

**PENGGUNAAN PRAGELATINISASI PATI SINGKONG PROPIONAT SEBAGAI
BAHAN PENYALUT DALAM PEMBUATAN MIKROKAPSUL
DENGAN METODE SEMPROT KERING**

FIRMAN KURNIAWAN

0305250182



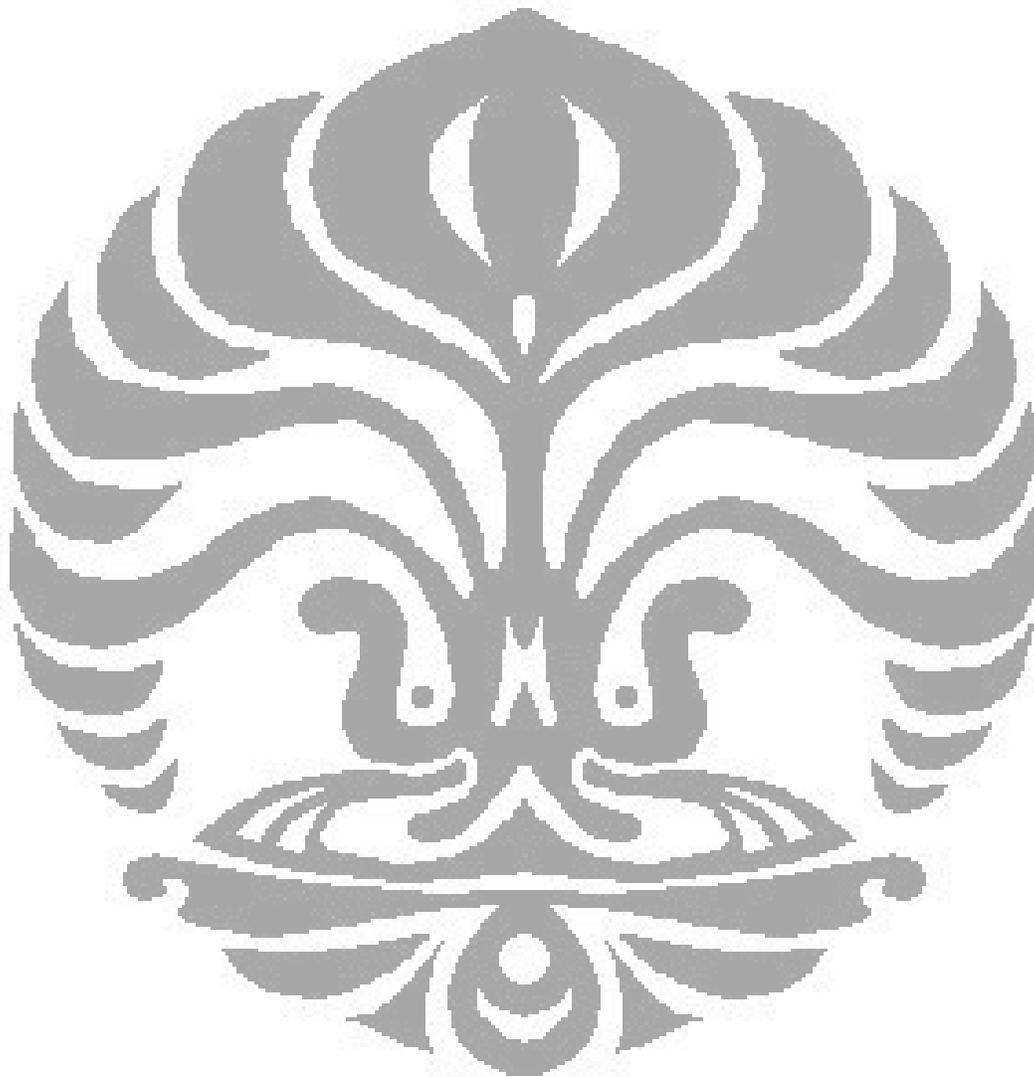
**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
DEPARTEMEN FARMASI
PROGRAM EKSTENSI
DEPOK
2008**

**PENGGUNAAN PRAGELATINISASI PATI SINGKONG PROPIONAT SEBAGAI
BAHAN PENYALUT DALAM PEMBUATAN MIKROKAPSUL
DENGAN METODE SEMPROT KERING**

**SKRIPSI INI DITUJUKAN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT
UNTUK MEMPEROLEH GELAR SARJANA FARMASI**

**FIRMAN KURNIAWAN
0305250182**

**DEPOK
2008**



**SKRIPSI : PENGGUNAAN PRAGELATINISASI PATI SINGKONG
PROPIONAT SEBAGAI BAHAN PENYALUT DALAM
PEMBUATAN MIKROKAPSUL DENGAN METODE
SEMPROT KERING.**

NAMA : FIRMAN KURNIAWAN

NPM : 0305250182

SKRIPSI INI TELAH DIPERIKSA DAN DISETUJUI

DEPOK, JULI 2008

Prof. Dr. EFFIONORA ANWAR, MS

Dr. SILVIA SURINI, MPharm

PEMBIMBING I

PEMBIMBING II

Tanggal lulus Ujian Sidang Sarjana :	Juli 2008
Penguji I : Dr. Harmita, Apt
Penguji II : Dr. Joshita Djadjadisastra, MS
Penguji III : Dr. Atiek Soemiati, MS

KATA PENGANTAR

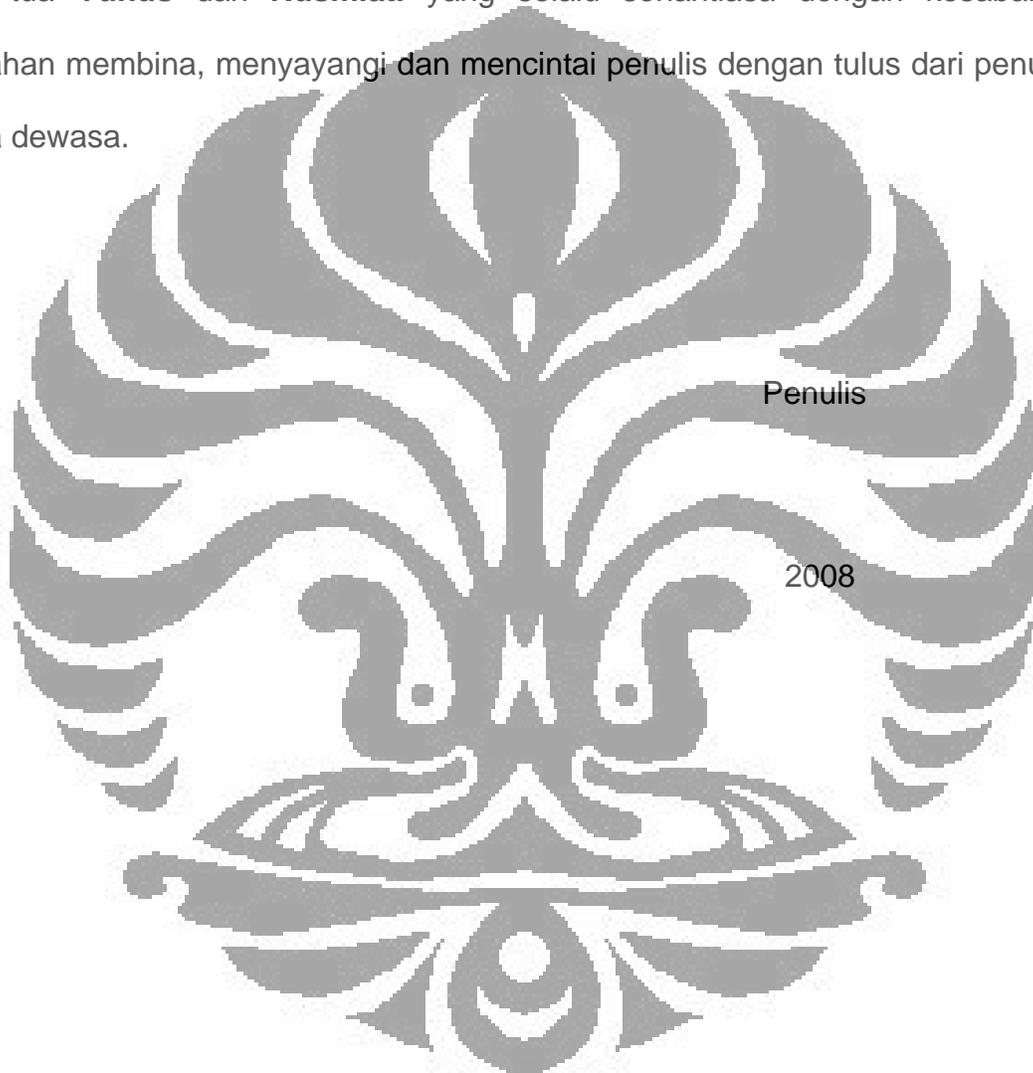
Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT. Atas segala berkah dan pertolongannya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
2. Bapak Dr. Abdul Mun'im selaku ketua Program Ekstensi Farmasi FMIPA UI.
3. Ibu Prof. Dr. Effionora Anwar, MS dan Dr. Silvia Surini. M.Pharm selaku pembimbing skripsi. Atas segala bimbingan, saran, dukungan, serta kesabaran dan bantuan yang telah diberikan selama penelitian hingga selesainya skripsi ini.
4. Ibu Prof. Dr. Endang Hanani, MS selaku pembimbing akademis yang telah memberikan bimbingan dan bantuan selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI.
5. Seluruh staf pengajar Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu pengetahuan yang diberikan selama ini.
6. Karyawan serta laboran Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah membantu penulis selama menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI.
7. Kakak dan adik tercinta **Eka Chandramawan dan Fika Cahya Kemala** atas segala cinta, dukungan, doa dan kasih sayang yang kalian berikan. Semoga Allah selalu memberikan kemudahan, kelancaran dan kebarokahan dalam hidup kita.

8. Teman-teman seperjuangan di KBI Farmasetik, sahabat kost onan said atas bantuan selama ini.

Dengan segala hormat dan kebahagiaan skripsi ini penulis persembahkan untuk kedua orang tua **Yunus** dan **Rusmiati** yang selalu senantiasa dengan kesabaran dan ketabahan membina, menyayangi dan mencintai penulis dengan tulus dari penulis kecil hingga dewasa.



ABSTRAK

Pragelatinisasi pati singkong propionat (PPSP) merupakan hasil modifikasi pati secara fisika dan kimia. PPSP memiliki karakteristik yang memungkinkan digunakan dalam formulasi mikrokapsul karena PPSP dapat membentuk gel pada air dingin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik mikrokapsul yang terbuat dari PPSP sebagai bahan penyalut dengan model obat parasetamol dan profil disolusi parasetamol dari mikrokapsul yang terbuat dari PPSP. Mikrokapsul dibuat dengan metode semprot kering dalam 3 formula yang didasarkan pada variasi konsentrasi penyalut yaitu 4%(A); 6%(B) dan 8%(C) dalam air. Evaluasi Mikrokapsul yang dihasilkan meliputi: bentuk dan morfologi dengan *scanning electron microscopy*, perolehan kembali, perhitungan persentase parasetamol yang terjerap, distribusi ukuran partikel dan profil disolusi. Uji disolusi secara *in-vitro* dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe 1 (keranjang) dengan medium HCl (pH 1,2) dan dapar fosfat (pH 6,8) pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama 8 jam. Hasil penelitian menunjukkan bahwa perbandingan parasetamol-PPSP mempengaruhi laju pelepasan parasetamol dari mikrokapsul dan laju pelepasan parasetamol paling kecil diperoleh pada formula C dibandingkan formula A dan B. Mekanisme pelepasan mikrokapsul parasetamol merupakan kombinasi erosi dan difusi. Pragelatinisasi pati singkong propionat dapat digunakan sebagai bahan penyalut pembuatan mikrokapsul dengan konsentrasi 4-8%.

Kata kunci : pragelatinisasi pati singkong propionat, mikrokapsul, parasetamol

x + 81 halaman ; gbr. ; tab. ; lamp.

Bibliografi : 25(1968-2008)

ABSTRACT

Pregelatinized cassava starch propionate (PCSP) is a physically and chemically modified-starch. The characteristic of PCSP enables it to be used in microcapsule formulation, since PCSP able to form gel in cold water. The research purposes are to investigate the characteristic of PCSP microcapsule containing acetaminophen as a model drug and to study the dissolution profile of acetaminophen from PCSP microcapsule. PCSP microcapsule were prepared by spray drying method at concentration of 4, 6 and 8% in water. The morphology of the resulted microcapsules was characterized using scanning electron microscopy. Moreover, the recovery factor, the entrapment efficiency, the particle size distribution and the *in vitro* drug release were evaluated. The acetaminophen released from PCSP microcapsule was carried out in medium of chloride acid (pH 1,2) and phosphate buffer (pH 6,8) at $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ during 8 hours. The results showed that acetaminophen released from PCSP microcapsules was influenced by the ratio of acetaminophen and PCSP, and formulation C showed the slowest released of acetaminophen compared to formulation A and B. The release mechanism of acetaminophen from PCSP microcapsule is the combination of diffusion and erosion mechanism. In conclusion, PCSP can be used as a coating-polymer for microcapsule at the concentration of 4-8%.

Keyword : pregelatinized cassava starch propionic, microcapsule, acetaminophen

x + 81 pages ; pic. ; tab. ; appendix.

