



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**KARAKTERISASI MIKROSFER YANG MENGGUNAKAN  
EKSIPIEN KOPROSES PRAGELATINISASI PATI  
SINGKONG DAN METILSELULOSA**

**SKRIPSI**

**HERYANTI PRIMASARI**

**0706197414**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI**

**DEPOK**

**JULI 2010**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**KARAKTERISASI MIKROSFER YANG MENGGUNAKAN  
EKSIPIEN KOPROSES PRAGELATINISASI PATI  
SINGKONG DAN METILSELULOSA**

**SKRIPSI**

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

**HERYANTI PRIMASARI**

**0706197414**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI**

**DEPOK**

**JULI 2010**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

**Nama : Heryanti Primasari**

**NPM : 0706197414**

**Tanda Tangan :**

**Tanggal : 12 Juli 2010**

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Heryanti Primasari

NPM : 0706197414

Program Studi : Sarjana Farmasi Ekstensi

Judul Skripsi : Karakterisasi Mikrosfer yang Menggunakan Eksiipien Koproces Pragelatinisasi Pati Singkong dan Metilselulosa

**Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi Ekstensi, 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 I : Drs. Hayun, MSi (.....)

Penguji II : Dr. Hasan Rachmat M., Apt (.....)

Penguji III : Dra. Rosmaladewi (.....)

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 12 Juli 2010

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan rasa syukur hanyalah untuk Allah SWT atas kuasa dan pertolongan-Nya dalam proses penyusunan skripsi ini. Sholawat dan salam semoga senantiasa tercurah kepada Rasulullah SAW, sang teladan. Dalam pelaksanaan penelitian ini, penulis banyak mendapatkan bantuan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis mengucapkan rasa terima kasih dan rasa hormat kepada:

1. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
2. Bapak Dr. Abdul Mun'im, MSi selaku Ketua Program Sarjana Ekstensi Departemen Farmasi FMIPA UI.
3. Ibu Dr. Silvia Surini, M. Pharm.Sc selaku dosen pembimbing I dan Kepala Laboratorium Teknologi Farmasi yang telah meluangkan waktu untuk membimbing penulis dan memberikan perhatian, bantuan, saran serta dukungan yang begitu besar selama penelitian berlangsung hingga tersusunnya skripsi ini.
4. Ibu Prof. Dr. Effionora Anwar, MS selaku dosen pembimbing II, atas kesempatan yang diberikan untuk melaksanakan penelitian ini serta atas bimbingan, saran, dukungan biaya dan bantuan lainnya yang sangat bermanfaat selama penelitian dan penyusunan skripsi.
5. Ibu Dra. Juheini Amin, MSi selaku Pembimbing Akademik atas bimbingan dan saran selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI.
6. Dr. Chaidir, Apt selaku Kepala Bidang Teknologi Sediaan Farmasi dan Drs. Agung Eru Wibowo, M.Si, Apt selaku Kepala Laboratorium PTFM atas izin penelitian di BPPT yang telah diberikan kepada penulis.
7. Seluruh dosen/staf pengajar Departemen Farmasi FMIPA UI atas bekal ilmu dan pengalaman yang telah diberikan kepada penulis selama ini.
8. Keluargaku tercinta, Mama, Papa, Adik Desty serta seluruh om dan tante terutama tante Ida yang tak henti-hentinya memberikan semangat, dukungan dan doa.

9. Ahmad Khoirul Munif, atas kesabaran, dukungan dan bantuan kepada penulis selama masa penelitian dan penyusunan skripsi ini.
10. Teman-teman seperjuangan di KBI Farmasetika dan Kimia terutama Faizah, Ami, Fitrah, Lita, Lia, Luhur, Rena, Ela dan Rangga terimakasih atas kebersamaannya selama masa penelitian di laborotarium.
11. Seluruh teman-teman Ekstensi Farmasi UI angkatan 2007 serta sahabat-sahabatku Mita, Ami, Merrylin, Erika, Nadia, Didi, Koba, Adis dan Widya atas begitu banyak kebersamaan manis dan motivasi yang diberikan.
12. Seluruh pegawai dan laboran Departemen Farmasi terutama mbak Deva, pak imi, pak Eri, pak Rustam, pak Suroto, pak Ma'ruf, mas Slamet dan mas Adit atas begitu banyak bantuan selama penulis melakukan penelitian.
13. Pak Nurwanto (IPB), mbak Lenny (Tempo Scan Pasific), mbak dwi, mas Aji, kak Vidya, Ervani, Fitri M, mbak Idah (BPPT), bu Deswita (BATAN), pak Ruslan (LIPI), mas tris, pak Nding, atas informasi dan bantuannya.
14. Seluruh 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 kebaikan seluruh pihak yang telah membantu. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini. Harapan penulis, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan dunia farmasi.

Penulis

2010

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

---

---

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

Nama : Heryanti Primasari

NPM : 0706197414

Program Studi : Sarjana Farmasi Ekstensi

Departemen : Farmasi

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Jenis karya : Skripsi

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

**Karakterisasi Mikrosfer yang Menggunakan Eksipien Koproces Pragelatinisasi Pati Singkong dan Metilselulosa**

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

Heryanti Primasari

## ABSTRAK

Nama : Heryanti Primasari

Program Studi : Sarjana Farmasi Ekstensi

Judul : Karakterisasi Mikrosfer yang Menggunakan Eksipien Koproses Prigelatinisasi Pati Singkong dan Metilselulosa

Eksipien koproses merupakan suatu konsep baru yang melibatkan interaksi antara dua atau lebih eksipien. Tujuan utama koproses adalah meningkatkan fungsionalitas bahan secara sinergis dan menutupi sifat yang tidak diinginkan dari masing-masing eksipien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik eksipien koproses dari prigelatinisasi pati singkong (PPS) dan metilselulosa (MC), serta memanfaatkan eksipien tersebut dalam formulasi mikrosfer sebagai matriks hidrofilik. Koproses PPS-MC dibuat dengan tiga perbandingan yaitu 2:1, 3:1, dan 4:1 yang kemudian dikarakterisasi. Koproses PPS-MC yang dipilih sebagai bahan pembentuk matriks mikrosfer adalah perbandingan 2:1 karena memiliki nilai viskositas dan kekuatan gel yang lebih besar dibandingkan kedua rasio lainnya. Mikrosfer dengan model obat natrium diklofenak dibuat dengan metode semprot kering dan dievaluasi. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa mikrosfer PPS-MC 2:1 memiliki ukuran diameter volume rata-rata pada rentang 16,61-21,41 $\mu$ m dan efisiensi penjerapan yang berkisar antara 108,01-144,47%. Uji pelepasan obat selama delapan jam secara *in vitro* pada medium fosfat pH 7,2 dari mikrosfer koproses PPS-MC 2:1 menunjukkan bahwa pelepasan natrium diklofenak dari keempat formula yaitu formula B, C, D dan E masing-masing sebesar 95,71; 72,82; 69,10 dan 66,35%.

Kata kunci : Eksipien koproses, Prigelatinisasi pati singkong, Metilselulosa, mikrosfer, semprot kering.

xvii +112 hal: 43 gambar; 16 tabel; 14 lampiran

Bibliografi: 61 (1976-2009)

## ABSTRACT

Name : Heryanti Primasari

Study Program: Extension Pharmacy Program

Title : Characterization of Microspheres Using Coprocessed  
Excipients Pregelatinize Cassava Starch and Methylcellulose

Coprocessed excipients is a novel concept involves interactions of two or more excipients. The main aim of coprocessed excipients is to provide a synergy of functionality improvements as well as masking the undesirable properties of the individual excipients. The purposes of the study were to characterized coprocessed excipients which is made of pregelatinized cassava starch (PCS) and methylcellulose (MC) and used it as hydrophilic matrix in the microspheres formulation. Coprocessed PCS-MC which is characterized were made by the ratio of 2:1, 3:1, and 4:1. The result of characterization shows that the gel strength and viscosity value of coprocessed PCS-MC 2:1 was greater than coprocessed PCS-MC 3:1 or 4:1, so the well-chosen coprocessed as former of microspheres matrix is 2:1 ratio. Microspheres containing diclofenac sodium as a model drug were prepared by spray-drying technique and the obtained-microspheres were evaluated. The results showed that the produced microspheres of coprocessed PCS-MC 2:1 have average particles sizes ranging from 16.61 to 21.41  $\mu\text{m}$  and the entrapment efficiency of range between 108.01-144.47%. During 8 hours *in vitro* release study, the release of diclofenac sodium from the microspheres of PCS-MC 2:1 on formula B, C, D and E in pH 7.2 are 95.71; 72.82; 69.10 and 66.35%.

Keywords: Coprocessed excipients, Pregelatinized cassava starch, Methylcellulose, microspheres, spray drying.

xvii + 112 pages; 43 figures; 16 tables; 14 appendix

Bibliography: 61 (1976-2009)

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	vii
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
<b>1. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Tujuan Penelitian.....	3
<b>2. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>4</b>
2.1 Mikrosfer.....	4
2.2 Eksipien Koproses.....	10
2.3 Pati Singkong.....	14
2.4 Prigelatinisasi Pati Singkong.....	15
2.5 Metilselulosa.....	17
2.6 Natrium Diklofenak.....	18
<b>3. METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>20</b>
3.1 Alat.....	20
3.2 Bahan.....	20
3.3 Cara Kerja.....	21
3.3.1 Karakterisasi Pati Singkong.....	21
3.3.2 Proses Pembuatan Eksipien Koproses PPS-MC.....	21
3.3.3 Karakterisasi PPS, MC, PPS-MC koproses.....	22
3.3.3.1 Karakterisasi Fisika.....	22
3.3.3.2 Karakterisasi Kimia.....	23
3.3.3.3 Karakterisasi Fungsional.....	24
3.3.4 Pembuatan Mikrosfer dengan Cara Semprot Kering.....	24
3.3.5 Pengukuran Viskositas dari Formula Mikrosfer.....	25
3.3.6 Evaluasi dan Karakterisasi Mikrosfer Natrium Diklofenak.....	25
<b>4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>30</b>
4.1 Karakterisasi Pati Singkong.....	30
4.2 Pembuatan PPS.....	31
4.3 Pembuatan Koproses PPS-MC.....	31
4.4 Karakterisasi PPS, MC, PPS-MC koproses.....	32
4.4.1 Karakterisasi Fisika.....	32

4.4.2 Karakterisasi Kimia.....	35
4.4.3 Karakterisasi Fungsional.....	36
4.5 Pembuatan Mikrosfer.....	37
4.6 Pengukuran Viskositas Formula Mikrosfer.....	39
4.7 Evaluasi dan Karakterisasi Mikrosfer Natrium Diklofenak.....	40
<b>5. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>51</b>
5.1 Kesimpulan.....	51
5.2 Saran.....	51
<b>DAFTAR ACUAN.....</b>	<b>52</b>



## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Skema bentuk mikrokapsul dan mikrosfer.....	5
Gambar 2.2. Skema pelepasan obat secara difusi pada sistem reservoir.....	9
Gambar 2.3. Skema pelepasan obat secara difusi pada sistem matriks...	9
Gambar 2.4. Skema proses yang menggambarkan metode koproses.....	12
Gambar 2.5. Struktur kimia metilselulosa.....	17
Gambar 2.6. Struktur kimia natrium diklofenak.....	18
Gambar 4.1. Serbuk PPS.....	59
Gambar 4.2. Serbuk bahan yang digunakan; Pati singkong, MC, koproses PPS-MC 2:1, koproses PPS-MC 3:1, dan koproses PPS-MC 4:1.....	59
Gambar 4.3. Mikrofotograf pati singkong perbesaran 40x.....	60
Gambar 4.4. Mikrofotograf pati singkong perbesaran 2000x.....	60
Gambar 4.5. Mikrofotograf dengan perbesaran 50x dari bahan; PPS, MC, koproses PPS-MC 2:1, koproses PPS-MC 3:1, dan koproses PPS-MC 4:1.....	61
Gambar 4.6. Mikrofotograf dengan perbesaran 500x dari bahan; PPS, MC, koproses PPS-MC 2:1, koproses PPS-MC 3:1, dan koproses PPS-MC 4:1.....	62
Gambar 4.7. Mikrofotograf dengan perbesaran 1000x dari bahan: PPS, MC, koproses PPS-MC 2:1, koproses PPS-MC 3:1, dan koproses PPS-MC 4:1.....	63
Gambar 4.8. Distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 10 menit.....	64
Gambar 4.9. Distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 20 menit.....	64
Gambar 4.10. Kurva sifat alir pada konsentrasi 5% dari : PPS, MC, koproses PPS-MC 2:1, koproses PPS-MC 3:1, dan	

	koproses PPS-MC 4:1.....	65
Gambar 4.11.	Hasil uji viskositas dari PPS, MC, dan Koproses PPS-MC 2:1, 3:1, 4:1 pada konsentrasi 5%.....	66
Gambar 4.12.	Perbandingan kekuatan gel pada konsentrasi 10%.....	66
Gambar 4.13.	Hasil pengamatan <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC).....	67
Gambar 4.14.	Spektrum infra merah: PPS, MC, PPS-MC 4:1, PPS-MC 3:1, PPS-MC 2:1.....	68
Gambar 4.15.	Hasil pengujian kadar air.....	69
Gambar 4.16.	Keenam formula mikrosfer natrium diklofenak.....	69
Gambar 4.17.	Perbandingan viskositas rata-rata formula mikrosfer.....	70
Gambar 4.18.	Nilai perolehan kembali mikrosfer natrium diklofenak dari formula A sampai dengan formula F.....	70
Gambar 4.19.	Mikrofotograf mikrosfer formula A dengan perbesaran; 1000x ,2000x, 5000x, dan 7000x.....	71
Gambar 4.20.	Mikrofotograf mikrosfer formula D dengan perbesaran; 500x , 2500x, 5000x, 10000x dan 15000x.....	72
Gambar 4.21.	Mikrofotograf mikrosfer formula F dengan perbesaran; 500x , 1500x, 5000x, dan 20.000x.....	73
Gambar 4.22.	Distribusi ukuran partikel mikrosfer natrium diklofenak....	74
Gambar 4.23.	Rentang distribusi partikel mikrosfer berdasarkan diameter volume partikel.....	75
Gambar 4.24.	Nilai kadar air mikrosfer natrium diklofenak dari formula A sampai dengan Formula F.....	75
Gambar 4.25.	Kurva spektrum serapan natrium diklofenak konsentrasi 10 ppm dalam medium fosfat pH 7,2 pada $\lambda$ 200 nm - 400 nm.....	76
Gambar 4.26.	Kurva kalibrasi natrium diklofenak pada $\lambda$ 275,8 nm dalam medium larutan fosfat pH 7,2.....	76
Gambar 4.27.	Nilai efisiensi penjerapan dari keenam formula mikrosfer dalam medium fosfat pH 7,2.....	77

Gambar 4.28.	Daya mengembang mikrosfer pada medium fosfat pH 7,2 selama 2 jam.....	77
Gambar 4.29.	Daya mengembang mikrosfer pada medium fosfat pH 7,2 selama 8 jam.....	78
Gambar 4.30.	Profil pelepasan natrium diklofenak dari mikrosfer dalam medium larutan fosfat pH 7,2 selama 8 jam.....	78
Gambar 4.31.	<i>Double drum drier</i> .....	79
Gambar 4.32.	<i>Mini spray drier B-290</i> .....	79
Gambar 4.33.	1. <i>moisture analyzer</i> .....	79
	2. pH meter.....	79
	3. neraca analitik.....	79
Gambar 4.34.	Spektrofotometer UV-Vis uv-1800.....	80
Gambar 4.35.	FTIR 8400-S.....	80
Gambar 4.36.	<i>Differential Scanning Calorimetry 6</i> .....	80
Gambar 4.37.	Alat sentrifugasi.....	80
Gambar 4.38.	Alat <i>particle size analyzer</i> .....	80
Gambar 4.39.	Alat <i>texture analyzer</i> .....	81
Gambar 4.40.	Alat <i>scanning electron microscope</i> .....	81
Gambar 4.41.	Alat viskometer Brookfield.....	81
Gambar 4.42.	Alat <i>homogenizer</i> .....	81
Gambar 4.43.	1. Alat pengayak.....	82
	2. Alat disolusi termodifikasi.....	82
	3. Alat sonifikasi.....	82

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Penggunaan metilselulosa beserta konsentrasi pemakaiannya.....	17
Tabel 3.1. Perbandingan jumlah serbuk pati singkong dan MC.....	22
Tabel 3.2. Formula mikrosfer natrium diklofenak.....	25
Tabel 4.1. Distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 10 menit.....	83
Tabel 4.2. Distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 20 menit.....	83
Tabel 4.3. Viskositas PPS, MC, dan Koproses PPS-MC 2:1, 3:1, 4:1 pada konsentrasi 5%.....	84
Tabel 4.4. Perbandingan viskositas rata-rata dari PPS, MC, dan Koproses PPS-MC 2:1, 3:1, 4:1 pada konsentrasi 5%.....	86
Tabel 4.5. Data kekuatan gel pada konsentrasi 10%.....	87
Tabel 4.6. Hasil uji kadar air.....	87
Tabel 4.7. Viskositas dari masing-masing formula mikrosfer.....	88
Tabel 4.8. Perbandingan viskositas rata-rata formula mikrosfer.....	91
Tabel 4.9. Ringkasan hasil evaluasi mikrosfer PPS-MC koproses dari keenam formula pada berbagai parameter.....	91
Tabel 4.10. Faktor perolehan kembali pembuatan mikrosfer dengan metoda semprot kering.....	92
Tabel 4.11. Distribusi ukuran partikel mikrosfer natrium diklofenak.....	92
Tabel 4.12. Hasil uji kadar air mikrosfer.....	92
Tabel 4.13. Data serapan natrium diklofenak dalam medium larutan fosfat pH 7,2 pada $\lambda$ 275,8 nm.....	93
Tabel 4.14. Efisiensi penjerapan mikrosfer natrium diklofenak.....	94
Tabel 4.15. Hasil uji daya mengembang dari tiap formula mikrosfer	

	pada medium fosfat pH 7,2.....	95
Tabel 4.16.	Pelepasan natrium diklofenak secara <i>in vitro</i> dari mikrosfer dalam medium larutan fosfat pH 7,2.....	96



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Perhitungan suhu gelatinasi pati singkong.....	97
Lampiran 2. Perhitungan kekuatan gel.....	98
Lampiran 3. Distribusi ukuran partikel formula A.....	99
Lampiran 4. Distribusi ukuran partikel formula B.....	100
Lampiran 5. Distribusi ukuran partikel formula C.....	101
Lampiran 6. Distribusi ukuran partikel formula D.....	102
Lampiran 7. Distribusi ukuran partikel formula E.....	103
Lampiran 8. Distribusi ukuran partikel formula F.....	104
Lampiran 9. Perhitungan pelepasan natrium diklofenak dari mikrosfer.....	105
Lampiran 10. Data serapan pelepasan natrium diklofenak dari mikrosfer.....	106
Lampiran 11. Data daya mengembang mikrosfer.....	109
Lampiran 12. Data serapan efisiensi penjerapan mikrosfer.....	110
Lampiran 13. Sertifikat analisa metilselulosa.....	111
Lampiran 14. Sertifikat analisa natrium diklofenak.....	112

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 LATAR BELAKANG**

Eksipien merupakan bahan pendukung yang sangat penting dalam industri farmasi, khususnya dalam pembuatan sediaan obat. Fungsi eksipien dalam formula 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.

Indonesia kaya akan bahan baku berbasis karbohidrat yang dapat diolah menjadi berbagai jenis eksipien dalam industri farmasi, salah satu contohnya adalah pati singkong. Selain harganya yang murah, singkong memiliki kandungan pati atau amilum tinggi sehingga dapat dijadikan sebagai bahan baku industri farmasi. Pati singkong tanpa adanya suatu proses lebih lanjut memiliki kelemahan, antara lain sifat alir buruk dan kompresibilitas kurang baik. Salah satu cara yang digunakan untuk meningkatkan kemampuan pati singkong tersebut adalah dengan melakukan modifikasi dari pati singkong menjadi pragelatinisasi pati singkong (PPS).

Karakterisasi terhadap PPS yang telah dilakukan pada penelitian terdahulu menunjukkan karakteristik eksipien yang lebih baik seperti sifat laju alir, kompresibilitas, daya ikat, viskositas dan kemampuan mengembangnya dibandingkan dengan pati yang belum dimodifikasi. Dari hasil penelitian terdahulu pula diketahui bahwa PPS diperkirakan dapat digunakan sebagai matriks hidrofilik dalam sediaan lepas terkendali karena sifatnya yang dapat menyerap air dan membentuk gel (Zobel dan Stephen, 1985; Lizzaba, 1999). Namun, hasil penelitian tersebut menyimpulkan bahwa penggunaan PPS sebagai matriks hidrofilik ternyata belum menghasilkan laju disolusi obat yang konstan (Jenny, 1999). Oleh karena itu, PPS perlu dikombinasi dengan polimer lain melalui suatu metode penggabungan dari eksipien yang telah ada menjadi suatu

eksipien baru dengan harapan dapat meningkatkan kemampuan pembentuk gel yang mampu menahan pelepasan obat dari sediaan.

Dalam satu dekade terakhir, sedang dikembangkan suatu metode pengembangan eksipien baru yang disebut dengan koproses. Koproses eksipien merupakan suatu konsep baru yang melibatkan interaksi antara dua atau lebih eksipien. Tujuan dari metode ini adalah untuk menghasilkan suatu produk dengan nilai lebih melalui peningkatan fungsionalitas bahan yang sinergis serta menutupi sifat yang tidak diinginkan dari masing-masing eksipien (Patel dan Bhavsar, 2009). Eksipien koproses dibuat dengan cara menggabungkan satu eksipien ke dalam struktur partikel eksipien lain menggunakan proses seperti *co-drying* (Nachaegari dan Arvind, 2004). Keuntungan yang ditawarkan dari eksipien koproses ini diantaranya, produk yang dihasilkan dimodifikasi secara fisik dengan cara khusus tanpa mengubah struktur kimia bahan, adanya pilihan untuk menggunakan eksipien tunggal dengan berbagai sifat fungsional, dan dapat menghasilkan eksipien baru dengan karakteristik yang diinginkan (Nachaegari dan Arvind, 2004; Katdare dan Mahesh, 2006).

Metilselulosa (MC) telah digunakan secara luas dalam bidang farmasi baik untuk formulasi sediaan oral maupun topikal. Kegunaannya sangat luas diantaranya sebagai peningkat viskositas, bahan pembentuk gel, bahan penstabil emulsi dan suspensi, pengikat tablet, serta bahan pembentuk matriks untuk sediaan padat. Dalam air dingin, metilselulosa akan mengembang dan terdispersi secara lambat membentuk larutan koloidal yang jernih (Raymond, Paul, dan Sian, 2006).

Eksipien koproses yang akan diteliti karakterisasinya pada penelitian ini adalah koproses antara PPS dan MC. Koproses PPS-MC ini akan dibuat dengan mengkombinasikan beberapa variasi rasio dari PPS dan metilselulosa yaitu dengan rasio 2:1, 3:1 dan 4:1. Dipilihnya derivat selulosa sebagai polimer yang akan dikombinasi dengan pati singkong selain karena telah digunakan secara luas dalam bidang farmasi baik untuk formulasi sediaan oral maupun topikal juga karena selulosa memiliki struktur yang mirip dengan pati sehingga akan mudah berpadu dengan pati. Selulosa dapat membentuk gel yang mampu menahan pelepasan obat dari sediaan sehingga dapat digunakan sebagai matriks hidrofilik

dalam sediaan lepas terkendali (Nachhaegari dan Arvind, 2004; Raymond *et al*, 2006).

Pada penelitian ini, akan dilakukan formulasi dan karakterisasi mikrosfer yang dibuat menggunakan koproses PPS-MC dari rasio yang terpilih dari hasil karakterisasi dengan model obat natrium diklofenak. Untuk mengetahui karakteristik mikrosfer yang dihasilkan, maka dilakukan evaluasi meliputi uji organoleptis, faktor perolehan kembali, distribusi ukuran partikel, pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrosfer, daya mengembang, persentase penjerapan obat dalam mikrosfer, serta profil disolusinya (Nappinnai dan Kishore, 2007; Price dan Chiao, 1994). Alasan dipilihnya natrium diklofenak sebagai model zat aktif karena dosisnya yang kecil sehingga matriks yang digunakan dapat lebih banyak sehingga akan mampu menahan pelepasannya dari mikrosfer.

## **1.2 TUJUAN PENELITIAN**

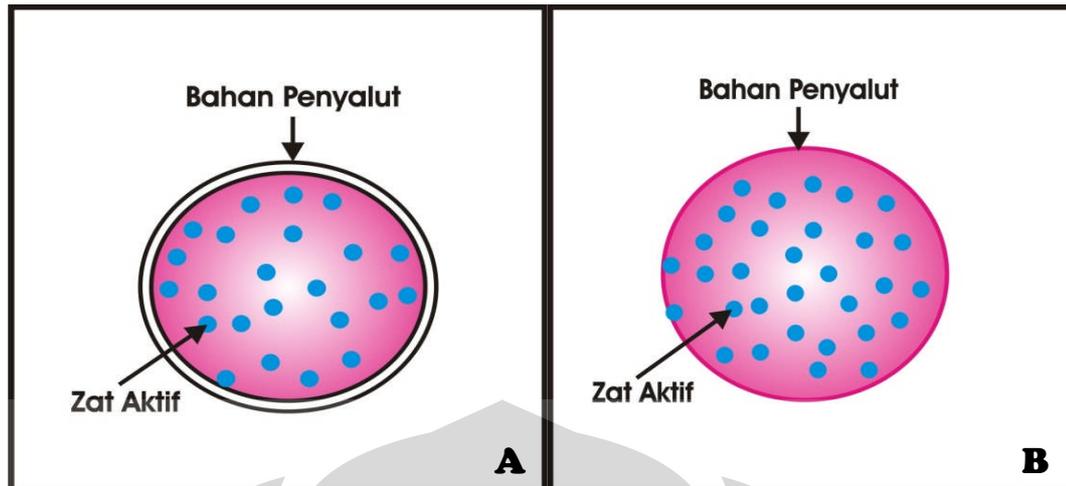
- 1.2.1 Membuat dan mengkarakterisasi eksipien koproses dari pragelatinisasi pati singkong dan metilselulosa.
- 1.2.2 Memformulasi dan mengevaluasi sediaan mikrosfer yang terbuat dari eksipien koproses pragelatinisasi pati singkong dan metilselulosa.

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 MIKROSFER

Mikroenkapsulasi didefinisikan sebagai suatu proses penyalutan yang relatif tipis pada partikel partikel kecil dari zat aktif pada permukaannya dengan tujuan untuk melindungi zat aktif tersebut. Mikrokapsul yang terbentuk dapat berupa partikel tunggal atau bentuk agregat dan biasanya memiliki rentang ukuran partikel antara 5-5000  $\mu\text{m}$ . Mikrokapsul adalah suatu partikel berisi bahan inti yang seluruhnya ditutupi atau disalut dengan penyalut pada permukaannya. Ketebalan penyalut dapat berbeda bergantung pada karakteristik yang diinginkan pada produk akhir. Mekanisme pelepasan obat dari mikrokapsul diperantarai oleh difusi dari zat aktif melalui bahan penyalut (English, Wenbin dan Zhong, 1999).

Mikrosfer adalah partikel berbentuk bola atau sferis terbuat dari suatu polimer mengandung bahan inti, dimana bahan inti terdispersi dan terperap dalam matriks polimer. Bahan inti dapat berupa padatan atau cairan dalam bentuk senyawa organik maupun anorganik. Mekanisme pelepasan dari zat aktif diperantarai oleh difusi, *swelling* dan degradasi dari matriks (English, Wenbin dan Zhong, 1999). Ukuran partikel mikrosfer biasanya memiliki rentang antara 1-1000  $\mu\text{m}$ . Ukuran tersebut bervariasi tergantung metode dan ukuran partikel bahan inti yang digunakan (Swarbick dan Boylan, 1994). Istilah mikrosfer sering disamakan dengan istilah mikrokapsul, tetapi dalam penggunaannya sebagai sediaan lepas terkendali istilah ini seharusnya dibedakan karena hasil akhir dan karakteristik pelepasan mereka masing masing berbeda (Thies, 1996).



Gambar 2.1. Skema bentuk (A) Mikrokapsul dengan zat aktif dalam bahan penyalut (B) Mikrosfer dengan zat aktif yang terdispersi pada bahan penyalut.

Sejak tahun 1960 penggunaan mikrosfer dalam industri farmasi mulai diperhitungkan. Aplikasinya dalam industri farmasi memiliki beberapa tujuan yang meliputi (Swarbick dan Boylan, 1994):

1. Menutupi rasa dan bau yang tidak enak
2. Sarana untuk mengubah cairan menjadi padatan
3. Melindungi zat aktif dari pengaruh lingkungan (kelembaban, cahaya, panas dan oksidasi)
4. Memisahkan bahan-bahan yang tidak tercampurkan secara kimia dari suatu tablet lapis tunggal
5. Mengurangi sifat iritasi zat aktif terhadap lambung
6. Formulasi sediaan lepas lambat dan lepas terkontrol

Adapun keuntungan dari mikrosfer antara lain dapat meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas obat karena ukuran partikelnya yang kecil, mengurangi efek samping obat baik sistemik maupun lokal, meningkatkan stabilitas obat terhadap pengaruh lingkungan. Kerugian dari mikrosfer diantaranya adalah tidak semua bahan obat atau bahan inti dapat dibuat menjadi mikrosfer, stabilitas bahan obat yang kurang memadai, harganya menjadi relatif lebih mahal dibandingkan bentuk sediaan konvensional, terjadinya penyalutan dan penjerapan yang tidak sempurna, dan adakalanya bahan inti terikat kuat oleh polimer sehingga akan mempengaruhi pelepasan zat aktif dari mikrosfer (Lachman et al, 1994; Benita, 1998).

Pada prinsipnya ada tiga bahan yang dapat terlibat dalam proses mikroenkapsulasi, yaitu (Benita, 1998):

1. Bahan inti

Bahan Inti adalah bahan spesifik yang akan dilapisi yang dapat berupa bahan padat atau cair. Komposisi bahan 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 harus mampu memberikan suatu lapisan tipis yang kohesif dengan bahan inti, dapat bercampur secara kimia dan tidak bereaksi dengan bahan inti, serta dapat memberikan sifat penyalutan yang diinginkan seperti kekuatan, fleksibilitas, impermeabilitas, sifat-sifat optik, dan stabilitas. Bahan penyalut yang digunakan dapat berupa polimer alami, semi sintetik maupun sintetik.

3. Pelarut

Pelarut adalah bahan yang digunakan untuk melarutkan bahan penyalut dan mendispersikan bahan inti. Bahan penyalut biasanya diaplikasikan ke bahan inti dengan menggunakan sistem pelarut organik maupun anorganik yang sesuai. System ini melarutkan polimer melalui penggabungan atau solvasi dengan molekul pelarut, yang mengganggu daya kohesif antara molekul polimer. Semakin kristalin suatu polimer, daya kohesifitasnya akan semakin besar dan sebagai akibatnya akan semakin sulit untuk larut dalam sistem pelarut yang digunakan. 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.

Karakteristik fisikokimia yang paling penting yang dapat dikontrol dalam pembuatan mikrosfer adalah distribusi dan ukuran partikel, perbandingan antara obat dengan polimer dan total massa dari obat dan polimer.

Metode pembuatan mikrosfer terdiri atas beberapa macam, di antaranya adalah sebagai berikut (Swarbick dan Boylan, 1994; Benita, 1998):

1. Metode semprot kering

Proses dari metode ini dilakukan dengan mendispersikan atau melarutkan bahan inti ke dalam suatu larutan penyalut kemudian disemprot kering. Prinsip dari metode ini adalah melalui proses penyemprotan untuk atomisasi larutan yang mengandung zat aktif dalam ruang pengering dan kedap 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. Akibat mengalami proses atomisasi, maka serbuk yang berukuran sangat kecil. Oleh karena itu, metode ini dapat diaplikasikan dalam pembuatan mikrosfer untuk menghasilkan sediaan dengan ukuran yang kecil yaitu kurang dari 10 $\mu$ m. Ukuran dari mikrosfer dikontrol dengan 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. Penguapan pelarut

Metode ini merupakan metode yang pertama kalinya dilakukan dalam pembuatan mikrosfer. Polimer dan obat yang digunakan harus dapat larut dalam pelarut organik. Larutan yang mengandung polimer dan obat terdispersi dalam fase cair akan 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 atau mikrosfer yang diperoleh ini akhirnya dicuci dan disaring dari suspensi.

3. Metode koaservasi kompleks

Metode ini disiapkan berdasarkan kemampuan polimer kationik dan anionik yang larut air untuk berinteraksi di dalam air membentuk cairan dengan fase kaya polimer yang dikenal sebagai kompleks koaservat. Umumnya polimer gelatin

digunakan sebagai polimer kationik. Pada saat koaservat terbentuk, bagian tersebut berada bersamaan dalam cairan encer yang dinamakan supernatan dan bertindak sebagai fase kontinu, sedangkan kompleks koaservat sebagai fase terdispersi. Apabila bahan inti tidak larut air didispersikan ke dalam sistem ini dan kompleks koaservat membasahi inti, maka masing-masing tetesan atau partikel terdispersi dari bahan inti akan secara spontan tersalut dengan lapisan tipis dari koaservat. Setelah cairan dipadatkan, maka mikrokapsul dikumpulkan.

#### 4. Mikrosfer hidrogel

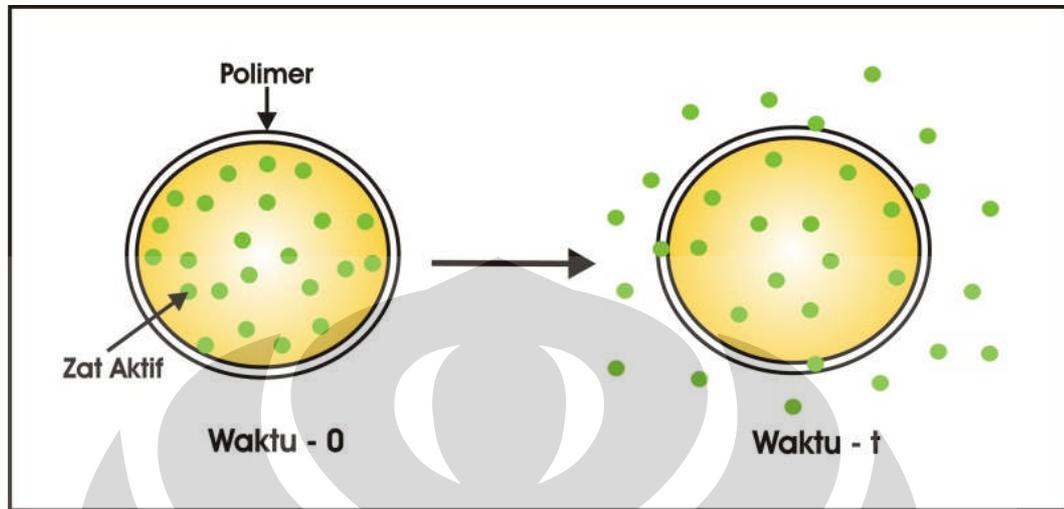
Mikrosfer yang dibuat dari polimer berjenis gel seperti alginat dibuat dengan melarutkan polimer di dalam larutan cair, mensuspensikan zat aktif di dalam campuran dan memberikan tekanan melalui alat sehingga menghasilkan tetesan mikro yang jatuh kedalam *hardening bath* yang diaduk secara perlahan. *Hardening bath* biasanya mengandung larutan kalsium klorida di mana ion kalsium divalent tersambung silang dengan polimer membentuk mikrosfer tergelatinasi.

