



UNIVERSITAS INDONESIA

UJI EFISIENSI, DISOLUSI, DAN DEGRADASI SECARA *IN VITRO* DARI MIKROENKAPSULASI IBUPROFEN DENGAN POLIPADUAN POLI(ASAM LAKTAT) DAN POLIKAPROLAKTON

SKRIPSI

JESSICA ELFRIDA

0806452873

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN
ALAM**

PROGRAM STUDI KIMIA

DEPOK

JULI 2012



UNIVERSITAS INDONESIA

UJI EFISIENSI, DISOLUSI, DAN DEGRADASI SECARA *IN VITRO* DARI MIKROENKAPSULASI IBUPROFEN DENGAN POLIPADUAN POLI(ASAM LAKTAT) DAN POLIKAPROLAKTON

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana sains

JESSICA ELFRIDA

0806452873

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

PROGRAM STUDI KIMIA

DEPOK

JULI 2012

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Jessica Elfrida

NPM : 0806452873

Tanda Tangan : 

Tanggal : 3 Juli 2012

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Jessica Elfrida
NPM : 0806452873
Program Studi : Kimia
Judul Skripsi : Uji Efisiensi, Disolusi, dan Degradasi secara in Vitro dari Mikroenkapsulasi Ibuprofen dengan Polipaduan Poli(Asam Laktat) dan Polikaprolakton

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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dr. Emil Budianto
Penguji : Dr. Ir. A. Herry Cahyana
Penguji : Dr. Helmiyati, M. Si
Penguji : Drs. Sunardi, M. Si

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : 3 Juli 2012

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Sains pada Departemen Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Penulis menyadari bahwa tanpa dukungan, bantuan, dan bimbingan berbagai pihak, sangat sulit untuk menyelesaikan studi dan penelitian penulis. Untuk itu, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

- Kedua orang tua dan kedua kakak penulis yang selalu memberikan dukungan dalam bentuk apapun sehingga akhirnya penulis dapat menyelesaikan studi dan tugas akhir ini.
- Dr. Emil Budianto selaku pembimbing yang selalu memberikan kesempatan penelitian bagi penulis, memberikan pengetahuan baru dan masukan bagi studi dan tugas akhir penulis.
- Seluruh dosen Departemen Kimia FMIPA UI yang telah mengajarkan dan mendidik penulis sepanjang 4 tahun.
- Pia Tjhatra selaku sahabat penulis yang selalu memberikan masukan dan dukungan moril untuk terselesaikannya studi dan tugas akhir ini.
- Teman-teman Kimia UI 2008 yang telah memberikan banyak pengalaman dan pengetahuan bagi penulis. Cerita selama 4 tahun ini telah mewarnai lembar hidup penulis dengan indah.
- Senior Kimia UI 2007 dan 2006, khususnya Annisa Hildayati, Megawati Diana Wulan, dan Yudha Aulia Syahbani yang telah direpotkan oleh pertanyaan-pertanyaan penulis.
- Pihak-pihak lain yang telah membantu penulis

Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Penulis

2012

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

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

Nama : Jessica Elfrida
NPM : 0806452873
Program Studi : Kimia
Departemen : Kimia
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 Royalti Free Right) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Uji Efisiensi, Disolusi, dan Degradasi dari Mikroenkapsulasi Ibuprofen dengan Polipaduan Poli(Asam Laktat) dan Polikaprolakton

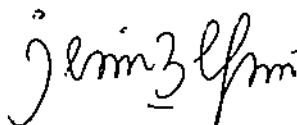
Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di: Depok

Pada tanggal:

Yang menyatakan



(Jessica Elfrida)

ABSTRAK

Nama : Jessica Elfrida
Program Studi : Kimia
Judul : Uji Efisiensi, Disolusi, dan Degradasi Secara *in Vitro* dari Mikroenkapsulasi Ibuprofen dengan Polipaduan Poli(Asam Laktat) dan Polikaprolakton

Konsumsi obat yang berulang kali untuk mendapatkan efek terapeutik yang diharapkan dapat memicu efek samping dari obat yang dapat merugikan pasien. Pengantaran obat yang terkontrol dapat meminimalkan kekurangan tersebut, salah satu caranya dengan mikroenkapsulasi obat dengan polimer *biodegradable*. Dalam penelitian ini, mikroenkapsulasi dilakukan dengan metode penguapan pelarut minyak dalam air, dengan polipaduan polikaprolakton dan poli(asam laktat) sebagai material yang mengenkapsulasi ibuprofen. Emulsifier yang digunakan adalah tween 80. Variasi yang dilakukan dimulai dengan variasi kecepatan pengadukan emulsi dan waktu pengadukan dispersi. Kedua variasi tidak memberikan pengaruh positif terhadap kenaikan efisiensi enkapsulasi obat. Variasi tambahan dilakukan dengan cara memvariasikan waktu pengadukan emulsi, komposisi polipaduan, dan konsentrasi tween 80. Komposisi dan kondisi optimum untuk mikroenkapsulasi adalah 70 PLA : 30 PCL dengan konsentrasi tween 80 1%. Efisiensi enkapsulasi optimum sebesar 63,5%. Uji disolusi selama 55 jam dilakukan dan menunjukkan hasil pelepasan obat dalam larutan pH buffer 7,4 sebesar 13,15% dan dalam larutan pH 1,2 sebesar 15,47% . Uji degradasi dilakukan 8 minggu dengan inkubasi di dalam larutan pH 7,4. Data SEM menunjukkan bahwa pelepasan obat terjadi melalui degradasi polipaduan. Kristalinitas berpengaruh terhadap pelepasan obat dari mikrokapsul.

Kata Kunci : Mikrokapsul, Poli(asam laktat), Polikaprolakton, Polipaduan, Ibuprofen, Tween 80, Disolusi, Degradasi
xii + 84 halaman : 23 gambar, 7 tabel
Daftar Referensi : 39 (1997-2012)

ABSTRACT

Name : Jessica Elfrida
Program Study : Chemistry
Title : *In vitro* Efficiency, Dissolution, and Degradation Test of Ibuprofen Microencapsulation Using Polyblend of Poly(lactic acid) and Polycaprolactone

Repeated drug administration for achieving therapeutic effect can trigger some adverse effects to the patients. Controlled drug delivery system can be the alternative of achieving therapeutic effect, with microencapsulation using biodegradable polymer as one of the technique. In this research, microencapsulation is conducted by solvent evaporation technique (oil in water), with polyblend of polycaprolactone and poly(lactic acid) as the coating material that held ibuprofen inside. Tween 80 is the emulsifier. Variation of emulsion stirring speed and dispersion stirring time is performed to attain the highest efficiency. Both variations are failed to give positive results. Additional variations i.e. dispersion stirring time, polyblend compositions, and emulsifier concentration are conducted. The optimum result obtained is the composition of 70 PLA : 30 PCL with tween 80 concentration of 1% (emulsion state of 700 rpm for 1 hour and dispersion state of 900 rpm for 1 hour) with optimum efficiency of 63,5%. The dissolution test for 55 hours presents the result of drug release 13,15% in pH 7,4 buffer solution and 15,47% in pH 1,2 solution. The degradation test is performed with incubation in pH 7,4 buffer solution for 8 weeks. SEM images prove that the mechanism of drug release for these microcapsules is mostly degradation. Crystallinity plays important role of drug release mechanism from microcapsules.

Key Word : *Microcapsules*, *Poly(lactic acid)*, *Polycaprolactone*, *Polyblend*, *Ibuprofen*, *Tween 80*, *Dissolution*, *Degradation*
xii + 84 pages : 23 pictures; 7 tables
Bibliography : 39 (1997-2012)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Hipotesis	4
2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Polimer Biodegradable	5
2.2 Poli(Asam Laktat)	5
2.3 Polikaprolakton	6
2.4 Polipaduan	7
2.5 Mikroenkapsulasi	8
2.6 Tween 80	9
2.7 Ibuprofen	10
2.8 Uji Disolusi	11
2.9 Uji Degradasi	11
3. METODE PENELITIAN	13
3.1 Alat	13
3.2 Bahan	13
3.3 Pembuatan Poli(Asam Laktat) (PLA)	14
3.4 Pembuatan Mikrokapsul	14
3.4.1 Pembuatan Larutan Polipaduan 10%	14
3.4.2 Pembuatan Larutan Tween 80 0.5%	14

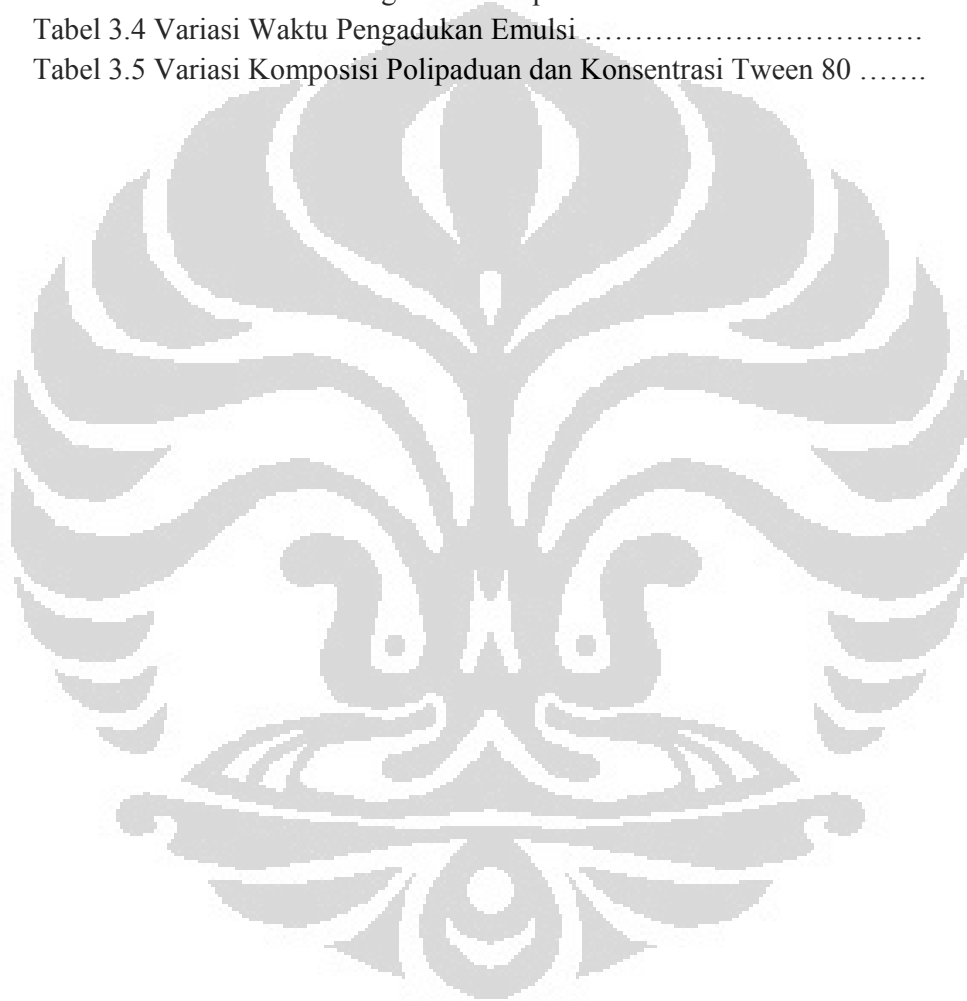
3.4.3	Pembuatan Mikrokapsul Ibuprofen	15
3.4.3.1	Variasi Kecepatan Pengadukan Emulsi	15
3.4.3.2	Variasi Waktu Pengadukan Dispersi	16
3.5	Preparasi Analisis Ibuprofen dalam Mikrokapsul	16
3.5.1	Pembuatan Larutan Buffer Fosfat pH 7.4	17
3.5.2	Pembuatan Larutan pH 1.2	17
3.5.3	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen	17
3.5.4	Pembuatan Kurva Standar Ibuprofen	17
3.6	Uji Efisiensi Mikrokapsul Ibuprofen	17
3.7	Variasi Tambahan untuk Optimasi Efisiensi Mikrokapsul	18
3.7.1	Variasi Waktu Pengadukan Emulsi	18
3.7.2	Variasi Komposisi Polipaduan dan Konsentrasi Tween 80	18
3.8	Uji Disolusi Mikrokapsul Ibuprofen	19
3.9	Uji Degradasi Mikrokapsul Ibuprofen	19
3.9.1	Penentuan Berat Kehilangan Mikrokapsul	19
4.	HASIL DAN PEMBAHASAN	20
4.1	Hasil Pembuatan Mikrokapsul Ibuprofen	20
4.2	Efisiensi Mikrokapsul Ibuprofen	24
4.2.1	Variasi Kecepatan Pengadukan Emulsi	24
4.2.2	Variasi Waktu Pengadukan Dispersi	25
4.3	Variasi Tambahan untuk Optimasi Efisiensi Mikrokapsul	28
4.4	Uji Disolusi Mikrokapsul Ibuprofen	32
4.5	Uji Degradasi Mikrokapsul Ibuprofen	36
5.	KESIMPULAN DAN SARAN	46
5.1	Kesimpulan	46
5.2	Saran	47
	DAFTAR PUSTAKA	48
	LAMPIRAN	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur Poli(asam laktat)	6
Gambar 2.2	Struktur Polikaprolakton	7
Gambar 2.3	Struktur Tween 80 (Yang <i>et al</i> , 2010)	10
Gambar 2.4	Struktur Ibuprofen (Xu <i>et al</i> , 2003)	10
Gambar 4.1.	Ilustrasi Penguapan Pelarut dari Droplet	22
Gambar 4.2	Tampilan fisik mikrokapsul (kiri ke kanan) 100% PLA, Polipaduan PLA- PCL, dan 100% PCL	23
Gambar 4.3	Skema Pembuatan Mikrokapsul Variasi Kecepatan Pengadukan Emulsi	24
Gambar 4.4	Grafik Persen Efisiensi Enkapsulasi (Variabel Kecepatan Pengadukan Emulsi)	25
Gambar 4.5	Skema Pembuatan Mikrokapsul Variasi Waktu Pengadukan Dispersi	26
Gambar 4.6	Grafik Persen Efisiensi Enkapsulasi (Variabel Waktu Pengadukan Dispersi)	27
Gambar 4.7	Skema Pembuatan Mikrokapsul Variasi Waktu Pengadukan Emulsi	28
Gambar 4.8	Grafik Persen Efisiensi Enkapsulasi (Variabel Waktu Pengadukan Emulsi)	29
Gambar 4.9	Grafik Persen Efisiensi Enkapsulasi (Variabel Komposisi Polipaduan dan Konsentrasi Tween)	30
Gambar 4.10	Grafik Konsentrasi Obat dalam Plasma Darah : (- -) Administrasi obat berulang kali dan (—) Administrasi obat ideal (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002)	33
Gambar 4.11	Rangkaian Stuktur Polimer pada Uji Disolusi	34
Gambar 4.12	Grafik Uji Disolusi Mikrokapsul Ibuprofen	34
Gambar 4.13	Hasil SEM untuk Degradasi Mikrokapsul 8 Minggu	38
Gambar 4.14	Grafik Persen Kehilangan Berat Mikrokapsul 8 Minggu	39
Gambar 4.15	Grafik XRD Mikrokapsul A1 (100% PLA), Mikrokapsul D2 (70PLA : 30PCL), dan Mikrokapsul C4 (100% PCL) ...	41
Gambar 4.16	Grafik PSA untuk Mikrokapsul D2 (Komposisi 70PLA : 30PCL tween 80 1%)	42
Gambar 4.17	Ilustrasi Degradasi (Amorf dan Kristalin) (Woodruff dan Hutmacher, 2010)	43
Gambar 4.18	Mekanisme Degradasi Poli(asam laktat)	44
Gambar 4.19	Mekanisme Degradasi Polikaprolakton	45

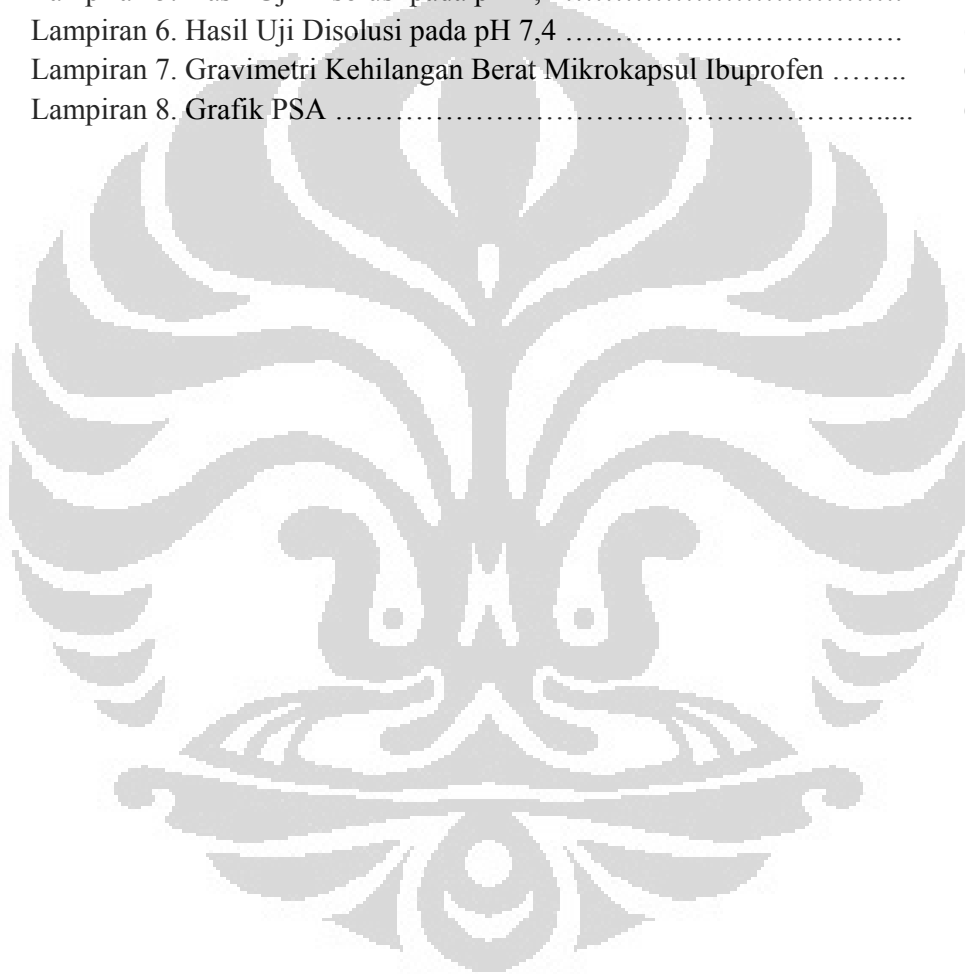
DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Tabel Sifat Poli(asam laktat)	6
Tabel 2.2 Tabel Sifat Polikaprolakton	7
Tabel 3.1 Komposisi Polipaduan	14
Tabel 3.2 Variasi Kecepatan Pengadukan Emulsi	15
Tabel 3.3 Variasi Waktu Pengadukan Dispersi	16
Tabel 3.4 Variasi Waktu Pengadukan Emulsi	18
Tabel 3.5 Variasi Komposisi Polipaduan dan Konsentrasi Tween 80	18



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Persen Hasil Mikrokapsul	52
Lampiran 2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen dan Kurva Standar Ibuprofen pada pH 1,2	53
Lampiran 3. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen dan Kurva Standar Ibuprofen pada pH 7,4	55
Lampiran 4. Hasil Efisiensi Mikrokapsul	57
Lampiran 5. Hasil Uji Disolusi pada pH 1,2	59
Lampiran 6. Hasil Uji Disolusi pada pH 7,4	61
Lampiran 7. Gravimetri Kehilangan Berat Mikrokapsul Ibuprofen	63
Lampiran 8. Grafik PSA	65



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Secara konvensional, obat-obatan dikonsumsi masuk ke dalam tubuh melalui mulut (oral) dan pembuluh darah (intravenous) (Nair *et al*, 2005). Pada model konvensional, konsumsi obat dilakukan dengan satu porsi dosis tinggi, yang dapat menyebabkan konsentrasi plasma obat yang terlalu tinggi, kadang mendekati toksik, dan seringkali menghasilkan efek berbalik (*adversed effect*) (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). Sebagai alternatif, dilakukan konsumsi obat berulang kali untuk mencapai konsentrasi terapeutik (*therapeutic concentration*) (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). Konsentrasi terapeutik obat dibutuhkan untuk mencapai efek terapeutik yang diharapkan, yaitu dampak positif perawatan medis terhadap tubuh pasien (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002).

Namun, lebih lanjut Nair *et al* pada tahun 2005 menjelaskan bahwa konsumsi obat berulang kali dapat menyebabkan konsentrasi obat dalam tubuh meningkat dan menurun dengan drastis, khususnya ketika laju eliminasi obat sangat tinggi. Hal ini dapat menghasilkan situasi dimana di dalam tubuh ada waktu dimana konsentrasi obat terlalu rendah untuk menghasilkan efek terapeutik, cenderung tidak efektif, dan di waktu lain konsentrasi obat terlalu tinggi, dapat mencapai dosis toksik sehingga dapat menyebabkan efek berbalik (Nair *et al*, 2005). Pada cara lain, efek terapeutik dapat dicapai dengan cara menjaga konsentrasi obat dalam kurun waktu yang dibutuhkan (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002).

Mempertimbangkan alternatif tersebut, para peneliti mulai melakukan studi untuk mendapatkan cara agar pelepasan obat di dalam tubuh dapat lebih terkontrol dan lebih efisien. Maka dikembangkanlah sistem pengantaran obat terkontrol atau lebih dikenal dengan *controlled drug delivery system*. *Controlled drug delivery system* diharapkan mampu mengatasi berbagai masalah yang ada pada konsumsi obat tradisional (Leong KW dan Langer R, 1987 dalam Nair *et al*, 2005). Pada *controlled drug delivery system* akan dihasilkan pelepasan obat yang terkontrol untuk menjaga konsentrasi plasma terapeutik obat selama jangka waktu yang ditentukan (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002).

Secara umum, *controlled drug delivery system* dapat diklasifikasikan menjadi *temporal* dan *targeted drug delivery system* (Nair *et al*, 2005). *Temporal drug delivery system* merupakan sistem pengantaran obat yang didesain untuk melepaskan level terapeutik obat dari sebuah matriks selama periode waktu yang ditentukan. Keuntungan dari sistem pengantaran obat ini adalah konsentrasi terapeutik obat dapat dijaga tanpa konsumsi obat berulang kali, yang lebih lanjut akan mengeliminasi masalah overdosis obat bagi pasien. *Targeted drug delivery system* didesain untuk menghantarkan obat dengan dosis yang tepat selama waktu yang telah ditentukan ke titik yang spesifik dari tubuh yang membutuhkan, sehingga mencegah adanya efek berbalik (*adversed effect*) yang mungkin terjadi pada organ atau jaringan tubuh lainnya (Domb AJ, 1994 dalam Nair *et al*, 2005). Dengan sistem ini, keuntungan besar akan didapat khususnya ketika harus menghantarkan obat yang sangat beracun seperti obat kemoterapi, dan molekul bioteknologi yang sangat aktif dan rapuh seperti peptida dan protein (Nair *et al*, 2005).

Mikroenkapsulasi merupakan salah satu cara yang dapat dilakukan untuk mendapatkan pengantaran dosis obat yang terkontrol atau *controlled drug delivery system* (Ankitt *et al*, 2011). Mikroenkapsulasi merupakan metode yang mengkonversi cairan menjadi padatan, yang akan mengubah sifat koloidal dan permukaannya, dan menghasilkan proteksi dari lingkungan dan mengontrol karakter pelepasan dari material yang dikungkung atau *coated material* (Bakan, 1986 dalam Sachan *et al*, 2006). Ankitt *et al* pada tahun 2011 juga menjelaskan bahwa mikroenkapsulasi adalah proses dimana sejumlah partikel cairan atau material padat dikelilingi atau dilapisi oleh suatu material pelapis. Banyak obat yang telah dienkapsulasi untuk mengurangi resiko iritasi lambung (Sachan *et al*, 2006).

Selama satu dekade terakhir ini, penggunaan polimer *biodegradable* (dapat terbiodegradasi) untuk konsumsi obat, khususnya untuk mikroenkapsulasi, dan keperluan biomedis telah meningkat secara signifikan (Lu dan Chen, 2004). Polimer *biodegradable* dapat berasal dari alam (natural) dan sintetis. Secara umum, polimer-polimer *biodegradable* sintetis memiliki sifat baik seperti sifat mekanik yang mudah diatur, kemampuan degradasi yang dapat disesuaikan

dengan kebutuhan, dan toksisitas dan respon imunitas minimum, yang membuat mereka ideal untuk penggunaan dalam bidang medis (Lu dan Chen, 2004). Penggunaan kopolimer dalam mikroenkapsulasi untuk *controlled drug delivery system* seringkali dilakukan untuk mendapatkan polimer dengan sifat fisik dan kimia yang termodifikasi (Zhu *et al*, 2005). Dengan penggunaan kopolimer, akan terbentuk sifat fisik maupun kimiawi yang berbeda jauh dengan komponen polimer awal (Stevens, 2001). Pada polipaduan, yang terjadi hanyalah interaksi fisik antara polimer-polimer yang digunakan, sehingga sifat fisik dan kimia pada tiap polimer masih sama dengan sifat awal (Stevens, 2001).

Ibuprofen merupakan obat antiinflamasi nonsteroid yang sering digunakan dengan frekuensi penggunaan berulang kali dalam sehari sehingga dapat menyebabkan resiko lupa meminum obat pada pasien (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2007). Ibuprofen memiliki waktu paruh biologis yang pendek yaitu lebih kurang dua jam (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2007), sehingga dibutuhkan konsumsi obat berulang dengan dosis yang sama selama 24 jam (Cox *et al*, 1999 dalam Zhu *et al*, 2005). Lebih lanjut Zhu *et al* pada tahun 2005 dan Hadisoewignyo dan Fudholi pada tahun 2007 menjelaskan bahwa efek samping yang dimiliki oleh ibuprofen adalah gangguan saluran pencernaan, dimana efek samping ini dapat meningkat dengan penggunaan obat yang berulang kali. Hal inilah yang mendorong banyak penelitian untuk mendapatkan sistem pelepasan ibuprofen yang terkontrol.

1.2 Perumusan Masalah

Konsumsi obat yang berulang kali untuk mendapatkan efek terapeutik yang diharapkan, dapat memicu efek samping dari obat yang dapat merugikan pasien. Pengantaran obat yang terkontrol (*controlled drug delivery system*) dapat meminimalkan kekurangan tersebut, salah satu caranya dengan mikroenkapsulasi obat dengan polimer *biodegradable*, yang akan meningkatkan efisiensi pelepasan obat dalam tubuh dan mengurangi efek samping yang membahayakan tubuh dengan melepaskan obat pada target sasaran. Dalam penelitian ini, mikroenkapsulasi dilakukan dengan metode penguapan pelarut minyak dalam air,

dengan polipaduan polikaprolakton dan poli(asam laktat) sebagai material yang mengenkapsulasi ibuprofen.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah mengoptimasi efisiensi enkapsulasi mikrokapsul polipaduan poli(asam laktat) dan polikaprolakton, dan menguji pelepasan obat dari mikrokapsul tersebut dengan uji disolusi dan uji degradasi. Penelitian ini diharapkan memberikan pengertian lebih lanjut tentang pembuatan mikrokapsul dengan metode penguapan pelarut minyak dalam air, dan dengan variasi yang dilakukan dapat menghasilkan efisiensi enkapsulasi ibuprofen dalam mikrokapsul polipaduan poli(asam laktat) dan polikaprolakton yang tinggi. Uji disolusi dan degradasi mikrokapsul dilakukan untuk mengamati dan mendapatkan pengertian lebih mendalam tentang bagaimana obat dilepas dari mikrokapsul dan mekanisme yang terjadi. Uji-uji ini juga akan menghasilkan perkiraan kemampuan mikrokapsul untuk menahan obat di dalam matriks polimer.

