenak dan eksipien koproses 2:1 sebagai bahan pembentuk matriks. Pemilihan eksipien koproses 2:1 dikarenakan eksipien tersebut memiliki kekuatan gel yang paling tinggi dibandingkan dengan eksipien koproses lainnya yang dapat dilihat pada Tabel 4.3. Polimer-polimer tersebut dilarutkan menggunakan aquadest karena dalam air PPS akan terdispersi. Selanjutnya zat aktif didispersikan ke dalam polimer. Pendispersian ini dimaksudkan sebagai salah satu metode penyalutan bahan zat aktif oleh bahan polimernya. Hasilnya berupa mikrosfer serbuk halus berwarna putih untuk keseluruhan formula.

4.3 Pengukuran viskositas formula mikrosfer

Lima formula mikrosfer yang dibuat memiliki viskositas berbeda-beda berkisar antara 1180-34500 cps. Hasil viskositas dari seluruh formula dapat dilihat pada Tabel 4.4.

Pengukuran viskositas dilakukan menggunakan viskometer Brookfield sehingga diperoleh nilai viskositas ke empat formula mikrosfer yang dibuat memiliki viskositas berbeda-beda berkisar antara 1180-34500 cps. Hasil viskositas dari seluruh formula dapat dilihat pada Tabel 4.4. Dari nilai viskositas tersebut diketahui bahwa formula II dengan konsentrasi polimer eksipien koproses (PPS-Na CMC) 5% memiliki nilai viskositas yang tertinggi dan yang terendah adalah formula IV dengan konsentrasi polimer (PPS) 5%. Perbedaan viskositas ini dikarenakan formula II menggunakan polimer gabungan antara PPS dan Na CMC dimana Na CMC memiliki viskositas lebih tinggi dibandingkan PPS sehingga koproses akan memiliki viskositas lebih baik dari bahan aslinya.

Pemilihan konsentrasi 5% karena pada konsentrasi tersebut akan diperoleh polimer yang paling kental namun masih dapat disemprotkan dengan metode semprot kering. Kekentalan merupakan parameter penting untuk metode

semprot kering karena jika bahan yang akan disemprotkan terlalu kental dapat mengakibatkan penyumbatan pada lubang penyemprotan, dan meningkatkan ukuran partikel bahan yang telah disemprot sehingga dapat mempengaruhi pelepasan obat.

4.4 Evaluasi dan karakterisasi mikrosfer

4.4.1 Pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrosfer

Hasil SEM mikrosfer pada formula I,II, III dan IV masing-masing ditunjukkan pada Gambar 4.13-4.16. Mikrosfer yang dihasilkan berbentuk sferis (bulat) dengan sisi permukaan cekung dan agak bergumpal.

Hasil evaluasi secara organoleptis menghasilkan serbuk mikrosfer berwarna putih (Gambar 4.12.) yang halus namun agak menggumpal. Gumpalan tersebut sangat rapuh, kerana akan kembali membentuk serbuk saat disentuh. Bentuk dan morfologi mikrosfer dapat diketahui dengan pemeriksaan menggunakan alat SEM. Alat ini dapat digunakan untuk pengamatan fisik secara kualitatif sehingga dapat dilihat bentuk dan morfologi mikrosfer yaitu berbentuk bulat agak cekung (Gambar 4.13-4.16).

Mikrosfer yang terbuat dari PPS (formula IV) memiliki bentuk bulat dengan permukaan cekung dapat dilihat pada Gambar 4.16. Bentuk cekung disebabkan oleh pengurangan volume air saat proses pengeringan, sehingga bentuk seluler dari pati mengalami penyusutan bentuk partikel dan mengakibatkan air yang semula terperangkap dalam matriks meninggalkan bekas yakni berupa permukaan yang cekung.

Mikrosfer yang terbuat dari Na CMC (formula III) memiliki bentuk bulat dengan permukaan cekung dan datar dapat dilihat pada Gambar 4.15. Sedangkan mikrosfer dari kombinasi PPS-Na CMC (formula I dan II) juga memiliki bentuk bulat dengan permukaan cekung dan datar namun bertumpuk satu sama lain. Dan bentuk permukaan cekung ini menyerupai PPS dapat dilihat pada Gambar 4.13 dan 4.14.

4.4.2 Uji perolehan kembali proses

Hasil uji perolehan kembali serbuk mikrosfer keseluruhan formula memberikan nilai tidak lebih dari 25%. Hasil uji perolehan kembali dapat dilihat pada Tabel 4.5.

Dari data tabel diketahui persentase perolehan kembali mikrosfer pada formula I sebesar 21,12%, formula II sebesar 11,91%, formula III sebesar 15,51% dan formula IV sebesar 4,76% yang dapat dilihat pada Tabel 4.5. Formula yang memiliki persentase perolehan kembali paling rendah adalah formula II, karena koproses dengan konsentrasi 5% yang digunakan memiliki viskositas yang paling tinggi. Tingginya nilai viskositas dapat menyebabkan proses pengeringan berlangsung sangat lama karena akan sulit. Hal ini dapat menyebabkan sebagian bahan yang menempel pada dinding alat sehingga hasil perolehan kembali rendah.

Selain itu faktor yang dapat mempengaruhi rendahnya hasil perolehan kembali adalah perbedaan nilai *glass transition temperature* (T_g). *Glass transition temperature* adalah suhu yang diperlukan untuk menguah bentuk bahan dari *glassy* menjadi *rubbery*. Pada proses penyemprotan suhu outlet berkaitan dengan suhu ketika produk dihasilkan. Pada penelitian suhu outlet yang digunakan adalah 90°C, suhu tersebut lebih tinggi 10°C-20°C dibandingkan T_g yang dimiliki Na CMC (54°C) dan pati singkong 50°C. Sehingga dapat menyebabkan bahan akan menempel pada dinding alat (Muller, A.J., *et al.*, 2008).

4.4.3 Pemeriksaan kadar air mikrosfer

Hasil uji kadar air mikrosfer dapat dilihat pada Tabel 4.6. Keseluruhan formula menunjukkan kadar air yang tidak lebih dari 6%.

Evaluasi kadar air dilakukan untuk mengetahui kandungan air yang terdapat pada mikrosfer dan untuk memperkirakan derajat kemudahan mikrosfer ditembus oleh air. Syarat kadar air yang baik 3-5%, jika kadar air terlalu tinggi dapat menyebabkan mikrosfer akan saling melekat satu sama lain. Oleh karena itu jika sediaan memiliki kadar air lebih dari 5% dapat dipertimbangkan untuk mendapatkan pengeringan lebih lanjut setelah melalui proses pengeringan menggunakan vakum (Anggriani, V., 2009).

Persentase kadar air dari masing-masing formula dapat dilihat pada Tabel 4.6. Dari Tabel dapat diketahui kadar air keseluruhan formula berkisar antara 5-6%. Pada formula II memiliki kadar air yang lebih tinggi dari formula I. Hal ini mungkin disebabkan oleh nilai viskositas formula II yang tinggi. Dan pada formula III kadar airnya lebih tinggi dari formula IV karena viskositas formula III lebih tinggi dari formula IV. Selain itu kadar air juga dipengaruhi oleh higroskopisitas bahan dan lamanya waktu pengeringan mikrosfer.

4.4.4 Pembuatan kurva kalibrasi zat aktif

Pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam medium dapar fosfat pH 7,2 menghasilkan persamaan garis

$$y = -0,00107 + 0,03039x \quad r = 0,99998$$

Data serapan natrium diklofenak pada berbagai konsentrasi dalam medium dapar fosfat pH 7,2 ditunjukkan pada Tabel 4.7. Sedangkan kurva kalibrasi natrium diklofenak ditampilkan pada Gambar 4.20.

4.4.5 Distribusi ukuran partikel

Distribusi ukuran partikel dari keseluruhan formula menunjukkan hasil yang bervariasi. Masing-masing formula I, formula II, formula III dan IV memiliki rata-rata diameter volume 12,09 μm ; 18,66 μm ; 29,29 μm dan 14,95 μm . Hasil distribusi ukuran partikel dari mikrosfer dapat dilihat pada Tabel 4.8.

Evaluasi distribusi ukuran partikel dinyatakan berdasarkan perbedaan diameter volume rata-rata. Distribusi ukuran partikel diukur menggunakan alat *particle size analyzer*. Pada pengukurannya sampel didispersikan dengan medium alkohol 96% sehingga didapatkan sejumlah partikel yang cukup untuk dapat terukur pada alat.

Formula II memiliki diameter volume rata-rata sebesar 18,66 μm , sedangkan formula I berukuran 12,09 μm . Perbedaan ukuran diameter volume dipengaruhi oleh perbedaan konsentrasi polimer pada masing-masing formula yang menyebabkan perbedaan viskositas. Formula II memiliki viskositas lebih tinggi dibandingkan formula I sehingga diameter volume rata-ratanya lebih tinggi. Viskositas dapat mempengaruhi proses pembuatan mikrosfer dengan

metode semprot kering, karena viskositas yang tinggi dapat menghasilkan tetesan mikrosfer yang lebih besar jika dibandingkan dengan viskositas yang lebih rendah (Yadav, A.V., Mote, H.H., 2008).

Formula III memiliki diameter volume rata-rata 23, 40 μm dan formula IV berdiameter 14,95 μm . Perbedaan diameter volume ini juga dipengaruhi oleh viskositasnya, viskositas yang berbeda sehingga terjadi perbedaan diameter volume rata-rata. Viskositas Na CMC lebih tinggi dibandingkan dengan viskositas PPS. Diameter volume rata-rata suatu bahan sangat dipengaruhi oleh viskositas dari bahan tersebut. Jadi Jika viskositas semakin tinggi maka diameter ukuran partikel akan semakin besar.

4.4.6 Uji daya mengembang

Hasil uji daya mengembang mikrosfer pada medium dapar fosfat pH 7,2 selama 2 jam dan 8 jam dapat dilihat pada Tabel 4.9. Secara keseluruhan formula memberikan daya mengembang yang lebih besar pada 8 jam dibandingkan 2 jam.

Evaluasi daya mengembang dinyatakan berdasarkan persentase kemampuan mengembang suatu bahan. Kemampuan mengembang suatu bahan dapat mempengaruhi pelepasan obat. Saat bahan mengembang, bahan tersebut akan membengkak (membentuk massa gel) yang berperan sebagai penahan pelepasan obat.

Persentase daya mengembang setiap bahan dapat dilihat pada Tabel 4.9. Persentase daya mengembang selama 8 jam dengan medium dapar fosfat pH 7,2 berdasarkan urutan yang paling tinggi hingga yang paling rendah adalah formula III, II, I dan IV . Hasil tersebut berturut-turut yaitu 1536,32; 1170,42; 506,36 dan 475,90%.

Kombinasi polimer anionik pada medium dapar pH 7,2 akan menyebabkan ionisasi polimer yang dapat meningkatkan kemampuan mengembang polimer. Namun Formula II memiliki kemampuan mengembang lebih besar (1170,42%) daripada formula I (506,36%). Hal ini disebabkan oleh adanya polimer hidrofilik yaitu Na CMC yang dapat terhidrasi dengan cepat dan membentuk lapisan gel. Selain itu, terdapat peningkatan konsentrasi polimer pada formula II yang dapat meningkatkan daya mengembang mikrosfer. Hal ini mungkin dikarenakan oleh

Universitas Indonesia

Formula III yang hanya mengandung Na CMC memiliki kemampuan mengembang lebih besar dibandingkan dengan formula IV yang hanya mengandung PPS. Hal tersebut dapat terjadi karena kekuatan gel PPS adalah 0 g/cm^2 yang dapat dilihat pada Tabel 4.3, PPS tidak mampu menyusun ikatan silang untuk membentuk struktur tiga dimensi yang dapat memerangkap air didalam rantai polimer. Selain itu, Na CMC merupakan polimer anionik yang kemampuan mengembangnya dipengaruhi gugus $-\text{COOH}$ yang mengalami hidrasi melalui pembentukan ikatan hydrogen dengan air yang berpenetrasi ke dalam polimer sehingga memperpanjang rantai polimer dan menahan air dalam jaringannya.

4.4.7 Penentuan efisiensi penjerapan

Data efisiensi penjerapan dari seluruh formula mikrosfer dapat dilihat pada Tabel 4.10 . Efisiensi penjerapan dari keempat formula mikrosfer dalam medium dapar fosfat pH 7,2 berkisar antara 105-120,54%.

Penentuan efisiensi penjerapan digunakan untuk mengetahui jumlah zat aktif yang terjerap dalam suatu sediaan. Persentase penjerapan obat tergantung dari proses pembuatan (pencampuran bahan) dan konsentrasi bahan yang akan ditambahkan ke dalam formula.

Persentase rata-rata natrium diklofenak yang terjerap dalam mikrosfer untuk formula I, II, III, dan IV berturut-turut adalah 115,2; 120,54; 118 dan 105% yang dapat dilihat pada Tabel 4.10. Berdasarkan tabel dapat diketahui mikrosfer memiliki efisiensi penjerapan yang tinggi. Hal ini oleh pemilihan metode pengeringan yang menggunakan metode semprot kering. Metode ini dapat memberikan kandungan obat yang tinggi dalam mikrosfer (Vidgren, P., et al., 1992). Selain itu, efisiensi penjerapan dapat dipengaruhi oleh peningkatan konsentrasi polimer. Konsentrasi yang tinggi akan menyebabkan penyalut bertambah banyak sehingga dapat melindungi partikel obat agar tidak mengalami difusi (Rathananand, M., et al. 2007).

4.4.8 Uji disolusi *in vitro*

Hasil uji pelepasan natrium diklofenak dari mikrosfer pada medium dapar fosfat pH 7,2 masing-masing ditunjukkan pada Tabel 4.11. Jumlah pelepasan obat yang paling tinggi pada formula IV sedangkan jumlah pelepasan obat yang paling rendah terdapat pada formula III.

Uji pelepasan obat secara *in vitro* merupakan uji yang dilakukan untuk mewakili sistem pencernaan dan merupakan prediksi profil pelepasan obat dari sediaannya di saluran cerna. Tujuan dilakukan uji ini adalah untuk mengetahui laju pelepasan obat dari mikrosfer yang terbuat dari PPS pada saluran cerna. Uji pelepasan obat secara *in vitro* dilakukan dalam medium dapar fosfat pH 7,2 selama 8 jam. Dan uji pelepasan obat secara *in vitro* ini dilakukan dengan alat disolusi termodifikasi menggunakan suatu tabung gelas.

Hasil uji pelepasan obat secara *in vitro* untuk jumlah obat yang dapat terlepas dari sediaan pada formula I, II, III, dan IV berturut-turut adalah 86,67; 80,27; 67,26; dan 100,06 % dapat dilihat pada Tabel 4.11. Dan profil pelepasan natrium diklofenak dari mikrosfer dapat dilihat pada Gambar 4.22.

