



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PEMANFAATAN PRAGELATINISASI PATI SINGKONG  
FTALAT SEBAGAI POLIMER PENYALUT  
MIKROKAPSUL**

**SKRIPSI**

**REDHO MEISUDI  
0806319091**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI  
DEPOK  
JULI 2012**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PEMANFAATAN PRAGELATINISASI PATI SINGKONG  
FTALAT SEBAGAI POLIMER PENYALUT  
MIKROKAPSUL**

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi**

**REDHO MEISUDI  
0806319091**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI  
DEPOK  
JULI 2012**

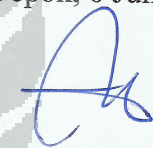
ii

## SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

Saya yang bertanda tangan di bawah ini dengan sebenarnya menyatakan bahwa skripsi ini saya susun tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Indonesia.

Jika di kemudian hari ternyata saya melakukan plagiarisme, saya akan bertanggung jawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang dijatuhkan oleh Universitas Indonesia kepada saya.

Depok, 6 Juli 2012



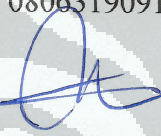
Redho Meisudi

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Redho Meisudi

NPM : 0806319091

Tanda Tangan : 


Tanggal : 6 Juli 2012


## HALAMAN PENGESAHAN


Skripsi ini diajukan oleh :  
Nama : Redho Meisudi  
NPM : 0806319091  
Program Studi : Sarjana Farmasi  
Judul Skripsi : Pemanfaatan Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat  
sebagai Polimer Penyalut Mikrokapsul

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

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc., Apt. (  )

Penguji I : Sutriyo, M.Si., Apt. (  )

Penguji II : Dr. Herman Suryadi, MS., Apt. (  )

Ditetapkan di : Depok  
Tanggal : 6 Juli 2012

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

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

1. Prof. Dr. Yahdiana Harahap, M.S., Apt., selaku Ketua Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia;
2. Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc., Apt., selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini;
3. Dr. Arry Yanuar, M.Si., Apt., selaku pembimbing akademis yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk mengarahkan saya selama menempuh pendidikan sarjana farmasi;
4. orang tua dan keluarga saya yang telah memberikan bantuan dukungan material dan moral; dan
5. sahabat yang telah banyak membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini.

Akhir kata, saya berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Penulis

2012

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

---

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

Nama : Redho Meisudi  
NPM : 0806319091  
Program Studi : Sarjana Farmasi  
Departemen : Farmasi  
Fakultas : Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Jenis Karya : Skripsi

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

Pemanfaatan Pragelatinisasi Pati Singkong Ftalat sebagai Polimer Penyalut Mikrokapsul

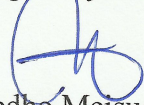
beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 6 Juli 2012

Yang menyatakan

  
(Redho Meisudi)

vii

## ABSTRAK

Nama : Redho Meisudi  
Program Studi : Sarjana Farmasi  
Judul : Pemanfaatan Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat sebagai Polimer Penyalut Mikrokapsul

Prigelatinisasi pati singkong ftalat merupakan pati singkong termodifikasi secara fisika dan kimia yang berpotensi dimanfaatkan sebagai polimer penyalut mikrokapsul. Pada penelitian ini dilakukan sintesis dan karakterisasi prigelatinisasi pati singkong ftalat yang diaplikasikan sebagai polimer penyalut mikrokapsul. Prigelatinisasi pati singkong ftalat dihasilkan dari gelatinisasi pati singkong yang dilanjutkan esterifikasi dengan asam ftalat anhidrida pada medium berair. Prigelatinisasi pati singkong ftalat yang dihasilkan diformulasi menjadi mikrokapsul dengan metode mikroenkapsulasi tautan silang antarmuka menggunakan agen penaut silang tereftaloil klorida (formula 1) dan mikroenkapsulasi semprot kering (formula 3). Ketoprofen digunakan sebagai model obat untuk mengetahui efisiensi penjerapan dan pelepasan obat mikrokapsul. Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa prigelatinisasi pati singkong ftalat memiliki derajat substitusi 0,054 dengan kelarutan lebih besar pada medium basa serta kekuatan gel 31,9 gf. Hasil evaluasi mikrokapsul formula 1 memiliki bentuk bulat berdiameter 35-40  $\mu\text{m}$  dengan morfologi permukaan tak beraturan. Efisiensi penjerapan mikrokapsul formula 1 adalah 74,41% dengan indeks mengembang lebih kecil pada medium asam. Uji disolusi pada medium fosfat pH 7,4 menunjukkan bahwa selama 90 menit telah dilepaskan seluruh ketoprofen dari mikrokapsul formula 1 dan formula 3. Pada medium asam klorida pH 1,2 ketoprofen yang dilepaskan dari mikrokapsul formula 1 dan formula 3 berturut-turut adalah 48,11% dan 35,85% selama 120 menit. Hal ini menunjukkan bahwa prigelatinisasi pati singkong ftalat dapat dimanfaatkan sebagai polimer penyalut mikrokapsul.

Kata Kunci : mikroenkapsulasi semprot kering, mikroenkapsulasi tautan silang antar muka, mikrokapsul, polimer penyalut, prigelatinisasi pati singkong ftalat

xvi+102 halaman; 17 gambar; 4 tabel; 6 rumus; 44 lampiran

Daftar Acuan : 27 (1985-2011)



## ABSTRACT

Name : Redho Meisudi  
Program Study : Bachelor of Pharmacy  
Topic : Utilization of Pregelatinized Casava Starch Phthalate as Coating Polymer of Microcapsules

Pregelatinized casava starch phthalate was a physically and chemically modified cassava starch, that could be used as a coating polymer of microcapsules. In this research, pregelatinized casava starch phthalate was synthesized, characterized and applied as coating polymer of microcapsules. Pregelatinized casava starch phthalate was produced from cassava starch gelatinization, followed by esterification with phthalic acid anhydride in an aqueous medium. Pregelatinized casava starch phthalate microcapsules were prepared using interfacial cross-linking with terephthaloyl chloride (formula 1) and using spray drying (formula 3). Ketoprofen was used as model for loading efficiency and release studies. The characterization results showed that the substitution degree of pregelatinized casava starch phthalate was 0.054. In addition to having high solubility in alkaline medium and the gel strength of pregelatinized casava starch phthalate was 31,9 gf. The evaluation results showed that the formula 1 were an irregular spherical shape of microcapsules and 35-40  $\mu\text{m}$  in diameter. The loading efficiency of formula 1 was 74.41% and it had low swelling index in acidic medium. The release studies in phosphate medium pH 7.4 showed that all of ketoprofen was released from microcapsules of formula 1 and formula 3 during 90 minutes. In addition, the release of ketoprofen in chloride medium pH 1.2 from microcapsules of formula 1 and formula 3 were 48.11% and 35,85%, respectively, during 120 minutes. The results revealed that pregelatinized casava starch pthalate could be used as a coating polymer of microcapsules.