Bibliography : 25 (1968 -2008)

DAFTAR ISI

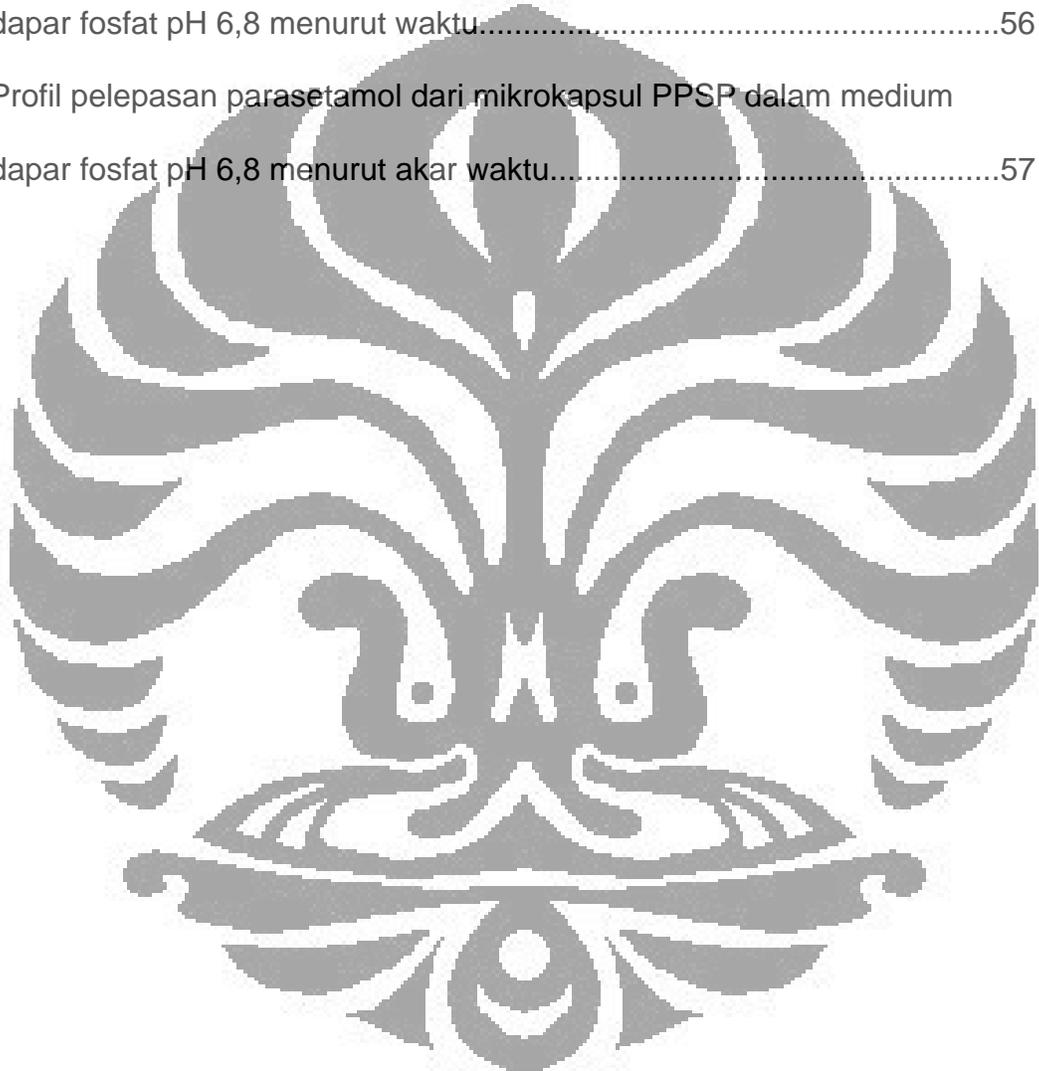
	Halaman
KATA PENGANTAR.....	i
ABSTRAK.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar belakang.....	1
B. Tujuan penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. Pragensinasi pati singkong propionat.....	4
B. Mikroenkapsulasi.....	6
C. Parasetamol.....	22
BAB III BAHAN DAN CARA KERJA.....	25
A. Bahan.....	25
B. Alat.....	25
C. Cara kerja.....	26
1. Karakterisasi PPSP.....	26

	2. Penentuan panjang gelombang maksimum parasetamol	27
	3. Pembuatan kurva kalibrasi.....	28
	4. Pembuatan mikrokapsul parasetamol.....	28
	5. Evaluasi mikrokapsul.....	29
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	
	A. Hasil.....	32
	1. Karakterisasi PPSP.....	32
	2. Penentuan panjang gelombang maksimum parasetamol	32
	3. Pembuatan kurva kalibrasi.....	33
	4. Pembuatan mikrokapsul parasetamol.....	34
	5. Evaluasi mikrokapsul.....	34
	B. Pembahasan.....	36
	1. Karakterisasi PPSP.....	36
	2. Pembuatan mikrokapsul parasetamol.....	37
	3. Evaluasi mikrokapsul.....	39
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	
	A. Kesimpulan.....	46
	B. Saran.....	46
	DAFTAR ACUAN.....	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Gambar struktur kimia pragelatinasi pati singkong propionat.....	5
2. Gambar mikrokapsul dan mikrosfer.....	6
3. Gambar pelepasan obat secara difusi pada sistem matrik.....	17
4. Gambar pelepasan obat secara difusi pada sistem reservoir.....	17
5. Gambar struktur kimia parasetamol.....	22
6. Gambar serbuk mikrokapsul	49
7. Mikrofotograf dari PPSP dilihat menggunakan SEM.....	50
8. Mikrofotograf parasetamol dilihat menggunakan SEM.....	50
9. Mikrofotograf formula A dilihat menggunakan SEM.....	51
10. Mikrofotograf formula B dilihat menggunakan SEM.....	51
11. Mikrofotograf formula C dilihat menggunakan SEM.....	52
12. Kurva sifat aliran suspensi PPSP 4%.....	52
13. Kurva sifat aliran suspensi PPSP 6%.....	53
14. Kurva sifat aliran suspensi PPSP 8%.....	53
15. Spektrum serapan parasetamol konsentrasi 10 ppm.....	54
16. Gambar grafik distribusi ukuran partikel mikrokapsul dan PPSP.....	55
17. Profil pelepasan parasetamol dari mikrokapsul PPSP dalam HCl pH 1, 2 menurut waktu.....	55

18. Profil pelepasan parasetamol dari mikrokapsul PPSP dalam HCl pH 1, 2 menurut akar waktu.....	56
19. Profil pelepasan parasetamol dari mikrokapsul PPSP dalam medium dapat fosfat pH 6,8 menurut waktu.....	56
20. Profil pelepasan parasetamol dari mikrokapsul PPSP dalam medium dapat fosfat pH 6,8 menurut akar waktu.....	57



DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Metode mikroenkapsulasi.....	8
2. Formula mikrokapsul parasetamol.....	31
3. Hasil pengukuran viskositas PPSP.....	58
4. Hasil karakterisasi kekuatan gel PPSP.....	59
5. Distribusi ukuran partikel mikrokapsul PPSP yang mengandung parasetamol.....	60
6. Hasil uji perolehan kembali pembuatan mikrokapsul PPSP yang mengndung parasetamol.....	60
7. Persentase kandungan parasetamol mikrokapsul PPSP.....	61
8. Persentase parasetamol yang terjerap dalam mikrokapsul PPSP.....	61
9. Persentase parasetamol yang terdisolusi dalam medium HCl pH 1,2.....	62
10. Persentase parasetamol yang terdisolusi dalam medium dapar fosfat pH 6,8.....	62

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Kurva kalibrasi parsetamol dalam NaOH 0,1 N.....	63
2. Kurva kalibrasi parsetamol dalam dapar klorida pH 1, 2.....	64
3. Kurva kalibrasi parsetamol dalam dapar fosfat pH 6,8.....	65
4. Perhitungan pelepasan parasetamol dari mikrokapsul.....	66
5. Karakteristik PPSP.....	67
6. Sertifikat analisa parasetamol.....	68
7. Foto alat-alat.....	69

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Tanaman singkong merupakan penghasil pati yang banyak terdapat di Indonesia tetapi pengembangan dan pemanfaatannya masih terbatas. Dalam industri farmasi khususnya untuk sediaan padat oral, pati biasanya digunakan sebagai bahan pengikat, pengisi dan penghancur tablet. Namun pati singkong tidak dapat langsung digunakan sebagai bahan penyalut pada pembuatan mikrokapsul atau sediaan farmasi lepas lambat dan lepas terkendali karena keterbatasan sifat fungsional yang dimiliki. Oleh sebab itu untuk memperluas pemanfaatan pati singkong telah dilakukan proses modifikasi pati baik secara fisika, kimia maupun enzimatik sehingga dapat meningkatkan fungsi dan sifat fisika-kimia sebagai bahan pembantu dalam sediaan farmasi.

Modifikasi fisika dan kimia telah dilakukan sebelumnya dengan membuat prigelatinisasi pati sempurna yang dilanjutkan dengan esterifikasi menghasilkan prigelatinisasi pati singkong propionat. Berdasarkan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa modifikasi fisika dan kimia pati singkong menggunakan asam propionat menunjukkan karakteristik yang

memungkinkan digunakan sebagai excipien dalam proses mikrokapsul karena dapat membentuk gel pada air dingin⁽¹⁾.

Mikrokapsul didefinisikan sebagai suatu partikel yang mengandung zat aktif atau material inti yang dikelilingi oleh pelapis atau cangkang⁽²⁾. Pembuatan mikrokapsul mulai berkembang pada abad ke-20 dan mengalami kemajuan pesat karena diaplikasikan pada berbagai macam industri, termasuk industri farmasi. Dalam bidang farmasi pembuatan mikrokapsul mempunyai beberapa tujuan, antara lain: melindungi inti dari pengaruh luar, menutupi rasa dan bau yang tidak enak serta mengatur pelepasan obat.

Mikrokapsul pada penelitian ini dibuat dengan metode semprot kering untuk mengetahui pengaruh penambahan pragelatinisasi pati singkong propionat sebagai penyalut dan pelepasan obat yang terjadi dari parasetamol yang digunakan sebagai model obat. Penggunaan parasetamol berdasarkan kelarutan pada air yang digunakan sebagai pelarut bahan penyalut. Untuk mengetahui karakteristik mikrokapsul yang dihasilkan, dilakukan beberapa evaluasi meliputi: pemeriksaan bentuk, perolehan kembali, penentuan kandungan dari parasetamol dalam mikrokapsul, distribusi ukuran partikel, perhitungan persentase parasetamol yang terjerap dan profil disolusi. Diharapkan pragelatinisasi pati singkong propionat ini dapat menjadi salah satu pilihan penyalut pada proses mikrokapsul, khususnya metode semprot kering.

B. TUJUAN PENELITIAN

1. Mengetahui karakteristik mikrokapsul yang terbuat dari pragelatinisasi pati singkong propionat sebagai bahan penyalut dengan model obat parasetamol.
2. Mengetahui pelepasan obat yang terjadi dari mikrokapsul parasetamol yang dibuat dengan metode semprot kering.



BAB II

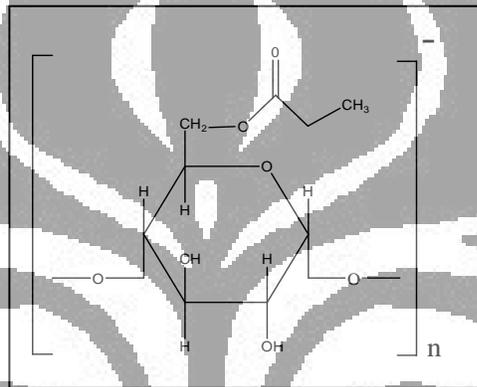
TINJAUAN PUSTAKA

A. PRAGELATINISASI PATI SINGKONG PROPIONAT

Untuk memperluas pemanfaatan pati singkong, dilakukan proses modifikasi pati singkong secara fisika dan kimia sehingga dapat meningkatkan fungsi dan sifat fisika-kimia sebagai bahan pembantu dalam sediaan farmasi. Pragelatinisasi pati singkong propionat (PPSP) merupakan hasil modifikasi pati singkong secara fisika yang menghasilkan pragelatinisasi pati dan selanjutnya dilakukan modifikasi kimia dengan mereaksikannya menggunakan asam propionat melalui proses esterifikasi⁽³⁾.

Proses awal pembuatan pragelatinisasi pati singkong propionat yaitu modifikasi pati singkong secara fisika untuk menghasilkan pragelatinisasi pati singkong. Apabila granul pati dipanaskan didalam air, maka energi panas menyebabkan granul pati akan mulai membengkak dengan cepat dan menyerap air dalam jumlah yang cukup banyak. Pembengkakan akan menyebabkan granul pecah, perubahan ini terjadi pada suhu gelatinasi dan hasil dari proses gelatinasi bersifat *irreversible*. Untuk menghasilkan pragelatinisasi pati dilanjutkan dengan proses pengeringan hasil gelatinasi secara cepat⁽⁴⁾.

Pragelatinisasi pati singkong yang terbentuk selanjutnya dilakukan modifikasi kimia dengan cara esterifikasi yaitu mereaksikan pati dengan asam propionat. Gugus hidroksil pada pati tersubstitusi oleh gugus karboksilat dari asam propionat. Reaksi esterifikasi antara gugus karboksilat dan gugus hidroksil pati dilakukan pada media semi air dan dengan proses pemanasan⁽⁵⁾.

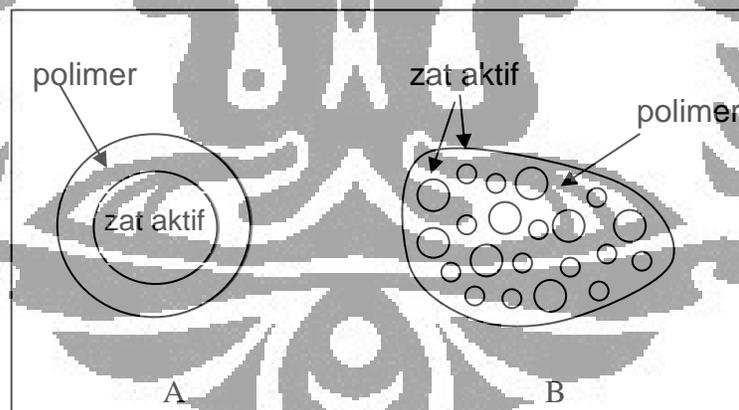


Gambar 1. Struktur kimia pragelatinisasi pati singkong propionat⁽¹⁾.

Pragelatinisasi pati singkong yang dihasilkan pada laboratorium formulasi sediaan padat departemen farmasi FMIPA UI memiliki granul yang berwarna putih agak kecoklatan secara makroskopis. Bentuk partikel yang dilihat menggunakan *scanning electron microscope* memperlihatkan hasil partikel yang tidak beraturan akibat modifikasi fisika dan kimia yang dilakukan. Nilai derajat substitusi diperoleh sebesar 0,0918 yang diukur dengan cara titrasi asam basa secara tidak langsung.

B. MIKROENKAPSULASI

Mikroenkapsulasi adalah suatu cara penyalutan tipis pada partikel kecil zat padat atau tetesan cairan dan dispersi⁽⁶⁾. Proses mikroenkapsulasi akan menghasilkan bentuk sediaan yang disebut mikrokapsul. Mikrokapsul didefinisikan sebagai suatu partikel yang mengandung zat aktif atau material inti yang dikelilingi oleh pelapis atau cangkang⁽²⁾. Dengan adanya lapisan dinding polimer ini, zat inti akan terlindung dari pengaruh lingkungan luar. Bahan inti dapat berupa padatan, cairan, atau gas sedangkan penyalut terbuat dari polimer organik, lemak dan lilin. Mikrokapsul dapat berupa *continuous core/shell microcapsule* atau *multinuclear microcapsule* (mikrosfer)⁽²⁾.



Gambar 2: (A) Mikrokapsul dan (B) Mikrosfer⁽²⁾

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi keberhasilan suatu proses mikroenkapsulasi, antara lain sifat fisikokimia bahan inti atau zat aktif, bahan penyalut yang akan digunakan, tahap atau proses mikroenkapsulasi

(tunggal/bertingkat), sifat dan struktur dinding mikroenkapsul serta kondisi pembuatan (basah/kering). Mikrokapsul yang terbentuk dapat berupa partikel tunggal atau bentuk agregat dan biasanya memiliki rentang ukuran partikel antara 5-5000 μm . Ukuran tersebut bervariasi tergantung metode dan ukuran partikel bahan inti yang digunakan^(2,6,7).

Tabel 1. Metode mikroenkapsulasi⁽⁶⁾

Metode Mikroenkapsulasi	Bahan Inti	Rentang Ukuran (μm)
Suspensi udara	Padat	35 – 5000
Pemisahan fase koaservasi	Padat dan cair	2 – 5000
Panci penyalut	Padat	600 – 5000
Penguapan pelarut	Padat dan cair	5 – 5000
Semprot kering dan beku	Padat dan cair	5 – 600

1. Keuntungan dan kerugian dari mikrokapsul sebagai sediaan lepas lambat^(6,8).

a. Keuntungan

- 1) Mengurangi frekuensi obat sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien.
- 2) Mengurangi jumlah total obat yang dibutuhkan untuk mendapatkan respon terapeutik yang diinginkan.
- 3) Mengurangi efek samping obat baik sistemik maupun lokal.
- 4) Efek terapi menjadi lebih panjang dibandingkan dengan yang terdapat setelah pemberian dosis tunggal biasa.
- 5) Mengurangi efek toksik yang disebabkan oleh kelebihan kadar obat dalam darah akibat pemakaian berulang sediaan dosis tunggal.

b. Kerugian

- 1) Harganya menjadi relatif mahal dibandingkan bentuk sediaan konvensional.
- 2) Kemungkinan besar timbulnya fenomena *dose dumping* yaitu adanya sejumlah besar obat dari sediaan dapat lepas secara cepat.
- 3) Jika penderita mendapat reaksi samping obat atau secara tiba-tiba mengalami keracunan, maka untuk menghilangkan obat dari tubuh menjadi lebih sulit daripada prosedur pelepasan cepat.
- 4) Adanya sisa dinding mikrokapsul yang tidak larut.
- 5) Adakalanya penyalutan bahan inti oleh polimer kurang sempurna atau tidak merata sehingga akan mempengaruhi pelepasan zat aktif dari mikrokapsul.