Formula I dan II yang mengandung kombinasi polimer PPS-Na CMC dengan jumlah pelepasan 86,67 dan 80,27 %. Perbedaan jumlah kumulatif pelepasan obat terjadi dikarenakan oleh daya mengembang formula II lebih besar (1170,42%) dibandingkan dengan formula I (506,32%) yang dapat dilihat pada Tabel 4.9. sehingga formula II lebih dapat menahan pelepasan obat. Dan formula I memiliki ukuran partikel yang lebih rendah daripada formula II. Ukuran partikel yang kecil dapat memperluas permukaan partikel dapat lebih mudah larut sehingga tidak dapat menahan pelepasan obat. Selain itu peningkatan konsentrasi polimer dapat melindungi partikel obat agar tidak mengalami difusi. Jadi, meningkatnya konsentrasi eksipien koproses dalam formula dapat menurunkan persen kumulatif pelepasan obat dari mikrosfer.

Pada formula III yang hanya mengandung polimer Na CMC jumlah obat yang terlepas lebih rendah (67,26%) dibandingkan dengan formula IV yang hanya mengandung PPS (100,06 %). Hal ini disebabkan oleh kekuatan gel NaCMC lebih tinggi ($109,84 \text{ g/cm}^2$) daripada PPS (0 g/cm^2) dapat dilihat pada Tabel 4.3. Tingginya kekuatan gel pada Na CMC maka dapat meningkatkan daya

mengembang sehingga terbentuk ikatan hidrogen yang mampu menyerap air dan menahannya dalam jaringan dan medium dasar pH 7,2 dapat meningkatkan daya mengembang Na CMC sebagai polimer anionik. Selain itu, ukuran partikel Na CMC juga lebih besar daripada PPS sehingga dapat mengurangi luas permukaan yang bersinggungan dengan medium dasar pH 7,2 sehingga kecepatan melarut makin kecil. Jadi semakin kekuatan gel, daya mengembang dan ukuran partikel dapat meningkatkan kemampuan matriks untuk menahan pelepasan obat dari mikrosfer.

Hal tersebut diatas menunjukkan formula III yang hanya mengandung polimer Na CMC memenuhi syarat $Q_{0,5}$ yang berkisar antara 45-75% mikrosfer dengan polimer Na CMC dapat melepaskan obat 67,26 % selama 8 jam. Oleh karena $Q_{0,5}$ adalah obat dilepaskan setengahnya selama 8 jam, sehingga obat dapat digunakan untuk pemakaian selama 16 jam. Sedangkan formula I,II dan IV hanya memenuhi syarat Q_1 , obat hanya dapat digunakan untuk pemakaian selama 8 jam. Dengan demikian formula III dapat digunakan sebagai matrik untuk sediaan lepas terkendali (Banakar, U.V., 1992).

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Eksipien koproses PPS-NaCMC 2:1, 3:1, 4:1 memiliki berbentuk tidak beraturan dengan warna putih sampai putih kekuningan, distribusi ukuran partikel 125-179 μm , kadar air 10,12-10,6%, kekuatan gel 59,94-94,43 g/cm^2 , suhu leleh 71,7-73,9°C dan spektrum IR yang sama dengan eksipien awal (PPS dan Na CMC).
2. Mikrosfer eksipien koproses 2:1 memiliki bentuk sferis agak cekung kadar air 5,45-6% dengan perolehan kembali 4,76-21,12%; rata-rata volume ukuran partikel berkisar antara 12,19-29,92 μm ; daya mengembang 349,75-1536,32% dan efisiensi penjerapan 106-120,54%.
3. Mikrosfer formula I, II, III, dan IV memiliki kemampuan pelepasan obat berturut-turut 86,67; 80,27; 67,26; dan 100,06 %. Meningkatnya konsentrasi eksipien koproses dalam formula dapat menurunkan persen kumulatif pelepasan obat dari mikrosfer. Berdasarkan aturan banakar, formula III memenuhi syarat $Q_{0,5}$ yang sehingga dapat digunakan untuk pemakaian 16 jam sedangkan formula I,II dan IV hanya dapat digunakan untuk pemakaian 8 jam.

5.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan polimer lain yang berfungsi sebagai matriks hidrofilik yang dapat meningkatkan perolehan kembali sediaan mikrosfer.

DAFTAR REFERENSI

- Anief Moh., (2000). *Ilmu Meracik Obat, Teori dan Praktek*. Gajah Mada University Press, Yogyakarta.
- Anggriani V. (2009). *Penggunaan Prigelatinisasi Pati Singkong Suksinat Sebagai Matriks Hidrofilik Dalam Mikrosfer Mukoadhesif*. Depok: Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia
- Anwar E, Khotimal H dan Yanuar A. (2006). *An Approach on Pregelatinized Cassava Starch Phosphate Esters as Hydrophilic Polymer Excipient for Controlled Release Tablet*. J, Med Sci., 6(6): 923-929
- Banakar, U.V. (1992). *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Marcel Dekker, Inc, New York.
- Banker, G S & Cristopher T R. (1990). *Modern Pharmaceutics:Sustained and Controlled Release Drug Delivery System*. 2nd ed. Vol 40. New York: Marcell Dekker. Inc
- Braurtech, Charles Andrew. (1953). *Tapioca Starch Dalam: Starch It's Sources, Production And Uses*. Reinhold Publishing Coporation. New York.
- Chowdray K dan Rao Y Srinivasa. (2004). *Mucoadhesive Microspheres for Controlled Drug Delivery*. Riview Biol. Pharm. Bull. **27**(11): 1717—1724. Department of Pharmaceutical Sciences, University India.
- Deasy, P.B., 1984, *Microencapsulation and Related Drug Process*, Marcel Dekker, Inc. New York.
- Dekker, M. (1996). *Microencapsulation Methods and Industrial Applications*, edited by Simon Benita, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem: Israel.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia*, Edisi IV. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1979). *Farmakope Indonesia* Edisi III. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Eliasson, A.C. *Starch in Food Structure, Function and Application*. Woodhead Publishing Limited, England.

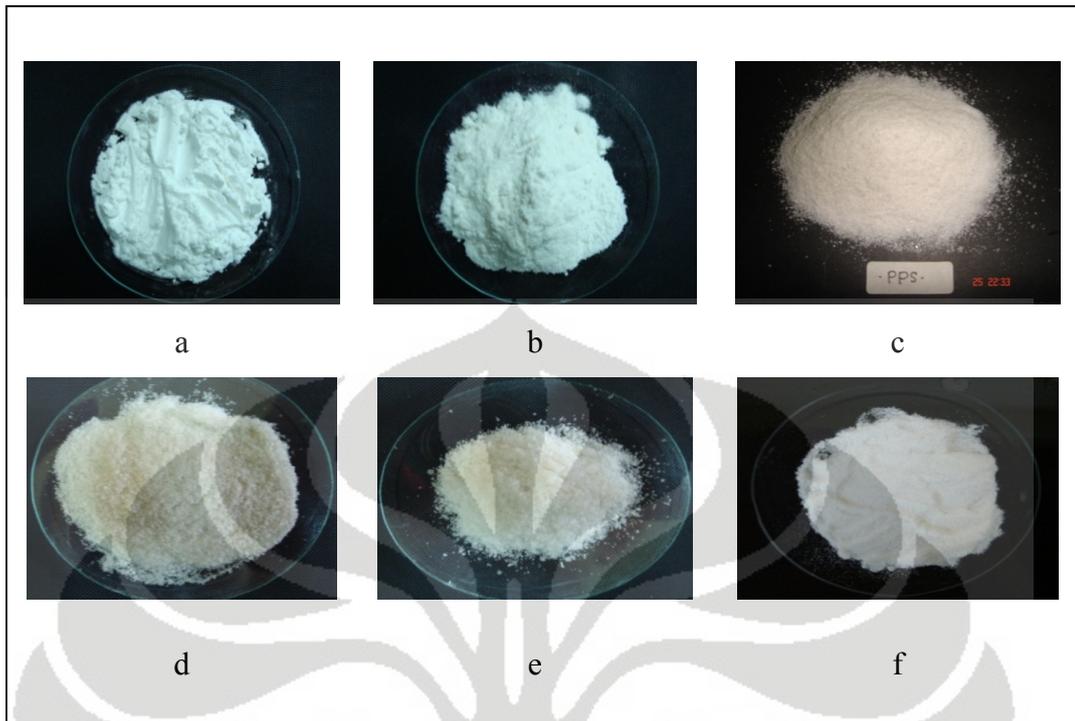
- E Micheal, Aulton. (1988). *Pharmaceutic: The Science of Dosage Form Design*. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, And New York.
- Fitri Mubarokah. (2009). *Formulasi Dan Karakterisasi Tablet Yang Dibuat Menggunakan Eksipien Koproses Pregelatiansi Pati Singkong Dan Karboksimetilselulosa*. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI. Depok
- Ganiswara, S.G. (1995). *Farmakologi dan Terapi*. Edisi ke-5. Gaya baru, Jakarta.
- Gohel, M.C. and Pranav D. J. (2005). *A Review of Co-processed Directly Compressible Excipients*. J.Pharmceut Sci. www.cspscanada.org. 17 Juni 2009, pkl.03.20 p.m.
- Harikarnpakdee, S., Vimolmas, L., Sutanthavibul, N., Garnpimol. & Rittidej, C. (2006). *Spray-dried Mucoadhesive Microspheres: Preparation and Transport Trough Nasal Cell Monolayer*. *AAPS PharmSciTech* **12**:1-32
- Integrated Cassava Project. Cassava Starch Production. <http://www.cassavabiz.org/postharvest/starch03.htm>. 17 Juni 2009, pkl. 03.00 p.m
- K, Satish. Nachaegari and Arvind K. B. (2004). *Coprocessed excipients for Solid Dosage Forms Pharmaceutical Technology*. [www. Pharmtech.findpharma.com/phar-matech/article](http://www.findpharma.com/phar-matech/article). 29 Februari 2009, pkl.08.20 a.m.
- Katdare,A and Mahesh V.C. (2006). *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems*. London: Informa Healthcare. 113-120.
- Kearsley. M. W, Dziedzic. S. Z. (1995). *Handbook of Starch Hydrolysis Product and their Derivates*. Blackie Academic and Professional.
- Koester, S.L., Ortega, G.G., Mayorga, P. & Bassani, V.L. (2004). *Mathematical Evaluation of In Vitro release profiles of HPMC Matrix Tablets Containing Carbamazepine Associated to β -cyclodextrin*. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*: **58**(1).
- Lachman L., Herbert L., Joseph L.K. (1994). *Teori Praktek Farmasi Industri*, edisi 2. Terj.dari The Theory and practice of Industrial Pharmacy, oleh Siti Suyatmi. UI Press, Jakarta.
- Lii,C.Y.,Shao, Y.Y., dan K.H.,Tseng. (1995). *Gelation mechanism and rheological properties of rice starch*. *Cereal Chem*,ed IV.

- Moffat, A.C. (1986). *Clarke's Isolation and Identification of Drugs*, 2nd edition. London: The Pharmaceutical Press.
- Muller, A.J., et al. (2008). Glass Transition Temperatures and Water Sorption Isotherms of Cassava Starch. *Carbohydrate Polymers*.
- Panjaitan, C. (2007). Karakterisasi Pati Singkong Terpregelatinasi Propionat Sebagai Eksipien Dalam Sediaan Farmasi. Depok: Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Patel, R.P. and Bhavsar, M. (2009). Directly Compressible Material via Co-Processing. *International Journal of Pharmtech Research*. www.sphinxsai.com. 17 Juni 2009, pkl. 08.49 p.m.
- Peppas, N.A. & Siepmann, J. (2000). Modelling of Drug Release from Delivery System based on Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). *Advance Drug Delivery Reviews* **48**:139-157.
- Rathananand, M., et al. (2007). Preparation of Mucoadhesive Microspheres for Nasal Delivery by Spray Drying. *Indian Journal of Pharmaceutical Science*. **69**: 651-657.
- Raymond, C.R., Paul, J.S., & Sian, C.O. (2006). *Hand Book of Pharmaceutical Excipients 5th edition*. American Pharmaceutical Association, Washington.
- Reynold, J. E.F. & A.B. Prasad (eds). (1982). *Martindale The Extra Pharmacopoeie 28th edition*. The pharmaceutical Press. London.
- Saodah S. (2008). Karakterisasi Mikrosfer yang Terbuat dari Pragelatinasi Pati Singkong Suksinat. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI.
- Swarbrick J. (1988). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Vol 10. Marcel Dekker, Inc.
- Sweetman, Sean, C. (2005). *Martindale The Extra Pharmacopoeia*. Ed.34. Pharmaceutical Press.London.
- Swinkels. JJM. 1985. Source of starch, Its Chemistry and Physics. Dalam: *Starch Conversion Technology*. Ed. By G.M.A Van Beynum and J.A Roles. New York & Bassel: Marcel Dekker.
- The National Formulary, The United State Pharmacopoeia XXX. (2002). The USP Convention Inc., Rockville.