Keywords : coating polymer, interfacial cross-linking, microcapsules, pregelatinized casava starch phtalate, spray-drying  
xvi+102 pages; 17 pictures; 4 tables; 6 formulas; 44 appendixes  
Bibliography : 27 (1985-2011)

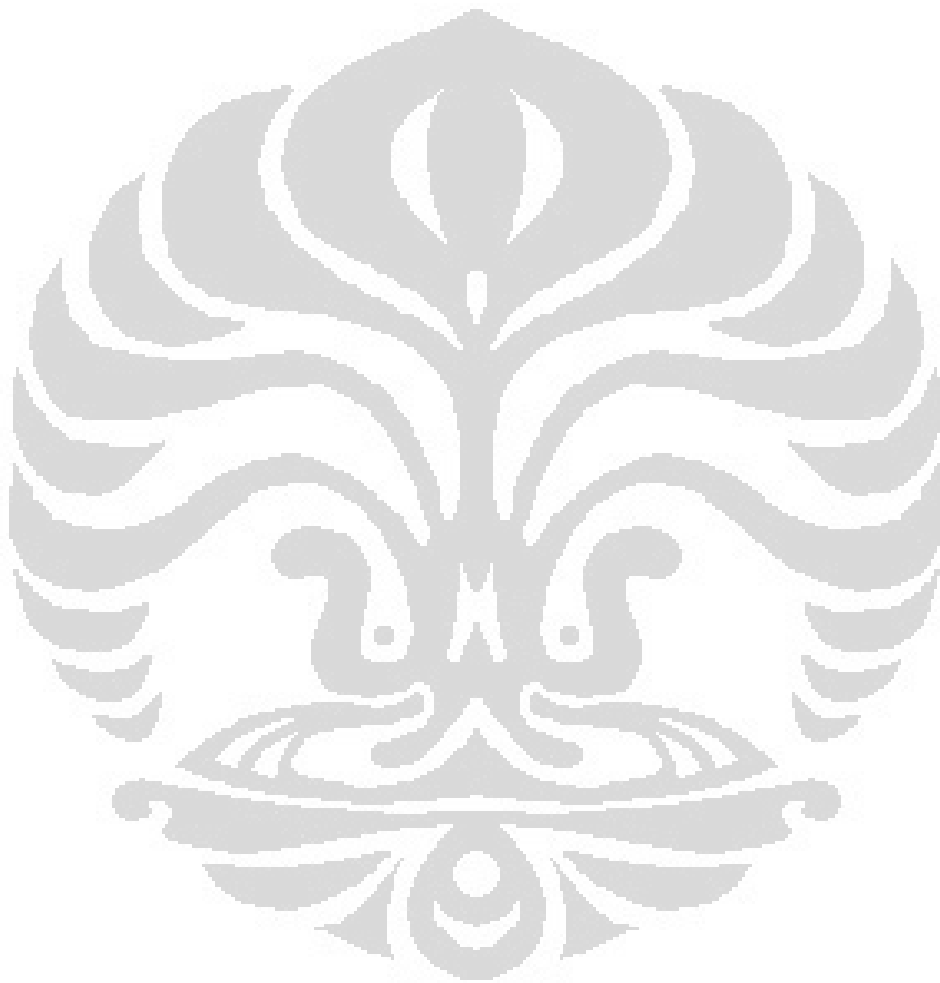
## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>ii</b>
<b>SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME</b> .....	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS</b> .....	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>v</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS</b> .....	<b>vii</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR RUMUS</b> .....	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xv</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Tujuan Penelitian.....	2
1.3 Hipotesis .....	3
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>4</b>
2.1 Mikrokapsul .....	4
2.2 Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat .....	7
2.3 Ketoprofen .....	10
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN</b> .....	<b>11</b>
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian .....	11
3.2 Alat .....	11
3.3 Bahan.....	11
3.4 Cara Kerja .....	12
3.4.1 Sintesis Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat .....	12
3.4.2 Karakterisasi Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat.....	13
3.4.3 Formulasi Mikrokapsul .....	17
3.4.4 Evaluasi Mikrokapsul.....	18
<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	<b>22</b>
4.1 Sintesis Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat .....	22
4.2 Karakterisasi Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat.....	25
4.3 Formulasi Mikrokapsul.....	37
4.4 Evaluasi Mikrokapsul.....	38
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	<b>47</b>
5.1 Kesimpulan .....	47
5.2 Saran .....	47
<b>DAFTAR ACUAN</b> .....	<b>48</b>