#### 5. Sambung silang dengan kimia dan pemanasan

Mikrosfer yang berasal dari polimer alami dibuat dengan proses sambung silang. Polimer yang dapat digunakan pada metode ini 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.

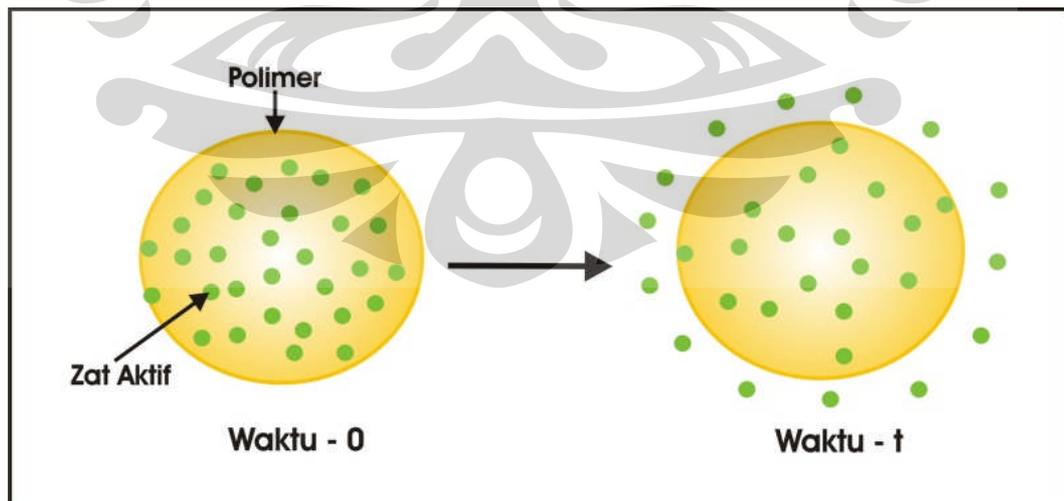
Pelepasan zat aktif dari mikrosfer berhubungan erat dengan polimer yang digunakan. Sistem pelepasan polimerik dapat diklasifikasikan menjadi sistem reservoir dan matriks. Pada sistem reservoir, zat aktif terdapat dalam inti yang dikelilingi oleh polimer yang dibentuk sebagai *diffusion barrier*. Pelepasan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

Membran polimer yang digunakan menentukan kecepatan pelepasan obat dari sistem (Benita, S.1998).



Gambar 2.2. Skema pelepasan zat aktif secara difusi pada sistem reservoir  
[Sigma-Aldrich, 2010 “telah diolah kembali”]

Pada sistem matriks, zat aktif dapat didispersikan atau dilarutkan dalam polimer. Pelepasan zat aktif terjadi melalui difusi, *swelling*, dan atau erosi terkendali. Kecepatan pelepasan zat aktif bergantung pada polimer matriks yang digunakan dan berpengaruh pada koefisien partisi dan koefisien difusi dari obat yang dilepaskan.



Gambar 2.3. Skema Pelepasan zat aktif secara difusi pada sistem matriks  
[Sigma-Aldrich, 2010 “telah diolah kembali”]

## 2.2 EKSIPIEN KOPROSES

Koproses dapat didefinisikan sebagai suatu konsep baru yang melibatkan interaksi antara dua atau lebih eksipien. Eksipien koproses dapat menghasilkan suatu produk eksipien dengan sifat yang lebih baik dibandingkan dengan pencampuran fisik sederhana. Tujuan dari metode ini adalah untuk menghasilkan suatu produk dengan nilai lebih yang berkaitan dengan rasio fungsionalitasnya serta menutupi sifat yang tidak diinginkan dari masing-masing eksipien (Patel dan Bhavsar, 2009). Eksipien koproses dibuat dengan cara menggabungkan satu eksipien kedalam struktur partikel eksipien lain menggunakan proses seperti *co-drying* diantaranya adalah *spray drying*, *freeze drying*, *vacuum drying* dan *drum drying* (Nachegaari dan Arvind, 2004).

Pada awalnya metode koproses ini digunakan pada industri makanan guna memperbaiki stabilitas, sifat pembasahan, kelarutan dan sifat pembentuk gel pada bahan makanan seperti koproses *glucomannan* dan *galactomannan*. Campuran koproses dari MCC dengan alginat atau xanthan gum misalnya, digunakan dalam industri makanan sebagai peningkat stabilitas pada es krim. Adanya kombinasi dari dua atau lebih hidrokoloid tersebut memberikan kemampuan yang lebih baik, diantaranya efek sinergis seperti peningkatan viskositas, pembentukan gel tanpa sineresis atau resisten terhadap pH rendah (Salvador, Teresa dan Susana, 2001).

Dalam Industri farmasi eksipien koproses diperkenalkan sekitar akhir tahun 1980an, yaitu dengan dikenalnya koproses mikrokristalin selulosa (MCC) dan kalsium karbonat, kemudian menyusul adanya Cellactose<sup>®</sup> pada tahun 1990an yang merupakan kombinasi antara selulosa dan laktosa, dan pada tahun 1996 dilakukan koproses yang menggabungkan MCC dan koloidal silikon dioksida (Nachegaari dan Arvind, 2004; Katdare dan Mahesh, 2006). Selain itu, telah tersedia pula eksipien koproses yang didesain untuk sediaan lepas lambat, yaitu Kollidon<sup>®</sup> SR yang terdiri dari polivinil asetat dan povidon (Fussnegger, n.d.).

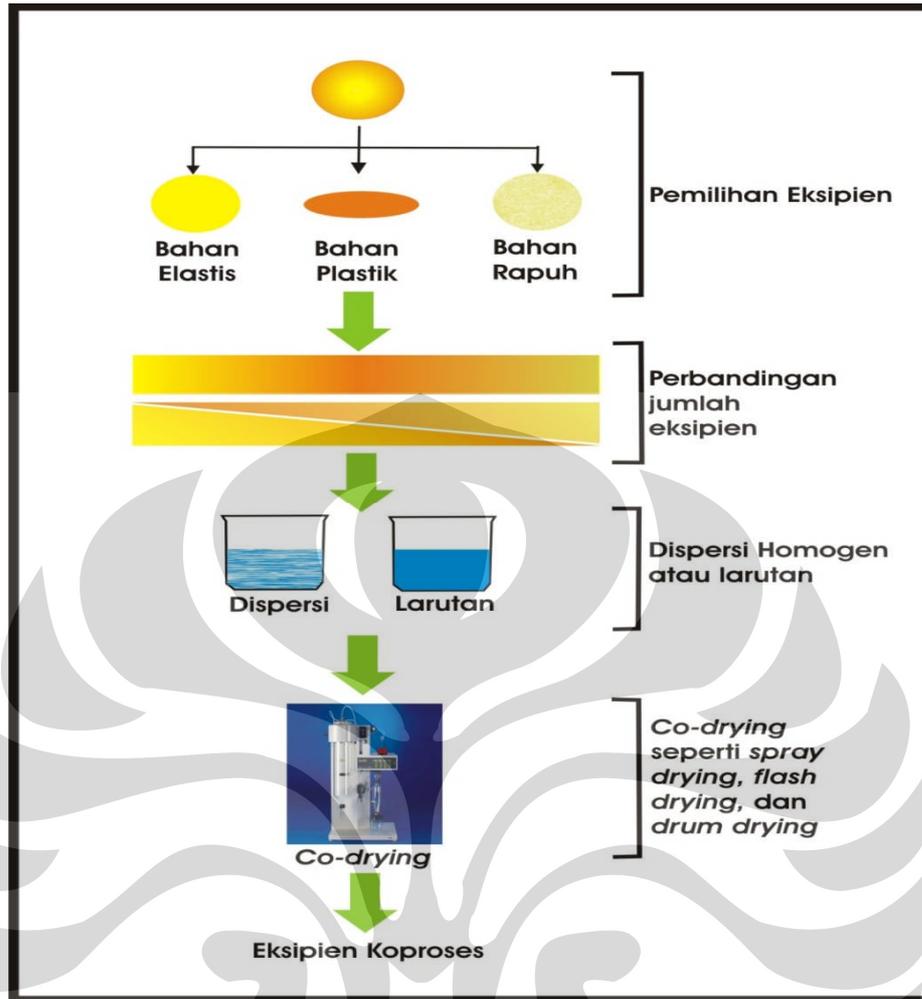
Berdasarkan kekuatannya, sifat bahan padat diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu elastis, plastis dan bahan rapuh. Pada umumnya koproses dilakukan dengan mengkombinasikan eksipien yang bersifat plastis dan fragmen yang bersifat rapuh (*brittle*), contohnya adalah Cellactose<sup>®</sup> dan SMCC. Cellactose<sup>®</sup> merupakan

koproses eksipien yang terdiri dari kombinasi 75% laktosa yang memiliki sifat rapuh dengan 25% selulosa yang bersifat plastis, sedangkan koproses SMCC terdiri dari kombinasi sejumlah besar mikrokristalin selulosa (MCC) yang bersifat plastis dan sejumlah kecil silikon dioksida (SDC) yang bersifat rapuh. Penggunaan koproses tersebut telah terbukti dapat memperbaiki sifat aliran bahan serta mengurangi masalah-masalah yang terjadi pada pencetakan tablet seperti *capping*, *friability*, dan laminasi (Nachaehari dan Arvind, 2004; Katdare dan Mahesh, 2006).

Proses yang dilakukan dalam mengembangkan eksipien koproses mencakup beberapa langkah berikut (Nachaehari dan Arvind, 2004):

1. Mengidentifikasi golongan eksipien induk yang akan dikoproses 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. Hal ini menjadi penting ketika salah satu komponen diproses dalam fase terdispersi.
4. Memilih proses pengeringan yang cocok, seperti *spray drying*, *vacuum drying* dan *drum drying*.
5. Optimasi proses.

Eksipien koproses memiliki beberapa keuntungan diantaranya, produsen farmasi dapat memilih untuk menggunakan eksipien tunggal dengan berbagai sifat fungsional sehingga mengurangi jumlah penggunaan eksipien, mengurangi biaya produksi secara keseluruhan karena terjadinya peningkatan sifat fungsional bahan dan membutuhkan lebih sedikit persyaratan tes dibandingkan dengan eksipien tunggal. Eksipien koproses juga dapat memperbaiki sifat organoleptik seperti pada Avicel CE-15, yang merupakan eksipien koproses dari MCC dan *guar gum* yang menunjukkan keuntungan pada tablet kunyah karena memperbaiki rasa dimulut, mengurangi tekstur berpasir, dan meminimalkan rasa seperti kapur (Katdare dan Mahesh, 2006).



Gambar 2.4. Skema proses yang menggambarkan metode koproses

[Nachaeagari dan Arvind, 2004 “telah diolah kembali”]

Beberapa contoh eksipien koproses yang ada dipasaran antara lain (Katdare dan Mahesh, 2006; Lan Y, 2008; Alderborn dan Nyström, 1995; Fussnegger, n.d; Mukesh et al, 2007):

1. Ludipress (BASF, Jerman), terdiri dari bahan pengisi, bahan pengikat, dan bahan penghancur (*disintegrant*) yang mengandung 93,4%  $\alpha$ -laktosa monohidrat; 3,2% Polivinilpirolidon (Kollidon 30); 3,4% *crospovidone* (Kolidon CL). Ludipress merupakan serbuk dengan sifat alir baik, yang dihasilkan dengan cara menyalut serbuk laktosa dengan polivinilpirolidon dan *crosspovidone*. Kelebihan Ludipress diantaranya higroskopisitas yang rendah, kemampuan mengalir yang baik, kekerasan tablet tidak bergantung oleh kecepatan mesin. Selain kelebihan tersebut Ludipress juga memiliki kelemahan yaitu, walaupun Ludipress

mengandung bahan penghancur, namun tablet yang mengandung Ludipress memiliki waktu hancur lebih lama dibandingkan dengan tablet yang mengandung  $\alpha$ -laktosa monohidrat,  $\beta$ -laktosa anhidrat atau laktosa *spray-dried*. Lamanya waktu hancur tablet ini disebabkan oleh polivinilpirolidon yang terkandung dalam Ludipress.

2. Cellactose (Meggle, Jerman), merupakan eksipien koproses yang terdiri dari 75%  $\alpha$ -laktosa monohidrat dan 25% selulosa. Kelebihan Cellactose diantaranya memiliki sifat alir yang sangat baik, kompresibilitas sangat baik, peningkatan daya hancur, waktu disintegrasi lebih rendah daripada laktosa dan selulosa, kelembaban lebih rendah daripada MCC tunggal.

3. Pharmatose DCL 40 (DMV Veghel), mengandung 95% laktosa anhidrat dan 5% laktisol. Bentuk partikel yang sferis serta distribusi ukuran partikel yang merata menyebabkan Pharmatose DCL 40 memiliki sifat alir yang sangat baik. Kelebihan lainnya adalah sifat higroskopisitasnya yang rendah dan memiliki daya pengikat yang lebih kuat dibandingkan dengan Ludipress dan Cellactose.

4. Ludiflash, eksipien koproses yang terdiri dari manitol 90%, kollidon 5% CL-SF (*crospovidone*), 5% Kollicoat SR 30D (*Polyvinyl acetate*). Formula Ludiflash membuat air lebih cepat berpenetrasi ke dalam tablet sehingga menjadi pilihan tepat untuk eksipien tablet cepat hancur. Keunggulan Ludiflash diantaranya memberikan rasa *creamy* dan lembut di mulut, memiliki kekerasan yang baik, keregasan yang rendah dan higroskopisitas yang rendah. Dalam memprosesnya lebih fleksibel dapat dilakukan dengan kompresi langsung, atau granulasi basah.

5. Starlac (Roquette), adalah eksipien koproses yang terdiri dari 85%  $\alpha$ -laktosa monohidrat dan 15% pati jagung yang dibuat dengan *spray drying*. Laju alir baik, waktu disintegrasi optimal, kekerasan tablet sangat baik merupakan kelebihan yang dimiliki starlac.

6. Koproses superdisintegran yang terdiri dari *crospovidone* dan *sodium starch glycolat*, eksipien koproses tersebut memperlihatkan laju alir dan karakteristik kompresi yang baik. Penelitian yang dilakukan oleh Mukesh C. Gohel menyimpulkan bahwa tablet cefixime trihidrat dan ibuprofen yang mengandung koproses superdisintegran memperlihatkan waktu disintegrasi cepat dan meningkatkan disolusi obat.

7. Kollidon SR, mengandung 80% polivinil asetat dan 20% polivinil pirolidon, Kollidon SR digunakan sebagai eksipien cetak langsung untuk tujuan sediaan lepas lambat, memiliki laju alir yang baik. Sudut reposita kurang dari  $30,0^\circ$  yaitu sekitar  $21,0^\circ$ .
8. Prosolv (Penwest Pharmaceutical Company), mengandung MCC 98% dan koloidal silikon dioksida 2%. Kelebihan: kompatibilitas sangat baik, efisiensi penggunaan lubrikan meningkat, kekuatan tablet baik, tablet yang dihasilkan lebih kuat daripada tablet yang dibuat dari selulosa biasa dengan cara granulasi basah.

### 2.3 PATI SINGKONG

Pati singkong atau yang biasa dikenal dengan pati tapioka berasal dari umbi tanaman singkong (*Manihot utilissima* Pohl). Tanaman ini tumbuh lebat di Brazil, Indonesia, Afrika, Madagaskar dan di daerah lainnya yang memiliki iklim tropis dan subtropis (Brautlecht, 1953). Proses pengolahan singkong menjadi pati tapioka yaitu dengan cara penggilingan umbi singkong, dekantasi, pemisahan ampas dengan konsentrat, kemudian diendapkan dan dikeringkan (Soetanto, 2008). Pati singkong pada umumnya mengandung 16-18% amilosa. Pemerriannya berupa serbuk berwarna putih dan halus, praktis tidak larut dalam air dingin dan etanol (Brautlecht, 1953; Swinkels, 1985).

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 viscoamylograph* dapat digunakan untuk mengukur viskositas maksimum dan suhu gelatinasi pati singkong, yaitu  $58,5^\circ\text{C}$  -  $70^\circ\text{C}$  (Balagopalan, Padmaja dan Moorthy, 1998).

Secara mikroskopis, pati singkong berbentuk butir tunggal atau majemuk yang terdiri atas 2-3 butir tunggal yang berbeda bentuknya, agak bulat atau bersegi banyak. Ukuran granulanya bervariasi mulai dari  $5\mu\text{m}$  hingga  $35\mu\text{m}$ . Hilus terletak pada bagian tengah dapat berupa titik, garis lurus ataupun retakan bercabang tiga. Pengamatan dengan SEM (*Scanning Electron Microscop*) dilakukan untuk melihat bentuk partikel pati dan dapat digunakan untuk membandingkan bentuk partikel pati singkong alami dengan pati singkong yang telah dimodifikasi (Brautlecht, 1953; Swinkels, 1985).

Salah satu cara untuk melihat sifat kristalin pati adalah dengan melihat pola difraksi sinar-X. Pola difraksi sinar-X suatu pati dapat pula digunakan untuk mengidentifikasi jenis pati dibandingkan standar yang ada. Pola difraksi sinar-X sifatnya spesifik untuk setiap jenis pati yang ditunjukkan dengan bentuk puncak-puncak yang dihasilkan berdasarkan intensitas relatif dan nilai *d-spacing* serta besarnya sudut  $2\theta$  yang terbentuk. Dari pola difraksi sinar-X ini pula dapat diperkirakan bentuk struktur pati apakah berbentuk semikristal atau bentuk amorf, berdasarkan ada tidaknya puncak tajam yang terbentuk (Lii, Shao dan Tseng, 1995).

#### 2.4 PRAGELATINISASI PATI SINGKONG

Modifikasi pati dilakukan untuk memperbaiki sifat alami pati yang kurang sesuai untuk pembuatan sediaan farmasi, salah satu modifikasi yang dilakukan adalah modifikasi secara fisika. Modifikasi secara fisika dilakukan dengan cara mengubah pati singkong menjadi pragelatinisasi pati singkong (PPS). Pragelatinisasi pati singkong telah banyak diteliti kegunaannya dalam bidang farmasi diantaranya sebagai pengikat dalam granulasi basah, disintegran, pengisi, bahan penolong dalam tablet cetak langsung dan lain-lain. Pati terpragelatinisasi juga telah diteliti kegunaannya sebagai matriks hidrofilik dalam sediaan lepas terkendali, hal itu dikarenakan sifatnya yang dapat menyerap air dan membentuk gel (Lizzaba, 1999; Jenny, 1999).

Pati terpragelatinisasi adalah pati yang telah mengalami proses gelatinasi 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 bersamaan dengan proses terjadinya pengembangan granula. Suhu gelatinasi pada setiap

jenis pati berbeda-beda tergantung dari jenisnya. Suhu gelatinasi pati singkong berkisar antara 58,5-70°C. Pati yang terpragelatinisasi ini dapat larut dalam air dingin, membentuk cairan koloidal, dan membentuk pasta atau gel (Swinkels, 1985; Balagopalan, Padmaja dan Moorthy, 1998).

Berdasarkan metode pembuatan dan rusaknya granula pati, pati terpragelatinisasi dibagi menjadi 2 golongan yaitu pragelatinisasi sempurna dan pragelatinisasi sebagian. Pragelatinisasi sempurna diperoleh dengan memasak pati pada suhu 68-92°C dan mengandung air tidak kurang dari 42% berat kering pati. Pragelatinisasi sebagian diperoleh dengan melewati dispersi pati dalam air melalui *drum drier*, sehingga massa mengering. Pragelatinisasi sempurna dapat dibedakan dengan pragelatinisasi sebagian dari sifat *birefringence* yang tampak pada mikroskop terpolarisasi. Pada pragelatinisasi sempurna sifat *birefringence* benar-benar hilang. Hal itu dapat diamati dengan menggunakan mikroskop terpolarisasi, tidak ada satu pun granul yang masih berbentuk kristal. Pada pragelatinisasi sebagian, masih ada granula yang memiliki *sifat birefringence*, sehingga dengan mikroskop terpolarisasi, terlihat kristal yang berwarna (Swinkels, 1985; Balagopalan, Padmaja dan Moorthy, 1998).

Berikut adalah metode pengeringan pada pembuatan pati terpragelatinisasi (Wurzburg, 1989; Balagopalan, Padmaja dan Moorthy, 1998):

a. *Spray dried*

Granula pati yang dihasilkan berbentuk cekung sferis. Cara pembuatannya mula-mula pati ditambahkan air, kemudian disemprotkan pasta panas pada ruang kering.

b. *Roll dried*

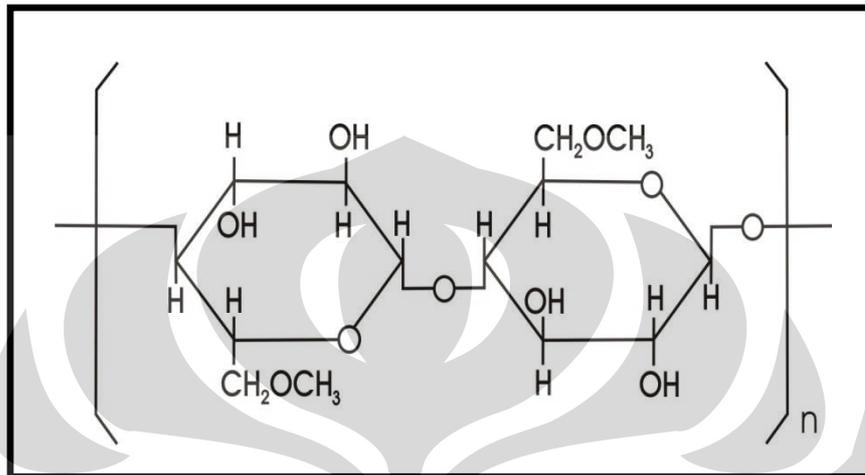
Granula kelihatan transparan, bentuk platelet tidak teratur, dan mirip dengan pecahan kaca. Secara umum, produk ini dimasak dengan cepat dan dikeringkan diatas roll panas. Selain itu digunakan lapisan kertas tipis dibagian dasarnya.

c. *Drum dried*

Hasilnya lebih lengket dan lebih tidak beraturan daripada *roll dried*. Pengeringan jenis ini menggunakan *double drum drier* yang memiliki dua buah drum yang berputar yang saling berimpitan dengan suhu tinggi. Suspensi pati dituangkan pada celah diantara drum dan kedua drum tersebut akan mengeringkan

air sekaligus, menekan massa pati, sehingga menghasilkan serpihan-serpihan. Massa yang sudah kering kemudian digiling dan diayak untuk menghasilkan ukuran partikel yang diinginkan.

## 2.5 METILSELULOSA (Raymond, Paul, dan Sian, 2006)



Gambar 2.5. Struktur Kimia Metilselulosa

Metilselulosa merupakan selulosa rantai panjang yang tersubstitusi dimana sekitar 27-32% dari gugus hidroksilnya berada dalam bentuk metil eter. Metilselulosa terdiri dari 50-1500 unit anhidroglukosa, memiliki titik lebur 280°C. Metilselulosa merupakan derivat selulosa dari reaksi selulosa alkali dengan metilklorida. Metilselulosa larut dalam asam asetat glasial dan praktis tidak larut dalam aseton, kloroform, etanol, eter, larutan garam jenuh, toluen dan air panas. Dalam air dingin, metilselulosa akan mengembang dan terdispersi secara lambat membentuk larutan koloidal yang jernih. Metilselulosa inkompatibel dengan klorokresol, metilparaben, propilparaben, garam dari asam mineral, fenol dan tannin. Meskipun bersifat agak higroskopis, namun serbuk metilselulosa stabil dalam penyimpanan.

Metilselulosa telah digunakan secara luas dalam bidang farmasi baik untuk formulasi sediaan oral maupun topikal. Dalam formulasi tablet, metilselulosa viskositas rendah dan medium digunakan sebagai bahan pengikat sedangkan yang viskositas tinggi digunakan sebagai penghancur tablet (*disintegran*). Metilselulosa dapat digunakan dalam formulasi tablet untuk sediaan lepas lambat sebagai matriks hidrofilik. Selain dalam formulasi tablet metilselulosa juga dapat

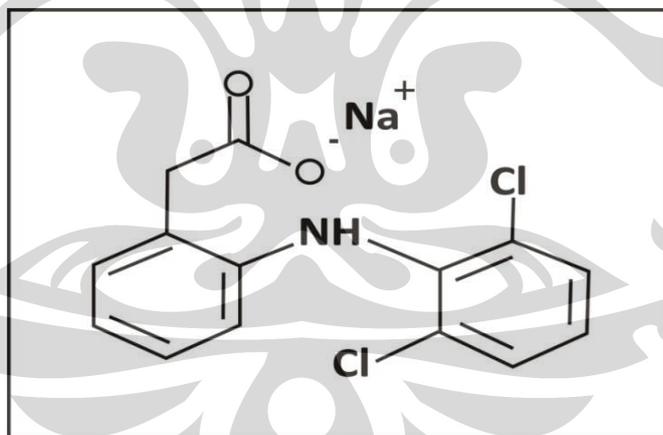
digunakan dalam membuat sediaan topikal seperti krim dan gel. Metilselulosa dengan viskositas tinggi digunakan sebagai pembawa untuk obat tetes mata.

Tabel 2.1. Penggunaan metilselulosa beserta konsentrasi pemakaiannya

Penggunaan	Konsentrasi (%)
<i>Bulk laxative</i>	5,0 – 30,0
<i>Creams, gels, and ointment</i>	1,0 – 5,0
<i>Emulsifying agent</i>	1,0 – 5,0
<i>Ophthalmic preparations</i>	0,5 – 1,0
<i>Suspensions</i>	1,0 – 2,0
<i>Sustained-release tablet matrix</i>	5,0 – 75,0
<i>Tablet binder</i>	2,0 – 6,0
<i>Tablet coating</i>	0,5 – 5,0
<i>Tablet disintegrant</i>	2,0 – 10,0

[Sumber: Raymond, Paul, dan Sian, 2006]

## 2.6 NATRIUM DIKLOFENAK



Gambar 2.6. Struktur natrium diklofenak

Natrium diklofenak merupakan golongan obat anti inflamasi nonsteroid (AINS) turunan asam fenilasetat yang secara luas telah digunakan untuk terapi jangka panjang untuk pengobatan arthritis rheumatoid (Majunatha, Ramana, dan Satyanarayana, 2007). Mekanisme aksi terjadi karena inhibisi sintesis prostaglandin. Natrium diklofenak bekerja dengan menghambat sintesis prostaglandin pada jaringan tubuh dengan menghambat enzim siklooksigenase

(Ganiswara, 1995). Dosis yang umum digunakan yaitu 75-150 mg per hari terbagi atas 2 atau 3 dosis sehari. Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan natrium diklofenak dalam jangka panjang adalah gangguan saluran pencernaan, tukak peptik dan iritasi atau pendarahan pada saluran pencernaan (Majunatha, Ramana, dan Satyanarayana, 2007).

Natrium diklofenak berupa serbuk putih, higroskopis, mudah larut dalam metanol, larut dalam alkohol, agak larut dalam air dan praktis tidak larut dalam kloroform. Natrium diklofenak memiliki bobot molekul 318,1, titik lebur 283-285°C dan pKa 3,78 (Reynolds dan Prased, 1982; Lund, 1994).

Natrium diklofenak, obat golongan AINS dengan efek anti radang terkuat dibandingkan dengan piroksikam dan indometasin. Absorpsi obat ini dari usus berlangsung cepat dan lengkap. Obat ini terikat secara reversibel dengan protein plasma, terutama albumin yaitu sekitar 99%. Natrium diklofenak mengalami metabolisme lintas pertama atau eliminasi pra sistemik dalam hati, sehingga bioavailabilitasnya hanya sekitar 55%. Waktu paruhnya sekitar 2 jam. Natrium diklofenak diekskresikan terutama melalui urin sebesar 60% dan dalam bentuk utuh sebesar 20% melalui tinja dan empedu (Reynolds dan Prased, 1982; Ganiswara, 1995).

## BAB 3

### METODOLOGI PENELITIAN

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

#### 3.1 ALAT

*Double drum drier* (R. Simon Dryers, Inggris), *mini spray drier* B-290 (Buchi, Switzerland), *moisture analyzer* AMB 50 (Adam, Amerika), neraca analitik AL204 (Mettler Toledo, Amerika), *sieving* (retsch, Jerman ) pH meter (Eutech, Singapura), spektrofotometer UV-Vis uv-1800 (Shimadzu, Jepang), *Fourrier Transformation Infra Red* 8400-S (Shimadzu, Jepang), *Differential Scanning Calorimetry* 6 (Perkin Elmer, Amerika), *centrifuge* 5100 (Kubota, Jepang), *particle size analyzer* LS-100 (Beckman coulter, USA), *scanning electron microscope* JSM-6510LA (JEOL, Jepang), Mikroskop optik (Nixon Eclipse E 200, Jepang), viskometer Brookfield (Brookfield Synchroelectric, USA), *texture analyzer* (Rheoner 3305, Jerman), pengaduk ultrasonik (Branson 3200, Jepang), *homogenizer* EH2012 (CKL Machinery, Malaysia), *hot plate magnetic stirrer* C-MAG-HS 7 (IKA, Jerman), oven, desikator, termometer, dan alat-alat gelas.

#### 3.2 BAHAN

Pati singkong (PT. Sungai Budi Lampung, Indonesia), Natrium diklofenak (Yung Zip, Taiwan), Metilselulosa *grade* 90 SH-4000 (Metolose<sup>®</sup>) (Shin-Etzu, Jepang), asam klorida proanalisis (Merck, Jerman), kalium klorida proanalisis (Merck, Jerman), kalium dihidrogenfosfat proanalisis (Merck, Jerman), kalium hidroksida proanalisis (Merck, Jerman), Aquadest.

### 3.3 CARA KERJA

#### 3.3.1 Karakterisasi pati singkong

Karakterisasi pati singkong meliputi pemerian fisik pati singkong, bentuk pati singkong dan hilusnya, dan suhu gelatinasi pada pola brabender. Karakterisasi dilakukan menggunakan mikroskop optik dan Brabender amylograf.

#### 3.3.2 Proses pembuatan eksipien koproses PPS-MC

##### 3.3.2.1 Pembuatan pragelatinisasi pati singkong sempurna

Sejumlah pati singkong seperti yang tertera pada Tabel 3.1 ditambahkan aquadest kemudian diaduk merata hingga terbentuk suspensi. Dalam wadah lain, air dimasak hingga mendidih dengan penangas listrik pada suhu 80°C (perbandingan pati : total aquadest = 1 : 5). Suspensi pati dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam air mendidih sambil diaduk hingga terbentuk massa jernih yang kental.

##### 3.3.2.2 Pengembangan metilselulosa

Sejumlah metilselulosa (MC) seperti yang tertera pada Tabel 3.1 didispersikan dalam aquadest sampai diperoleh konsentrasi 5% (berat air 20 kali berat MC). Serbuk MC disebar diatas aquadest dalam suatu wadah kemudian didiamkan kurang lebih selama 60 menit. Setelah massa mengembang kemudian diaduk dengan menggunakan *homogenizer* dengan kecepatan 1000 rpm sampai homogen selama 10 menit.

##### 3.3.2.3 Pencampuran PPS dan MC membentuk koproses PPS-MC

Pragelatinisasi pati singkong dicampurkan sedikit demi sedikit dengan menggunakan *homogenizer* kecepatan 1000 rpm ke dalam MC yang telah dikembangkan (perbandingan bobot PPS dan MC adalah 4:1 (serbuk A), 3:1 (serbuk B), dan 2:1 (serbuk C) dihitung dari massa kering). Pengadukan dilakukan sampai diperoleh massa yang homogen atau selama 15 menit. Massa homogen kemudian dikeringkan menggunakan *drum drier*. Lapisan tipis yang diperoleh dihaluskan dan diayak dengan pengayak berukuran 80 mesh.

Tabel 3.1. Perbandingan jumlah serbuk pati singkong dan MC

Serbuk	A	B	C
<b>Pati Singkong (g)</b>	100	90	80
<b>MC (g)</b>	25	30	40
<b>PPS-MC</b>	4:1	3:1	2:1

### 3.3.3 Karakterisasi PPS,MC, PPS-MC koproses

#### 3.3.3.1 Karakterisasi fisika

##### a. Penampilan fisik (Ansel, 1989)

Dilakukan uji terhadap penampilan fisik serbuk yang dihasilkan, meliputi warna, bau, rasa dan sifat fisik lainnya.

##### b. Bentuk dan morfologi partikel (Gallant, 1976)

Bentuk partikel dapat diperiksa dengan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM). Pelapisan menggunakan emas (Au) yang dilakukan dengan alat *vacuum evaporator S500 Coating Unit Tablet*. Bahan ditempatkan dalam holder dengan menggunakan lem khusus (dotite) lalu dimasukkan ke *vacuum evaporator*. Pada tingkat kevakuman tertentu, emas dipijar sampai menguap. Emas ini akan melapisi bahan yang ditempelkan pada holder. *Holder* berisi sampel dimasukkan ke dalam alat SEM, lalu diperiksa.

##### c. Distribusi ukuran partikel (*Farmakope Indonesia* ed ke 4, 1995)

Penentuan distribusi ukuran partikel dilakukan dengan metode mikromeritik (ayakan). Pengayak yang sudah ditimbang disusun mulai dari atas, yaitu ayakan dengan mesh terkecil yaitu 45 mesh, 60 mesh, 80 mesh, 120 mesh dan hingga yang terbesar 230 mesh. Sejumlah 20 gram sampel dimasukkan pada pengayak dengan mesh terkecil. Pengujian dilakukan dengan 2 kondisi, yaitu selama 10 menit dan 20 menit dengan kecepatan 30 rpm. Masing-masing pengayak yang berisi serbuk kemudian ditimbang. Setelah itu dihitung persentase berat serbuk dan dibuat diagram distribusi ukuran partikelnya.

$$\% = \frac{(\quad + \quad) - \quad}{\quad} \times \quad \% \quad (3.1)$$

Wp : berat pengayak (g)

Ws : berat serbuk (g)

Wo : berat sampel (g)

d. Sifat termal (Gowda *et al*, 2007)

Sifat termal diamati dengan menggunakan alat *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). Sebanyak 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 -250°C. Proses endotermik dan eksotermik yang terjadi pada sampel tercatat pada rekorder.

e. Kadar air (*Farmakope Indonesia* ed ke 4, 1995)

Kadar air ditentukan dengan menggunakan alat *moisture balance*. Alat dipanaskan terlebih dahulu selama 10 menit. Parameter pada alat diatur dan suhu diatur menjadi 105°C. Kemudian sejumlah 2 gram bahan diletakkan di atas wadah aluminium secara merata. Alat kemudian dinyalakan dan akan mati setelah mencapai kadar air yang konstan. Nilai kadar air yang terbaca pada alat dicatat.

### 3.3.3.2 Karakterisasi kimia

a. Identifikasi eksipien menggunakan IR (Harikarnpakdee *et al*, 2006)

Sejumlah serbuk sampel dibentuk menjadi pelet untuk mengetahui adanya perubahan gugus fungsi pada PPS-MC koproses. 2 mg sampel yang akan diuji ditimbang bersama dengan 98 mg Kalium bromida. Kedua bahan tersebut kemudian digerus hingga homogen. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan *Fourrier Transformation Infra Red* (FTIR) pada bilangan gelombang 400 cm<sup>-1</sup> sampai 4000 cm<sup>-1</sup>.