1.4 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah variasi kecepatan pengadukan emulsi dan variasi lama pengadukan dispersi dapat mempengaruhi efisiensi enkapsulasi obat ibuprofen dalam mikrokapsul polipaduan poli(asam laktat) dan polikaprolakton. Semakin cepat kecepatan pengadukan emulsi dan semakin lama waktu pengadukan dispersi, akan dihasilkan efisiensi enkapsulasi obat yang tinggi.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

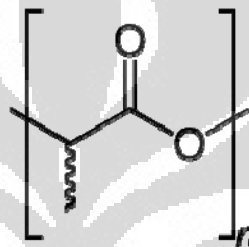
2.1 Polimer *Biodegradable*

Polimer yang termasuk dalam kategori ini akan mempertahankan sifat fisiknya selama periode waktu tertentu dan kemudian secara bertahap terurai menjadi molekul terlarut yang dapat dikeluarkan dari tubuh (Vainionpaa *et al*, 1989 dalam U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). Lebih lanjut, U. Edlund, A dan C. Albertson pada tahun 2002 mengatakan bahwa walaupun jumlah polimer *biodegradable* besar, hanya sebagian kecil yang cocok untuk aplikasi *drug delivery*. Kandidat yang cocok tidak hanya harus memiliki kemampuan *biodegradable*, namun juga memenuhi syarat biokompatibilitas (Li *et al*, 2008). Biokompatibilitas didefinisikan sebagai kemampuan suatu material untuk bekerja dengan respon yang sesuai dari inangnya pada aplikasi yang spesifik (William DF, 1989 dalam U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). Li *et al* pada tahun 2008 juga menjelaskan bahwa biokompatibilitas memiliki arti komponen harus secara fisiologi dapat ditoleransi oleh tubuh dan tidak menyebabkan efek berbalik atau respon sistemik setelah dilakukan konsumsi. Biokompatibilitas diantaranya mencakup non-toksik, non-karsinogenik, non-alergenik, dan bioreabsorbibilitas. Bioreabsorbibilitas mengacu pada polimer yang terdegradasi menjadi produk yang dapat dieliminasi dari tubuh secara alami atau dapat terlibat secara normal dalam jalur metabolisme atau *metabolism pathways* (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002; Woodruff dan Hutmacher, 2010).

2.2 Poli(asam laktat)

Sifat mekanik yang baik dan degradasinya yang menghasilkan produk non-toksik menjadikan poli(asam laktat) (PLA) sangat populer (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). Studi yang telah dilakukan mengatakan bahwa PLA memiliki bioreabsorbibilitas yang baik, memicu (atau tidak sama sekali) efek berbalik yang sangat ringan (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). PLA secara umum disintesis dengan dua teknik polimerisasi, yaitu polimerisasi pembukaan cincin (*ring opening polymerization*) dari laktida (Lundberg RD *et al*, 1969 dan Kricheldorf HR *et al*, 1996 dalam U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002) dan

polimerisasi kondensasi langsung (*direct condensation polymerization*) dari asam laktat (Hyon, 2000). PLA terdegradasi secara hidrolisis, yang akan menghasilkan monomernya, asam laktat (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). Lebih lanjut dijelaskan asam laktat kemudian akan masuk ke metabolisme tubuh dan keluar sebagai CO₂. PLA memiliki Tg 50-60 °C (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). Dengan Tg yang berada di atas suhu tubuh, PLA memiliki matriks dengan sifat elastisitas yang kecil dalam tubuh dan agak “getas” pada temperatur ruang (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002).



Gambar 2.1 Struktur Poli(asam laktat)

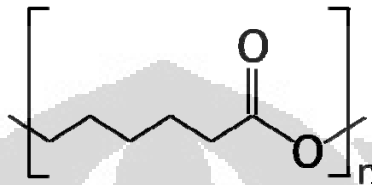
Tabel 2.1 Tabel Sifat Poli(asam laktat)

Sifat	Nilai
Temperatur gelas (Tg)	50 - 60 °C
Temperatur leleh (Tm)	130 – 230 °C

2.3 Polikaprolakton

Polikaprolakton (PCL) dikenal sebagai material *biodegradable* dan non-toksik. PCL secara umum didapatkan dari polimerisasi pembukaan cincin (*ring opening polymerization*) dari cincin lakton, ε-kaprolakton (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). PCL memiliki Tg yang rendah (-60 °C), yang membuat PCL berada pada keadaan *rubbery* dan memiliki permeabilitas tinggi pada suhu tubuh (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). PCL terdegradasi melalui hidrolisis dari *backbone* ikatan esternya. Hidrolisis PCL akan menghasilkan asam 6-*hydroxycaproic*, yang akan masuk ke metabolisme tubuh (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). Hidrolisis PCL berjalan dengan kecepatan yang jauh lebih

lambat dibandingkan PLA (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). Hidrolisis PCL dapat berjalan lebih cepat ketika berada pada medium basa dan temperatur yang relatif tinggi (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). Karena PCL terhidrolisis lebih lambat dibanding PLA, maka PCL lebih sesuai untuk *drug delivery* dengan jangka waktu yang lebih lama.



Gambar 2.2 Struktur Polikaprolakton

Tabel 2.2 Tabel Sifat Polikaprolakton

Sifat	Nilai
Temperatur gelas (T _g)	-60°C
Temperatur leleh (T _m)	59 – 64 °C

2.4 Polipaduan

Polipaduan dari PLA sejak lama telah diteliti sebagai salah satu jalan untuk mendapatkan produk dengan kombinasi yang diinginkan untuk kebutuhan yang spesifik (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). Polipaduan merupakan campuran fisik antara dua atau lebih polimer yang tidak berikatan kovalen (Kemala *et al*, 2010). Apabila satu jenis polimer tidak dapat menghasilkan pelepasan obat yang memuaskan, dapat dilakukan penggabungan polimer dengan polipaduan atau dengan kopolimer dari dua polimer (Li *et al*, 2005). Paduan dari PCL dengan polimer *biodegradable* lainnya juga memiliki potensi yang besar sebagai aplikasi *drug delivery* (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). Hal ini juga dinyatakan oleh Zhu *et al* pada tahun 2005, bahwa kopolimer dari rasio PLA dan PCL tertentu akan menghasilkan aplikasi yang potensial untuk pelepasan terkontrol ibuprofen dalam jangka waktu panjang. Interaksi yang terjadi dalam polipaduan adalah ikatan hidrogen atau interaksi Van der Waals (Rabek, 1980 dalam Wulan, 2011).

2.5 Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi merupakan salah satu cara untuk mencapai *controlled drug delivery system*. Mikroenkapsulasi merupakan proses dimana partikel, cair atau padat, dibungkus oleh lapisan tipis dan menghasilkan kapsul kecil yang dapat digunakan untuk berbagai kebutuhan (Umer *et al*, 2011). Mikrokapsul, hasil dari mikroenkapsulasi, memiliki pengertian dari *French Pharmacopeia* sebagai material padat yang terdiri dari pembungkus padat yang berisi material cairan atau padatan atau pasta (Sachan *et al*, 2006). Mikrokapsul terlihat seperti bubuk secara kasat mata, dengan ukuran diameter partikel di bawah 1250 mikrometer. Material pembungkus harus memiliki kemampuan untuk membentuk lapisan film kohesif dengan material inti, memiliki kompatibilitas kimiawi, dan tidak reaktif dengan material inti itu sendiri (Sachan *et al*, 2006; Umer *et al*, 2011). Terdapat beberapa alasan untuk dilakukannya mikroenkapsulasi, diantaranya (Umer *et al*, 2011):

1. Untuk memberi proteksi untuk substansi yang reaktif dari lingkungan sekitarnya
2. Untuk menyamarkan sifat yang tidak diinginkan dari komponen aktif
3. Untuk mendapatkan pelepasan terkontrol dari komponen aktif sehingga tercapai pelepasan yang dapat diperlambat atau pelepasan jangka panjang

Mikroenkapsulasi memungkinkan adanya pelepasan dosis obat secara lebih lama. Mikrokapsul telah digunakan sebagai salah satu sistem penghantar untuk berbagai macam obat dan dapat diatur sesuai keinginan untuk mencapai target tempat pelepasan obat (Sachan *et al*, 2006). Metode mikroenkapsulasi penguapan pelarut (*solvent evaporation*), minyak dalam air (*oil-in-water*) telah terbukti berhasil menginkorporasikan obat yang tidak larut air dengan polimer (Zhu *et al*, 2005).

Pilihan pelarut untuk metode ini merupakan salah satu faktor penting untuk menghasilkan mikrokapsul yang baik (Tiwari dan Verma, 2011). Beberapa kriteria yang harus dimiliki oleh pelarut (Li *et al*, 2008):

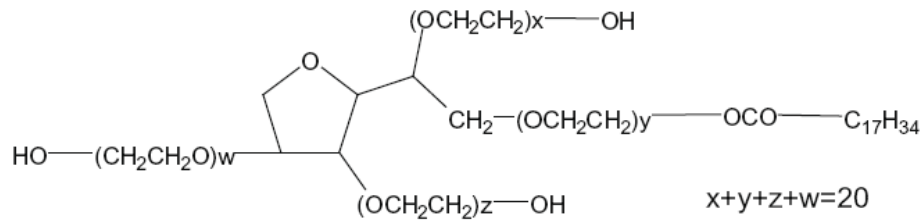
- Dapat melarutkan polimer yang digunakan
- Memiliki solubilitas yang rendah dalam fasa kontinyu

- Memiliki kemampuan untuk menguap yang tinggi dan titik didih yang rendah
- Memiliki toksisitas yang rendah

Pelarut organik yang digunakan diharapkan memiliki solubilitas terhadap air yang cukup, tidak terlalu besar namun tidak terlalu kecil, karena solubilitas terhadap air akan menentukan kecepatan pelarut berdifusi saat keluar ke fase kontinyu (*continuous phase*) (Tiwari dan Verma 2011), yang dalam percobaan ini adalah air. Pelarut organik juga diharapkan memiliki kemampuan evaporasi yang tinggi. Maka dari itu, pada percobaan ini digunakan diklorometan atau metilen klorida. Diklorometan merupakan pelarut yang sering digunakan dalam metode mikroenkapsulasi penguapan pelarut karena kemampuan evaporasi yang tinggi, titik didih rendah, dan kelarutan terhadap air yang cocok (Li *et al*, 2008).

2.6 Tween 80

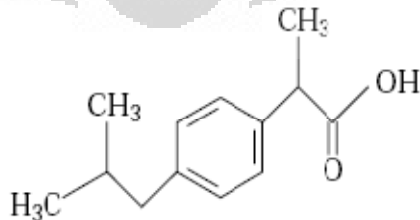
Polietilen sorbitol ester, atau yang lebih dikenal dengan Tween 80, adalah surfaktan non ionik yang telah digunakan luas sebagai aditif pada industri makanan, preparasi pada industri farmasi, dan sebagai emulsifier, dispersan, atau *stabilizer* (Budavavi *et al*, 1996 dalam Daher *et al*, 2002; Pourreza, N dan S. Rastegarzaden, 2003). Penggunaan non ionik surfaktan ini dibutuhkan untuk mendapatkan kualitas yang diinginkan dari produk yang akan dihasilkan (Pourreza, N dan S. Rastegarzaden, 2003). Pada produk seperti butter, cokelat, dan makanan kalengan, fungsi dari Tween 80 adalah sebagai surfaktan efisien yang akan menjaga kestabilan emulsi (Pourreza, N dan S. Rastegarzaden, 2003). Konsentrasi penggunaan Tween 80 bervariasi dari kurang dari 1% hingga 12% (Tripathi dan Chatuvedhi, 1995; French *et al*, 1997 dalam Daher *et al*, 2002). Tween 80 menghasilkan emulsi dengan tekstur dan stabilitas emulsi yang baik, dan memiliki resistansi terhadap perubahan pH (Spalton, 1964 dalam Daher *et al*, 2002).



Gambar 2.3 Struktur Tween 80 (Yang *et al*, 2010)

2.7 Ibuprofen

Ibuprofen, nama ilmiah dikenal dengan asam 2-(4-isobutilfenil) propionat, merupakan obat *non steroid anti inflammatory* (NSAID) yang berbentuk kristal putih dan massa molar sebesar 206.28 g/mol (Xu *et al*, 2003). Ibuprofen memiliki titik leleh pada 75-77° celcius dan dapat menguap jika dibiarkan terbuka (Xu *et al*, 2003). Ibuprofen sudah teruji dapat menghilangkan rasa sakit ringan hingga sedang. Ibuprofen telah dipasarkan di Amerika sejak 1984 sebagai obat resep (Kore, 1990 dalam Partinga *et al*, 1997), dan hingga saat ini ibuprofen merupakan obat terpopuler nomor dua di Amerika untuk menghilangkan rasa sakit (*pain reliever*). Ibuprofen memiliki karakter analgesik dan antipiretik (Xu *et al*, 2003), dan biasa digunakan untuk penghilang rasa sakit setelah operasi (Zhu *et al*, 2005). Ibuprofen juga populer sebagai obat yang digunakan dalam merawat rematik (Babazadeh, 2006). Ibuprofen menunjukkan sifat yang kurang larut dalam medium air (< 1 mg/ml) dan larut dalam pelarut organik. Salah satu karakter dari ibuprofen adalah kinerjanya relatif minimal terganggu dengan adanya makanan. Ibuprofen dapat dengan baik dimetabolisme tubuh dan tereliminasi melalui urin. Eksresi ibuprofen secara tuntas dapat tercapai 24 jam setelah konsumsi dosis terakhir.



Gambar 2.4 Struktur Ibuprofen (Xu *et al*, 2003)

2.8 Uji Disolusi

Dalam ranah pelepasan obat terkontrol (*controlled drug delivery*), pengetahuan mengenai karakter pelepasan obat melalui disolusi sangat diperlukan. Sistem pengantaran obat terkontrol yang ideal adalah sistem yang menyediakan obat ketika dibutuhkan dan di tempat sasaran yang dituju, dan memiliki dosis minimum yang dibutuhkan untuk mendapatkan efek terapeutik (Lee, 1987 dalam Miller-Chou *et al*, 2002). Di dalam sistem pengantar obat tersebut, obat terdispersi di dalam matriks polimer (Miller-Chou *et al*, 2002).

Mekanisme disolusi yang terjadi pertama kali diamati oleh Ueberreiter, yang mengatakan bahwa pelarut pertama-tama masuk ke dalam polimer dan mendorong substansi polimer yang *swollen*, sehingga seiring berjalannya waktu, semakin banyak bagian polimer yang berkontak dengan pelarut (Miller-Chou *et al*, 2002). Penetrasi pelarut terhadap polimer yang *swollen* semakin berlanjut hingga pada akhir waktu *swelling*, polimer benar-benar larut dalam medium pelarut (Miller-Chou *et al*, 2002).

2.9 Uji Degradasi

Degradasi polimer didefinisikan sebagai reaksi kimia yang menyebabkan pemotongan (*cleavage*) dari rantai polimer utama, menghasilkan rantai oligomer pendek, monomer, dan atau produk degradasi dengan berat molekul rendah lainnya (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). Polimer dikatakan terbiodegradasi jika degradasi terjadi karena pengaruh lingkungan, baik akibat proses biokatalitik atau proses kimia dan radikal (Albertson, 1994 dan Lenz, 1993 dalam U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). Polimer *biodegradable* yang dipakai dalam *controlled drug delivery system* biasanya terdegradasi akibat hidrolisis, atau melalui proses kimia (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). Ukuran, geometri, dan porositas dari sistem penghantar merupakan faktor penting dalam proses degradasi, begitu juga pengaruh lingkungan seperti pH dan temperatur (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002).

Parameter yang paling penting untuk memonitor degradasi adalah berat molekul polimer. Degradasi secara hidrolisis terjadi karena reaksi air dengan ikatan labil, biasanya ikatan ester, pada rantai polimer (Li S, 1995 dalam U.

Edlund, A dan C. Albertson, 2002). Polimer hidrofilik dapat bereaksi dengan lebih banyak molekul air dan terdegradasi lebih cepat dibanding polimer hidrofobik (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002).

Dalam degradasi polimer pada *controlled drug delivery system*, dikenal istilah erosi sebagai disintegrasi fisik dari suatu matriks polimer sebagai hasil dari degradasi (Gopferich, 1996 dalam U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). Selama masa inkubasi, terjadi penetrasi air ke dalam matriks polimer, yang akan menginduksi terjadinya pemutusan rantai. Ketika berat molekul yang cukup rendah telah tercapai, produk degradasi akan terbentuk dan larut ke dalam medium pelarut, dan dibawa menjauh dari matriks polimer, tererosi (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002).

Berdasarkan mekanismenya, erosi polimer diklasifikasikan menjadi erosi bulk dan permukaan. Apabila penetrasi air lebih cepat dari erosi matriks, degradasi akan terjadi melalui matriks dan material inti akan hilang dari volume polimer keseluruhan, dan erosi ini dikenal dengan erosi bulk. Ukuran sistem bertahan konstan selama beberapa saat, namun secara mikro terjadi perubahan (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). Apabila penetrasi air lebih lambat dari erosi matriks, maka massa yang hilang berasal hanya dari hilangnya lapisan luar matriks, dan erosi ini dikenal dengan erosi permukaan. Namun erosi permukaan sulit dicapai, karena banyak polimer yang tidak cukup hidrofobik untuk menahan penetrasi air dan meluruhkan bagian interior matriks (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002).

BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Alat

- Alat-alat gelas
- Neraca analitik ADAM PW 124
- Penyaring Buchner
- Termometer Glasweek Wertheim
- *Stirring Hot Plate Cimarec Thermo Scientific*
- *Differential Scanning Calorimetry DSC-60A Shimadzu SN C30504900173*
- *UV-VIS Spectrophotometer UV-2450 Shimadzu*
- *Oven Memmert*
- *Particle Size Analyzer LS-100 Shimadzu*
- *Scanning Electron Microscope (Jeol 1979)*
- *Waterbath YNC-WBE 8L Health*

3.2 Bahan

- Polikaprolakton - *Aldrich Chemistry USA* (Average Mn = 45.000) (Langsung pakai)
- Poli (asam laktat) (Hasil polimerisasi asam laktat - *Merck Germany*)
- KH_2PO_4 - *Merck Germany* (Langsung pakai)
- K_2HPO_4 - *Merck Germany* (Langsung pakai)
- NaCl - *Merck Germany* (Langsung pakai)
- HCl - *Merck Germany* (Pengenceran – langsung pakai)
- Tween 80 - *Merck Germany* (Langsung pakai)
- Diklorometana - *Merck Germany* (Langsung pakai)
- Ibuprofen (Langsung pakai)
- Aquades – DEMIN Indonesia (Langsung pakai)

3.3 Pembuatan Poli(asam laktat) (PLA)

PLA dibuat dengan metode polikondensasi asam laktat secara langsung (direct polycondensation) menurut Hyon pada tahun 2000. Pertama-tama, sebanyak 50 ml asam laktat dituangkan ke dalam bejana 100 ml. Gelas becker berisi asam laktat tersebut kemudian ditaruh di dalam reaktor yang telah dirakit. Reaktor tersebut disambungkan ke mesin vakum, dan termometer ditaruh di dalam reaktor untuk mengontrol suhu reaktor. Reaktor kemudian dipanaskan di atas hot plate menggunakan medium minyak, agar mencapai suhu di atas 100 °C. Reaktor kemudian dipanaskan hingga mencapai suhu 120 °C, dan ketika sudah mencapai suhu 120 °C, suhu dibuat konstan selama 1 jam. Setelah 1 jam, vakum dinyalakan dan suhu reaktor dipanaskan hingga mencapai 150 °C, kemudian dibuat konstan selama 22 jam. Setelah 22 jam, hot plate dimatikan namun vakum masih tetap dinyalakan hingga kurang lebih 2 jam. Setelah cukup dingin, reaktor dikeluarkan dari minyak dan dibongkar, dan PLA dikeluarkan dari bejana.

3.4 Pembuatan Mikrokapsul

3.4.1 Pembuatan Larutan Polipaduan 10%

Larutan polipaduan disiapkan dengan menimbang 1,5 g polipaduan yang akan digunakan. Polipaduan dibuat berdasarkan komposisi yang telah ditentukan di Tabel 3.1. 1,5 g polipaduan dengan komposisi yang telah ditentukan tersebut kemudian dilarutkan ke dalam 15 ml diklorometan.

Tabel 3.1 Komposisi Polipaduan

Komposisi	PLA	PCL
A	100	0
B	60	40
C	0	100

3.4.2 Pembuatan Larutan Tween 80 0,5%

Larutan Tween 80 0,5% dibuat dari pengenceran larutan Tween 80 10%. Pertama-tama 10 ml larutan Tween 80 dilarutkan dalam 80 ml aquades dengan bantuan magnetic stirrer. Setelah larut, larutan kemudian

dimasukkan ke labu pengencer dan volume aquades ditambahkan hingga tepat 100 ml. Dari larutan tersebut, dapat diperoleh larutan Tween 80 0,5% melalui pengenceran.

3.4.3 Pembuatan Mikrokapsul Ibuprofen

3.4.3.1 Variasi Kecepatan Pengadukan Emulsi

Dilakukan variasi kecepatan pengadukan pada tahap emulsi dalam pembuatan mikrokapsul ibuprofen. Pertama-tama, dalam 15 ml larutan polipaduan 10% yang telah dibuat dimasukkan 0,25 g ibuprofen dan 50 ml larutan Tween 80 0,5% . Pengadukan dilakukan dengan variasi kecepatan x rpm (seperti yang terlihat pada Tabel 3.2) selama 1 jam. Setelah 1 jam, larutan kemudian dimasukkan ke dalam botol penyemprot. Pada tahap dispersi, larutan kemudian disemprotkan ke dalam 250 ml aquades yang diputar dengan kecepatan 900 rpm selama 1 jam. Pengocokan larutan emulsi pada tahap dispersi dibutuhkan untuk mencegah pemisahan fasa. Mikrokapsul kemudian disaring dengan corong buschner, kemudian dikeringkan dengan suhu ruang kurang lebih 1 malam.

Tabel 3.2 Variasi Kecepatan Pengadukan Emulsi

Komposisi	Sampel	Kecepatan Pengadukan Emulsi (rpm)	Waktu Pengadukan Emulsi
100 PLA	A1	700	1 jam
	A2	800	1 jam
	A3	900	1 jam
60 PLA : 40 PCL	B1	700	1 jam
	B2	800	1 jam
	B3	900	1 jam
100 PCL	C1	700	1 jam
	C2	800	1 jam
	C3	900	1 jam

3.4.3.2 Variasi Waktu Pengadukan Dispersi

Dilakukan variasi waktu pengadukan pada tahap dispersi dalam pembuatan mikrokapsul ibuprofen. Pertama-tama, dalam 15 ml larutan polipaduan 10% yang telah dibuat dimasukkan 0,25 g ibuprofen dan 50 ml larutan Tween 80 0,5% . Pengadukan dilakukan dengan kecepatan 700 rpm selama 1 jam. Setelah 1 jam, larutan kemudian dimasukkan ke dalam botol penyemprot. Pada tahap dispersi, larutan kemudian disemprotkan ke dalam 250 ml aquades yang diputar dengan kecepatan 900 rpm selama variasi waktu x jam (seperti yang terlihat pada Tabel 3.3). Pengocokan larutan emulsi pada tahap dispersi dibutuhkan untuk mencegah pemisahan fasa.

Tabel 3.3 Variasi Waktu Pengadukan Dispersi

Komposisi	Sampel	Kecepatan Pengadukan Dispersi (rpm)	Waktu Pengadukan Dispersi
100 PLA	A4	900	0.5 jam
	A3	900	1 jam
	A5	900	2 jam
60 PLA : 40 PCL	B4	900	0.5 jam
	B3	900	1 jam
	B5	900	2 jam
100 PCL	C4	900	0.5 jam
	C3	900	1 jam
	C5	900	2 jam

3.5 Preparasi Analisis Ibuprofen dalam Mikrokapsul

Pada mikrokapsul yang telah dibuat, akan dilakukan uji efisiensi dan uji disolusi. Sebelum melakukan uji, beberapa tahap preparasi dilakukan untuk menunjang pengolahan data analisis yang akan diperoleh.

3.5.1 Pembuatan Larutan Buffer Fosfat pH 7,4

Pertama-tama, kristal $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ ditimbang sebanyak 8,7085 g, kemudian dilarutkan dengan aquades dan ditepatkan hingga 250 ml. Larutan ini dibuat dua kali sehingga mendapatkan total 500 ml. Kristal KH_2PO_4 ditimbang sebesar 2,7233 g, kemudian dilarutkan dengan aquades dan ditepatkan hingga 100 ml. Larutan $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ sebanyak 405 ml ditambahkan dengan 95 ml larutan KH_2PO_4 , dan ditepatkan hingga 1000 ml. Larutan diukur pH-nya: bila $pH > 7,4$ ditambah larutan KH_2PO_4 , namun bila $pH < 7,4$ ditambah larutan $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ hingga pH mencapai 7,4.

3.5.2 Pembuatan Larutan pH 1,2

Ditimbang kristal NaCl 2 g dan dilarutkan dengan aquades secukupnya. Diambil 7 ml HCl pekat dan dituangkan ke dalam 500 ml aquades. Larutan NaCl dicampurkan ke larutan asam kemudian volume ditepatkan hingga 1000 ml.

3.5.3 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen

Dibuat larutan ibuprofen 20 ppm dengan pelarut larutan buffer pH 7,4. Larutan tersebut kemudian diukur absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis di rentang panjang gelombang 210-240 nm. Pengukuran juga dilakukan dengan larutan pH 1,2.

3.5.4 Pembuatan Kurva Standar Ibuprofen

Dibuat larutan ibuprofen dengan berbagai konsentrasi. Ibuprofen dilarutkan dengan larutan buffer pH 7,4 dengan konsentrasi 1, 2, 5, 10, 25, dan 50 ppm dan dalam medium larutan pH 1,2 dengan konsentrasi 2, 4, 6, 10, 12, 14, 16, 20 ppm. Kemudian larutan diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum yang telah diperoleh.

3.6 Uji Efisiensi Mikrokapsul Ibuprofen

Ditimbang 25 mg mikrokapsul yang akan diuji. Mikrokapsul tersebut digerus hingga halus, kemudian dilarutkan dalam larutan buffer pH 7,4 dan diaduk dengan

magnetic stirrer selama kurang lebih 1 jam. Setelah 1 jam, filtrat diambil dan diencerkan 20 kali. Hasil pengenceran kemudian diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum ibuprofen yang telah diperoleh menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

3.7 Variasi Tambahan untuk Optimasi Efisiensi Mikrokapsul

Setelah uji efisiensi terhadap mikrokapsul dengan variasi kecepatan pengadukan emulsi dan waktu pengadukan dispersi, diperoleh mikrokapsul B1 sebagai mikrokapsul polipaduan dengan efisiensi terbaik. Dilakukan optimasi variasi untuk mendapatkan efisiensi yang lebih besar.