## DAFTAR GAMBAR

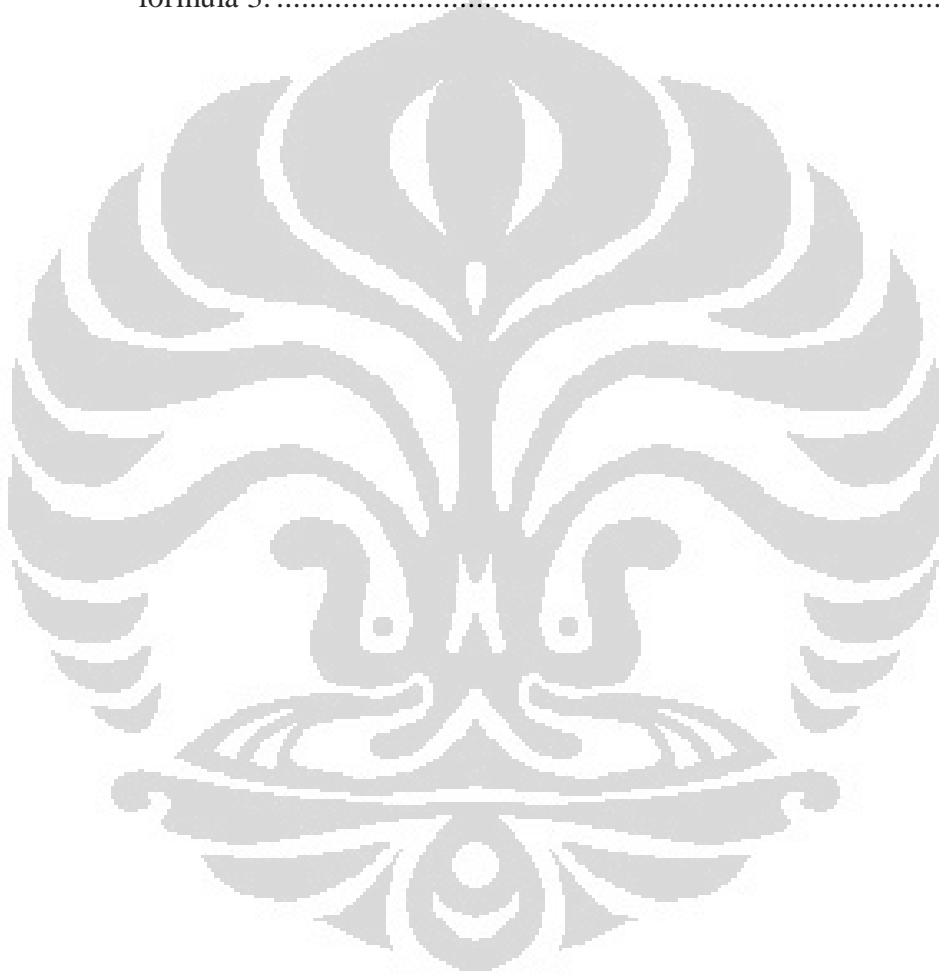
Gambar 2.1	Struktur amilosa dan amilopektin. ....	8
Gambar 2.2	Struktur ketoprofen. ....	10
Gambar 4.1	Perbandingan mikrofotografi prigelatinisasi pati singkong ftalat, prigelatinisasi pati singkong dan pati singkong pada perbesaran 100 kali. ....	26
Gambar 4.2	Distribusi ukuran partikel prigelatinisasi pati singkong ftalat. ..	27
Gambar 4.3	Perbandingan termogram prigelatinisasi pati singkong ftalat, prigelatinisasi pati singkong dan pati singkong. ....	28
Gambar 4.4	Perbandingan higroskopisitas prigelatinisasi pati singkong ftalat dan prigelatinisasi pati singkong pada berbagai perlakuan penyimpanan setelah 30 hari. ....	29
Gambar 4.5	Perbandingan higroskopisitas prigelatinisasi pati singkong ftalat pada berbagai kondisi penyimpanan selama 30 hari: pot dengan tutup dengan silika gel, pot tanpa tutup dengan silika gel, pot dengan tutup dan pot tanpa tutup.....	30
Gambar 4.6	Reaksi esterifikasi antara prigelatinisasi pati singkong dengan asam ftalat anhidrida membentuk prigelatinisasi pati singkong ftalat dan air pada suhu 25°C, pada pH lebih dari 8 dan kurang dari 10 serta penambahan natrium sulfat anhidrat. ....	32
Gambar 4.7	Perbandingan spektrum inframerah prigelatinisasi pati singkong ftalat dan prigelatinisasi pati singkong. ....	33
Gambar 4.8	Perbandingan kelarutan prigelatinisasi pati singkong ftalat dalam berbagai medium. Setiap titik merupakan nilai rata-rata $\pm$ standar deviasi (n=3). ....	34
Gambar 4.9	Rheogram larutan prigelatinisasi pati singkong ftalat pada konsentrasi 6% dalam aquadest. ....	35
Gambar 4.10	Perbandingan indeks mengembang prigelatinisasi pati singkong ftalat pada medium fosfat pH 7,4 dan medium asam klorida pH 1,2 selama 120 menit dan 10 menit. Setiap titik merupakan nilai rata-rata $\pm$ standar deviasi (n=3). ....	36
Gambar 4.11	Reaksi tautan silang antara prigelatinisasi pati singkong ftalat dengan tereftaloil klorida membentuk lapisan penyalut.....	37
Gambar 4.12	Perbandingan mikrofotografi mikrokapsul formula 1, formula 2 dan formula 3 pada perbesaran 4000 kali. ....	40
Gambar 4.13	Perbandingan distribusi ukuran partikel formula 1, formula 2 dan formula 3 berdasarkan volume. ....	42
Gambar 4.14	Perbandingan indeks mengembang mikrokapsul pada medium fosfat pH 7,4 untuk formula 1, formula 2 dan formula 3 serta medium asam klorida pH 1,2 untuk formula 1, formula 2 dan formula 3 selama 120 menit. Setiap titik merupakan nilai rata-rata $\pm$ standar deviasi (n=3). ....	43
Gambar 4.15	Perbandingan profil disolusi mikrokapsul pada medium fosfat pH 7,4 untuk formula 1, formula 2 dan formula 3 serta medium asam klorida pH 1,2 untuk formula 1, formula 2 dan formula 3	

pada suhu  $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  dengan kecepatan 100 rpm selama 120 menit. Setiap titik merupakan nilai rata-rata  $\pm$  standar deviasi (n=3)..... 45



## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Formula mikrokapsul pada berbagai metode.....	17
Tabel 4.1	Perbandingan sifat fisika, sifat kimia dan sifat fungsional antara prigelatinisasi pati singkong ftalat dan prigelatinisasi pati singkong, .....	25
Tabel 4.2	Perbandingan sifat termal antara prigelatinisasi pati singkong ftalat, prigelatinisasi pati singkong dan pati singkong.....	28
Tabel 4.3	Perbandingan evaluasi mikrokapsul formula 1, formula 2 dan formula 3.....	39



## DAFTAR RUMUS

Rumus 2.1	Derajat substitusi.....	9
Rumus 3.1	Indeks mengembang.....	17
Rumus 3.2	Perolehan kembali.....	19
Rumus 3.3	Efisiensi penyerapan.....	20
Rumus 3.4	Jumlah obat terdissolusi.....	21
Rumus 3.5	Persentase obat kumulatif.....	21



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	1	Distribusi ukuran partikel prigelatinisasi pati singkong ftalat. ....	51
Lampiran	2	Perbandingan densitas prigelatinisasi pati singkong dan prigelatinisasi pati singkong ftalat. ....	51
Lampiran	3	Perbandingan kadar air prigelatinisasi pati singkong dan prigelatinisasi pati singkong ftalat. ....	52
Lampiran	4	Higroskopisitas prigelatinisasi pati singkong ftalat pada berbagai perlakuan selama 30 hari. ....	52
Lampiran	5	Higroskopisitas prigelatinisasi pati singkong pada berbagai perlakuan selama 30 hari. ....	53
Lampiran	6	Perbandingan derajat keasaman prigelatinisasi pati singkong dan prigelatinisasi pati singkong ftalat.....	53
Lampiran	7	Serapan kalium hidrogen ftalat pada medium natrium hidroksida 1 N pada berbagai konsentrasi pada panjang gelombang 271,8 nm. ....	54
Lampiran	8	Kadar ftalat dan derajat substitusi prigelatinisasi pati singkong ftalat.....	54
Lampiran	9	Perbandingan kelarutan prigelatinisasi pati singkong ftalat pada berbagai medium. Setiap titik merupakan nilai rata-rata $\pm$ standar deviasi (n=3).....	55
Lampiran	10	Viskositas dan rheologi larutan prigelatinisasi pati singkong ftalat pada konsentrasi 6% dalam aquadest.....	55
Lampiran	11	Indeks mengembang prigelatinisasi pati singkong ftalat pada medium fosfat pH 7,4 dan medium asam klorida pH 1,2 selama 120 menit. Setiap titik merupakan nilai rata-rata $\pm$ standar deviasi (n=3).....	56
Lampiran	12	Indeks mengembang prigelatinisasi pati singkong pada medium fosfat pH 7,4 dan medium asam klorida pH 1,2 selama 120 menit. Setiap titik merupakan nilai rata-rata $\pm$ standar deviasi (n=3).....	57
Lampiran	13	Perbandingan kekuatan gel prigelatinisasi pati singkong ftalat dan prigelatinisasi pati singkong.....	57
Lampiran	14	Perbandingan perolehan kembali mikrokapsul formula 1, formula 2 dan formula 3. ....	58
Lampiran	15	Serapan ketoprofen pada medium fosfat pH 7,4 pada berbagai konsentrasi. ....	58
Lampiran	16	Serapan ketoprofen pada medium asam klorida pH 1,2 pada berbagai konsentrasi. ....	59
Lampiran	17	Serapan prigelatinisasi pati singkong ftalat pada medium fosfat pH 7,4 pada berbagai konsentrasi. ....	59
Lampiran	18	Serapan prigelatinisasi pati singkong ftalat pada medium asam klorida pH 1,2 pada berbagai konsentrasi. ....	60
Lampiran	19	Perbandingan efisiensi penjerapan mikrokapsul formula 1, formula 2 dan formula 3 pada medium fosfat pH 7,4.....	60