### 3.3.3.3 Karakterisasi fungsional

#### a. Viskositas (Lieberman, Martin dan Gilbert, 1988)

Serbuk didispersikan dalam air dengan konsentrasi 5% (b/v), hingga membentuk cairan hidrokoloid. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan viskometer Brookfield dengan kecepatan putaran spindel diatur mulai dari 0,5; 1; 2; 2,5; 5; 10 dan 20 rpm dan kembali dari 20; 10; 5; 2,5; 2; 1 dan 0,5 rpm. Spindel yang digunakan yaitu spindel 1 hingga spindel 7, disesuaikan dengan kekentalan bahan yang akan diuji. Hasil pembacaan skala dicatat untuk menghitung viskositas dan membuat kurva sifat aliran.

#### b. Kekuatan gel (Lieberman, Martin dan Gilbert, 1988)

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 untuk menghitung kekuatan gel adalah :

$$\frac{(\quad)}{\quad} = \frac{(\quad)}{\quad} \quad (3.2)$$

### 3.3.4 Pembuatan mikrosfer dengan cara semprot kering ( Harikarnpakdee et al, 2006)

Mikrosfer dibuat menggunakan metode semprot kering. Bahan pembentuk matriks sesuai yang tertera pada Tabel 3.2 ditimbang didispersikan ke dalam aquadest dan diaduk dengan *homogenizer*. Selanjutnya, bahan inti yaitu natrium diklofenak dilarutkan ke dalam aquadest dan dicampurkan dengan dispersi pembentuk matriks diatas, diaduk homogen dengan *homogenizer*. campuran dispersi natrium diklofenak dalam larutan penyalut tersebut dialirkan ke dalam alat *spray dryer* dengan suhu masuk 185°C dan suhu keluar 85°C pada kecepatan pompa 40 ml/ menit dan tekanan penyemprotan sebesar 4 bar. Mikrosfer yang dihasilkan lalu dikumpulkan dalam tempat pengumpul.

Tabel 3.2. Formula mikrosfer natrium diklofenak

Bahan	Formula					
	A	B	C	D	E	F
Na Diklofenak (mg)	250	250	250	250	250	250
PPS (g)	5	-	-	-	-	-
Koproses PPS-MC (g)	-	2,5	4	4,5	5,5	-
Metil selulosa (g)	-	-	-	-	-	2,5
Aquadest (ml)	100	100	100	100	100	100

### 3.3.5 Pengukuran viskositas dari formula mikrosfer (Kurniawan, 2008)

Masing-masing bahan yang digunakan pada setiap formula didispersikan ke dalam 200 ml aquadest dalam gelas piala 250 ml, dengan jumlah bahan sesuai pada masing-masing formula pada Tabel 3.2. 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 *viscometer* Brookfield. Spindel dari alat kemudian dimasukkan ke dalam gelas piala hingga garis tanda. Setelah itu, alat dinyalakan dan diputar pada kecepatan 0,5; 1; 2; 2,5; 5; 10 dan 20 rpm. Spindel yang digunakan adalah spindel 1, 2 dan 3. Hasil pembacaan skala dicatat dan digunakan untuk mengukur viskositas.

### 3.3.6 Evaluasi dan karakterisasi mikrosfer natrium diklofenak

#### 3.3.6.1 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:

$$= \text{---} \times \% \quad (3.3)$$

UPK : persentase faktor perolehan kembali (%)

W<sub>m</sub> : bobot mikrosfer yang diperoleh (g)

W<sub>t</sub> : bobot bahan pembentuk mikrosfer (g)

Kriteria hasil uji perolehan kembali pada alat *spray dryer* yaitu (*Instruction Manual Book*, 2003):

Uji perolehan kembali kurang dari 10 % : buruk

Uji perolehan kembali 10 - 40% : kurang baik

Uji perolehan kembali 40 - 80% : baik

Uji perolehan kembali lebih dari 80 % : sangat baik

3.3.6.2 Pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrosfer (Canan, Nursin dan Nevin, 2002; Harikarnpakdee et al, 2006)

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 500 sampai dengan 15000 kali bergantung dari ukuran mikrosfernya.

3.3.6.3 Distribusi ukuran partikel (Harikarnpakdee et al, 2006)

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

3.3.6.4 Pengujian kadar air mikrosfer

Kadar air ditentukan dengan menggunakan alat *moisture balance*. Alat dipanaskan terlebih dahulu selama 10 menit. Parameter pada alat diatur dan suhu diatur menjadi 105°C. Kemudian sejumlah 2 gram bahan diletakkan di atas wadah aluminium secara merata. Alat kemudian dinyalakan dan akan mati setelah mencapai kadar air yang konstan. Nilai kadar air yang terbaca pada alat dicatat.

#### 3.3.6.5 Pembuatan larutan fosfat 7,2 (*Farmakope Indonesia* ed ke 3, 1979)

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

#### 3.3.6.6 Penentuan panjang gelombang natrium diklofenak

Penentuan panjang gelombang maksimum natrium diklofenak dilakukan pada medium larutan fosfat pH 7,2. Dibuat larutan natrium diklofenak dalam larutan fosfat pH 7,2 dengan konsentrasi 10 ppm, selanjutnya larutan tersebut diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm.

#### 3.3.6.7 Pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak

Kurva kalibrasi dibuat dalam larutan fosfat pH 7,2 dengan cara membuat larutan natrium diklofenak dalam larutan fosfat pH 7,2 dengan konsentrasi sebesar 8; 10; 14; 16; 20; 22 dan 26 ppm. Larutan tersebut diukur pada panjang gelombang maksimum natrium diklofenak yang diperoleh dari kurva serapan pada masing-masing larutan.

#### 3.3.6.8 Penentuan efisiensi penyerapan zat aktif dalam mikrosfer (Surini, Anggriani dan Anwar, 2009)

Sejumlah mikrosfer yang setara dengan 2 mg natrium diklofenak, digerus dan dilarutkan dalam aquadest pada labu takar, kemudian disonifikasi selama 3 jam hingga larut. Ketika melarutkan natrium diklofenak, sisa dinding mikrosfer yang tidak larut dipisahkan dengan penyaringan. Larutan tersebut disaring, kemudian 10 ml filtrat pertama dibuang, filtrat selanjutnya ditampung. Filtrat yang diperoleh diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari kurva serapan natrium diklofenak dalam larutan 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 natrium diklofenak yang diperoleh atau yang terjerap dalam mikrosfer dengan jumlah teoritis zat aktif, dengan rumus sebagai berikut:

$$= \frac{W_b}{W_a} \times 100 \% \quad (3.4)$$

$W_b$  = Jumlah zat aktif terjerap dalam mikrosfer (mg)

$W_a$  = Jumlah teoritis zat aktif dalam mikrosfer (mg)

#### 3.3.6.9 Uji daya mengembang (Susanti, 2008)

Mikrosfer ditimbang sebanyak 250 mg kemudian dimasukkan ke dalam tabung *centrifuge* 10 ml lalu ditimbang. Pada tabung tersebut ditambahkan 10 ml larutan fosfat pH 7,2. Tabung disentrifugasi selama 30 menit dengan kecepatan 3000 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. Persentase daya mengembang dihitung berdasarkan rumus di bawah ini:

$$\% = \frac{W_b - W_a}{W_o} \times 100 \% \quad (3.5)$$

$W_b$  : bobot tabung dan mikrosfer setelah mengembang (g)

$W_a$  : bobot tabung dan mikrosfer sebelum mengembang (g)

$W_o$  : bobot awal mikrosfer (g)

#### 3.3.6.10 Uji disolusi secara *in vitro*

Sejumlah mikrosfer yang telah diketahui kadar natrium diklofenak-nya ditimbang setara dengan 5 mg natrium diklofenak dan dimasukkan kedalam kantung yang terbuat dari kertas saring. Kertas saring tersebut digantungkan dalam beaker 250 ml dengan menggunakan kenur. Disolusi dilakukan dalam medium larutan fosfat pH 7,2 dengan menggunakan *heater stirrer* 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 natrium diklofenak yang diperoleh dalam medium larutan fosfat pH 7,2.



## BAB 4

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Karakterisasi pati singkong

Karakterisasi pati singkong yang dilakukan pada penelitian ini meliputi pemerian fisik pati singkong seperti warna, bau dan rasa (Gambar 4.2), bentuk pati singkong dan hilusnya (Gambar 4.3), dan suhu gelatinasi pada pola brabender (Lampiran 1). Karakterisasi bahan ini bertujuan untuk mengidentifikasi pati singkong secara fisik yang nantinya akan digunakan sebagai bahan untuk pengolahan pati prigelatinisasi.

Serbuk pati singkong yang diuji berupa serbuk halus berwarna putih, tidak memiliki bau atau rasa yang khas serta praktis tidak larut dalam air dingin dan etanol. Proses gelatinasi pati singkong dapat diketahui dengan *Brabender viscoamylograph*. Melalui alat ini dapat diketahui suhu gelatinasi dari pati singkong. Rentang suhu gelatinasi diukur pada saat viskositas pati mulai naik hingga dicapai viskositas puncak. Hasil pengukuran menunjukkan bahwa serbuk pati singkong yang diuji memiliki kisaran suhu gelatinisasi antara 66°C-76,5°C. Rentang suhu ini relatif lebih tinggi bila dibandingkan dengan suhu gelatinasi pati singkong menurut literatur yaitu 58,5°C-70°C (Wurzberg, 1989; Balagopalan, Padmaja dan Moorthy, 1998). Adanya perbedaan suhu gelatinisasi antara pati singkong yang diuji dengan literatur kemungkinan dapat terjadi. Hal ini disebabkan karena gelatinisasi merupakan fenomena kompleks yang bergantung pada ukuran granula, persentase amilosa, bobot molekul, dan derajat kristalisasi dari molekul pati di dalam granula. Pada umumnya granula yang kecil membentuk gel lebih lambat sehingga mempunyai suhu gelatinisasi yang lebih tinggi daripada granula yang besar. Semakin besar bobot molekul dan derajat kristalisasi dari suatu granula pati, maka pembentukan gel akan semakin lambat (Moorthy, 2004).

Hasil pengamatan dengan menggunakan mikroskop optik memperlihatkan granula pati singkong berbentuk agak bulat seperti topi baja. Letak hilum dalam granula pati ini terletak ditengah berupa suatu titik, garis lurus dan ada pula yang

berupa retakan bercabang (Gambar 4.3). Letak hilum spesifik untuk setiap jenis pati. Oleh sebab itu, sifat spesifik ini dapat digunakan untuk identifikasi pati singkong (Brautlecht, 1953; Swinkels, 1985).

#### **4.2 Pembuatan Prigelatinisasi Pati Singkong Sempurna (PPS)**

PPS yang diperoleh berupa serbuk berwarna putih dan ringan dengan rendemen sebesar 50% dari berat pati kering (Gambar 4.1).

Pati singkong dikatakan telah terprigelatinisasi secara sempurna apabila telah terbentuk massa kental dan transparan. Hal ini terjadi dikarenakan molekul air yang masuk ke dalam molekul pati membuat pati mengembang dan rusak. Guna memperoleh PPS yang kering dan berbentuk serbuk maka kemudian massa kental yang telah terbentuk dilewatkan ke dalam *double drum drier* pada suhu 80°C. Suhu tersebut cukup untuk menguapkan air sehingga sebelum terpotong oleh pisau, lapisan tipis sudah berada dalam keadaan kering. Setelah terpotong, lapisan tipis berupa lembaran dan serpihan tersebut jatuh ke tempat penampungan. Lembaran lapisan tipis dan serpihan tersebut kemudian dihaluskan dan diayak dengan ayakan mesh 80. Hal ini bertujuan agar serbuk yang diperoleh mempunyai tingkat kehalusan yang tinggi.

Pati yang diperoleh berupa serbuk berwarna putih dan ringan. Rendemen PPS yang diperoleh adalah sebesar 50% dari berat pati kering sangat dipengaruhi oleh proses pembuatan. Pengurangan massa ini terjadi pada saat proses penuangan massa kental pati, pengeringan, pengumpulan lembaran lapis tipis dan serpihan dari tempat penampungan. Pada proses penuangan suspensi pati dalam *drum drier*, suspensi pati yang dituangkan ke dalam alat terlalu banyak, akibatnya menghasilkan lempengan yang agak tebal, basah dan keras. Lempengan ini tidak dapat digunakan sebagai eksipien. Begitu pula pada proses penghalusan dan pengayakan ada massa serbuk yang tertinggal dalam wadah dan menempel pada ayakan.

#### **4.3 Pembuatan Koproses PPS-MC**

Koproses PPS-MC dibuat dalam tiga variasi dengan perbandingan antara PPS dan MC adalah 4:1, 3:1 dan 2:1. Rendemen koproses PPS-MC yang diperoleh masing-masing sebesar 75,14; 69,94 dan 82,57%. Sama halnya seperti

pembuatan PPS, hasil perolehan kembali dari koproses PPS-MC ini sangat dipengaruhi oleh proses pembuatan. Koproses PPS-MC yang diperoleh berupa serbuk berwarna putih dan ringan.

Koproses PPS-MC dibuat dengan mencampurkan pati singkong yang terpragelatinisasi sempurna dengan MC yang telah dikembangkan menjadi gel. MC dikembangkan dalam air dingin dengan perbandingan 1:20, hal ini bertujuan agar MC yang diperoleh menghasilkan gel yang tidak terlalu kental dan mudah dituang sedangkan air dingin digunakan dengan tujuan agar MC dapat mengembang dan terdispersi perlahan membentuk gel yang transparan kemudian lama-kelamaan menjadi putih susu (Raymond, Paul dan Sian, 2006).

Setelah PPS dan MC tercampur menjadi suatu massa yang homogen, massa kental tersebut kemudian dikeringkan dengan cara melewatkannya kedalam *double drum drier* pada suhu 80°C. Peningkatan suhu *double drum drier* lebih dari 80°C, tidak dianjurkan karena dikhawatirkan serbuk yang dihasilkan berwarna kecoklatan akibat suhu pengeringan yang terlalu tinggi. Sama halnya dengan pembuatan PPS, setelah kering massa kental tersebut berbentuk lembaran-lembaran tipis berwarna putih yang ringan seperti kapas. Lembaran tipis tersebut kemudian dihaluskan dan diayak dengan ayakan 80 mesh yang bertujuan untuk mendapatkan serbuk PPS-MC yang halus dan seragam serta untuk memisahkan kotoran-kotoran yang terbawa pada saat proses pengeringan.

#### **4.4 Karakterisasi PPS, MC, PPS-MC koproses**

##### **4.4.1 Karakterisasi fisika**

###### **4.4.1.1 Penampilan fisik**

Secara fisik serbuk PPS, MC, dan koproses PPS-MC 2:1, 3:1, dan 4:1 berupa serbuk halus, ringan dan memiliki warna putih yang serupa. Perbandingan warna antara kelima serbuk ini dapat dilihat pada Gambar 4.1 dan 4.2. Jika diperhatikan dengan seksama serbuk PPS memiliki warna yang lebih putih dibandingkan keempat serbuk lainnya. Tidak ada bau atau rasa khas dari kelima serbuk ini. Metilselulosa dan koproses PPS-MC terasa lengket karena memiliki kemampuan untuk mengabsorpsi air dan membentuk gel.

#### 4.4.1.2 Bentuk dan morfologi partikel

Hasil SEM yang menunjukkan bentuk partikel PPS, MC, dan koproses PPS-MC 2:1, 3:1 dan 4:1 pada berbagai perbesaran masing-masing ditampilkan pada Gambar 4.5-4.7.

Pengamatan dengan SEM (*Scanning Electron Microscope*) dilakukan guna melihat bentuk partikel PPS, MC dan koproses PPS-MC. Hasil SEM menunjukkan bahwa partikel PPS berbentuk tidak beraturan dengan tekstur permukaan yang sedikit halus, sedangkan partikel MC terlihat memanjang seperti silinder yang tidak beraturan dengan tekstur permukaan yang tidak merata. Koproses PPS-MC baik 2:1, 3:1 maupun 4:1 memperlihatkan bentuk partikel yang sama yaitu bentuk tidak beraturan dengan tekstur yang halus.

Penelitian terdahulu menyatakan bahwa bentuk partikel pati singkong alami yang diamati dengan SEM memiliki bentuk yang bulat atau oval (Gambar 4.4). Pati singkong yang telah terpragelatinisasi (PPS) memiliki bentuk tidak beraturan, Perubahan bentuk partikel ini menandakan bahwa struktur amilum telah pecah atau rusak akibat modifikasi fisika yang dilakukan.

#### 4.4.1.3 Distribusi ukuran partikel

Beberapa metode tersedia guna menentukan ukuran partikel, salah satunya adalah metode pengayakan. Metode ini menggunakan suatu seri ayakan standar yang dikalibrasi oleh *The National Bureau of Standards*. Dengan menggunakan metode pengayakan (*sieving*) pada beberapa ukuran mesh yang berbeda akan diperoleh ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel yang berbeda pula (Martin, Swarbrick dan Cammarata, 1993).

Data lengkap mengenai hasil pengukuran partikel ditampilkan pada Tabel 4.1-4.2, sedangkan diagram batang distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm dan lama pengayakan selama 10 menit dan 20 menit ditampilkan dalam Gambar 4.8-4.9. Hasil pengukuran distribusi partikel menunjukkan bahwa PPS dan ketiga perbandingan koproses PPS-MC terdistribusi pada rentang ukuran partikel 126-180 $\mu\text{m}$ , kecuali metilselulosa yang terdistribusi pada rentang ukuran 64-125 $\mu\text{m}$ . Metilselulosa diproduksi dalam skala besar dengan menggunakan mesin di pabrik sehingga memiliki ukuran partikel yang kecil dan cukup seragam. Serbuk koproses PPS-MC memiliki ukuran partikel yang lebih besar. Hal ini

disebabkan penghalusan ukuran partikel dilakukan secara manual. Oleh karena koproses PPS-MC hasil pengeringan berupa lembaran, maka ukuran partikel koproses PPS-MC dapat disesuaikan dengan kebutuhan.

Jika ditinjau dari segi perbedaan waktu dalam kecepatan yang sama, persentase jumlah serbuk yang tertinggal pada setiap ayakan dengan ukuran partikel tertentu selama 10 menit dan 20 menit pada kecepatan 30 rpm, terdapat sedikit peningkatan persentase bobot serbuk pada uji mikromeritik yang dilakukan selama 20 menit. Peningkatan persentase bobot yang terjadi berkisar antara 1% hingga 3%. PPS-MC 2:1 misalnya, pada menit ke 10 persentase bobot pada rentang ukuran partikel 181-250 $\mu$ m adalah 43,28% sedangkan pada menit ke 20 naik menjadi 44,78% terjadi kenaikan persentase bobot sebanyak 1,49%. Semakin banyak waktu yang digunakan saat pengayakan, semakin banyak pula persentase jumlah partikel yang ditemukan pada ayakan yang memiliki lubang saringan yang kecil.

#### 4.4.1.4 Sifat termal

*Differential scanning calorimetry* (DSC) merupakan salah satu bagian dari analisis termal dengan mengukur perubahan sifat fisik dari suatu materi sebagai fungsi terhadap suhu sewaktu materi diberi perlakuan pada kondisi suhu yang terkontrol (Brown M.E. 1988). Pada umumnya DSC digunakan untuk mengetahui perubahan entalpi yang terjadi ketika suatu zat diberi kalor secara terkontrol. Ketika transisi fase terjadi, energi dapat diserap atau dilepaskan, dan perubahan kebutuhan energi tersebut dapat diukur dan diplot menjadi suatu kurva. Salah satu data yang dapat diketahui melalui alat ini adalah suhu leleh dari bahan atau materi yang diukur.

Perbandingan suhu leleh antara MC, PPS dan eksipien koproses ditampilkan pada Gambar 4.13. Suhu leleh PPS, MC, koproses PPS-MC 2:1, 3:1, dan 4:1 berturut-turut adalah 76,2; 66,1; 73,7; 73,8 dan 71,2<sup>0</sup>C. MC memiliki suhu leleh yang lebih rendah daripada PPS. Suhu leleh MC adalah 66,1<sup>0</sup>C, sedangkan PPS ialah 76,2<sup>0</sup>C. Suhu leleh PPS lebih tinggi dibandingkan metilselulosa, hal ini disebabkan karena bobot molekul PPS lebih tinggi dibandingkan metilselulosa.

Eksipien koproses PPS-MC memiliki suhu leleh yang berada pada rentang kedua eksipien induknya. Hal ini membuktikan bahwa eksipien koproses PPS-MC memiliki suhu leleh yang merupakan kombinasi dari sifat termal kedua eksipien induknya. Hasil pengujian dengan DSC mengenai suhu leleh antara ketiga eksipien koproses PPS-MC menunjukkan bahwa koproses PPS-MC 2:1 dan 3:1 memiliki suhu leleh yang hampir sama sedangkan koproses PPS-MC 4:1 memiliki suhu leleh yang terpaut 2°C lebih rendah dibandingkan keduanya. Adanya perbedaan suhu leleh pada tiap rasio koproses PPS-MC diakibatkan karena perbedaan komposisi eksipien asalnya.

#### 4.4.1.5 Kadar air

Data hasil kadar air ditampilkan pada Tabel 4.6, sedangkan diagram batang perbandingan kadar air dari kelima bahan eksipien terdapat pada Gambar 4.15.

Kadar air ditetapkan dengan cara pengeringan pada suhu 105°C bertujuan untuk mengetahui banyaknya bagian zat yang mudah menguap, dalam hal ini adalah air. Kadar air dalam bahan eksipien perlu diketahui karena dapat mempengaruhi laju alir dan indeks kompresibilitas serbuk. Berdasarkan persyaratan yang ditetapkan Farmakope Indonesia IV, kadar air pati tidak lebih dari 15%.

Kadar air kelima bahan eksipien yang diuji menunjukkan nilai yang bervariasi (Tabel 4.6). Kadar air tertinggi dimiliki oleh PPS (10,16%), sedangkan yang terendah dimiliki oleh MC (6,31%). Walaupun PPS memiliki kadar air yang paling tinggi, namun nilainya masih memenuhi persyaratan yang ditetapkan Farmakope Indonesia IV. Kadar air koproses PPS-MC 2:1, 3:1, 4:1 masing-masing yakni 8,58; 9,43 dan 7,20%. Perbedaan kadar air diantara kelima bahan eksipien ini dapat dipengaruhi oleh proses pengolahan, khususnya pada saat pengeringan.

#### 4.4.2 Karakteristik kimia

##### 4.4.2.1 FTIR

Perbandingan spektrum antara PPS, MC, dan eksipien koproses ditunjukkan oleh Gambar 4.14. Spektrum FTIR eksipien koproses PPS-MC

memiliki kemiripan dengan spektrum FTIR PPS maupun MC, namun jika dilihat dengan seksama spektrum IR dari PPS-MC lebih menyerupai spektrum dari PPS. Hal ini terlihat pada banyaknya *peak* pada daerah gugus fungsi OH pada PPS yang terletak pada bilangan gelombang  $3200-3500\text{ cm}^{-1}$  yang juga dimiliki oleh ketiga varian koproses PPS-MC. Kemungkinan terjadinya hal ini dapat disebabkan karena jumlah PPS yang digunakan pada pembuatan koproses PPS-MC lebih banyak daripada jumlah MC yang digunakan, sehingga gugus fungsi yang dimiliki koproses PPS-MC lebih dominan terhadap PPS.

#### 4.4.3 Karakteristik fungsional

##### 4.4.3.1 Viskositas

Data pengamatan viskositas ditampilkan pada Tabel 4.3, dan kurva sifat alir ditampilkan pada Gambar 4.10. Perbandingan viskositas antara MC, PPS dan berbagai perbandingan eksipien koproses PPS-MC dapat dilihat pada Tabel 4.4 dan Gambar 4.11.

Uji viskositas dilakukan pada konsentrasi 5%. Viskositas MC jauh lebih tinggi jika dibandingkan dengan PPS. MC memiliki viskositas sebesar 204571,42 cps sedangkan viskositas PPS sebesar 4754,28 cps. Eksipien koproses PPS-MC yang memiliki viskositas tertinggi adalah eksipien koproses PPS-MC dengan perbandingan 2:1 yakni sebesar 8811,42 cps, sedangkan eksipien koproses PPS-MC 4:1 memiliki viskositas yang paling rendah yakni sebesar 2200 cps.

Pada pati terpragelatinisasi, sebagian besar amilosa dan amilopektin telah terpisah akibat proses gelatinisasi sehingga amilosa lebih banyak diluar granula. Amilosa yang berantai lurus lebih mudah diputuskan ikatan hidrogennya dibandingkan dengan amilopektin yang berantai bercabang-cabang. Sehingga jumlah amilosa yang tinggi dalam pati cenderung dapat menyebabkan viskositas pastinya rendah dan kurang stabil. Pada pengukuran viskositas koproses PPS-MC 2:1, 3:1 dan 4:1 terlihat bahwa terjadi penurunan viskositas, semakin banyak PPS yang digunakan dalam koproses PPS-MC maka viskositasnya akan semakin rendah. Koproses PPS-MC 4:1 memiliki viskositas terendah diantara kedua koproses PPS-MC lainnya.

Sifat aliran dari suspensi PPS, MC dan koproses PPS-MC yang dihasilkan adalah pseudoplastis. Sifat aliran ini ditunjukkan oleh bentuk kurva yang melengkung ke arah kiri (Gambar 4.10). Sifat aliran pseudoplastis menunjukkan bahwa viskositas suspensi PPS, MC dan koproses PPS-MC mengalami penurunan seiring dengan peningkatan kecepatan geser.

#### 4.4.3.2 Kekuatan gel

Hasil data kekuatan gel pada konsentrasi 10% ditunjukkan pada Tabel 4.5 sedangkan perbandingan kekuatan gel antara PPS, MC, dan eksipien koproses ditampilkan pada Gambar 4.12.

Kekuatan gel menggambarkan daya tahan gel terhadap tekanan luar dan sifat kohesivitas gel dalam mempertahankan bentuknya. Kekuatan gel diukur dengan menggunakan alat *texture analyzer*. Besar kekuatan gel eksipien koproses PPS-MC sangat dipengaruhi oleh rasio PPS dan MC yang digunakan. Hasil pengukuran menunjukkan bahwa PPS tidak memiliki kemampuan untuk membentuk gel sebab PPS tidak mampu menyusun ikatan silang untuk membentuk struktur tiga dimensi yang dapat memerangkap air didalamnya (Gallant, 1976). Semakin besar jumlah PPS yang digunakan, maka kekuatan gel dari koproses PPS-MC akan semakin rendah. Kekuatan gel tertinggi dimiliki oleh MC yaitu sebesar  $324,04 \text{ g/cm}^2$ . Dari hasil pengukuran kekuatan gel, didapatkan hasil urutan kekuatan gel serbuk koproses PPS-MC pada konsentrasi 10% yakni koproses PPS-MC 2:1 ( $58,15 \text{ g/cm}^2$ ), koproses PPS-MC 3:1 ( $16,40 \text{ g/cm}^2$ ), dan koproses PPS-MC 4:1 ( $12,18 \text{ g/cm}^2$ ).

#### 4.5 Pembuatan mikrosfer

Mikrosfer dibuat dengan menggunakan metode semprot kering. Hasil dari keenam formula mikrosfer memiliki kesamaan secara fisik yaitu berbentuk serbuk halus berwarna putih. Mikrosfer yang dihasilkan dari keenam formula ditampilkan pada Gambar 4.16.

Semprot kering merupakan suatu teknik yang umum digunakan dalam industri farmasi untuk mengubah fase cairan menjadi suatu padatan berupa serbuk kering. Metode ini dilakukan dengan mendispersikan atau melarutkan bahan inti ke dalam suatu larutan penyalut kemudian disemprot kering. Prinsip dari metode

ini adalah melalui proses penyemprotan untuk atomisasi larutan yang mengandung zat aktif dalam ruang pengering dan kedap udara melewati udara panas (Swarbick dan Boylan, 1994; Benita, S.1998).

Berdasarkan data karakterisasi bahan eksipien yang telah dilakukan sebelumnya, pada penelitian ini akan dibuat mikrosfer dengan tiga macam jenis polimer yaitu PPS, MC, dan koproses PPS-MC. Koproses PPS-MC pada uji pendahuluan dibuat dengan tiga rasio perbandingan yaitu 2:1, 3:1, dan 4:1. Namun akan dipilih salah satu rasio saja yang akan digunakan sebagai matriks pembentuk mikrosfer. Koproses PPS-MC yang terpilih adalah koproses PPS-MC 2:1 dengan pertimbangan memiliki viskositas dan kekuatan gel yang lebih besar dari kedua rasio koproses lainnya, sehingga diharapkan matriks yang terbentuk dari koproses PPS-MC 2:1 dapat menahan pelepasan obat.

Pembuatan mikrosfer pada penelitian ini dilakukan dengan metode semprot kering menggunakan udara panas untuk menguapkan pelarut yang digunakan. Pemilihan metode ini terkait dengan sifat PPS, MC, dan koproses PPS-MC yang dapat terdispersi baik di dalam air dibandingkan dengan pelarut lainnya, misalnya pelarut organik yang dipakai dalam metode penguapan pelarut. Selain alasan tersebut, dipilihnya metode semprot kering dalam penelitian ini adalah karena merupakan proses satu tahap yang menawarkan kemudahan untuk *scale-up* dan sedikit bergantung pada kelarutan obat dan polimer. Metode ini juga mampu mengeringkan bahan secara cepat tanpa merusak sifat dari bahan yang dikeringkan, menghasilkan serbuk berukuran sangat kecil ( $<10 \mu\text{m}$ ) yang menguntungkan bagi aplikasi obat lepas terkendali, dapat diproduksi ulang dan dapat dikerjakan dalam skala besar (Deasy, 1984; Gharsallaoui et al, 2007; Bayram, O.Z., Bayram, M. dan Tekin, 2004).

Penentuan suhu yang digunakan untuk pengeringan diperoleh melalui optimasi alat *spray dryer*. Kondisi optimum yang digunakan pada pembuatan mikrosfer adalah suhu masuk  $185^{\circ}\text{C}$  dan suhu keluarnya  $85^{\circ}\text{C}$ . Pada suhu ini serbuk yang dihasilkan dapat kering dan tidak mengalami aglomerasi. Hal ini dikarenakan proses semprot kering berjalan dengan kecepatan penguapan yang tinggi (Deasy, 1984.). Jika suhu masuk terlalu rendah maka pengeringan tidak sempurna sehingga kadar air yang terjerap terlalu tinggi akibatnya mikrosfer yang

dihasilkan lembab, serbuk mikrosfer akan saling melekat dan membentuk agregat. Jika suhu masuk terlalu tinggi maka natrium diklofenak kemungkinan akan mengalami kerusakan pada proses pembuatan mikrosfer tersebut, selain itu juga serbuk mikrosfer yang tadinya berwarna putih akan berubah menjadi warna coklat dan berbau gula seperti karamel. Laju alir yang digunakan pada pembuatan mikrosfer ini adalah 40 ml/menit karena viskositas larutan yang akan disemprot sangat tinggi. Apabila digunakan laju alir yang lebih rendah maka pompa peristaltik tidak mampu membantu larutan suspensi PPS, MC, maupun koproses mengalir naik menuju ke *nozzle*. Penggunaan laju alir sebesar 40 ml/menit ini menyebabkan hasil perolehan kembali proses menjadi lebih sedikit, hal ini dikarenakan pengeringan tidak sempurna sehingga mikrosfer yang dihasilkan banyak menempel pada dinding tabung.

Proses pembuatan mikrosfer terdiri dari beberapa tahap yang diawali dari preparasi, yaitu pendispersian dan homogenisasi masing-masing polimer pembentuk matriks meliputi PPS, MC dan koproses PPS-MC di dalam aquadest dengan jumlah yang sesuai dengan konsentrasi di setiap formula. Natrium diklofenak sebagai zat aktif kemudian didispersikan ke dalam larutan polimer pembentuk matriks tersebut. Tahap berikutnya adalah atomisasi, yaitu mengubah larutan polimer pembentuk matriks yang berisi zat aktif menjadi tetes-tetes kecil yang kemudian diuapkan dengan udara panas. Serbuk mikrosfer yang kemudian telah kering, diperoleh pada tempat pengumpul. Keenam mikrosfer yang dihasilkan berupa serbuk sangat halus dengan warna putih yang serupa.

#### **4.6 Pengukuran viskositas formula mikrosfer**

Hasil viskositas dari keseluruhan formula ditunjukkan pada Tabel 4.7, sedangkan perbandingan viskositas antara keenam formula mikrosfer ditampilkan pada Tabel 4.8 dan Gambar 4.17. Viskositas dari keenam formula di dalam aquadest menunjukkan hasil yang beragam yaitu berkisar antara 401,07 cps-15121,43 cps.

Pemeriksaan viskositas dilakukan pada suhu kamar (27°C) dengan *viscometer* Brookefield menggunakan spindel 2 (untuk formula A, B, C, D, dan E), spindel 7 (untuk formula F) pada variasi kecepatan yang berbeda. Berdasarkan hasil percobaan (Tabel 4.7) bahwa seiring dengan meningkatnya jumlah dan

konsentrasi polimer dalam formula maka viskositas yang dihasilkan akan semakin besar pula. Hal tersebut berkaitan dengan semakin besar perbandingan konsentrasi zat aktif-bahan penyalut yang dipakai maka banyaknya padatan yang membentuk larutan koloid akan makin banyak sehingga larutan akan semakin kental. Oleh karena itu, koproses PPS-MC pada formula D dan E tentunya memiliki viskositas yang lebih besar dari formula B dan C.

Formula A (PPS 5%), D (koproses PPS-MC 4,5%), dan F (MC 2,5%) memiliki viskositas masing-masing 4754,29 cps, 5762,86 cps, dan 4662,86 cps. Jika dilakukan perbandingan antara ketiga formula tersebut dapat dilihat bahwa formula A dengan konsentrasi yang lebih tinggi daripada Formula D dan F memiliki viskositas yang lebih rendah dari formula D dan tidak berbeda jauh dengan viskositas formula F, sedangkan formula F dengan konsentrasi rendah memiliki viskositas yang tidak berbeda jauh dengan formula A dan tentunya akan sangat wajar apabila viskositasnya berada dibawah formula D. Hal ini mengindikasikan bahwa formula dengan kombinasi memungkinkan terjadinya interaksi antar polimer, yang menyebabkan pembentukan dispersi campuran dalam air yang memiliki viskositas yang lebih tinggi (Pringles et al, 2005).

Sifat aliran dari suspensi mikrosfer yang dihasilkan adalah pseudoplastis. Sifat aliran ini ditunjukkan oleh bentuk kurva yang melengkung ke arah kiri (Gambar 4.12). Perilaku pseudoplastis diperlihatkan untuk larutan-larutan polimer dan sejumlah besar produk farmasi (Martin, Swarbick dan Cammarata, 1993). Meski membentuk larutan kental pada air dingin, namun karena sifat aliran tersebut maka suspensi keenam formula mikrosfer tetap dapat disemprotkan dengan halus pada proses penyalutan mikrosfer untuk menghasilkan suatu lapisan berupa membran *uniform* pada pembuatan mikrosfer. Viskositas dari keenam formula di dalam aquadest menunjukkan hasil yang berbeda-beda, viskositas terendah dimiliki oleh koproses PPS-MC 2,5% sebesar 401,07 cps sedangkan yang tertinggi dimiliki oleh PPS-MC 5,5% sebesar 15121,43 cps.

#### **4.7 Evaluasi dan karakterisasi mikrosfer natrium diklofenak**

Data hasil evaluasi dari keenam formula mikrosfer pada berbagai parameter pengujian diringkas pada Tabel 4.9, terkecuali pengujian terhadap pemeriksaan bentuk dan morfologi serta uji pelepasan natrium diklofenak.