3.7.1 Variasi Waktu Pengadukan Emulsi

Dilakukan variasi waktu pengadukan emulsi yaitu pengadukan selama 1,5 jam dan 2 jam.

Tabel 3.4 Variasi Waktu Pengadukan Emulsi

Komposisi	Sampel	Kecepatan Pengadukan Emulsi (rpm)	Waktu Pengadukan Emulsi	Kecepatan Pengadukan Dispersi (rpm)	Waktu Pengadukan Dispersi
60 PLA : 40 PCL	B1 '	700	1,5 jam	900	1 jam
	B1 ''	700	2 jam	900	1 jam

3.7.2 Variasi Komposisi Polipaduan dan Konsentrasi Tween 80

Dilakukan variasi komposisi polipaduan yaitu menjadi 70 PLA : 30 PCL dan variasi konsentrasi Tween 80 menjadi 1% dan 1,5%.

Tabel 3.5 Variasi Komposisi Polipaduan dan Konsentrasi Tween 80

Komposisi	Sampel	Kecepatan Pengadukan Emulsi (rpm)	Waktu Pengadukan Emulsi	Kecepatan Pengadukan Dispersi (rpm)	Waktu Pengadukan Dispersi	Konsentrasi Tween 80
70 PLA : 30 PCL	D1	700	1 jam	900	1 jam	0,50%
	D2	700	1 jam	900	1 jam	1%
	D3	700	1 jam	900	1 jam	1,50%

3.8 Uji Disolusi Mikrokapsul Ibuprofen

Mikrokapsul terbaik yang akan diuji ditimbang sebanyak 0,2 g. Mikrokapsul kemudian direndam dalam 500 ml larutan buffer pH 7,4 dan diaduk dengan magnetic stirrer selama 55 jam. Dilakukan pengambilan filtrat sampel tersebut pada jam ke 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, dan 55. Filtrat yang telah diambil diencerkan sebanyak 10 kali untuk diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum ibuprofen dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

3.9 Uji Degradasi Mikrokapsul Ibuprofen

Mikrokapsul dengan dari tiap komposisi yang memiliki efisiensi terbaik ditimbang sebanyak 20 mg dan ditaruh di dalam botol vial yang telah diketahui massa kosongnya. Penimbangan dilakukan sebanyak delapan kali tiap komposisi mikrokapsul dan ditaruh ke dalam 8 botol vial yang berbeda. Ke dalam botol vial berisi mikrokapsul dimasukkan 5 ml larutan buffer pH 7,4. Botol-botol vial tersebut kemudian diinkubasi pada suhu 37 °C selama 8 minggu.

3.9.1 Penentuan Berat Kehilangan Mikrokapsul

Botol vial diambil dari inkubator, kemudian dikeringkan dalam oven suhu 40 °C selama 1 malam, hingga mikrokapsul kering. Setelah kering, mikrokapsul beserta botol vial ditimbang. Berat kehilangan mikrokapsul dapat dihitung dengan:

$$\% \text{ Berat kehilangan Mikrokapsul} = \frac{w_2 - w_1}{w_0} \times 100\%$$

w_1 = berat botol vial kosong

w_2 = berat botol vial + mikrokapsul yang telah dikeringkan

w_0 = berat mikrokapsul awal

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Pembuatan Mikrokapsul Ibuprofen

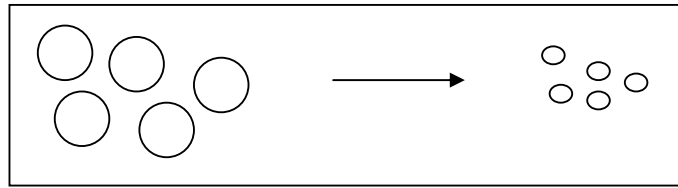
Mikrokapsul ibuprofen dalam penelitian ini dibuat dengan metode penguapan pelarut (*solvent evaporation*) minyak dalam air (o/w). Selain sering digunakan dan mudah untuk diterapkan, metode ini merupakan metode yang paling cocok untuk enkapsulasi obat yang memiliki solubilitas rendah dalam air (Li *et al*, 2008). Dengan mikroenkapsulasi, durasi aktivitas dari obat yang memiliki waktu paruh yang singkat dapat ditingkatkan (Miller-Chou *et al* 2002). Salah satu kelebihan mikroenkapsulasi lainnya ialah konsumsi obat dengan dosis tertentu akan terbagi-bagi menjadi unit-unit kecil dalam mikrokapsul yang akan tersebar di banyak titik pada jalur gastrointestinal, yang akan meningkatkan absorpsi dan menghilangkan kemungkinan terjadinya lokalisasi konsentrasi obat (Umer *et al*, 2011).

Secara garis besar, terdapat empat tahap yang terjadi pada pembuatan mikrokapsul dengan metode penguapan pelarut ini (Li *et al*, 2008; Tiwari dan Verma, 2011). Tahap pertama merupakan inkorporasi obat ke dalam larutan polimer (Li *et al*, 2008). Inkorporasi obat dan polimer dilakukan dengan *stirring* atau pengadukan untuk mencapai homogenitas yang tinggi, sehingga dapat menghasilkan mikrokapsul dengan efisiensi yang baik dan homogenitas yang tinggi (Li *et al*, 2008). Pada penelitian ini digunakan polipaduan poli(asam laktat) dan polikaprolakton sebagai komponen penyusun dinding mikrokapsul. Polipaduan kemudian dilarutkan dalam diklorometan sehingga didapatkan larutan polipaduan. Ke dalam larutan polipaduan dimasukkan ibuprofen sebagai obat yang akan diinkorporasikan dan larutan tween 80 sebagai emulsifier.

Tahap kedua merupakan dispersi larutan emulsi ke dalam fasa kontinyu (aquades yang teragitasi dengan pengadukan) yang juga merupakan tahap pembentukan droplet (Tiwari dan Verma, 2011). Tahap ini merupakan tahap yang menentukan ukuran mikrokapsul (Rosca *et al*, 2004; Tiwari dan Verma, 2011). Pada penelitian sebelumnya (Hildayati, 2011 dan Syahbani, 2010), pendispersian larutan emulsi dilakukan dengan cara penetesan. Namun dengan cara penetesan,

didapatkan mikrokapsul dengan bentuk aglomerat, akibat pembentukan droplet yang terlalu besar. Maka pada penelitian ini, dilakukan pendispersian larutan emulsi dalam fasa kontinyu dengan cara penyemprotan. Dengan cara ini, didapatkan hasil kapsul yang lebih tidak teraglomerasi.

Tahap ketiga merupakan tahap penguapan pelarut. Agitasi dari sistem dijaga konstan hingga partisi pelarut volatile menguap dari dalam fasa kontinyu (Li *et al*, 2008). Pelarut keluar dari droplet ketika konsentrasi pada fasa kontinyu di bawah batas jenuh (Rosca *et al*, 2004). Penguapan pelarut terjadi, mengubah droplet-droplet larutan emulsi menjadi partikel padat (Li *et al*, 2008). Penguapan pelarut sendiri memiliki dua tahapan, yaitu (1) difusi pelarut dari droplet emulsi ke fasa kontinyu dan (2) penguapan pelarut dari fasa kontinyu ke udara bebas (Li *et al*, 2008). Setelah fasa emulsifikasi, praktis fasa kontinyu jenuh dengan pelarut organik, dan hanya di permukaan yang memungkinkan terjadinya penguapan pelarut (Rosca *et al*, 2004). Penguapan pada permukaan akan menginisiasikan eliminasi pelarut dari droplet terdekat (Rosca *et al*, 2004). Setelah inisiasi eliminasi pelarut, proses terakselerasi dengan adanya presipitasi polimer, dan pelarut sisanya akan otomatis keluar dari droplet dan menghasilkan partikel akhir (Rosca *et al*, 2004) (Gambar 4.1). Penggunaan pelarut organik mudah menguap sangat berpengaruh pada proses mikrokapsul (Tiwari dan Verma, 2011), terutama untuk tahap ini. Diklorometan merupakan pelarut organik dengan solubilitas dalam air paling tinggi dan titik uap paling rendah (Tiwari dan Verma, 2011). Hal ini membuat diklorometan pelarut organik yang paling baik untuk metode penguapan pelarut hingga saat ini (Li *et al*, 2008), karena pelarut-pelarut organik lain dengan solubilitas dalam air yang rendah seperti benzena atau kloroform berdifusi sangat lambat dalam air (Tiwari dan Verma, 2011). Droplet yang berada dalam fasa cairan pada kurun waktu yang lama dapat mengakibatkan obat berdifusi keluar ke fasa kontinyu, berujung pada rendahnya efisiensi enkapsulasi obat dalam mikrokapsul (Tiwari dan Verma, 2011).



Gambar 4.1. Ilustrasi Penguapan Pelarut dari Droplet

Tahap terakhir adalah pengeringan mikrokapsul (Tiwari dan Verma, 2011). Mikrokapsul yang telah tersolidifikasi dalam fasa kontinyu kemudian dipisahkan dengan cara dekantasi dan penyaringan. Mikrokapsul yang didapat kemudian dikeringkan semalaman (Tiwari dan Verma, 2011).

Apabila satu jenis polimer tidak dapat menghasilkan pelepasan obat yang memuaskan, dapat dilakukan penggabungan polimer dengan polipaduan atau dengan kopolimer dari dua polimer (Li *et al*, 2008). Sifat dari polipaduan atau dari kopolimer akan meningkat dikarenakan adanya dua segmen dari rantai (Li *et al*, 2008).

Pada penelitian ini dilakukan variasi pada kecepatan pengadukan emulsi dan waktu pengadukan dispersi. Tahap emulsi adalah tahap inkorporasi obat ke dalam larutan polimer (polipaduan) (Li *et al*, 2008). Faktor kecepatan dan lama pengadukan saat emulsi berpengaruh pada kesempurnaan penyalutan obat (Kemala, 2010). Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, ketika dilakukan dispersi larutan emulsi ke dalam fasa kontinyu, terjadi penguapan pelarut dari droplet ke fasa kontinyu, dan kemudian ke udara. Kecepatan polimer terpresipitasi atau mengendap dari pelarut organik sangat dipengaruhi oleh kecepatan pelarut organik berdifusi ke fasa kontinyu (Bodmeir dan Mcginity, 1988 dalam O'Donnell dan Mcginity, 1997). Lama droplet tersebut berada dalam fasa kontinyu berpengaruh terhadap efisiensi obat dan residual pelarut yang terdapat di dalam mikrokapsul yang akan didapat (Tiwari dan Verma, 2011). Jika droplet terlalu lama berada dalam fasa kontinyu, droplet yang tersolidifikasi menjadi mikrokapsul akan berkurang efisiensi enkapsulasi obatnya akibat obat berdifusi keluar dari mikrokapsul yang terlalu lama berkontak dengan fasa kontinyu (Tiwari dan Verma, 2011). Jika droplet berada dalam fasa kontinyu dalam waktu yang

kurang, solidifikasi mikrokapsul yang terbentuk tidak sempurna dan residu pelarut masih banyak tersimpan di dalam droplet (Tiwari dan Verma, 2011; Jeffery et al., 1993; Sansdrap and Moes, 1993; Dinarvand et al., 2002 dalam Nikumhang dan Basit, 2009).

Berdasarkan penelitian yang sebelumnya telah dilakukan oleh Hildayati (2011), didapatkan komposisi polipaduan yang memiliki efisiensi tertinggi pada perbandingan 60 PLA : 40 PCL dengan konsentrasi tween 80 0.5%. Untuk melakukan optimasi efisiensi kemudian peneliti mengembangkan variasi dari parameter yang telah dijelaskan sebelumnya, yang dianggap dapat mempengaruhi efisiensi mikrokapsul dengan acuan komposisi yang telah dilakukan Hildayati (2011). Pada tahap awal, peneliti membuat tiga jenis komposisi yaitu 100% PLA (A), 60PLA : 40PCL (B), dan 100% PCL (C). Komposisi A dan C dibuat sebagai komposisi pembandingan.

Secara garis besar, terdapat karakteristik umum yang dimiliki setiap komposisi walaupun dilakukan variasi yang berbeda. Komposisi A, 100% PLA, memiliki karakter mikrokapsul rapuh, mudah hancur, dan halus. Komposisi C, 100% PCL, memiliki karakteristik mikrokapsul yang tidak halus dan *rubbery*. Komposisi polipaduan PLA-PCL memiliki karakter yang merupakan gabungan kedua polimer, dengan PLA sebagai komposisi yang lebih banyak, lebih menampilkan karakteristik PLA, namun mikrokapsul yang didapat juga tidak sehalus 100% PLA.

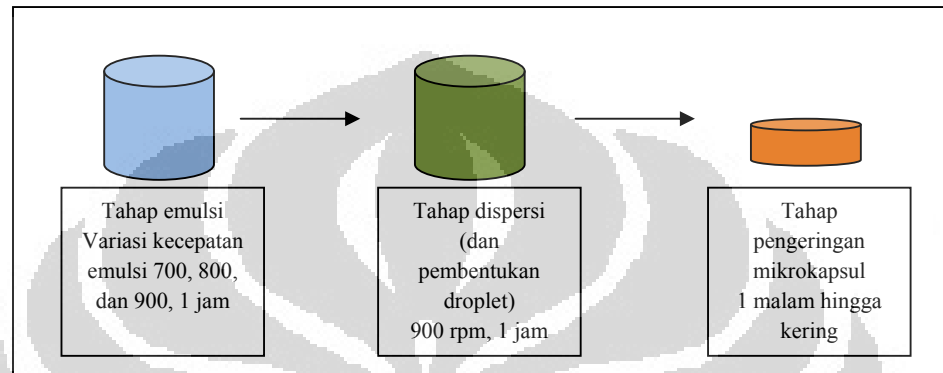


Gambar 4.2 Tampilan fisik mikrokapsul (kiri ke kanan) 100% PLA, Polipaduan PLA-PCL, dan 100% PCL

4.2 Efisiensi Mikro kapsul Ibuprofen

4.2.1 Variasi Kecepatan Pengadukan Emulsi

Variasi yang dilakukan pertama adalah variasi kecepatan pengadukan emulsi. Pada tahap ini, dilakukan variasi pada kecepatan pengadukan emulsi, kemudian tahap dispersi dilakukan pada kecepatan 900 rpm selama 1 jam.

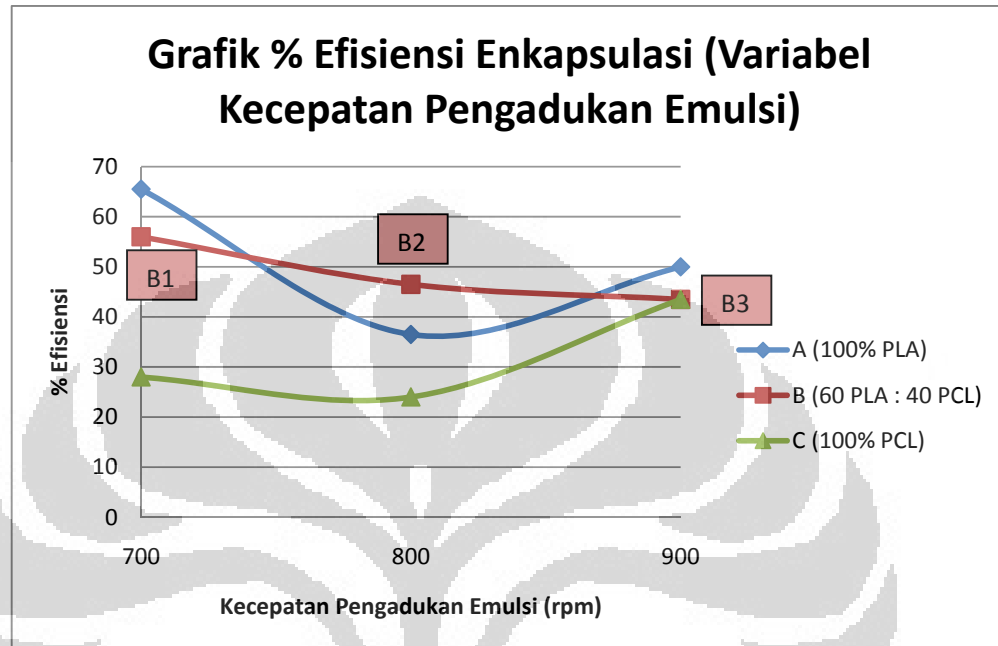


Gambar 4.3 Skema Pembuatan Mikro kapsul Variasi Kecepatan Pengadukan Emulsi

Hasil yang didapat menunjukkan efisiensi tertinggi untuk mikro kapsul polipaduan ada pada sampel B (60PLA : 40PCL tween 80 0,5%), dengan kecepatan pengadukan emulsi 700 rpm (B1). Kecepatan pengadukan 800 rpm (B2) dan 900 rpm (B3) menunjukkan hasil efisiensi yang lebih rendah, seperti yang dapat dilihat pada Gambar 4.4.

Komposisi polipaduan (komposisi B 60PLA : 40PCL tween 80 0,5%) menunjukkan hasil yang sinkron dengan komposisi pembanding. Dapat dilihat bahwa secara keseluruhan, efisiensi PLA 100% lebih tinggi dari pada efisiensi PCL 100%, yang menjadikan efisiensi polipaduan keduanya berada pada range diantara efisiensi keduanya. Kecepatan pengadukan 800 rpm (B2) dan 900 rpm (B3) dapat dilihat tidak dapat memberi pengaruh positif terhadap kenaikan efisiensi mikro kapsul. Hal ini memberikan kesimpulan bahwa perubahan kecepatan dari 700, 800, dan 900 rpm, tumbukan antar molekul yang dihasilkan tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap masuknya pelarut ke dalam polimer dan inkorporasi obat ke dalam polimer. Kecepatan pada 700 rpm sudah dapat menghasilkan gaya kinetik dan

tumbukan antar molekul yang cukup baik untuk inkorporasi obat ke dalam polimer.

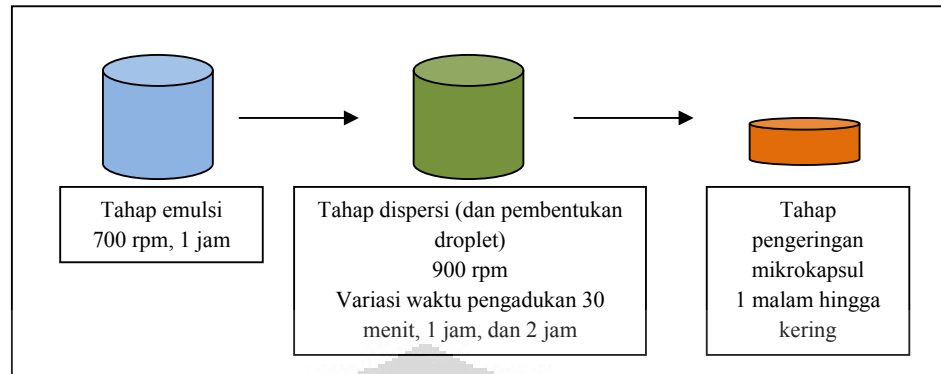


Gambar 4.4 Grafik Persen Efisiensi Enkapsulasi (Variabel Kecepatan Pengadukan Emulsi)

Penyalutan obat paling baik didapat pada kecepatan pengadukan 700 rpm (untuk mikrokapsul polipaduan 60PLA : 40PCL tween 80 0,5% (B1) dan mikrokapsul 100% PLA tween 80 0,5% (A1)). Untuk komposisi C, didapatkan pengadukan dengan kecepatan 900 rpm menghasilkan efisiensi enkapsulasi PCL yang paling tinggi (43.5%). Kristalinitas tinggi pada PCL membuat pelarut sulit untuk masuk berdifusi ke dalam polimer dan melarutkannya. Kecepatan tinggi membantu proses pelarutan PCL dengan menambah tumbukan antar molekul, sehingga penyalutan obat cenderung semakin baik.

4.2.2 Variasi Waktu Pengadukan Dispersi

Pada variasi selanjutnya dilakukan variasi waktu pengadukan dispersi yaitu 30 menit, 1 jam, dan 2 jam.

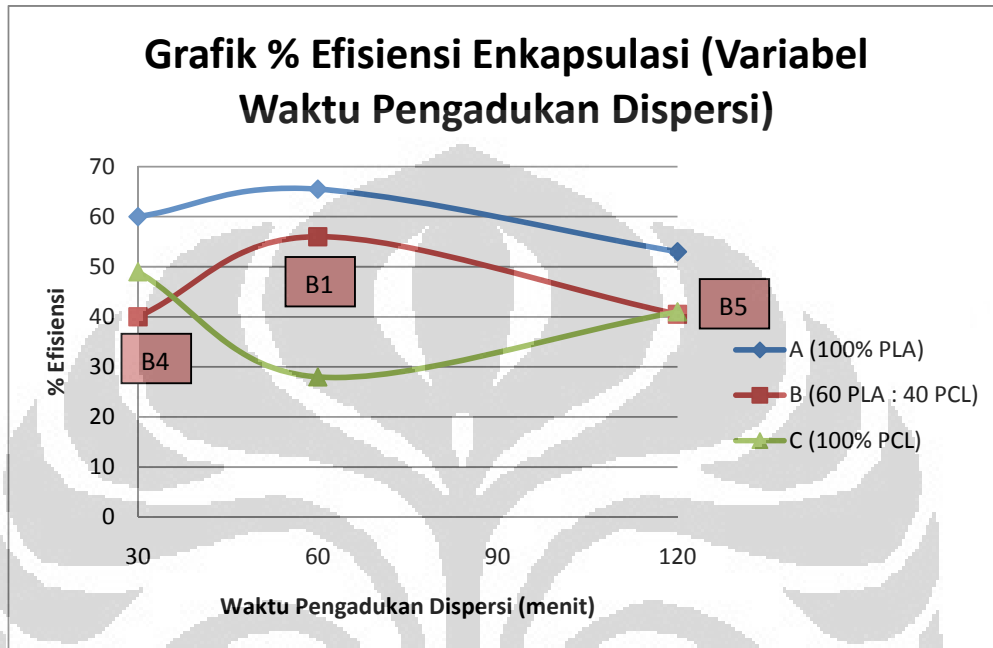


Gambar 4.5 Skema Pembuatan Mikrokapsul Variasi Waktu Pengadukan Dispersi

Hasil efisiensi mikrokapsul terbaik dicapai dengan perlakuan sampel 60PLA : 40 PCL tween 80 0,5% dengan waktu pengadukan dispersi 1 jam. Waktu pengadukan 30 menit dan 2 jam tidak menghasilkan pengaruh positif terhadap kenaikan efisiensi mikrokapsul polipaduan. Efisiensi yang didapat tidak jauh berbeda, cenderung lebih rendah (Gambar 4.6)

Pada tahap dispersi ini terjadi penguapan pelarut dari droplet ke fasa kontinyu dan dari fasa kontinyu ke udara (Li *et al*,2008). Lama droplet berada dalam fasa kontinyu berpengaruh terhadap efisiensi obat dan residual pelarut yang terdapat di dalam mikrokapsul yang akan didapat (Tiwarni dan Verma, 2011). Jika droplet terlalu lama berada dalam fasa kontinyu, droplet yang tersolidifikasi menjadi mikrokapsul akan berkurang efisiensi enkapsulasi obatnya akibat obat berdifusi keluar dari mikrokapsul yang terlalu lama berkontak dengan fasa kontinyu (Tiwari dan Verma, 2011). Hal ini dianalisis terjadi dengan mikrokapsul dengan waktu pengadukan dispersi 2 jam. Droplet berada terlalu lama dalam fasa kontinyu yang menyebabkan obat keluar dari droplet dan menyebabkan efisiensi enkapsulasi berkurang. Jika droplet berada dalam fasa kontinyu dalam waktu yang kurang, solidifikasi mikrokapsul yang terbentuk tidak sempurna dan residu pelarut masih banyak tersimpan di dalam droplet (Tiwari dan Verma, 2011). Hal ini dianalisis terjadi pada waktu pengadukan dispersi 30 menit, dimana mikrokapsul belum tersolidifikasi sempurna sehingga obat yang sudah terenkapsulasi menjadi keluar dan

berkurang efisiensi enkapsulasinya. Dapat ditarik kesimpulan bahwa waktu 1 jam merupakan waktu yang paling baik diantara variabel waktu lainnya (30 menit dan 2 jam).



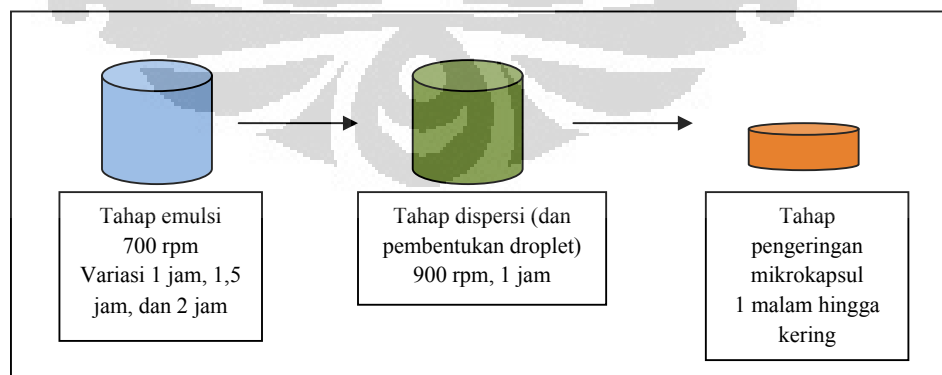
Gambar 4.6 Grafik Persen Efisiensi Enkapsulasi (Variabel Waktu Pengadukan Dispersi)

Beberapa penelitian telah meneliti faktor-faktor yang mempengaruhi besarnya efisiensi obat yang tersalut dalam mikrokapsul. Pilihan pelarut organik yang digunakan merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi efisiensi obat (Tiwari dan Verma, 2011). Namun seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, penelitian ini telah menggunakan pelarut organik yang dianggap paling baik untuk metode penguapan pelarut, yaitu diklorometan. Dengan solubilitas dalam air paling tinggi dalam air dan titik uap yang rendah, diklorometan menjadi pilihan utama dalam metode penguapan pelarut (Tiwari dan Verma, 2011). Pemilihan emulsifier juga merupakan faktor yang penting dalam mendapatkan efisiensi mikrokapsul yang tinggi (Li *et al*, 2008). Emulsifier bekerja dengan menurunkan tegangan permukaan antar dua fasa, menyelimuti permukaan tetesan dengan bagian hidrofobik di dalam dan bagian hidrofilik di fasa kontinyu. Emulsifier yang

memiliki panjang rantai karbon dan berat molekul yang tinggi dapat membentuk rintangan sterik yang besar dan memisahkan droplet dan fasa kontinyu dengan lebih sempurna (Hildayati, 2011). Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Kemala (2010) menggunakan poli vinil alkohol (PVA) sebagai emulsifier. Hasil enkapsulasi yang didapat tinggi, mencapai 86.59% (Kemala, 2010). Namun PVA yang biasa digunakan sebagai adhesif pada kemasan-kemasan tidak lazim dikonsumsi ke dalam tubuh manusia. Pada penelitian ini digunakan tween 80 sebagai emulsifier, yang memiliki panjang rantai yang tidak sepanjang PVA, namun sudah digunakan sejak lama dalam industri obat dan makanan. Tween 80 yang merupakan surfaktan non ionik dapat membentuk misel yang relatif stabil dan secara garis besar stabilitasnya cenderung stabil ketika melakukan kontak dengan polimer (Simovic *et al*, 1999).