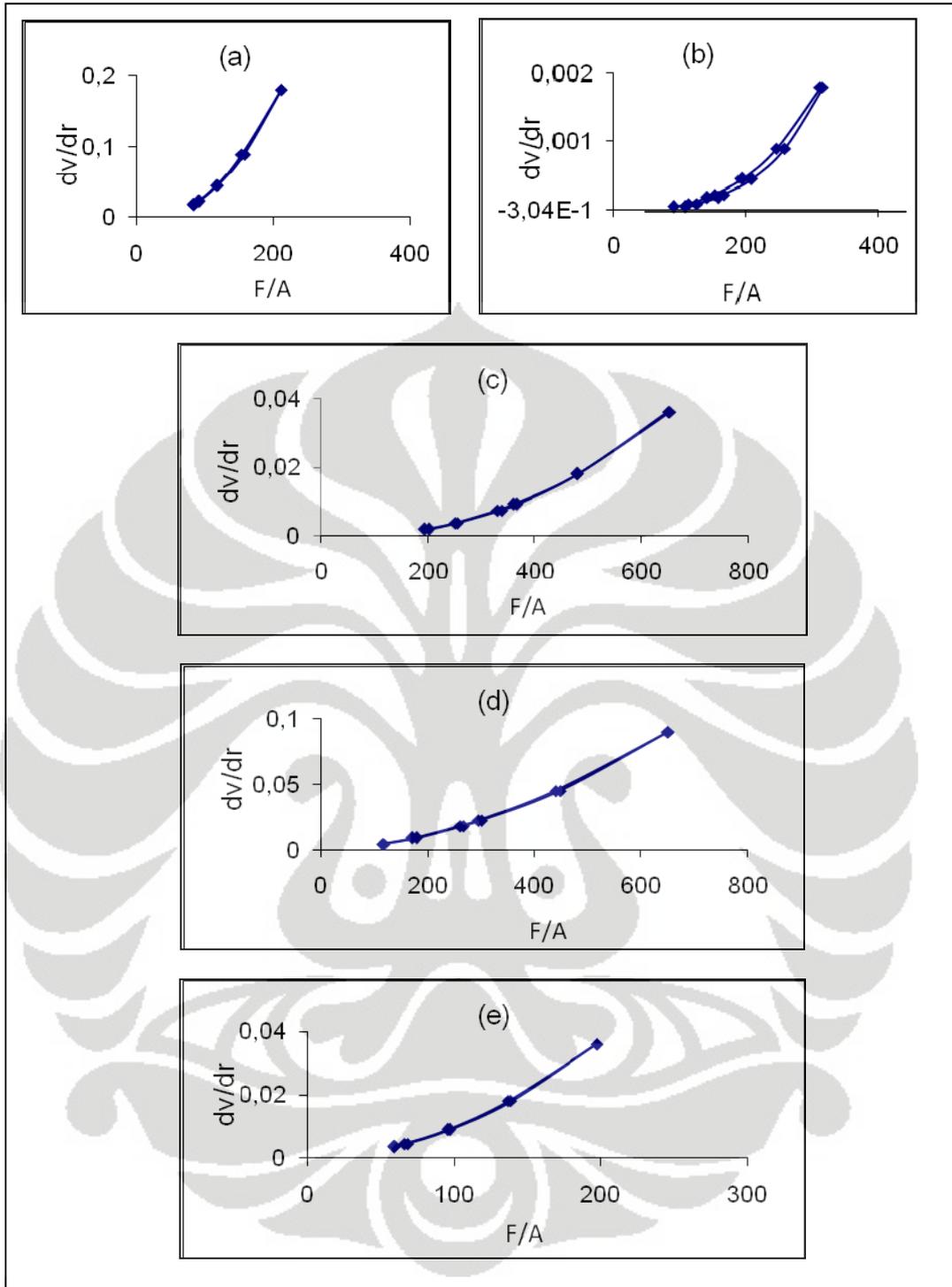
- Türk. C. T, Hasçıçek, and Gönül. N. (2009). Evaluation of Drug-Polymer Interaction in Polymeric Michrosphere Containing Diltiazem Hydrochoride : *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. Vol 95 (2009)3. 856-869.
- Vidgren, P., et al. 1992. In vitro evaluation of spray-dried mucoadhesive micropheres for nasal administration. *Drug dev and Ind Pharm*. **18**:5, 581-597.
- Wade, A dan P.J. Weller. (1994). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2nd Edition. London: The pharmaceutical Press.
- Whistler, Roy L Bimiller, James N and Eugene F Paschall. (1984). *Starch Chemistry Technology*. 2nd edition. Academy Press: Inc.
- Wurzburg, O.B. (1989). Introduction of Modified Starch. Dalam: *Modified Starches: Properties And Uses*. Ed. by Wurzburg O. B. Florida: CRC Press Inc.
- Voight R. (1994) . *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi 5.GM University Press, Yogyakarta.
- Yadav, A.V., Mote, H.H. (2008). Development of Biodegradable Starch Microspheres for Intranasal Delivery. *Indian Journal of Pharmaceutical Science*. **70**(2): 170-174
- Yuhendi. (2009). Formulasi Mikrosfer Mukoadhesif Menggunakan Prigelatinisasi Pati Singkong Suksunat. Depok: Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Zobel, H.F., Stephen A.M. (1985). Starch: Structure, Analysis and Application. Dalam: *Food Polysaccharide and Their Application*. Ed. by Stephen A.M. NewYork: Marcel Dekker.



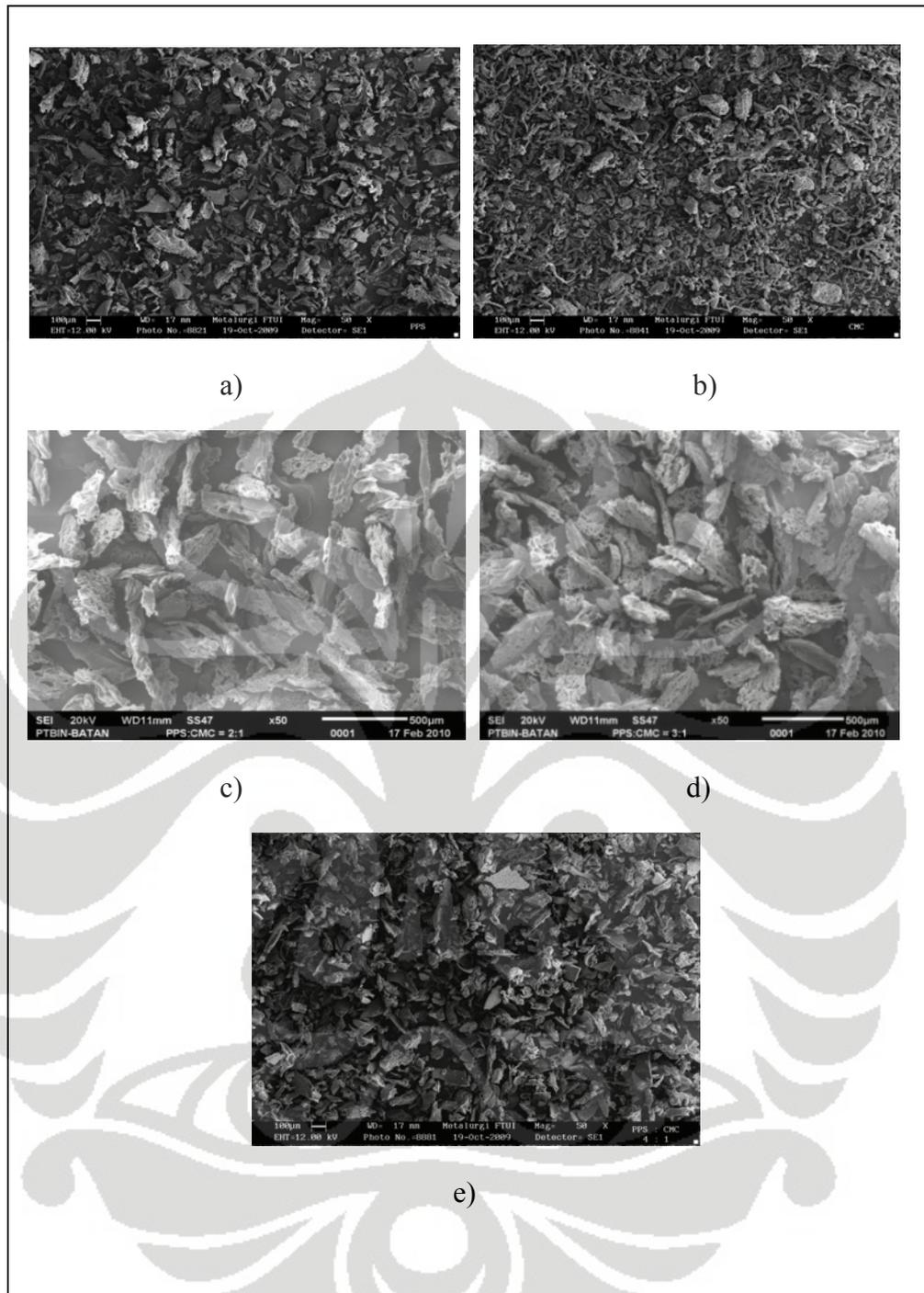
GAMBAR



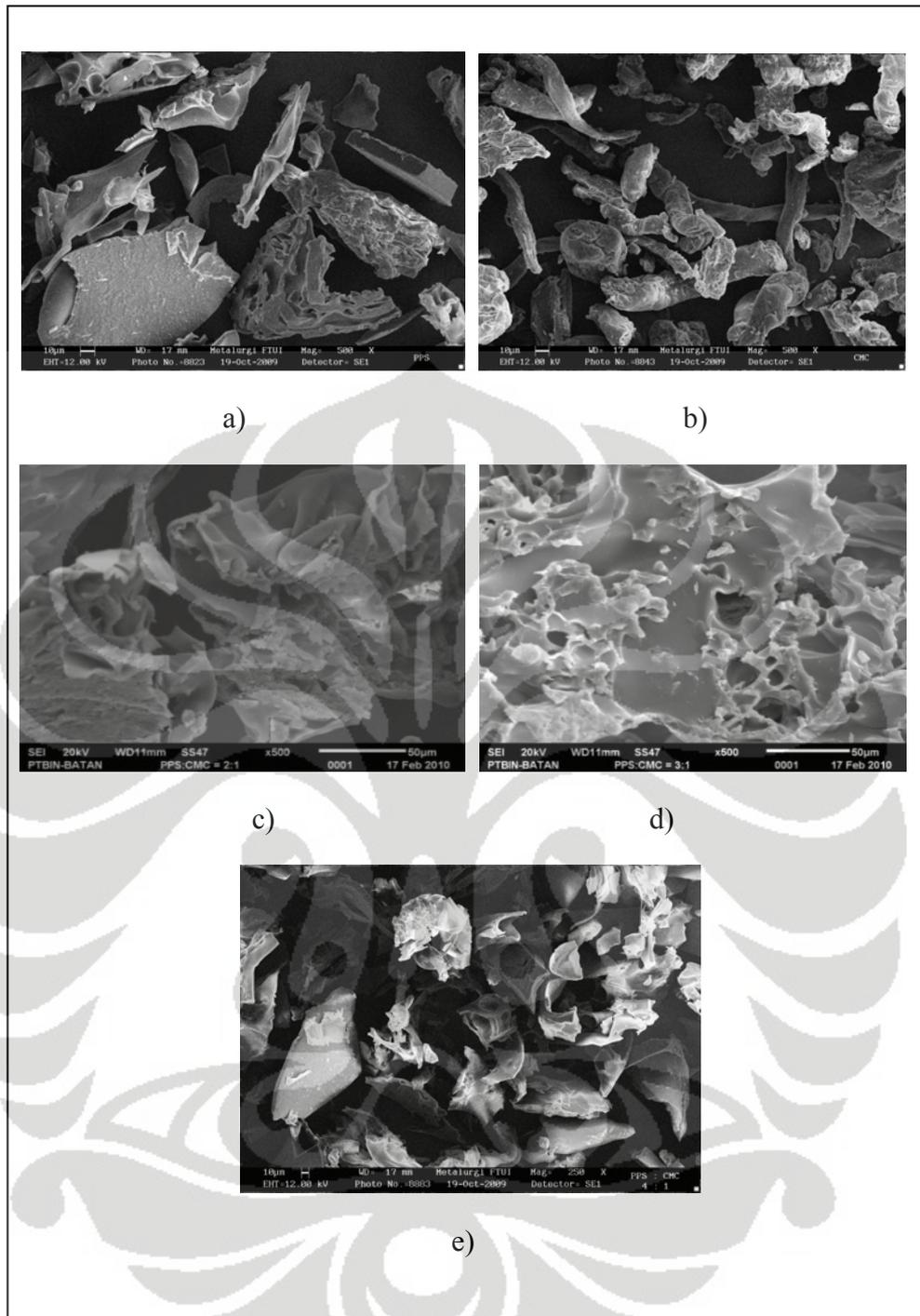
Gambar 4.1 Serbuk bahan yang digunakan a)pati, b)Na CMC, c)PPS, d) eksipien koproses 2:1, e) eksipien koproses 3:1, f) eksipien koproses 4:1



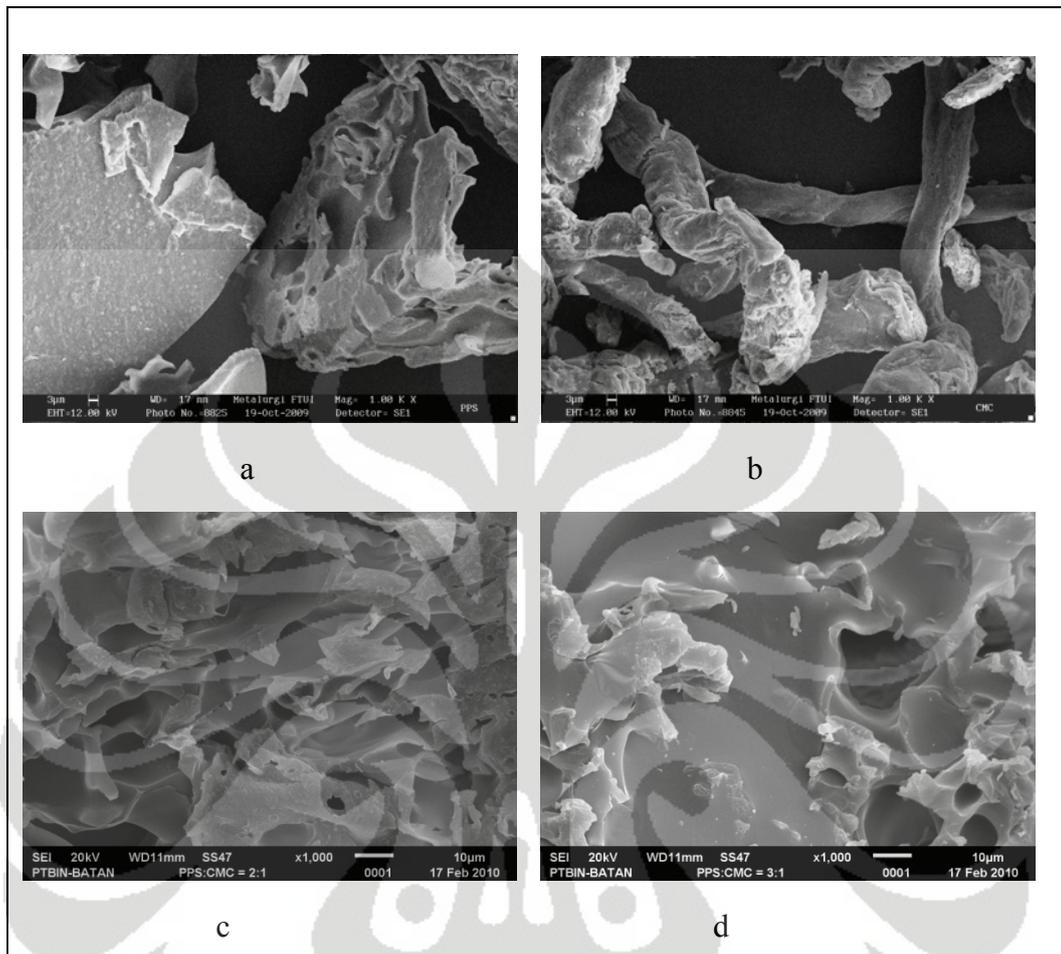
Gambar 4.2. Kurva sifat alir pada konsentrasi 5% : a) PPS, b) Na-CMC, c) eksipien koproses 2:1, d) eksipien koproses 3:1 dan e) eksipien koproses 4:1