2. Tujuan mikroenkapsulasi^(2,6,8)

- a. Mengubah bentuk cairan menjadi padat.
- b. Melindungi inti dari pengaruh lingkungan.
- c. Memperbaiki sifat alir serbuk.
- d. Menutupi rasa dan bau yang tidak enak.
- e. Menyatukan zat-zat yang tidak tersatukan secara fisika-kimia.
- f. Menurunkan sifat iritasi inti terhadap saluran cerna.
- g. Mengatur pelepasan obat.
- h. Memperbaiki stabilitas inti.

3. Sifat zat aktif untuk mikroenkapsulasi^(6,7)

Sifat-sifat zat aktif untuk sistem mikroenkapsulasi tergantung dari tujuan mikro kapsul tersebut. Dalam penelitian ini, mikro kapsul yang dilakukan ditujukan untuk memperlambat pelepasan atau membuat sediaan lepas lambat. Maka sifat-sifat fisikokimia dan biologi dari zat aktif yang akan di mikroenkapsulasi, yaitu :

- a. Kelarutannya tidak boleh terlalu besar dan kecil karena zat aktif yang kelarutannya sangat besar sulit diformulasi menjadi sediaan lepas lambat, sedangkan yang kelarutannya rendah dalam air akan menyebabkan ketersediaan hayati yang rendah karena jumlah zat aktif yang tersedia untuk diabsorpsi dibatasi oleh kelarutan yang buruk dari zat aktif.
- b. Stabilitasnya harus cukup tinggi karena kebanyakan sistem sediaan lepas lambat oral didesain untuk melepaskan zat aktifnya dalam waktu yang relatif lama selama perjalanan sepanjang saluran cerna sehingga zat aktif dengan stabilitas rendah akan sulit diformulasi menjadi sediaan lepas lambat.
- c. Absorpsinya tidak boleh terlalu besar karena akan mempengaruhi bioavailabilitas obat dalam tubuh.
- d. Berat molekul tidak boleh lebih besar dari 500 karena koefisien difusi rendah sehingga sulit berdifusi melalui membran.

- e. Dosis tidak boleh terlalu besar karena pada sediaan lepas lambat dosis zat aktif dapat meningkat sehingga ukuran sediaan menjadi lebih besar dari sediaan konvensional.
- f. Waktu paruh biologis dan lama kerja tidak boleh terlalu pendek karena perlu dosis yang besar sehingga bentuk sediaan menjadi lebih besar.
- g. Metabolismenya tidak boleh terlalu besar karena obat yang sebagian besar dimetabolisme, terutama dalam usus dapat menunjang penurunan ketersediaan hayati.
- h. Distribusinya tidak boleh terlalu besar karena akan mempengaruhi kecepatan eliminasi obat.

4. Komponen Mikroenkapsulasi

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

a. Bahan inti

Inti adalah bahan spesifik yang akan dilapisi, dapat berupa bahan padat, cair atau gas. Komposisi material inti dapat bervariasi, misalnya pada bahan inti cair dapat terdiri dari bahan terdispersi atau bahan terlarut. Sedangkan bahan inti padat dapat berupa zat tunggal atau campuran zat aktif dengan bahan pembawa lain seperti stabilisator, pengencer, pengisi, penghambat atau pemacu pelepasan bahan aktif dan sebagainya. Selain itu, bahan inti

yang digunakan sebaiknya tidak larut atau tidak bereaksi dengan bahan penyalut dan pelarut yang digunakan^(6,8).

b. Bahan Penyalut

Penyalut adalah bahan yang digunakan untuk menyelaputi inti dengan tujuan tertentu seperti menutupi rasa dan bau yang tidak enak, perlindungan terhadap pengaruh lingkungan, meningkatkan stabilitas, pencegahan penguapan, kesesuaian dengan bahan inti maupun bahan lain yang berhubungan dengan proses penyalutan serta sesuai dengan metode mikroenkapsulasi yang digunakan. Bahan penyalut harus mampu memberikan suatu lapisan tipis yang kohesif dengan bahan inti, dapat bercampur secara kimia, tidak bereaksi dengan inti (bersifat inert), dan mempunyai sifat yang sesuai dengan tujuan penyalutan. Bahan penyalut yang digunakan dapat berupa polimer alam, semi sintetik maupun sintetik. Jumlah penyalut yang digunakan antara 1-70 %, dan pada umumnya digunakan 3-30 % dengan ketebalan dinding penyalut 0,1-60 μm ^(8,9).

c. Pelarut.

Pelarut adalah bahan yang digunakan untuk melarutkan bahan penyalut dan mendispersikan bahan inti. Pemilihan pelarut biasanya berdasarkan sifat kelarutan dari bahan inti dan bahan penyalut, dimana pelarut yang digunakan tersebut tidak atau hanya sedikit melarutkan bahan inti tetapi dapat melarutkan bahan penyalut. Untuk melarutkan penyalut juga dapat digunakan

pelarut tunggal atau campuran. Penggunaan pelarut campuran sering kali memberikan kesulitan dalam proses penguapan pelarut, misalnya perbedaan kecepatan penguapan antara dua atau lebih pelarut akan mengakibatkan pemisahan komponen penyalut yang terlalu cepat, sehingga penyalut menggumpal. Untuk menghindari hal tersebut biasanya digunakan campuran azeotrop, yaitu campuran pelarut dengan komposisi dan titik didih yang tetap di mana selama proses penguapan komposisi campuran tidak berubah. Pelarut organik yang digunakan pada metode penguapan pelarut harus tidak bercampur dengan fase pembawa dan merupakan titik didih yang rendah sehingga mudah menguap pada suhu yang relatif rendah^(7,10).

5. Metode Pembuatan Mikroenkapsulasi

Pembuatan mikro kapsul dapat dibedakan menjadi dua proses utama yaitu proses kimia (tipe A) dan proses mekanis (tipe B). proses yang termasuk dalam tipe A adalah koaservasi kompleks, polimer-polimer tidak bercampur, polimerisasi antar permukaan, polimerisasi in situ dan penguapan pelarut. Proses tipe B adalah semprot kering, semprot beku, panci penyalut dan suspensi udara⁽²⁾.

Metode yang telah atau sedang diterapkan di bidang farmasi meliputi suspensi udara, pemisahan fase koaservasi, semprot kering dan beku, panci penyalutan serta teknik penguapan pelarut. Metode pembuatan mikroenkapsulasi cukup beragam, akan tetapi teknik yang paling umum

digunakan, khususnya untuk mikroenkapsulasi yang menggunakan polimer *biodegradable*, antara lain koaservasi pemisahan fase, semprot kering dan penguapan pelarut⁽⁶⁾.

1) Metode kimia

a. Polimerisasi antar permukaan

Metode ini melibatkan reaksi beberapa monomer antar muka antara dua fase cair yang tidak saling bercampur untuk membentuk lapisan film yang menyalut fase terdispersi, umumnya digunakan dua monomer yang reaktif yaitu monomer larut dalam air dan monomer larut dalam pelarut organik, dimana satu monomer dilarutkan dalam fase air yang mengandung inti terlarut atau terdispersi dan lainnya dilarutkan setelah tahap emulsifikasi dari fase terdispersi tersebut. Kedua monomer akan berpolimerisasi pada permukaan antara dua cairan sehingga membentuk lapisan penyalut^(2,6)

b. Polimerisasi in situ

Prinsip metode ini hampir sama dengan polimerisasi antar muka, perbedaannya adalah metode ini hanya menggunakan satu jenis monomer yang berada dalam salah satu fase yaitu fase inti atau fase luar saja. Jika inti berupa zat padat, maka monomer dilarutkan ke dalam fase luar atau medium, sedangkan jika inti berupa cairan maka monomer dilarutkan ke dalamnya. Proses polimerisasi terjadi karena penambahan katalis yang dapat dilakukan pada fase luar atau fase inti sehingga membentuk suatu lapisan polimer yang

menyeliputi seluruh permukaan inti. Syarat metode ini adalah polimer penyalut yang terbentuk harus tidak larut dalam medium yang digunakan^(2,6).

c. Pemisahan fase koaservasi

Prinsipnya adalah menurunkan solubilitas polimer dengan penambahan senyawa non pelarut. Pada titik tertentu, akan terbentuk dua fase cair, yang terdiri dari larutan polimer dan fase cair supernatan. Zat aktif akan dilarutkan atau didispersikan ke dalam larutan polimer dan akan terjerap di dalamnya.

Mikroenkapsulasi dengan metode ini, terbagi dalam tiga tahap, yaitu pembentukan beberapa fase yang terpisah, absorpsi larutan polimer disekitar partikel zat aktif, dan proses pengerasan (solidifikasi) lapisan penyalut^(6,8).

d. Penguapan pelarut

Prinsipnya adalah emulsifikasi obat yang terdapat dalam larutan polimer ke dalam medium pendispersi. Pada metode ini bahan penyalut dilarutkan dalam pelarut organik yang mudah menguap dan tidak bercampur dengan fase pembawa, kemudian bahan inti yang akan dimikroenkapsulasi dilarutkan atau didispersikan ke dalam larutan polimer. Selanjutnya campuran bahan inti dan penyalut didispersikan ke dalam fase pembawa untuk membentuk emulsi dan pelarut diuapkan sehingga terbentuk mikrokapsul. Penguapan pelarut dapat dilakukan dengan pemanasan, penurunan tekanan, pengadukan, pendinginan atau pembekuan^(2,6).

2) Metode mekanik

a. Suspensi udara

Prinsip metode suspensi udara adalah partikel inti didispersikan kedalam arus udara panas dan pada tempat-tempat tertentu mengalami penyalutan oleh larutan penyalut yang disemprotkan secara suspensi. Inti yang digunakan pada metode suspensi udara harus tahan terhadap panas⁽⁸⁾.

b. Panci penyalut

Dalam metode ini penyalut dilarutkan dalam pelarut organik yang mudah menguap. Larutan tersebut disebarkan pada permukaan partikel inti yang berada pada panci penyalut yang berputar. Hasil yang didapat pada metode ini dikeringkan dengan udara panas⁽⁸⁾.

c. Semprot kering dan beku

Pada semprot kering, partikel inti didispersikan kedalam larutan penyalut, kemudian disemprotkan atau diatomisasi pada lingkungan udara yang panas sehingga pelarut menguap. Pada semprot beku, partikel inti didispersikan kedalam larutan penyalut, kemudian diatomisasi. Tetesan yang terjadi bertemu dengan udara yang dingin sehingga terjadi pembekuan penyalut.

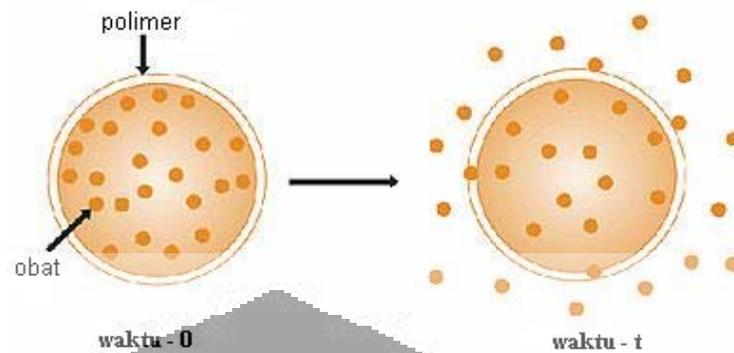
Kedua metode ini memiliki persamaan tertentu pada prosesnya yaitu meliputi dispersi bahan inti dalam larutan penyalut dan menyemprotkan campuran inti-penyalut ke dalam suatu kondisi lingkungan dimana pepadatan dan pengerasan penyalutan terjadi relatif cepat. Perbedaan

utama antar kedua metode ini adalah pada cara melaksanakan pemadatan penyalut. Pemadatan penyalut pada semprot kering dilakukan dengan penguapan cepat dari pelarut dimana bahan penyalut dilarutkan. Sedangkan pada semprot beku pemadatan penyalut dilakukan dengan membekukan suatu bahan penyalut yang melebur^(2,6,8).

Pada metode semprot kering, polimer *biodegradable* dilarutkan dalam pelarut organik yang mudah menguap (seperti diklorometan atau aseton) dan dalam pelarut air (seperti polimer modifikasi pati). Selanjutnya zat aktif dilarutkan atau didispersikan ke dalam larutan polimer. Larutan atau dispersi ini kemudian disemprotkan suatu udara panas. Pelarut dengan cepat akan menguap, sehingga terbentuk mikroenkapsulasi padat⁽⁶⁾.

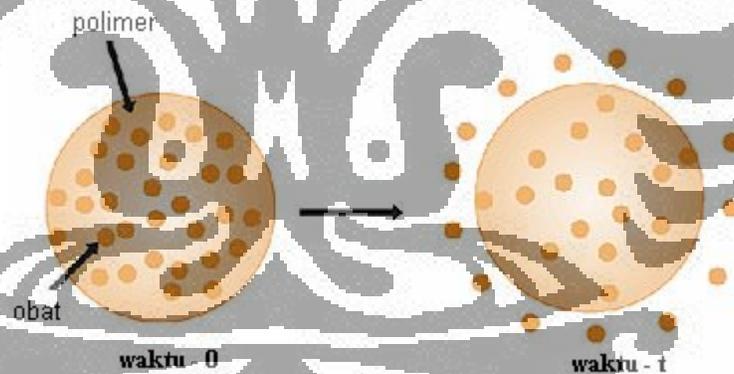
6. Mekanisme Pelepasan Obat dari Mikrokapsul

Pelepasan obat dari mikrokapsul berhubungan erat dengan polimer yang digunakan. Sistem pelepasan polimerik dapat diklasifikasikan menjadi sistem reservoir dan matriks. Pada sistem reservoir, obat terdapat dalam inti dikelilingi oleh polimer yang dibentuk sebagai *diffusion barrier*. Pelepasan obat terjadi melalui disolusi ke dalam polimer dan kemudian difusi melalui dinding polimer. Sistem ini meliputi membran, kapsul, mikrokapsul dan liposom. Membran polimer yang digunakan menentukan kecepatan pelepasan obat dari sistem⁽⁸⁾.



Gambar 3. Pelepasan obat secara difusi pada sistem reservoir⁽¹¹⁾

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



Gambar 4. Pelepasan obat secara difusi pada sistem matriks⁽¹¹⁾

7. Evaluasi mikroenkapsulasi

Pembuatan suatu produk obat khususnya mikroenkapsulasi, tidak lepas dari berbagai macam evaluasi untuk mengontrol kualitas produk dan mengetahui kelayakan mikroenkapsulasi yang diperoleh untuk digunakan dan

dipasarkan. Berikut ini adalah beberapa evaluasi yang dilakukan pada mikroenkapsulasi.