Lampiran	20	Perbandingan indeks mengembang mikrokapsul formula 1, formula 2 dan formula 3 pada medium fosfat pH 7,4 selama 120 menit. Setiap titik merupakan nilai rata-rata $\pm$ standar deviasi (n=3).....	61
Lampiran	21	Perbandingan indeks mengembang mikrokapsul formula 1, formula 2 dan formula 3 pada medium asam klorida pH 1,2 selama 120 menit. Setiap titik merupakan nilai rata-rata $\pm$ standar deviasi (n=3).....	61
Lampiran	22	Perbandingan profil disolusi mikrokapsul formula 1, formula 2 dan formula 3 pada medium fosfat pH 7,4 pada suhu $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan 100 rpm selama 120 menit. Setiap titik merupakan nilai rata-rata $\pm$ standar deviasi (n=3).....	62
Lampiran	23	Perbandingan profil disolusi mikrokapsul formula 1, formula 2 dan formula 3 pada medium asam klorida pH 1,2 pada suhu $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan 100 rpm selama 120 menit. Setiap titik merupakan nilai rata-rata $\pm$ standar deviasi (n=3).....	63
Lampiran	24	Rumus densitas.....	64
Lampiran	25	Rumus viskositas.....	64
Lampiran	26	Rumus konsentrasi ketoprofen berdasarkan spektrofotometri derivatif.....	64
Lampiran	27	Perbandingan serbuk prigelatinisasi pati singkong ftalat dan prigelatinisasi pati singkong.....	65
Lampiran	28	Termogram prigelatinisasi pati singkong ftalat.....	66
Lampiran	29	Termogram prigelatinisasi pati singkong.....	67
Lampiran	30	Termogram pati singkong.....	68
Lampiran	31	Kurva kalibrasi kalium hidrogen ftalat pada medium natrium hidroksida 1 N.....	69
Lampiran	32	Spektrum inframerah prigelatinisasi pati singkong ftalat. ..	70
Lampiran	33	Spektrum inframerah prigelatinisasi pati singkong.....	71
Lampiran	34	Perbandingan serbuk mikrokapsul formula 1, formula 2 dan formula 3.....	72
Lampiran	35	Kurva kalibrasi ketoprofen pada medium fosfat pH 7,4.....	72
Lampiran	36	Kurva kalibrasi ketoprofen pada medium asam klorida pH 1,2.....	73
Lampiran	37	Kurva kalibrasi prigelatinisasi pati singkong ftalat pada medium fosfat pH 7,4.....	73
Lampiran	38	Kurva kalibrasi prigelatinisasi pati singkong ftalat pada medium asam klorida pH 1,2.....	74
Lampiran	39	Distribusi ukuran partikel mikrokapsul formula 1.....	75
Lampiran	40	Distribusi ukuran partikel mikrokapsul formula 2.....	82
Lampiran	41	Distribusi ukuran partikel mikrokapsul formula 3.....	89
Lampiran	42	Sertifikat analisis ketoprofen.....	99
Lampiran	43	Sertifikat analisis asam ftalat anhidrida.....	101
Lampiran	44	Sertifikat analisis tereftaloil klorida.....	102



# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Sistem penghantaran obat dikembangkan untuk meningkatkan keamanan, meningkatkan kualitas penghantaran dan mengoptimalkan efikasi yang diinginkan (Verma & Garg, 2001). Mikrokapsul merupakan salah satu sediaan yang menjadi pilihan karena dapat meningkatkan keamanan dan kualitas penghantaran melalui peningkatan fungsional dan pengoptimalan formulasi. Peningkatan fungsional melalui pengaturan pelepasan obat berdasarkan perbedaan kelarutan polimer penyalut pada medium dengan pH yang berbeda untuk mencegah reaksi obat yang tidak diinginkan. Pengoptimalan formulasi melalui penyalutan bahan inti dengan polimer penyalut untuk mencegah interaksi obat dengan bahan lain (Lidert, 2005).

Mikrokapsul merupakan partikel berinti padat atau cair yang dienkapsulasi oleh polimer penyalut, berdiameter 3-800  $\mu\text{m}$ , berbentuk bulat dengan satu bahan inti atau tak beraturan dengan beberapa bahan inti (Hawkins, Wolf, Guyard, Greenberg & Dayan, 2005; Ranade & Hollinger, 2004; Thies, 1996). Komponen utama mikrokapsul adalah bahan inti dan polimer penyalut. Bahan inti berupa obat dalam wujud padat atau cair. Polimer penyalut berupa polimer larut air, polimer tak larut air, lilin dan lemak serta polimer enterik (Bansode, Banarjee, Gaikwad, Jadhav & Thorat, 2010). Pati singkong merupakan polimer penyalut dari alam yang bersifat hidrofilik, lengket dan kekuatan lapisan penyalut yang lemah. Oleh karena itu, perlu dilakukan modifikasi pati singkong untuk mendapatkan polimer penyalut yang fleksibel dan kemampuan membentuk lapisan tipis yang kuat (Freers, 2005).

Pati singkong dimodifikasi secara fisika dan secara kimia. Secara fisika, pati singkong digelatinisasi di atas suhu gelatinisasinya menjadi prigelatinisasi pati singkong. Modifikasi secara fisika bertujuan untuk mengubah kelarutan pati singkong pada suhu panas menjadi larut pada suhu dingin. Kelarutan pati singkong pada suhu dingin bertujuan untuk mengoptimalkan modifikasi secara kimia melalui esterifikasi. Secara kimia, prigelatinisasi pati singkong

diesterifikasi dengan asam ftalat anhidrida menjadi prigelatinisasi pati singkong ftalat. Modifikasi secara kimia bertujuan untuk mengubah sifat fungsional pati singkong. Asam ftalat anhidrida merupakan asam karboksilat reaktif yang dapat bereaksi dengan gugus hidroksil pada monomer glukosa pada medium berair dan suasana basa. Substituen ftalat pada monomer glukosa memiliki satu gugus karboksilat bebas yang dapat mempengaruhi kelarutan pati singkong pada berbagai medium dengan pH yang berbeda. Sehingga, prigelatinisasi pati singkong ftalat dapat dimanfaatkan sebagai polimer penyalut mikro kapsul untuk meningkatkan keamanan dan kualitas penghantaran obat.