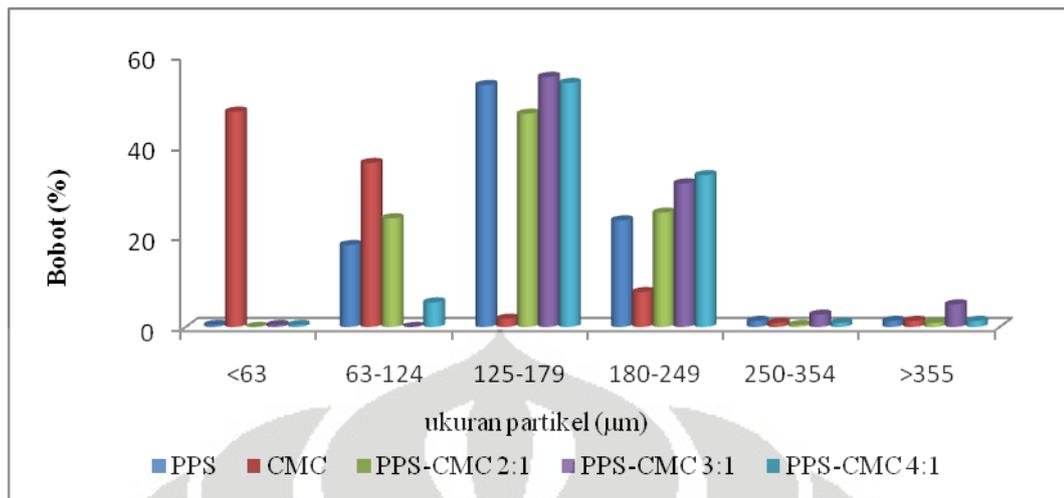
Gambar 4.3. Mikrofotograf dengan perbesaran 50x ; a) PPS b) NaCMC, c) koproses 2:1, d) koproses 3:1 e) koproses 4:1



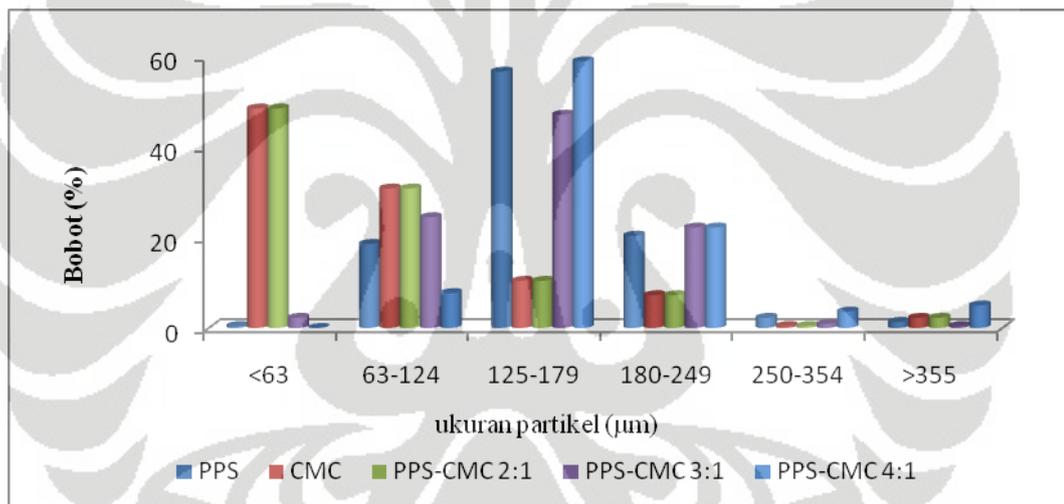
Gambar 4.4. Mikrofotograf dengan perbesaran 500 x ; a) PPS, b) NaCMC, c) koproses 2:1, d) koproses 3:1, e) koproses 4:1



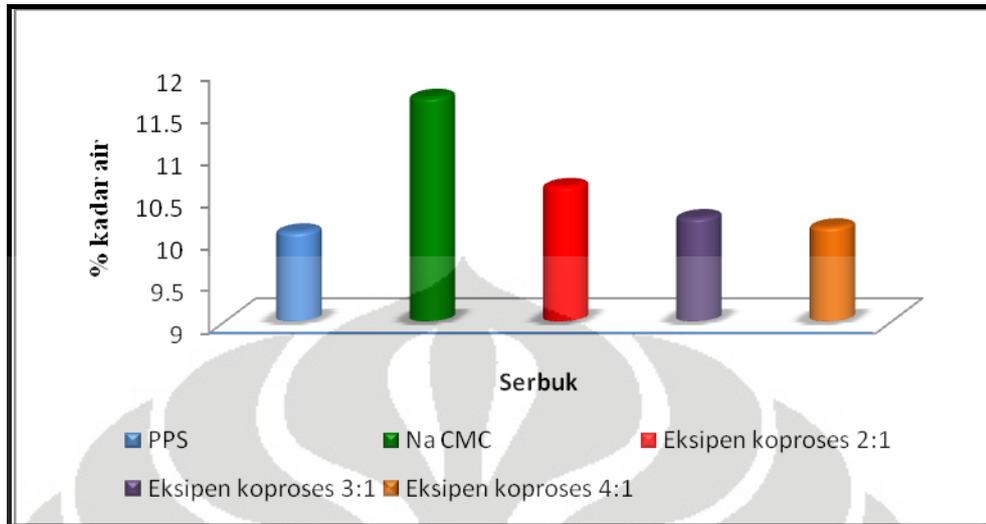
Gambar 4.5. Mikrofotograf dengan perbesaran 1000x ; a) PPS b) NaCMC, c) koproses 2:1, d) koproses 3:1



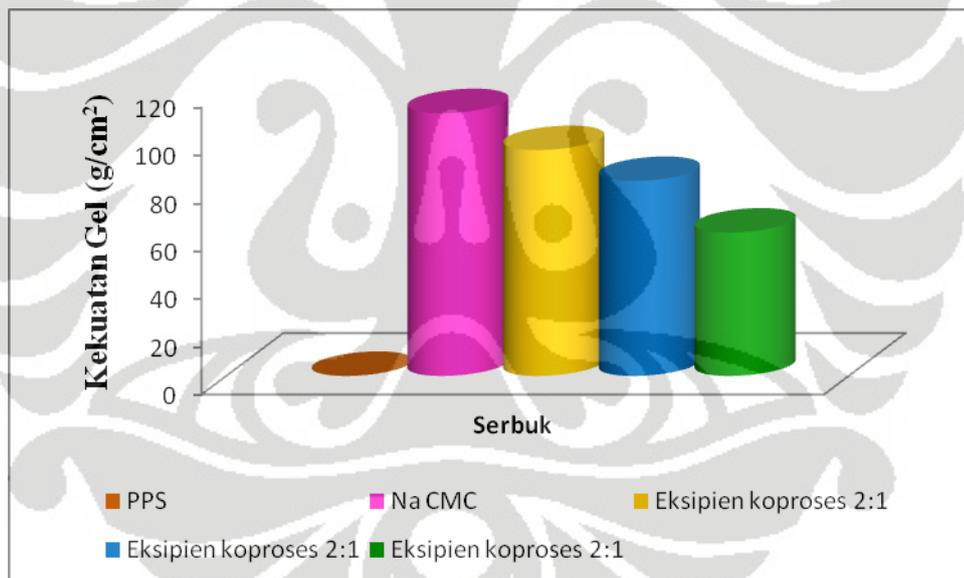
Gambar 4.6. Distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 10 menit



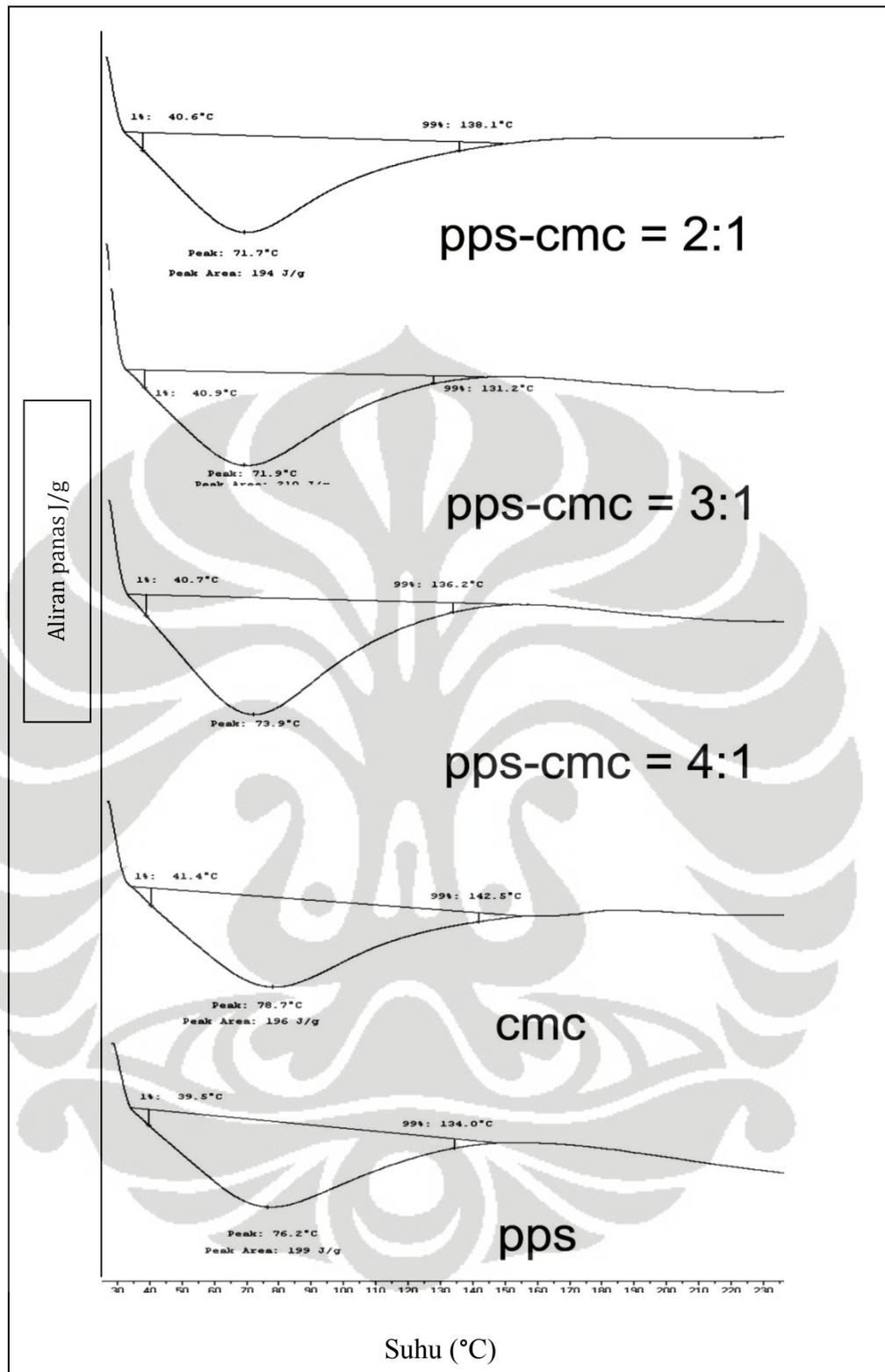
Gambar 4.7. Distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 20 menit



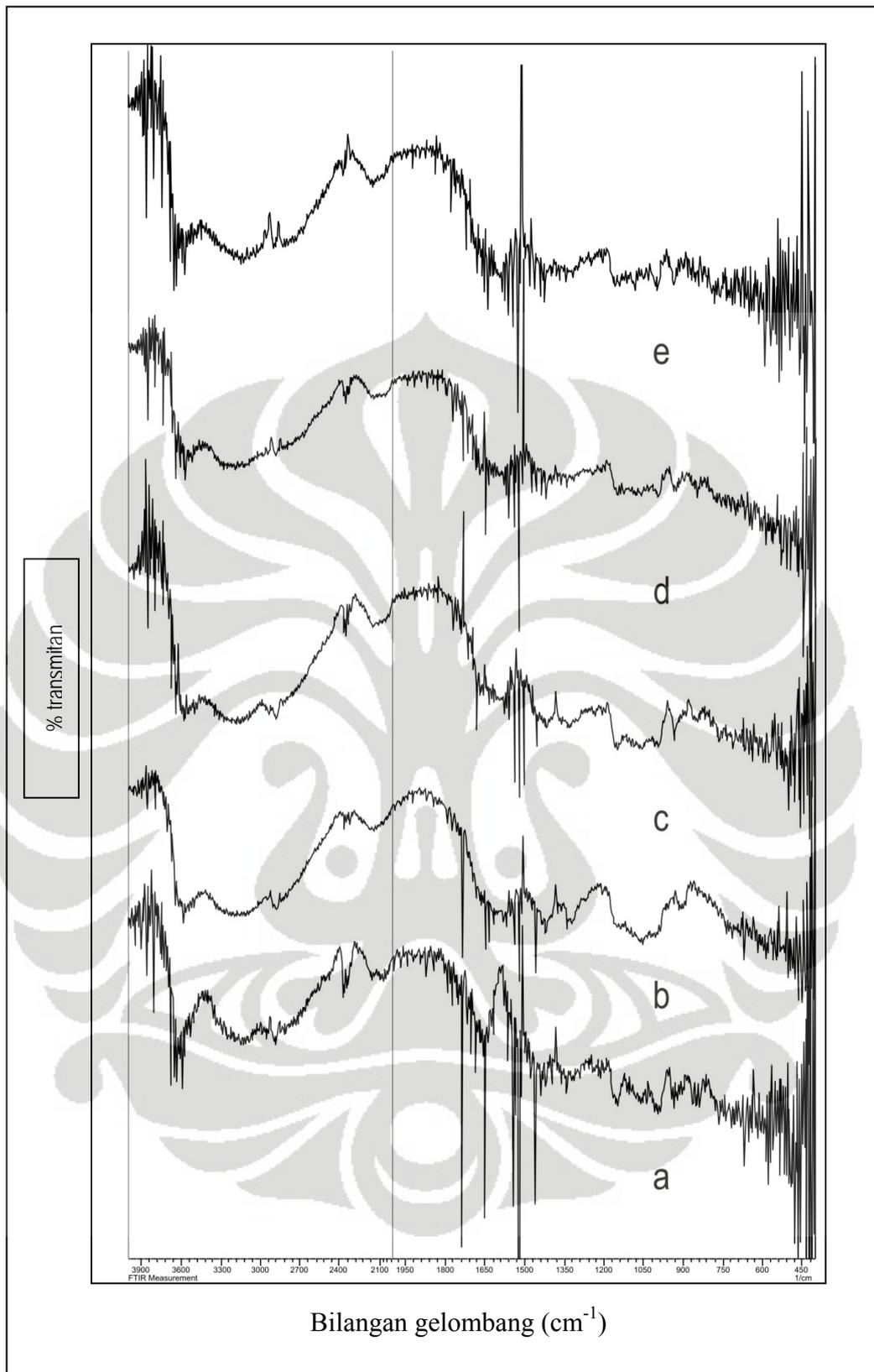
Gambar 4.8. Persentase kadar air serbuk PPS, Na CMC, eksipien koproses 2:1, eksipien koproses 3:1, eksipien koproses 4:1