1. Pemeriksaan bentuk dan morfologi permukaan mikroenkapsulasi

Pemeriksaan bentuk dan morfologi permukaan mikroenkapsulasi dapat dengan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) untuk mengetahui sifat pelepasan obat, karakteristik permukaan dan adanya pori-pori pada permukaan mikroenkapsulasi⁽¹²⁾.

2. Faktor perolehan kembali proses^(12,13)

Faktor perolehan kembali proses ditentukan dengan menggunakan rumus sebagai berikut :

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

dimana : Wp = Faktor perolehan kembali proses

Wm = Bobot mikrokapsul yang diperoleh

Wt = Bobot bahan pembentuk mikrokapsul

3. Penentuan kandungan zat aktif

Penentuan kandungan zat aktif dilakukan untuk mengetahui banyaknya zat aktif yang terdapat dalam mikrokapsul dan efisiensi metode yang digunakan. Mikroenkapsulasi dapat mengandung bahan inti sampai 99% dihitung terhadap berat mikroenkapsulasi. Metode yang digunakan tergantung dari kelarutan bahan penyalut dan bahan inti. Jika bahan inti dan

penyalut larut dalam pelarut bukan air, maka penentuan kandungan mikroenkapsulasi dilakukan dengan melarutkan mikroenkapsulasi dalam pelarut organik yang sesuai dan kadar obat kemudian ditentukan dengan metode analitik yang sesuai. Jika hanya bahan inti saja yang larut dalam air, sedangkan bahan penyalut tidak larut maka dapat dilakukan pelarutan mikroenkapsulasi dalam air dengan pengadukan kecepatan tinggi, sehingga bahan inti akan terlarut atau dapat pula dilakukan penggerusan mikroenkapsulasi sehingga penyalut pecah dan inti dapat terlarut dalam pelarut yang sesuai. Bahan inti selanjutnya ditentukan kadarnya dengan metode analisis yang sesuai^(12,13).

$$\text{Kandungan zat aktif} = \frac{\text{Jumlah zat aktif dalam mikrokapsul(mg)}}{\text{Jumlah penimbangan mikrokapsul(mg)}} \times 100\%$$

4. Penentuan persentase zat aktif yang terjerap^(12,14)

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

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

5. Uji disolusi *in vitro*

Laju disolusi adalah jumlah bahan padat yang terlarut pada setiap waktu tertentu. Proses disolusi zat aktif ini sangat berpengaruh terhadap kecepatan dan besarnya ketersediaan zat aktif dalam tubuh dan selanjutnya akan mempengaruhi respon klinis yang akan dihasilkan oleh suatu sediaan. Untuk

obat yang kelarutannya sangat kecil, laju disolusi menentukan proses absorpsi pada saluran cerna⁽⁶⁾.

Bila pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks maka hubungan antara banyaknya obat yang terlepas versus waktu linier. Jika hubungan antara banyaknya obat yang lepas versus akar waktu linier maka pelepasan dikontrol oleh difusi matriks⁽¹⁴⁾.

Faktor-faktor yang mempengaruhi proses disolusi diantaranya adalah^(6,15):

a. Faktor fisika

1. Temperatur

Umumnya semakin tinggi temperatur medium akan semakin banyak zat yang akan terlarut. Suhu medium dalam percobaan harus dikendalikan pada keadaan yang konstan, umumnya dilakukan pada suhu 37°C, sesuai dengan suhu tubuh manusia.

2. Kecepatan pengadukan

Semakin besar pengadukan maka lapisan akan semakin tipis sehingga kecepatan disolusi semakin besar.

3. Medium pelarutan

Medium yang digunakan disesuaikan dengan kondisi percobaan, misalnya ukuran wadah yang digunakan, bahan dan zat aktif yang terdapat dalam sediaan yang akan diperiksa. Sifat medium pelarutan akan mempengaruhi uji pelarutan. Medium pelarutan hendaknya tidak jenuh oleh obat. Pada uji disolusi biasanya digunakan suatu volume medium yang lebih besar daripada jumlah pelarut yang diperlukan untuk melarutkan obat sampai jenuh.

b. Faktor fisikokimia obat

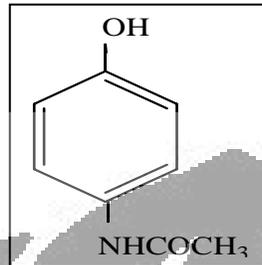
Sifat fisikokimia partikel obat mempunyai pengaruh yang sangat besar. Luas permukaan efektif obat dapat diperbesar dengan memperkecil ukuran partikel obat, semakin kecil ukuran obat maka luas permukaan akan semakin besar, sehingga akan menaikkan kecepatan disolusi.

Kelarutan obat dalam air juga mempengaruhi laju pelarutan. Kelarutan obat dapat ditingkatkan dengan beberapa cara antara lain: pembentukan garam, perubahan senyawa kompleks, pengubahan bentuk kristal menjadi bentuk amorf yang lebih mudah larut, atau penambahan bahan-bahan tertentu.

c. Faktor formulasi

Berbagai bahan tambahan dalam produk obat yang bertujuan memperbaiki bentuk dan efek terapeutik dapat mempengaruhi kecepatan pelarutan obat, seperti bahan pengisi, penghancur, pelicin dan pengikat. Selain itu, metode yang digunakan dan lama penyimpanan sediaan suatu obat dapat mempengaruhi kecepatan disolusi.

C. PARASETAMOL^(16,17,18)



Gambar 5. Struktur kimia parasetamol⁽¹⁷⁾

Rumus molekul : C₈H₉NO₂

Bobot molekul : 151,16.

Sinonim : Asetaminofen, N-Acetyl-*p*-aminofenol

Titik lebur : 168 - 172°C

Parasetamol merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak tahun 1893. Pemerian berupa hablur atau serbuk hablur putih, tidak berbau dan rasa pahit. Parasetamol agak sukar larut dalam air, sangat mudah larut dalam etanol, aseton, gliserol dan propilenglikol serta larut dalam alkali hidroksida.

Efek analgesik parasetamol serupa dengan salisilat yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang. Parasetamol menurunkan suhu tubuh dengan mekanisme yang diduga juga berdasarkan efek sentral seperti salisilat.

Parasetamol diabsorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam waktu ½ jam dan masa paruh plasma antara 1-3 jam. Obat ini tersebar keseluruh cairan tubuh.

Dosis parasetamol untuk dewasa 300 mg–1 g per kali, dengan maksimum 4 g per hari; untuk anak 6-12 tahun 150-300 mg/kali dengan maksimum 1,2 g/hari. Untuk anak 1-6 tahun 60-120 mg/kali dan bayi dibawah 1 tahun 60 mg/kali, pada keduanya diberikan maksimum 6 kali sehari.

Reaksi alergi pada derivat para-aminofenol jarang terjadi. Manifestasinya berupa eritem atau urtikaria dan gejala yang lebih berat berupa demam dan lesi pada mukosa.

Metode-metode Uji Parasetamol Dalam Sediaan Farmasi

1. Spektrofotometer

a) Spektrofotometer ultraviolet⁽¹⁷⁾

Timbang seksama lebih kurang 120 mg parasetamol, masukkan ke dalam labu ukur 500 ml dan ditambahkan 10 ml metanol. Selanjutnya diencerkan dengan air hingga batas serta diaduk sampai homogen. Dipindahkan 5,0 ml larutan ini ke labu ukur 100 ml, diencerkan dengan air hingga batas dan dihomogenkan. Kemudian parasetamol tersebut diencerkan sampai diperoleh konsentrasi 12 ppm dan tentukan serapan maksimum serta dihitung konsentrasi sebenarnya dalam sampel dengan menggunakan air sebagai blanko. Kadar parasetamol dihitung dengan menggunakan rumus:

$$\text{mg parasetamol} = 10 C (Au/As)$$

keterangan :

C : konsentrasi larutan uji (ppm)

Au : serapan sampel

As : serapan uji

b) Spektrofotometer visibel⁽¹⁹⁾.

Timbang seksama 100 mg, masukkan ke dalam labu ukur 100 ml, kemudian tambahkan air secukupnya hingga 100,0 ml. Pipet 10,0 ml larutan, tambahkan air secukupnya hingga 100,0 ml. Pipet 5,0 ml larutan masukkan dalam labu ukur 100 ml, tambahkan 5,0 ml NaNO_2 10% dan 5,0 ml HCl 1 N, biarkan selama 10 menit. Tambahkan 5,0 ml NaNO_2 2 N, tambahkan segera air sehingga tepat 100,0 ml biarkan 10 menit. Ukur serapannya pada panjang gelombang 427 nm.

Catatan : Waktu yang ditentukan harus tepat. Untuk sampel lakukan orientasi, bandingkan serapan larutan sampel dengan larutan standard. Hindari sinar dari lampu/matahari dengan cara membungkus labu ukur yang digunakan menggunakan karbon selama percobaan.

2. Nitrimetri⁽¹⁹⁾.

Sejumlah 500 mg zat ditimbang seksama dimasukkan dalam labu titrasi 300 ml, tambahkan HCl (1:2) 20 ml, lalu reflux selama 30 menit, dinginkan tambahkan KBr 5 g, tropeolin-00 5 tetes dan metilen blue 3 tetes. Titrasi dengan larutan NaNO_2 0,1 N hingga terjadi perubahan warna dari ungu menjadi biru.

BAB III

BAHAN DAN CARA KERJA

A. BAHAN

Pragelatinisasi pati singkong propionat (Laboratorium formulasi sediaan padat departemen farmasi, FMIPA UI), parasetamol (Riasima Abadi Farma, Indonesia), natrium hidroksida (Merck, Jerman), HCl (Merck, Jerman), Kalium dihidrogen fosfat, dan Kalium klorida.

B. ALAT

Mini spray drier B-290 (Buchi, Switzerland), ayakan (Retsch, Jerman), timbangan analitik, pHmeter (Eutech, Singapura), Spektrofotometer UV-Vis 1601 (Shimadzu, Jepang), oven (Inventam, Belanda), *Fourier Transformation Infra Red* (Shimadzu, Jepang), viscometer Brookfield (Brookfield Synchroelectric, Amerika), alat uji disolusi TDT-08L (Electrolab, India), pengaduk ultrasonic (Bronson, Amerika), *Scanning Electron Microscope* LEO 420i (Oxford), *Texture analyzer* (Rheoner), *homogenizer*, pengaduk magnetik dan alat-alat gelas.

C. CARA KERJA

1. Karakterisasi pragelatinisasi pati singkong propionat (PPSP)

a. Viskositas⁽²⁰⁾

PPSP didispersikan dalam air dengan konsentrasi sesuai yang dibutuhkan (b/v) hingga membentuk cairan hidrokolloid. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan alat viskometer brookfield. Sediaan suspensi dimasukkan ke dalam gelas piala 600 ml kemudian spindle dari viskometer dicelupkan kedalamnya hingga garis tanda yang ada pada spindle lalu dinyalakan sehingga spindle berputar. Spindel diatur kecepatannya dimulai dari 2 rpm, 4, 10, dan 20 rpm lalu kembali 20, 10, 4 dan 2 rpm. Hasil pembacaan skala dicatat untuk menghitung viskositas dan membuat kurva sifat aliran.

b. Kekuatan gel⁽²¹⁾

Pati didispersikan dalam air dengan konsentrasi 4%, 6%, dan 8% (b/v) hingga membentuk gel. Sediaan gel didiamkan selama 24 jam pada suhu 4°C. Pemeriksaan kekuatan gel dilakukan dengan menggunakan *texture analyzer*. Sediaan gel dimasukkan kedalam wadah sampel kemudian alat penetrasi diturunkan sampai permukaan gel. Kekuatan gel diukur pada saat gel pecah.

2. Penentuan panjang gelombang maksimum parasetamol^(16,22)

a) Pembuatan medium NaOH 0,1 N

Timbang sebanyak 4 gram natrium hidroksida lalu larutkan dengan aquadest ad 100 ml, homogenkan.

b) Pembuatan medium HCl pH 1,2

Campurkan 50,0 ml KCl 0,2 M dengan 85,0 ml HCl 0,2 N lalu encerkan dengan aquadest bebas CO₂ hingga 200 ml, homogenkan. Atur hingga pH 1,2.

c) Pembuatan medium dapar fosfat pH 6,8

Campurkan 50,0 ml KH₂PO₄ 0,2 M dengan 22,4 ml NaOH 0,2 N lalu encerkan dengan aquadest bebas CO₂ hingga 200 ml, homogenkan. Atur hingga pH 6,8.

d) Penentuan panjang gelombang maksimum

Dilakukan pada medium NaOH 0,1 N, larutan HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 6,8. Buat larutan parasetamol dengan konsentrasi 10 µg/ml dalam ketiga medium tersebut. Ukur serapannya dengan spektrofotometer uv pada $\lambda \pm 257$ nm dalam NaOH dan ± 240 nm dalam medium HCl pH 1,2 serta dalam medium dapar fosfat pH 6,8.

3. Pembuatan kurva kalibrasi⁽²²⁾

Kurva kalibrasi dibuat dalam medium NaOH 0,1 N, larutan HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 6,8 dalam berbagai konsentrasi yaitu 3,4,6,8,10 dan 12. Kemudian larutan tersebut diukur pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh.

4. Pembuatan mikrokapsul parasetamol^(12,13)

Mikrokapsul parasetamol dibuat dengan metode semprot kering menggunakan pelarut aquadest untuk melarutkan PPSP, prosedurnya sebagai berikut :

- 1) Sejumlah PPSP dilarutkan dalam aquadest, kemudian diaduk homogen dengan *homogenizer*.
- 2) Selanjutnya bahan inti yaitu parasetamol didispersikan ke dalam larutan penyalut diatas, diaduk homogen dengan *homogenizer*.
- 3) Campuran dispersi parasetamol dalam larutan penyalut dialirkan ke dalam alat *spray drier* dengan suhu masuk 150°C dan suhu keluar 60°C dengan kecepatan aliran larutan penyalut 4-5 rpm dan tekanan penyemprotan sebesar 40%, tunggu hingga terbentuk mikrokapsul.
- 4) Mikrokapsul parasetamol yang terbentuk dikumpulkan dalam tempat pengumpul.

Mikrokapsul parasetamol dibuat dalam tiga formula dengan konsentrasi larutan penyalut yaitu 4%, 6%, dan 8%.

Tabel 2. Formula Mikrokapsul Parasetamol

Bahan	Formula		
	A	B	C
Parasetamol (g)	2	2	2
PPS Propionat (g)	4	6	8
Aquadest (ml)	100	100	100

5. Evaluasi mikrokapsul^(12,13)

1. Pemeriksaan bentuk dan morfologi permukaan mikrokapsul

Bentuk partikel diperiksa dengan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM). Pengukuran dilakukan pada perbesaran 500 kali untuk parasetamol dan 400, 1000 dan 3500 kali untuk sampel mikrokapsul. Gambar alat SEM dapat dilihat pada lampiran 7.