Evaluasi dan karakterisasi mikrosfer pada penelitian ini dilakukan terhadap enam formula dan empat diantaranya merupakan formula yang mengandung koproses PPS-MC. Dua formula lainnya merupakan formula yang masing-masing mengandung polimer PPS dan MC untuk digunakan sebagai pembanding terhadap formula yang dikoproses.

#### 4.7.1 Uji perolehan kembali proses

Hasil uji perolehan kembali ditunjukkan pada Tabel 4.10 dan Gambar 4.18. Nilai UPK dari keenam formula berkisar antara 6,82-35,71%. Hasil yang ditunjukkan kurang baik berdasarkan persyaratan yang terdapat pada buku panduan alat mini spray dryer Buchi B-290 karena persentase perolehan yang sangat kecil dari formula yang dibuat. Formula A memberikan UPK yang paling rendah yaitu 6,82% dibandingkan dengan kelima formula lainnya. Hal ini disebabkan karena PPS memiliki sifat yang sangat lengket dibandingkan MC ataupun koproses PPS-MC sehingga akan menempel pada dinding tabung vakum dan sulit untuk dikeringkan. Peristiwa yang serupa juga ditemui pada penelitian yang menggunakan pati sebagai bahan penyalut dalam mikroenkapsulasi sumac *flavour* menggunakan metode semprot kering. Penelitian tersebut melaporkan bahwa ketika proses pengeringan, pati mudah menempel pada dinding pengering dan membentuk sumbatan pada *nozzle* (Bayram, O.Z., Bayram, M. dan Tekin, 2004).

Fenomena ini terjadi karena pati mengandung gula atau karbohidrat yang mengalami perubahan bentuk dari *glassy* menjadi *rubbery* di atas *glass transition temperature* ( $T_g$ ) yang dimilikinya. Perubahan ini dapat dikarakterisasi dengan adanya kohesi dari partikel satu dengan yang lain (aglomerasi), serta menempelnya partikel pada dinding alat semprot kering. Proses menempelnya bahan pada alat terjadi ketika suhu tetesan mikrosfer (*drop temperature* /  $T_d$ ) lebih besar 10-20°C di atas  $T_g$  dari lapisan permukaan suatu bahan.  $T_d$  pada metode semprot kering lebih terkait dengan suhu ketika produk dihasilkan, yaitu pada suhu keluar yang dipakai pada alat (Langrish dan Fletcher, 2001; Bhandari et al, 2005). Seperti telah disebutkan sebelumnya, suhu keluar yang dipakai pada penelitian ini adalah 85°C, sedangkan pati singkong memiliki  $T_g$  sebesar 50°C (Muller et al, 2008). Nilai ini berbeda dengan  $T_g$  MC yang lebih tinggi yaitu

178°C (Nienaltowska, Depypere dan Dewettinck, 2007). Oleh karena itu, dapat dipahami formula yang mengandung PPS memiliki kecenderungan yang lebih tinggi menempel pada alat dibandingkan dengan formula yang tidak mengandung PPS, sehingga nilai UPK yang dihasilkan menjadi lebih rendah. Hal ini ditunjukkan oleh formula F yang mengandung MC memiliki nilai UPK lebih tinggi daripada formula A.

Formula B dan C memiliki nilai UPK yang lebih tinggi dibandingkan Formula C dan D, padahal keempatnya mengandung polimer yang sama yaitu PPS-MC 2:1 hanya saja konsentrasinya yang berbeda. Konsentrasi yang lebih tinggi pada formula D dan E menjadikan formula tersebut memiliki viskositas yang tinggi. Viskositas yang lebih tinggi menyebabkan proses pengeringan menjadi lebih sulit dan kecepatannya berjalan lambat sehingga ada sebagian bahan yang melekat dan tertinggal pada alat, yang menyebabkan rendahnya nilai UPK.

#### 4.7.2 Pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrosfer

Hasil SEM mikrosfer dari formula A, D dan F masing-masing ditunjukkan pada Gambar 4.19, 4.20 dan 4.21. Mikrosfer yang dihasilkan berbentuk bulat hingga tidak beraturan.

Bentuk dan morfologi mikrosfer diamati dengan menggunakan alat *scanning electron microscope*. Hasil SEM Mikrosfer yang dihasilkan berbentuk bulat hingga tidak beraturan. Mikrosfer yang terbuat dari PPS (formula A) mempunyai tekstur yang khas yaitu sisi permukaannya cekung, mikrosfer dari formula koproses PPS-MC (formula D) memiliki bentuk dengan sisi cekung dengan tekstur permukaan yang rata dan sedikit bergumpal, sedangkan mikrosfer yang terbuat dari metilselulosa (formula F) sebagian besar memperlihatkan bentuk bulat dengan permukaan rata namun ada pula yang berbentuk bulat dengan sisi cekung. Dari ketiga polimer yang digunakan untuk membuat mikrosfer pada penelitian ini, dua diantaranya memiliki tekstur cekung pada permukaannya dan terlihat adanya penciutan kecuali pada formula yang mengandung metilselulosa yang mayoritas berbentuk bulat, namun ada beberapa yang berbentuk cekung dan menciut. Ada teori yang menjelaskan mengenai fenomena tersebut yang menjelaskan bahwa kehilangan atau penguapan air dan pemanasan selama proses

semprot kering dapat menyebabkan tekanan pada struktur seluler dari polimer sehingga menghasilkan penciutan dan perubahan bentuk pada mikrosfer yang dihasilkan. Penyusutan partikel dari mikrosfer juga terkait dengan sifat PPS yang merupakan polisakarida dengan berat molekul gula yang tinggi. Semakin besar berat molekul gulanya maka daya yang dimiliki bahan tersebut sebagai *plasticizer* akan berkurang. *Plasticizer* dapat mencegah penyusutan volume suatu partikel sehingga dapat menghasilkan mikrosfer yang bulat dan halus.

#### 4.7.3 Distribusi ukuran partikel

Hasil distribusi ukuran partikel dari mikrosfer terdapat pada Tabel 4.11 dan Gambar 4.22. Diagram batang mengenai rentang distribusi partikel mikrosfer berdasarkan diameter volume partikel ditampilkan pada gambar 4.23. Distribusi ukuran partikel dari keenam formula menunjukkan hasil yang bervariasi. Formula A, B, C, D, dan E memiliki rata-rata diameter volume kurang dari 40  $\mu\text{m}$ , sedangkan formula F memiliki rata-rata diameter volume lebih dari 40  $\mu\text{m}$ .

Distribusi ukuran partikel diukur menggunakan alat *particle size analyzer*. Evaluasi distribusi ukuran partikel dinyatakan berdasarkan perbedaan diameter volume partikel. Penyiapan sampel dilakukan dengan mendispersikan mikrosfer dalam medium yang sesuai. Pada penelitian ini medium yang digunakan untuk mendispersikan mikrosfer sama antar formula yaitu etanol 96%, karena keenam formula mikrosfer dapat terdispersi dengan baik dalam medium tersebut. Banyaknya mikrosfer yang dibutuhkan bergantung dari jumlah partikel yang terdispersi hingga cukup untuk dapat terukur pada alat.

Keseluruhan formula mayoritas terdistribusi pada rentang diameter volume berukuran 10-20  $\mu\text{m}$ . Tabel 4.11 menunjukkan bahwa keseluruhan formula memiliki diameter volume rata-rata partikel yang nilainya berada antara rentang 14,95-41,70  $\mu\text{m}$ . Formula A memiliki diameter volume rata-rata paling kecil dibandingkan formula dan formula F yang memiliki diameter volume rata-rata paling besar, padahal keduanya memiliki viskositas yang hampir sama. Begitu pula dengan formula B yang mengandung koproses PPS-MC 2,5% memiliki diameter volume rata-rata yang lebih besar dibandingkan dengan koproses PPS-MC dengan konsentrasi dan viskositas yang lebih besar. Hasil ukuran partikel formula B dan F tampaknya berbeda dengan konsep bahwa ukuran partikel akan

meningkat dengan sejalan dengan peningkatan konsentrasi penyalut yang digunakan. Hal ini mungkin disebabkan telah terjadinya agregasi partikel-partikel yang berukuran kecil. Baik formula A maupun B memiliki viskositas yang rendah. Viskositas yang rendah dapat mempengaruhi proses pembuatan mikrosfer dengan metode semprot kering yaitu menghasilkan tetesan mikrosfer yang lebih kecil dibandingkan formula dengan viskositas yang lebih tinggi. Hal ini dikarenakan ketika formula dengan viskositas yang lebih rendah atau encer disemprot melalui udara panas, maka bagian yang paling banyak terdapat pada tetesan mikrosfer adalah air. Selama proses pengeringan, tetesan tersebut akan menciut seiring dengan hilangnya air yang meninggalkan tetesan sehingga menyebabkan ukuran mikrosfer yang dihasilkan menjadi lebih kecil (Yadav dan Mote, 2008). Partikel-partikel yang berukuran kecil ini memungkinkan terjadinya kohesi antara partikel sehingga menyebabkan terjadinya agregasi. Agregasi dapat dengan mudah terjadi pada partikel-partikel yang berukuran sangat kecil. Pada saat pengujian distribusi ukuran partikel dilakukan maka yang terukur adalah partikel-partikel yang berukuran kecil yang beragregasi.

Formula A, C, D, dan E memiliki diameter volume rata-rata partikel yang semakin meningkat dengan meningkatnya konsentrasi PPS-MC yang digunakan. Semakin banyak jumlah bahan penyalut yang digunakan maka viskositasnya akan meningkat, formula dengan viskositas yang lebih tinggi akan mampu untuk mempertahankan bentuknya, sehingga proses kehilangan air yang terjadi tidak diikuti dengan menciutnya tetesan mikrosfer (Rathananand et al, 2007; Yadav dan Mote, 2008).

#### 4.7.4 Pengujian kadar air mikrosfer

Hasil pemeriksaan kadar air dari keseluruhan formula mikrosfer dapat dilihat pada Tabel 4.12 dan Gambar 4.24. Keseluruhan formula menunjukkan jumlah kadar air yang berkisar antara 3,69-5,19%. Uji pemeriksaan kadar air dilakukan untuk memperkirakan derajat kemudahan suatu mikrosfer ditembus oleh air. Kadar air yang dimiliki suatu sediaan berkaitan dengan tujuan sediaan itu dibuat. Salah satu fungsi dari sediaan mikrosfer adalah menjaga kestabilan zat aktif dari cemaran mikroba atau hidrolisis akibat adanya air yang menyebabkan ketidakstabilan atau peruraian zat aktif. Kadar air yang tinggi juga dapat

berpengaruh terhadap laju alir dan indeks kompresibilitas serbuk, sehingga mikrosfer sulit untuk dicetak menjadi tablet. Adapun tablet yang dihasilkan juga akan mudah rapuh atau regas (Nugrahaini, 2005; Sugindro, 2008). Syarat kadar air suatu matriks adalah 3-5%. Kadar air pada sediaan yang melebihi dari 5% dapat dipertimbangkan untuk mendapatkan pengeringan lebih lanjut setelah melalui proses semprot kering, misalnya melalui pengeringan menggunakan vakum.

Dapat diamati pada Tabel 4.12, kadar air formula yang mengandung koproses PPS-MC yaitu formula B, C, D, dan E seiring dengan bertambahnya konsentrasi bahan pembentuk matriks kadar airnya semakin meningkat. Hal ini mungkin diakibatkan oleh viskositas dan jumlah polimer pembentuk matriks formula yang digunakan semakin meningkat. Jika jumlah polimer pembentuk matriks yang dipakai lebih besar, maka mikrosfer yang terbentuk semakin stabil dan menyebabkan air yang terperangkap di dalamnya menjadi berkurang (Sugindro, 2008). Namun, viskositas yang terlalu tinggi juga akan menyulitkan pengeringan yang menyebabkan air susah dihilangkan dari tetesan mikrosfer, sehingga formula E yang mempunyai viskositas yang lebih besar memiliki kadar air yang lebih tinggi dari formula B, C dan D dengan viskositas yang lebih rendah.

#### 4.7.5 Penentuan panjang gelombang natrium diklofenak

Penentuan panjang gelombang maksimum natrium diklofenak dibuat dalam bentuk larutan natrium diklofenak dengan konsentrasi 10 ppm dalam medium larutan fosfat pH 7,2. Hasil yang diperoleh menunjukkan panjang gelombang maksimum pada 275,8 nm. Kurva serapan natrium diklofenak dalam medium larutan fosfat pH 7,2 ditampilkan pada Gambar 4.25.

#### 4.7.6 Pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak

Kurva kalibrasi dibuat dalam larutan fosfat pH 7,2 dengan cara membuat larutan natrium diklofenak dalam larutan fosfat pH 7,2 dengan konsentrasi sebesar 8; 10; 14; 16; 20; 22; dan 26 ppm. Larutan tersebut diukur pada panjang gelombang maksimum 275,8 nm dan menghasilkan persamaan garis sebagai berikut:

$$y = -0,003365 + 0,031436x ; r = 0,9999$$

Data serapan natrium diklofenak pada berbagai konsentrasi dalam medium larutan fosfat pH 7,2 ditunjukkan pada Tabel 4.13, sedangkan kurva kalibrasi natrium diklofenak ditampilkan pada Gambar 4.26.

#### 4.7.7 Penentuan efisiensi penyerapan zat aktif dalam mikrosfer

Evaluasi terhadap efisiensi penyerapan dilakukan untuk mengetahui jumlah obat yang dapat dijerap oleh mikrosfer dan untuk mengetahui efisiensi dari metode yang digunakan. Efisiensi penyerapan dari seluruh formula dalam medium fosfat pH 7,2 cukup tinggi yaitu berkisar antara 106-144%. Efisiensi penyerapan dari keenam formula dapat dilihat pada Tabel 4.14 dan Gambar 4.27.

Tabel 4.14 menunjukkan evaluasi hasil penentuan zat aktif yang terjerap dalam mikrosfer pada formula A, B, C, D, E dan F yaitu masing-masing sebesar 106,12; 108,01; 115,54; 116,51; 144,47 dan 116,50%. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan eksipien koproses PPS-MC sebagai pembentuk matriks pada proses enkapsulasi menggunakan metode semprot kering menghasilkan persentase penyerapan obat yang tinggi. Penelitian dengan menggunakan metode semprot kering juga telah dilakukan oleh Rathananand (2007). Dalam penelitian tersebut digunakan polimer hidrosipropilmetilselulosa, hidrosipropilselulosa, natrium alginat dan Eudagrit L-100 sebagai pembentuk mikrosfer yang menghasilkan penyerapan sebesar 94-98%. Lain halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Fang (2008) yang menggunakan metode sambung silang dalam pembuatan mikrosfer. Penelitian ini menggunakan pati tersambung silang sebagai polimer pembentuk mikrosfer dan menghasilkan efisiensi penyerapan yang lebih rendah dibandingkan metode semprot kering yakni sebesar 52-84%. Bila keduanya dibandingkan maka dapat disimpulkan bahwa metode semprot kering dapat menjadi salah satu metode yang efisien dalam pembuatan mikrosfer.

Dalam penelitian ini, seperti yang telah disebutkan sebelumnya nilai efisiensi keenam formula mencapai lebih dari 100%. Fenomena ini kemungkinan terjadi karena adanya faktor kesalahan dalam penimbangan mikrosfer yang akan diuji efisiensi penyerapannya, mengingat mikrosfer yang dibutuhkan hanya dalam jumlah yang sangat kecil yaitu kurang dari 50 mg.

#### 4.7.8 Uji daya mengembang

Hasil uji daya mengembang mikrosfer pada medium fosfat pH 7,2 selama 2 jam dan 8 jam dapat dilihat pada Tabel 4.15, serta perbandingannya antar setiap formula mikrosfer dapat dilihat pada Gambar 4.28 dan 4.29.

Evaluasi terhadap daya mengembang dilakukan untuk mengetahui kemampuan suatu mikrosfer dalam menyerap medium disekitarnya dan kemampuan suatu mikrosfer tersebut dalam membentuk massa gel. Uji daya mengembang dilakukan dengan metode sentrifugasi karena sifat mikrosfer yang ringan sehingga mudah mengapung pada permukaan medium. Kecepatan yang digunakan 3000 rpm dan diputar selama 30 menit karena dengan kecepatan tersebut sudah dapat menenggelamkan mikrosfer, sehingga diharapkan pengamatannya dapat lebih mudah.

Uji daya mengembang dilakukan pada medium fosfat pH 7,2 karena polimer yang digunakan dalam seluruh formula merupakan polimer anionik. Polimer anionik akan mengalami ionisasi pada pH basa (pH 7,2), sehingga polimer akan memiliki kemampuan maksimum dalam menyerap air pada pH 7,2 (Schnurch et al, 2005). Pada pH basa (pH 7,2) gugus karboksil yang dimiliki polimer juga akan mengubah bentuknya dari bentuk gulungan menjadi silinder, akibatnya air dapat mudah masuk ke dalam bagian polimer dan membuat polimer lebih mudah mengembang (Tur dan Hung-Seng, 1998; Harikarnpakdee, 2006). Daya mengembang suatu bahan mempengaruhi kemampuan bahan tersebut dalam mengendalikan pelepasan obat. Ketika suatu bahan mengembang, bahan tersebut akan membentuk suatu massa gel yang akan bertindak sebagai *barrier* yang akan menahan pelepasan obat.

Secara keseluruhan dari tiap formula memberikan nilai daya mengembang yang lebih besar pada saat 8 jam dibandingkan pada saat 2 jam. Keenam formula mengembang dengan cepat pada medium fosfat pH 7,2. Pada jam ke 2 masing masing formula mikrosfer dari formula A hingga F berturut-turut memiliki daya mengembang sebesar 349,75; 620,07; 546,02; 613,71; 531,52 dan 1003,70%. Sedangkan pada jam ke 8 masing masing formula mikrosfer dari formula A hingga F berturut-turut memiliki daya mengembang sebesar 475,90; 954,19; 744,08; 764,99; 731,12 dan 1276,87%. Dari data tersebut terlihat jelas bahwa

daya mengembang formula yang mengandung koproses PPS-MC lebih tinggi dibandingkan dengan formula yang hanya mengandung PPS. Kombinasi polimer-polimer yang terdapat pada keempat formula akan menyebabkan terjadinya penambahan gugus hidrofilik yang dapat mengakibatkan mikrosfer mengalami hidrasi yang berlebihan (*overhydrated*) dan membuat mikrosfer mengalami erosi (Tur dan Hung-Seng, 1998). Hidrasi yang berlebihan ini terjadi karena gugus karboksil akan mengalami ionisasi pada pH 7,2 sehingga penyerapan air ke dalam polimer menjadi bertambah.

#### 4.7.9 Uji disolusi secara *in vitro*

Hasil uji disolusi natrium diklofenak dari mikrosfer dalam medium fosfat pH 7,2 ditunjukkan pada Tabel 4.16 dan Gambar 4.30. Jumlah pelepasan obat tertinggi terdapat pada formula A yaitu sebesar 100,22% sedangkan jumlah pelepasan obat terendah terdapat pada formula F yaitu sebesar 57,62%.

Pada penelitian ini dilakukan uji disolusi secara *in vitro* guna mengetahui profil pelepasan natrium diklofenak dari keenam formula mikrosfer yang telah dibuat. Profil pelepasan natrium diklofenak ditampilkan dalam bentuk jumlah dan persentase kumulatif natrium diklofenak yang terdisolusi. Uji disolusi natrium diklofenak dilakukan dalam medium fosfat 7,2 dengan waktu pengujian selama 8 jam menggunakan *hot plate magnetic stirrer*, suhu dijaga tetap  $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$  dan pengadukan kontinu pada kecepatan 100 rpm. Pengujian dilakukan pada satu medium saja, yaitu medium pH 7,2 karena ingin diketahui profil pelepasan natrium diklofenak pada kondisi pH usus, selain itu juga natrium diklofenak tidak larut dalam suasana asam atau pH rendah.

Berdasarkan data pada Tabel 4.16 dapat dilihat bahwa pelepasan natrium diklofenak dari mikrosfer pada formula A hingga formula F pada jam ke delapan berturut-turut sebesar 100,22; 95,71; 72,82; 69,10; 66,35 dan 57,62%. Mikrosfer yang terdiri dari PPS (formula A) sebagai pembentuk matriks memberikan pelepasan dengan jumlah 100,22% pada jam ke delapan. PPS tidak dapat digunakan sebagai matriks tunggal karena tidak dapat membentuk lapisan gel yang kuat dan mudah tererosi pada kondisi pH 7,2. Sebaliknya, pelepasan natrium diklofenak dari mikrosfer yang terdiri dari metilselulosa sebagai pembentuk matriks memberikan pelepasan dengan jumlah 57,62% pada jam ke delapan yang

berarti bahwa metilselulosa memungkinkan untuk digunakan sebagai matriks tunggal pembentuk mikrosfer. Namun, ketika PPS dan metilselulosa digabungkan menjadi suatu koproses PPS-MC, kecepatan pelepasan obat menjadi semakin lambat dibandingkan PPS tetapi tidak selambat pelepasan MC. Semakin meningkat konsentrasi PPS-MC yang digunakan sebagai matriks pembentuk mikrosfer maka polimer tersebut dapat menahan pelepasan obat lebih lama. Kecepatan pelepasan obat dipengaruhi oleh kekuatan mengembang, hidrofilitas dan kekuatan gel dari bahan yang digunakan. Berdasarkan data daya mengembang dan kekuatan gel dapat dilihat bahwa metilselulosa memiliki nilai yang paling besar diantara yang lain. Hal tersebut menyebabkan metilselulosa dapat menahan pelepasan obat lebih baik dibandingkan kelima formula mikrosfer lainnya.

Menurut literatur, terdapat aturan untuk menaksirkan penggunaan suatu sediaan obat berdasarkan jumlah obat yang terdisolusi pada waktu tertentu yang dihubungkan melalui frekuensi atau interval pemberian obat (Banakar, 1992). Syarat  $Q_{0,25}$  adalah 20-45% obat terdisolusi, syarat  $Q_{0,5}$  adalah 46-75% obat terdisolusi dan syarat  $Q_1$  tidak kurang dari 75% obat terdisolusi. Berdasarkan literatur tersebut, diketahui bahwa baik formula C, D, E maupun F memenuhi syarat  $Q_{0,5}$  karena pelepasan obat masing-masing sebesar 72,82; 69,10; 66,35 dan 57,62% pada jam ke delapan.  $Q_{0,5}$  berarti bahwa obat dilepaskan setengahnya selama waktu uji 8 jam, maka obat akan terlepas seluruhnya pada waktu 16 jam. Dengan demikian keempat formula tersebut dapat digunakan untuk pemakaian selama 16 jam. Formula A dan formula B memberikan pelepasan obat dengan jumlah 100,22 dan 95,71% pada jam ke delapan. Dengan demikian kedua formula tersebut memenuhi syarat  $Q_1$  yang berarti hanya dapat menahan laju pelepasan obat selama 8 jam.

Pengamatan dilakukan terhadap keenam formula mikrosfer setelah mengalami uji laju disolusi selama delapan jam. Pada keenam formula tersebut, terlihat bahwa bahan pembentuk matriks yang awalnya berupa serbuk telah berubah menjadi bahan kenyal atau gel. Koproses PPS-MC diduga mempunyai kemampuan untuk memperlambat pelepasan natrium diklofenak berdasarkan kekuatan gel dan kemampuannya untuk mengembang apabila terkena air. Koproses PPS-MC memiliki kemampuan untuk menahan pelepasan obat dengan

mekanisme pelepasannya yaitu difusi dan erosi. Dengan adanya air, mikrosfer akan terhidrasi dan polimer akan mengembang kemudian natrium diklofenak akan larut dan berdifusi keluar mikrosfer yang kemudian sedikit demi sedikit akan tererosi oleh cairan tubuh (Swarbick dan Boylan, 1994).



## BAB 5

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 KESIMPULAN

5.1.1 Koproses PPS-MC 2:1, 3:1 dan 4:1 yang dihasilkan berupa serbuk ringan berwarna putih dengan bentuk partikel yang tidak beraturan dan tekstur yang halus. Ketiga perbandingan koproses PPS-MC terdistribusi pada rentang ukuran partikel 126-180 $\mu$ m. Suhu leleh koproses PPS-MC 2:1, 3:1, dan 4:1 berturut-turut adalah 73,7; 73,8 dan 71,2<sup>0</sup>C, sedangkan nilai kadar air secara berurutan yakni 8,58; 9,43 dan 7,20%. Koproses PPS-MC 2:1 memiliki nilai viskositas dan kekuatan gel yang lebih besar dibandingkan dengan PPS-MC 3:1 dan 4:1. Nilai viskositas koproses PPS-MC 2:1 hingga 4:1 masing-masing sebesar 8811,42; 2863,57 dan 2200 cps. Nilai kekuatan gel koproses PPS-MC 2:1 sebesar 58,15 g/cm<sup>2</sup>, PPS-MC 3:1 sebesar 16,40 g/cm<sup>2</sup> dan PPS-MC 4:1 sebesar 12,18 g/cm<sup>2</sup>. Eksiipien koproses 2:1 menjadi eksiipien terpilih yang digunakan sebagai polimer dalam pembuatan mikrosfer.

5.1.2 Mikrosfer yang dihasilkan dari eksiipien koproses PPS-MC 2:1 berupa serbuk berwarna putih, memiliki bentuk sisi cekung dengan tekstur permukaan yang rata serta ukuran diameter volume rata-rata pada rentang 16,61-21,41 $\mu$ m. Nilai kadar air mikrosfer berkisar antara 3,69% hingga 4,55%. Uji perolehan kembalinya kurang baik karena berada pada rentang 10-40%. Pelepasan keempat formula mikrosfer yang mengandung polimer PPS-MC 2:1 masing-masing sebesar 95,71; 72,82; 69,10 dan 66,35%.

#### 5.2 SARAN

Perlu dilakukan penelitian selanjutnya dengan menggunakan kombinasi polimer lain untuk dijadikan eksiipien koproses dengan metode pembuatan mikrosfer yang dapat digunakan untuk bahan eksiipien yang sangat *viscous*.

## DAFTAR ACUAN

- Alderborn, G., dan Nyström, C. (1995). *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. New York: Marcell Dekker, 484-486.
- Ansel, H.C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (Ed ke-4). (Farida Ibrahim, Penerjemah.). Jakarta: UI Press, 214-215, 212, 252-259, 251.
- Balagopalan C., Padmaja N., dan Moorthy S.K. (1998). *Cassava in Food, Feed Industry*. Florida: CRC Press Inc, 119-120.
- Banakar, U.V. (1992). *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York: Marcel Dekker Inc, 320-322.
- Bayram, O.Z., Bayram, M., dan Tekin, A.R. (2004). *Spray Drying of Sumac Flavour using Sodium Chloride, Sucrose, Glucose, and Starch as Carriers*. J. Food. Eng., 69, 253-260.
- Benita, S. (1998). *Microencapsulation Methods and Industrial Applications*. New York: Marcell Dekker Inc, 1-19, 35-207.
- Bhandari, B.R., Lecomte, D., Howes, T., dan Adhikari, B. (2005). *A Glass Transition Temperature Approach for the Prediction of the Surface Stickiness of Drying Droplet during Spray Drying*. Powder Technology 149, 168-179.
- Brautlecht, C . A. (1953). *Starch : Its Sources, Production And Uses*. New York : Reinhold Publishing Corporation, 209-214.
- Brown, M.E. (1988). *Introduction to Thermal Analysis Techniques and Applications*. London: Chapman and Hall.
- C, Mukesh., Rajesh K.P., Bansari K. B., dan Aarobi R.S. (2007). *Preparation and Assessment of Novel Coprocessed Superdisintegrant Consisting of Crospovidone and Sodium Starch Glycolate: A Technical Note*. AAPS Pharm. Sci., Tech ;8 (1) Article 9, 1-7.

- Canan, H., Nursin, G., dan Nevin, E.(2002). *Mucoadhesive Microspheres Containing Gentamicin Sulfate For Nasal Administration: Preparation and In Vitro Characterization*. II Farmaco,11-16.
- Deasy, P.B., (1984). *Microencapsulation and Related Drug Process*, New York: Marcel Dekker Inc, 182-183.
- English, P.J., Wenbin., dan Zhong, Z. (1999). *Fabrication of Controlled Delivery Devices*. Dalam: Encyclopedia of controlled drug delivery Volume 1&2. United States of America: Wiley Interscience Publication, 356.
- Farmakope Indonesia* (Ed ke-3). (1979). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 665.
- Farmakope Indonesia* (Ed ke-4). (1995). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 107-108, 1036, 1039, 1043, 1210.
- Fussnegger, B.(n.d). Kollidon® SR: A polyvinyl acetate based excipient for DC sustained-release oral dosage forms.  
[www.iptonline.com/articles/public/IPTOLARTBASFP.pdf](http://www.iptonline.com/articles/public/IPTOLARTBASFP.pdf). (25 Juli 2009, pukul 20.08 WIB.).
- Gallant, D.J. (1976). *Electron Microscopy Of Starch And Starch Products*. Dalam : Radley, J.A. (Ed). Examination And Analysis Of Starch And Starch Products. London: Applied Science Publisher Ltd, 33-37.
- Ganiswara, S.G. (1995). *Farmakologi dan Terapi* (Ed. ke-4). Jakarta: Gaya baru, 218, 226-233, 321-330.
- Gowda D.V., Darshan J., Shivakumar H.G., Siddaramaiah., dan Ravi V. (2007). *Influence Of Microporous Membrane Coating On Theophylline Drug Delivery*. Asian J.Pharm. Sci., 2 (2), 58.
- Harikarnpakdee, S., Vimolmas, L., Sutanthavibul, N., Garnpimol., dan Rittidej, C. (2006). *Spray-dried Mucoadhesive Microspheres: Preparation and Transport Trough Nasal Cell Monolayer*. AAPS Pharm.Sci.Tech.,12,1-32.

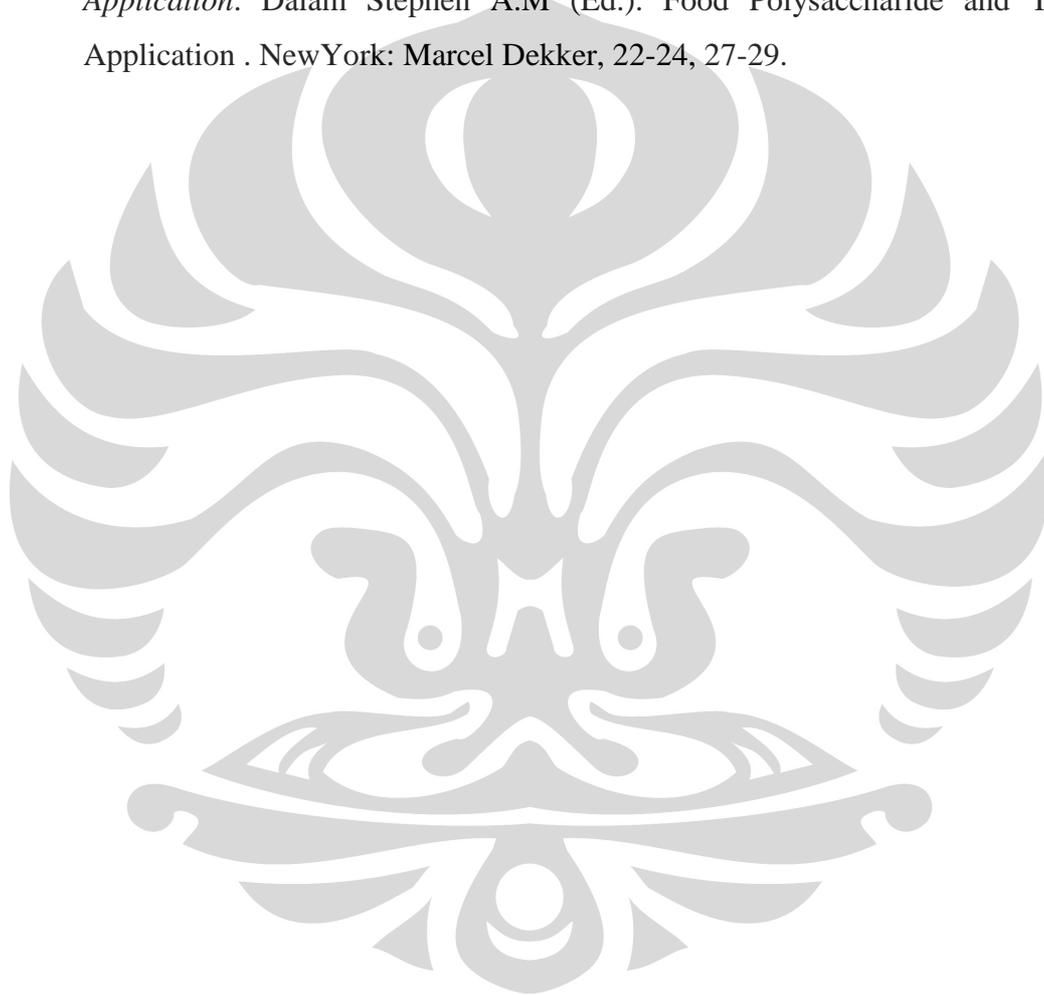
- Harmita. (1998). *Bahan Kuliah Analisis Fisikokimia*. Depok : Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, 51.
- Howes, T., Datta, N., dan Bhandari, B.R. (1997). *Problems Associated with Spray Drying of Sugar-Rice Foods*. *Drying Technology* 15 (2), 671-684.
- Instruction Manual Book, Buchi mini Spray Dryer B-290*. (2003) Switzerland: Buchi.
- Jenny. (1999). *Penggunaan Pati Singkong Terpregelatinasi sebagai Matriks Hidrofilik dalam Sediaan Tablet Lepas Terkendali Teofilin*. Depok: Skripsi Sarjana Departemen Farmasi Universitas Indonesia.
- Katdare, A., dan Mahesh, V.C. (2006). *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems*. London: Informa Healthcare, 113-120.
- Kurniawan, F. (2008). *Penggunaan Prageletinasi Pati Singkong Propionat sebagai Bahan Penyalut dalam Pembuatan Mikrokapsul dengan Metode Semprot Kering*. Depok : Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Lachman L., Herbert L., dan Joseph L.K. (1994). *Teori Praktek Farmasi Industri*. (Ed. ke-2). (Siti Suyatni, Penerjemah.). Jakarta : UI Press, 860-892.
- Lan, Yidan. (2008). *A New Excipient for Fast Disintegrating Oral Dosage Forms*. [www.pharma-ingredients.basf.com/disintegrating\\_tablets.aspx](http://www.pharma-ingredients.basf.com/disintegrating_tablets.aspx) (15 Juni 2009, pukul 16.04 WIB.).
- Lieberman, H.A., Martin, M.R., dan Gilbert, S.B. (1988). *Pharmaceutical Dosage Form : Disperse System*. (Volume.1, 2<sup>nd</sup> ed). NewYork: Marcel Dekker Inc, 403-426.
- Lii, C.Y., Shao, Y.Y., dan K.H.,Tseng. (1995). *Gelation mechanism and rheological properties of rice starch*. *Cereal Chem*, (4) , 393.