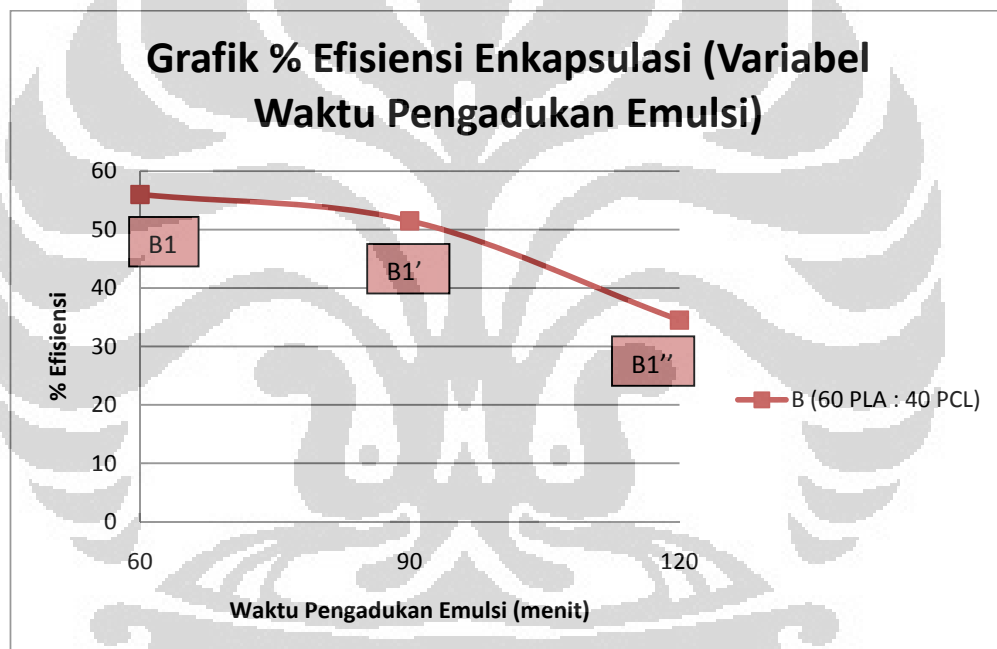
4.3 Variasi Tambahan untuk Optimasi Efisiensi Mikrokapsul

Variasi tambahan dilakukan untuk menghasilkan hasil optimal terhadap efisiensi mikrokapsul ibuprofen. Pertama-tama dilakukan variasi waktu pengadukan emulsi. Waktu pengadukan emulsi sangat berpengaruh terhadap kesempurnaan penyalutan obat, semakin lama waktu pengadukan maka emulsi yang sempurna akan terbentuk antara larutan polimer, obat, agen pengemulsi, dan air sehingga obat yang tersalut semakin banyak (Kemala, 2010).



Gambar 4.7 Skema Pembuatan Mikrokapsul Variasi Waktu Pengadukan Emulsi

Hasil yang didapat menunjukkan perubahan yang tidak signifikan. Variasi dilakukan dengan waktu 1,5 jam dan 2 jam. Pada waktu pengadukan dispersi 1,5 jam, didapatkan hasil yang tidak jauh berbeda dengan hasil 1 jam pengadukan. Hal ini menunjukkan bahwa waktu pengadukan yang dilakukan sudah optimum, karena ketika dilakukan pengadukan selama 2 jam, didapatkan persen efisiensi yang lebih kecil (32.5%) (Gambar 4.8). Diklorometan merupakan pelarut organik yang sangat mudah menguap. Penutupan bejana tempat perlakuan tahap emulsi dilakukan dengan aluminium foil, namun dengan lamanya waktu pengadukan, kemungkinan terjadi penguapan diklorometan yang terlalu banyak, sehingga pada waktu dispersi, obat tidak tersalut dan efisiensi enkapsulasi menjadi kecil.

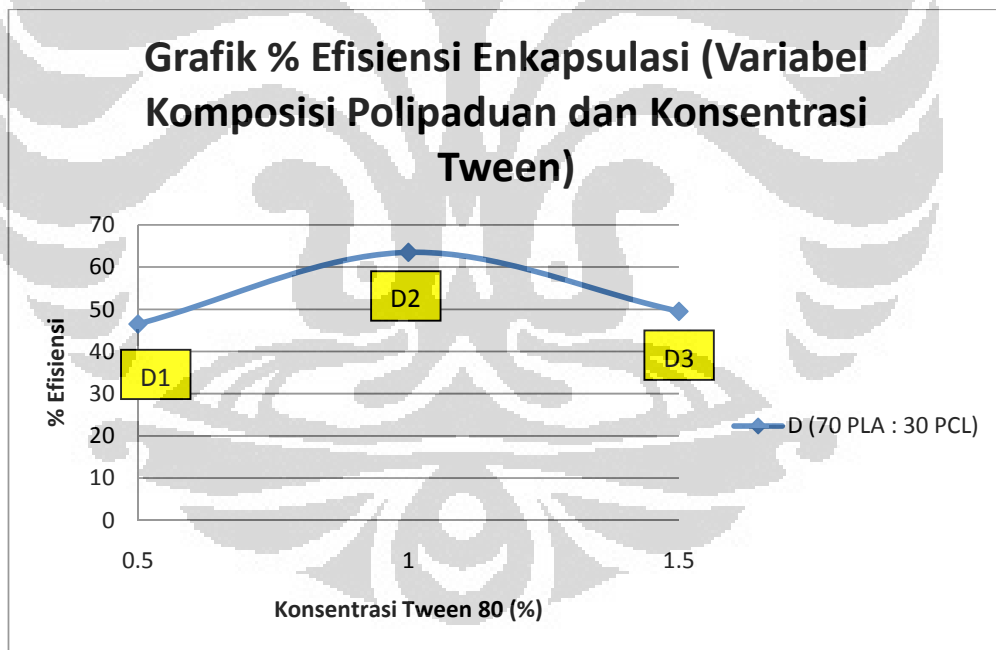


Gambar 4.8 Grafik Persen Efisiensi Enkapsulasi (Variabel Waktu Pengadukan Emulsi)

Variasi selanjutnya yang dilakukan adalah variasi komposisi polipaduan. Optimasi yang dilakukan sebelumnya adalah optimasi dengan komposisi 60PLA : 40PCL. Komposisi polipaduan mempengaruhi efisiensi enkapsulasi mikrokapsul (Li *et al*, 2008; Jones dan Pearce, 1994). Zhu *et al* pada tahun 2005 menyatakan bahwa efisiensi penyalutan obat menurun dengan meningkatnya segmen kaprolakton pada polimer. Melihat efisiensi enkapsulasi 100% PLA (komposisi

A) yang secara keseluruhan lebih tinggi dibandingkan 100% PCL (komposisi C), maka divariasikanlah komposisi polipaduan menjadi 70:30 PLA:PCL untuk mendapatkan efisiensi enkapsulasi yang lebih tinggi.

Pertama dilakukan dengan komposisi 70PLA : 30PCL dengan konsentrasi tween 80 0,5%, konsentrasi emulsifier awal yang merupakan konsentrasi optimum berdasarkan penelitian Hildayati (2011). Hasil efisiensi enkapsulasi yang didapat tidak sebesar komposisi terbaik B1 (60PLA :40PCL tween 80 0,5%), hanya berkisar di 46.5% (D1 pada Gambar 4.9). Hal ini dapat terjadi dikarenakan beberapa hal, salah satunya adalah konsentrasi emulsifier yang tidak cukup kuat untuk menjaga droplet terpisah dari fasa kontinyu. Fungsi dari emulsifier adalah untuk menurunkan tegangan antar muka antara droplet yang terdispersi dan fasa kontinyu, dan juga untuk menjaga droplet dari tumbukan dan penggabungan (*coalescence*) (Arshady, 1990 dalam Woodruff dan Hutmacher, 2010).



Gambar 4.9 Grafik Persen Efisiensi Enkapsulasi (Variabel Komposisi Polipaduan dan Konsentrasi Tween)

Ketika konsentrasi emulsifier tidak cukup kuat dalam pembuatan mikrokapsul dengan metode penguapan pelarut, emulsifier tidak dapat membuat lapisan yang baik di sekeliling permukaan mikrodroplet (Nikumhang dan Basit, 2009). Ketika

lapisan di sekeliling mikrodroplet tidak sempurna, besar kemungkinan terjadi *coalescences* atau penggabungan material antar droplet sehingga terjadi koagulasi, atau juga dapat berakibat keluarnya obat dari mikrodroplet ke fasa kontinyu, sehingga hasil efisiensi yang didapat menjadi kecil (Jeffrey *et al*, 1993; Sandrap dan Moes, 1993 dalam Nikumhang dan Basit, 2009).

Konsentrasi emulsifier merupakan salah satu faktor penting yang mempengaruhi karakteristik dari mikrokapsul (Benita *et al*, 1984; Mcginity, 1987 dalam Jones dan Pearce, 1994). Emulsifier akan membuat lapisan baru di sekeliling permukaan mikrodroplet organik (Jones dan Pearce, 1994). Ketika konsentrasi emulsifier yang digunakan semakin tinggi, akan terbentuk lapisan difusi yang lebih sempurna dan/atau lebih tebal di sekeliling mikrodroplet (Jones dan Pearce, 1994). Hal ini dapat mempengaruhi laju difusi pelarut organik ketika penguapan pelarut terjadi, berujung pada pengaruh terhadap efisiensi enkapsulasi obat (Jones dan Pearce, 1994).

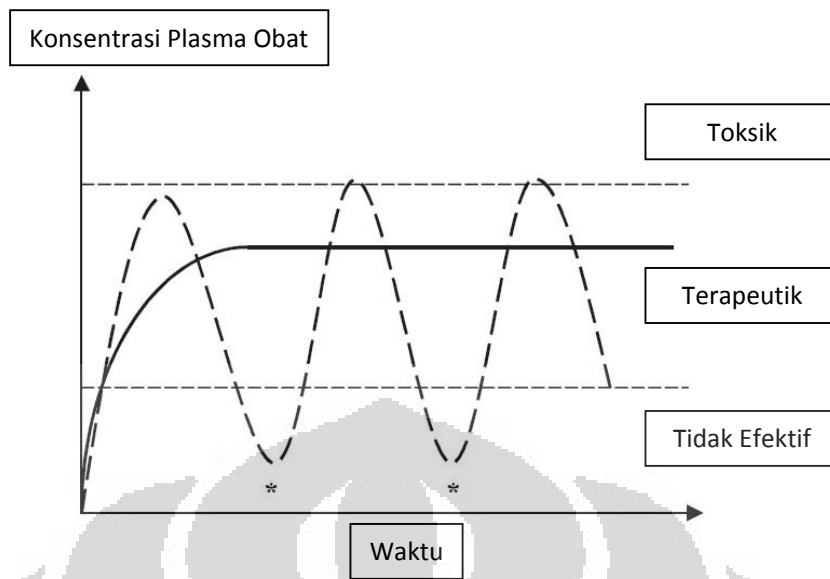
Dengan dasar pemikiran di atas, dilakukan variasi konsentrasi tween 80 sebesar 1% dan 1,5%. Pada sampel D2, sampel komposisi 70PLA : 30PCL dengan konsentrasi tween 80 1%, didapatkan kenaikan positif (Gambar 4.9) efisiensi enkapsulasi mikrokapsul sebesar 63.5%. Hal ini menjelaskan bahwa konsentrasi tween 80 1% sesuai untuk komposisi 70PLA : 30PCL. Konsentrasi ini mampu membentuk lapisan yang lebih sempurna dan/atau lebih tebal di sekeliling mikrodroplet. Konsentrasi ini juga dianggap dapat menahan laju difusi pelarut organik dengan waktu yang relatif cukup baik. Pada sampel D3 (komposisi 70:30 PLA:PCL dengan konsentrasi tween 80 1,5%) didapatkan hasil efisiensi enkapsulasi yang lebih rendah dibandingkan D2 (komposisi 70:30 PLA:PCL dengan konsentrasi tween 80 1%). Berkurangnya efisiensi ketika dilakukan peningkatan konsentrasi emulsifier juga terjadi pada penelitian yang dilakukan Nikumhang dan Basit pada tahun 2009. Penelitian yang salah satu tujuannya adalah melihat pengaruh konsentrasi emulsifier terhadap pembuatan mikrokapsul dengan metode penguapan pelarut itu juga menunjukkan hasil yang mirip dengan penelitian ini ketika konsentrasi emulsifier ditingkatkan. Pertama-tama dilakukan peningkatan konsentrasi emulsifier dari 0,25% ke 0,5% dan terakhir ke 1%, terjadi peningkatan efisiensi enkapsulasi mikrokapsul. Namun ketika ditingkatkan

menjadi 2% dan 3%, efisiensi enkapsulasi menurun drastis (Nikumhang dan Basit, 2009). Pada konsentrasi tersebut, lapisan yang terbentuk terlalu tebal sehingga menyebabkan laju pelarut organik melambat menguap, dan menyebabkan obat keluar ke fasa kontinyu dengan jumlah yang lebih banyak (Jones dan Pearce, 1994). Konsentrasi emulsifier 1% dianggap sebagai konsentrasi optimum melihat hasil mikrokapsul yang diberikan memiliki ukuran yang kecil dan efisiensi enkapsulasi obat yang tinggi (Nikumhang dan Basit, 2009).

4.4 Uji Disolusi Mikrokapsul Ibuprofen

Guidance for Industry pada tahun 1997 menyatakan bahwa uji disolusi merupakan persyaratan untuk obat oral padat dan digunakan untuk pengembangan pelepasan dan stabilitas produk obat (Particle Science, 2010). Disolusi adalah proses ekstraksi bahan farmasetika aktif (API – *Active Pharmaceutical Ingredients*) dari matriks padat penyalut ke cairan yang berada dalam saluran usus halus (*gastrointestinal tract*) (Particle Science, 2010). Lebih lanjut dikatakan bahwa uji disolusi *in vitro* berguna dalam memprediksi performa produk dalam tubuh (*in vivo*).

Sistem penghantaran obat yang ideal adalah sistem yang menyediakan obat hanya pada waktu dan tempat yang diperlukan, dan dengan dosis minimum yang dibutuhkan untuk mencapai efek terapeutik (Miller-Chou *et al*, 2002). Seperti yang dapat dilihat pada Gambar 4.10, terlihat perbedaan yang jelas antara grafik konsumsi obat berulang dan grafik pelepasan obat terkontrol (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002). Konsumsi obat berulang dapat menghasilkan situasi dimana di dalam tubuh ada waktu dimana konsentrasi obat terlalu rendah untuk menghasilkan efek terapeutik, cenderung tidak efektif, dan di waktu lain konsentrasi obat terlalu tinggi, dapat mencapai dosis toksik sehingga dapat menyebabkan efek berbalik (Nair *et al*, 2005). Maka grafik pelepasan obat terkontrol menjadi tujuan untuk mendapatkan sistem penghantar obat yang efisien (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002).



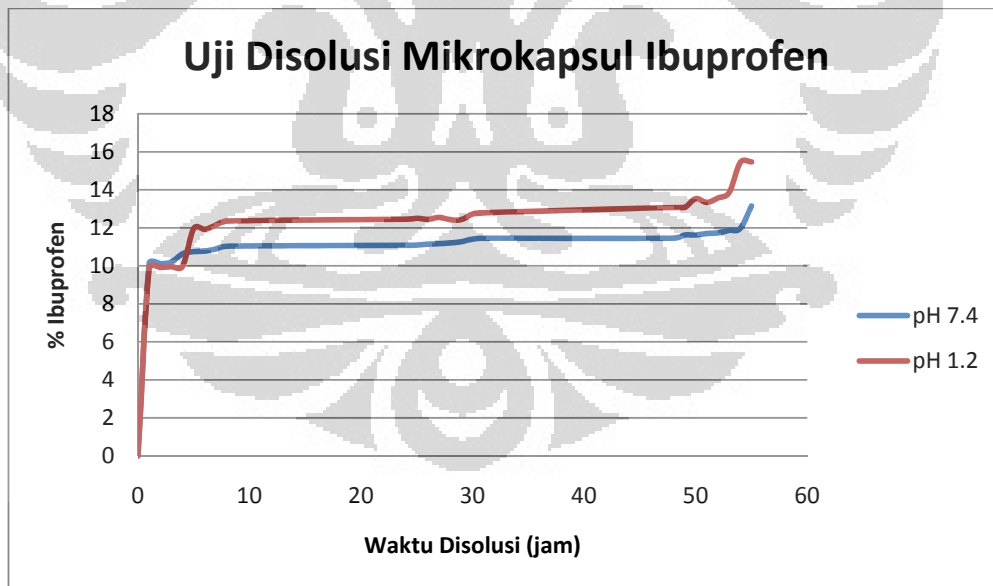
Gambar 4.10 Grafik Konsentrasi Obat dalam Plasma Darah : (- -) Konsumsi obat berulang kali dan (—) Konsumsi obat ideal (U. Edlund, A dan C. Albertson, 2002)

Pada uji disolusi, terjadi dua tahap utama, yaitu difusi pelarut dan *chain disentanglement* (Miller-Chou *et al*, 2002). Ketika polimer yang tidak terikat silang, amorf, atau *glassy* melakukan kontak dengan pelarut yang secara termodinamik kompatibel dengan polimer, pelarut akan berdifusi ke dalam polimer (Miller-Chou *et al*, 2002). Sebuah lapisan seperti gel akan terbentuk, mengacu pada sifat polimer yang terplastisasi oleh pelarut (Miller-Chou *et al*, 2002). Setelah waktu induksi berlalu, terjadi *chain disentanglement* dan polimer akan larut (Miller-Chou *et al*, 2002). Dengan sistem pengantaran obat mekanisme pengeluaran disolusi, ketika sistem melakukan kontak dengan pelarut yang kompatibel, akan terjadi pembekakan (*swelling*) (lapisan gel terbentuk) yang akan meningkatkan mobilitas obat yang tersalut di dalam mikrokapsul, dan obat tersebut akan keluar dari polimer ke cairan di sekelilingnya (Miller-Chou *et al*, 2002). Uebberreiter sebagai salah satu peneliti yang berperan besar dalam penelitian disolusi polimer (Miller-Chou *et al*, 2002) merangkum struktur yang terjadi pada saat disolusi dari polimer murni hingga polimer tersebut larut dan membentuk pelarut murni.



Gambar 4.11 Rangkaian Stuktur Polimer pada Uji Disolusi

Uji disolusi pada penelitian ini dilakukan selama 55 jam dengan mikrokapsul D2, yaitu mikrokapsul dengan efisiensi terbaik (komposisi 70PLA : 30PCL tween 80 1%), sebagai mikrokapsul yang diuji disolusinya. Uji disolusi yang pertama dilakukan pada larutan pH buffer 7,4 sebagai representasi cairan usus (*gastrointestinal liquid*). Pelepasan yang terjadi terkontrol, dengan pelepasan kecepatan tinggi (*burst release*) terjadi pada dua jam pertama. Grafik menunjukkan pelepasan tertinggi menunjukkan angka 13,15%. Hasil ini menunjukkan bahwa terjadi pelepasan terkontrol obat dari mikrokapsul hingga 13,15% selama 55 jam.



Gambar 4.12 Grafik Uji Disolusi Mikrokapsul Ibuprofen

Uji disolusi yang kedua dilakukan pada larutan pH 1,2 sebagai representasi cairan asam lambung. Diharapkan pada pH asam lambung, mikrokapsul dapat

melindungi obat dan menahan laju pelepasan obat (Nikumhang dan Basit, 2009). Hasil yang didapat menunjukkan hasil pelepasan terkontrol obat pada pH 1,2 sebesar 15,47%, lebih besar dari pelepasan terkontrol obat pada pH buffer 7,4. Dengan ciri-ciri ini, dapat dianalisis bahwa mekanisme pelepasan obat dengan mikrokapsul pada penelitian ini adalah didominasi mekanisme degradasi, yang akan dijelaskan pada subbab selanjutnya. Tanpa membandingkan dengan pelepasan terkontrol pada pH cairan usus, hasil pelepasan sebesar 15,47% pada pH cairan asam lambung tetap merupakan hasil yang relatif baik. Hasil ini menunjukkan bahwa mikrokapsul tetap dapat menahan laju obat sehingga mengurangi resiko radang lambung akibat ibuprofen yang bersifat asam yang dapat memicu terjadinya maag. Hasil grafik uji disolusi memberikan grafik model pelepasan terkontrol, hasil yang diharapkan dalam penelitian ini.

Berdasarkan jurnal yang ditulis Zhu *et al* pada tahun 2004, mikrokapsul yang dibuatnya dengan menggunakan kopolimer poli(asam laktat) dan polikaprolakton P(LA-b-CL), didapatkan persen ibuprofen yang dilepaskan selama 55 jam adalah sebesar 60% pada larutan pH buffer 7,4. Hasil ini memperlihatkan mikrokapsul yang dibuat pada penelitian ini memiliki kemampuan menahan pelepasan obat yang lebih tinggi daripada mikrokapsul yang dibuat Zhu *et al*, 2004. Pada jurnal lainnya, Jeong *et al* pada tahun 2003 menuliskan pelepasan papaverin dari mikrokapsul PCL dengan berat molekul 40.000 didapatkan sebesar 52% selama 55 jam pada pH buffer 7,4. El Baseir dan Kellaway pada tahun 1998 menuliskan bahwa mikrokapsul PLA dengan core obat nedocromil sodium dan BDP memiliki profil pelepasan diantara range 56 – 78% (dengan ukuran mikrokapsul yang berbeda-beda) pada larutan pH buffer 7,4. Jika dilakukan perbandingan antar mikrokapsul PLA dan mikrokapsul PCL dengan penelitian-penelitian yang telah dilakukan, profil pelepasan yang dicapai pada penelitian ini dapat dikatakan relatif kecil, yang berarti polipaduan PLA dan PCL sebagai bahan utama mikrokapsul dapat menahan laju pelepasan obat lebih lama. Berat molekul PCL yang digunakan pada percobaan ini adalah 45.000, tidak jauh berbeda dengan yang digunakan oleh Jeong *et al* pada tahun 2003, namun dapat dilihat perbedaan yang signifikan dalam profil pelepasan material inti ke lingkungan larutan pH buffer 7,4.

4.5 Uji Degradasi Mikrokapsul Ibuprofen

Degradasi polimer didefinisikan sebagai reaksi kimia yang menghasilkan pemutusan ikatan rantai utama polimer yang menghasilkan rantai pendek oligomer, monomer, dan/atau produk degradasi dengan berat molekul kecil lainnya (U. Edlund dan C. Albertsson, 2002). Polimer dikatakan terbiodegradasi apabila degradasi terjadi akibat proses biokatalisis maupun proses kimia dan radikal lainnya (biokatalisis misalkan enzim, kimiawi misalkan hidrolisis) (U. Edlund dan C. Albertsson, 2002). Lebih lanjut dikatakan bahwa polimer *biodegradable* yang digunakan dalam sistem penghantaran obat biasanya terdegradasi dengan cara hidrolisis.

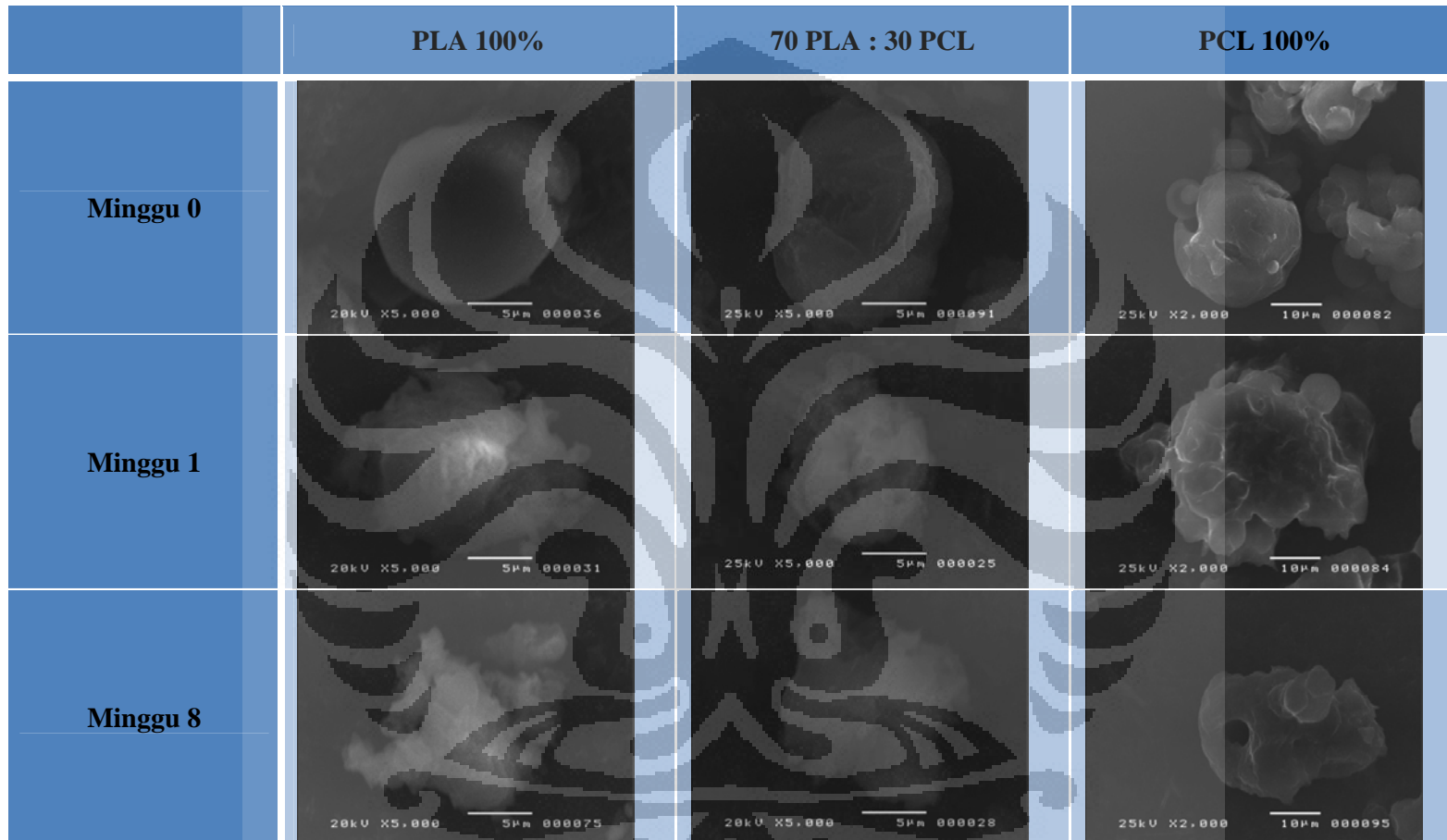
Degradasi dengan cara hidrolisis terjadi diakibatkan reaksi antara air dengan ikatan labil, biasanya ikatan ester, pada rantai polimer (U. Edlund dan C. Albertsson, 2002). Polimer hidrofilik akan melakukan lebih banyak kontak dengan air dan terdegradasi lebih cepat daripada polimer hidrofobik (U. Edlund dan C. Albertsson, 2002). Erosi didefinisikan sebagai disintegrasi fisik matriks polimer sebagai hasil dari degradasi (U. Edlund dan C. Albertsson, 2002). Terdapat dua mekanisme erosi yang telah diklasifikasikan, erosi permukaan (*surface erosion*) dan erosi bulk (*bulk erosion*). Erosi permukaan merupakan erosi yang terjadi ketika laju hidrolisis pemutusan rantai utama polimer yang kemudian akan menghasilkan oligomer dan monomer yang tererosi ke lingkungan sekitar, lebih cepat dari laju intrusi air ke dalam polimer (Woodruff dan Hutmacher, 2010). Erosi ini terjadi di permukaan mikrokapsul. Mekanisme ini sulit dicapai dan jarang terjadi karena tidak banyak polimer yang cukup hidrofobik untuk menahan laju air masuk menghidrolisis interior mikrokapsul (U. Edlund dan C. Albertsson, 2002). Mekanisme erosi bulk merupakan mekanisme erosi yang sering terjadi. Erosi bulk terjadi ketika air masuk, terpenetrasi ke dalam interior polimer, yang menyebabkan hidrolisis terjadi pada seluruh bagian matriks polimer.