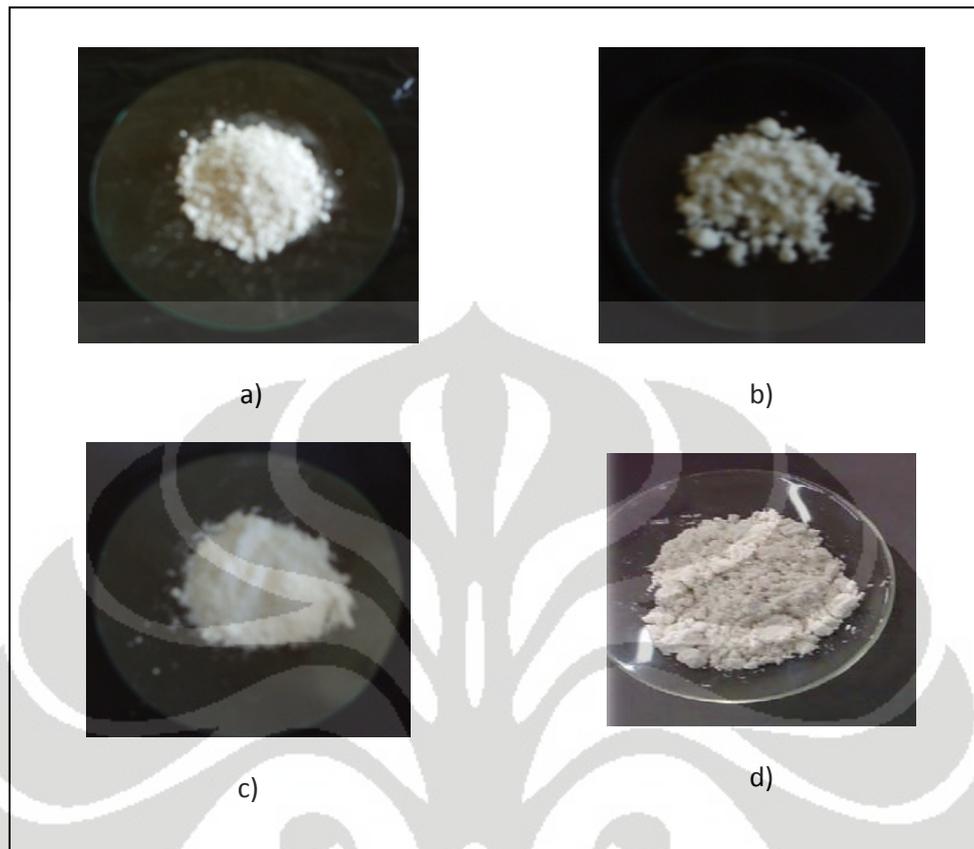
Gambar 4.9. Kekuatan gel serbuk PPS, Na CMC, eksipien koproses 2:1, eksipien koproses 3:1, eksipien koproses 4:1 pada konsentrasi 10%



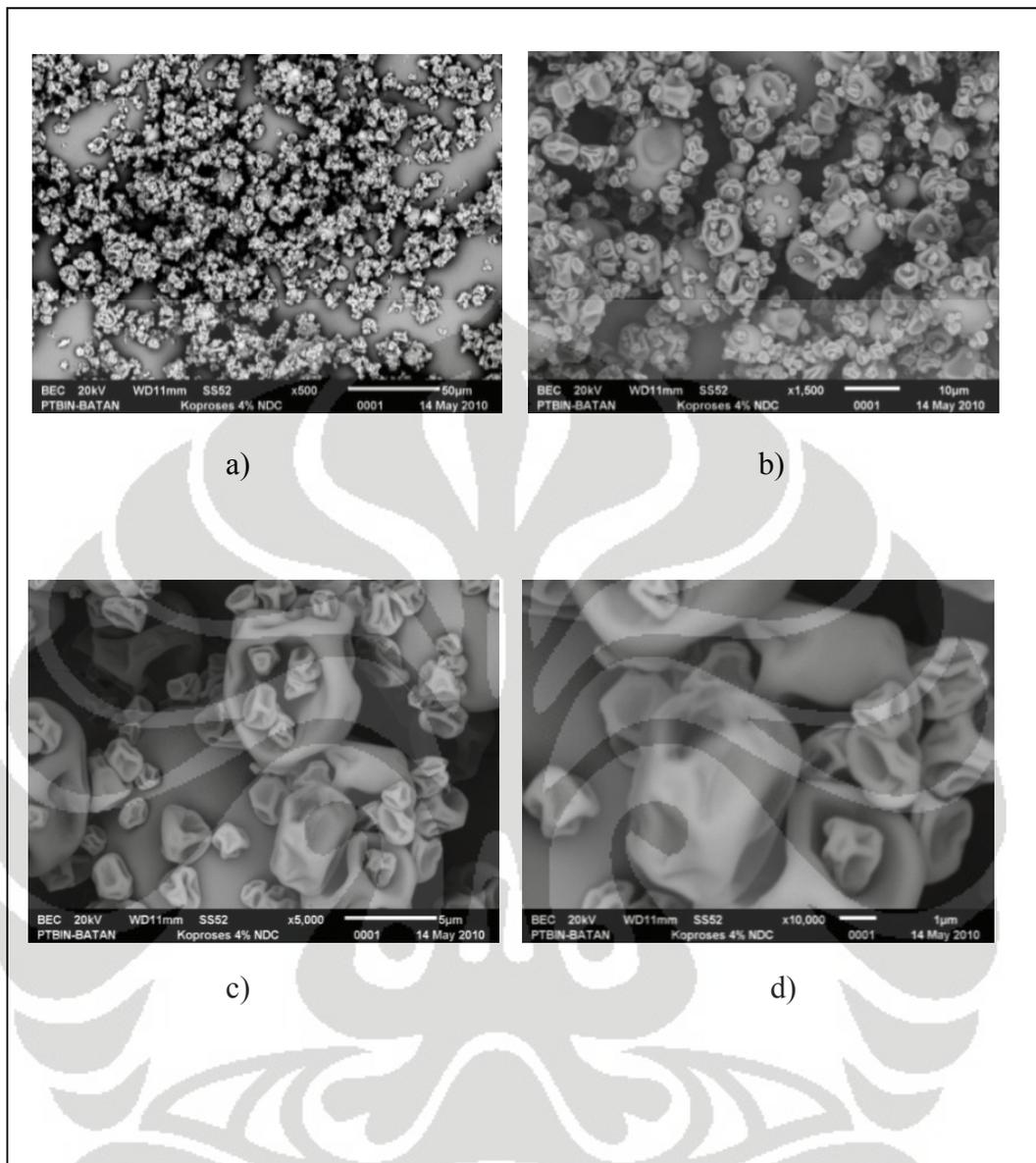
Gambar 4.10. Hasil uji DSC PPS, Na CMC, eksipien koproses 4:1, eksipien koproses 3:1 dan eksipien koproses 2:1



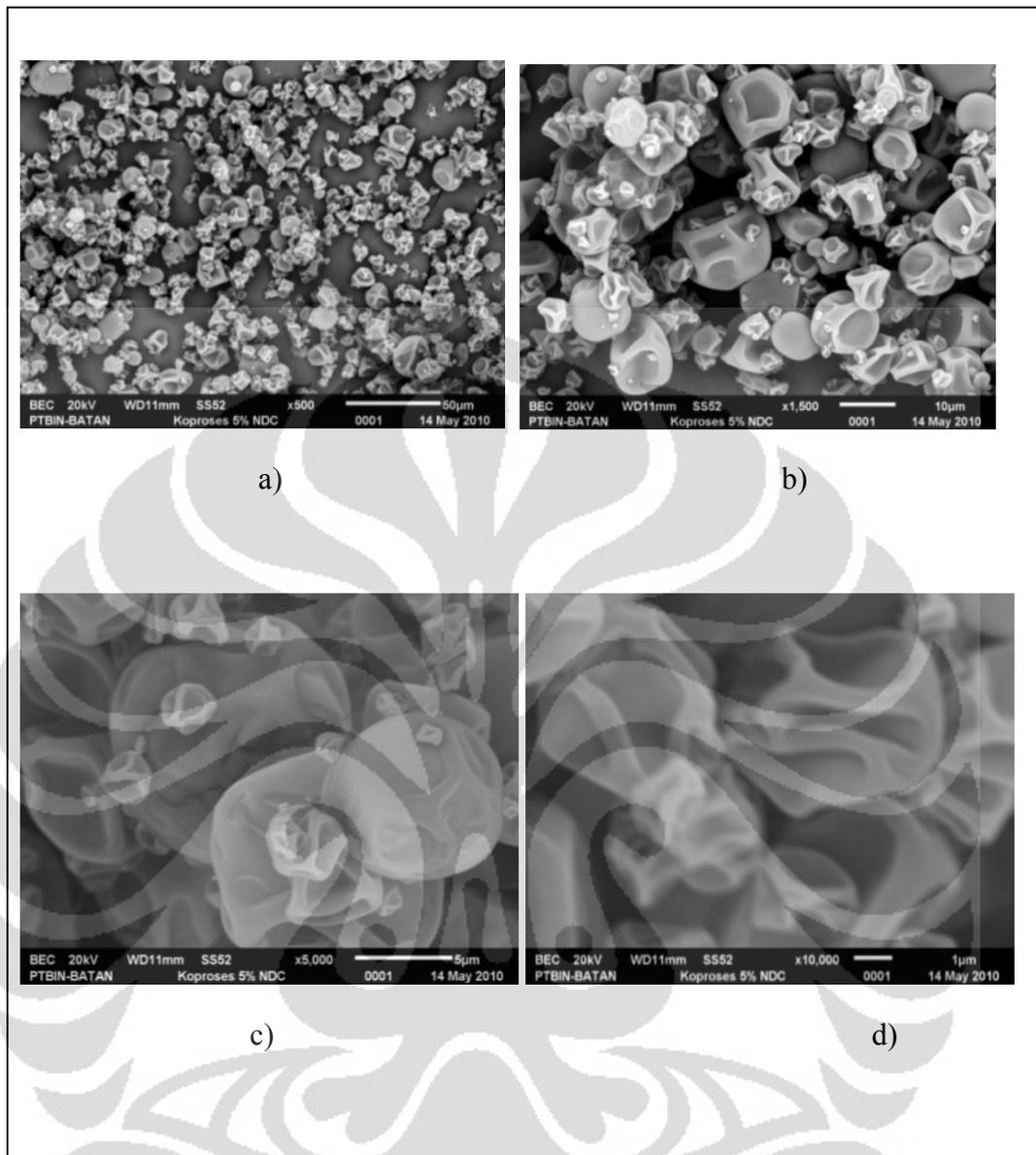
Gambar 4.11. Spektrum infra merah: a) PPS, b) Na-CMC, c) eksipien koproses 4:1, d) eksipien koproses 3:1 dan e) eksipien koproses 2:1



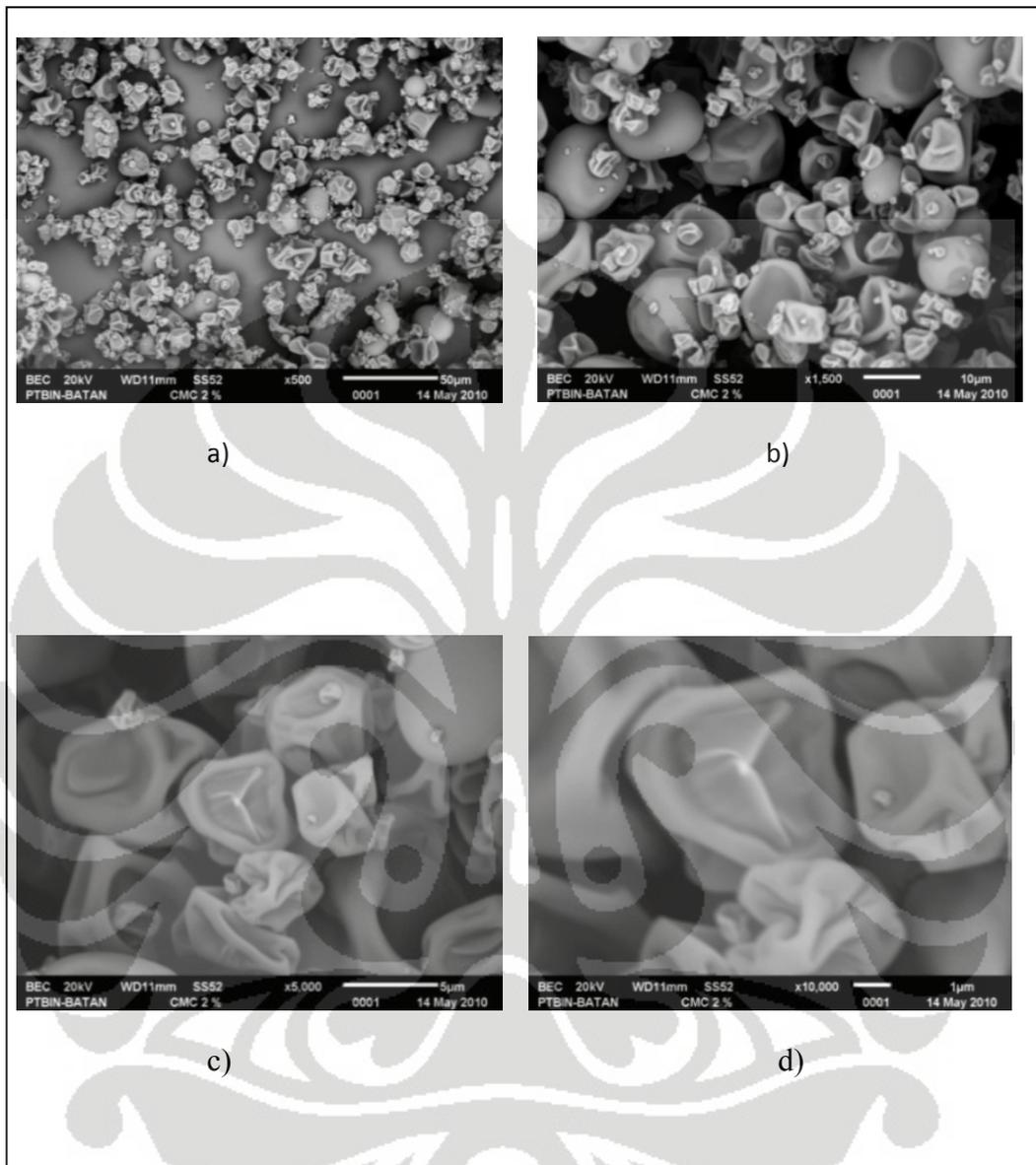
Gambar 4.12. Formula Mikrosfer a) formula I, b) formula II, c) formula III, d) formula IV