- Lizzaba. (1999). *Penggunaan Pati Singkong Terpregelatinasi yang dibuat dengan air 55% pada suhu 100 °C dalam Tablet Piridoksin Hidroklorida Cetak Langsung*. Depok: Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Lund, W. (1994). *The Pharmaceutical Codex* (12<sup>th</sup> ed). London: The Pharmaceutical Press, 836, 1067-1073.
- Majunatha, K.M., Ramana, M.V., dan Satyanarayana, D. (2007). *Design and Evaluation of Diclofenac Sodium Controlled Drug Delivery Systems*. *Ind J Pharm Sci.*, 69(3), 384-389.
- Martin, A.J, Swarbick, B., dan Cammarata A. (1993). *Farmasi Fisik* .(Ed ke-3). (D, Joshita, Penerjemah). Jakarta : UI Press, 324-355,1229-1231.
- Moorthy, S.N. (2004). *Tropical sources of starch*. Dalam Ann Charlotte Eliasson (ed). *Starch in Food: Structure, Function, and Application*. Baco Raton, Florida: CRC Press.
- Muller, A.J., Laredo, E., Garcia, L., Sandoval, L., Cova, A., dan Perdomo, J. (2008). Glass Transition Temperatures and Water Sorption Isotherms of Cassava Starch. *Carbohydrate Polymers*, 1-5.
- Nachaegari, S.K., dan Arvind K.B. (2004). *Coprocessed excipients for Solid Dosage Forms*. *Pharmaceutical Technology*.  
[pharmtech.findpharma.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=81434](http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=81434).  
(08 Juli 2009, pukul 11.07 WIB.).
- Nappinnai, M., dan Kishore, V.S. (2007). *Formulation and evaluation of microspheres of diltiazem hydrochloride*. *Indian J. Pharm. Sci.*, 69, 511-514.
- Nienaltowska, K., Depypere, F., dan Dewettinck, K. (2007, September). *Coating Quality As A Function Of Coating Material Properties : Water-Soluble Cellulose Derivatives As Coating Agents*. Dalam: BioPowders Mini-Conference, Budapest.

- Nugrahaini, I. (2005). *Pengembangan Tablet Lepas Terkendali Propranolol Hidroklorida menggunakan Matriks Carnauba Wax*. Depok : Tesis Program Pasca Sarjana Program Studi Ilmu Kefarmasian Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Patel, R.P., dan Bhavsar, M. (2009). *Directly Compressible Material via Co-Processing*. Int. J. Pharm. Res. [www.sphinxesai.com](http://www.sphinxesai.com) (25 Juli 2009, pukul 19.49 WIB.).
- Piyakulawat, P., Praphairaksit, N., Chantarasiri, N., dan Muangsin N. (2007). *Preparation and Evaluation Of Chitosan/Carrageenan Beads for Controlled Release of Natrium Diclofenac*. AAPS Pharm.Sci.Tech., 8 (4): Article 97.
- Price, J.C., dan Chiao, C.S.L. (1994). *Formulation, Preparation and Dissolution Characteristic of Propranolol Hydrochloride Microspheres*. J. Microencapsulation., 11,153-159.
- Pringles, E., Ameye, D., Vervaet., Foreman, P. & Remon, J.P. 2005. *Starch/Carbopol Spray Dried Mixtures as Excipients for Oral Sustained Drug Delivery*. J. Control. Release., 103, 635-641.
- Rathananand, M., Kumar, M., Shirwaikar, A., Kumar, R., Sampath., Kumar, D., dan Prasad, R. S.( 2007). *Preparation of Mucoadhesive Microspheres for Nasal Delivery by Spray Drying*. Indian J. Pharm. Sci., 69, 651-657.
- Raymond, C.R., Paul, J.S., dan Sian, C.O. (2006). *Hand Book of Pharmaceutical Excipients*. (ed.5<sup>th</sup>). Washington: American Pharmaceutical Association.
- Reynolds, J.E.F., dan Prased, A.B. (1982). *Martindale The Extra Pharmacopoeia* (28<sup>th</sup> ed). London: The Pharmaceutical Press, 205.
- Salvador, A., Teresa S., dan Susana M.F. (2001). *Rheological properties of xanthan gum-gelatine spray dried mixtures application in a custard-like formulation*. Eur .Food. Res. Technol., 208-212.

- Schnürch, A.B., Grabovac, V., dan Guggi, D. (2005). *Comparison of the Mucoadhesive Properties of Various Polymers*. *Advance Drug Delivery Reviews* 57(11), 1713-1725.
- Soetanto,E. (2008). *Tepung Kasava*. Yogyakarta : Penerbit Kanisius, 22-23.
- Sugindro. (2008). *Pembuatan dan Mikroenkapsulasi Ekstrak Etanol Jinten Biji Hitam Pahit (Nigella Sativa Linn)*. Depok: Tesis Program Pasca Sarjana Program Studi Ilmu Kefarmasian Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Surini, S., V. Anggriani dan E. Anwar. (2009). *Study of mucoadhesive microspheres based on pregelatinized cassava starch succinate as a new carrier for drug delivery*. *J. Med. Sci.*, 9,249-256.
- Susanti, E.S. (2008). *Formulasi dan Karakterisasi Mikrosfer Kitosan sebagai Pembawa Asam Askorbat*. Depok : Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Swarbick., dan Boylan. (1994). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Vol 10)., United States of America: PharmaceuTech,Inc., 1-23.
- Swinkels, J.J.M. (1985). *Sourse of starch, Its Chemistry and Physics*. Dalam: G.M.A Van Beynum and J.A Roles (Ed.). *Starch Conversion Technology*. New York & Bassel: Marcel Dekker, 27-33.
- Thies, C. (1996). *A Survey of Microencapsulation Processes*. Dalam :*Microencapsulation, Methods and Industrial Application*. New York: Marcel Dekker Inc, 7, 43-53.
- Tur, K.M., dan Hung-Seng, C. (1998). *Evaluation of Possible Mechanism(s) of Bioadhesion*. *Int.J. Pharm.* 160, 61-74.
- Wurzburg, O.B. (1989). *Introduction of Modified Starch*. Dalam Wurzburg O. B (Ed.). *Modified Starches: Properties And Uses*. Florida: CRC Press Inc, 4-54.

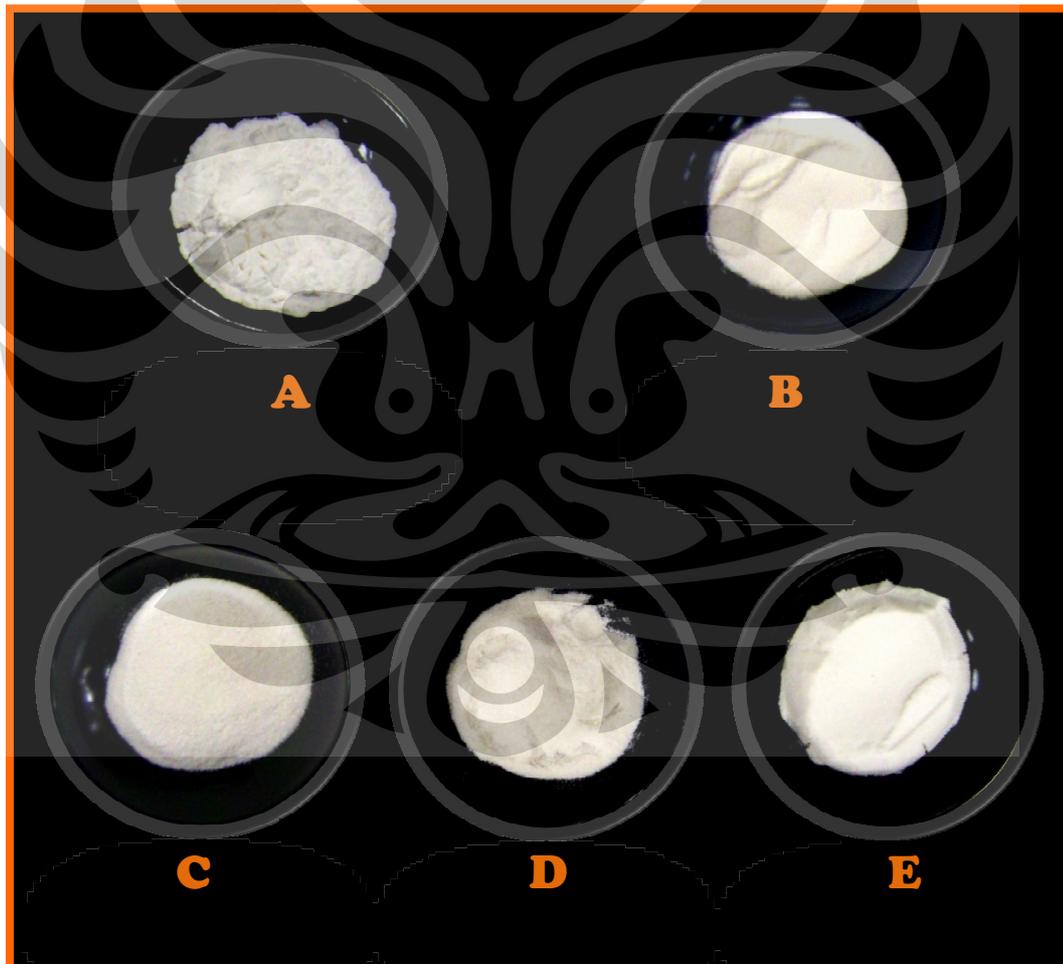
- Yadav, A.V., dan Mote, H.H. (2008). *Development Biodegradable Starch Microspheres for Intranasal Delivery*, *Indian J. Pharm. Sci.*, 70 (2), 170-174.
- Y, Fang., Wang., Dong Li., Bing-zheng Li., Bhandari, B., Chen, D., Mao, Y. (2008). *Preparation of Crosslinked Starch Microspheres and Their Drug Loading and Releasing Properties*. *Carbohydrate Polymers*, 74, 379–384.
- Zobel, H.F., dan Stephen, A.M. (1985). *Starch: Structure, Analysis and Application*. Dalam Stephen A.M (Ed.). *Food Polysaccharide and Their Application*. NewYork: Marcel Dekker, 22-24, 27-29.



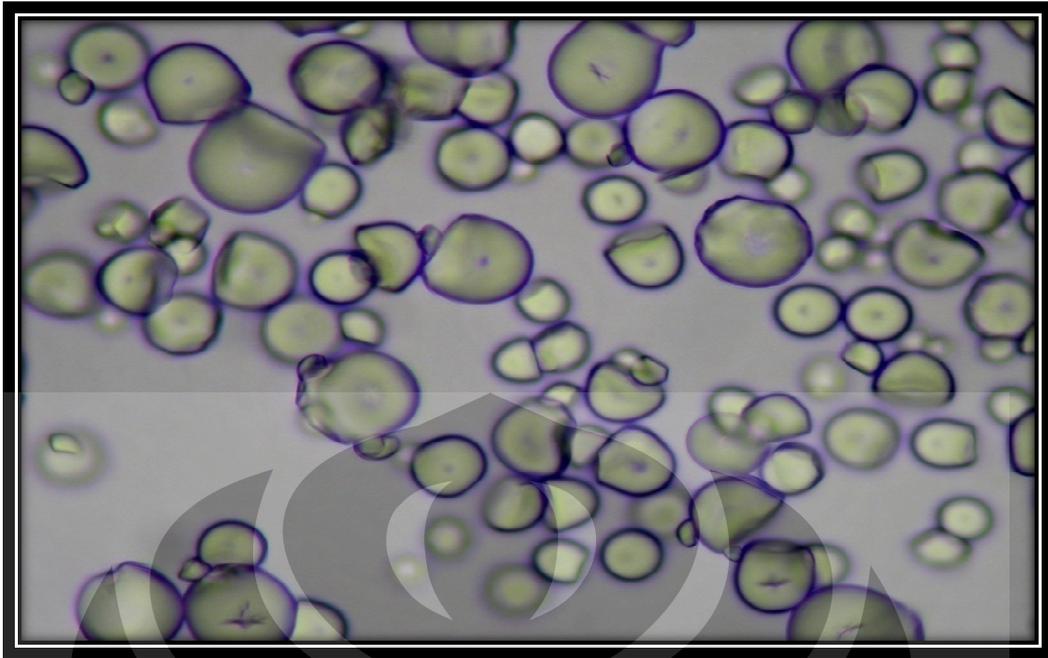




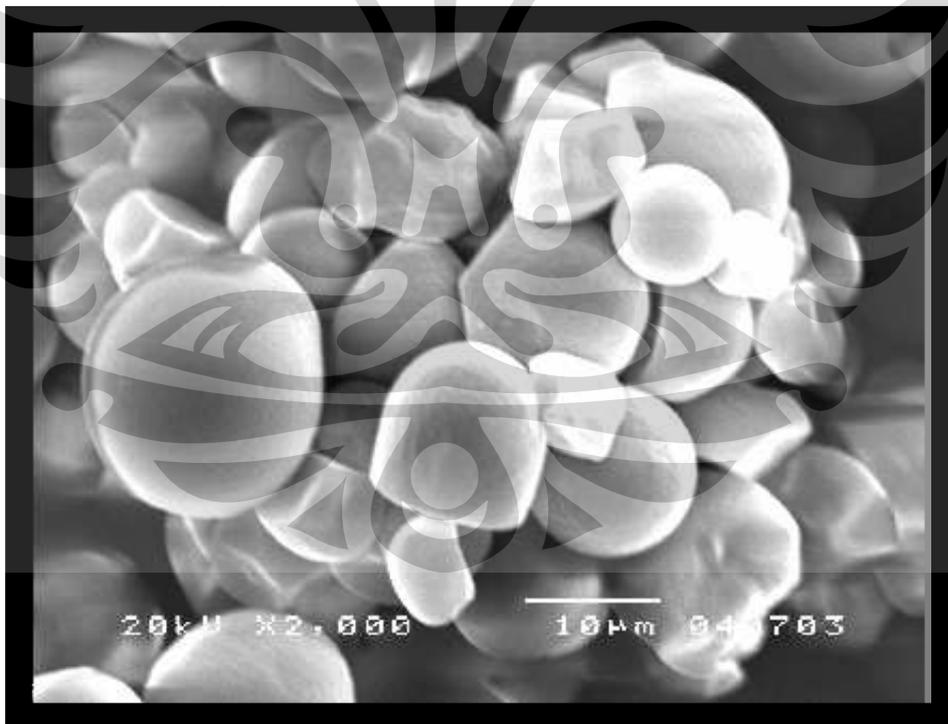
Gambar 4.1. Serbuk PPS



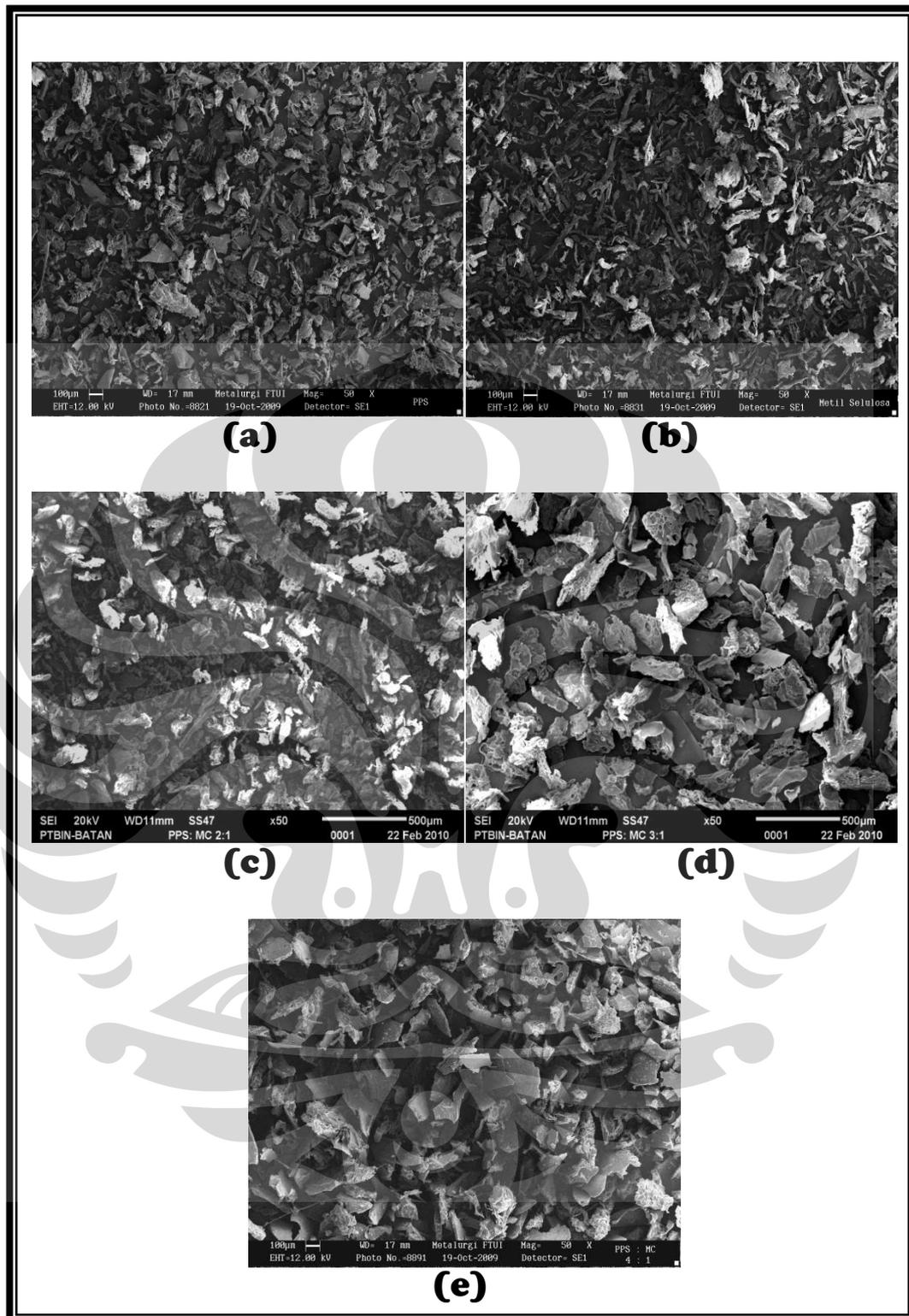
Gambar 4.2. Serbuk bahan yang digunakan (a) Pati singkong, (b) MC, (c) koproses PPS-MC 2:1, (d) koproses PPS-MC 3:1, dan (e) koproses PPS-MC 4:1.



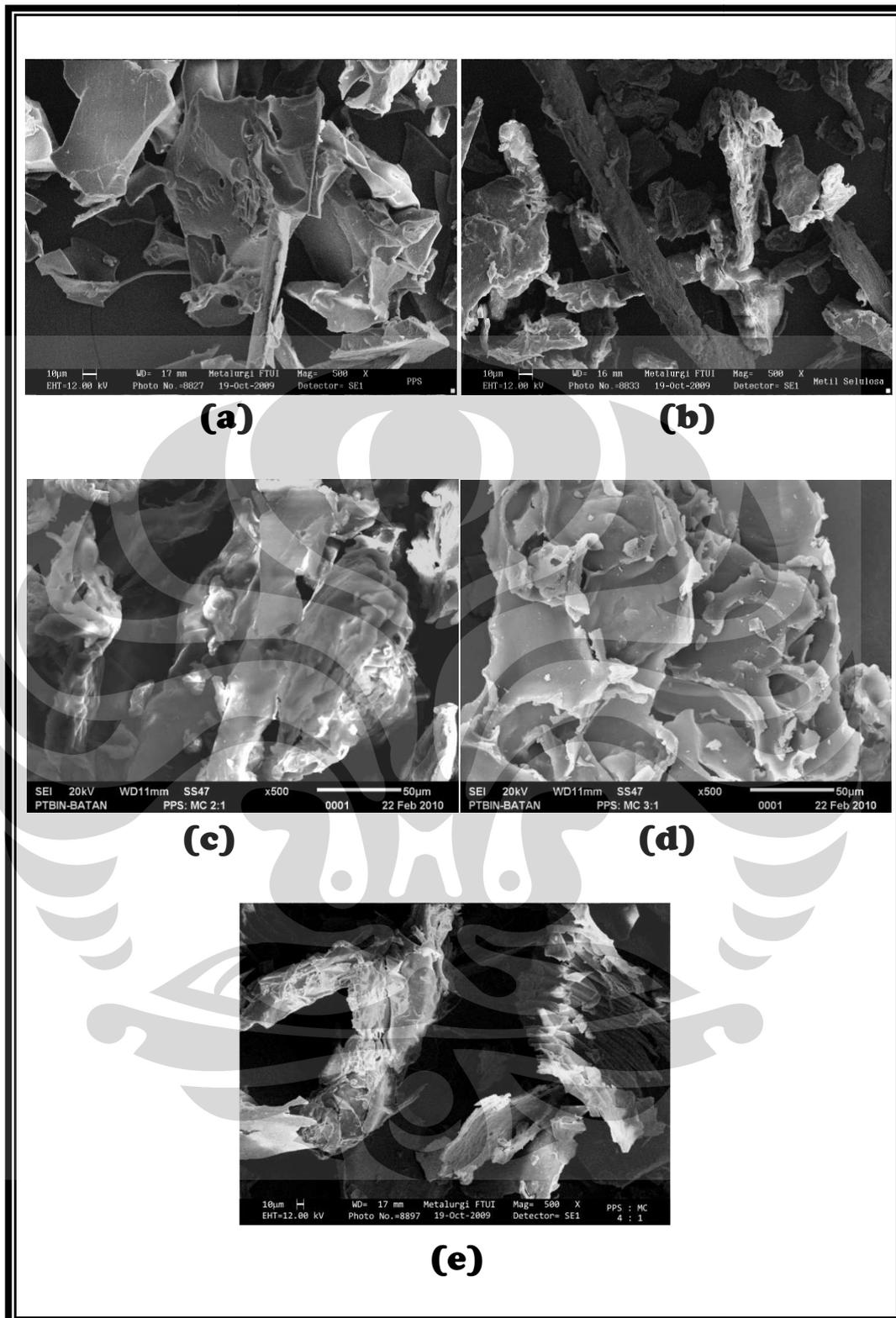
Gambar 4.3. Mikrofotograf pati singkong perbesaran 40 x



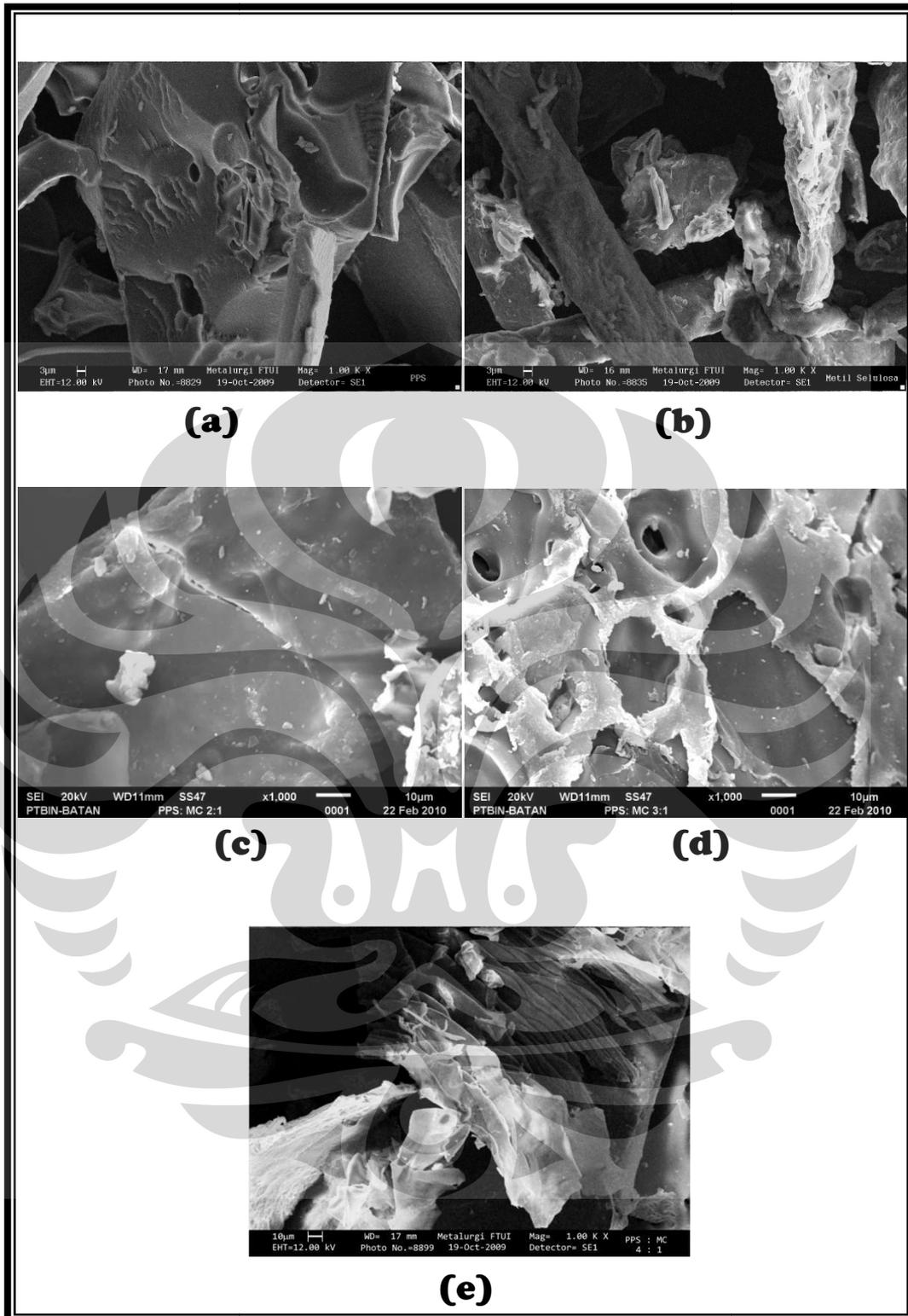
Gambar 4.4. Mikrofotograf pati singkong perbesaran 2000x



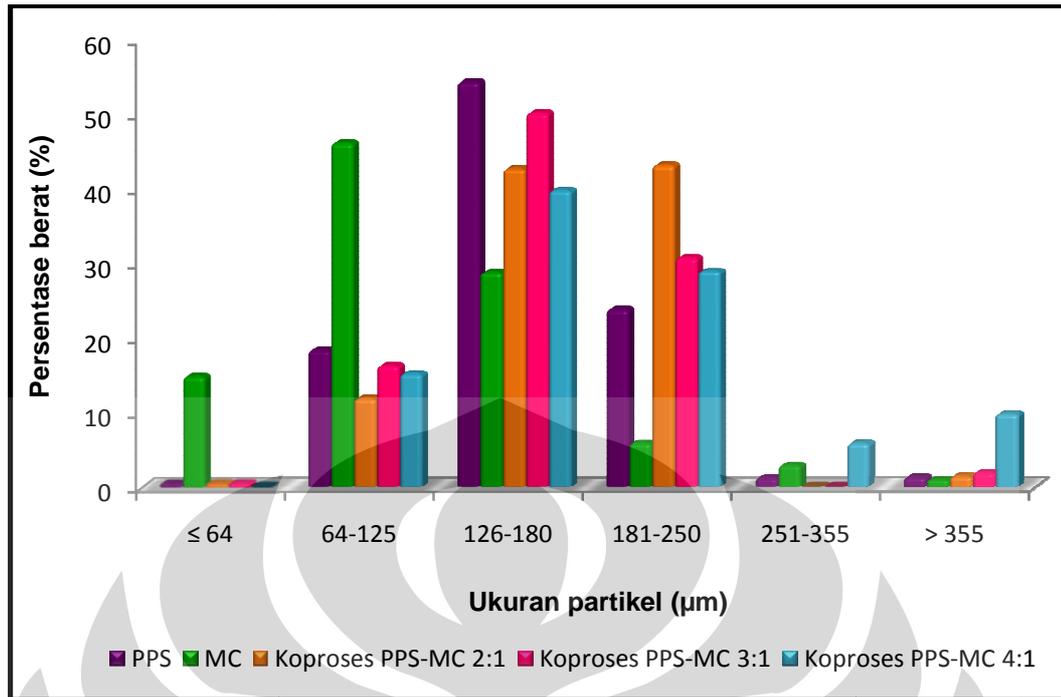
Gambar 4.5. Mikrofotograf dengan perbesaran 50x dari bahan; (a) PPS, (b) MC, (c) koproses PPS-MC 2:1, (d) koproses PPS-MC 3:1, dan (e) koproses PPS-MC 4:1.



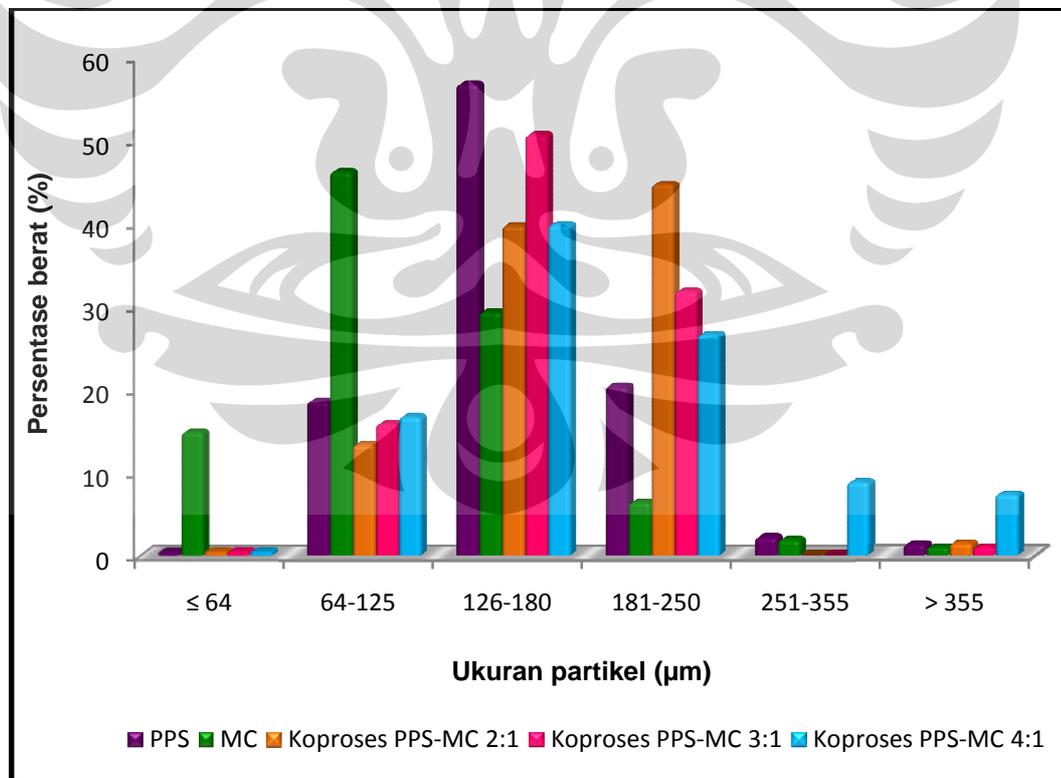
Gambar 4.6. Mikrofotograf dengan perbesaran 500x dari bahan; (a) PPS, (b) MC, (c) koproses PPS-MC 2:1, (d) koproses PPS-MC 3:1, dan (e) koproses PPS-MC 4:1.



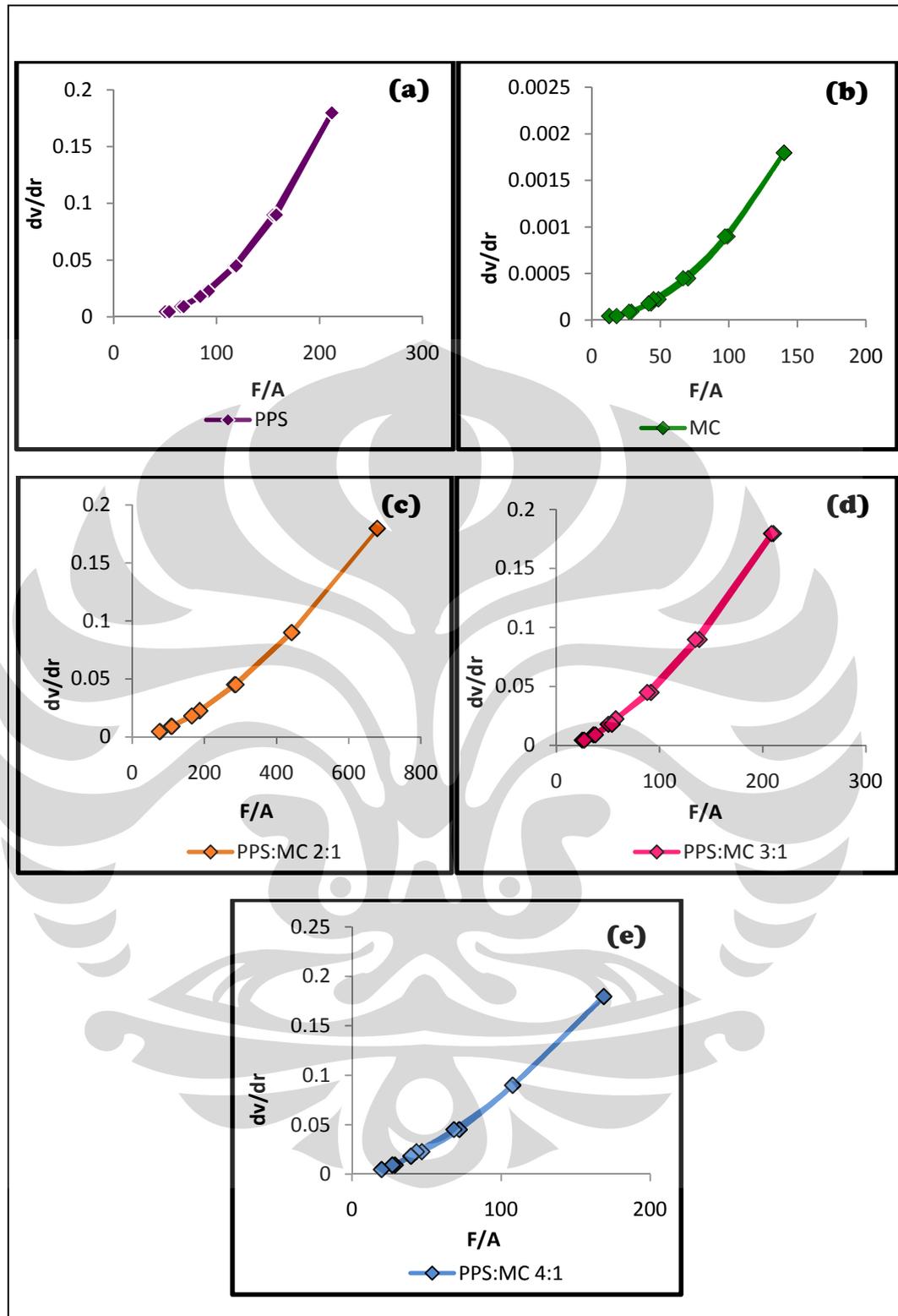
Gambar 4.7. Mikrofotograf dengan perbesaran 1000x dari bahan; (a) PPS, (b) MC, (c) koproses PPS-MC 2:1, (d) koproses PPS-MC 3:1, dan (e) koproses PPS-MC 4:1.