Berdasarkan penelitian degradasi PLA yang dilakukan Tsuji dan Nakahara (Henton *et al*, 2005) didapatkan hasil degradasi pada pH basa (pH 12) lebih cepat daripada pH netral (pH 7,4), namun hasil degradasi pada pH asam (pH 2) tidak berbeda jauh dengan pH netral. Telah diteliti bahwa hidrolisis pada pH basa dan

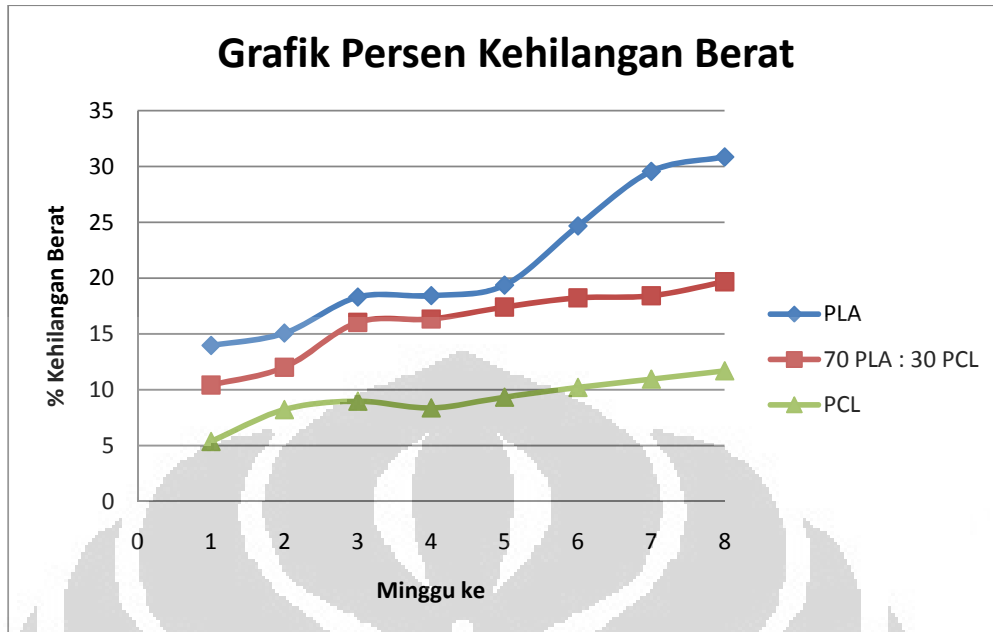
netral terjadi dengan pemutusan rantai secara acak (*random chain scission*), namun pada pH asam pemutusan rantai yang terjadi merupakan kombinasi pemutusan rantai secara acak dan pemutusan ujung rantai (*end chain scission*) (Henton *et al*, 2005). Lebih lanjut dikatakan bahwa bagian kristalin dari PLA (PLA semikristalin) diteliti terdegradasi jauh lebih lama dari bagian amorf (Henton *et al*, 2005). Melihat dari data yang ada, pelepasan obat yang hampir sama pH asam dan pH netral (Gambar 4.12) dapat menjadi analisis bahwa mekanisme pelepasan yang terjadi pada polipaduan PLA-PCL yang digunakan dalam penelitian ini didominasi mekanisme degradasi. Pada gambar uji disolusi pH 1,2 dan pH 7,4 (Gambar 4.12) terlihat jumlah lepasnya obat yang terjadi hampir sama, mengindikasikan bahwa laju degradasi yang terjadi hampir sama pada kedua larutan pH. Degradasi pada pH asam cenderung dapat lebih cepat, dikarenakan kombinasi mekanisme pemutusan rantai yang telah dijelaskan sebelumnya.

Pada penelitian ini dilakukan uji degradasi mikrokapsul selama 8 minggu pada larutan pH buffer 7,4. Mikrokapsul yang diuji adalah mikrokapsul terbaik yang menunjukkan efisiensi tertinggi, yaitu A1 (100% PLA tween 80 0.5%), D2 (polipaduan 70 PLA : 30 PCL tween 80 1%) , dan C4 (100% PCL tween 0.5%). Hasil ditunjukkan pada Gambar 4.13.

Dari Gambar 4.13 dapat terlihat adanya perubahan pada mikrokapsul per minggunya. Pada mikrokapsul 100% PLA dapat terlihat mikrokapsul dengan mudah terdegradasi melalui hidrolisis, sehingga persen kehilangan berat yang terjadi cukup besar dan dianalisis obat akan keluar dari mikrokapsul dengan cepat. Berbeda dengan 100% PLA, mikrokapsul 100% PCL memiliki kristalinitas yang lebih tinggi dari PLA, sehingga mampu menahan sifat fisiknya lebih lama dari PLA. Kehilangan berat mikrokapsul PCL pada minggu pertama lebih kecil dibanding PLA. Ketika melihat gambar pada minggu ke 8, terlihat jelas bahwa mikrokapsul PCL memiliki ketahanan yang lebih baik terhadap lingkungan dari mikrokapsul PLA, yang terlihat terurai dan terbuka langsung pada minggu terakhir. Dari data persen kehilangan berat juga terlihat bahwa persen kehilangan berat pada PLA jauh lebih besar daripada PCL.



Gambar 4.13 Hasil SEM untuk Degradasi Mikrokapsul 8 Minggu

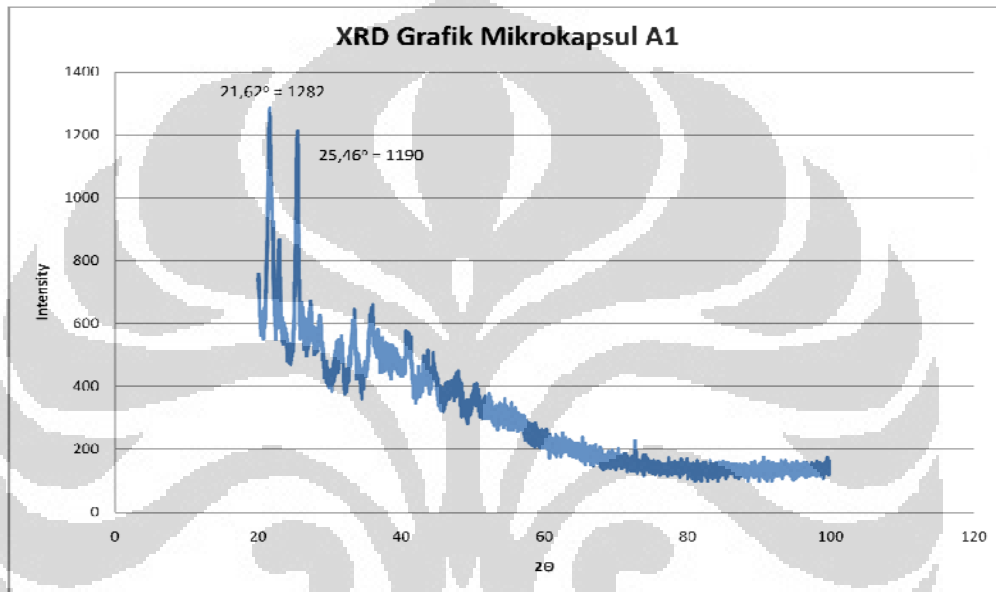


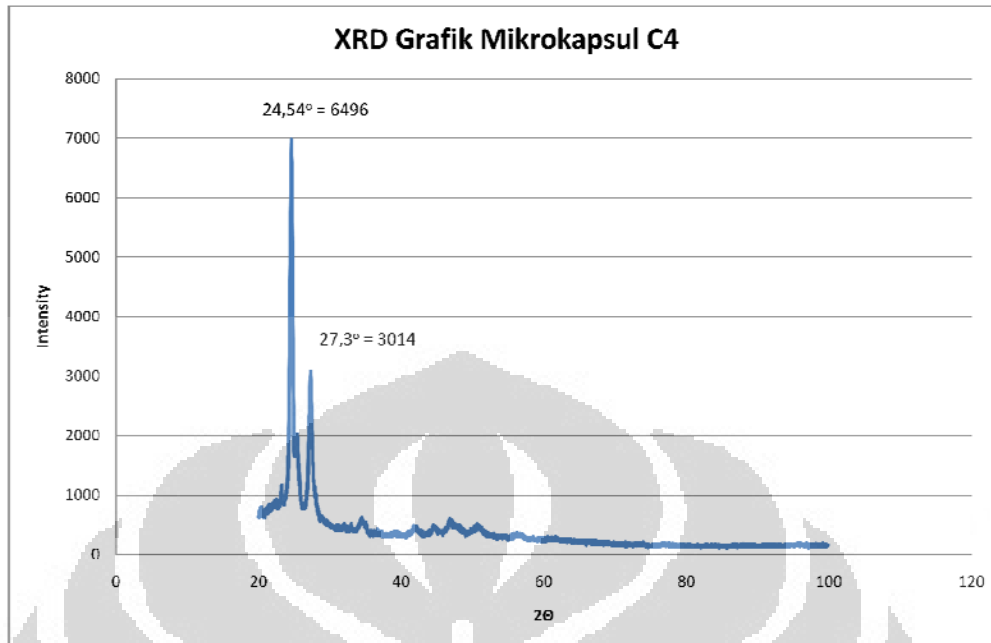
Gambar 4.14 Grafik Persen Kehilangan Berat Mikrokapsul 8 Minggu

Mikrokapsul polipaduan PLA-PCL terlihat menunjukkan degradasi yang lebih lama dari PLA namun lebih cepat dari PCL. Hal ini didukung dengan data persen kehilangan berat yang menunjukkan kehilangan berat polipaduan berada diantara mikrokapsul 100% PLA dan PCL. Pada gambar SEM juga terlihat bahwa mikrokapsul polipaduan masih dapat menahan integritas fisiknya lebih baik daripada mikrokapsul PLA.

Kristalinitas polimer sangat mempengaruhi mekanisme pelepasan obat. Seperti yang telah dijelaskan, polimer dengan kristalinitas tinggi dapat menahan obat lebih lama dalam mikrokapsul. Hal ini terjadi karena ketika kristalinitas polimer rendah, cenderung amorf, strukturnya yang tidak teratur memungkinkan air untuk masuk lebih mudah dan menghidrolisis ikatan dengan lebih cepat. Laju degradasi juga dipengaruhi berat molekul dari polimer (Woodruff dan Hutmacher, 2010). Polimer dengan berat molekul yang tinggi membutuhkan waktu yang lebih lama untuk terdegradasi. Peningkatan panjang rantai akan menambah jumlah ikatan ester yang harus diputus, menghasilkan waktu yang lebih lama untuk terdegradasi (Woodruff dan Hutmacher, 2010). Pada penelitian ini, PLA yang digunakan dibuat dengan metode polimerisasi kondensasi langsung, metode yang sama yang dilakukan oleh Hyon pada tahun 2000. Metode polimerisasi

kondensasi langsung menghasilkan PLA dengan berat molekul dan kristalinitas rendah (Hyon, 2000). Berat molekul dan kristalinitas yang rendah dapat menyebabkan pelepasan obat terjadi dengan mekanisme pelepasan obat yang terlalu tinggi. Kristalinitas rendah dapat dilihat pada hasil grafik XRD yang menunjukkan kristalinitas dari PLA, PCL, dan polipaduan PLA-PCL (Gambar 4.15).



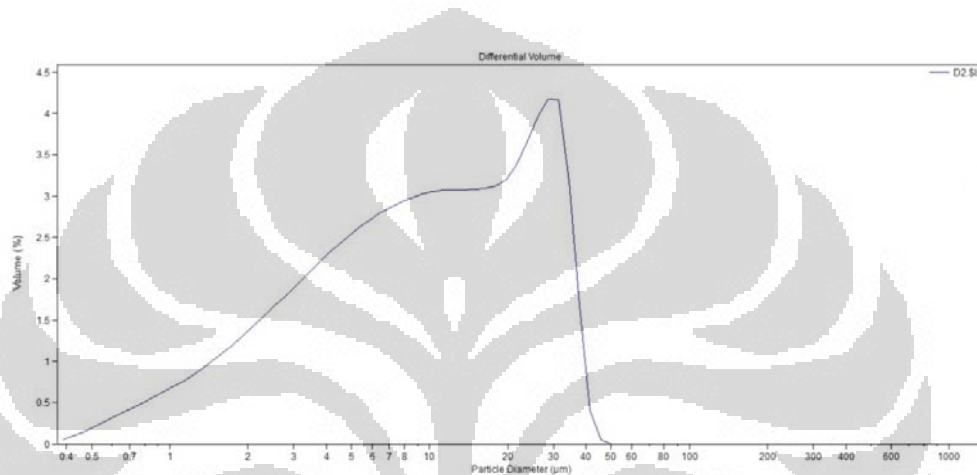


Gambar 4.15 Grafik XRD Mikrokapsul A1 (100% PLA), Mikrokapsul D2 (70PLA : 30PCL), dan Mikrokapsul C4 (100% PCL)

Pada Gambar 4.15 dapat dilihat perbandingan kristalinitas tiap mikrokapsul. Pada mikrokapsul A1 (100% PLA) terlihat grafik menunjukkan intensitas paling tinggi pada 1282. Berdasarkan literatur Carrasco *et al* pada tahun 2009, karakteristik grafik XRD PLA berada pada $2\Theta = 16,6^\circ$. Walaupun berbeda dengan XRD PLA pada penelitian ini ($2\Theta = 21,56^\circ$) namun karakteristik puncak hampir mirip dengan Carrasco *et al*, 2009, hanya terjadi pergeseran. Jika dibandingkan dengan grafik mikrokapsul PCL, kristalinitas PLA berbeda signifikan dengan PCL yang memiliki intensitas hingga 6496 ($2\Theta = 24,54^\circ$). Karakteristik XRD PCL pada penelitian ini mirip dengan Liu *et al* pada tahun 2011. Mikrokapsul polipaduan PLA-PCL (70PLA : 30PCL) berada diantara kedua polimer komposisinya, dikarenakan komposisinya yang merupakan gabungan PLA dan PCL.

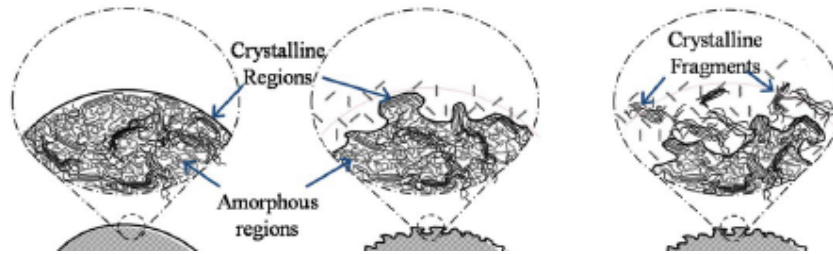
Manjkow *et al* dalam Miller-Chou *et al*, 2002 juga mengatakan bahwa degradasi dan disolusi tidak hanya dipengaruhi oleh berat molekul polimer, namun juga polidispersitasnya. Mereka menemukan bahwa sampel yang polidispersitasnya tinggi larut dua kali lebih cepat dari sampel yang polidispersitasnya rendah dengan berat molekul yang sama (Miller-Chou *et al*,

2002). Ketika dilakukan pengukuran dengan *particle size analyzer* (PSA) didapatkan hasil polidispersitas yang tinggi. Grafik menunjukkan kecenderungan mikrokapsul memiliki polidispersitas yang tinggi (Gambar 4.16). Hasil ini menguatkan dugaan cepatnya medium pelarut terpenetrasi ke lapisan polipaduan (lebih cepat dibandingkan dengan polimer dengan polidispersitas rendah) dan melepaskan obat dengan mekanisme degradasi.



Gambar 4.16 Grafik PSA untuk Mikro kapsul D2 (Komposisi 70PLA : 30PCL tween 80 1%)

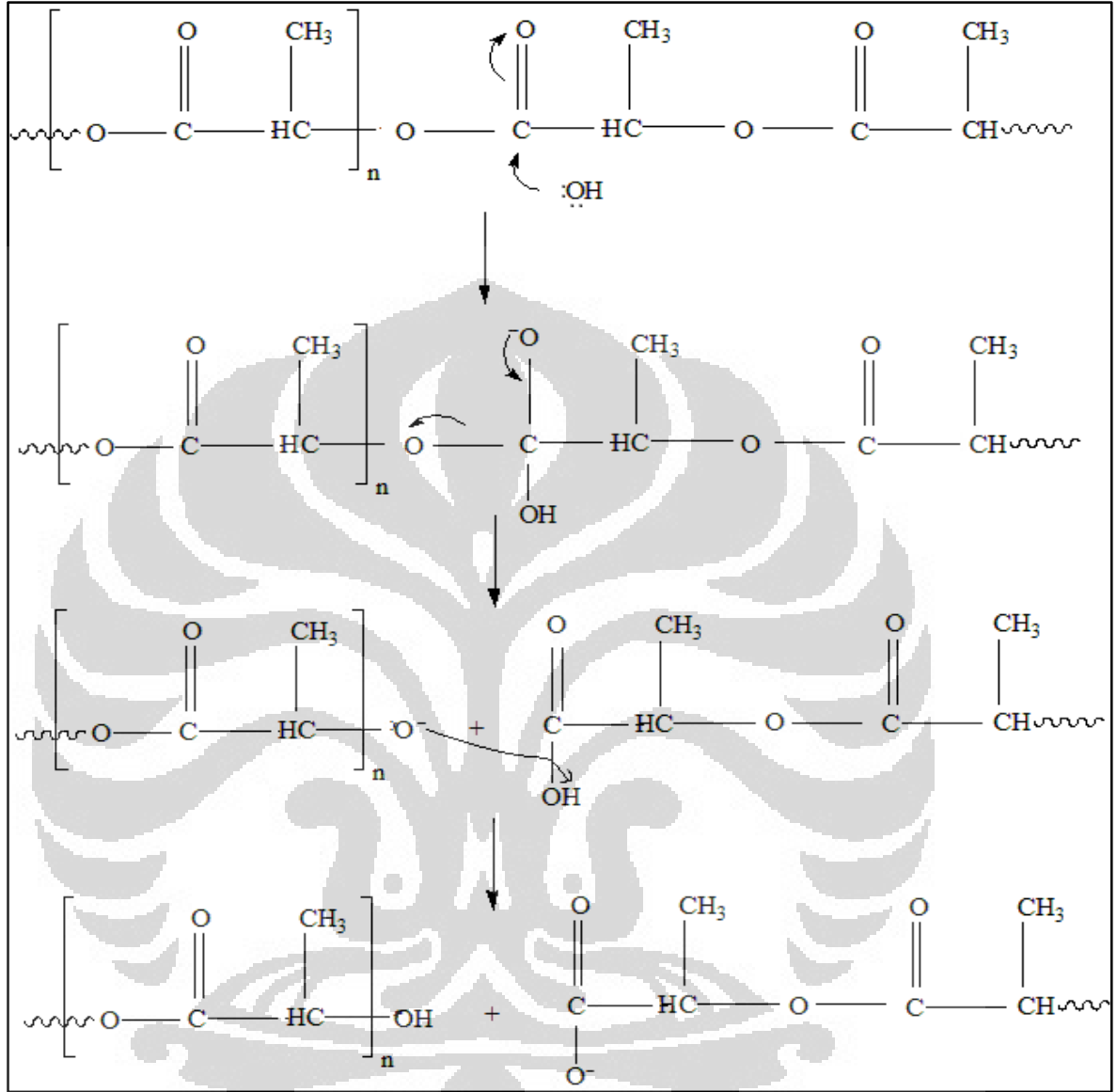
Ha *et al* pada tahun 1997 telah meneliti degradasi PCL sangat lambat dalam medium larutan karena strukturnya yang semikristalin dan hidrofobisitas yang lebih tinggi dibanding polyester lainnya (Jeong *et al*, 2003). Kembali didasarkan pada kristalinitas, bahwa polimer dengan kristalinitas tinggi lebih lama terdegradasi dari polimer amorf (Henton *et al*, 2005; Woodruff dan Hutmacher, 2010), fragmen-fragmen yang terlihat pada gambar SEM tersebut dianalisis sebagai fragmen PCL dan PLA kristalin yang belum terdegradasi.



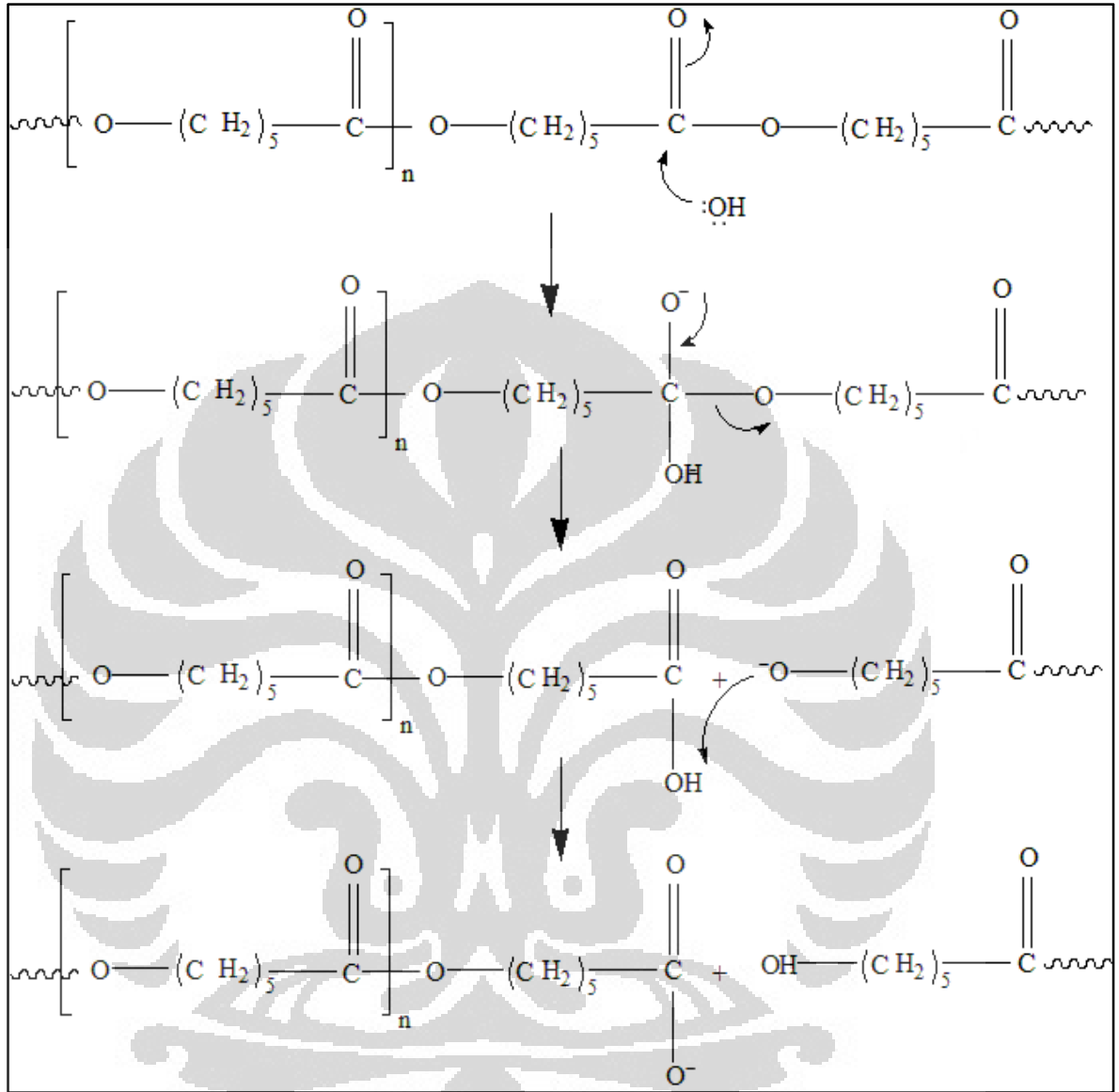
Gambar 4.17 Ilustrasi Degradasi (Amorf dan Kristalin)

(Woodruff dan Hutmacher, 2010)

Dalam degradasi, parameter paling penting untuk memonitor perkembangan degradasi adalah dengan memonitor berat molekul (U. Edlund dan C. Albertson, 2002). Laju kehilangan berat molekul polimer terjadi dengan dua tahap, tahap pertama terjadi sangat cepat (diinterpretasikan sebagai hilangnya fasa amorf) dan tahap kedua terjadi lebih lambat (diinterpretasikan sebagai hilangnya fasa kristalin) (Henton *et al*, 2005). Mekanisme pemutusan ikatan pada PLA dan PCL dapat dilihat pada Gambar 4.18 dan 4.19.