Pada penelitian ini, prigelatinisasi pati singkong ftalat disintesis dengan cara gelatinisasi pada suhu 80°C, lalu dilanjutkan esterifikasi dengan asam ftalat anhidrida pada suhu 25°C dan pH lebih dari 8 dan kurang dari 10. Setelah itu, prigelatinisasi pati singkong ftalat dikarakterisasi sifat fisika, sifat kimia dan sifat fungsional untuk membuktikan keberhasilan modifikasi dan memprediksi aplikasi yang tepat sebagai polimer penyalut. Prigelatinisasi pati singkong ftalat diformulasi bersama dengan ketoprofen sebagai model obat menjadi mikro kapsul melalui metode mikroenkapsulasi tautan silang antarmuka dan mikroenkapsulasi semprot kering. Mikro kapsul yang telah dihasilkan kemudian dievaluasi morfologi dan ukuran partikel, efisiensi penjerapan, indeks mengembang dan profil disolusi.

## **1.2 Tujuan Penelitian**

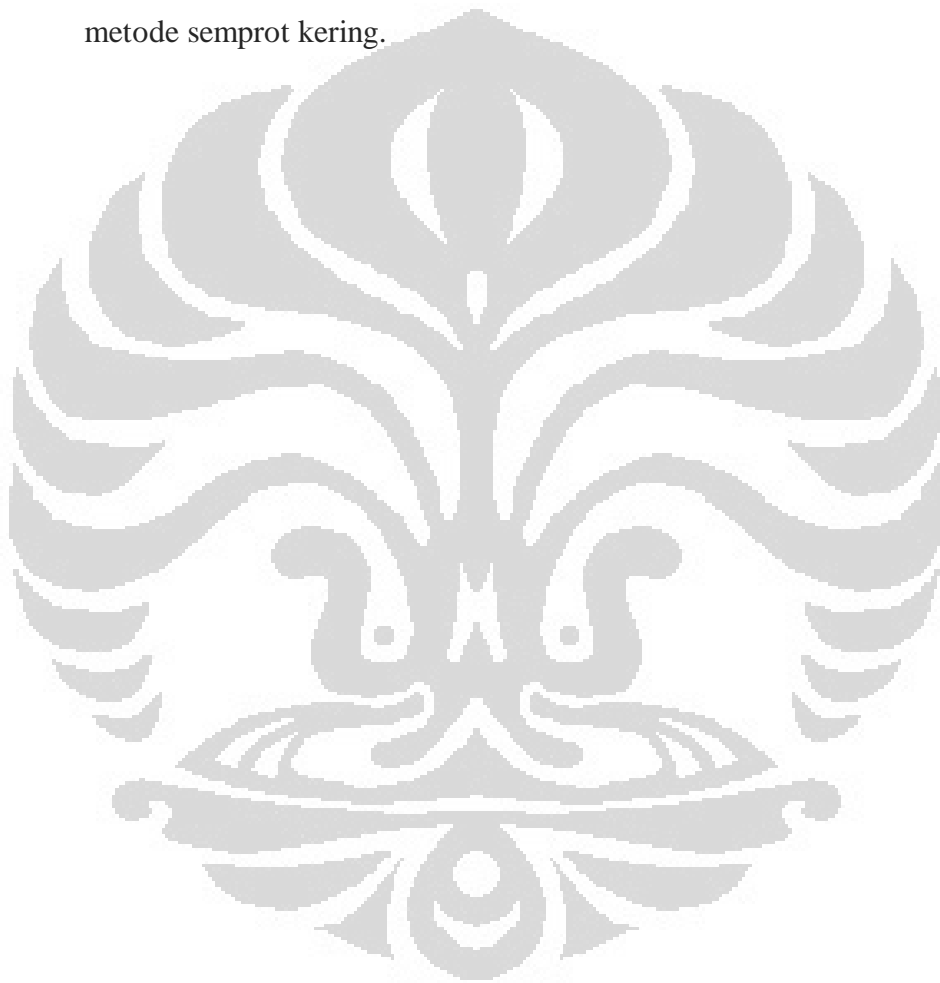
Tujuan penelitian ini adalah:

- 1 Memodifikasi pati singkong secara fisika dan kimia dan mengkarakterisasi prigelatinisasi pati singkong ftalat.
- 2 Mendapatkan formula dan mengevaluasi mikro kapsul dengan polimer penyalut prigelatinisasi pati singkong ftalat menggunakan metode mikroenkapsulasi tautan silang antarmuka dan mikroenkapsulasi semprot kering.

### 1.3 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah:

- 1 Pati singkong dapat dimodifikasi secara fisika melalui gelatinisasi dan secara kimia melalui esterifikasi menjadi prigelatinisasi pati singkong ftalat.
- 2 Prigelatinisasi pati singkong ftalat dapat dimanfaatkan sebagai polimer penyalut mikrokapsul menggunakan metode tautan silang antarmuka dan metode semprot kering.



## **BAB 2** **TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Mikrokapsul**

Mikrokapsul merupakan partikel berinti padat atau cair yang dienkapsulasi oleh polimer penyalut, berdiameter 3-800  $\mu\text{m}$ , berbentuk bulat dengan satu bahan inti atau tak beraturan dengan beberapa bahan inti (Hawkins, Wolf, Guyard, Greenberg & Dayan, 2005; Ranade & Hollinger, 2004; Thies, 1996). Mikroenkapsulasi merupakan proses penyalutan bahan inti berwujud padat atau cair dengan polimer penyalut. Bahan inti merupakan bahan berwujud padat atau cair yang akan disalut. Polimer penyalut merupakan polimer yang memiliki kemampuan membentuk film dan memiliki daya kohesif dengan bahan inti; kompatibel secara kimia dan tidak reaktif dengan bahan inti; serta dapat membentuk lapisan dengan kekuatan, fleksibilitas, impermeabilitas dan stabilitas sesuai dengan yang diinginkan (Bansode, Banarjee, Gaikwad, Jadhav & Thorat, 2010).

Hawkins, Wolf, Guyard, Greenberg & Dayan (2005) menyatakan bahwa struktur dan komponen mikrokapsul mempengaruhi mekanisme pelepasan dari bahan inti terenkapsulasi. Mekanisme pelepasan bahan inti berupa perusakan mekanik dan pelepasan terkendali. Perusakan mekanik berupa pelarutan polimer penyalut, peleburan polimer penyalut dan degradasi biologi dari polimer penyalut. Pelepasan terkendali berupa degradasi sistem monolitik terkendali, difusi sistem monolitik terkendali, difusi sistem reservoir terkendali dan erosi (Bansode, Banarjee, Gaikwad, Jadhav & Thorat, 2010; Hawkins, Wolf, Guyard, Greenberg & Dayan, 2005).