2. Distribusi ukuran partikel

Penentuan distribusi ukuran partikel dilakukan dengan metode mikromeritik (ayakan). Pengayak yang sudah ditimbang:

- Disusun mulai dari atas, yaitu ayakan dengan mesh terkecil (45 mesh) hingga yang terbesar (230 mesh). Sejumlah sampel dimasukkan pada pengayak dengan mesh terkecil kemudian alat dinyalakan selama 20 menit dengan kecepatan 15 rpm. Masing-masing pengayak berisi serbuk kemudian ditimbang
- Setelah itu dicari persentase berat serbuk dan dibuat kurva distribusi ukuran partikelnya.

$$\% \text{ berat serbuk} = \frac{(b-a)}{\text{berat sampel}} \times 100\%$$

3. Faktor perolehan kembali proses

Diperoleh dengan membandingkan bobot total mikrokapsul yang diperoleh terhadap jumlah total parasetamol dan PPSP yang digunakan. Dihitung dengan rumus:

$$W_p = \frac{W_m}{W_t} \times 100\%$$

W_p : % faktor perolehan kembali proses

W_m : bobot mikrokapsul yang diperoleh

W_t : bobot bahan pembentuk mikrokapsul

4. Penentuan kandungan parasetamol dalam mikrokapsul

Sejumlah mikrokapsul yang dihasilkan timbang seksama sebanyak 50 mg dan masukkan dalam labu ukur 50,0 ml. Ke dalam labu ukur dimasukkan 10 ml NaOH 0,1 N selanjutnya diaduk hingga homogen selama 15-30 menit.

Larutan yang diperoleh dicukupkan dengan NaOH 0,1 N hingga batas. Larutan tersebut diencerkan hingga diperoleh konsentrasi parasetamol 10 µg/ml. Larutan ini diukur serapan dengan spektrofotometer UV pada λ_{max} 257 nm (λ_{max} yang diperoleh) menggunakan blanko larutan NaOH 0,1 N.

$$\text{Kandungan zat aktif} = \frac{\text{Jumlah zat aktif dalam mikrokapsul(mg)}}{\text{Jumlah penimbangan mikrokapsul(mg)}} \times 100\%$$

5. Penentuan persentase zat aktif yang terjerap

Diperoleh dengan membandingkan jumlah parasetamol yang diperoleh dalam mikrokapsul dengan jumlah teoritis parasetamol. Dihitung dengan rumus:

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

6. Uji disolusi *in vitro*

Pada evaluasi ini ditentukan profil disolusi dari serbuk parasetamol dengan menggunakan alat disolusi tipe I (keranjang) dalam medium HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 6,8; volume medium 900 ml pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, dengan kecepatan putaran 50 rpm. Pengambilan aliquot dilakukan pada 0,25; 0,5; 0,75; 1; 2; 4; 6; dan 8 jam. Sampel dianalisa menggunakan spektrofotometer uv pada panjang gelombang maksimum dalam medium HCl pH 1,2 dan dalam medium dapar fosfat pH 6,8.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL

1. Karakterisasi pragelatinisasi pati singkong propionat (PPSP)

a. Viskositas

Konsentrasi PPSP yang ingin diuji viskositas dibuat sesuai dengan konsentrasi pada formula 4%, 6% dan 8%. Masing-masing konsentrasi memiliki viskositas yang berbeda-beda. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 3 dan Gambar 12-14.

b. Kekuatan gel

Kekuatan gel PPSP 4%, 6% dan 8% berturut-turut adalah 2,33; 4,33; dan 6,0 gf. Hasil kekuatan gel juga dapat dilihat pada Tabel 4.

2. Penentuan panjang gelombang maksimum parasetamol

Penentuan panjang gelombang parasetamol dalam larutan NaOH 0,1 N, larutan HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 6,8 yang dilakukan pada konsentrasi

10 µg/ml menunjukkan panjang gelombang maksimum 258,0 nm untuk NaOH; dan untuk larutan HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 6,8 pada 243,0 nm. Gambar serapan maksimum dapat dilihat pada Gambar 15.

3. Pembuatan kurva kalibrasi

Pembuatan kurva kalibrasi parasetamol dalam NaOH 0,1 N pada konsentrasi 4; 5; 6; 8; 10 dan 11 µg/ml menghasilkan persamaan garis sebagai berikut :

$$y = 0,0722(x) - 0,0132 \quad r = 0,9999$$

Kurva kalibrasi parasetamol dalam larutan HCl pH 1,2 pada konsentrasi 4; 5; 6; 8; 10 dan 12 µg/ml menghasilkan persamaan garis sebagai berikut :

$$y = 0,0677(x) - 0,0038 \quad r = 0,9999$$

Kurva kalibrasi parasetamol dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 pada konsentrasi 4; 5; 6; 8; 10 dan 12 µg/ml memberikan persamaan garis sebagai berikut :

$$y = 0,0652(x) - 0,0043 \quad r = 0,9999$$

Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 1-3

4. Pembuatan mikrokapsul parasetamol

Mikrokapsul yang dihasilkan berupa serbuk berwarna putih dan halus, tetapi tidak banyak yang diperoleh dari ketiga formula yang digunakan. Rendemen yang dihasilkan dari masing-masing formula berbeda-beda. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 6.

5. Evaluasi mikrokapsul

1. Pemeriksaan bentuk dan morfologi permukaan mikrokapsul

Mikrokapsul yang dihasilkan berbentuk bulat hingga tidak beraturan, serbuk halus berwarna putih. Untuk selengkapnya dapat dilihat pada Gambar 9 – 11.

2. Distribusi ukuran partikel

Distribusi ukuran partikel yang dihasilkan dari pembuatan secara semprot kering ketiga formula bervariasi dan berbeda dari ukuran partikel PPSP sebelumnya. Formula A dan B memiliki rentang ukuran partikel yang sama yaitu sebesar 64-125 μm sedangkan formula C sebesar 181-250 μm . Hasil selengkapnya dari distribusi ukuran partikel dapat dilihat pada Tabel 5 dan Gambar 16.

3. Faktor perolehan kembali proses

Faktor perolehan kembali proses dari formula A, B dan C dihasilkan berturut-turut sebesar 37,73%; 41,20% dan 39,30%. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 6.

4. Penentuan kandungan parasetamol dalam mikrokapsul

Hasil penentuan kandungan zat aktif dalam mikrokapsul pada formula A, B dan C diperoleh hasil sebesar 32,75%; 24,68% dan 19,77% dalam larutan NaOH 0,1 N. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 7.

5. Penentuan persentase zat aktif yang terjerap

Hasil penentuan zat aktif yang terjerap dalam mikrokapsul pada formula A, B dan C diperoleh hasil sebesar 98,27%; 98,72% dan 98,78% dalam larutan NaOH 0,1 N. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 8.

6. Uji disolusi *in vitro*

Dari hasil uji disolusi formula A, B dan C terdapat perbedaan pelepasan parasetamol dari mikrokapsul seperti yang ditunjukkan pada Tabel 9 dan 10 serta Gambar 17-20. Parasetamol yang terdisolusi vs waktu dari formula A, B dan C selama 8 jam berturut-turut 65,95%; 62,74% dan 59,84% dalam medium HCl pH 1,2, sedangkan dalam medium fosfat pH 6,8 memberikan hasil 80,10%; 73,26% dan 70,19%.

B. PEMBAHASAN

1. Karakterisasi pragelatinisasi pati singkong propionat (PPSP)

a. Viskositas

PPSP yang diperoleh dari proses esterifikasi telah mengalami modifikasi fisika sehingga dapat membentuk larutan koloid yang kental pada air dingin. Pada penelitian ini digunakan 3 konsentrasi PPSP yaitu 4%, 6% dan 8% sesuai dengan konsentrasi yang akan digunakan pada formula pembuatan mikrokapsul. Pemeriksaan viskositas pada suhu kamar (27°C) menunjukkan bahwa viskositas suspensi PPSP terdapat perbedaan dari 3 konsentrasi yang dipakai dalam penelitian. Berdasarkan hasil percobaan (Tabel 3) bahwa semakin besar konsentrasi yang digunakan maka makin tinggi viskositas yang dihasilkan. 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.

Pada PPSP molekul amilosa dan amilopektin diikat oleh ikatan ester. Ikatan tersebut lebih kuat daripada ikatan hidrogen antar gugus hidroksil pati. Kekuatan ikatan ini menahan pengendapan molekul amilosa sehingga viskositas PPSP cenderung stabil⁽³⁾.

Sifat aliran pseudooplastis ditunjukkan oleh bentuk kurva pada Gambar 12, 13 dan 14. Perilaku pseudoplastis diperlihatkan untuk larutan-larutan

polimer dan sejumlah besar produk farmasi^(6,10). Meski membentuk larutan kental pada air dingin, namun karena sifat aliran tersebut maka suspensi PPSP tetap dapat disemprotkan dengan halus pada proses penyalutan mikrokapsul untuk menghasilkan suatu lapisan berupa membran uniform pada pembuatan mikrokapsul.

b. Kekuatan gel

Kekuatan gel PPSP diukur pada konsentrasi yang digunakan dalam pembuatan mikrokapsul. Kekuatan gel PPSP 4%, 6% dan 8% berturut-turut adalah 2,33; 4,33; dan 6,0 gf, hasil tersebut dapat terlihat pada Tabel 4. Dari hasil pengukuran tersebut dapat dilihat bahwa makin tinggi konsentrasi PPSP maka gel yang terbentuk akan makin kuat, sehingga akan menyebabkan daya ikat yang dimiliki PPSP akan makin kuat. Selain itu kekuatan gel menunjukkan daya tahan gel terhadap tekanan luar. Prigelatinisasi pati singkong propionat merupakan suatu senyawa polimer hidrofilik yang dapat membentuk hidrogel. Menurut Peppas (1991) bahwa hidrogel berpotensi dalam formula sediaan *controlled release*.

2. Pembuatan mikrokapsul parasetamol.

Prinsip dari proses mikroenkapsulasi dengan metode semprot kering yaitu dengan mendispersikan bahan inti dalam larutan penyalut, kemudian menyemprotkan campuran kedalam aliran udara panas. Udara biasanya

dipanaskan agar tersedia panas laten penguapan yang diperlukan untuk menghilangkan pelarut dari bahan penyalut sehingga terbentuk produk mikrokapsul⁽²⁾. Alat pengering semprot standar meliputi sistem pengisian, pemanas udara, alat atomisasi, ruang pengering, pemisah zat padat-gas dan pengumpul produk.

Pemilihan metode pada penelitian ini berdasarkan kelarutan dari PPSP yang lebih mudah larut dalam air dibandingkan dengan pelarut lain. Pembuatan mikrokapsul parasetamol diawali dengan melarutkan PPSP sebagai bahan penyalut dengan air hingga terbentuk larutan koloid yang homogen. Kemudian parasetamol didispersikan dalam bahan penyalut yang telah terbentuk. Larutan penyalut yang mengandung zat aktif tersebut dialirkan melalui selang yang terhubung dengan alat semprot kering. Proses yang terjadi dalam semprot kering yaitu atomisasi, penguapan larutan dari bahan penyalut dan pengumpulan produk mikrokapsul. Variabel kontrol proses meliputi sifat bahan pengisi seperti viskositas, konsentrasi dari zat aktif-bahan penyalut, laju pengisian, metode atomisasi dan laju pengeringan, yang biasa dikontrol oleh temperatur pemasukan dan pengeluaran⁽⁶⁾.

Rendemen yang dihasilkan dari masing-masing formula berbeda-beda serta tidak terlalu banyak. Dilihat dari proses awal yaitu melarutkan bahan penyalut, faktor viskositas yang dimiliki dari bahan penyalut harus diperhatikan karena tidak semua larutan penyalut dapat masuk ke dalam alat semprot kering. Hal tersebut berkaitan dengan ukuran partikel yang akan masuk ke dalam alat semprot kering. Jika ukuran partikel yang terlalu besar

akan mempengaruhi kecepatan aliran dalam alat, sehingga ukuran mikrokapsul tidak seragam dan menyumbat alat penyemprotan.

Pemilihan suhu dalam proses mikrokapsul juga menentukan hasil yang akan diperoleh. Peneliti menggunakan suhu masuk 150°C dan suhu keluar 60°C dalam proses pembuatan mikrokapsul berdasarkan optimasi suhu yang dilakukan dengan mempertimbangkan agar mikrokapsul ketika disemprot langsung kering. Jika masih basah atau lembab maka akan menggumpal atau lengket satu sama lain, oleh karena itu dilakukan pemilihan suhu yang dapat langsung mengeringkan. Walaupun telah melakukan pertimbangan tersebut, hasil yang didapat sedikit karena PPSP yang digunakan sebagai bahan penyalut merupakan suatu hidrogel yang memiliki kelengketan sehingga akan menempel pada dinding tabung vakum dan sulit untuk dikeringkan. Hasil akhir dari proses akan didapat pada tempat pengumpul produk. Selanjutnya akan dilakukan beberapa evaluasi untuk melihat karakteristik dari mikrokapsul yang diperoleh.

3. Evaluasi mikrokapsul

1. Pemeriksaan bentuk dan morfologi permukaan mikrokapsul

Hasil evaluasi terhadap bentuk mikrokapsul secara makroskopik menunjukkan bahwa mikrokapsul yang dihasilkan berbentuk serbuk halus berwarna putih. Pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrokapsul dengan *scanning electron microscope* (Gambar 9-11) menunjukkan mikrokapsul

yang dihasilkan berbentuk bulat hingga tidak beraturan dan permukaan yang kasar. Dari tiga formula yang dibuat terlihat bahwa hasil formula A lebih bagus dan jelas, bentuknya bulat atau sferis dan tidak saling berlekatan. Hasil pada formula B dan C bentuk mikrokapsulnya kurang bagus karena terdapat beberapa partikel yang menggumpal atau menempel satu dengan yang lain. Ukuran dan bentuk yang dihasilkan dapat disebabkan oleh metode atomisasi, laju pengisian dan perbandingan konsentrasi zat aktif-bahan penyalut yang terjadi dalam proses semprot kering. Oleh karena itu akan terjadi ketidakseragaman ukuran mikrokapsul dan enkapsulasi yang tidak sempurna dari komponen inti⁽⁶⁾.

2. Distribusi ukuran partikel

Evaluasi distribusi ukuran partikel dari formula A, B dan C menunjukkan keseragaman hasil. Pada formula A dan B, jumlah mikrokapsul terbesar adalah pada rentang ukuran 64 -125 μm yaitu berturut-turut sebanyak 62,5% dan 39,62%. Jumlah terbanyak formula C berada pada rentang ukuran 181-250 μm yaitu sebesar 46,16%. Variasi ukuran partikel yang terjadi pada mikrokapsul disebabkan karena perbedaan viskositas yang dimiliki masing-masing konsentrasi. Namun hasil ketiga formula masih memenuhi persyaratan ukuran partikel pada metode semprot kering yaitu pada rentang ukuran 5-600 μm ⁽⁶⁾.

3. Faktor perolehan kembali proses

Faktor perolehan kembali proses dari formula A, B dan C berturut-turut sebesar 37,7%; 41,20% dan 39,30%. Hasil yang ditunjukkan cukup baik berdasarkan persyaratan yang terdapat pada buku panduan alat mini *spray drier* Buchi B-290 karena persentase perolehan yang masih kecil dari formula yang dibuat. PPSP yang digunakan sebagai bahan penyalut merupakan suatu hidrogel yang memiliki kelengketan sehingga akan menempel pada dinding tabung vakum dan sulit untuk dikeringkan. Akan tetapi, apabila dibandingkan dengan hasil yang ditunjukkan pada kandungan dan zat aktif terjerap menggunakan metode ini, maka dapat menjadi suatu pertimbangan untuk memilih metode semprot kering untuk proses enkapsulasi.