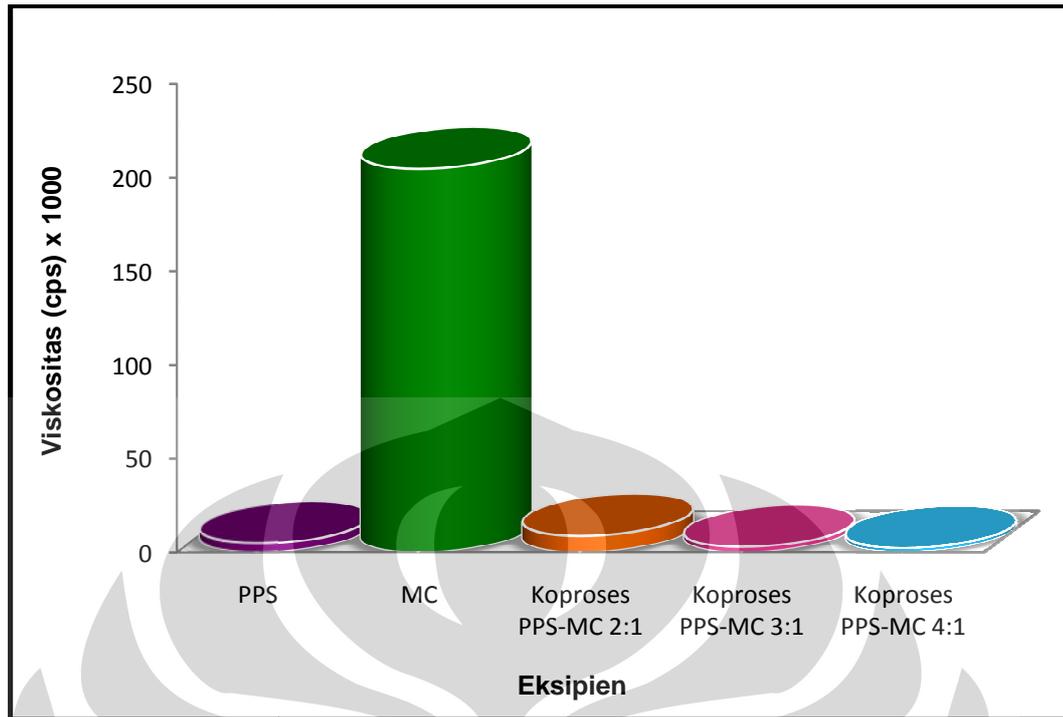
Gambar 4.8. Distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 10 menit.



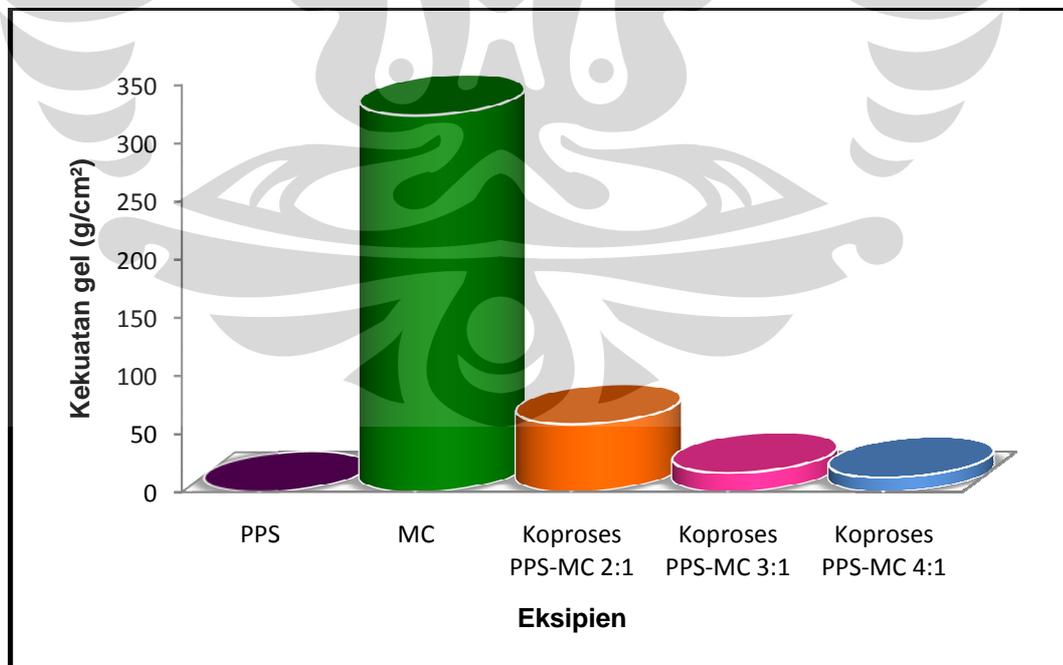
Gambar 4.9. Distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 20 menit.



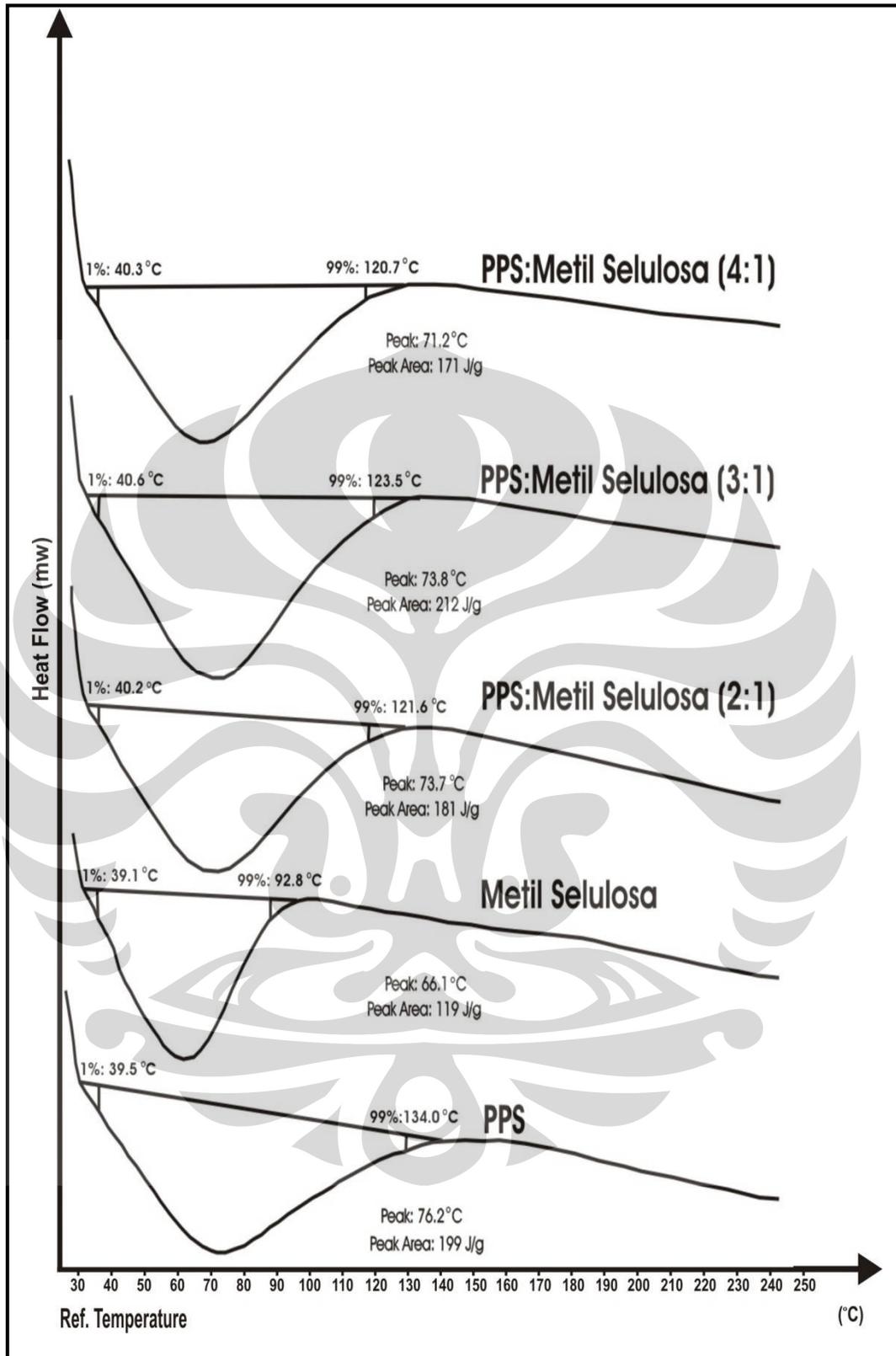
Gambar 4.10. Kurva sifat alir pada konsentrasi 5% (a) PPS, (b) MC, (c) koproses PPS-MC 2:1, (d) koproses PPS-MC 3:1, dan (e) koproses PPS-MC 4:1.



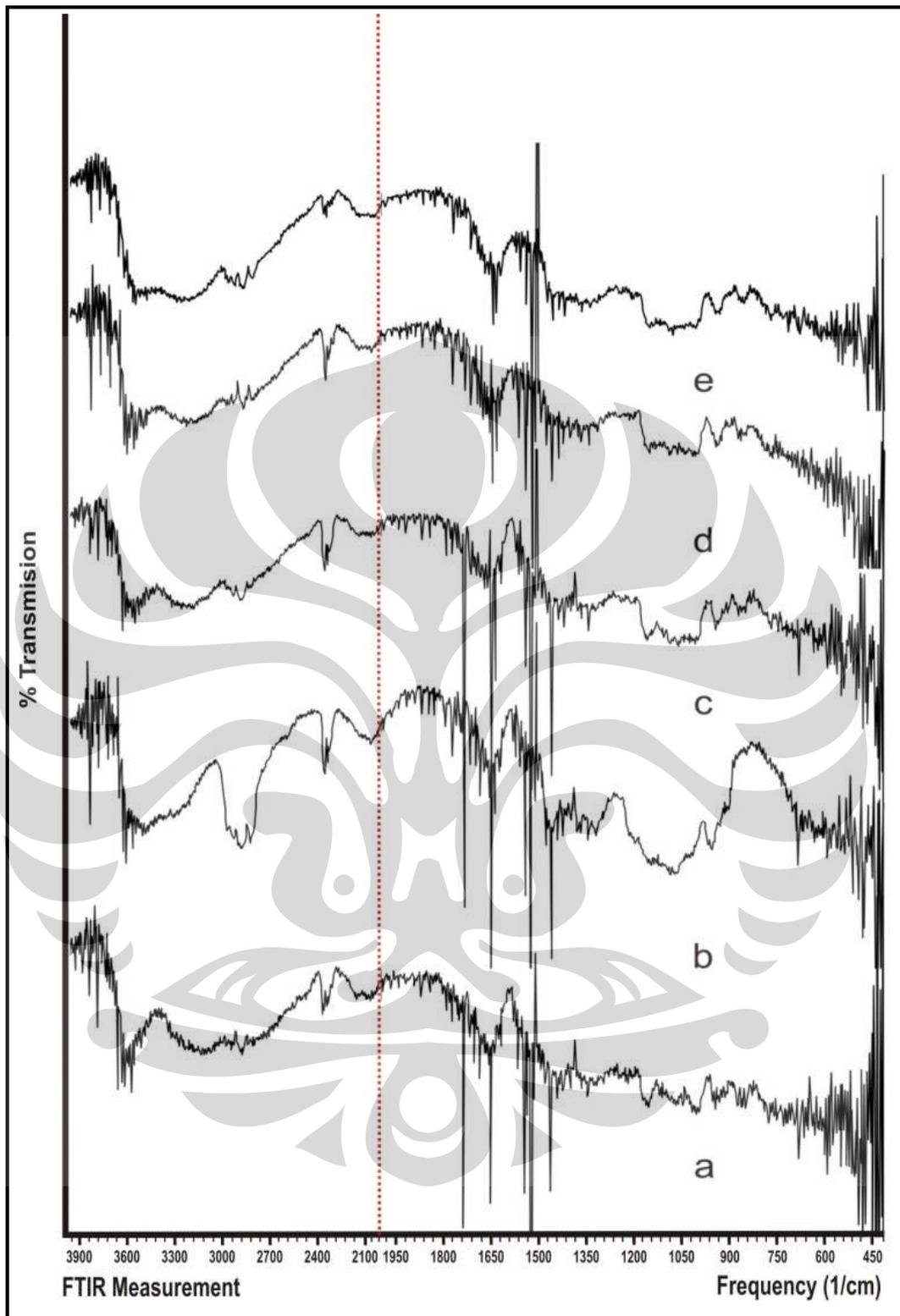
Gambar 4.11. Hasil uji viskositas dari PPS, MC, dan Koproses PPS-MC 2:1, 3:1, 4:1 pada konsentrasi 5%.



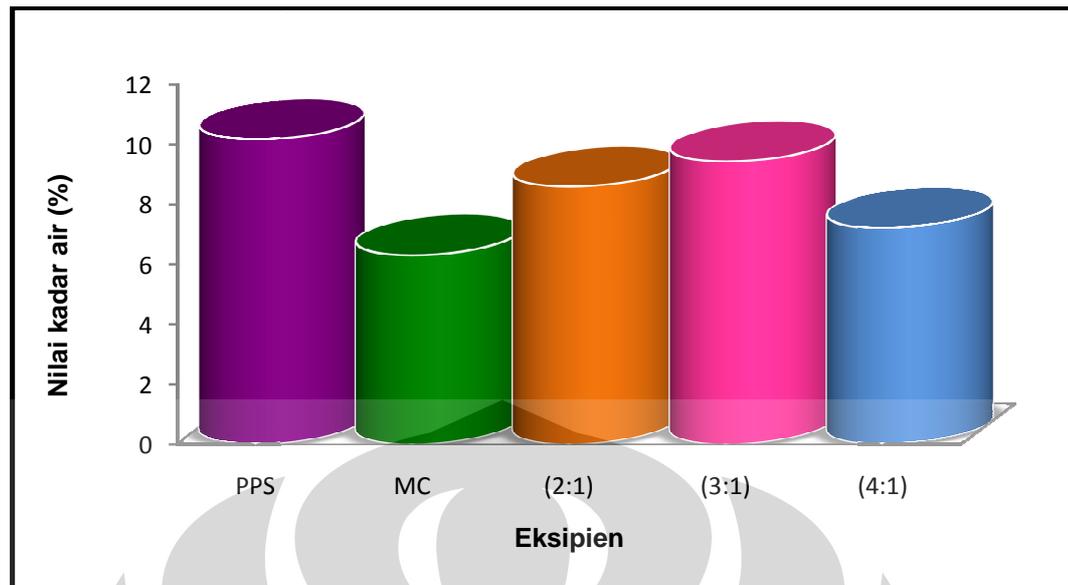
Gambar 4.12. Perbandingan kekuatan gel pada konsentrasi 10%



Gambar 4.13. Hasil pengamatan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)



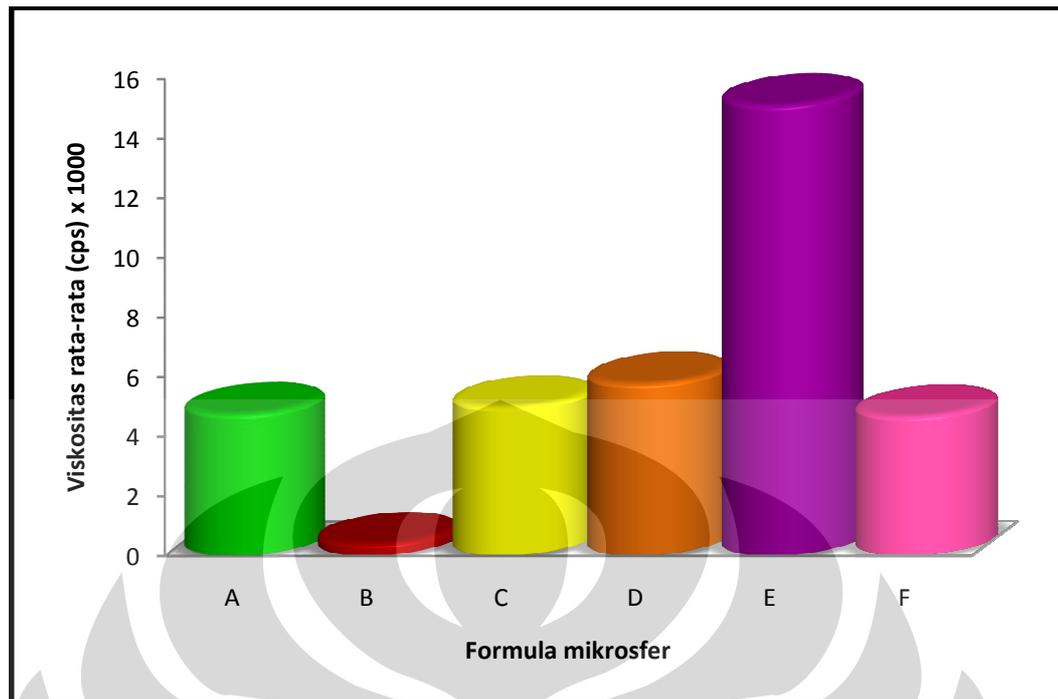
Gambar 4.14. Spektrum infra merah: a) PPS, b) MC, c) PPS-MC 4:1, d) PPS-MC 3:1, e) PPS-MC 2:1



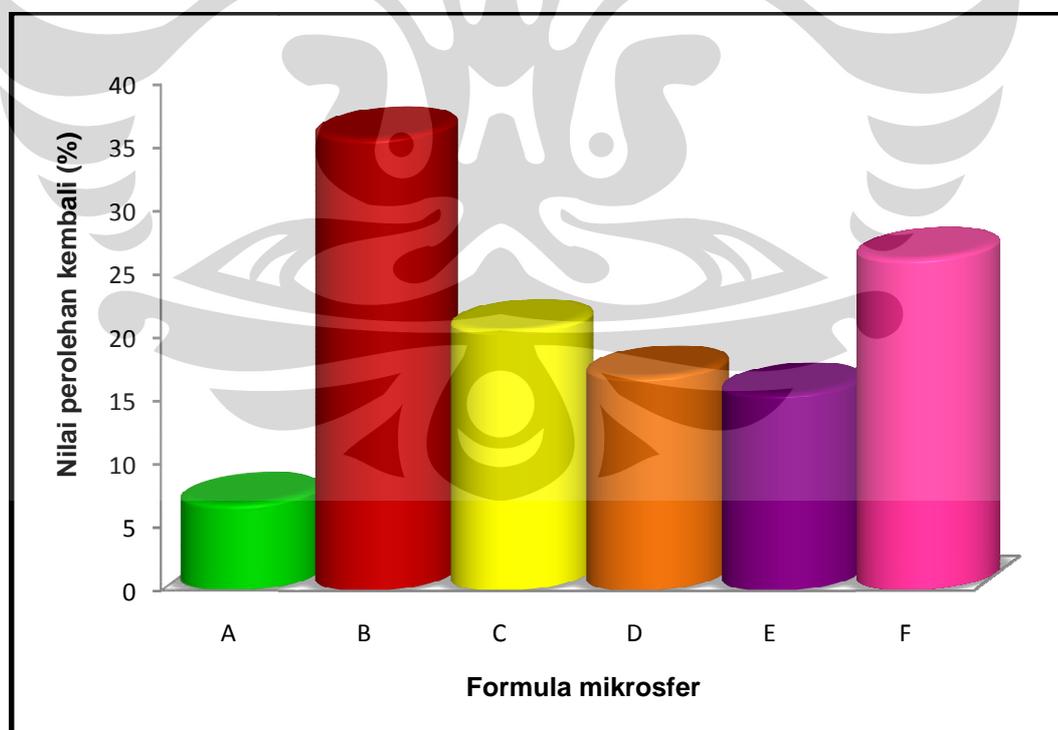
Gambar 4.15. Hasil pengujian kadar air.



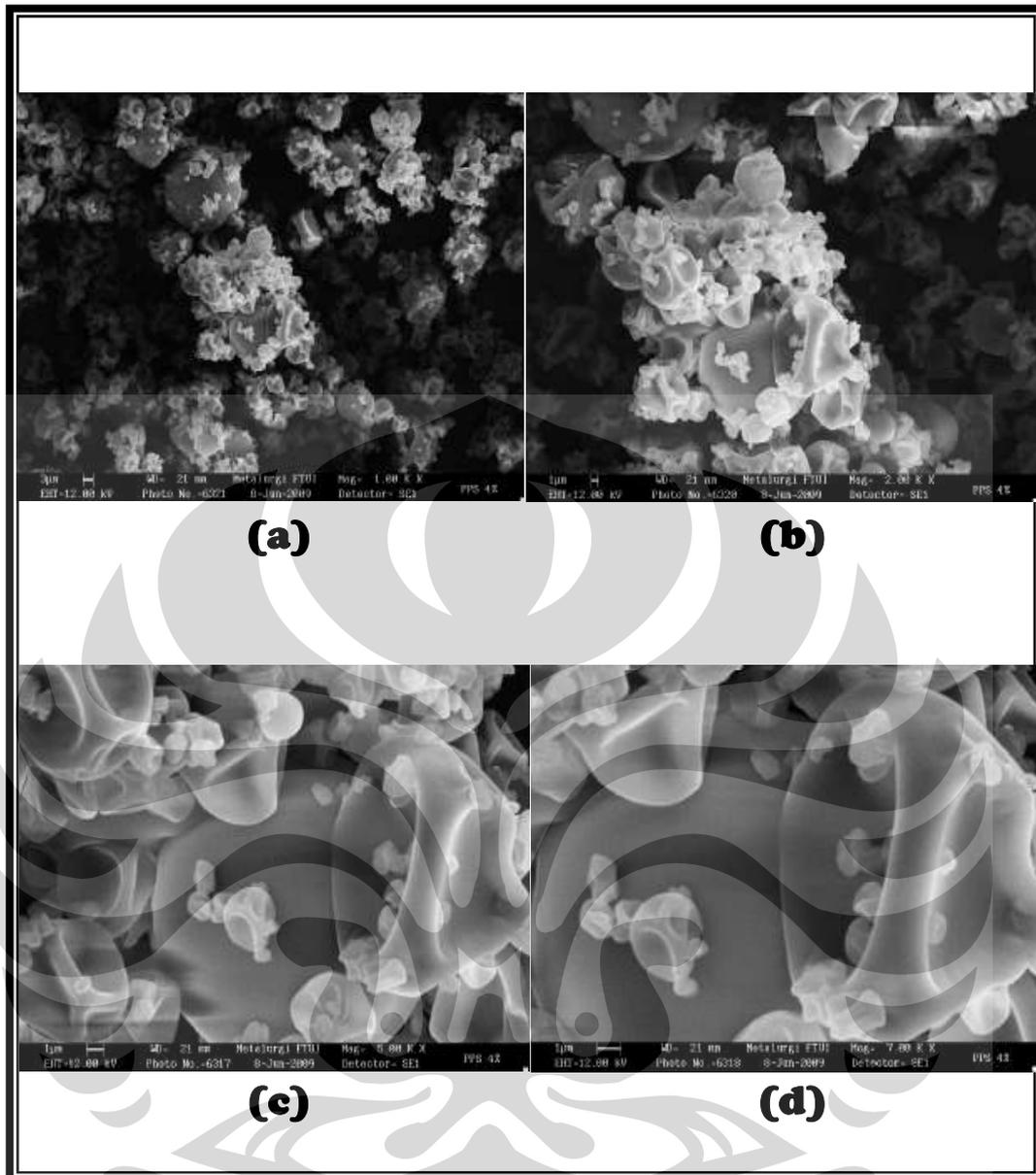
Gambar 4.16. Keenam formula mikrosfer natrium diklofenak



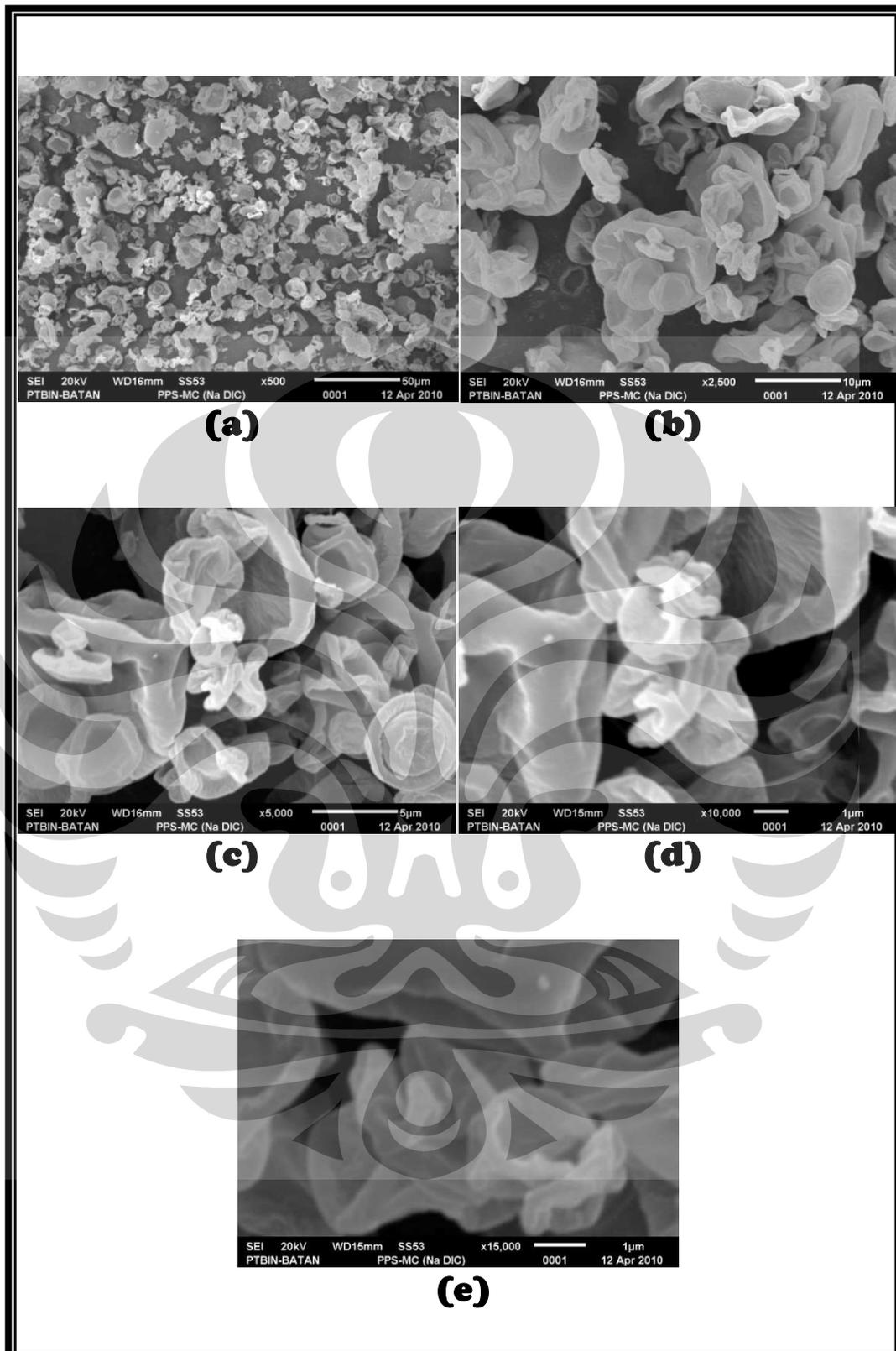
Gambar 4.17. Perbandingan viskositas rata-rata formula mikrosfer dari formula A sampai dengan formula F



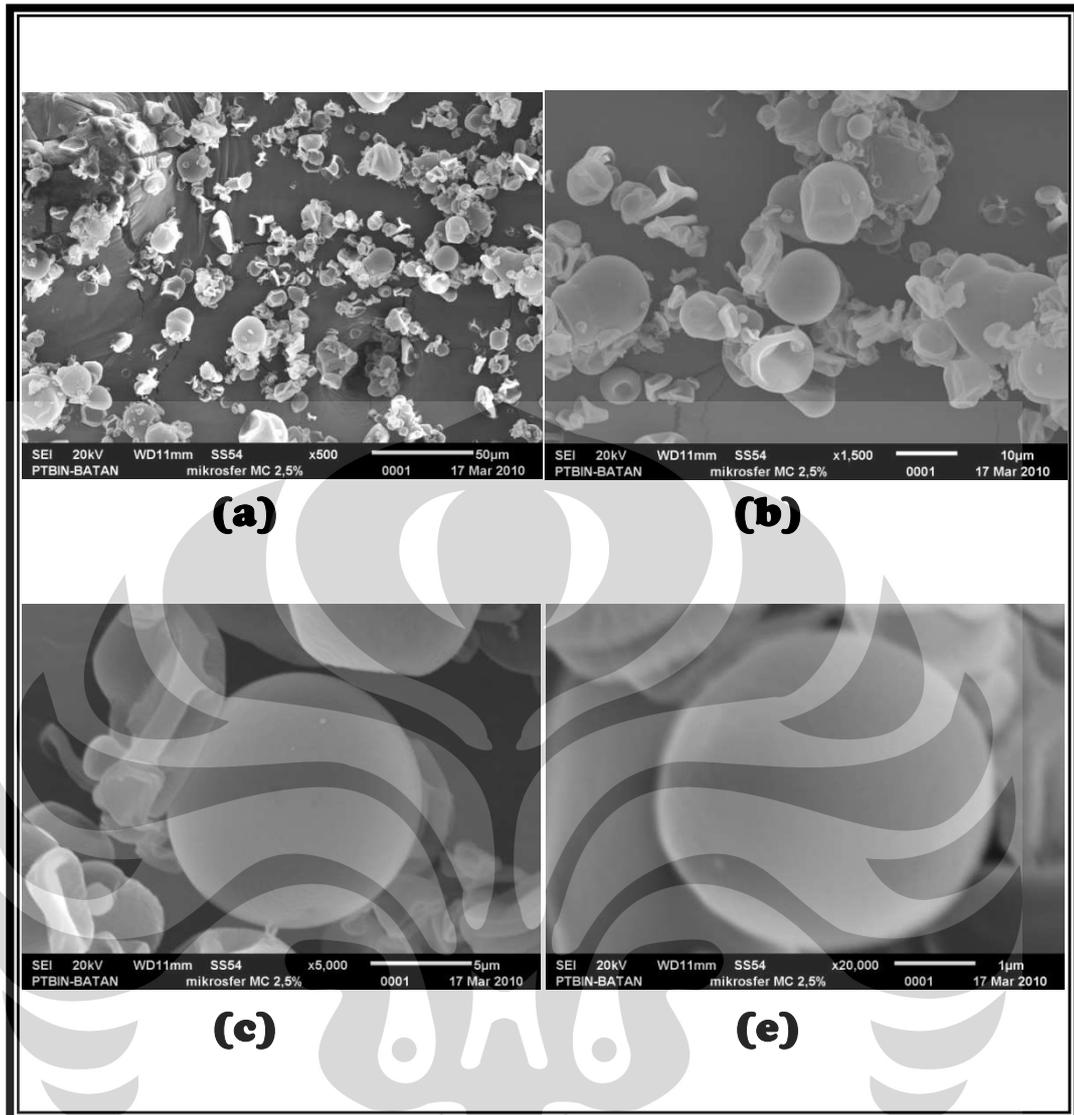
Gambar 4.18. Nilai perolehan kembali mikrosfer natrium diklofenak dari formula A sampai dengan Formula F



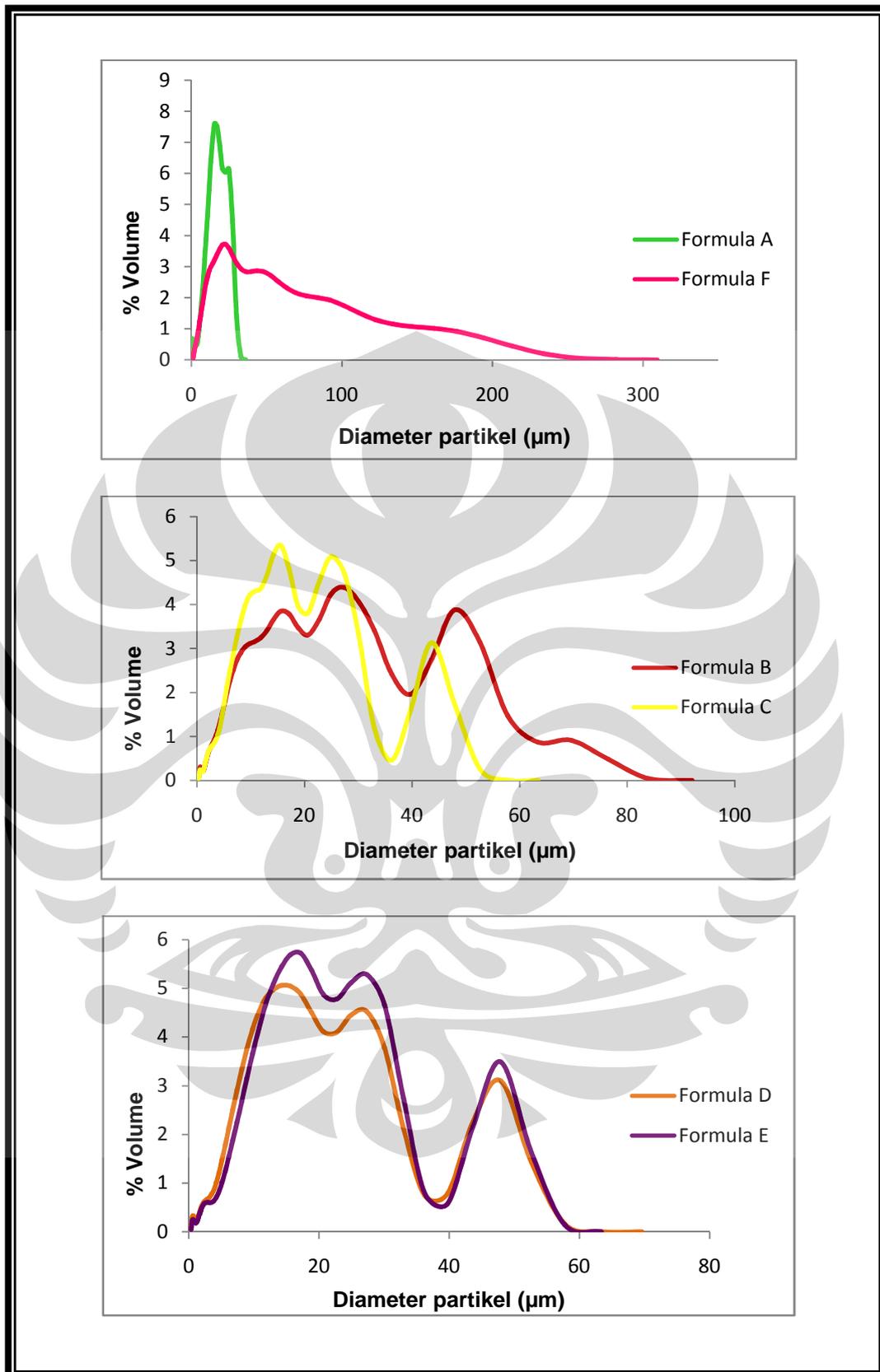
Gambar 4.19. Mikrofotograf mikrosfer formula A dengan perbesaran; a) 1000x ,  
b) 2000x, c) 5000x, dan d) 7000x



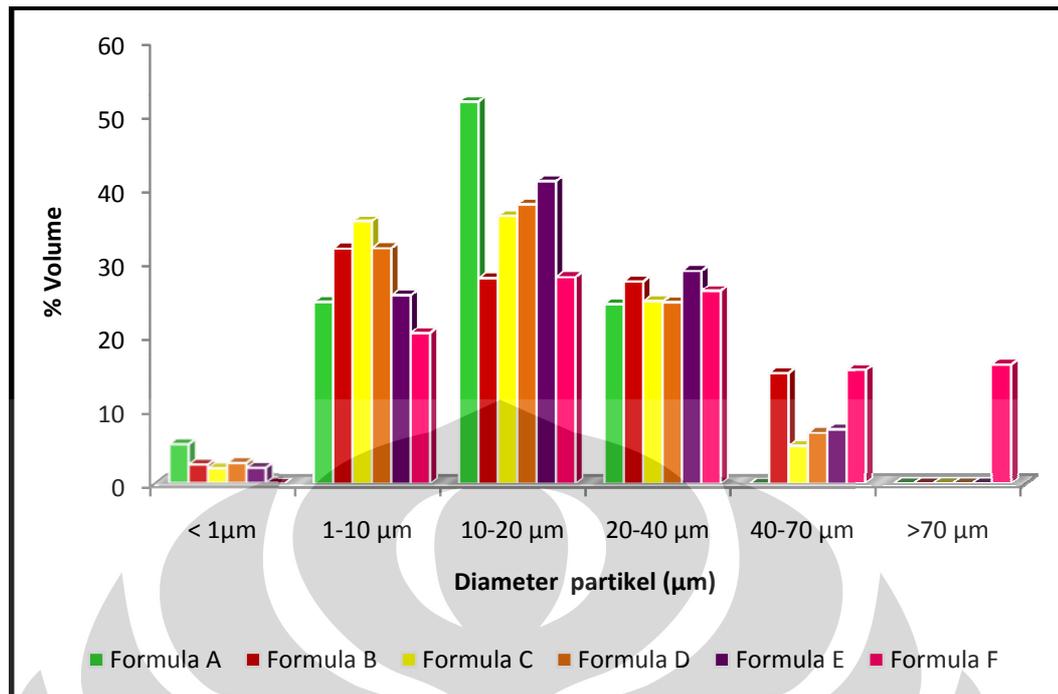
Gambar 4.20. Mikrofotograf mikrosfer formula D dengan perbesaran; a) 500x , b) 2500x, c) 5000x, d) 10000x dan e) 15000x.