Dalam mikroenkapsulasi, ada tujuh pertimbangan dalam menentukan metode mikroenkapsulasi yang tepat, yaitu karakteristik fisika dan kimia bahan inti serta sensitivitas dan inkompatibilitasnya; sistem penghantaran mikrokapsul yang diinginkan, seperti peroral, topikal dan parenteral; bentuk sediaan mikrokapsul yang diinginkan, seperti solid, semisolid dan likuid; mekanisme

pelepasan yang diinginkan; ukuran mikrokapsul yang diinginkan serta warna mikrokapsul yang diinginkan (Lidert, 2005).

Berdasarkan hal di atas, Thies (1996) mengklasifikasikan metode mikroenkapsulasi menjadi tipe A (proses kimia) dan tipe B (proses mekanik). Tipe A berupa koaservasi kompleks, inkompatibilitas polimer-polimer, polimerisasi antar muka dan polimerisasi *in situ*. Tipe B berupa semprot kering, panci penyalut dan ekstrusi sentrifugal.

Koaservasi kompleks merupakan metode mikroenkapsulasi berdasarkan kemampuan polimer larut air kationik dan anionik berinteraksi dalam air membentuk fase cair. Polimer penyalut yang digunakan merupakan polielektrolit larut air, dengan medium pensuspensi air. Metode ini dapat menghasilkan mikrokapsul berdiameter 20-800  $\mu\text{m}$  dan mengandung bahan inti 80-90% (b/b) dalam polimer penyalut (Mathiowitz, Kreitz & Brannon-Peppas, 1999; Thies, 1996).

Inkompatibilitas polimer-polimer merupakan metode mikroenkapsulasi berdasarkan pelarutan dua polimer yang berbeda secara kimia dan tidak bercampur dalam pelarut yang sesuai. Polimer penyalut yang digunakan merupakan polimer hidofilik atau hidrofobik, dengan medium pensuspensi air atau pelarut organik. Metode ini dapat menghasilkan mikrokapsul dengan bentuk tak beraturan dan berdiameter 200-800  $\mu\text{m}$  (Mathiowitz, Kreitz & Brannon-Peppas, 1999; Thies, 1996).

Polimerisasi antarmuka merupakan metode mikroenkapsulasi berdasarkan polimerisasi monomer reaktif membentuk lapisan tipis di sekitar bahan inti. Polimer penyalut yang digunakan merupakan monomer larut atau tak larut air, dengan medium pensuspensi air atau pelarut organik. Metode ini dapat menghasilkan mikrokapsul berdiameter 20-30  $\mu\text{m}$ . Polimerisasi *in situ* memiliki prinsip yang sama dengan polimerisasi antarmuka, namun tidak menggunakan monomer reaktif selama proses mikroenkapsulasi, serta mampu membentuk mikrokapsul berdiameter 3-6  $\mu\text{m}$  (Mathiowitz, Kreitz & Brannon-Peppas, 1999; Thies, 1996).

Semprot kering merupakan metode mikroenkapsulasi berdasarkan dispersi bahan inti dalam larutan polimer penyalut membentuk emulsi yang disemprotkan

**Universitas Indonesia**

ke dalam bejana panas. Polimer penyalut yang digunakan merupakan polimer hidrofilik atau hidrofobik, dengan medium pensuspensi air dan nitrogen. Metode ini dapat menghasilkan mikrokapsul berdiameter 1-3  $\mu\text{m}$  dan mengandung bahan inti 40-60% (b/b) dalam polimer penyalut (Mathiowitz, Kreitz & Brannon-Peppas, 1999; Thies, 1996).

Panci penyalut merupakan metode mikroenkapsulasi berdasarkan penyemprotan larutan polimer penyalut ke partikel yang diputar dan dikeringkan dalam bejana panas hingga pelarut menguap. Ekstrusi sentrifugal merupakan metode mikroenkapsulasi berdasarkan pemompaan bahan inti, polimer penyalut dan dua pelarut yang tak bercampur ke dalam ujung pipa yang diputar (Mathiowitz, Kreitz & Brannon-Peppas, 1999; Thies, 1996).

Whateley (1996) menyatakan bahwa mikroenkapsulasi tautan silang antarmuka memiliki tiga karakteristik polimer penyalut mikrokapsul. Polimer penyalut tidak dapat dilalui oleh molekul besar. Permukaan polimer penyalut bukan merupakan antigen. Polimer penyalut dapat didegradasi secara biologi oleh tubuh.

Metode mikroenkapsulasi tautan silang menggunakan agen penaut silang. Agen penaut silang yang digunakan harus dapat bereaksi di antarmuka fase minyak dan air. Sebagian besar mikrokapsul dengan lapisan penyalut yang kuat menggunakan tereftaloil klorida sebagai agen penaut silang. Selain itu, digunakan juga agen penaut silang alifatik yaitu sebakoil klorida (Whateley, 1996). Levy & Andry (1990) menyatakan bahwa polimer penyalut turunan pati dapat menggunakan metode mikroenkapsulasi tautan silang karena dapat membentuk mikrokapsul yang stabil dan kuat dalam menahan pelepasan obat.

Dalam mikroenkapsulasi tautan silang antarmuka, ada beberapa faktor yang mempengaruhi reaksi tautan silang. Kecepatan reaksi dipengaruhi oleh penyalut yang digunakan, monomer lebih cepat bereaksi dibandingkan oligomer dan polimer. Kecepatan reaksi mempengaruhi pengendapan polimer sehingga menghambat difusi agen penaut silang ke dalam sisi reaktif dan menghentikan reaksi tautan silang. Penghambatan difusi agen penaut silang dapat dicegah dengan memilih pelarut yang dapat mengembangkan polimer. Pengadukan merupakan variabel kritis yang mempengaruhi ukuran mikrokapsul. Inaktivasi