4. Penentuan kandungan parasetamol dalam mikrokapsul

Hasil penentuan kandungan parasetamol dalam mikrokapsul pada formula A, B dan C yang terdapat dalam Tabel 7. Persentase kandungan zat aktif yang didapat menunjukkan adanya pengaruh peningkatan perbandingan polimer-zat aktif. Data tersebut menunjukkan bahwa terjadi penurunan kandungan parasetamol Formula A memberikan hasil yang paling besar (32,75%), formula B (24,68%) dan formula C (19,77%). Hasil tersebut sesuai dengan teori bahwa perbandingan polimer-zat aktif merupakan suatu variabel proses yang menentukan hasil pembuatan mikrokapsul⁽⁶⁾.

5. Penentuan persentase zat aktif yang terjerap

Tabel 8 menunjukkan evaluasi hasil penentuan zat aktif yang terjerap dalam mikrokapsul pada formula A, B dan C yaitu sebesar 98,27%; 98,72% dan 98,78%. Hal ini memperlihatkan bahwa penggunaan PPSP sebagai penyalut pada proses enkapsulasi menggunakan metode semprot kering menghasilkan persentase penjerapan obat yang tinggi. Penelitian yang telah dilakukan Finotelli (2005) menggunakan bahan penyalut maltodekstrin dan vitamin c sebagai zat aktif menghasilkan penjerapan yang mencapai 98-100%. Penelitian mengenai penggunaan maltodekstrin sebagai bahan penyalut dalam pembuatan mikrokapsul furosemid yang telah dilakukan oleh Megrina (2004) menghasilkan penjerapan sebesar 70-80%. Bila dibandingkan penelitian diatas terlihat hasil pada penelitian ini baik. Walaupun penyalutan parasetamol tidak mencapai 100% karena disebabkan beberapa hal yang terjadi selama proses mikroenkapsulasi, diantaranya adalah adanya sebagian parasetamol yang tidak terenkapsulasi dan tertinggal pada dinding atau dasar wadah pada saat larutan parasetamol-PPSP dialirkan dalam alat semprot kering⁽⁶⁾

6. Uji disolusi *in vitro*

Mikrokapsul yang diperoleh dari setiap formula selanjutnya dilakukan uji laju disolusi untuk mengetahui profil pelepasan parasetamol dari mikrokapsul. Profil disolusi dilakukan untuk mengetahui kemampuan PPSP yang digunakan sebagai bahan penyalut. Disolusi zat aktif ditentukan oleh dua

proses yang saling mempengaruhi, yaitu pelepasan zat aktif dari permukaan padat dan transfer zat aktif dari permukaan padat menuju bulk dari medium disolusi. Jika zat aktif adalah hidrofob, kecepatan disolusi terutama dipengaruhi oleh proses pelepasan sedangkan untuk zat-zat aktif hidrofil proses transfer menjadi tahap penentu kecepatan disolusi⁽²⁴⁾.

Uji laju disolusi menggunakan alat tipe 1 atau keranjang dengan kecepatan 50 rpm, suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dan medium dapar fosfat pH 6,8 serta larutan HCl pH 1,2. Pemilihan medium disolusi disesuaikan dengan keadaan cairan lambung dan cairan usus. Obat yang diberikan secara oral akan masuk ke dalam lambung dan usus. Menurut Lin dkk (2006) lepasnya zat aktif dari hidrogel melalui mekanisme kontrol difusi, pengembangan polimer, atau larutnya obat dalam cairan karena erosi atau larutnya polimer, ada pula yang melalui sistem difusi dan erosi sekaligus. Dari uji laju disolusi pada formula yang digunakan, terlihat bahwa setelah selesai uji disolusi selalu tersisa bahan penyalut yang membentuk bahan kenyal atau gel.

PPSP diduga mempunyai kemampuan untuk memperlambat pelepasan parasetamol berdasarkan kekuatan gel dan kemampuannya untuk mengembang apabila terkena air. Dengan adanya air, mikrokapsul terhidrasi dan polimer akan mengembang lalu parasetamol akan larut dan berdifusi keluar mikrokapsul. Selain itu PPSP yang digunakan sebagai bahan penyalut akan tererosi sehingga parasetamol dapat keluar dari mikrokapsul. Oleh karena itu pelepasan bahan obat pada mikrokapsul yang dibuat dengan

PPSP sebagai penyalut adalah dengan proses difusi dan erosi sekaligus. Selain penjelasan diatas dapat dilihat hasil disolusi dari formula A, B dan C terdapat persamaan mekanisme pelepasan parasetamol dari mikrokapsul seperti yang ditunjukkan pada Tabel 9-12 serta Gambar 17–20. Mekanisme pelepasan mikrokapsul parasetamol pada ketiga formula merupakan kombinasi erosi dan difusi dimana mekanisme difusi lebih dominan. Hal ini karena persamaan kinetika pelepasan obat yang cocok (nilai korelasi, r besar) adalah kinetika orde satu. Pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde satu menunjukkan pelepasan obat dalam sediaan yang bergantung dari konsentrasi obat didalamnya, dimana hubungan banyaknya obat yang dilepas adalah linier menurut akar waktu.

Pada medium HCl pH 1,2, pelepasan parasetamol dari mikrokapsul menunjukkan hasil yang menurun berturut-turut dari formula A, B dan C. Hal tersebut dikarenakan penggunaan konsentrasi PPSP sebagai bahan penyalut dari ketiga formula bervariasi. Semakin besar konsentrasi yang digunakan maka semakin lambat pelepasan yang terjadi. Hasil uji disolusi dalam dapar fosfat menunjukkan profil yang tidak jauh berbeda dengan larutan HCl pH 1,2 namun memiliki persentase terdisolusi yang lebih besar. Formula A yang menggunakan konsentrasi PPSP paling kecil dibandingkan dengan formula lain menunjukkan profil pelepasan yang lebih cepat. Profil pelepasan obat yang terjadi pada kedua medium menunjukkan bahwa PPSP dapat digunakan sebagai penyalut dalam pembuatan mikrokapsul. Hal ini dilihat

dari perbedaan pelepasan dari parasetamol sebelum diberi penyalut dengan yang telah menjadi mikrokapsul dengan variasi konsentrasi.

Granul obat dengan ketebalan penyalut yang berbeda-beda pada sekarang ini dapat membentuk sediaan obat yang lepas lambat dan lepas terkendali. Semakin tebal penyalut maka makin sukar ditembus dan makin lambat obat dilepaskan⁽⁷⁾. Hal tersebut sesuai dengan hasil yang diperoleh yaitu pelepasan obat yang paling lambat atau kecil dari ketiga formula adalah formula C,



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

1. Prigelatinisasi pati singkong propionat (PPSP) dapat digunakan sebagai bahan penyalut dalam proses mikrokapsul menggunakan metode semprot kering.
2. Pelepasan parasetamol dari mikrokapsul PPSP dengan konsentrasi 8% menunjukkan pelepasan paling lambat dibandingkan konsentrasi 4% dan 6%. Mekanisme pelepasan mikrokapsul parasetamol merupakan kombinasi erosi dan difusi dimana mekanisme difusi lebih dominan.

B. SARAN

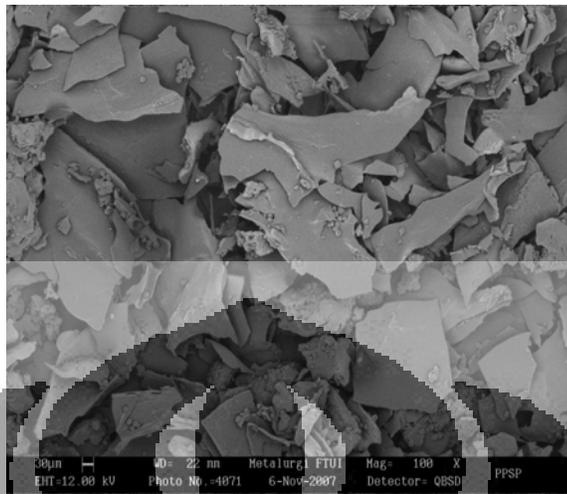
Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan metode lain dan membandingkan dengan penyalut lain agar didapatkan kondisi yang optimal

DAFTAR ACUAN

1. Sugiyati, R., 2007, *Penggunaan Pregelatinasi Pati Singkong Propionat Sebagai Bahan Penyalut Tipis Tablet*, Skripsi Sarjana FMIPA UI, Depok.
2. Dekker, M., 1996, *Microencapsulation Methods and Industrial Applications*, edited by Simon Benita, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel :1-19.
3. Wuzburg, O.B., 1989, *Introduction of Modified Starch*, Dalam : Wuzburg O.B., *Modified Starches : Properties and Uses*. CRC Press Inc Florida : 10-13.
4. Belitz, H.D., Grosch W., 1999, *Food Chemistry*, Springer, Germany : 306-307.
5. Jarowenko, W., 1989, *Acetylated Starch and Miscellaneous Organic Esters*. Dalam : Wuzburg O.B., *Modified Starches : Properties and Uses*, CRC Press Inc Florida : 51-73.
6. Lachman, L., Lieberman, H.A., Joseph, L.K., 1970, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, London : 384-407.
7. Ansel, C.H., Allen, L.V., Popovich, N.G., 1999, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7th edition. USA : 229-243.
8. Deasy, P.B., 1984, *Microencapsulation and Related Drug Process*, Marcel Dekker, Inc. New York :1-14, 61 – 71 dan 289 – 316.
9. Swarbick, B., 1994, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, volume 9. United States of America : 1 - 23.
10. Martin, A.J, Swarbick, B., Cammarata A., 1993, *Physical Pharmacy*, London : 324-355.
11. <http://www.Azom.com>. 31 Januari 2008 Pkl. 21:10 WIB.
12. Finotelli, V.P., 2005 *Microencapsulation of Ascorbic Acid in Maltodekstrin and Capsul Using Spray-Drying*, [http : // www.Google.com](http://www.Google.com). 31 Januari 2008 Pkl. 21:00 WIB.

13. Agustina, D.M., *Mikroenkapsulasi Furosemid Menggunakan Polimer Maltodekstrin DE 1-5 Dari Pati Singkong Dengan Metode Semprot Kering*. Skripsi Sarjana FMIPA UI. Depok
14. Lipidus, H., Lordi, N.G., 1968, *Drug Release From Compressed Hydrophilic Matrices*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*: 1292-1301.
15. Banker, G.S., Rhodes, C.T., 1990, *Modern Pharmaceutics*, 2nd edition, Marcel Dekker, Inc., New York :635-658.
16. Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Depkes RI, Jakarta : 649-652.
17. Anonim. 2007. *USP 30 – NF 25*. The US Pharmacopeia Convention Inc: 1266
18. Wilmana, P.F., 2003, *Analgesik-Antipiretik Analgesik-Anti inflamasi Non Steroid dan Obat anti Pirai*, Dalam : Ganiswara, S.G. (ed), *Farmakologi dan Terapi Edisi 4*, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UI. Jakarta : 214-215.
19. Harmita (ed), 2006, *Analisis Kuantitatif Bahan Baku dan Sediaan Farmasi*, Edisi 1, Departemen Farmasi FMIPA. UI. Depok: 258-260.
20. Lieberman, H.A., Martin, MR., dan Gilbert, SB. 1988 *Pharmaceutical Dosage Form : Disperse System*. Volume 1, 2nd edition. Marcell Dekker Inc, New York.: 403-425.
21. Harry M. S. 2005. *Karakterisasi Suksinilasi Pati Singkong Terpregelatinasi sebagai Eksipien dalam Sediaan Farmasi*. Skripsi Sarjana Farmasi. FMIPA UI. Depok.
22. Moffat, A.C. (ed), 1986, *Clarke's Isolation and Identification of Drugs* 2nd edition, The Pharmaceutical Press, London : 849.
23. Peppas, N. A, 1991. *Physiologically Responsive Gels*. *Bioact. Compat. Polym.* 6: 241-246.
24. Abdou, M.H., 1989, *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*, Pennsylvania : 11-34 dan 153-169.
25. Lin, C.C, Metter, A.T., 2006. *Hydrogel in Controlled Released, Formulation 1: Network Design and Mathematical Modelling*. *Adv. Drug Delivery, Rev.* 58 : 1379-1408.

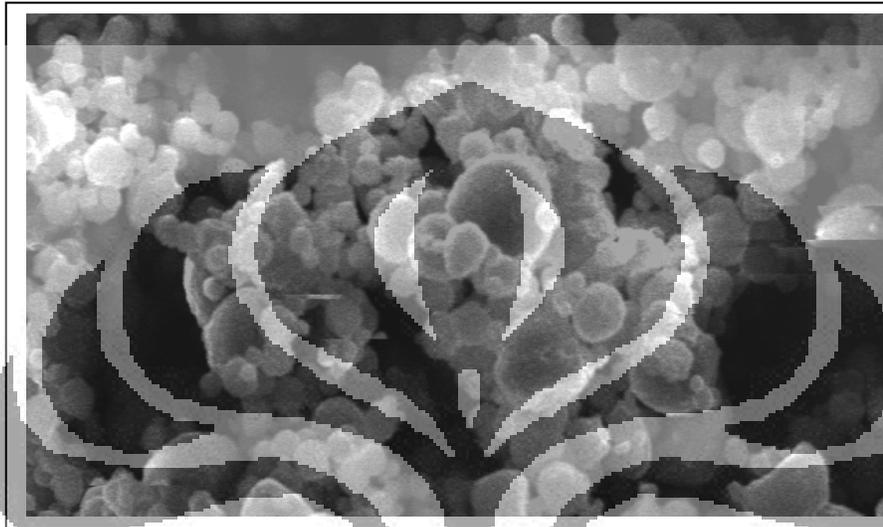




Gambar 7. Mikrofotograf dari PPSP yang diambil dengan alat *scanning electron microscope* dengan perbesaran 100 kali.



Gambar 8. Mikrofotograf dari parasetamol yang diambil dengan alat *scanning electron microscope* dengan perbesaran 500 kali.



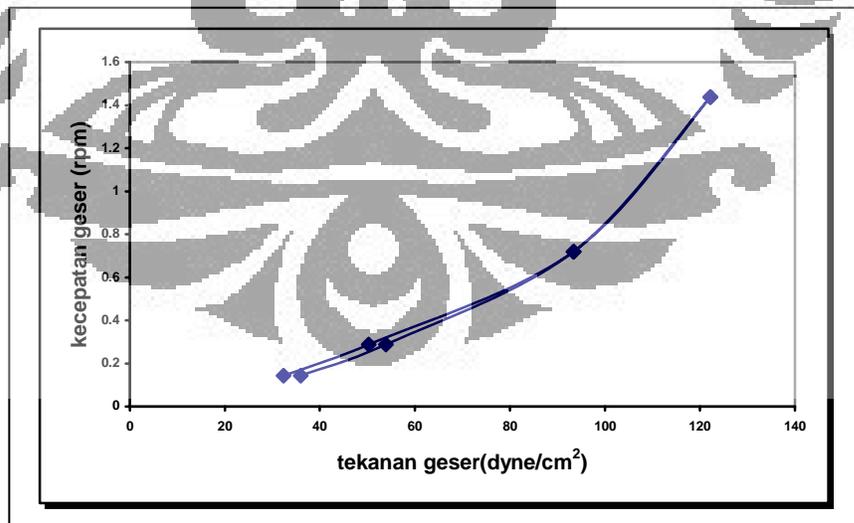
Gambar 9. Mikrofotograf dari formula A yang diambil dengan alat *scanning electron microscope* dengan perbesaran 400 kali.