Gambar 4.18 Mekanisme Degradasi Poli(asam laktat)



Gambar 4.19 Mekanisme Degradasi Polikaprolakton

BAB 5

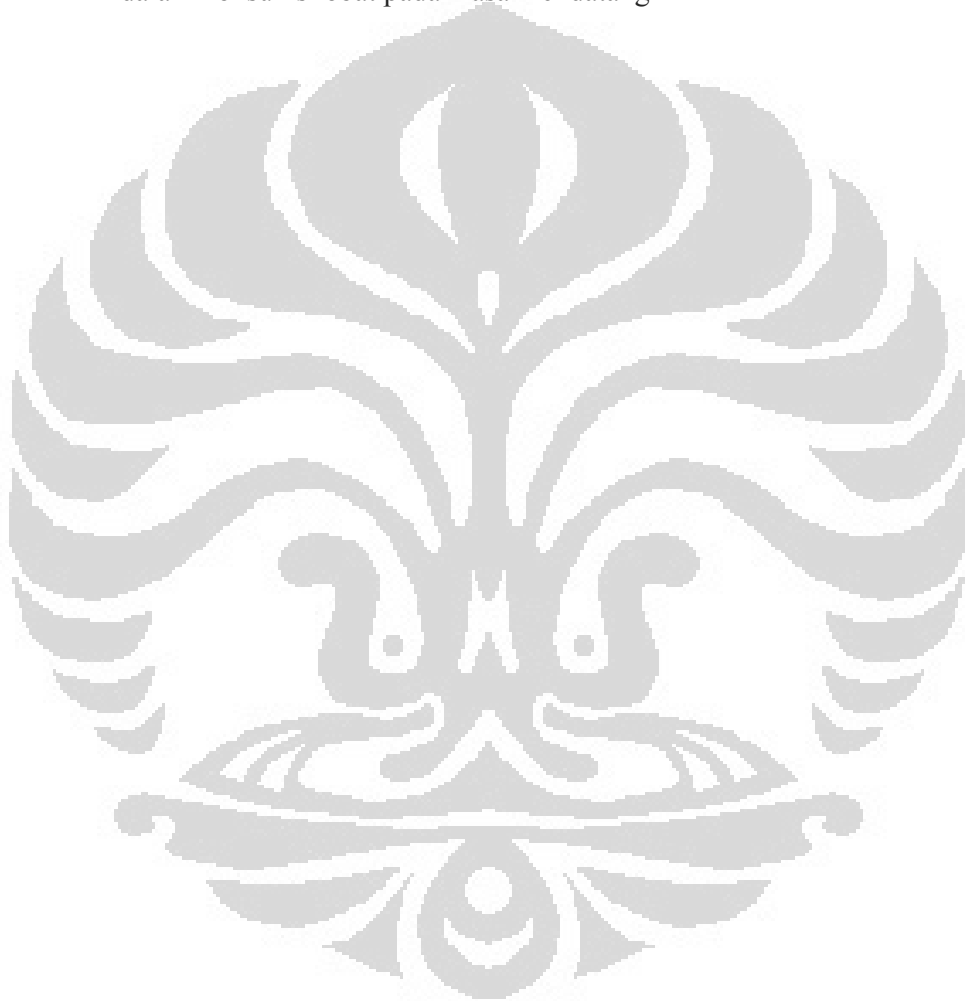
KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

- Kecepatan pengadukan emulsi dan lama pengadukan dispersi tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap optimasi efisiensi enkapsulasi mikrokapsul ibuprofen. Kondisi optimum emulsi didapat pada kecepatan 700 rpm selama 1 jam dan kondisi optimum dispersi didapat pada kecepatan 900 rpm selama 1 jam.
- Komposisi polipaduan dan konsentrasi tween 80 berpengaruh terhadap efisiensi enkapsulasi mikrokapsul ibuprofen.
- Ketika perbandingan PLA semakin besar terhadap PCL dalam komposisi polipaduan PLA-PCL, efisiensi enkapsulasi mikrokapsul ibuprofen akan semakin besar.
- Efisiensi polipaduan PLA-PCL yang paling besar didapat sebesar 63.5% dengan komposisi PLA:PCL = 70:30 dan konsentrasi tween 80 sebesar 1%.
- Uji disolusi 55 jam pada larutan pH buffer 7.4 menghasilkan profil pelepasan ibuprofen dari mikrokapsul polipaduan PLA-PCL sebesar 13.15% dan pada larutan pH 1.2 menghasilkan profil pelepasan ibuprofen dari mikrokapsul polipaduan PLA-PCL sebesar 15.7%.
- Uji degradasi yang dikarakterisasi dengan SEM menghasilkan gambaran bahwa mekanisme pelepasan obat dengan mikrokapsul polipaduan PLA-PCL didominasi mekanisme degradasi.
- Kristalinitas berpengaruh besar terhadap pelepasan obat dari mikrokapsul.
- Walaupun profil pelepasan di larutan pH 1.2 (asam lambung) tidak berbeda jauh dengan larutan pH buffer 7.4 (cairan usus), penggunaan mikrokapsul polipaduan PLA-PCL tetap efektif dalam menahan laju pelepasan ibuprofen dalam lambung.

5.2 Saran

- Alat semprot dengan pengaduk yang lebih baik untuk tahap pendispersian emulsi ke dalam fasa kontinyu akan membantu homogenisasi obat dengan polipaduan
- Penelitian ibuprofen yang tersalut polipaduan PLA-PCL ini dapat dikembangkan menjadi salah satu cara untuk mendapatkan efisiensi tinggi dalam konsumsi obat pada masa mendatang



DAFTAR PUSTAKA

- Ankit, K., Kumar, SP., & Arunabha, B. 2011. *Microencapsulation As A Novel Drug Delivery System*. Internationale Pharmaceutica Scientia Vol. 1.
- Babazadeh, M. 2006. *Synthesis And Study Of Controlled Release Of Ibuprofen From The New Acrylic Type Polymers*. Elsevier: International Journal of Pharmaceutics 316 (2006) 68–73.
- Bosworth, LA. & Downes S. 2010. *Physicochemical Characterisation Of Degrading Polycaprolactone Scaffolds*. Elsevier: Polymer Degradation and Stability 95 (2010) 2269e2276.
- Carrasco F., Pagèsb P., Gámez-Pérez J., Santana O.O., MasPOCH M.L. 2009. *Processing of Poly(lactic acid): Characterization of Chemical Structure, Thermal Stability and Mechanical Properties*. Elsevier: Polymer Degradation and Stability 95 (2010) 116e125.
- Daher, CF., Baroody, GM., & Howland RJ. 2003. *Effect of A Surfactant, Tween 80, on The Formation And Secretion of Chylomicrons In The Rat*. Pergamon: Food and Chemical Toxicology 41 (2003) 575–582.
- Edlund U., & Albertsson AC. 2002. *Degradable Polymer Microspheres for Controlled Drug Delivery*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Advances in Polymer Science, Vol. 157.
- Hadisoewignyo, L. & Fudholi, A. 2007. *Studi Pelepasan In Vitro Ibuprofen Dari Matriks Xanthan Gum Yang Dikombinasikan Dengan Suatu Crosslinking Agent*. Majalah Farmasi Indonesia, 18(3), 133 – 140, 2007.
- Henton, DE., Gruber, P., Lunt, J., & Randall, J. 2005. *Natural Fibers, Biopolymers, and Biocomposites: Polylactic Acid Technology*. USA: CRC Press.
- Hidayati, A. 2011. *Efisiensi Mikroenkapsulasi dan Uji Disolusi Ibuprofen secara In Vitro dengan Penyalut Polipaduan Poli(asam laktat) dan Polikaprolakton*. Depok : FMIPA UI.
- Hillgren, A., Lindgren, J., & Alde'n, M. 2002. *Protection Mechanism of Tween 80 During Freeze–Thawing of A Model Protein, LDH*. Elsevier: International Journal of Pharmaceutics 237 (2002) 57–69

- Hyon, SH. 2000. *Biodegradable Poly(Lactic Acid) Microsphere for Drug Delivery System*. Yonsei Medical Journal Vol. 41, No. 6, pp. 720-734.
- Jones, David & Pearce, KJ. 1994. *An Investigation Of The Effects Of Some Process Variables On The Microencapsulation Of Propranolol Hydrochloride By The Solvent Evaporation Method*. Elsevier: International Journals Of Pharmaceutics 118 (1995) 199-205.
- Kemala, T., Budianto, E., & Soegiyono, B. 2012. *Preparation And Characterization Of Microspheres Based On Blend Of Poly(Lactic Acid) And Poly(E-Caprolactone) With Poly(Vinyl Alcohol) As Emulsifier*. King Saud University: Arabian Journal of Chemistry (2012) 5, 103–108.
- Khamanga, SM., Parfitt, N., Nyamuzhiwa, T., Haidula, H., & Walker, RB. 2009. *The Evaluation of Eudragit Microcapsules Manufactured by Solvent Evaporation Using USP Apparatus I*. Dissolution Technologies May 2009.
- Li, M., Rouaud, O., & Poncelet, D. 2008. *Microencapsulation by Solvent Evaporation: State Of The Art For Process Engineering Approaches*. Elsevier: International Journal of Pharmaceutics 363 (2008) 26–39
- Liu, M., Chen, L., Zhao, Y., Gan, L., Zhu, D., Xiong, W., Lv, Y., Xu, Z., Hao, Z., Chen, L. 2011. *Preparation, Characterization and Properties of Liposome-loaded Polycaprolactone Microspheres as A Drug Delivery System*. Elsevier : Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 395 (2012) 131– 136.
- Lu, Y., & Chen SC. 2004. *Micro And Nano-Fabrication Of Biodegradable Polymers For Drug Delivery*. Elsevier: Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004) 1621– 1633
- Miller-Chou, BA. & Koenig, JL. 2003. *A Review Of Polymer Dissolution*. Elsevier: Prog. Polym. Sci. 28 (2003) 1223–1270.
- Nair, LS., & Laurencin, N. 2005. *Polymers as Biomaterials for Tissue Engineering and Controlled Drug Delivery*. Adv Biochem Engin/Biotechnol (2006) 102: 47–90 DOI 10.1007/b137240.
- Nilkumhang, S., & Basit, AW. 2009. *The Robustness and Flexibility of An Emulsion Solvent Evaporation Method To Prepare Ph-Responsive Microparticles*. Elsevier: International Journal of Pharmaceutics 377 (2009) 135–141.

- O'Donnell, PB., & McGinity, JW. 1997. *Preparation of Microspheres by The Solvent Evaporation Technique*. Elsevier: *Advanced Drug Delivery Reviews* 28 (1997) 25–42.
- Peterson, JM., Trappe, TA., Mylona E., White, F., Lambert, CP., Evans, WJ., & Pizza, FX. 2003. *Ibuprofen and Acetaminophen: Effect on Muscle Inflammation after Eccentric Exercise*. *Medicine & Science In Sports & Exercise* 0195-9131/03/3506-0892.
- Pillai, O., & Panchagnula, R. 2001. *Polymers In Drug Delivery*. Elsevier: *Chemical Biology* 2001, 5:447–451 1367-5931/01.
- Poortinga, EW. & Hungerford, LL. 1998. *A Case-Control Study Of Acute Ibuprofen Toxicity In Dogs*. Elsevier: *Preventive Veterinary Medicine* 35_1998.115–124
- Pourreza, N., & Rastegarzadeh, S. 2004. *Kinetic Spectrophotometric Determination of Tween 80*. Elsevier: *Talanta* 62 (2004) 87–90.
- Rosca, ID., Watari, F., & Uo, M. 2004. *Microparticle Formation And Its Mechanism In Single And Double Emulsion Solvent Evaporation*. Elsevier: *Journal of Controlled Release* 99 (2004) 271–280.
- Sachan NK., Singh B., & Rao KR. 2006. *Controlled Drug Delivery Through Microencapsulation*. *Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 4, No. 1, 65–81.
- Simovic, Spomenka, Tamburic S., Milic-Askrabic J., & Rajic D. 1999. *An Investigation Into Interactions Between Polyacrylic Polymers And A Non-Ionic Surfactant: An Emulsion Preformulation Study*. Elsevier: *International Journals Of Pharmaceutics* 184 (1999) 207–217.
- Stevens, Malcolm. P. 2001. *Kimia Polimer*. Diterjemahkan oleh: Iis Sopyan. Jakarta: Pradnya Paramita.
- Sun, H., Mei, L., Song, C., Cui, X., & Wang, P. 2006. *The In Vivo Degradation, Absorption And Excretion Of PCL-Based Implant*. Elsevier: *Biomaterials* 27 (2006) 1735–1740.
- Syahbani, Y.A. 2010. *Optimasi Konsentrasi Tween 80, Kecepatan Pengadukan, dan Waktu Pengadukan pada Pembuatan Mikrosfer Polipaduan Poli(asam*

laktat) dan Polikaprolakton dengan Metode Emulsi Penguapan Pelarut.
Depok : FMIPA UI.

- Tiwari, S., & Verma, P. 2011. *Microencapsulation Technique by Solvent Evaporation Method (Study Of Effect Of Process Variables)*. International Journal Of Pharmacy & Life Sciences ISSN: 0976-7126.
- Umer, H., Nigam, H., Tamboli, AM., & Nainar, MSM. 2011. *Microencapsulation: Process, Techniques and Applications*. International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences ISSN: 2229-3701.
- Winzenburg, Gesine, Carsten Schmidt, Stefan Fuchs, & Thomas Kissel. 2004. *Biodegradable Polymers And Their Potential Use In Parenteral Veterinary Drug Delivery Systems*. Elsevier : Advanced Drug Delivery Review 56 (2004) 1453– 1466.
- Woodruff, MA., & Hutmacher, DW. 2010. *The Return of A Forgotten Polymer— Polycaprolactone in The 21st Century*. Elsevier: Progress in Polymer Science 35 (2010) 1217–1256.
- Wulan, M.D. 2011. *Degradasi In Vitro Mikrosfer Polipaduan Poli(asam laktat) dan Polikaprolakton*. Depok : FMIPA UI.
- Xu, F., Sun, LX., Tan, ZC., Liang, JG., & Li, RL. 2004. *Thermodynamic Study Of Ibuprofen By Adiabatic Calorimetry and Thermal Analysis*. Elsevier: Thermochimica Acta 412 (2004) 33–37.
- Yang, GP., Chen, Q., Li, XX., & Cao, XY. 2010. *Study on The Sorption Behaviors of Tween-80 On Marine Sediments*. Elsevier: Chemosphere 79 (2010) 1019–1025.
- Zhu, K.J., Li, Y., Jiang, Hl., Yasuda, H., Ichimaru, A., Yamamoto, K., Lecomte, P., & Jerome, R. 2005. *Preparation, Characterization and In Vitro Release Properties of Ibuprofen-Loaded Microspheres Based on Polylactide, Poly(E-Caprolactone) and Their Copolymers*. Taylor & Francis Group: Journal of Microencapsulation, February 2005; 22(1): 25–36.

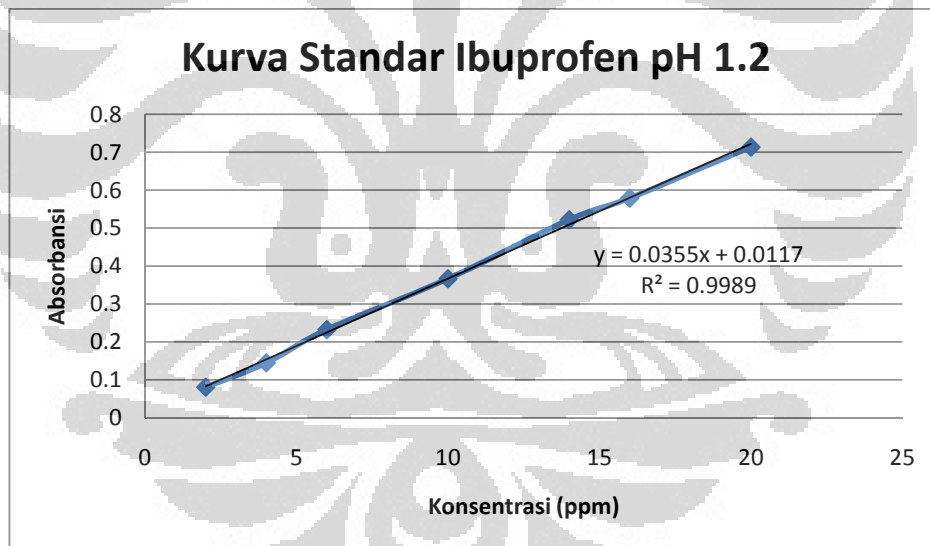
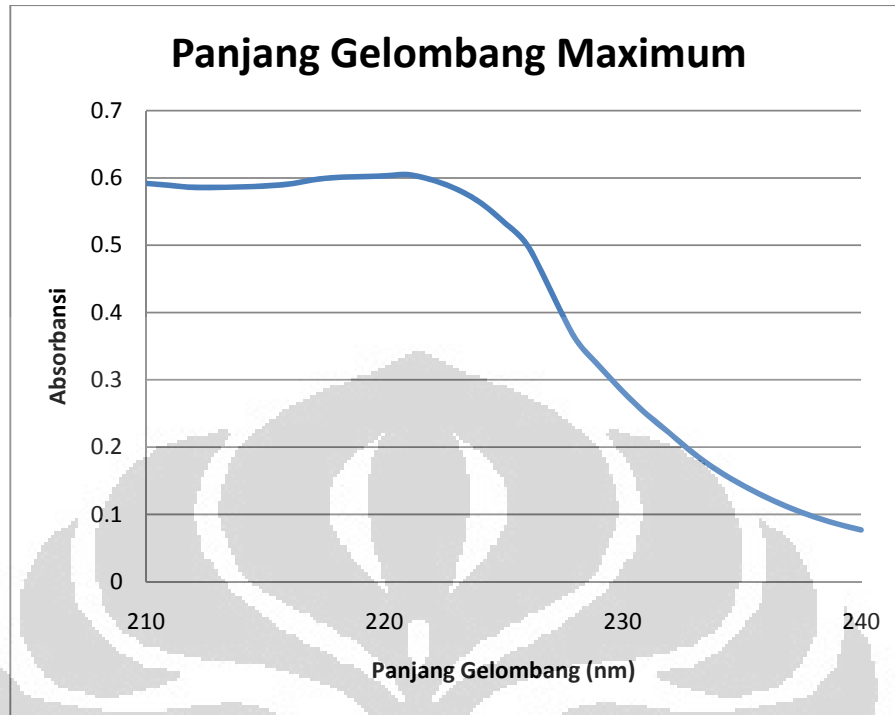
LAMPIRAN

Lampiran 1. Persen Hasil Mikrokapsul

Sampel	Massa PLA (gr)	Massa PCL (gr)	Massa Ibuprofen (gr)	Massa Mikrokapsul (gr)	% Hasil Mikrokapsul
A1	1.5241	-	0.2512	1.5738	88.65
A2	1.5201	-	0.252	1.5429	87.07
A3	1.5238	-	0.2528	1.266	71.26
A4	1.509	-	0.2552	1.252	70.97
A5	1.5079	-	0.2547	0.9971	56.57
B1	0.9152	0.6073	0.2503	1.5217	85.84
B2	0.9063	0.6185	0.2555	1.2393	69.61
B3	0.9013	0.6143	0.2508	1.1655	65.98
B4	0.9268	0.608	0.2518	1.1644	65.17
B5	0.9356	0.6081	0.2541	1.328	73.87
C1	-	1.5125	0.2525	1.039	58.87
C2	-	1.5432	0.253	1.3888	77.32
C3	-	1.501	0.2566	1.4862	84.56
C4	-	1.5295	0.2531	1.3132	73.67
C5	-	1.5105	0.2539	1.2942	73.35
B1'	0.9251	0.6071	0.2511	1.2507	70.13
B1''	0.9041	0.6027	0.2543	1.2467	70.79
D1	1.0524	0.4521	0.2513	1.2532	71.37
D2	1.0518	0.4628	0.2577	1.2453	70.26

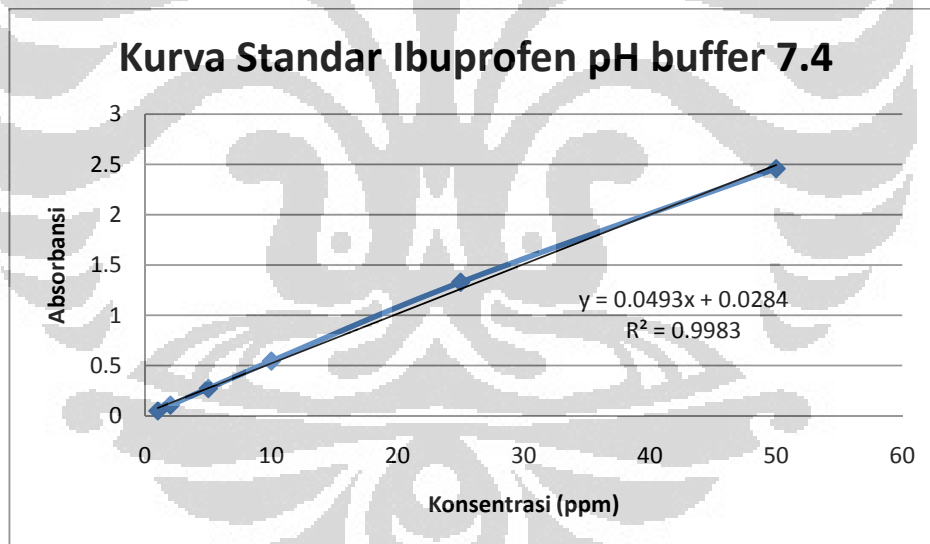
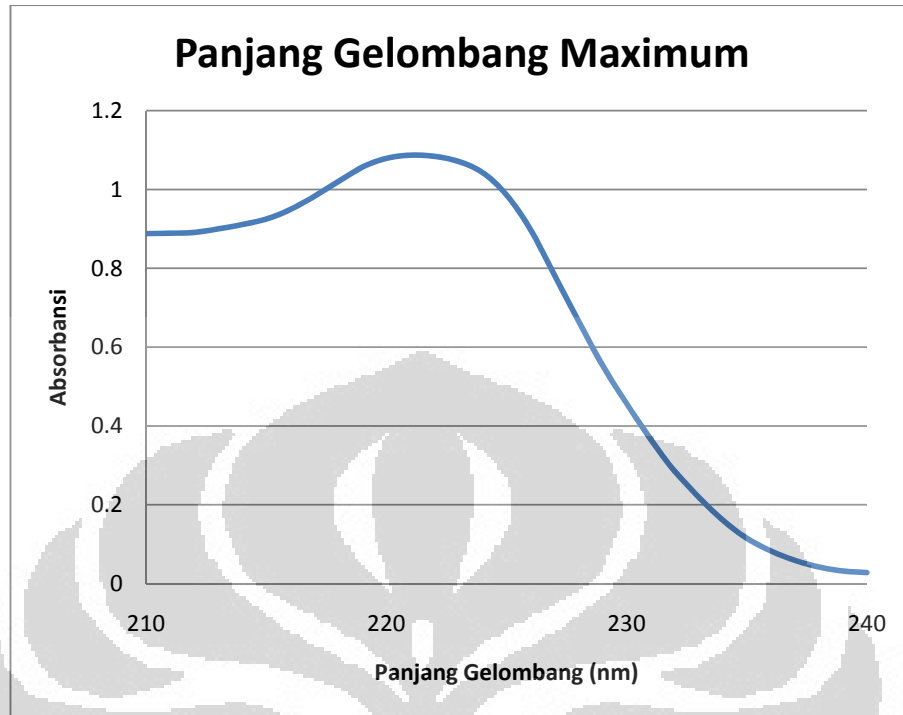
Lampiran 2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen dan Kurva Standar Ibuprofen pada pH 1.2

Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi
240	0.077
239	0.086
238	0.097
237	0.11
236	0.126
235	0.144
234	0.165
233	0.19
232	0.22
231	0.249
230	0.283
229	0.321
228	0.362
227	0.454
226	0.497
225	0.535
224	0.564
223	0.584
222	0.597
221	0.605
220	0.603
219	0.602
218	0.601
217	0.597
216	0.591
215	0.588
214	0.587
213	0.586
212	0.586
211	0.589
210	0.592



Lampiran 3. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ibuprofen dan Kurva Standar Ibuprofen pada pH 7.4

Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi
240	0.028
239	0.032
238	0.042
237	0.059
236	0.083
235	0.115
234	0.161
233	0.22
232	0.285
231	0.366
230	0.457
229	0.553
228	0.666
227	0.782
226	0.898
225	0.986
224	1.043
223	1.071
222	1.084
221	1.087
220	1.079
219	1.057
218	1.02
217	0.983
216	0.949
215	0.925
214	0.911
213	0.9
212	0.891
211	0.889
210	0.888



Lampiran 4. Hasil Efisiensi Mikro kapsul

Variasi Kecepatan Pengadukan Emulsi

Sampel	Efisiensi Enkapsulasi (%)		Keterangan
A1	62	69	Kecepatan Emulsi 700 rpm
A2	37	36	Kecepatan Emulsi 800 rpm
A3	48	52	Kecepatan Emulsi 900 rpm
B1	51	61	Kecepatan Emulsi 700 rpm
B2	47	46	Kecepatan Emulsi 800 rpm
B3	43	44	Kecepatan Emulsi 900 rpm
C1	29	27	Kecepatan emulsi 700 rpm
C2	20	28	Kecepatan Emulsi 800 rpm
C3	47	40	Kecepatan Emulsi 900 rpm

Variasi Waktu Pengadukan Dispersi

Sampel	Efisiensi Enkapsulasi (%)		Keterangan
A1	62	69	Lama Dispersi 1 jam
A4	64	56	Lama Dispersi 30 menit
A5	51	55	Lama Dispersi 2 jam
B1	51	61	Lama Dispersi 1 jam
B4	42	38	Lama Dispersi 30 menit
B5	48	33	Lama Dispersi 2 jam
C1	29	27	Lama Dispersi 1 jam
C4	53	45	Lama Dispersi 30 menit
C5	44	38	Lama Dispersi 2 jam

Variasi Waktu Pengadukan Emulsi

Sampel	Efisiensi Enkapsulasi (%)		Keterangan
B1'	36	33	Waktu Emulsi 2 jam
B1	51	61	Waktu Emulsi 1 jam
B1''	60	43	Waktu Emulsi 1.5 jam

Variasi Komposisi Polipaduan dan Konsentrasi Tween 80

Sampel	Efisiensi Enkapsulasi (%)		Keterangan
B1	51	61	60 PLA : 40 PCL (tween 80 0.5%)
D1	47	46	70 PLA : 30 PCL (tween 80 0.5%)
D2	62	65	70 PLA : 30 PCL (tween 80 1%)
D3	50	49	70 PLA : 30 PCL (tween 80 1.5%)

Rumus Perhitungan Efisiensi

$$\% \text{ Efisiensi} = \frac{[\text{ibuprofen}] \times \text{fp} \times \frac{1 \text{ g}}{1000 \text{ mg}} \times \frac{1 \text{ L}}{1000 \text{ mL}} \times \frac{A}{B} \times 50 \text{ ml}}{\text{Massa Ibuprofen}} \times 100 \%$$

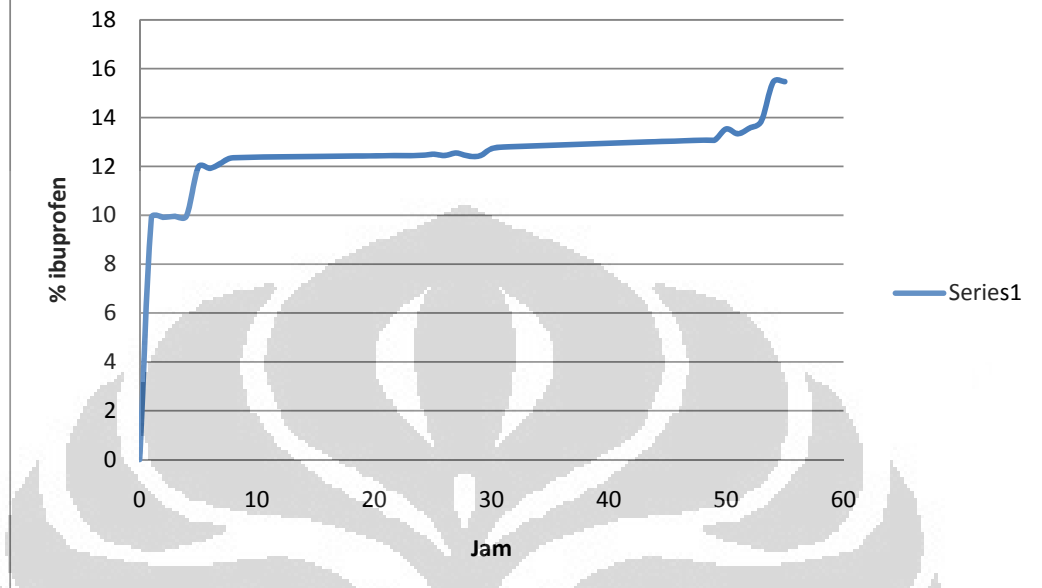
Keterangan : A= massa total mikrokapsul yang diperoleh