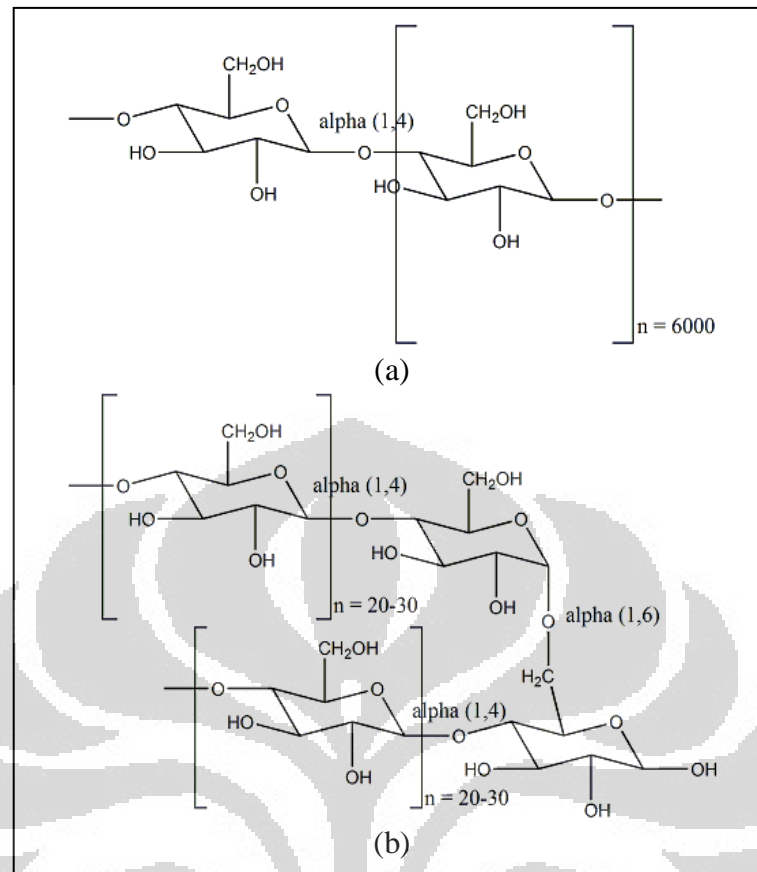
**Universitas Indonesia**

asam klorida yang merupakan hasil samping reaksi. Inaktivasi asam klorida dapat dilakukan melalui hidrolisis menggunakan campuran sikloheksana dan air atau mereaksikan dengan basa sehingga membentuk garam klorida. Pelarut berupa polaritas, densitas dan toksisitas. Campuran kloroform-sikloheksana (1:4 atau 1:3) sering digunakan sebagai medium reaksi tautan silang. Densitas komposisi ini mempengaruhi stabilitas emulsi air dalam minyak yang dihasilkan serta menentukan isolasi mikrokapsul dalam fase minyak. Surfaktan yang digunakan mempengaruhi pembentukan emulsi. Untuk fase air dalam minyak digunakan surfaktan dengan nilai HLB (*hydrophile-lyophile balance*) 1,8. Selain itu, surfaktan harus memiliki kemurnian yang tinggi dan tidak boleh bereaksi dengan agen penaut silang (Whateley, 1996).

## 2.2 Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat

Pati singkong merupakan pati yang berasal dari spesies *Manihot esculenta*. Granul pati singkong mengandung dua polimer yaitu amilosa sebesar 17-20% dan amilopektin sebesar 73-80% (Bertolini, 2010; Schwartz & Whistler, 2009). Amilosa merupakan polimer linier dengan berat molekul rendah. Polimer ini mengandung ikatan  $\alpha$ -D-(1 $\rightarrow$ 4) glukopiranosil dengan derajat polimerisasi 6000 unit glukosa. Amilopektin merupakan polimer glukosa bercabang dengan berat molekul lebih besar daripada amilosa. Polimer ini mengandung 97% ikatan  $\alpha$ -D-(1 $\rightarrow$ 4) glukopiranosil dan 3% ikatan  $\alpha$ -D-(1 $\rightarrow$ 6) glukopiranosil yang merupakan percabangan ikatan. Amilopektin memiliki derajat polimerisasi lebih dari 20-30 unit glukosa dengan berat molekul hingga ratusan ribu (Freers, 2005).

Pati singkong merupakan polimer penyalut dari alam yang bersifat hidrofilik, lengket dan kekuatan lapisan yang lemah. Oleh karena itu, perlu dilakukan modifikasi pati singkong untuk mendapatkan polimer penyalut yang fleksibel dan kemampuan membentuk lapisan tipis yang kuat (Freers, 2005). Jenis modifikasi yang telah diteliti antara lain modifikasi secara biologi, fisika dan kimia. Modifikasi dapat dilakukan dalam satu jenis atau gabungan beberapa jenis (Xie, Liu & Cui, 2005).



[sumber: Pérez, Baldwin & Gallant, 2009, telah diolah kembali]

**Gambar 2.1** Struktur amilosa (a) dan amilopektin (b).

Modifikasi biologi meliputi hidrolisis secara enzimatik. Modifikasi fisika meliputi proses gelatinisasi dan ekstruksi. Modifikasi ini dapat mengubah kelarutan pada suhu panas menjadi larut pada suhu dingin. Modifikasi kimia meliputi oksidasi, esterifikasi dan tautan-silang. Modifikasi ini dapat dilakukan dalam keadaan sistem padat, sistem suspensi atau sistem pasta. Modifikasi kimia ini dapat mengubah kelarutan pada berbagai medium dengan berbagai pH yang berbeda. Reaktan pada modifikasi kimia secara oksidasi berupa hipoklorit, secara esterifikasi berupa asam karboksilat anhidrida dan reaksi tautan silang berupa sodium tripolifosfat, fosforil klorida dan sodium metafosfat (Xie, Liu & Cui, 2005).

Gelatinisasi pati singkong dilakukan dengan cara memanaskannya di atas suhu gelatinisasinya (55-80°C). Pada proses gelatinisasi, energi panas yang



digunakan menyebabkan granul pati akan mengembang dengan cepat, menyerap air dalam jumlah banyak dan menyebabkan granul pecah. Perubahan ini bersifat irreversibel (Dureja, S. Khatak, M. Khatak & Kalra, 2011; Swinkels, 1985). Gelatinisasi terdiri dari gelatinisasi sempurna dan gelatinisasi sebagian. Gelatinisasi sempurna dilakukan dengan memanaskan pati singkong pada suhu 80°C hingga terbentuk pasta jernih. Karakteristik prigelatinisasi pati singkong sempurna adalah hilangnya *birefringence*. *Birefringence* adalah granul dengan permukaan dua warna bersilang akibat polarisasi cahaya dikarenakan perbedaan indeks refraksi granul (Colonna & Buleon, 2010). Gelatinisasi sebagian dilakukan dengan mensuspensikan pati singkong dan dikeringkan dengan *drum drier* pada suhu 80°C (Swinkels, 1985).

Esterifikasi dapat dilakukan pada medium berair seperti air dan medium organik seperti piridin (Jarowenko, 1989). Derajat substitusi yang diperoleh pada medium organik lebih besar daripada derajat substitusi yang diperoleh pada medium berair. Tetapi, resiko toksisitas dari medium organik dapat terjadi. Prigelatinisasi pati singkong ftalat merupakan hasil esterifikasi prigelatinisasi pati singkong dengan asam ftalat anhidrida pada medium berair. Billmers & Tessler (1994) telah membuktikan bahwa esterifikasi dapat dilakukan dalam medium berair pada suasana basa dengan derajat substitusi 0,5-1,8.