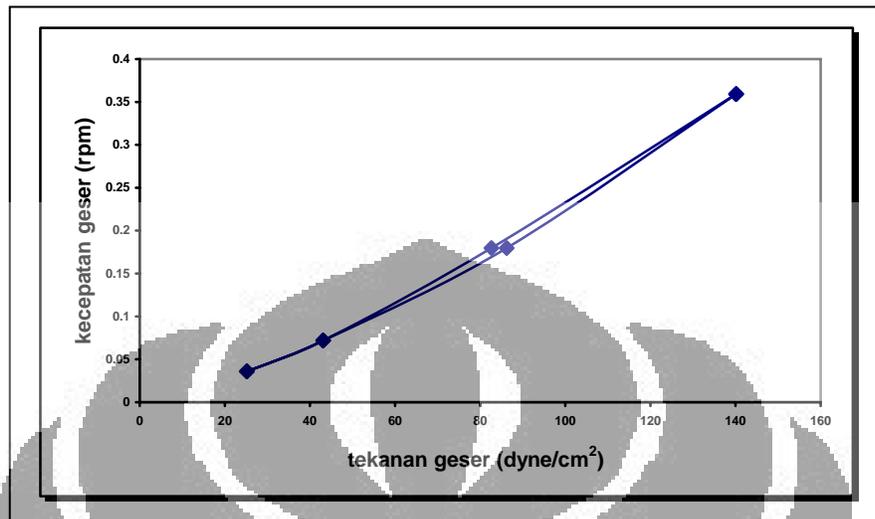
Gambar 10. Mikrofotograf dari formula B yang diambil dengan alat *scanning electron microscope* dengan perbesaran 1000 kali.



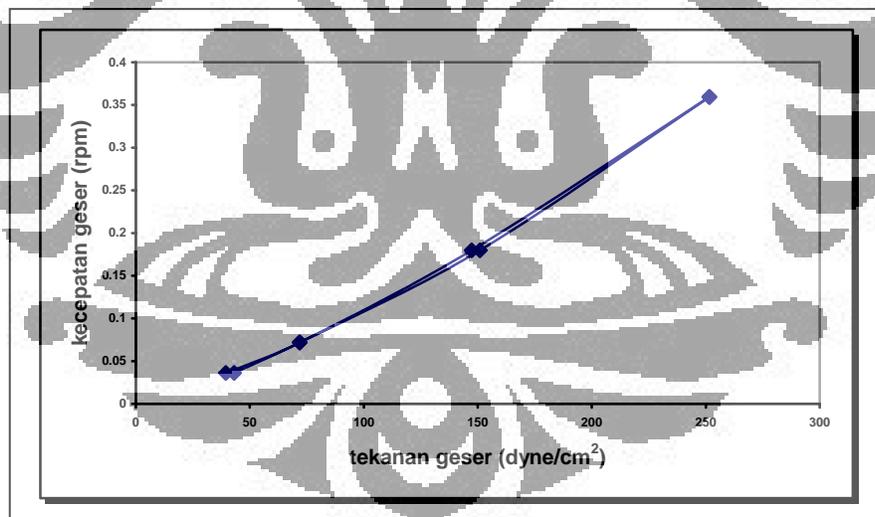
Gambar 11. Mikrofotograf dari formula C yang diambil dengan alat *scanning electron microscope* dengan perbesaran 3500 kali.



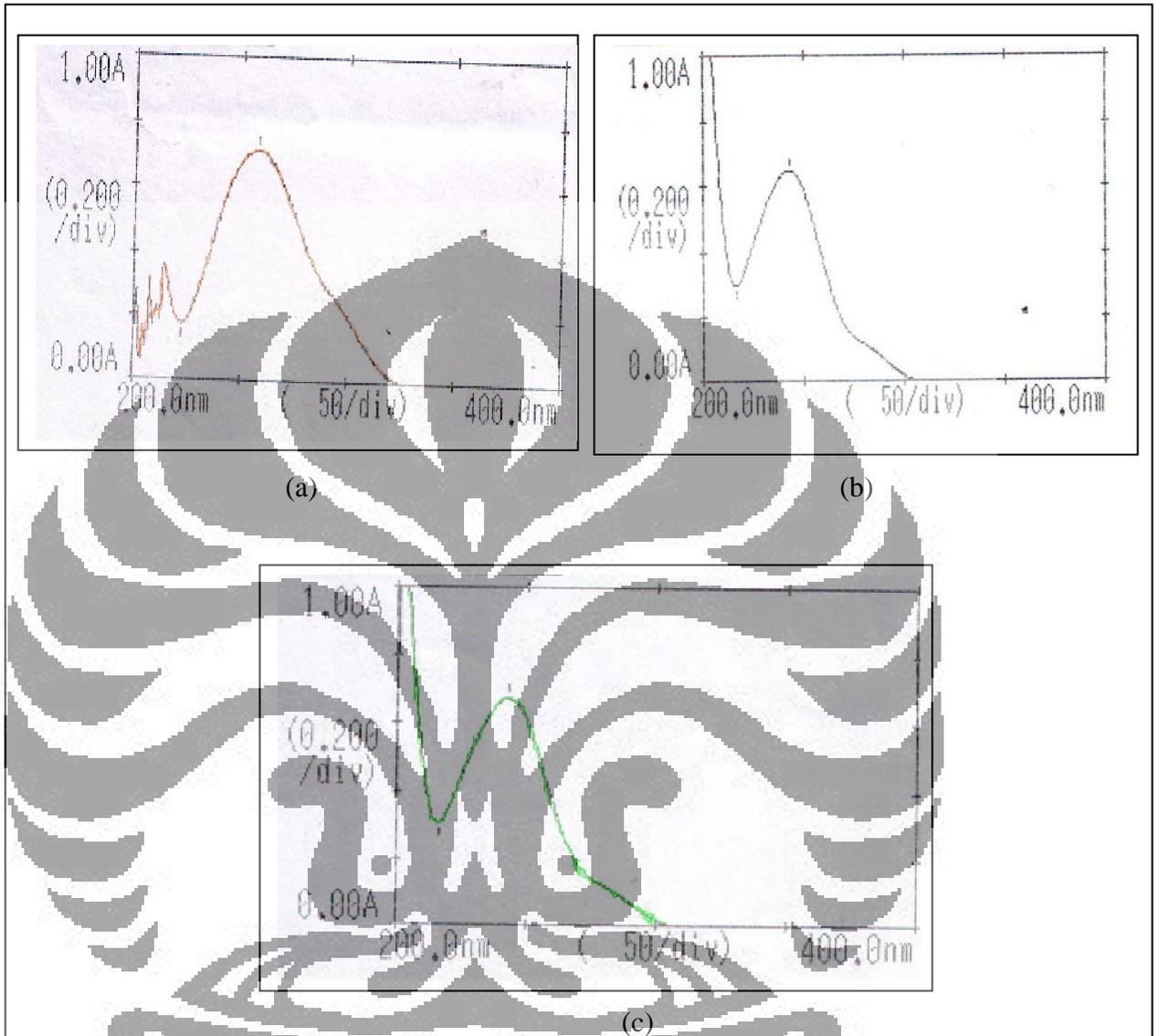
Gambar 12. Kurva sifat aliran suspensi PPSP 4%



Gambar 13. Kurva sifat aliran suspensi PPSP 6%



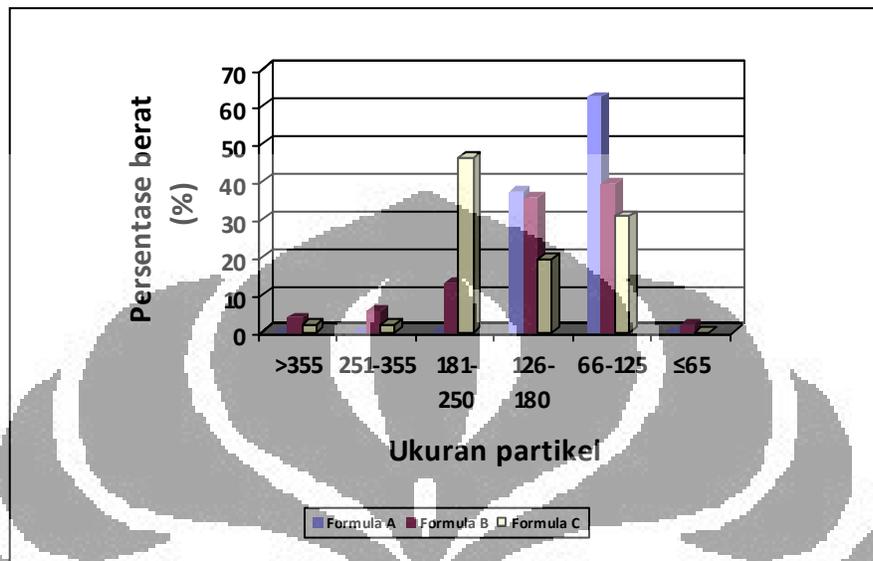
Gambar 14. Kurva sifat aliran suspensi PPSP 8%



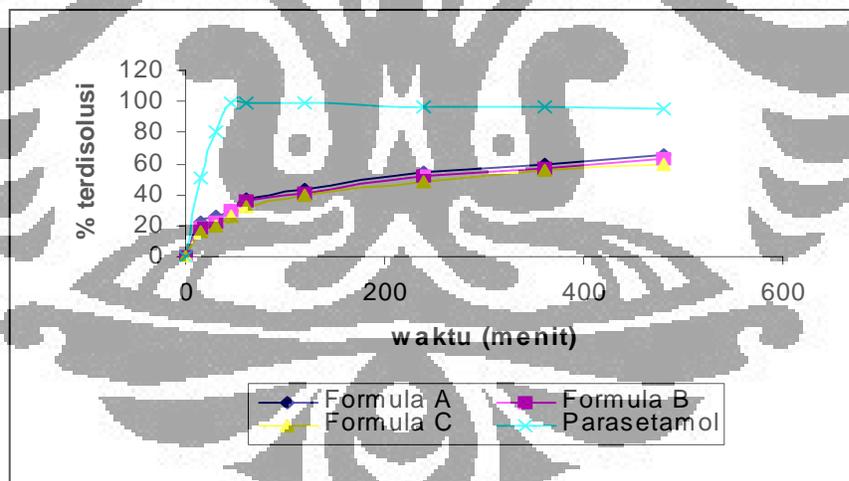
Gambar 15. Spektrum serapan parasetamol konsentrasi 10 ppm menggunakan alat spektrofotometer uv-vis.

Keterangan :

- (a) Dalam larutan NaOH 0,1 N, λ_{maks} = 258 nm
- (b) Dalam dapar fosfat pH 6,8, λ_{maks} = 243 nm
- (c) Dalam larutan HCl pH 1,2, λ_{maks} = 243 nm



Gambar 16. Distribusi ukuran partikel dari mikrokapsul dan PPSP



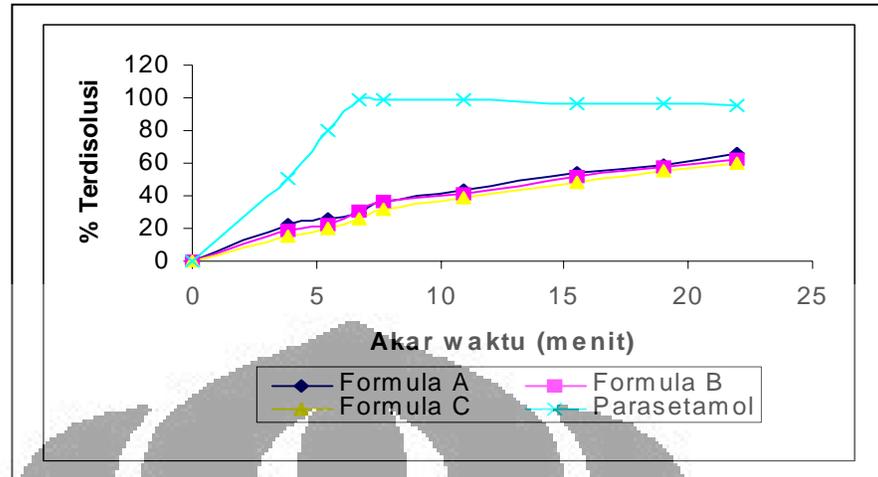
Gambar 17. Profil pelepasan parasetamol dari mikrokapsul PPSP dalam medium HCl pH 1,2 menurut waktu

Keterangan :

Persamaan garis : Formula A : $y = 21.469 + 0.1066(x)$ $r = 0.8872$

Formula B : $y = 20.091 + 0.1037(x)$ $r = 0.8835$

Formula C : $y = 17.452 + 0.1035(x)$ $r = 0.9017$



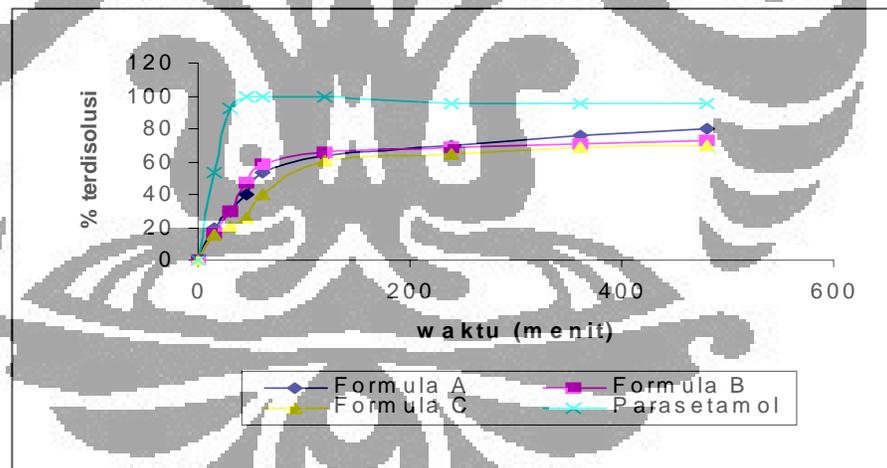
Gambar 18. Profil pelepasan parasetamol dari mikro kapsul PPSP dalam medium HCl pH 1,2 menurut akar waktu

Keterangan :

Persamaan garis : Formula A : $y = 9.582 + 2.7531(x)$ $r = 0.9742$

Formula B : $y = 8.457 + 2.6852(x)$ $r = 0.9727$

Formula C : $y = 6.132 + 2.6518(x)$ $r = 0.9819$



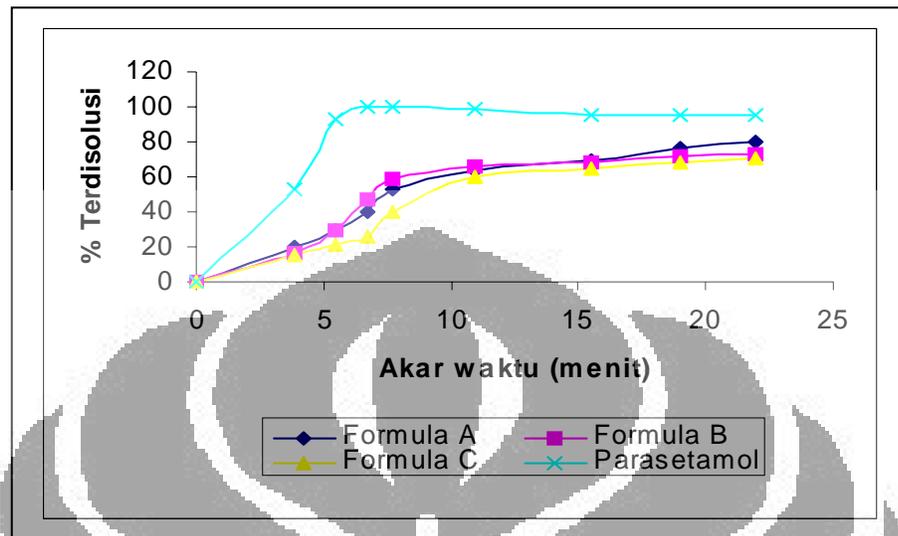
Gambar 19. Profil pelepasan parasetamol dari mikro kapsul PPSP dalam medium medium dapar fosfat pH 6,8 menurut waktu