B = massa total mikrokapsul yang digunakan untuk penentuan efisiensi

Lampiran 5. Hasil Uji Disolusi pada pH 1.2

Jam ke-	Absorbansi	[Ibuprofen] (ppm)	% Ibuprofen Lepas
0	0	0	0
1	0.20572	5.563428571	9.895113226
2	0.2061	5.574285714	9.914423739
3	0.20693	5.598	9.956601964
4	0.20735	5.61	9.977945162
5	0.24654	6.729714286	11.96946882
6	0.24557	6.702	11.9201762
7	0.25007	6.830571429	12.14885332
8	0.25416	6.947428571	12.35669542
24	0.25605	7.001428571	12.45273981
25	0.25704	7.029714286	12.50304878
26	0.25596	6.998857143	12.44816627
27	0.25795	7.055714286	12.54929237
28	0.25553	6.986571429	12.4263149
29	0.25567	6.990571429	12.4334293
30	0.26153	7.158	12.73121773
31	0.26279	7.194	12.79524733
48	0.26832	7.352	13.0762661
49	0.26823	7.349428571	13.07169256
50	0.27733	7.609428571	13.53412852
51	0.27346	7.498857143	13.33746619
52	0.27806	7.630285714	13.57122503
53	0.28374	7.792571429	13.85986638
54	0.31498	8.685142857	15.44739379
55	0.31545	8.698571429	15.47127784

Uji Disolusi Mikrokapsul Ibuprofen pada pH 1.2



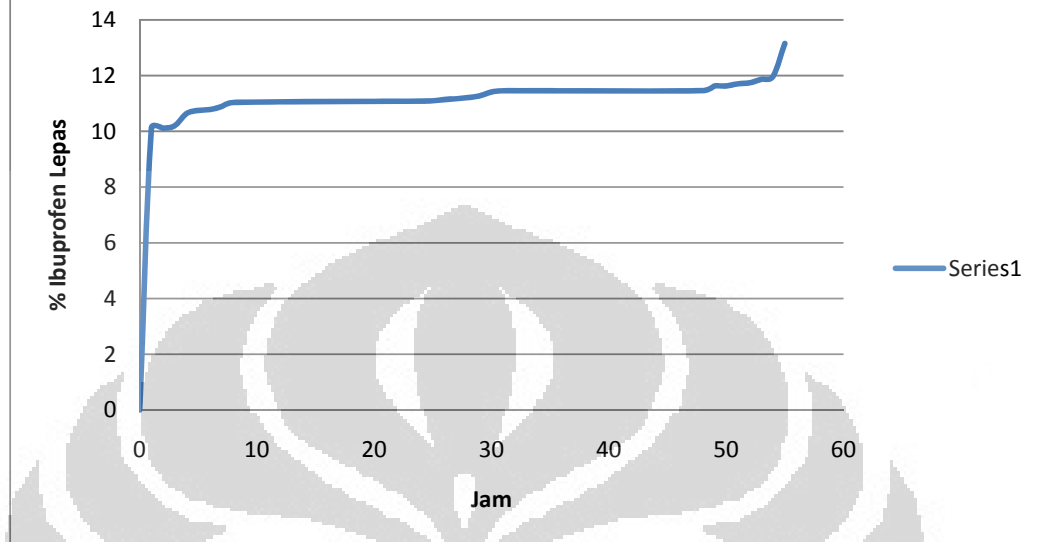
Rumus Perhitungan Persen Disolusi

$$\% \text{ibuprofen lepas} = \frac{[\text{ibuprofen}] \times \text{vol. buffer} \times \text{fp} \times \frac{1 \text{ g}}{1000 \text{ mg}} \times \frac{1 \text{ L}}{1000 \text{ mL}}}{\text{Massa Ibuprofen}} \times 100 \%$$

Lampiran 6. Hasil Uji Disolusi pada pH 7.4

Jam ke-	Absorbansi	[Ibuprofen] (ppm)	% Ibuprofen Lepas
0	0	0	0
1	0.31369	5.786815416	10.12105656
2	0.31343	5.781541582	10.1118327
3	0.31605	5.834685598	10.20478082
4	0.32832	6.08356998	10.64007601
5	0.33145	6.147058824	10.75111708
6	0.33234	6.165111562	10.78269106
7	0.33544	6.227991886	10.89266784
8	0.33951	6.310547667	11.0370567
24	0.34085	6.337728195	11.08459505
25	0.34111	6.343002028	11.09381891
26	0.34259	6.373022312	11.14632396
27	0.3432	6.385395538	11.16796455
28	0.34442	6.410141988	11.21124573
29	0.34621	6.446450304	11.27474845
30	0.35016	6.526572008	11.41488016
31	0.35135	6.550709939	11.45709705
48	0.35146	6.552941176	11.46099945
49	0.35617	6.648478702	11.6280932
50	0.35617	6.648478702	11.6280932
51	0.35838	6.693306288	11.706496
52	0.35935	6.712981744	11.74090809
53	0.36293	6.785598377	11.86791353
54	0.36597	6.847261663	11.97576173
55	0.39918	7.520892495	13.15393232

Uji Disolusi Mikrokapsul Ibuprofen pada pH 7.4



Rumus Perhitungan Persen Disolusi

$$\% \text{ibuprofen lepas} = \frac{[\text{ibuprofen}] \times \text{vol. buffer} \times \text{fp} \times \frac{1 \text{ g}}{1000 \text{ mg}} \times \frac{1 \text{ L}}{1000 \text{ mL}}}{\text{Massa Ibuprofen}} \times 100 \%$$

Lampiran 7. Gravimetri Kehilangan Berat Mikrokapsul Ibuprofen

Sampel	Massa kosong (gr)	Massa kapsul (gr)	Massa total (gr)	Massa setelah pengeringan (gr)	Berat yang hilang (gr)	% Berat yang hilang
A1	7.5704	0.0222	7.5926	7.5895	0.0031	13.96396396
A2	7.5896	0.0199	7.6095	7.6065	0.003	15.07537688
A3	7.678	0.0224	7.7004	7.6963	0.0041	18.30357143
A4	7.6904	0.0255	7.7159	7.7112	0.0047	18.43137255
A5	8.103	0.0253	8.1283	8.1234	0.0049	19.36758893
A6	7.5276	0.0231	7.5507	7.5450	0.0057	24.67532468
A7	7.6323	0.023	7.6553	7.6485	0.0068	29.56521739
A8	7.6957	0.025	7.7207	7.713	0.0077	30.86392832
Sampel	Massa kosong (gr)	Massa kapsul (gr)	Massa total (gr)	Massa setelah pengeringan (gr)	Berat yang hilang (gr)	% Berat yang hilang
D1	7.6343	0.0211	7.6554	7.6532	0.0022	10.42654028
D2	7.5572	0.0208	7.578	7.5755	0.0025	12.01923077
D3	7.5534	0.0212	7.5746	7.5712	0.0034	16.03773585
D4	7.7176	0.0202	7.7378	7.7345	0.0033	16.33663366
D5	7.7734	0.0201	7.7935	7.7900	0.0035	17.41293532
D6	7.9287	0.0181	7.9468	7.9435	0.0033	18.2320442
D7	7.7606	0.0038	7.7644	7.7637	0.0007	18.42105263
D8	7.6967	0.025	7.7217	7.7168	0.0049	19.6787291

Sampel	Massa kosong (gr)	Massa kapsul (gr)	Massa total (gr)	Massa setelah pengeringan (gr)	Berat yang hilang (gr)	% Berat yang hilang
C1	7.7367	0.0261	7.7628	7.7614	0.0014	5.363984674
C2	7.7109	0.0219	7.7328	7.7310	0.0018	8.219178082
C3	7.6237	0.0223	7.646	7.6440	0.002	8.968609865
C4	7.6372	0.0263	7.6635	7.6613	0.0022	8.365019011
C5	7.6808	0.0225	7.7033	7.7012	0.0021	9.333333333
C6	7.54	0.0245	7.5645	7.5620	0.0025	10.20408163
C7	7.5468	0.0265	7.5733	7.5704	0.0029	10.94339623
C8	7.7144	0.025	7.7394	7.7365	0.0029	11.69021834

Lampiran 8. Grafik PSA

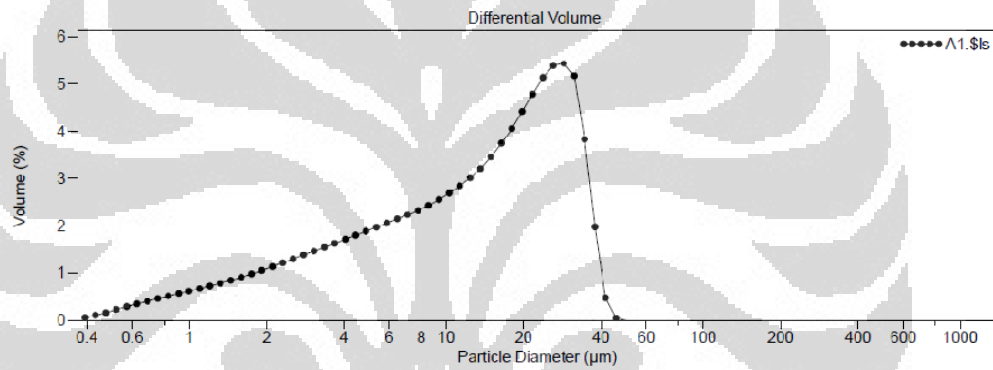
Grafik Mikrokapsul A1



LS Particle Size Analyzer

17 Apr 2012 14:56

File name: F:\LS32\Jessica\A1.\$ls
 File ID: mikrokapsul A1
 Run number: 350
 Optical model: Fraunhofer.rfz
 Residual: 0.46%
 LS 100Q Micro-volume Module
 Start time: 1:06 12 Apr 2012 Run length: 60 seconds
 Obscuration: 10%
 Fluid: aquades
 Sample Density: 1 g/mL
 Software: 3.19 Firmware: 2.02



Volume Statistics (Arithmetic) A1.\$ls

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Volume:	100%	S.D.:	10.80 µm
Mean:	15.07 µm	Variance:	116.6 µm ²
Median:	13.42 µm	Skewness:	0.426 Right skewed
D(3,2):	5.205 µm	Kurtosis:	-0.965 Platykurtic
Mode:	28.70 µm		

d₁₀: 2.071 µm d₅₀: 13.42 µm d₉₀: 30.91 µm

<1 µm	<10 µm	<100 µm	<1000 µm
3.35%	40.9%	100%	100%

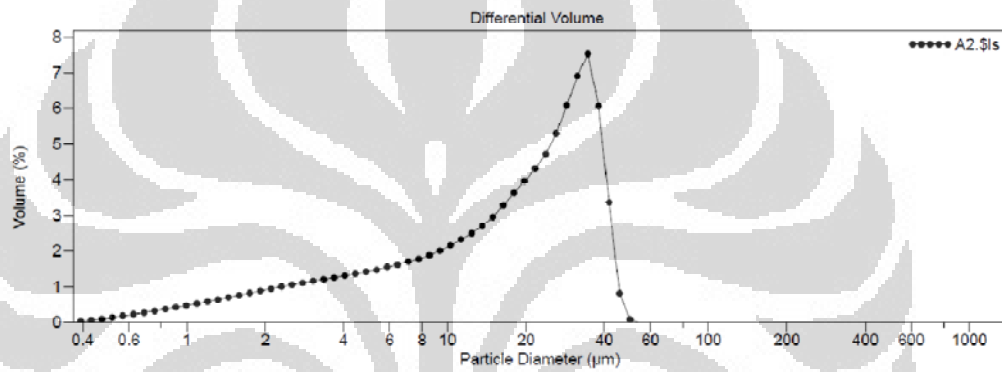
Grafik Mikrokapsul A2



LS Particle Size Analyzer

17 Apr 2012 14:56

File name: F:\LS32\Jessica\A2.\$ls
 File ID: mikrokapsul A2
 Run number: 351
 Optical model: Fraunhofer.rfz
 Residual: 0.66%
 LS 100Q: Micro-volume Module
 Start time: 1:21 12 Apr 2012 Run length: 60 seconds
 Obscuration: 10%
 Fluid: aquades
 Sample Density: 1 g/mL
 Software: 3.19 Firmware: 2.02



Volume Statistics (Arithmetic) A2.\$ls

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Volume:	100%	S.D.:	12.62 µm
Mean:	19.04 µm	Variance:	159.3 µm ²
Median:	18.45 µm	Skewness:	0.180 Right skewed
D(3,2):	6.460 µm	Kurtosis:	-1.198 Platykurtic
Mode:	34.58 µm		

d₁₀: 2.543 µm d₅₀: 18.45 µm d₉₀: 36.42 µm

<1 µm	<10 µm	<100 µm	<1000 µm
2.38%	31.8%	100%	100%

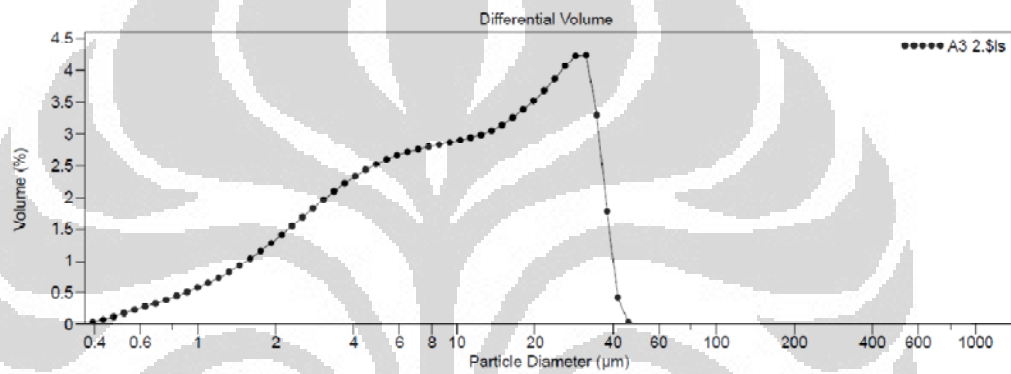
Grafik Mikrokapsul A3



LS Particle Size Analyzer

17 Apr 2012 14:5

File name: F:\LS32\Jessica\A3 2.\$ls
 File ID: mikrokapsul A3
 Run number: 370
 Optical model: Fraunhofer.rtz
 Residual: 0.42%
 LS 100Q: Micro-volume Module
 Start time: 5:01 12 Apr 2012 Run length: 60 seconds
 Obscuration: 9%
 Fluid: aquades
 Sample Density: 1 g/mL
 Software: 3.19 Firmware: 2.02



Volume Statistics (Arithmetic) A3 2.\$ls

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Volume:	100%	S.D.:	10.56 µm
Mean:	13.29 µm	Variance:	111.6 µm ²
Median:	10.09 µm	Skewness:	0.732 Right skewed
D(3,2):	4.850 µm	Kurtosis:	-0.596 Platykurtic
Mode:	31.50 µm		

d₁₀: 2.026 µm d₅₀: 10.09 µm d₉₀: 29.94 µm

<1 µm	<10 µm	<100 µm	<1000 µm
2.96%	49.7%	100%	100%

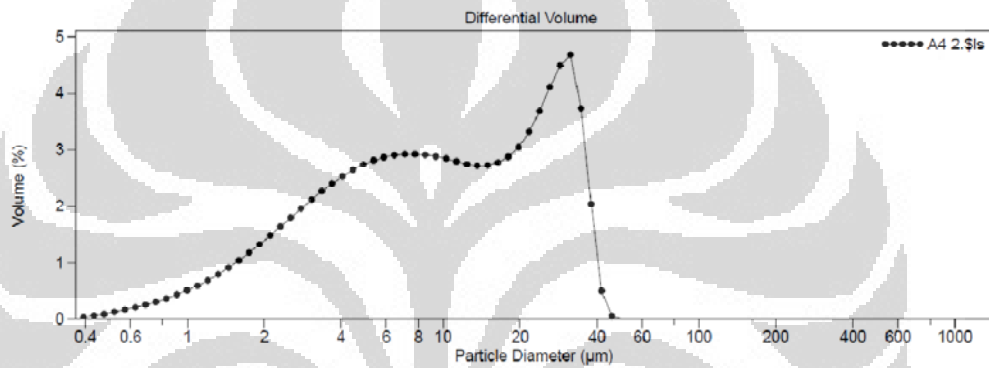
Grafik Mikrokapsul A4



LS Particle Size Analyzer

17 Apr 2012 14:58

File name: F:\LS32\Jessica\A4 2.\$is
 File ID: mikrokapsul A4
 Run number: 371
 Optical model: Fraunhofer.rfz
 Residual: 0.48%
 LS 100Q Micro-volume Module
 Start time: 5:11 12 Apr 2012 Run length: 60 seconds
 Obscuration: 10%
 Fluid: aquades
 Sample Density: 1 g/mL
 Software: 3.19 Firmware: 2.02



Volume Statistics (Arithmetic) A4 2.\$is

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Volume:	100%	S.D.:	10.85 µm
Mean:	13.36 µm	Variance:	117.7 µm ²
Median:	9.549 µm	Skewness:	0.756 Right skewed
D(3,2):	5.013 µm	Kurtosis:	-0.647 Platykurtic
Mode:	31.50 µm		

d₁₀: 2.129 µm d₅₀: 9.549 µm d₉₀: 30.70 µm

<1 µm	<10 µm	<100 µm	<1000 µm
2.32%	51.4%	100%	100%

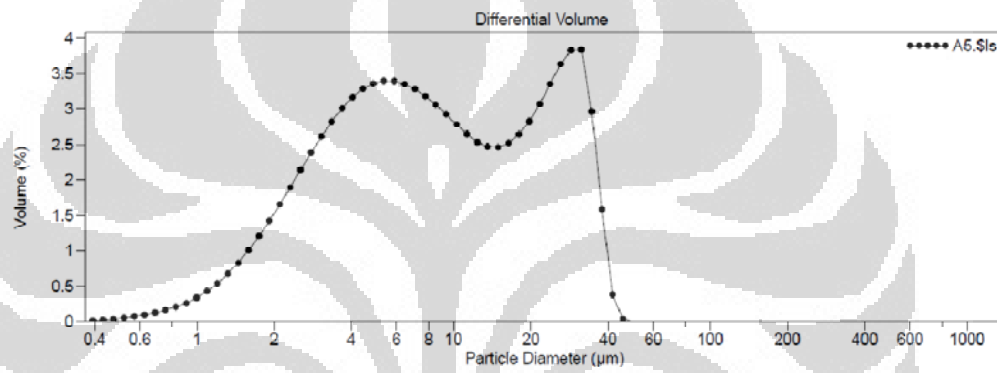
Grafik Mikrokapsul A5



LS Particle Size Analyzer

17 Apr 2012 14:58

File name: F:\LS32\Jessica\A5.\$ls
 File ID: mikrokapsul A5
 Run number: 354
 Optical model: Fraunhofer.rfz
 Residual: 0.47%
 LS 100Q Micro-volume Module
 Start time: 2:04 12 Apr 2012 Run length: 60 seconds
 Obscuration: 10%
 Fluid: aquades
 Sample Density: 1 g/mL
 Software: 3.19 Firmware: 2.02



Volume Statistics (Arithmetic) A5.\$ls

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Volume:	100%	S.D.:	10.32 µm
Mean:	12.22 µm	Variance:	106.5 µm ²
Median:	8.045 µm	Skewness:	0.953 Right skewed
D(3,2):	5.146 µm	Kurtosis:	-0.260 Platykurtic
Mode:	31.50 µm		

d₁₀: 2.302 µm d₅₀: 8.045 µm d₉₀: 29.23 µm

<1 µm	<10 µm	<100 µm	<1000 µm
1.22%	57.0%	100%	100%

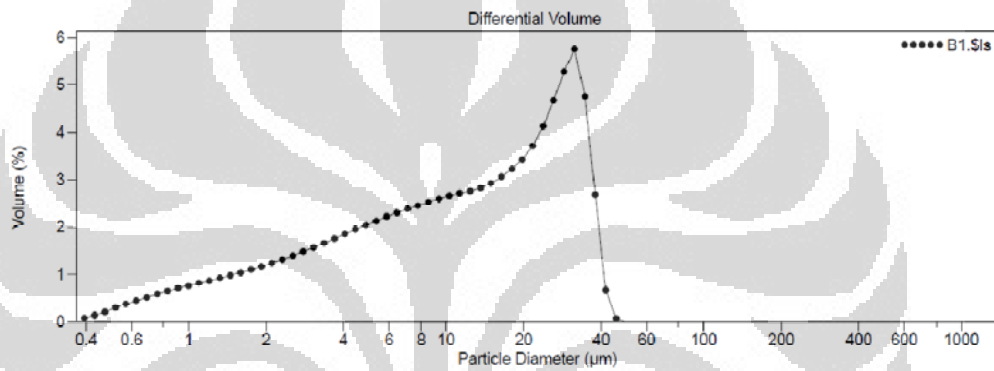
Grafik Mikrokapsul B1



LS Particle Size Analyzer

17 Apr 2012 15:00

File name: F:\LS32\Jessica\B1.\$ls
 File ID: mikrokapsul B1
 Run number: 355
 Optical model: Fraunhofer.rfz
 Residual: 0.52%
 LS 100Q Micro-volume Module
 Start time: 2:16 12 Apr 2012 Run length: 60 seconds
 Obscuration: 9%
 Fluid: aquades
 Sample Density: 1 g/mL
 Software: 3.19 Firmware: 2.02



Volume Statistics (Arithmetic) B1.\$ls

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Volume:	100%	S.D.:	11.43 µm
Mean:	14.74 µm	Variance:	130.8 µm ²
Median:	11.82 µm	Skewness:	0.524 Right skewed
D(3.2):	4.595 µm	Kurtosis:	-0.986 Platykurtic
Mode:	31.50 µm		

d ₁₀ :	1.749 µm	d ₅₀ :	11.82 µm	d ₉₀ :	32.08 µm
-------------------	----------	-------------------	----------	-------------------	----------

<1 µm	<10 µm	<100 µm	<1000 µm
4.43%	45.2%	100%	100%

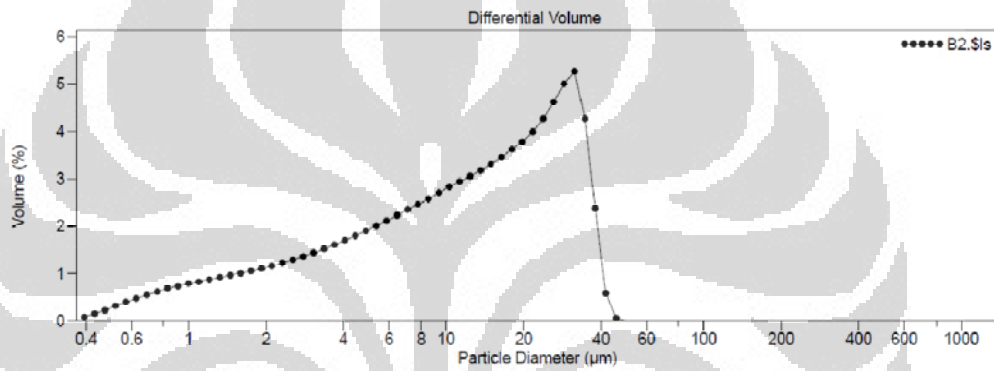
Grafik Mikrokapsul B2



LS Particle Size Analyzer

17 Apr 2012 15:01

File name: F:\LS32\Jessica\B2.\$ls
 File ID: mikrokapsul B2
 Run number: 356
 Optical model: Fraunhofer.rfz
 Residual: 0.51%
 LS 100Q Micro-volume Module
 Start time: 2:26 12 Apr 2012 Run length: 60 seconds
 Obscuration: 9%
 Fluid: aquades
 Sample Density: 1 g/mL
 Software: 3.19 Firmware: 2.02



Volume Statistics (Arithmetic) B2.\$ls

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Volume:	100%		
Mean:	14.60 µm	S.D.:	11.11 µm
Median:	12.16 µm	Variance:	123.4 µm ²
D(3.2):	4.584 µm	Skewness:	0.529 Right skewed
Mode:	31.50 µm	Kurtosis:	-0.899 Platykurtic
d ₁₀ :	1.715 µm	d ₅₀ :	12.16 µm
		d ₉₀ :	31.50 µm
<1 µm	<10 µm	<100 µm	<1000 µm
4.68%	43.9%	100%	100%

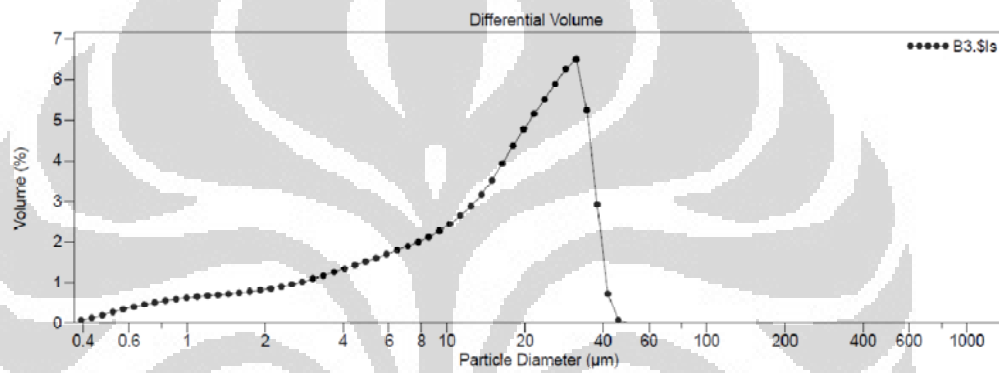
Grafik Mikrokapsul B3



LS Particle Size Analyzer

17 Apr 2012 15:01

File name: F:\LS32\Jessica\B3.\$ls
 File ID: mikrokapsul B3
 Run number: 357
 Optical model: Fraunhofer.rfz
 Residual: 0.51%
 LS 100Q: Micro-volume Module
 Start time: 2:40 12 Apr 2012 Run length: 60 seconds
 Obscuration: 9%
 Fluid: aquades
 Sample Density: 1 g/mL
 Software: 3.19 Firmware: 2.02



Volume Statistics (Arithmetic) B3.\$ls

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Volume:	100%	S.D.:	11.19 µm
Mean:	16.78 µm	Variance:	125.2 µm ²
Median:	16.16 µm	Skewness:	0.236 Right skewed
D(3.2):	5.517 µm	Kurtosis:	-1.096 Platykurtic
Mode:	31.50 µm		

d₁₀: 2.193 µm d₅₀: 16.16 µm d₉₀: 32.53 µm

<1 µm	<10 µm	<100 µm	<1000 µm
3.84%	34.5%	100%	100%

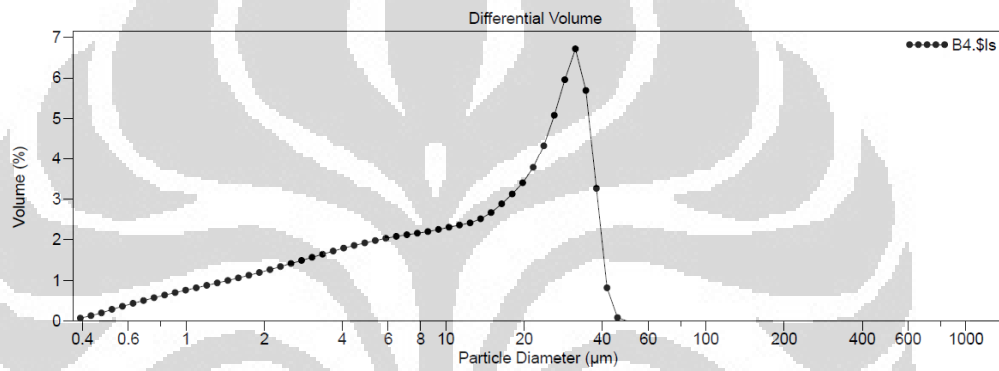
Grafik Mikrokapsul B4



LS Particle Size Analyzer

17 Apr 2012 15:02

File name: F:\LS32\Jessica\B4.\$ls
 File ID: mikrokapsul B4
 Run number: 358
 Optical model: Fraunhofer.rfz
 Residual: 0.58%
 LS 100Q Micro-volume Module
 Start time: 2:54 12 Apr 2012 Run length: 60 seconds
 Obscuration: 10%
 Fluid: aquades
 Sample Density: 1 g/mL
 Software: 3.19 Firmware: 2.02