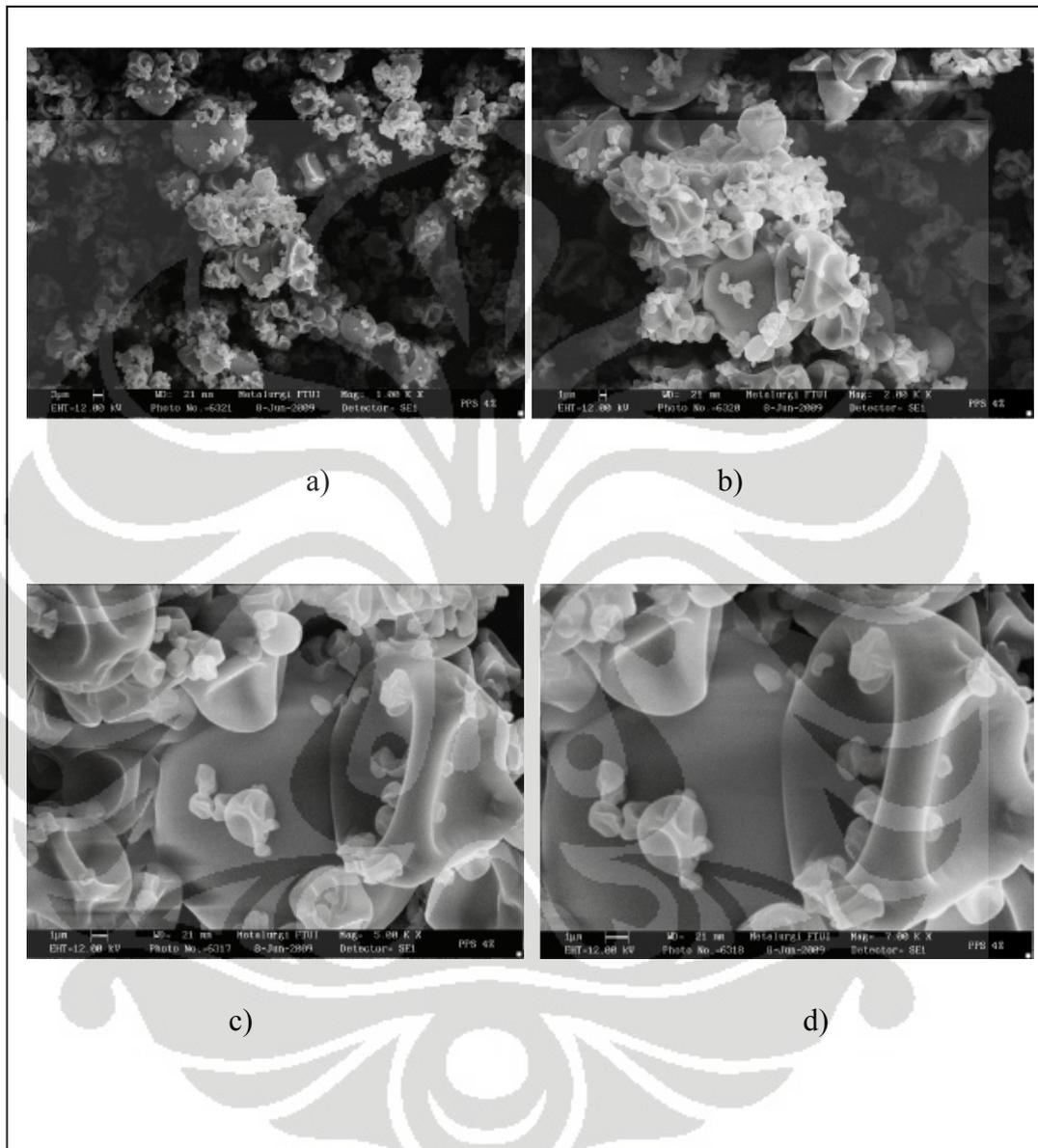
Gambar 4.13. Mikrofotograf mikrosfer formula I dengan perbesaran; a) 500 x, b) 1500 x, c) 5000 x dan d) 10000 x.



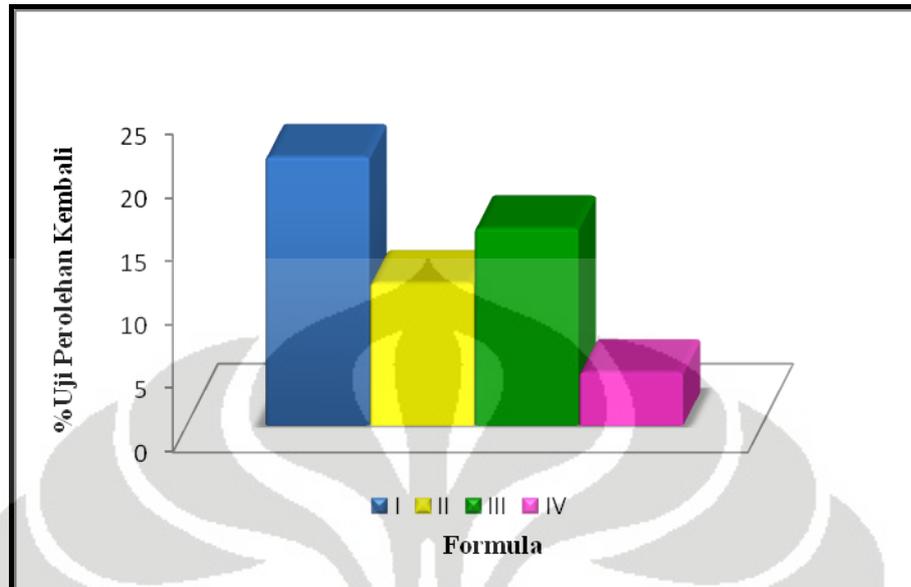
Gambar 4.14. Mikrofotograf mikrosfer formula II dengan perbesaran; a) 500 x, b) 1500 x, c) 5000 x dan d) 10000 x.



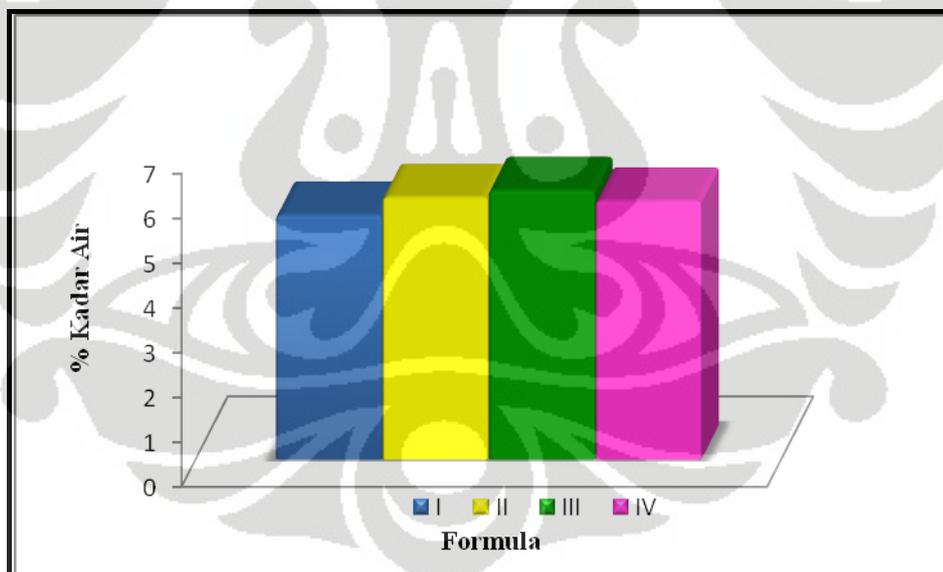
Gambar 4.15. Mikrofotograf mikrosfer formula III dengan perbesaran; a) 500x, b) 1500 x, c) 5000 x dan d) 10000 x.



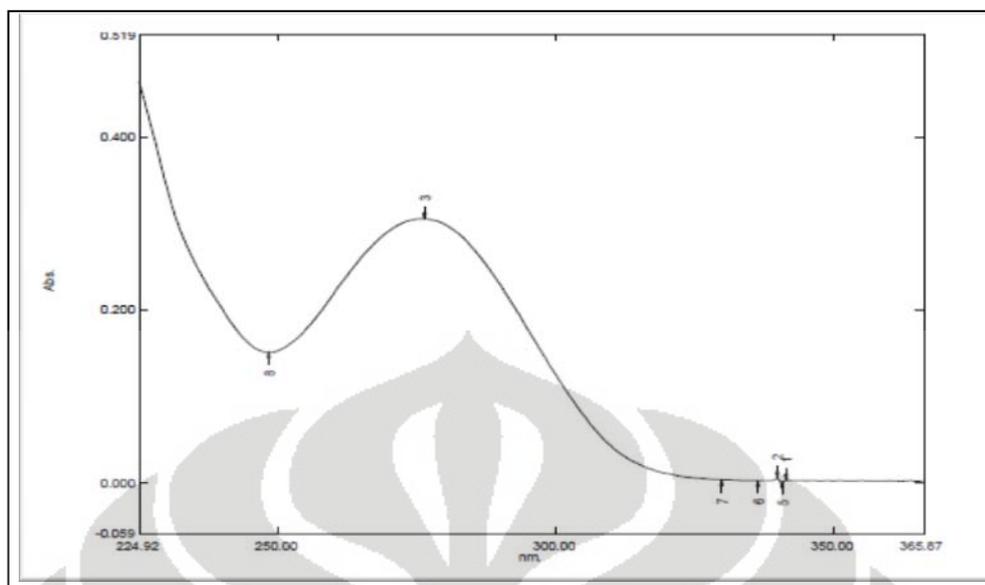
Gambar 4.16. Mikrofotograf mikrosfer formula IV dengan perbesaran; a) 1000x, b) 2000 x, c) 5000 x dan d) 7000 x



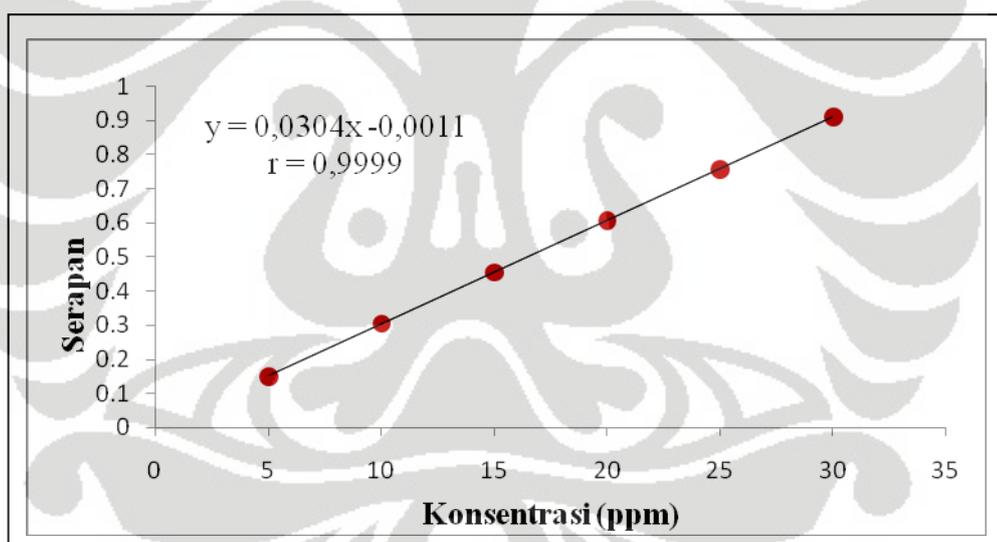
Gambar 4.17. Persentase perolehan kembali mikrosfer Na diklofenak dari masing-masing formula



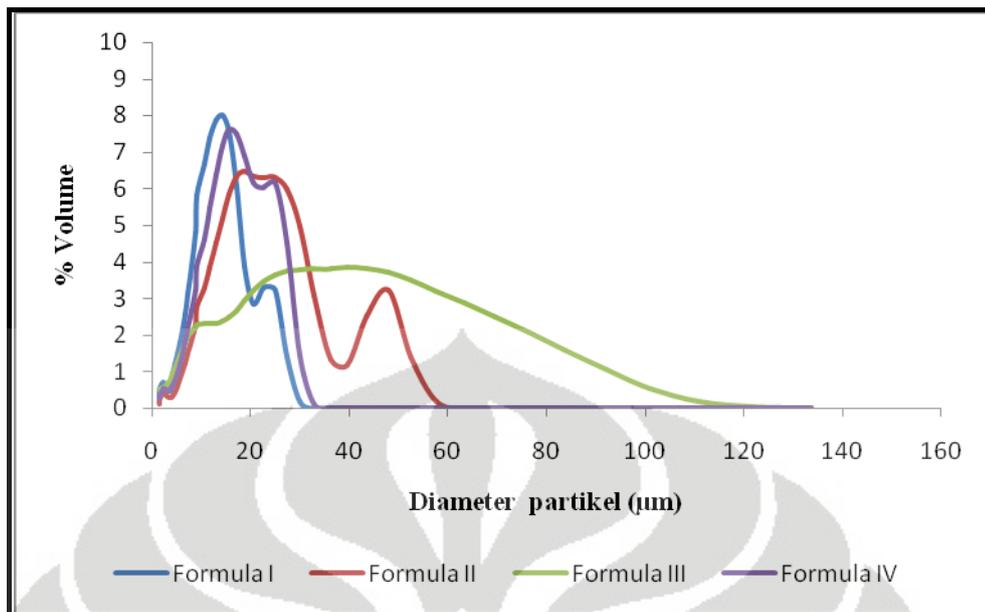
Gambar 4.18. Persentase kadar air mikrosfer Na diklofenak dari masing-masing formula