Keterangan :

Persamaan garis : Formula A : $y = 27.917 + 0.13394(x)$ $r = 0.8347$

Formula B : $y = 30.526 + 0.1157(x)$ $r = 0.7462$

Formula C : $y = 21.332 + 0.1293(x)$ $r = 0.8476$



Gambar 20. Profil pelepasan parasetamol dari mikrokapsul PPSP dalam medium dapar fosfat pH 6,8 menurut akar waktu

Keterangan :

Persamaan garis : Formula A : $y = 11.923 + 3.5637(x)$ $r = 0.9443$

Formula B : $y = 15.285 + 3.2186(x)$ $r = 0.8829$

Formula C : $y = 6.370 + 3.3927(x)$ $r = 0.9458$

Tabel 3. Hasil pemeriksaan viskositas suspensi PPSP

Sampel	Kecepatan (rpm)	Dr	fk	Viskositas (cps)	Tekanan Geser (F/A)	KecepatanGeser (dv/dr)
PPSP 4%	2	5	50	250	35,935	0,14374
	4	7,5	25	187,5	53,9025	0,28748
	10	13	10	130	93,431	0,7187
	20	17	5	85	122,179	1,4374
	20	17	5	85	122,179	1,4374
	10	13	10	130	93,431	0,7187
	4	7	25	175	50,309	0,28748
	2	4,5	50	225	32,3415	0,14374
	PPSP 6%	2	3,5	200	700	25,125
4		6	100	600	43,122	0,07187
10		12	40	480	86,244	0,179675
20		19,5	20	390	140,1465	0,35935
20		19,5	20	390	140,1465	0,35935
10		11,5	40	460	82,6505	0,179675
4		6	100	600	43,122	0,07187
2		3,5	200	700	25,1545	0,035935
PPSP 8%		2	6	200	1200	43,122
	4	10	100	1000	71,87	0,07187
	10	21	40	840	150,927	0,179675
	20	35	20	700	251,545	0,35935
	20	35	20	700	251,545	0,35935
	10	20,5	40	820	147,3335	0,179675
	4	10	100	1000	71,87	0,07187
	2	5,5	200	1100	39,5285	0,035935

Keterangan :

rpm : rotasi per menit

dr : hasil pembacaan

cps : centi poise

fk : faktor koreksi spindel

Viskositas (cps) = dr x fk

Tekanan geser (dyne/cm²) = dr x 7,187

Kecepatan geser (rpm) = F/A x 1/viskositas

Tabel 4. Hasil karakterisasi kekuatan gel PPSP

Percobaan	PPSP	Hasil
Kekuatan gel (gf)	4%	2,0
		2,0
		3,0
		Rata-rata
	6%	4,0
		5,0
		4,0
		Rata-rata
	8%	6,0
		6,0
		6,0
		Rata-rata

Keterangan :

gf : ukuran satuan kekuatan gel (gel force)

Tabel 5. Distribusi ukuran partikel mikrokapsul PPSP yang mengandung parasetamol

Ukuran partikel (μm)	Formula A(%)	Formula B(%)	Formula C(%)
> 355	0	3,77	1,92
251-355	0	5,66	1,92
181-250	0	13,21	46,16
126-180	37,5	35,85	19,23
64-125	62,5	39,62	30,77
≤ 63	0	1,89	0

Tabel 6. Hasil uji perolehan kembali pembuatan mikrokapsul PPSP yang mengandung parasetamol

Formula	W _m (g)	W _t (g)	W _p (%)
A	30	11,32	37,73
B	40	16,48	41,20
C	50	19,65	39,30

Tabel 7. Persentase kandungan parasetamol dalam mikrokapsul PPSP

Formula	Media	Media	Media
	NaOH 0,1 N (%)	HCl pH 1,2(%)	Fosfat pH 6,8(%)
A	32,75 ± 0,025	32,72 ± 0,016	32,76 ± 0,012
B	24,68 ± 0,096	24,63 ± 0,021	24,62 ± 0,008
C	19,77 ± 0,008	19,74 ± 0,008	19,73 ± 0,016

Tabel 8. Persentase parasetamol yang terjerap dalam mikrokapsul PPSP

Formula	Media	Media	Media
	NaOH 0,1 N (%)	HCl pH 1,2 (%)	Fosfat pH 6,8(%)
A	98,27 ± 0,08	98,16 ± 0,044	98,28 ± 0,004
B	98,72 ± 0,385	98,52 ± 0,074	98,48 ± 0,008
C	98,78 ± 0,131	98,68 ± 0,061	98,64 ± 0,074

Tabel 9. Persentase parasetamol yang terdisolusi dalam medium HCl pH 1,2

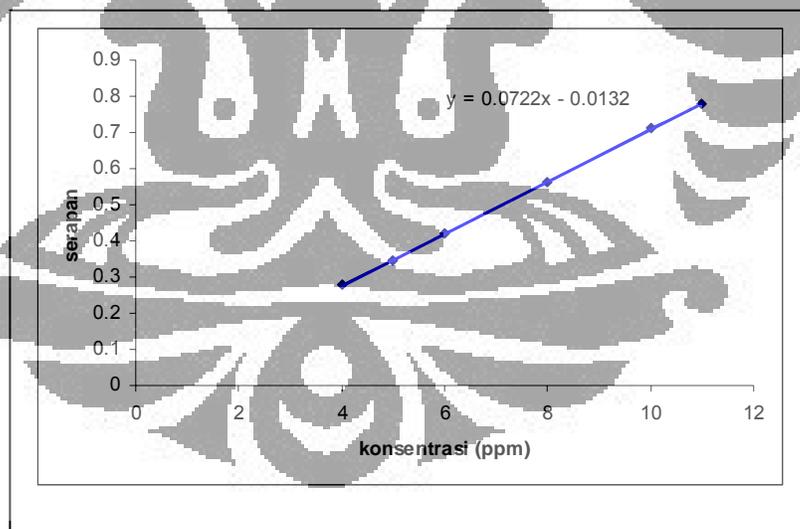
Waktu (menit)	% Obat Terdisolusi			
	Formula A	Formula B	Formula C	Parasetamol
0	0	0	0	0
15	22,75	19,14	15,55	51,13
30	25,38	22,11	19,88	80,45
45	30,00	30,10	26,37	98,76
60	36,74	36,20	32,20	98,72
120	43,13	41,39	39,04	98,80
240	54,00	51,89	48,31	96,65
360	59,18	57,24	55,66	95,89
480	65,95	62,74	59,84	95,68

Tabel 10. Persentase parasetamol yang terdisolusi dalam medium dapar fosfat pH 6,8

Waktu (menit)	% Obat Terdisolusi			
	Formula A	Formula B	Formula C	Parasetamol
0	0	0	0	0
15	19,66	16,21	15,50	53,10
30	29,28	29,75	20,92	92,75
45	40,40	47,48	26,08	99,84
60	53,25	58,76	40,32	99,78
120	63,26	65,44	60,57	99,18
240	69,79	68,76	64,58	95,53
360	76,33	71,22	68,35	95,69
480	80,10	73,26	70,19	95,53

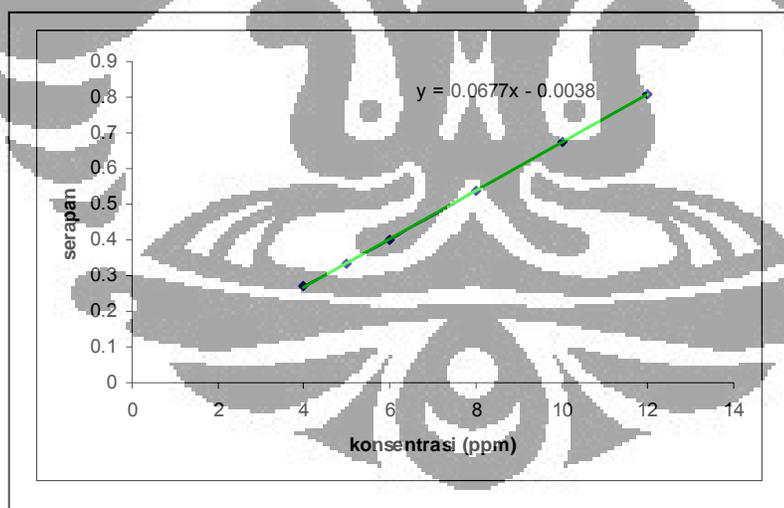
Lampiran 1. Kurva kalibrasi parasetamol dalam NaOH 0,1 N pada $\lambda_{\text{maks}} = 258 \text{ nm}$

C (ppm)	Serapan (A)
4	0,279
5	0,345
6	0,419
8	0,563
10	0,712
11	0,78



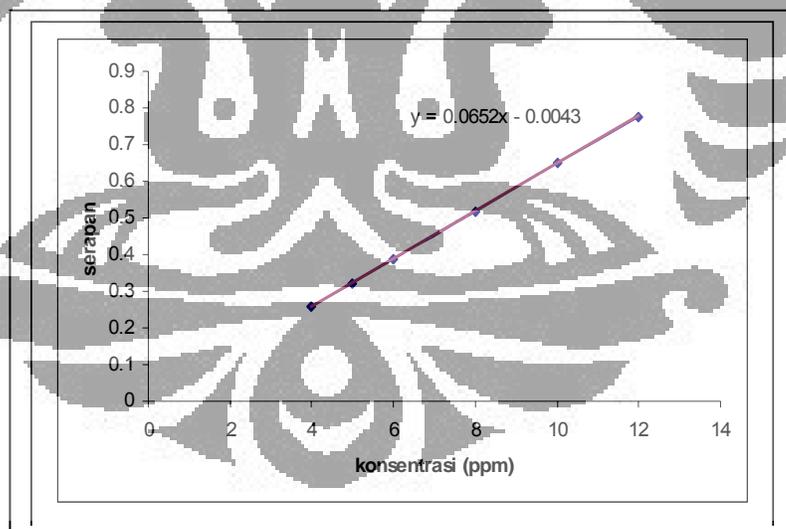
Lampiran 2. Kurva kalibrasi parasetamol dalam HCl pada $\lambda_{maks} = 243 \text{ nm}$

C (ppm)	Serapan (A)
4	0,270
5	0,334
6	0,4005
8	0,537
10	0,674
12	0,810



Lampiran 3. Kurva kalibrasi parasetamol dalam dapar fosfat pada $\lambda_{maks} = 243 \text{ nm}$

C (ppm)	Serapan (A)
4	0,257
5	0,321
6	0,387
8	0,516
10	0,650
12	0,777



Lampiran 4. Perhitungan pelepasan parasetamol dari mikrokapsul

Jumlah pelepasan Parasetamol dari mikrokapsul (mg) :

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

Keterangan

- Y = serapan parasetamol
- Yz = serapan parasetamol pada jam ke-
- fp = faktor pengenceran
- M = volume medium disolusi
- S = volume sampel
- a = koefisien intersep
- b = slope

Lampiran 5. Karakteristik pragelatinisasi pati singkong propionat

No	Karakterisasi	PPSP
1	Karakterisasi kimia	
	a. Sisa pemijaran	0,14
	b. Pemeriksaan pH	3,916
	c. Derajat Substitusi	0,0918
2	Karakterisasi fisika	
	a. Susut pengeringan	5,13
	b. Densitas Bulk (g/cm ³)	0,6060
	c. Densitas Mampat (g/cm ³)	0,6896
3	Karakterisasi Fungsional	
	a. Kompresibilitas (%)	12,05
	b. Laju alir (g/detik)	3,3
	c. Sudut Istirahat (°)	21,07
	d. Kekuatan gel (gf)	5,50
4	Pemeriksaan pH	3,92
5	Derajat substitusi	0,0918

Lampiran 6. Sertifikat analisa parasetamol



PT. RIASIMA ABADI FARMA

Form. PM.8.2.3/A3

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product	Paracetamol (Acetaminophen)	Pack	25 kgs / sack
Batch No.	QGP2177P0	Total	64 sacks / 1600 kgs
Man. Date	July 31, 2007	Expire	July 2012
Spec	USP 28, JP XIV, BP 2001, F.I.V.		
Additional Spec	Powder		

Test	Limit	Result of test
1. Description	White, odorless, crystals or crystalline powder, possessing a slightly bitter taste.	complies
2. Identification	A. must comply B. must comply C. must comply	complies complies complies
3. Melting Point (°C)	168 – 172	168.9 - 168.9
4. Sulfide	Negative	complies
5. Chloride (%)	0.014 max	< 0.002
6. Sulfate (%)	0.020 max	< 0.005
7. Heavy Metals (%)	0.001 max	< 0.001
8. Residue on ignition (%)	0.1 max	0.08
9. Readily carbonizable substances	must comply	complies
10. Organic volatile impurities	negative	complies
11. Free p-Aminophenol (%)	0.005 max	< 0.0025
12. p-Chloroacetanilide (%)	0.001 max	< 0.001
13. Diacetyl p-Aminophenol (%)	0.005 max	< 0.005
14. Arsenic (ppm)	2 max	< 2
15. Clarity and color of solution	must comply	complies
16. Water (%)	0.5 max	0.052
17. Assay (%)	98.0 – 101.0	99.4

Conclusion : Acetaminophen of this batch number complies

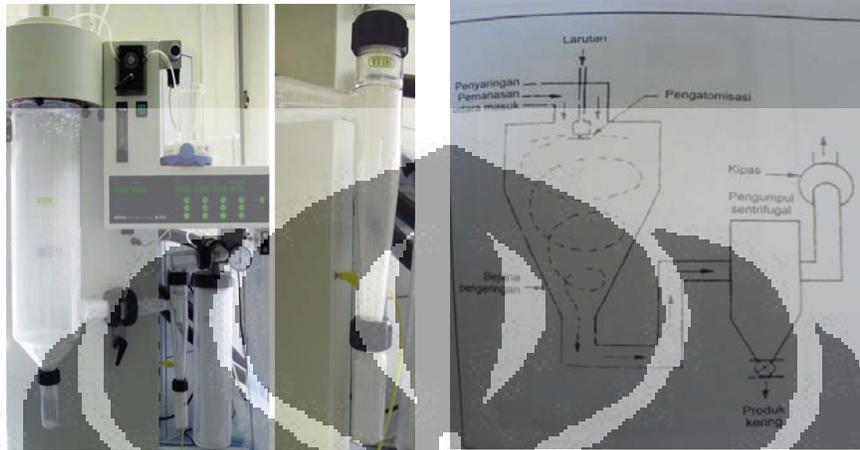
COPYRIGHT BY RIASIMA ABADI FARMA / 07

Quality Control Department



Hifni Machmud
Manager

Lampiran 7. Foto alat-alat



(a)

(b)



(c)

(d)

Keterangan :

(a) Mini spray drier Buchi B-290

(b) Skema alat mini spray drier

(c) *Scanning Electron Microscopy* LEO 420i, Oxford

(d) *Texture Analyzer*