Volume Statistics (Arithmetic) B4.\$ls

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Volume:	100%	S.D.:	11.89 µm
Mean:	15.61 µm	Variance:	141.4 µm ²
Median:	13.14 µm	Skewness:	0.401 Right skewed
D(3.2):	4.683 µm	Kurtosis:	-1.173 Platykurtic
Mode:	31.50 µm		

d₁₀: 1.753 µm d₅₀: 13.14 µm d₉₀: 32.95 µm

<1 µm	<10 µm	<100 µm	<1000 µm
4.33%	43.0%	100%	100%

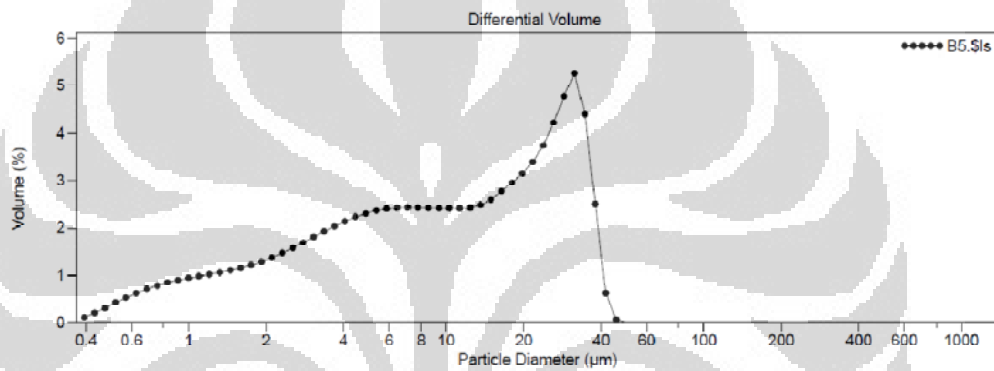
Grafik Mikrokapsul B5



LS Particle Size Analyzer

17 Apr 2012 15:02

File name: F:\LS32\Jessica\B5.\$ls
 File ID: mikrokapsul B5
 Run number: 359
 Optical model: Fraunhofer.rfz
 Residual: 0.56%
 LS 100Q Micro-volume Module
 Start time: 3:05 12 Apr 2012 Run length: 60 seconds
 Obscuration: 9%
 Fluid: aquades
 Sample Density: 1 g/mL
 Software: 3.19 Firmware: 2.02



Volume Statistics (Arithmetic) B5.\$ls

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Volume:	100%	S.D.:	11.46 µm
Mean:	13.72 µm	Variance:	131.4 µm ²
Median:	9.911 µm	Skewness:	0.649 Right skewed
D(3.2):	3.949 µm	Kurtosis:	-0.863 Platykurtic
Mode:	31.50 µm		

d₁₀: 1.447 µm d₅₀: 9.911 µm d₉₀: 31.67 µm

<1 µm	<10 µm	<100 µm	<1000 µm
5.94%	50.2%	100%	100%

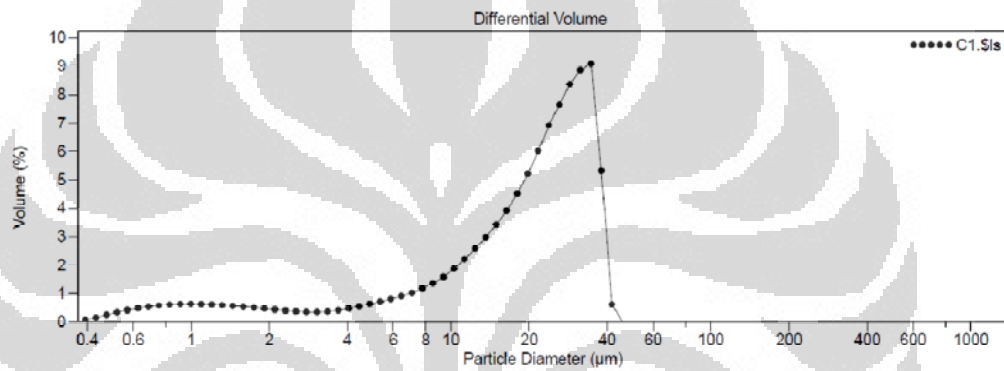
Grafik Mikrokapsul C1



LS Particle Size Analyzer

17 Apr 2012 15:05

File name: F:\LS32\Jessica\C1.\$ls
 File ID: mikrokapsul C1
 Run number: 360
 Optical model: Fraunhofer.rfz
 Residual: 0.57%
 LS 100Q Micro-volume Module
 Start time: 3:21 12 Apr 2012 Run length: 60 seconds
 Obscuration: 8%
 Fluid: aquades
 Sample Density: 1 g/mL
 Software: 3.19 Firmware: 2.02



Volume Statistics (Arithmetic) C1.\$ls

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Volume:	100%	S.D.:	11.12 µm
Mean:	20.52 µm	Variance:	123.7 µm ²
Median:	21.64 µm	Skewness:	-0.235 Left skewed
D(3.2):	6.380 µm	Kurtosis:	-1.006 Platykurtic
Mode:	34.58 µm		

d₁₀: 2.780 µm d₅₀: 21.64 µm d₉₀: 34.79 µm

<1 µm	<10 µm	<100 µm	<1000 µm
4.40%	20.9%	100%	100%

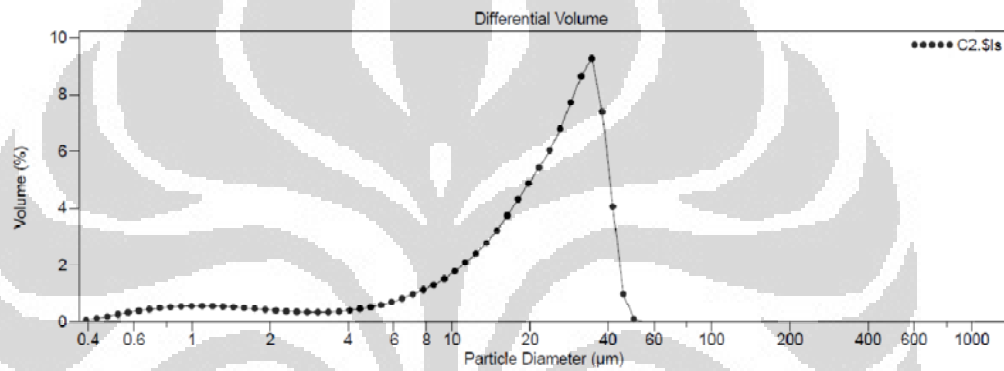
Grafik Mikrokapsul C2



LS Particle Size Analyzer

17 Apr 2012 15:05

File name: F:\LS32\Jessica\C2.\$ls
 File ID: mikrokapsul C2
 Run number: 361
 Optical model: Fraunhofer.rfz
 Residual: 0.69%
 LS 100Q Micro-volume Module
 Start time: 3:33 12 Apr 2012 Run length: 60 seconds
 Obscuration: 8%
 Fluid: aquades
 Sample Density: 1 g/mL
 Software: 3.19 Firmware: 2.02



Volume Statistics (Arithmetic) C2.\$ls

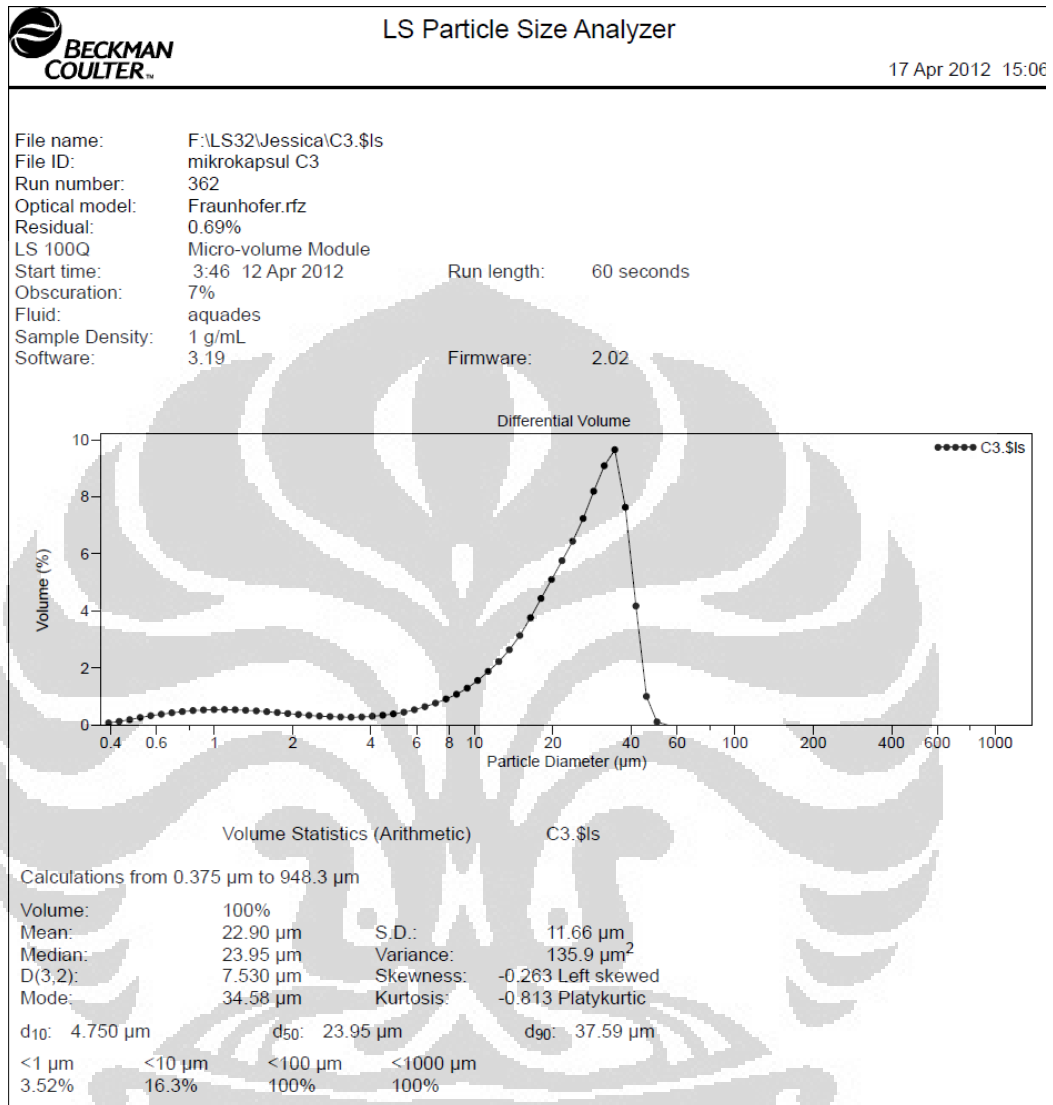
Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Volume:	100%	S.D.:	11.91 µm
Mean:	22.19 µm	Variance:	141.9 µm ²
Median:	23.08 µm	Skewness:	-0.177 Left skewed
D(3.2):	7.149 µm	Kurtosis:	-0.943 Platykurtic
Mode:	34.58 µm		

d₁₀: 3.836 µm d₅₀: 23.08 µm d₉₀: 37.44 µm

<1 µm	<10 µm	<100 µm	<1000 µm
3.66%	18.8%	100%	100%

Grafik Mikrokapsul C3



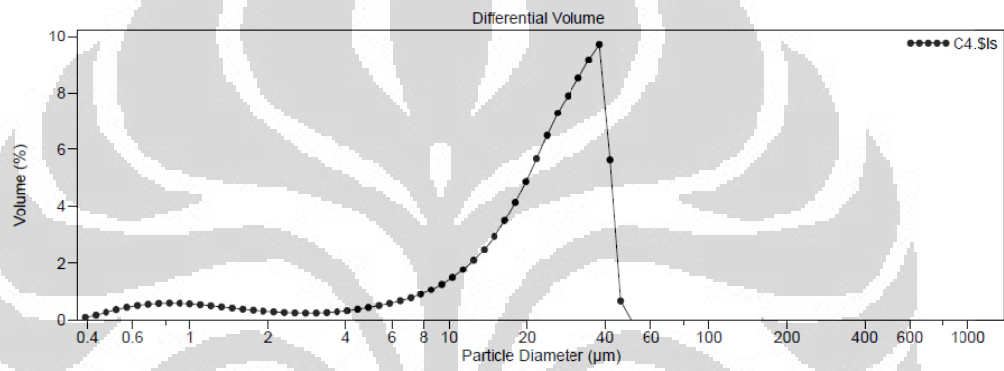
Grafik Mikrokapsul C4



LS Particle Size Analyzer

17 Apr 2012 15:06

File name: F:\LS32\Jessica\C4.\$Is
 File ID: mikrokapsul C4
 Run number: 363
 Optical model: Fraunhofer.rfz
 Residual: 0.64%
 LS 100Q Micro-volume Module
 Start time: 3:56 12 Apr 2012 Run length: 60 seconds
 Obscuration: 7%
 Fluid: aquades
 Sample Density: 1 g/mL
 Software: 3.19 Firmware: 2.02



Volume Statistics (Arithmetic) C4.\$Is

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Volume:	100%	S.D.:	11.84 µm
Mean:	23.40 µm	Variance:	140.3 µm ²
Median:	24.56 µm	Skewness:	-0.315 Left skewed
D(3,2):	7.202 µm	Kurtosis:	-0.848 Platykurtic
Mode:	37.97 µm		

d₁₀: 4.959 µm d₅₀: 24.56 µm d₉₀: 38.42 µm

<1 µm	<10 µm	<100 µm	<1000 µm
4.24%	16.0%	100%	100%

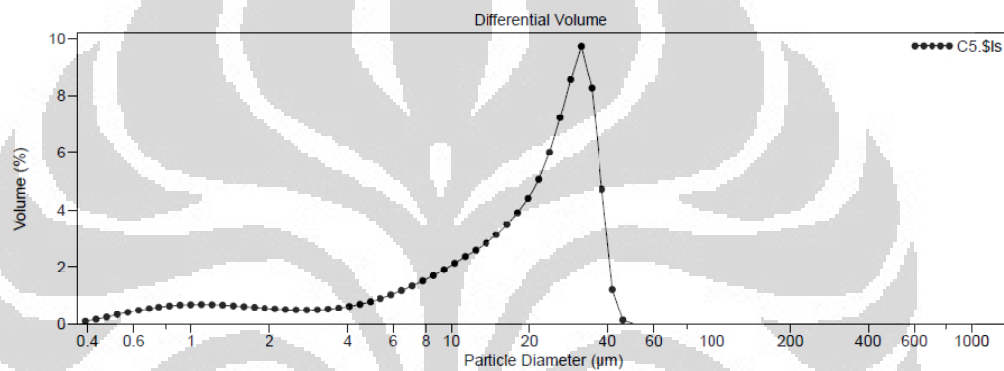
Grafik Mikrokapsul C5



LS Particle Size Analyzer

17 Apr 2012 15:00

File name: F:\LS32\Jessica\C5.\$ls
 File ID: mikrokapsul C5
 Run number: 364
 Optical model: Fraunhofer.rfz
 Residual: 0.76%
 LS 100Q Micro-volume Module
 Start time: 4:05 12 Apr 2012 Run length: 60 seconds
 Obscuration: 6%
 Fluid: aquades
 Sample Density: 1 g/mL
 Software: 3.19 Firmware: 2.02



Volume Statistics (Arithmetic) C5.\$ls

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Volume:	100%	S.D.:	11.55 µm
Mean:	19.97 µm	Variance:	133.5 µm ²
Median:	21.07 µm	Skewness:	-0.139 Left skewed
D(3,2):	6.051 µm	Kurtosis:	-1.139 Platykurtic
Mode:	31.50 µm		

d₁₀: 2.343 µm d₅₀: 21.07 µm d₉₀: 34.70 µm

<1 µm	<10 µm	<100 µm	<1000 µm
4.43%	24.7%	100%	100%

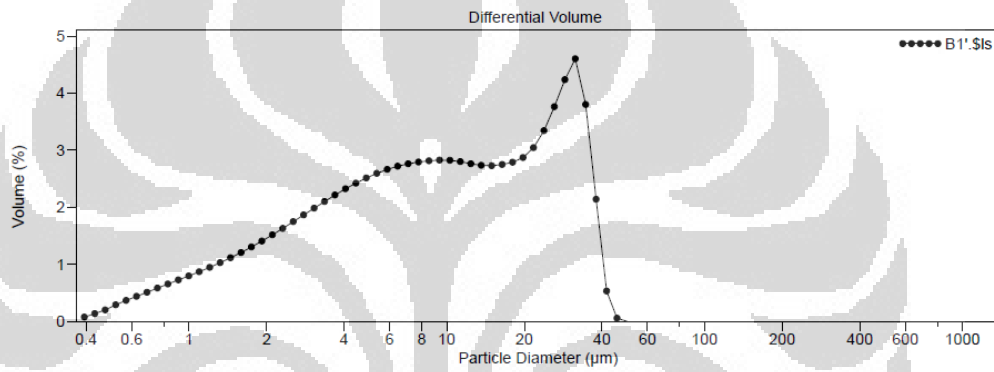
Grafik Mikrokapsul B1'



LS Particle Size Analyzer

17 Apr 2012 15:07

File name: F:\LS32\Jessica\B1'\$.s
 File ID: mikrokapsul B1'
 Run number: 365
 Optical model: Fraunhofer.rfz
 Residual: 0.50%
 LS 100Q: Micro-volume Module
 Start time: 4:13 12 Apr 2012 Run length: 60 seconds
 Obscuration: 9%
 Fluid: aquades
 Sample Density: 1 g/mL
 Software: 3.19 Firmware: 2.02



Volume Statistics (Arithmetic) B1'\$.s

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Volume:	100%	S.D.:	10.98 µm
Mean:	12.99 µm	Variance:	120.7 µm ²
Median:	9.139 µm	Skewness:	0.794 Right skewed
D(3,2):	4.228 µm	Kurtosis:	-0.583 Platykurtic
Mode:	31.50 µm		

d₁₀: 1.673 µm d₅₀: 9.139 µm d₉₀: 30.80 µm

<1 µm	<10 µm	<100 µm	<1000 µm
4.39%	52.7%	100%	100%

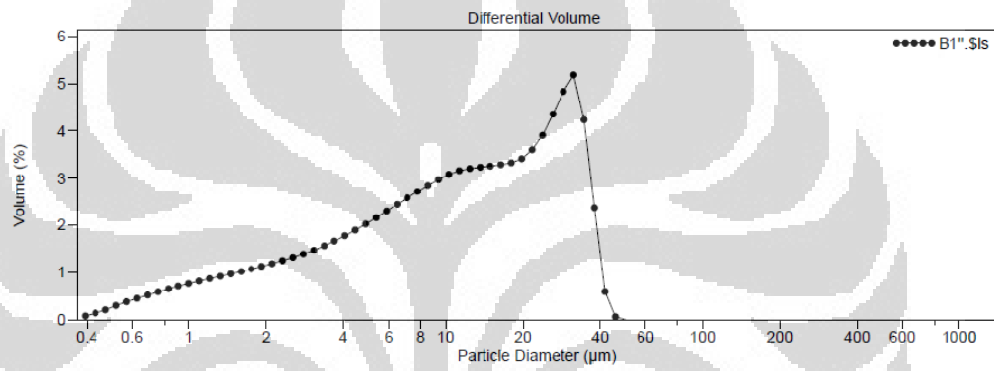
Grafik Mikrokapsul B1''



LS Particle Size Analyzer

17 Apr 2012 15:08

File name: F:\LS32\Jessica\B1''.s
 File ID: mikrokapsul B1''
 Run number: 366
 Optical model: Fraunhofer.rfz
 Residual: 0.49%
 LS 100Q Micro-volume Module
 Start time: 4:23 12 Apr 2012 Run length: 60 seconds
 Obscuration: 9%
 Fluid: aquades
 Sample Density: 1 g/mL
 Software: 3.19 Firmware: 2.02



Volume Statistics (Arithmetic) B1''.s

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Volume:	100%	S.D.:	11.05 µm
Mean:	14.30 µm	Variance:	122.2 µm ²
Median:	11.42 µm	Skewness:	0.601 Right skewed
D(3,2):	4.638 µm	Kurtosis:	-0.819 Platykurtic
Mode:	31.50 µm		

d₁₀: 1.775 µm d₅₀: 11.42 µm d₉₀: 31.44 µm

<1 µm	<10 µm	<100 µm	<1000 µm
4.35%	45.6%	100%	100%

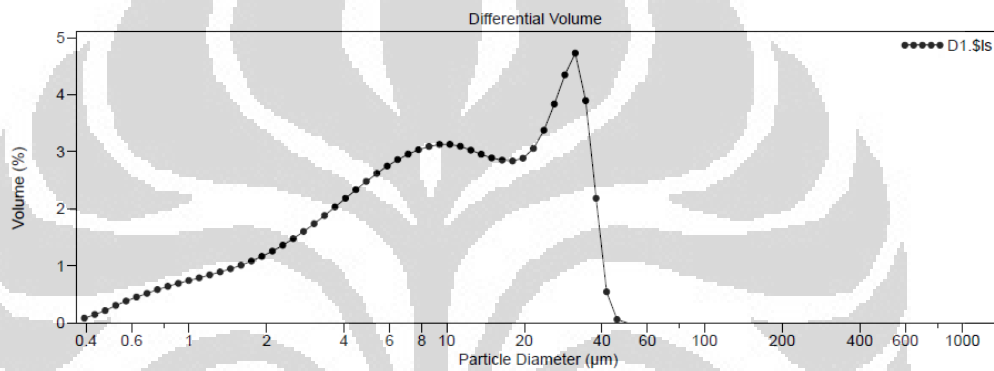
Grafik Mikrokapsul D1



LS Particle Size Analyzer

17 Apr 2012 15:10

File name: F:\LS32\Jessica\D1.\$ls
 File ID: mikrokapsul D1
 Run number: 367
 Optical model: Fraunhofer.rfz
 Residual: 0.47%
 LS 100Q Micro-volume Module
 Start time: 4:33 12 Apr 2012 Run length: 60 seconds
 Obscuration: 10%
 Fluid: aquades
 Sample Density: 1 g/mL
 Software: 3.19 Firmware: 2.02



Volume Statistics (Arithmetic) D1.\$ls

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Volume:	100%	S.D.:	10.91 µm
Mean:	13.34 µm	Variance:	119.1 µm ²
Median:	9.740 µm	Skewness:	0.765 Right skewed
D(3.2):	4.443 µm	Kurtosis:	-0.603 Platykurtic
Mode:	31.50 µm		

d₁₀: 1.784 µm d₅₀: 9.740 µm d₉₀: 30.95 µm

<1 µm	<10 µm	<100 µm	<1000 µm
4.38%	50.9%	100%	100%

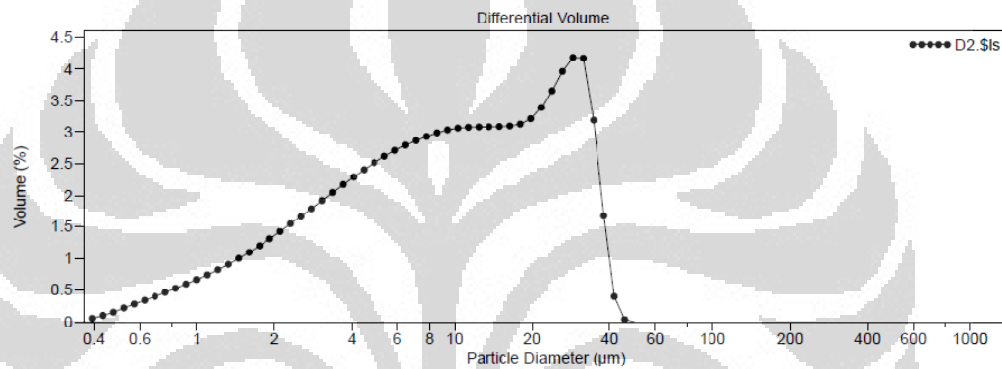
Grafik Mikrokapsul D2



LS Particle Size Analyzer

17 Apr 2012 15:10

File name: F:\LS32\Jessica\D2.\$ls
 File ID: mikrokapsul D2
 Run number: 368
 Optical model: Fraunhofer.rfz
 Residual: 0.42%
 LS 100Q Micro-volume Module
 Start time: 4:42 12 Apr 2012 Run length: 60 seconds
 Obscuration: 10%
 Fluid: aquades
 Sample Density: 1 g/mL
 Software: 3.19 Firmware: 2.02



Volume Statistics (Arithmetic) D2.\$ls

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Volume:	100%		
Mean:	12.98 µm	S.D.:	10.50 µm
Median:	9.656 µm	Variance:	110.3 µm ²
D(3,2):	4.609 µm	Skewness:	0.778 Right skewed
Mode:	20.70 µm	Kurtosis:	-0.521 Platykurtic

d₁₀: 1.892 µm d₅₀: 9.656 µm d₉₀: 29.73 µm

<1 µm	<10 µm	<100 µm	<1000 µm
3.48%	51.1%	100%	100%

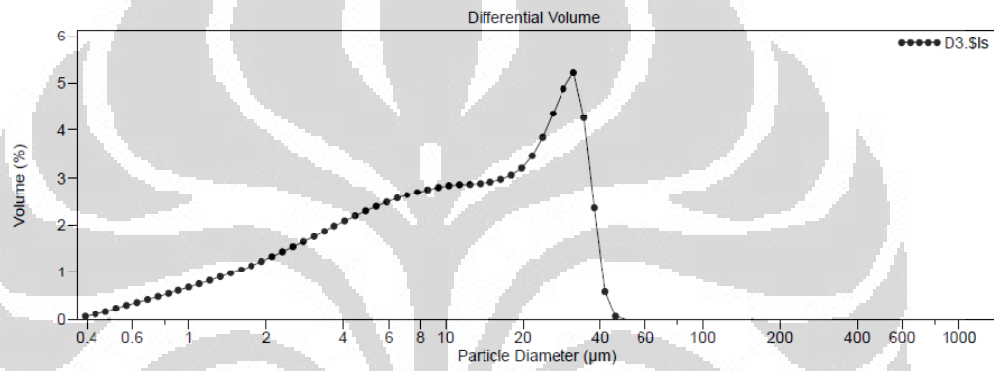
Grafik Mikrokapsul D3



LS Particle Size Analyzer

17 Apr 2012 15:11

File name: F:\LS32\Jessica\D3.\$ls
 File ID: mikrokapsul D3
 Run number: 369
 Optical model: Fraunhofer.rfz
 Residual: 0.49%
 LS 100Q Micro-volume Module
 Start time: 4:52 12 Apr 2012 Run length: 60 seconds
 Obscuration: 9%
 Fluid: aquades
 Sample Density: 1 g/mL
 Software: 3.19 Firmware: 2.02



Volume Statistics (Arithmetic) D3.\$ls

Calculations from 0.375 µm to 948.3 µm

Volume:	100%	S.D.:	11.15 µm
Mean:	14.06 µm	Variance:	124.4 µm ²
Median:	10.71 µm	Skewness:	0.637 Right skewed
D(3,2):	4.728 µm	Kurtosis:	-0.829 Platykurtic
Mode:	31.50 µm		

d₁₀: 1.890 µm d₅₀: 10.71 µm d₉₀: 31.47 µm

<1 µm	<10 µm	<100 µm	<1000 µm
3.62%	47.9%	100%	100%