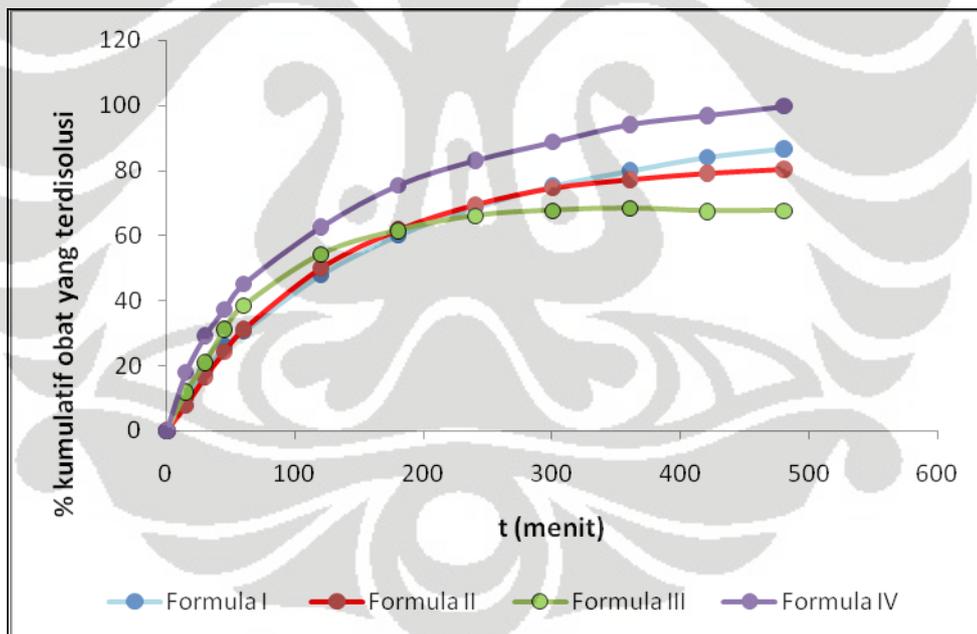
Gambar 4.19. Kurva serapan Na diklofenak dengan konsentrasi 10 ppm pada medium dapar fosfat pH 7,2



Gambar 4.20. Kurva kalibrasi Na diklofenak pada λ maksimum 276,2 nm pada medium dapar fosfat pH 7,2



Gambar 4.21. Distribusi ukuran partikel mikrosfer dari masing-masing formula



Gambar 4.22. Profil pelepasan Na diklofenak dari mikrosfer dalam medium dapar fosfat pada pH 7,2



Tabel 4.1. Data viskositas konsentrasi 5% dari: PPS, Na CMC, koproses 2:1, koproses 3:1 dan koproses 4:1

Formula	Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas' ($\eta = dr \times f$)
PPS 5%	2	2	11,75	400	4700
		5	16,25	160	2600
		10	21,5	80	1720
		20	29,5	40	1180
		20	29,5	40	1180
		10	22	80	1760
		5	16,5	160	2640
		2	11,75	400	4700
Na CMC 5%	7	2	22	40000	880000
		5	29	16000	464000
		10	36	8000	288000
		20	44	4000	176000
		20	43,5	4000	174000
		10	34,25	8000	274000
		5	27	16000	432000
		2	19,75	40000	790000
Koproses 2:1 5%	3	2	34	1000	34000
		5	47	400	18800
		10	61	200	12200
		20	79	100	7900
		20	79,5	100	7950
		10	60	200	12000
		5	46,5	400	18600
		2	34,5	1000	34500
Koproses 3:1 5%	3	2	26	1000	26000
		5	35,5	400	14200
		10	34	200	6800
		20	64	100	6400
		20	64,5	100	6450
		10	34	200	6800
		5	35	400	14000
		2	26,5	1000	26500
Koproses 4:1 5%	3	2	23	1000	23000
		5	34	400	13600
		10	44	200	8800
		20	60	100	6000
		20	60	100	6000
		10	44,5	200	8900
		5	33	400	13200
		2	23	1000	23000

Tabel 4.2. Data persentase kadar air PPS, Na CMC, eksipien koproses 2:1, eksipien koproses 3:1 dan eksipien koproses 4:1

Serbuk	% kadar air
PPS	10,16
Na CMC	11,66
Eksipien koproses 2:1	10,6
Eksipien koproses 3:1	10,23
Eksipien koproses 4:1	10,12

Tabel 4.3. Data kekuatan gel pada konsentrasi 10% PPS, Na CMC, eksipien koproses 2:1, eksipien koproses 3:1 dan eksipien koproses 4:1

Serbuk	Kekuatan gel (g/cm ²)
PPS	0
Na CMC	109,84
Eksipien koproses 2:1	94,43
Eksipien koproses 3:1	81,51
Eksipien koproses 4:1	59,94

Tabel 4.4. Viskositas masing-masing formula mikrosfer

For mula	Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times f$)
I	2	2	17	400	6800
		5	25	160	4000
		10	34.25	80	2740
		20	47.5	40	1900
		20	47.5	40	1900
		10	34.5	80	2760
		5	25.5	160	4080
		2	17	400	6800
II	3	2	34	1000	34000
		5	47	400	18800
		10	61	200	12200
		20	79	100	7900
		20	79.5	100	7950
		10	60	200	12000
		5	46.5	400	18600
		2	34.5	1000	34500
III	2	2	14.75	400	5900
		5	26.75	160	4280
		10	42	80	3360
		20	66.5	40	2660
		20	66.5	40	2660
		10	44	80	3520
		5	27.75	160	4440
		2	14.75	400	5900
IV	2	2	11.75	400	4700
		5	16.25	160	2600
		10	21.5	80	1720
		20	29.5	40	1180
		20	29.5	40	1180
		10	22	80	1760
		5	16.5	160	2640
		2	11.75	400	4700

Tabel 4.5. Persentase perolehan kembali mikrosfer

Formula	Wo (g)	Wt (g)	% UPK
I	42,5	8,8704	21,12
II	52,5	6,1932	11,91
III	22,5	3,4122	15,51
IV	52,5	3,58	4,76

Tabel 4.6. Persentase kadar air mikrosfer

Formula	Kadar air (%)
I	5,45
II	5,84
III	6
IV	5,19

Tabel 4.7. Data serapan Na diklofenak pada medium dapar fosfet pH 7,2

No	Konsentrasi (ppm)	Serapan
1	5	0,149
2	10	0,305
3	15	0,455
4	20	0,608
5	25	0,757
6	30	0,911

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linier

$$r = 0,999$$

$$a = - 0,00107$$

$$b = 0,03039$$

persamaan regresi linier :

$$y = - 0,00107 + 0,03039X$$

Tabel 4.8. Distribusi ukuran partikel mikrosfer

Formula	Rentang distribusi berdasarkan diameter volume partikel						
	Rata-rata (μm)	Median (μm)	< 1 (μm)	1-10 (μm)	10-20 (μm)	20-40 (μm)	< 100 (μm)
I	12,19	12,09	6,25	34,42	47,39	10,97	-
II	20,29	18,66	4,1	13,89	35,49	35,5	7,29
III	29,29	23,4	3,18	25,09	15,1	29,01	24,26
IV	14,95	14,95	5,390	25,9	45,63	24,39	-

Tabel 4.9. Persentase daya mengembang pada medium dapur pH 7,2

Formula	% Daya Mengembang	
	2 jam	8 jam
I	378,17 \pm 38,39	506,36 \pm 34,21
II	699,35 \pm 68,48	1170,42 \pm 29,67
III	1191,11 \pm 38,02	1536,32 \pm 32,71
IV	349,75 \pm 1,69	475,90 \pm 5,729

Tabel 4.10. Efisiensi penyerapan tiap-tiap formula mikrosfer

Formula	Jumlah Mikrosfer yang ditimbang (mg)	Jumlah zat aktif yang terjerap dalam mikrosfer (mg)	Fraaksi teoritis	Jumlah zat aktif teoritis	Efisiensi penyerapan %	Rata-rata \pm SD (%)
I	34,00	2,314	0,0588	0,068	115,6	115,2 \pm 2,03
	33,90	2,241	0,0588	0,066	112,2	
	34,1	2,364	0,0588	0,069	117,9	
II	42,0	2,413	0,0467	0,0575	123,13	120,54 \pm 4,00
	42,1	2,254	0,0467	0,0535	114,46	
	42,1	2,439	0,0467	0,0579	123,98	
III	18,0	2,683	0,125	0,1491	119,28	118 \pm 1,72
	18,0	2,683	0,125	0,1491	119,28	
	18,2	2,627	0,125	0,1443	115,44	
IV	42,1	2,10	0,0476	0,02	104,79	106 \pm 1,37
	42,2	2,16	0,0476	0,0201	107,53	
	42	2,12	0,0476	0,02	105,01	

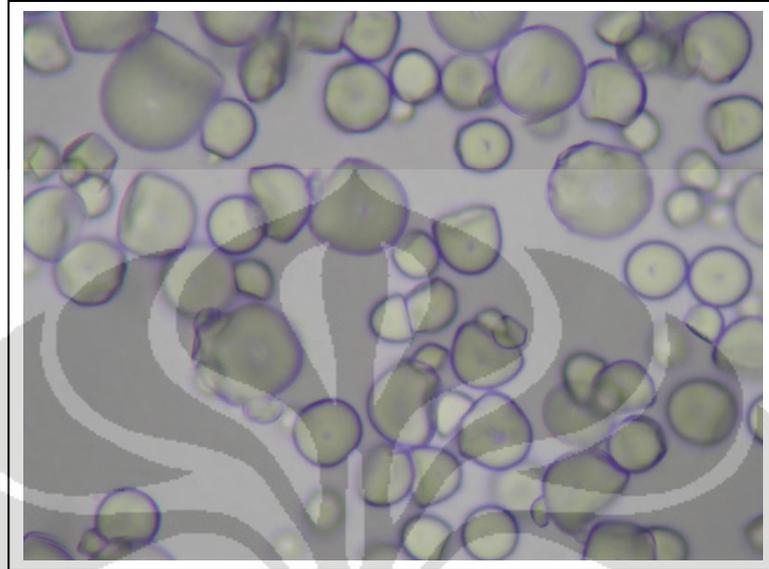
Tabel 4.11. Pelepasan Na diklofenak secara *in vitro* dari mikrosfer pada medium dapar fosfat pH 7,2

Waktu t(menit)	Hasil Pelepasan Na diklofenak dari Mikrosfer			
	F I	F II	F III	F IV
0	0	0	0	0
15	10,07 ± 0,02	7,84 ± 0,06	11,89 ± 0,8536	18,47 ± 2,09
30	17,96 ± 0,04	16,59 ± 0,08	21,06 ± 0,0386	29,70 ± 4,99
45	25,96 ± 0,19	24,28 ± 0,31	28,73 ± 0,0939	37,88 ± 7,62
60	30,47 ± 0,26	31,15 ± 0,41	35,04 ± 0,1192	45,60 ± 9,15
120	47,86 ± 0,37	49,92 ± 0,12	47,64 ± 0,1494	63,05 ± 10,23
180	59,95 ± 0,48	61,65 ± 0,70	60,03 ± 0,9101	75,82 ± 9,82
240	68,64 ± 0,64	69,37 ± 0,80	65,12 ± 0,9194	83,45 ± 8,96
300	75,15 ± 0,78	75,49 ± 0,88	67,69 ± 0,9087	89,03 ± 6,98
360	79,81 ± 0,88	77,09 ± 0,88	67,68 ± 0,8392	94,51 ± 5,04
420	84,02 ± 0,96	79,03 ± 0,88	67,00 ± 0,7796	97,29 ± 3,46
480	86,67 ± 0,96	80,27 ± 0,85	67,26 ± 0,7520	100,06 ± 2,30

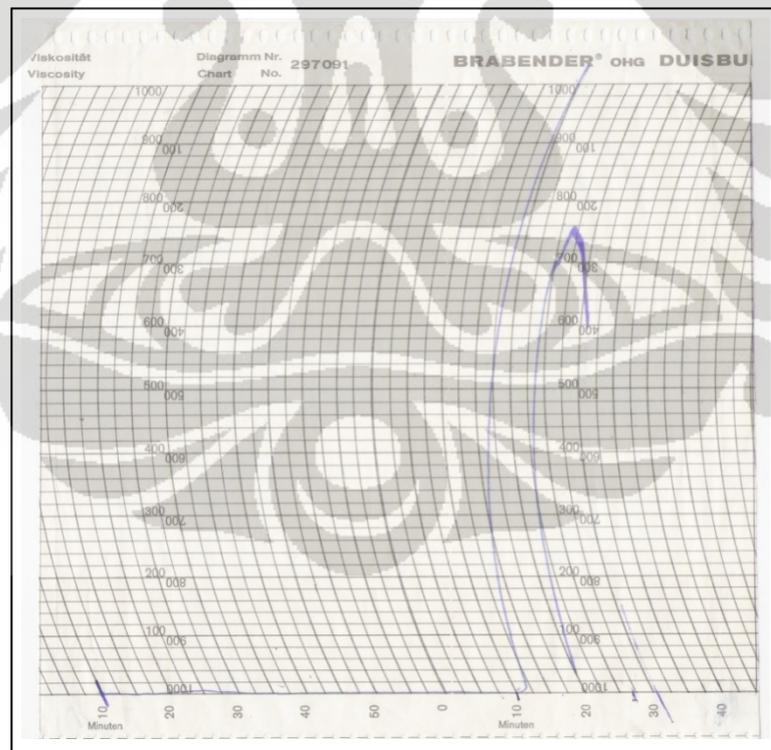


LAMPIRAN

Lampiran 1. Gambar mikroskopik pati singkong pada perbesaran 40x dan grafik hasil uji brabender *viscoamilograph* pati singkong



Gambar mikroskopik pati singkong pada perbesaran 40x



Grafik hasil uji brabender *viscoamilograph* pati ginkong

Lampiran 2. Perhitungan pelepasan Na diklofenak dari mikrosfer

Jumlah pelepasan Na diklofenak dari mikrosfer (mg) :

$$\begin{aligned}
 \text{a. menit ke- 15} &= \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} \\
 \text{b. menit ke- 30} &= \frac{(Y_{30} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000} \\
 \text{c. menit ke- 45} &= \frac{(Y_{45} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{30} - a) \times fp \times S}{b \times 1000} + \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000} \\
 \text{d. menit ke- 480} &= \frac{(Y_{480} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \dots + \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}
 \end{aligned}$$

Keterangan :

- Y = serapan Na diklofenak
- Yz = serapan Na diklofenak pada jam ke-
- fp = faktor pengenceran
- M = volume medium yang digunakan
- S = volume pengambilan sampel
- a = koefisien intersep
- b = slope

Lampiran 3. Data serapan pelepasan Na diklofenak secara *in vitro* pada masing masing formula Mikrosfer

Formula I

WAKTU (menit)	SERAPAN		
	SA	SB	SC
15	0,128	0,102	0,115
30	0,215	0,182	0,198
45	0,274	0,281	0,277
60	0,328	0,293	0,311
90	0,414	0,389	0,402
120	0,477	0,45	0,464
180	0,578	0,566	0,572
240	0,633	0,635	0,634
300	0,667	0,666	0,667
360	0,675	0,677	0,676
420	0,680	0,679	0,679
480	0,672	0,674	0,656