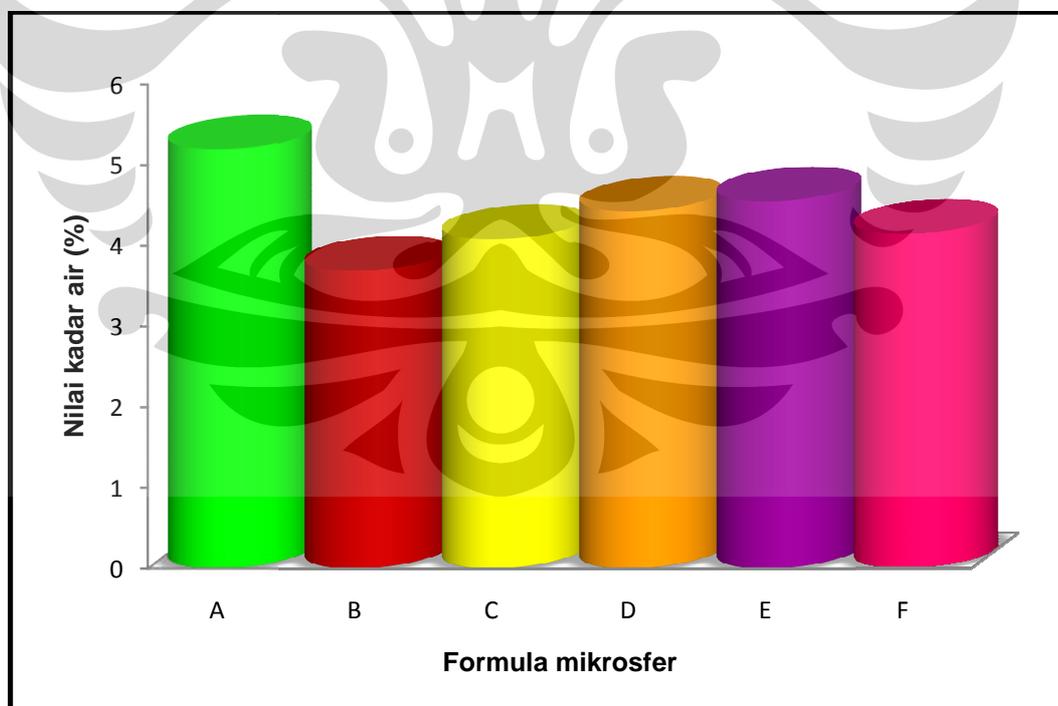
Gambar 4.21. Mikrofotograf mikrosfer formula F dengan perbesaran; a) 500x , b) 1500x, c) 5000x, dan d) 20.000x.



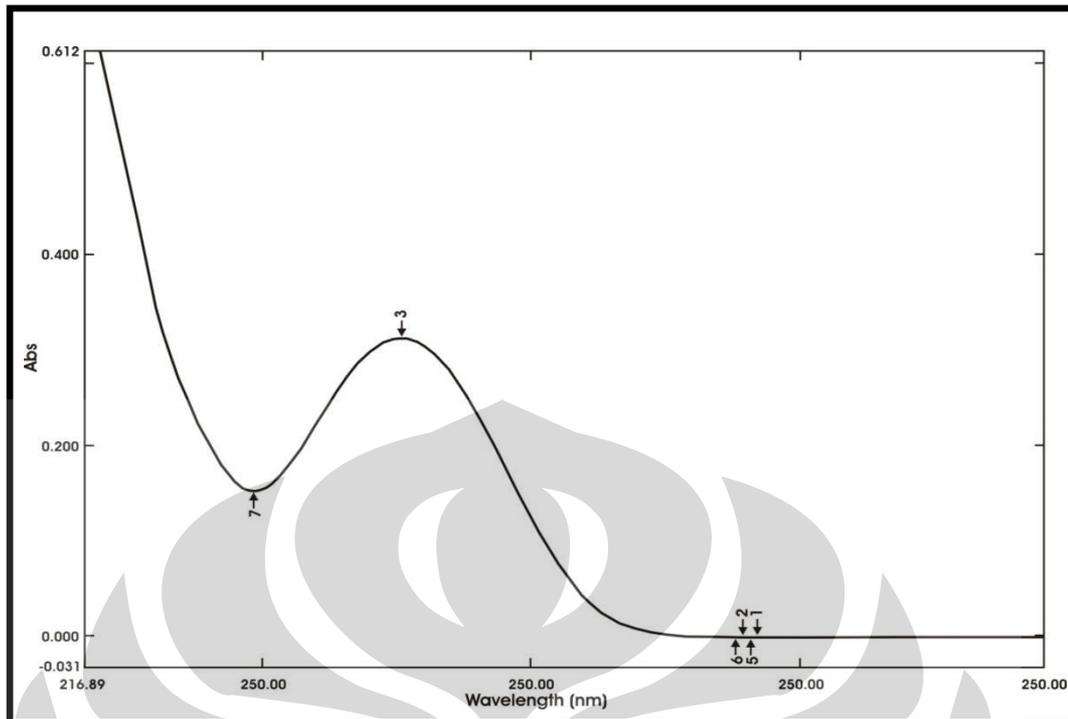
Gambar 4.22. Distribusi ukuran partikel mikrosfer natrium diklofenak



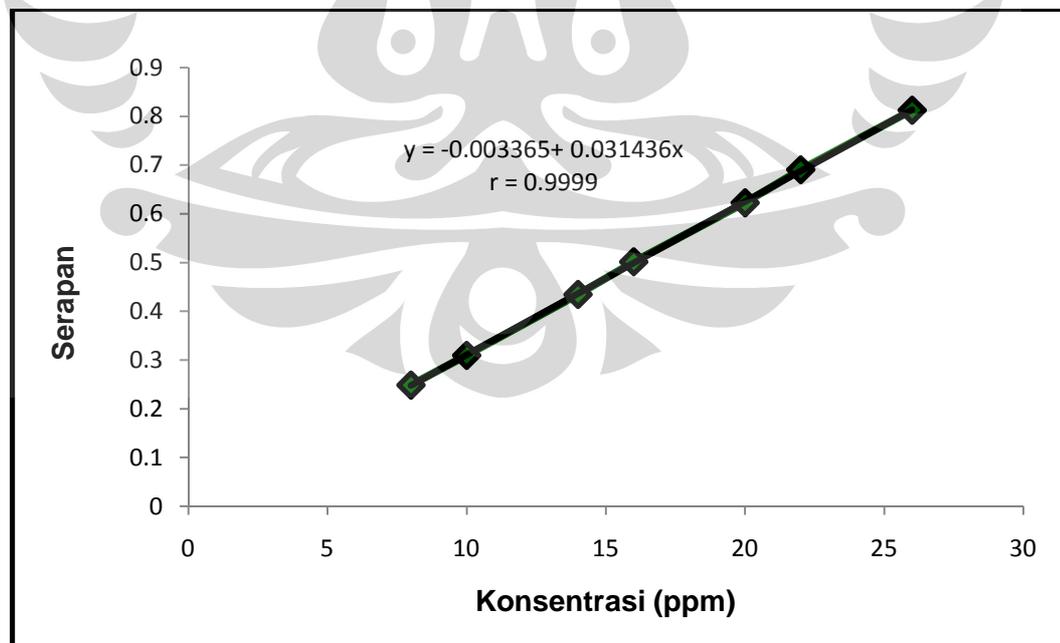
Gambar 4.23. Rentang distribusi partikel mikrosfer berdasarkan diameter volume partikel



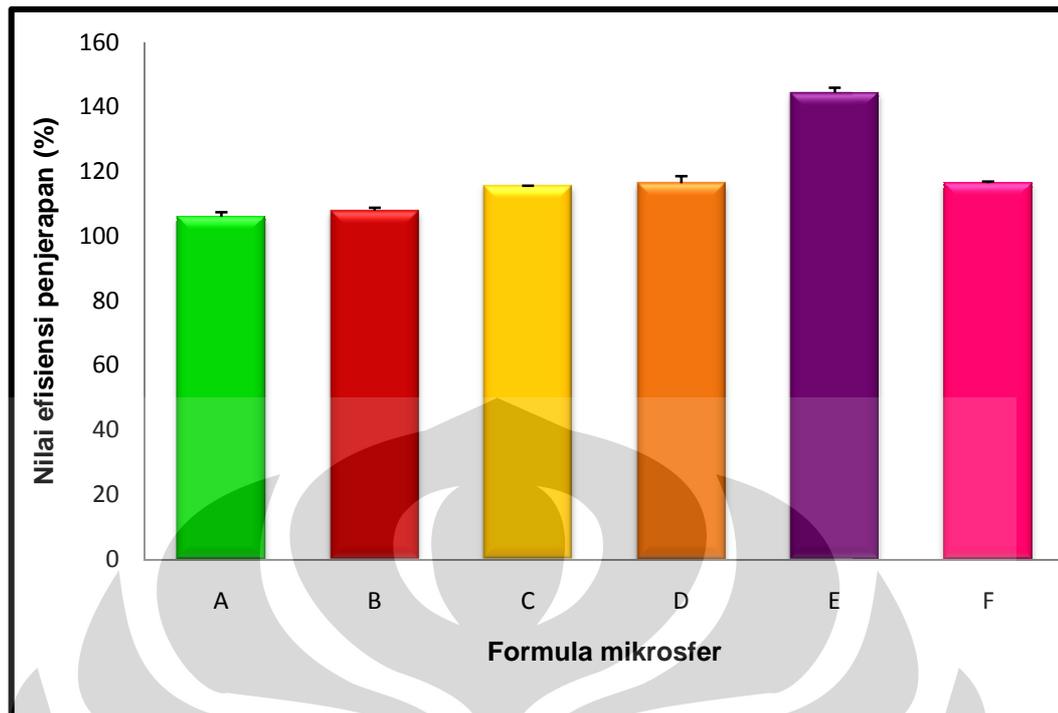
Gambar 4.24. Nilai kadar air mikrosfer natrium diklofenak dari formula A sampai dengan Formula F



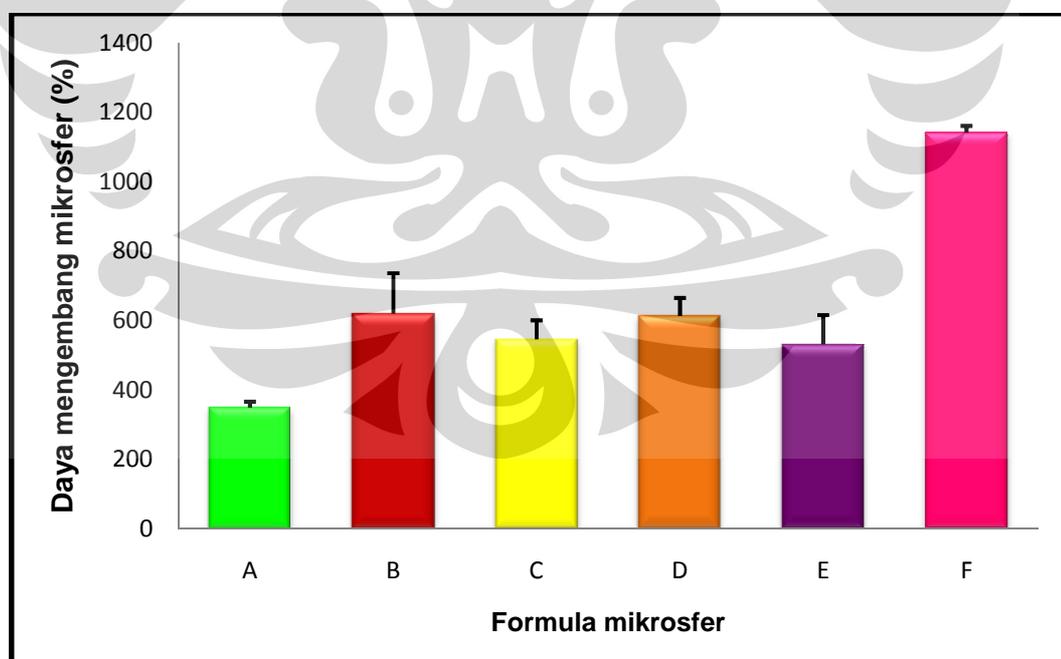
Gambar 4.25. Kurva spektrum serapan natrium diklofenak konsentrasi 10 ppm dalam medium fosfat pH 7,2 pada  $\lambda$  200 nm - 400 nm.



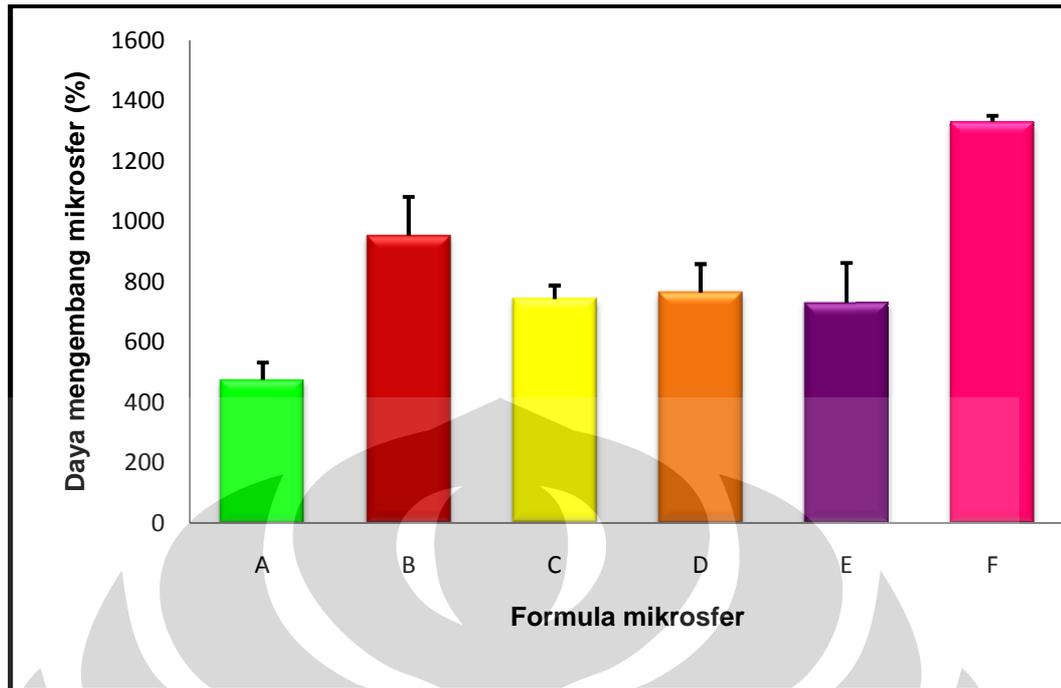
Gambar 4.26. Kurva kalibrasi natrium diklofenak pada  $\lambda$  275,8 nm dalam medium larutan fosfat pH 7,2.



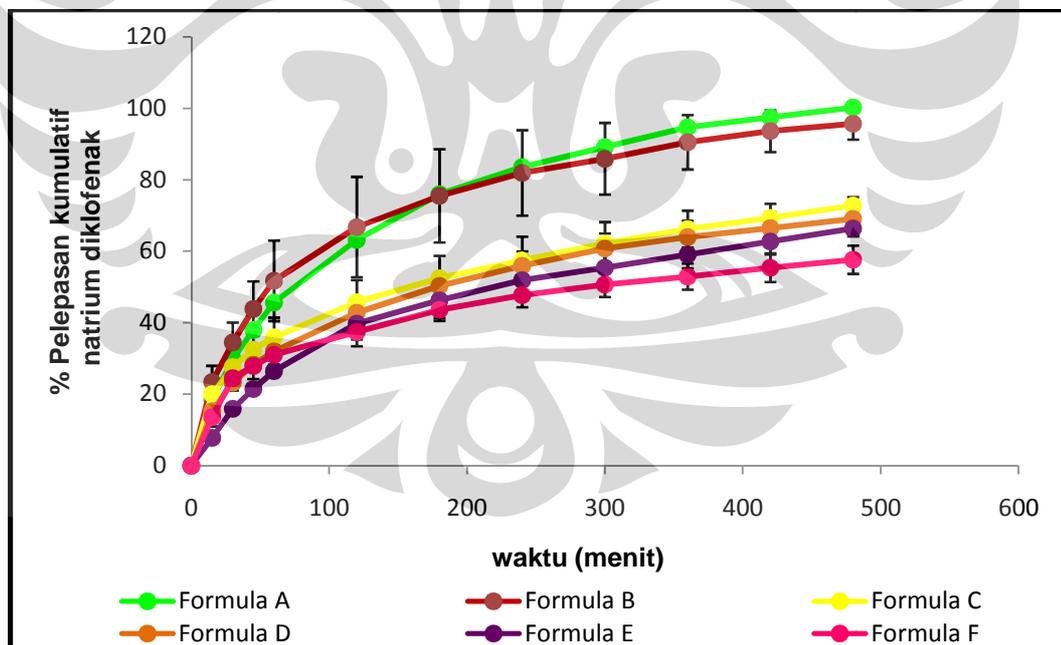
Gambar 4.27. Nilai efisiensi penyerapan dari keenam formula mikrosfer dalam medium fosfat pH 7,2. Tiap diagram merupakan nilai rata-rata dan SD dari tiga percobaan.



Gambar 4.28. Daya mengembang mikrosfer pada medium fosfat pH 7,2 selama 2 jam. Tiap diagram merupakan nilai rata-rata dan SD dari tiga percobaan.



Gambar 4.29. Daya mengembang mikrosfer pada medium fosfat pH 7,2 selama 8 jam. Tiap diagram merupakan nilai rata-rata dan SD dari tiga percobaan.

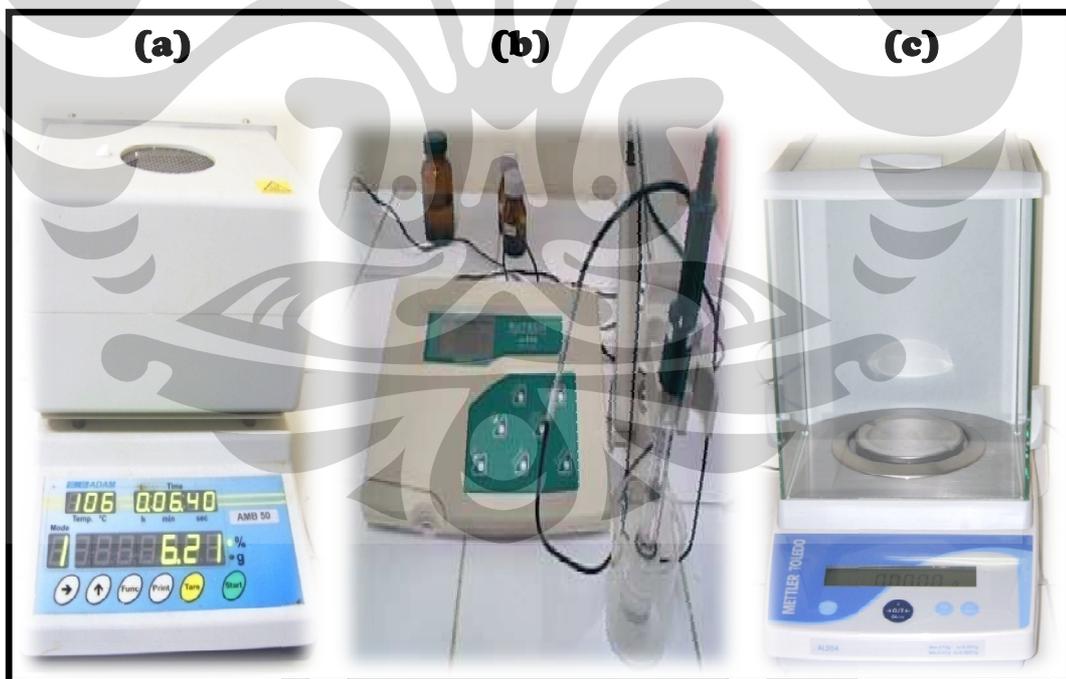


Gambar 4.30. Profil pelepasan natrium diklofenak dari mikrosfer dalam medium larutan fosfat pH 7,2 selama 8 jam. Tiap titik merupakan nilai rata-rata dan SD dari tiga percobaan.



Gambar 4.31. *Double drum drier.*

Gambar 4.32. *Mini spray drier B290.*



Gambar 4.33. a) *moisture analyzer*, b) *pH meter*, c) *neraca analitik*



Gambar 4.34. spektrofotometer UV-Vis uv-1800.



Gambar 4.35. FTIR 8400-S.



Gambar 4.36. *Differential Scanning Calorimetry 6.*



Gambar 4.37. Alat sentrifugasi.



Gambar 4.38. Alat *particle size analyzer.*



Gambar 4.39. Alat *texture analyzer*.



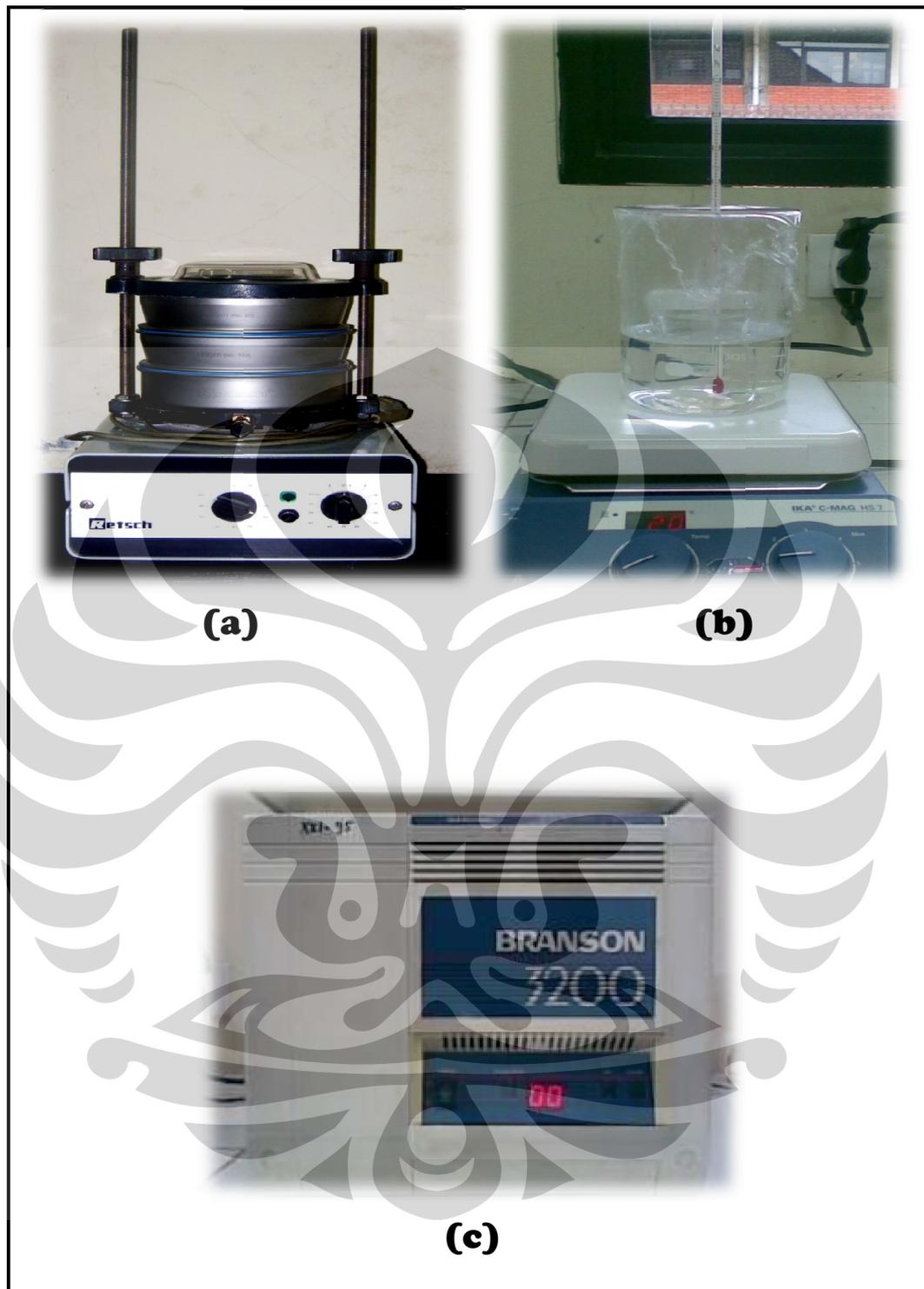
Gambar 4.40. Alat *scanning electron microscope*.



Gambar 4.41. Alat viskometer Brookfield.



Gambar 4.42. Alat *homogenizer*.



Gambar 4.43. a) Alat pengayak, b) Alat disolusi termodifikasi, c) Alat sonifikasi



Tabel 4.1. Distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 10 menit.

Ukuran partikel ( $\mu\text{m}$ )	Banyaknya serbuk yang tertinggal pada ayakan (%)				
	PPS	MC	Koproses PPS-MC 2:1	Koproses PPS-MC 3:1	Koproses PPS-MC 4:1
> 355	1,38	0,99	1,49	1,99	9,85
251-355	1,38	2,99	0	0	5,91
181-250	23,96	5,97	43,28	30,85	29,06
126-180	54,38	28,86	42,79	50,25	39,90
64-125	18,43	46,27	11,94	16,42	15,27
$\leq 64$	0,46	14,93	0,50	0,50	0

Tabel 4.2. Distribusi ukuran partikel pada kecepatan 30 rpm selama 20 menit.

Ukuran partikel ( $\mu\text{m}$ )	Banyaknya serbuk yang tertinggal pada ayakan (%)				
	PPS	MC	Koproses PPS-MC 2:1	Koproses PPS-MC 3:1	Koproses PPS-MC 4:1
> 355	1,364	0,99	1,49	0,99	7,39
251-355	2,27	1,99	0	0	8,87
181-250	20,45	6,47	44,78	31,84	26,60
126-180	56,82	29,35	39,80	50,75	39,90
64-125	18,64	46,27	13,43	15,92	16,75
$\leq 64$	0,45	14,93	0,50	0,50	0,49

Tabel 4.3. Viskositas PPS, MC, dan Koproces PPS-MC 2:1, 3:1, 4:1 pada konsentrasi 5%.

Eksipien	Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial reading (dr)	Faktor koreksi (f)	Viskositas ( $\eta=dr \times f$ )	Tekanan geser (F/A)	Kecepatan geser (dv/dr)
PPS	2	0,5	7,0	1600	11200	50	0,0044
		1	9,0	800	7200	65	0,0089
		2	11,75	400	4700	84	0,0179
		2,5	12,5	320	4000	90	0,0224
		5	16,25	160	2600	117	0,0449
		10	21,5	80	1720	155	0,0898
		20	29,5	40	1180	212	0,1796
		20	29,5	40	1180	212	0,1796
		10	22,0	80	1760	158	0,0898
		5	16,5	160	2640	119	0,0449
		2,5	12,75	320	4080	92	0,0224
		2	11,75	400	4700	84	0,0179
		1	9,5	800	7600	68	0,0089
		0,5	7,5	1600	12000	54	0,0044
MC	7	0,5	1,75	160000	280000	12,5772	4,4918E-05
		1	4,0	80000	320000	28,7480	8,9837E-05
		2	6,0	40000	240000	43,1220	0,0001
		2,5	6,75	32000	216000	48,5122	0,0002
		5	9,75	16000	156000	70,0732	0,0004
		10	13,75	8000	110000	98,8212	0,0008
		20	19,50	4000	78000	140,1465	0,0017
		20	19,50	4000	78000	140,1465	0,0017
		10	13,50	8000	108000	97,0245	0,0008
		5	9,25	16000	148000	66,4797	0,0004
		2,5	6,25	32000	200000	44,9187	0,0002
		2	5,75	40000	230000	41,3252	0,0001
		1	3,75	80000	300000	26,9512	8,9837E-05
		0,5	2,50	160000	400000	17,9675	4,4918E-05

Tabel 4.3. Viskositas PPS, MC, dan Koprores PPS-MC 2:1, 3:1, 4:1 pada konsentrasi 5% (lanjutan).

Eksipien	Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial reading (dr)	Faktor koreksi (f)	Viskositas ( $\eta = dr \times f$ )	Tekanan geser (F/A)	Kecepatan geser (dv/dr)
<b>Koprores</b>	2	0,5	10,75	1600	17200	77	0,0044
<b>PPS:MC</b>		1	15,0	800	12000	108	0,0089
<b>2:1</b>		2	23,0	400	9200	165	0,0179
		2,5	26,0	320	8320	187	0,0224
		5	39,5	160	6320	284	0,0449
		10	61,5	80	4920	442	0,0898
		20	94,5	40	3780	679	0,1796
		20	94,5	40	3780	679	0,1796
		10	61,5	80	4920	442	0,0898
		5	40,0	160	6400	287	0,0449
		2,5	26,0	320	8320	187	0,0224
		2	23,0	400	9200	165	0,0179
		1	15,25	800	12200	110	0,0089
		0,5	10,50	1600	16800	75	0,0044
<b>Koprores</b>	2	0,5	3,5	1600	5600	25	0,0044
<b>PPS:MC</b>		1	5,0	800	4000	36	0,0089
<b>3:1</b>		2	7,0	400	2800	50	0,0179
		2,5	8,0	320	2560	57	0,0224
		5	12,75	160	2040	92	0,0449
		10	19,25	80	1540	138	0,0898
		20	29,25	40	1170	210	0,1796
		20	29,0	40	1160	208	0,1796
		10	18,75	80	1500	135	0,0898
		5	12,25	160	1960	88	0,0449
		2,5	8,0	320	2560	57	0,0224
		2	7,5	400	3000	54	0,0179
		1	5,25	800	4200	38	0,0089
		0,5	3,75	1600	6000	27	0,0044

Tabel 4.3. Viskositas PPS, MC, dan Koproses PPS-MC 2:1, 3:1, 4:1 pada konsentrasi 5% (lanjutan).

Eksipien	Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial reading (dr)	Faktor koreksi (f)	Viskositas ( $\eta = dr \times f$ )	Tekanan geser (F/A)	Kecepatan geser (dv/dr)
<b>Koproses</b>	2	0,5	2,75	1600	4400	20	0,0044
<b>PPS:MC</b>		1	4,0	800	3200	29	0,0089
<b>4:1</b>		2	5,5	400	2200	40	0,0179
		2,5	6,5	320	2080	47	0,0224
		5	10,0	160	1600	72	0,0449
		10	15,0	80	1200	108	0,0898
		20	23,5	40	940	169	0,1796
		20	23,5	40	940	169	0,1796
		10	15,0	80	1200	108	0,0898
		5	9,5	160	1520	68	0,0449
		2,5	6,0	320	1920	43	0,0224
		2	5,5	400	2200	40	0,0179
		1	3,75	800	3000	27	0,0089
		0,5	2,75	1600	4400	20	0,0044

Tabel 4.4. Perbandingan viskositas rata-rata dari PPS, MC, dan Koproses PPS-MC 2:1, 3:1, 4:1 pada konsentrasi 5%

Eksipien 5%	Viskositas (cps)
PPS	4754,28
MC	204571,42
(2:1)	8811,42
(3:1)	2863,57
(4:1)	2200

Tabel 4.5. Data kekuatan gel pada konsentrasi 10 %

<b>Bahan</b>	<b>Tinggi (cm)</b>	<b>Kekuatan gel (g/cm<sup>2</sup>)</b>
PPS	0	0
MC	3,26	324,04
PPS-MC 2:1	0,13	58,15
PPS-MC 3:1	0,17	16,40
PPS-MC 4:1	0,59	12,18

Tabel 4.6. Hasil uji kadar air

<b>Bahan eksipien</b>	<b>Kadar air (%)</b>
PPS	10,16
MC	6,31
PPS-MC 2:1	8,58
PPS-MC 3:1	9,43
PPS-MC 4:1	7,20

Tabel 4.7. Viskositas dari masing-masing formula mikrosfer

Formula	Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial reading (dr)	Faktor koreksi (Fk)	Viskositas ( $\eta = dr \times Fk$ )
<b>A</b>	2	0,5	7,0	1600	11200
		1	9,0	800	7200
		2	11,75	400	4700
		2,5	12,5	320	4000
		5	16,25	160	2600
		10	21,5	80	1720
		20	29,5	40	1180
		20	29,5	40	1180
		10	22,0	80	1760
		5	16,5	160	2640
		2,5	12,75	320	4080
		2	11,75	400	4700
		1	9,5	800	7600
		0,5	7,5	1600	12000
<b>B</b>	1	0,5	2	400	800
		1	2,5	200	500
		2	3,75	100	375
		2,5	4,5	80	360
		5	6,5	40	260
		10	13,75	20	275
		20	24	10	240
		20	24	10	240
		10	13,5	20	270
		5	6,5	40	260
		2,5	4,5	80	360
		2	3,75	100	375
		1	25	200	500
		0,5	2	400	800

Tabel 4.7. Viskositas dari masing-masing formula mikrosfer (lanjutan)

Formula	Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial reading (dr)	Faktor koreksi (Fk)	Viskositas ( $\eta = dr \times Fk$ )
<b>C</b>	2	0,5	6	1600	9600
		1	9	800	7200
		2	13	400	5200
		2,5	15	320	4800
		5	23	160	3680
		10	36,5	80	2920
		20	57	40	2280
		20	57	40	2280
		10	36,5	80	2920
		5	23	160	3680
		2,5	14,5	320	4640
		2	12,5	400	5000
		1	8,5	800	6800
		0,5	5,5	1600	8800
<b>D</b>	2	0,5	6	1600	9600
		1	9,5	800	7600
		2	15,5	400	6200
		2,5	18	320	5760
		5	29	160	4640
		10	46,5	80	3720
		20	73	40	2920
		20	73	40	2920
		10	46,5	80	3720
		5	29	160	4640
		2,5	18	320	5760
		2	15	400	6000
		1	9,5	800	7600
		0,5	6	1600	9600

Tabel 4.7. Viskositas dari masing-masing formula mikrosfer (lanjutan)

<b>Formula</b>	<b>Spindel</b>	<b>Kecepatan (rpm)</b>	<b>Dial reading (dr)</b>	<b>Faktor koreksi (Fk)</b>	<b>Viskositas (<math>\eta = dr \times Fk</math>)</b>
<b>E</b>	3	0,5	6,5	4000	26000
		1	11	2000	22000
		2	16	1000	16000
		2,5	18,5	800	14800
		5	29	400	11600
		10	42	200	8400
		20	65	100	6500
		20	65	100	6500
		10	42,5	200	8500
		5	29	400	11600
		2,5	18,5	800	14800
		2	16	1000	16000
		1	11,5	2000	23000
		0,5	6,5	4000	26000
<b>F</b>	2	0,5	3,5	1600	5600
		1	6,75	800	5400
		2	12,5	400	5000
		2,5	15,25	320	4880
		5	28	160	4480
		10	50	80	4000
		20	87	40	3480
		20	87	40	3480
		10	49,5	80	3960
		5	27,5	160	4400
		2,5	15	320	4800
		2	12	400	4800
		1	6,75	800	5400
		0,5	3,5	1600	5600

Tabel 4.8. Perbandingan viskositas rata-rata formula mikrosfer

Formula	Viskositas rata-rata (cps)
A	4754,29
B	401,07
C	4985,71
D	5762,86
E	15121,43
F	4662,86

Tabel 4.9. Ringkasan hasil evaluasi mikrosfer PPS-MC koproses dari keenam formula pada berbagai parameter.