Formula II

WAKTU (menit)	SERAPAN		
	SA	SB	SC
0	0	0	0
15	0,063	0,049	0,054
30	0,126	0,108	0,114
45	0,179	0,159	0,162
60	0,223	0,204	0,201
120	0,351	0,333	0,324
180	0,419	0,406	0,402
240	0,455	0,447	0,436
300	0,476	0,464	0,455
360	0,471	0,467	0,457
420	0,466	0,461	0,454
480	0,457	0,452	0,446

Formula III

WAKTU (menit)	SERAPAN		
	SA	SB	SC
15	0,114	0,111	0,114
30	0,199	0,191	0,199
45	0,275	0,255	0,256
60	0,328	0,303	0,305
90	0,401	0,377	0,362
120	0,44	0,411	0,41
180	0,489	0,466	0,465
240	0,502	0,486	0,492
300	0,493	0,484	0,491
360	0,474	0,48	0,48
420	0,447	0,457	0,46
480	0,442	0,444	0,445

Formula IV

WAKTU (menit)	SERAPAN		
	SA	SB	SC
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	0,340
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

Lampiran 4. Data uji daya mengembang masing-masing formula mikrosfer

Formula I

	No	Wo (g)	Wb (g)	Wt (g)	%daya mengembang
2 Jam	1	0,160	6,9358	7,6354	437,25
	2	0,161	6,9044	7,4599	345,05
	3	0,159	6,8852	7,4452	352,20
8 Jam	1	0,158	6,8325	7,6380	508,10
	2	0,161	6,8934	7,6268	455,56
	3	0,160	6,8997	7,7900	556,45

Formula II

	No	Wo (g)	Wb (g)	Wt (g)	%daya mengembang
2 Jam	1	0,161	6,8154	8,0592	712,07
	2	0,160	7,0172	7,9742	596,63
	3	0,161	6,8379	8,0078	729,36
8 Jam	1	0,158	6,9269	8,8537	1214,88
	2	0,161	6,8606	8,7175	1160,05
	3	0,160	6,9663	8,8476	1136,34

Formula III

	No	Wo (g)	Wb (g)	Wt (g)	%daya mengembang
2 Jam	1	0,160	6,9082	8,7739	1166,06
	2	0,159	6,8878	8,8803	1253,14
	3	0,162	6,9132	8,7991	1164,13
8 Jam	1	0,160	6,9460	9,3497	1502,31
	2	0,161	6,9072	9,4081	1553,34
	3	0,162	6,9006	9,5790	1653,32

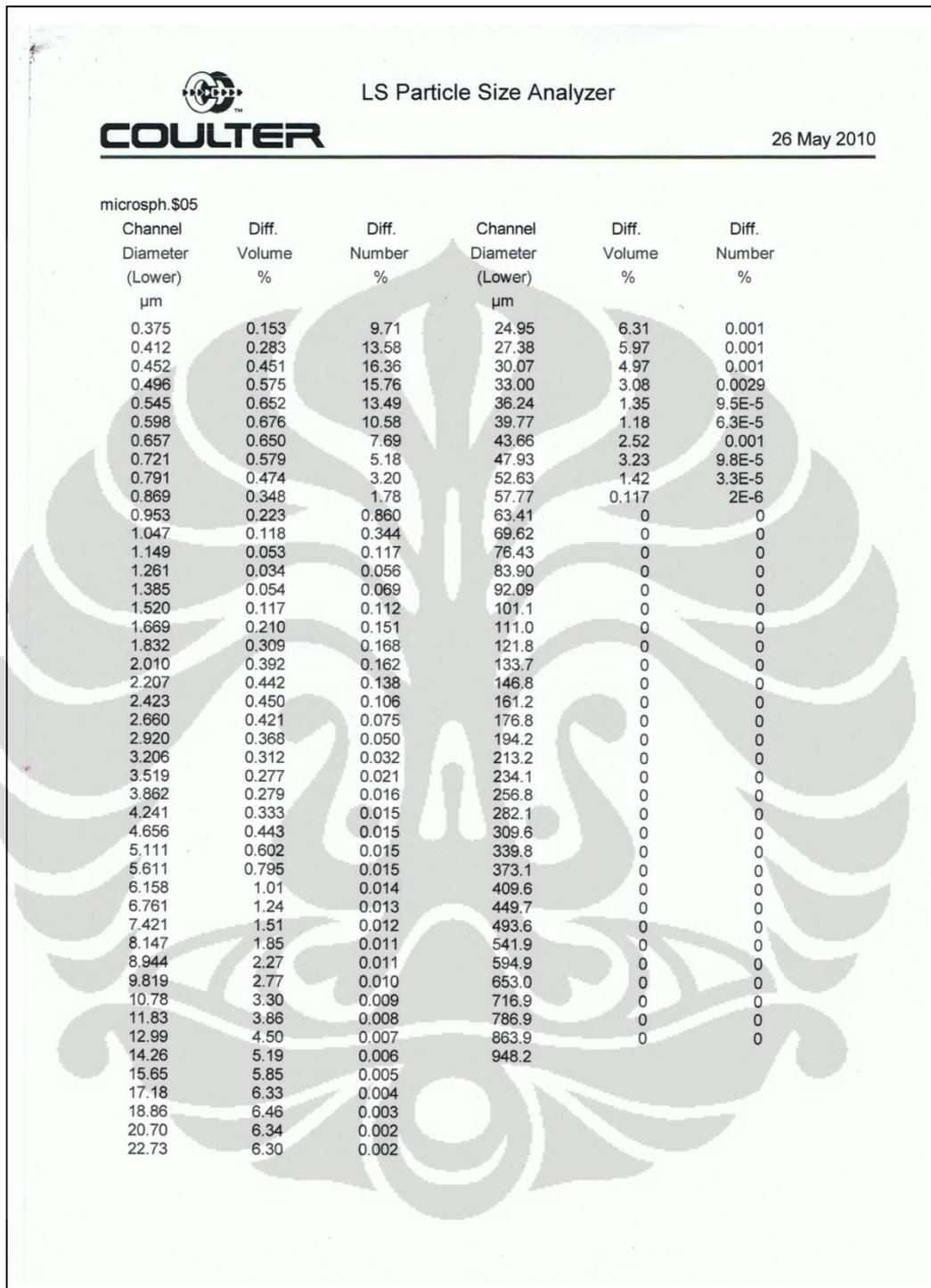
Lampiran 5. Distribusi ukuran partikel formula I

 LS Particle Size Analyzer

26 May 2010

microsph.\$04					
Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Number %	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Number %
0.375	0.197	9.69	24.95	3.22	0.001
0.412	0.364	13.53	27.38	1.41	0.0018
0.452	0.578	16.22	30.07	0.178	1.7E-5
0.496	0.733	15.55	33.00	0.003	2E-7
0.545	0.825	13.23	36.24	0	0
0.598	0.851	10.32	39.77	0	0
0.657	0.814	7.46	43.66	0	0
0.721	0.723	5.01	47.93	0	0
0.791	0.594	3.11	52.63	0	0
0.869	0.450	1.78	57.77	0	0
0.953	0.317	0.948	63.41	0	0
1.047	0.220	0.499	69.62	0	0
1.149	0.177	0.303	76.43	0	0
1.261	0.190	0.245	83.90	0	0
1.385	0.256	0.250	92.09	0	0
1.520	0.365	0.270	101.1	0	0
1.669	0.491	0.274	111.0	0	0
1.832	0.604	0.255	121.8	0	0
2.010	0.679	0.217	133.7	0	0
2.207	0.704	0.170	146.8	0	0
2.423	0.681	0.124	161.2	0	0
2.660	0.632	0.087	176.8	0	0
2.920	0.587	0.061	194.2	0	0
3.206	0.574	0.045	213.2	0	0
3.519	0.618	0.037	234.1	0	0
3.862	0.732	0.033	256.8	0	0
4.241	0.921	0.031	282.1	0	0
4.656	1.18	0.030	309.6	0	0
5.111	1.47	0.029	339.8	0	0
5.611	1.79	0.026	373.1	0	0
6.158	2.15	0.024	409.6	0	0
6.761	2.57	0.022	449.7	0	0
7.421	3.13	0.020	493.6	0	0
8.147	3.88	0.019	541.9	0	0
8.944	4.81	0.017	594.9	0	0
9.819	5.80	0.016	653.0	0	0
10.78	6.68	0.014	716.9	0	0
11.83	7.38	0.012	786.9	0	0
12.99	7.86	0.009	863.9	0	0
14.26	8.00	0.007	948.2	0	0
15.65	7.56	0.005			
17.18	6.04	0.003			
18.86	3.87	0.001			
20.70	2.85	0.001			
22.73	3.31	0.001			

Lampiran 6. Distribusi ukuran partikel formula II



Lampiran 7. Distribusi ukuran partikel formula III

 LS Particle Size Analyzer

26 May 2010

microsph.\$06

Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Number %	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Number %
0.375	0.062	7.46	24.95	3.63	0.001
0.412	0.110	9.94	27.38	3.73	0.001
0.452	0.160	10.96	30.07	3.78	0.001
0.496	0.225	11.70	33.00	3.80	0.001
0.545	0.279	10.94	36.24	3.83	0.001
0.598	0.323	9.58	39.77	3.84	0.0039
0.657	0.361	8.09	43.66	3.81	0.0029
0.721	0.396	6.70	47.93	3.70	0.0021
0.791	0.424	5.43	52.63	3.49	0.0015
0.869	0.445	4.30	57.77	3.20	0.0011
0.953	0.458	3.35	63.41	2.86	7.1E-5
1.047	0.468	2.59	69.62	2.49	4.7E-5
1.149	0.478	2.00	76.43	2.07	2.9E-5
1.261	0.485	1.53	83.90	1.59	1.7E-5
1.385	0.492	1.17	92.09	1.05	8.5E-6
1.520	0.497	0.898	101.1	0.524	3.2E-6
1.669	0.505	0.689	111.0	0.167	7.7E-7
1.832	0.514	0.530	121.8	0.027	9.3E-8
2.010	0.524	0.409	133.7	0.001	3.6E-9
2.207	0.537	0.317	146.8	0	0
2.423	0.553	0.247	161.2	0	0
2.660	0.576	0.194	176.8	0	0
2.920	0.610	0.155	194.2	0	0
3.206	0.660	0.127	213.2	0	0
3.519	0.731	0.106	234.1	0	0
3.862	0.824	0.091	256.8	0	0
4.241	0.942	0.078	282.1	0	0
4.656	1.08	0.068	309.6	0	0
5.111	1.25	0.059	339.8	0	0
5.611	1.43	0.051	373.1	0	0
6.158	1.61	0.044	409.6	0	0
6.761	1.79	0.037	449.7	0	0
7.421	1.96	0.030	493.6	0	0
8.147	2.10	0.025	541.9	0	0
8.944	2.20	0.020	594.9	0	0
9.819	2.27	0.015	653.0	0	0
10.78	2.31	0.012	716.9	0	0
11.83	2.32	0.009	786.9	0	0
12.99	2.33	0.007	863.9	0	0
14.26	2.37	0.005	948.2	0	0
15.65	2.48	0.004			
17.18	2.68	0.003			
18.86	2.93	0.003			
20.70	3.21	0.002			
22.73	3.46	0.002			

Lampiran 8. Distribusi ukuran partikel formula IV


 LS Particle Size Analyzer
COULTER
 PUSAT PENELITIAN KIMIA - LIPI

nadiclop.S07

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	10.48	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 9. Sertifikat analisa natrium diklofenak

kimia farma

Plant Jakarta
Rawagedan V No.1 Kawasan Industri Pulogadung
Telp. +62 21 4609354, 4605144 Fax. +62 21 4603143
e.mail : dpp@cfn.net.id
Jakarta Timur 13990

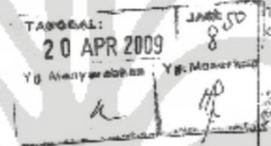
No.Pemeriksaan : 90318 /BB /09
Tgl.Permohonan : 07 April 2009
Tgl.Pemeriksaan : 12 April 2009
C.A : Ada

Am. ul. B 90379
15. 04. 09

HASIL PEMERIKSAAN BAHAN BAKU

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

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

Pemeriksaan	Hasil	Syarat	Metode
Pemeriksaan	1 - 5 = Serbuk kristal berwarna putih	Serbuk kristal berwarna putih atau hamoir putih, higros kapik	USP 30
Identifikasi	1 - 5 = Benar (1H-) 		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	MPF0008
Susut Pengerinan (110°C, 3 jam)	1s/d 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 : ~~DILULUSKAN/DITOLAK~~
Catatan : ~~Bagian Pergudangan~~

Tgl : 12 April 2009
Apoteker Penanggung Jawab FM : *Drs. Agung Kiaworo*
Jakarta, 12 April 2009
Asman Penjaminan Mutu : *Dra. Yia Mutianingsih*

Lampiran 10. Sertifikat analisa natrium karboksilmetilselulosa

2009 13:46 FROM CBC CO.LTD JAKARTA TO PT.DAICHI DKR P.01
 05-13:13:39 :CBC (K) 株式会社 JAKARTA OFFICE :0562220606 # 1/2
 ZUUYE PAISH JYUIM 株式会社 No. U229 1 (1/2)

DAI-ICHI KOGYO SEIYAKU CO.,LTD.
 ● 18th FL.Tennoz Central Tower 2-2-24 Higashi-shinagawa Shinagawa-ku.Tokyo 140-0002 Japan
 ● Tel: +81-3-5463-3878 ● Fax: +81-3-5403-5171

CBC/JKT
MW. Dew/
 Tokyo, 12-May-2009

To whom it may concern : Container 1
 NYKU 30B3815

Certificate of Analysis

Commodity: CELLOCEN F-SH

Order No.:	21E26536					
Lot No.:	558368	558369	558370	5543C9	5543D1	5543D2
Quantity (kg):	560	2,160	2,200	2,940	2,920	2,220
Moisture(%):	7.2	7.3	7.2	6.3	6.4	6.1
NaCl(%):	0.46	0.47	0.47	0.11	0.12	0.12
D.S.:	0.66	0.66	0.66	0.64	0.62	0.62
Viscosity(mPa.s): (1% aq. Soln.)	438	425	435	378	463	500
pH: (1% aq. Soln.)	6.8	6.8	6.8	6.7	6.8	6.7
Manufacturing Date:	MAR27,2009	MAR27,2009	MAR27,2009	MAR28,2009	MAR28,2009	MAR28,2009
Expiry Date:	MAR28,2010	MAR20,2010	MAR26,2010	MAR27,2010	MAR27,2010	MAR27,2010

We hereby certify that the analysis outcome of above
 meets the standard specification for export at our laboratory.

DAI-ICHI KOGYOSEIYAKU CO.,LTD.
Yasuko

Lampiran 11. Data serapan efisiensi penyerapan masing-masing formula

Formula	SERAPAN
I	0,702
	0,680
	0,718
II	0,732
	0,684
	0,740
III	0,815
	0,815
	0,798
IV	0,657
	0,677
	0,662