Formula	Parameter				
	Uji Perolehan Kembali (%)	Kadar Air (%)	Efisiensi Penjerapan (%)	Daya Mengembang (%)	
				2 jam	8 jam
A	6,82	5,19	106,12	349,75	475,90
B	35,71	3,69	108,01	620,07	954,19
C	20,54	4,08	115,54	546,02	744,07
D	16,86	4,43	116,51	586,10	701,36
E	15,50	4,55	144,47	531,59	731,12
F	26,18	4,14	116,50	1141,46	1331,23

Tabel 4.10. Uji perolehan kembali pembuatan mikrosfer dengan metoda semprot kering

Formula	Wo(g)	Wt(g)	Wp(%)
A	52,5	3,58	6,82
B	27,5	9,82	35,71
C	42,5	8,73	20,54
D	47,5	8,01	16,86
E	57,5	8,92	15,50
F	27,5	7,20	26,18

Tabel 4.11. Distribusi ukuran partikel mikrosfer natrium diklofenak

Formula	Rentang distribusi berdasarkan diameter volume partikel							
	Rata-rata	Median	1-10	10-20	20-40	40-70	>70	
	( $\mu\text{m}$ )	( $\mu\text{m}$ )	< 1 $\mu\text{m}$	$\mu\text{m}$	$\mu\text{m}$	$\mu\text{m}$	$\mu\text{m}$	
A	14,95	14,95	5,35	24,65	51,79	24,39	-	-
B	21,41	16,50	2,54	31,87	27,87	27,45	15,00	-
C	16,61	14,01	2,04	35,58	36,34	24,74	5,13	-
D	17,59	14,55	2,76	31,92	37,88	24,62	6,95	-
E	19,00	16,46	2,09	25,51	41,03	28,82	7,42	-
F	41,70	25,10	-	20,49	28,02	26,12	15,40	16,09

Tabel 4.12. Hasil uji kadar air mikrosfer

Formula	Kadar air (%)
A	5,19
B	3,69
C	4,08
D	4,43
E	4,55
F	4,14

Tabel 4.13. Data serapan natrium diklofenak dalam medium larutan fosfat pH 7,2 pada  $\lambda$  275,8 nm

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

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linier

$$a = -0,003365$$

$$b = 0,031436$$

$$r = 0,9999$$

Persamaan regresi linier :

$$y = -0,003365 + 0,031436x$$

Tabel 4.14. Efisiensi penjerapan mikrosfer natrium diklofenak

Formula	Jumlah mikrosfer yang ditimbang (mg)	Jumlah Natrium diklofenak yang terjerap dalam mikrosfer (mg)	Fraksi teoritis	Jumlah Natrium diklofenak teoritis (mg)	Efisiensi Penjerapan (%)	Rata-rata $\pm$ SD(%)
A	42,1	2,10	0,0476	2,00	104,79	106,12
	42,2	2,16		2,01	107,53	$\pm$
	42,0	2,12		1,99	106,04	1,37
B	22,1	2,15	0,0909	2,01	107,02	108,01
	21,9	2,16		1,99	108,50	$\pm$
	22,0	2,17		1,99	108,51	0,86
C	34,2	2,32	0,0588	2,01	115,37	115,54
	34,1	2,32		2,01	115,71	$\pm$
	34,0	2,31		1,99	115,55	0,17
D	38,0	2,35	0,0526	2,00	117,57	116,51
	37,9	2,35		1,99	117,88	$\pm$
	38,0	2,28		1,99	114,07	2,12
E	45,9	2,87	0,0435	1,99	143,74	144,47
	45,9	2,92		1,99	146,24	$\pm$
	46,0	2,87		2,00	143,43	1,54
F	22,0	2,33	0,0909	2,00	116,51	116,50
	21,9	2,31		1,99	116,04	$\pm$
	22,2	2,36		2,02	116,95	0,46

Tabel 4.15. Hasil uji daya mengembang dari tiap formula mikrosfer pada medium fosfat pH 7,2.

Formula	Daya mengembang (%)	
	2 jam	8 jam
A	349,75±16,90	475,90±57,29
B	620,07±116,81	954,19±128,13
C	546,02±55,18	744,08±44,54
D	613,71±51,68	764,99±94,50
E	531,52±84,83	731,12±132,41
F	1141,46±19,90	1331,23±19,97

Tabel 4.16. Pelepasan natrium diklofenak secara *in vitro* dari mikrosfer dalam medium larutan fosfat pH 7,2

Waktu (Menit)	Formula					
	A	B	C	D	E	F
0	0	0	0	0	0	0
15	18,50±2,08	23,45±4,48	20,06±3,35	15,30±0,09	7,79±0,45	13,63±2,69
30	29,75±4,98	34,53±5,50	27,58±5,38	23,20±0,66	15,95±0,36	24,50±3,49
45	37,93±7,59	43,90±7,63	32,48±5,69	28,28±1,28	21,46±0,52	27,88±3,65
60	45,66±9,10	51,70±11,27	35,89±5,53	32,01±1,69	26,42±1,07	30,97±2,77
120	63,15±10,17	66,76±14,05	45,76±5,15	42,81±2,72	39,78±4,47	37,46±4,05
180	75,94±9,75	75,51±13,03	52,41±5,31	50,28±3,48	46,26±5,09	43,58±3,08
240	83,58±8,88	81,91±11,95	57,49±5,60	55,90±4,06	51,87±4,80	47,71±3,40
300	89,17±6,88	85,87±10,04	62,22±5,89	60,77±4,19	55,37±4,87	50,67±3,48
360	94,67±5,43	90,49±7,61	66,20±5,15	63,99±4,50	59,03±3,78	52,88±3,65
420	97,49±3,37	93,60±5,84	69,30±3,95	66,47±4,42	62,69±3,65	55,40±4,04
480	100,22±2,22	95,71±4,46	72,82±2,27	69,10±4,94	66,35±1,84	57,62±3,95



## Lampiran 1

### Perhitungan suhu gelatinasi pati singkong

Suhu gelatinasi dihitung dari hasil kurva pengukuran viskositas pati dengan menggunakan *Brabender Viscoamylograph*. Rentang suhu gelatinisasi diukur pada saat viskositas pati mulai naik hingga dicapai viskositas puncak. Suhu ditentukan berdasarkan perhitungan berikut:

$$\text{Suhu} = \text{suhu awal} + (\text{waktu dalam menit} \times 1,5^{\circ}\text{C})$$

Perhitungan suhu gelatinasi pati singkong :

$$\text{SAG} = 30^{\circ}\text{C} + ((6 \times 4) \times 1,5) = 66^{\circ}\text{C}$$

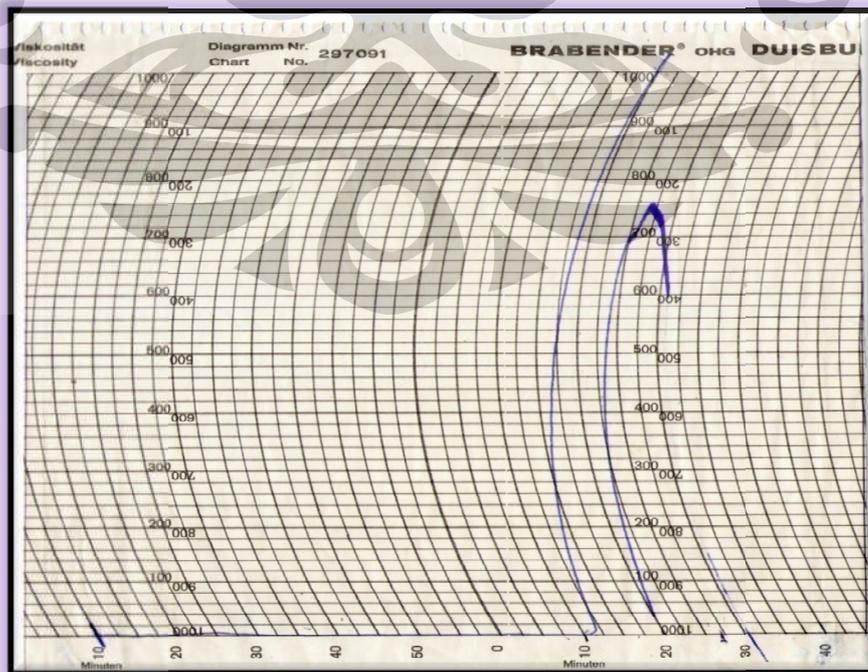
$$\text{SPG} = 30^{\circ}\text{C} + (((7 \times 4) + 3) \times 1,5) = 76,5^{\circ}\text{C}$$

Perhitungan viskositas maksimum pati singkong :

$$\text{Viskositas maksimum} = 1000 + 700 + (3 \times 20)$$

$$= 1760 \text{ brabender unit}$$

Berdasarkan hasil perhitungan pada gambar pola brabrender diketahui bahwa rentang suhu gelatinisasi pati singkong yang digunakan pada penelitian ini adalah 66 - 76°C.



Lampiran 2  
Perhitungan kekuatan gel

Rumus:

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

**Metilselulosa**

$$\text{Kekuatan Gel: } \frac{3,260 \text{ cm} \times 96 \text{ g/5,025 cm}}{0,1922 \text{ cm}^2} = 324,04 \text{ g/cm}^2$$

**PPS-MC (4:1)**

$$\text{Kekuatan Gel: } \frac{0,125 \text{ cm} \times 96 \text{ g/5,025 cm}}{0,1922 \text{ cm}^2} = 12,42 \text{ g/cm}^2$$

$$\text{Kekuatan Gel: } \frac{0,120 \text{ cm} \times 96 \text{ g/5,025 cm}}{0,1922 \text{ cm}^2} = 11,92 \text{ g/cm}^2$$

Rata-rata = 12,17 g/cm<sup>2</sup>

**PPS-MC (3:1)**

$$\text{Kekuatan Gel: } \frac{0,16 \text{ cm} \times 96 \text{ g/5,025 cm}}{0,1922 \text{ cm}^2} = 15,90 \text{ g/cm}^2$$

$$\text{Kekuatan Gel: } \frac{0,17 \text{ cm} \times 96 \text{ g/5,025 cm}}{0,1922 \text{ cm}^2} = 16,90 \text{ g/cm}^2$$

Rata-rata = 16,40 g/cm<sup>2</sup>

**PPS-MC (2:1)**

$$\text{Kekuatan Gel: } \frac{0,560 \text{ cm} \times 96 \text{ g/5,025 cm}}{0,1922 \text{ cm}^2} = 55,66 \text{ g/cm}^2$$

$$\text{Kekuatan Gel: } \frac{0,610 \text{ cm} \times 96 \text{ g/5,025 cm}}{0,1922 \text{ cm}^2} = 60,64 \text{ g/cm}^2$$

Rata-rata = 58,15 g/cm<sup>2</sup>

Lampiran 3  
Distribusi ukuran partikel formula A

 LS Particle Size Analyzer

**COULTER** PUSAT PENELITIAN KIMIA - LIPI

nadiclop.\$07

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

Lampiran 4  
Distribusi ukuran partikel formula B

 LS Particle Size Analyzer

**COULTER** PUSAT PENELITIAN KIMIA - LIPI

---

nadiclop.\$02

Channel Diameter (Lower) $\mu\text{m}$	Diff. Volume %	Diff. Number %	Channel Diameter (Lower) $\mu\text{m}$	Diff. Volume %	Diff. Number %
0.375	0.063	8.30	18.86	3.47	0.004
0.412	0.117	11.66	20.70	3.31	0.003
0.452	0.187	14.17	22.73	3.66	0.002
0.496	0.242	13.85	24.95	4.24	0.002
0.545	0.281	12.13	27.38	4.39	0.001
0.598	0.302	9.85	30.07	4.07	0.001
0.657	0.306	7.54	33.00	3.41	0.001
0.721	0.295	5.50	36.24	2.41	0.0035
0.791	0.273	3.85	39.77	1.96	0.0022
0.869	0.248	2.64	43.66	2.76	0.0023
0.953	0.224	1.81	47.93	3.88	0.0025
1.047	0.211	1.29	52.63	3.14	0.0015
1.149	0.214	0.985	57.77	1.48	5.4E-5
1.261	0.236	0.821	63.41	0.871	2.4E-5
1.385	0.278	0.732	69.62	0.913	1.9E-5
1.520	0.339	0.674	76.43	0.484	7.6E-6
1.669	0.413	0.621	83.90	0.044	5.2E-7
1.832	0.495	0.563	92.09	0	0
2.010	0.576	0.496	101.1	0	0
2.207	0.653	0.424	111.0	0	0
2.423	0.722	0.354	121.8	0	0
2.660	0.786	0.292	133.7	0	0
2.920	0.850	0.239	146.8	0	0
3.206	0.923	0.196	161.2	0	0
3.519	1.01	0.163	176.8	0	0
3.862	1.13	0.137	194.2	0	0
4.241	1.29	0.118	213.2	0	0
4.656	1.49	0.103	234.1	0	0
5.111	1.73	0.090	256.8	0	0
5.611	1.99	0.079	282.1	0	0
6.158	2.26	0.067	309.6	0	0
6.761	2.51	0.057	339.8	0	0
7.421	2.73	0.047	373.1	0	0
8.147	2.90	0.037	409.6	0	0
8.944	3.03	0.030	449.7	0	0
9.819	3.11	0.023	493.6	0	0
10.78	3.16	0.018	541.9	0	0
11.83	3.24	0.014	594.9	0	0
12.99	3.40	0.011	653.0	0	0
14.26	3.66	0.009	716.9	0	0
15.65	3.85	0.007	786.9	0	0
17.18	3.78	0.005	863.9	0	0

Lampiran 5  
Distribusi ukuran partikel formula C

		LS Particle Size Analyzer			
PUSAT PENELITIAN KIMIA - LIPI					
File name:	nadiclop.\$01	Group ID:	Na Diclophenac		
Sample ID:	A - 4	Run number:	1		
Operator:		Run length:	60 Seconds		
Comments:	Penelitian Microsphere Na-Diclophenac				
Optical model:	Fraunhofer				
LS 100Q	Small Volume Module				
Start time:	14:10 22 Mar 2010	Run length:	60 Seconds		
Obscuration:	13%	Fluid:	Ethanol		
Software:	2.07	Firmware:	2.02 2.02		
nadiclop.\$01					
Channel	Diff.	Diff.	Channel	Diff.	Diff.
Diameter	Volume	Number	Diameter	Volume	Number
(Lower)	%	%	(Lower)	%	%
$\mu\text{m}$			$\mu\text{m}$		
0.375	0.049	8.07	6.158	2.49	0.092
0.412	0.092	11.33	6.761	2.86	0.080
0.452	0.147	13.75	7.421	3.24	0.068
0.496	0.191	13.42	8.147	3.62	0.058
0.545	0.221	11.75	8.944	3.97	0.048
0.598	0.237	9.54	9.819	4.21	0.038
0.657	0.241	7.33	10.78	4.30	0.030
0.721	0.234	5.38	11.83	4.36	0.023
0.791	0.221	3.84	12.99	4.65	0.018
0.869	0.206	2.71	14.26	5.14	0.015
0.953	0.196	1.95	15.65	5.34	0.012
1.047	0.197	1.48	17.18	4.79	0.008
1.149	0.213	1.21	18.86	3.95	0.005
1.261	0.247	1.06	20.70	3.81	0.004
1.385	0.298	0.967	22.73	4.52	0.003
1.520	0.365	0.895	24.95	5.09	0.003
1.669	0.442	0.819	27.38	4.72	0.002
1.832	0.523	0.733	30.07	3.34	0.001
2.010	0.600	0.636	33.00	1.19	0.0029
2.207	0.668	0.535	36.24	0.463	8.4E-5
2.423	0.723	0.438	39.77	1.61	0.0022
2.660	0.767	0.351	43.66	3.13	0.0032
2.920	0.805	0.278	47.93	1.73	0.0014
3.206	0.849	0.222	52.63	0.261	1.5E-5
3.519	0.915	0.181	57.77	0.005	2.4E-7
3.862	1.03	0.154	63.41	0	0
4.241	1.20	0.136	69.62	0	0
4.656	1.45	0.124	76.43	0	0
5.111	1.77	0.114	83.90	0	0
5.611	2.13	0.104	92.09	0	0

Lampiran 6  
Distribusi ukuran partikel formula D

microsph.\$02		LS Particle Size Analyzer			
Channel	Diff.	Diff.	Channel	Diff.	Diff.
Diameter	Volume	Number	Diameter	Volume	Number
(Lower)	%	%	(Lower)	%	%
$\mu\text{m}$			$\mu\text{m}$		
0.375	0.065	8.11	24.95	4.45	0.002
0.412	0.121	11.43	27.38	4.52	0.001
0.452	0.195	13.96	30.07	3.78	0.001
0.496	0.254	13.74	33.00	2.12	0.0039
0.545	0.296	12.13	36.24	0.752	0.001
0.598	0.322	9.96	39.77	0.786	8.3E-5
0.657	0.330	7.73	43.66	2.26	0.0018
0.721	0.324	5.73	47.93	3.10	0.0019
0.791	0.306	4.09	52.63	1.43	6.5E-5
0.869	0.283	2.86	57.77	0.157	5.4E-6
0.953	0.260	1.98	63.41	0.001	2.5E-8
1.047	0.244	1.41	69.62	0	0
1.149	0.242	1.06	76.43	0	0
1.261	0.257	0.849	83.90	0	0
1.385	0.290	0.724	92.09	0	0
1.520	0.340	0.640	101.1	0	0
1.669	0.400	0.571	111.0	0	0
1.832	0.466	0.502	121.8	0	0
2.010	0.528	0.431	133.7	0	0
2.207	0.581	0.358	146.8	0	0
2.423	0.622	0.290	161.2	0	0
2.660	0.653	0.230	176.8	0	0
2.920	0.680	0.181	194.2	0	0
3.206	0.715	0.144	213.2	0	0
3.519	0.772	0.117	234.1	0	0
3.862	0.865	0.099	256.8	0	0
4.241	1.01	0.088	282.1	0	0
4.656	1.21	0.079	309.6	0	0
5.111	1.47	0.073	339.8	0	0
5.611	1.78	0.067	373.1	0	0
6.158	2.13	0.060	409.6	0	0
6.761	2.51	0.054	449.7	0	0
7.421	2.91	0.047	493.6	0	0
8.147	3.33	0.041	541.9	0	0
8.944	3.75	0.035	594.9	0	0
9.819	4.16	0.029	653.0	0	0
10.78	4.52	0.024	716.9	0	0
11.83	4.80	0.019	786.9	0	0
12.99	4.97	0.015	863.9	0	0
14.26	5.06	0.012	948.2		
15.65	5.04	0.009			
17.18	4.88	0.006			
18.86	4.50	0.004			
20.70	4.11	0.003			
22.73	4.10	0.002			

Lampiran 7  
Distribusi ukuran partikel formula E

microsph.\$01		LS Particle Size Analyzer			
Channel	Diff.	Diff.	Channel	Diff.	Diff.
Diameter	Volume	Number	Diameter	Volume	Number
(Lower)	%	%	(Lower)	%	%
$\mu\text{m}$			$\mu\text{m}$		
0.375	0.051	8.21	24.95	5.11	0.003
0.412	0.094	11.54	27.38	5.28	0.002
0.452	0.152	14.05	30.07	4.66	0.001
0.496	0.197	13.77	33.00	2.74	0.001
0.545	0.229	12.09	36.24	0.799	0.0014
0.598	0.247	9.85	39.77	0.579	7.9E-5
0.657	0.251	7.57	43.66	2.16	0.0022
0.721	0.243	5.55	47.93	3.49	0.0027
0.791	0.227	3.92	52.63	1.63	9.6E-5
0.869	0.208	2.71	57.77	0.140	6.2E-6
0.953	0.190	1.88	63.41	0	0
1.047	0.181	1.35	69.62	0	0
1.149	0.185	1.04	76.43	0	0
1.261	0.206	0.876	83.90	0	0
1.385	0.243	0.783	92.09	0	0
1.520	0.296	0.721	101.1	0	0
1.669	0.360	0.663	111.0	0	0
1.832	0.428	0.596	121.8	0	0
2.010	0.492	0.518	133.7	0	0
2.207	0.545	0.433	146.8	0	0
2.423	0.581	0.349	161.2	0	0
2.660	0.599	0.272	176.8	0	0
2.920	0.603	0.207	194.2	0	0
3.206	0.601	0.156	213.2	0	0
3.519	0.606	0.119	234.1	0	0
3.862	0.635	0.094	256.8	0	0
4.241	0.705	0.079	282.1	0	0
4.656	0.828	0.070	309.6	0	0
5.111	1.01	0.065	339.8	0	0
5.611	1.25	0.061	373.1	0	0
6.158	1.54	0.056	409.6	0	0
6.761	1.88	0.052	449.7	0	0
7.421	2.25	0.047	493.6	0	0
8.147	2.68	0.042	541.9	0	0
8.944	3.15	0.038	594.9	0	0
9.819	3.66	0.033	653.0	0	0
10.78	4.18	0.029	716.9	0	0
11.83	4.67	0.024	786.9	0	0
12.99	5.09	0.020	863.9	0	0
14.26	5.44	0.016	948.2	0	0
15.65	5.69	0.013			
17.18	5.72	0.010			
18.86	5.37	0.007			
20.70	4.87	0.005			
22.73	4.78	0.003			

Lampiran 8  
Distribusi ukuran partikel formula F

 <b>LS Particle Size Analyzer</b> <b>COULTER</b> PUSAT PENELITIAN KIMIA - LIPI					
metisel.\$01					
Channel Diameter (Lower) µm	Diff. Volume %	Diff. Number %	Channel Diameter (Lower) µm	Diff. Volume %	Diff. Number %
0.375	0	0	24.95	3.60	0.035
0.412	0	0	27.38	3.37	0.025
0.452	0	0	30.07	3.12	0.017
0.496	0	0	33.00	2.93	0.012
0.545	0	0	36.24	2.84	0.009
0.598	3.2E-5	0.023	39.77	2.84	0.007
0.657	0.0048	0.258	43.66	2.86	0.005
0.721	0.003	1.15	47.93	2.84	0.004
0.791	0.009	2.84	52.63	2.72	0.003
0.869	0.018	4.24	57.77	2.52	0.002
0.953	0.031	5.45	63.41	2.31	0.001
1.047	0.048	6.36	69.62	2.15	0.001
1.149	0.070	6.99	76.43	2.06	0.001
1.261	0.097	7.32	83.90	2.00	0.001
1.385	0.128	7.33	92.09	1.92	0.0037
1.520	0.163	7.05	101.1	1.75	0.0026
1.669	0.201	6.59	111.0	1.52	0.0017
1.832	0.244	6.03	121.8	1.30	0.0011
2.010	0.290	5.42	133.7	1.15	7.3E-5
2.207	0.339	4.79	146.8	1.07	5.2E-5
2.423	0.390	4.17	161.2	1.01	3.7E-5
2.660	0.444	3.59	176.8	0.905	2.5E-5
2.920	0.504	3.08	194.2	0.705	1.5E-5
3.206	0.570	2.63	213.2	0.439	6.9E-6
3.519	0.645	2.25	234.1	0.197	2.3E-6
3.862	0.731	1.93	256.8	0.054	4.9E-7
4.241	0.829	1.65	282.1	0.007	5E-8
4.656	0.944	1.42	309.6	0.0027	1.4E-9
5.111	1.08	1.23	339.8	0	0
5.611	1.24	1.06	373.1	0	0
6.158	1.41	0.918	409.6	0	0
6.761	1.60	0.786	449.7	0	0
7.421	1.80	0.669	493.6	0	0
8.147	2.01	0.565	541.9	0	0
8.944	2.24	0.475	594.9	0	0
9.819	2.47	0.396	653.0	0	0
10.78	2.68	0.326	716.9	0	0
11.83	2.86	0.262	786.9	0	0
12.99	2.99	0.208	863.9	0	0
14.26	3.11	0.163	948.2		
15.65	3.24	0.128			
17.18	3.40	0.102			
18.86	3.57	0.081			
20.70	3.70	0.063			
22.73	3.72	0.048			

## Lampiran 9

## Perhitungan pelepasan natrium diklofenak dari mikrosfer

$$\% = \frac{\text{---}}{\text{---}} \times \%$$

$$= \frac{\text{---}}{\text{---}} + \frac{\text{---}}{\text{---}} \times \left( \frac{\text{---}}{\text{---}} \right) \times \text{---}$$

Penjabaran rumus jumlah pelepasan natrium diklofenak dari mikrosfer (mg) pada waktu t (Wt) :

$$\text{a. menit ke- 15} = \frac{\left( \frac{\text{---}}{\text{---}} \right) \times \text{---}}{\text{---}}$$

$$\text{b. menit ke- 30} = \frac{\text{---} \times \text{---}}{\text{---}} + \frac{\left( \frac{\text{---}}{\text{---}} \right) \times \text{---}}{\text{---}}$$

$$\text{c. menit ke- 45} = \frac{\left( \frac{\text{---}}{\text{---}} \right) \times \text{---}}{\text{---}} + \frac{\text{---} \times \text{---}}{\text{---}} + \frac{\left( \frac{\text{---}}{\text{---}} \right) \times \text{---}}{\text{---}}$$

$$\text{d. menit ke-480} = \frac{\text{---} \times \text{---}}{\text{---}} + \dots \dots \dots + \frac{\left( \frac{\text{---}}{\text{---}} \right) \times \text{---}}{\text{---}}$$

Keterangan :

Wt = Jumlah natrium diklofenak yang terdisolusi pada waktu t (mg)

Wo = Banyaknya natrium diklofenak dalam mikrosfer (mg)

C = Konsentrasi natrium diklofenak yang terdisolusi pada waktu t (ppm)

V1 = volume medium disolusi yang digunakan (ml)

V2 = volume pengambilan sampel (ml)

y = serapan natrium diklofenak

fp = faktor pengenceran

a = koefisien intersep

b = slope

Lampiran 10  
Data serapan pelepasan natrium diklofenak dari mikrosfer

**Formula A**

WAKTU (menit)	SERAPAN PPS 5%		
	SA	SB	SC
0	0	0	0
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

**Formula B**

WAKTU (menit)	SERAPAN PPS-MC 2,5%		
	SA	SB	SC
0	0	0	0
15	0,132	0,147	0,191
30	0,213	0,184	0,254
45	0,298	0,214	0,298
60	0,367	0,231	0,334
120	0,479	0,306	0,407
180	0,512	0,359	0,447
240	0,531	0,397	0,465
300	0,526	0,422	0,469
360	0,522	0,454	0,477
420	0,511	0,469	0,478
480	0,498	0,478	0,467

(“lanjutan”)

**Formula C**

WAKTU (menit)	SERAPAN PPS-MC 4%		
	SA	SB	SC
0	0	0	0
15	0,161	0,115	0,151
30	0,210	0,142	0,199
45	0,236	0,168	0,228
60	0,252	0,187	0,24
120	0,306	0,243	0,31
180	0,347	0,279	0,339
240	0,374	0,302	0,358
300	0,389	0,329	0,375
360	0,398	0,350	0,386
420	0,399	0,368	0,388
480	0,400	0,392	0,392

**Formula D**

WAKTU (menit)	SERAPAN PPS-MC 4,5%		
	SA	SB	SC
0	0	0	0
15	0,109	0,108	0,109
30	0,160	0,151	0,156
45	0,195	0,178	0,183
60	0,214	0,192	0,207
120	0,278	0,252	0,287
180	0,313	0,292	0,338
240	0,334	0,320	0,371
300	0,351	0,344	0,393
360	0,359	0,352	0,403
420	0,363	0,356	0,404
480	0,366	0,358	0,411

(“lanjutan”)

**Formula E**

WAKTU (menit)	SERAPAN PPS-MC 5,5%		
	SA	SB	SC
0	0	0	0
15	0,069	0,078	0,074
30	0,144	0,143	0,149
45	0,187	0,193	0,196
60	0,230	0,223	0,242
120	0,360	0,304	0,385
180	0,386	0,359	0,448
240	0,439	0,393	0,475
300	0,461	0,408	0,487
360	0,480	0,437	0,491
420	0,491	0,458	0,509
480	0,503	0,494	0,509

**Formula F**

WAKTU (menit)	SERAPAN MC 2,5 %		
	SA	SB	SC
0	0	0	0
15	0,111	0,074	0,105
30	0,182	0,138	0,177
45	0,194	0,155	0,200
60	0,204	0,178	0,211
120	0,208	0,234	0,265
180	0,250	0,268	0,291
240	0,269	0,284	0,312
300	0,278	0,295	0,321
360	0,283	0,297	0,326
420	0,287	0,303	0,334
480	0,292	0,307	0,336

Keterangan :

SA : Sampel A

SB : Sampel B

SC : Sampel C

Lampiran 11  
Data daya mengembang mikrosfer

MIKROSFER	J A M	W TABUNG + W MIKROSFER AWAL (g)			W TABUNG + W MIKROSFER AKHIR (g)			BOBOT AWAL MIKROSFER (g)			% DAYA MENGENGANG			RATA- RATA (%)	STDEV
		SA	SB	SC	SA	SB	SC	SA	SB	SC	SA	SB	SC		
PPS-MC 2,5%	2	7,22	7,10	6,98	8,74	8,38	8,84	0,25	0,25	0,25	608,22	509,65	742,35	620,07	116,81
	8	7,08	7,19	6,89	9,14	9,61	9,58	0,25	0,25	0,25	820,16	966,96	1075,46	954,19	128,13
PPS-MC 4%	2	7,05	7,15	7,12	8,40	8,39	8,63	0,25	0,25	0,25	536,71	496,09	605,27	546,02	55,19
	8	7,13	6,97	7,23	9,09	8,84	8,97	0,25	0,25	0,25	786,22	748,52	697,48	744,08	44,54
PPS-MC 4,5%	2	7,05	7,12	7,22	8,74	8,57	8,68	0,25	0,25	0,25	673,34	581,72	586,10	613,72	51,68
	8	7,05	6,95	6,97	9,24	8,74	8,72	0,25	0,25	0,25	873,58	720,04	701,36	764,99	94,50
PPS-MC 5,5%	2	6,99	7,21	6,91	8,55	8,35	8,21	0,25	0,25	0,25	623,41	456,19	514,99	531,53	84,83
	8	7,12	7,02	6,97	9,11	8,47	9,02	0,25	0,25	0,25	795,16	578,86	819,33	731,12	132,41
MC 2,5%	2	7,11	7,10	6,91	9,93	9,94	9,83	0,25	0,25	0,25	1125,22	1135,50	1163,66	1141,46	19,90
	8	7,02	7,13	6,93	10,34	10,52	10,22	0,25	0,25	0,25	1325,01	1353,60	1315,11	1331,23	19,97

Keterangan :

SA : Sampel A

SB : Sampel B

SC : Sampel C

Lampiran 12  
Data serapan efisiensi penjerapan mikrosfer

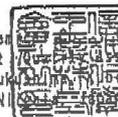
FORMULA	SERAPAN		
	SA	SB	SC
<b>A</b> <b>PPS 5%</b>	0,657	0,677	0,662
<b>B</b> <b>PPS-MC 2,5%</b>	0,673	0,676	0,681
<b>C</b> <b>PPS-MC 4%</b>	0,725	0,727	0,722
<b>D</b> <b>PPS-MC 4,5%</b>	0,735	0,736	0,714
<b>E</b> <b>PPS-MC 5,5%</b>	0,900	0,915	0,900
<b>F</b> <b>MC 2,5%</b>	0,730	0,722	0,738

Lampiran 13  
Sertifikat analisa metilselulosa

# Shin-Etsu

## Certificate of Analysis

Shin-Etsu Chemicals, Inc. Quality Assurance Department  
Naoetsu Plant / Quality Assurance Department  
28-1, Nishifukuji 1-chome, Nishiki-ku,  
Joetsu-shi, Niigata Prefecture, Japan



Product Name METJLOSE  
(Hyromellose, USP)  
Grade 90SH-4000  
Substitution Type 2208  
Viscosity Type 4000 cP  
Lot Number 6015029  
Quantity 120kg  
Manufacture Date 2008/01/10  
Recommended Re-Evaluation Date # 2011/01/09  
Analysis Date 2008/01/12  
Issue No. DS120060401809002-1-01

**Remark**

Monographs <467> Organic Volatile Impurities (OVI) Requirements : meets the requirements.  
This product complies with the specifications described in the current USP.

This product is manufactured in accordance with GMP.

\* Shin-Etsu Chemical recommends that the customer's quality control unit may re-evaluate the quality of this material on its own responsibility prior to use after the Recommended Re-evaluation date.

Storage Conditions: Store containers sealed and in a dry place. Keep away from heat or sunlight.

Test Item	Unit	Test Result	Specification
Appearance		White to Slightly Off-White Powder	
Identification A		Conforms	Conforms
Identification B		Conforms	Conforms
Identification C		Conforms	Conforms
Apparent Viscosity	cP	4040	3000 - 5600
Loss on Drying	%	1.8	5.0 Max.
Residue on Ignition	%	0.17	1.5 Max.
Heavy Metals	%	Not more than 0.001	Not more than 0.001
Methoxyl Content	%	23.1	19.0 - 24.0
Hydroxypropoxyl Content	%	9.3	4.0 - 12.0

Shin-Etsu No. : 16034570-10-01

*K. Araume*  
KIYOSHI ARAUME  
General Manager, G.A. Dept

Lampiran 14  
Sertifikat analisa natrium diklofenak

**kimia farma**

**Plant Jakarta**  
Rawagelam V No. 1 Kawasan Industri Pulogadung  
Telp. +62 21 4609354, 4603144 Fax. + 62 21 4603143  
e.mail : djpf@cbn.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  
JUMLAH KEMASAN : 10 Dus @ 10 kg = 100 kg  
JUMLAH CONTOH : 5 x 10 g ( 1 - 5 )

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

Pemeriksaan	Hasil	Syarat	Metode
Pemanan	1 - 5 =Serbuk kristal berwarna putih	Serbuk kristal ber warna putih atau hamoir putih,higros kapik	USP 30
Identifikasi	1 - 5 =Benar (1N-)		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 Pengeringan (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	: <b>DITULUSKAN/DITOLAK</b>		Rdt
Catatan	: <b>Bagian Pengudangan</b>		
Diperiksa ulang			
Tgl			
12 April 2009	Apoteker Penanggung Jawab PM  <b>Drs. Agung Kisworo</b>	Jakarta, 12 April 2009 Asman Penjaminan Mutu  <b>Dra. Tia Mutianingsih</b>	