Xie, Liu & Cui (2005) menyatakan bahwa ester pati merupakan kelompok pati termodifikasi dimana beberapa gugus hidroksil digantikan dengan gugus ester. Jumlah molekul substituen yang menggantikan gugus hidroksil tiap molekul glukosa di sepanjang rantai pati disebut derajat substitusi. Nilai maksimum derajat substitusi adalah 3,0 yang artinya ketiga gugus hidroksil digantikan dengan gugus ester pada setiap monomer glukosa di sepanjang rantai pati. Derajat substitusi dapat dihitung berdasarkan rumus:

$$\text{Derajat Substitusi} = \frac{162 W}{100 M - (M-1) W} \quad (2.1)$$

Keterangan:

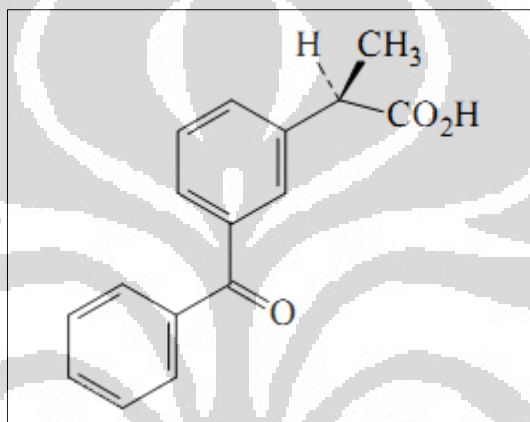
162 = bobot molekul anhidroglukosa (g/mol)

W = kadar substituen (%)

M = bobot molekul substituen (g/mol)

### 2.3 Ketoprofen

Ketoprofen merupakan anti-inflamasi non steroid dengan indikasi analgetik dan anti inflamasi pada pasien rematik. Ketoprofen dengan pKa 4,45 mudah larut dalam aseton, etanol dan metilen klorida; larut dalam kloroform, eter dan benzen; serta praktis tidak larut dalam air (USP 32, 2008). Kelarutan ketoprofen pada pH 2,0 adalah 0,205 mg/ml dan pada pH 6,8 adalah 40,76 mg/ml (Shohin, Kulinich, Ramenskaya & Vasilenko, 2009).



[sumber: Moffat, 1986, telah diolah kembali]

**Gambar 2.2** Struktur ketoprofen.

Dosis lazim ketoprofen adalah 100 mg. Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetika, ketoprofen termasuk kelas II, yaitu obat dengan permeabilitas baik namun kelarutan rendah. Absorpsi ketoprofen berlangsung baik di lambung tetapi dapat mengiritasi lambung, menyebabkan mual dan gastritis (Wilmana & Gan, 2007).

## **BAB 3 METODE PENELITIAN**

### **3.1 Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmasi Fisika, Laboratorium Farmasetika, Laboratorium Teknologi Farmasi, Laboratorium Kimia Farmasi Analisis Kuantitatif dan Laboratorium Farmakognosi-Fitokimia Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia pada bulan Februari-Mei 2012.

### **3.2 Alat**

Alat-alat yang digunakan adalah *beaker glass*, erlenmeyer, spatel logam, batang pengaduk, gelas ukur, lumpang dan alu, neraca analitik Adam AFA-210 LC (Adam, USA), *homogenizer* EH 2012 CKL Machinery (CKL Machinery, Malaysia), *drum drier* (R. Simon Dryers, Inggris), *disc miller*, *freeze drier*, *spray drier*, *scanning electron microscope* Jeol JSM-5310 LV (Jeol, Inggris), *bulk density tester* (Erweka, Jerman), satu set pengayak (Retsch, Jerman), *differential scanning calorimeter* (Perkin Elmer, USA), *moisture analyzer*, desikator, pH meter Eutech pH 510 (Eutech, Singapura), spektrofotometer inframerah (Shimadzu, Jepang), spektrofotometer ultraviolet (Shimadzu, Jepang), viskometer Brookfield (Synchrolectic, USA), *texture analyzer* TA.XT2 Rheoner 3305 (Rheoner, Jerman), *particle size analyzer*, ultrasonik, pengaduk magnetik stirer (IKA, Jerman).

### **3.3 Bahan**

Bahan-bahan yang digunakan adalah pati singkong (PT Sungai Budi, Indonesia), asam ftalat anhidrida (Merck, Jerman), natrium sulfat anhidrat (Merck, Jerman), ketoprofen (Merck, Jerman), tereftaloil klorida (Sigma-Aldrich, Amerika

Serikat), kalium hidrogen ftalat (Merck, Jerman), kalium bromida (Merck, Jerman), natrium karbonat (Merck, Jerman), natrium bikarbonat (Merck, Jerman), Span<sup>®</sup> 80 (Merck, Jerman), Tween<sup>®</sup> 20 (Merck, Jerman), natrium hidroksida (Merck, Jerman), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), asam klorida (Merck, Jerman), kalium klorida (Merck, Jerman), sikloheksana (Merck, Jerman), kloroform (Merck, Jerman), etanol 96% (Mallinckrodt Chemical, Amerika Serikat), aquadest (Indonesia).

### 3.4 Cara Kerja

#### 3.4.1 Sintesis Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat

Prigelatinisasi pati singkong ftalat disintesis dengan cara digelatinisasi pada suhu 80°C menjadi prigelatinisasi pati singkong, dilanjutkan esterifikasi dengan asam ftalat anhidrida pada suhu 25°C dan pH lebih dari 8 dan kurang dari 10, menjadi prigelatinisasi pati singkong ftalat. Pati singkong digelatinisasi dengan cara mendispersikan pati singkong sebanyak 20% (b/v) dalam aquadest. Dispersi pati singkong dipanaskan pada suhu 80°C menjadi pasta bening membentuk prigelatinisasi pati singkong. Prigelatinisasi pati singkong dikeringkan dengan *drum drier* pada suhu 80 ± 5°C. Kemudian diekstruksi dengan *disc miller* dan diayak dengan pengayak nomor 60.

Prigelatinisasi pati singkong diesterifikasi dengan cara mensuspensikan prigelatinisasi pati singkong sebanyak 10% (b/v) dalam aquadest. Derajat keasaman suspensi diatur pada pH lebih dari 8 dan kurang dari 10 dengan penambahan NaOH 10 N. Kemudian, prigelatinisasi pati singkong direaksikan dengan asam ftalat anhidrida. Asam ftalat anhidrida sebanyak 50% (b/b) dari bobot pati singkong dilarutkan dalam etanol 96% dengan perbandingan 1:5. Larutan ini diteteskan dengan kecepatan 1 ml/menit. Selama reaksi, dilakukan pengadukan dengan kecepatan 1000 rpm selama 10 jam dan pH dijaga lebih dari 8 dan kurang dari 10 dengan penambahan NaOH 10 N. Selain itu, ditambahkan juga natrium sulfat anhidrat sebanyak 100 mg tiap 6 menit hingga reaksi selesai, dengan jumlah total yang ditambahkan sebanyak 5% (b/b) dari berat pati

**Universitas Indonesia**

singkong. Setelah reaksi selesai, pengadukan diteruskan selama 30 menit, kemudian didiamkan selama 24 jam pada suhu 25°C. Sistem ini dinetralkan dengan penambahan HCl<sub>(e)</sub> hingga pH lebih dari 6,5 dan kurang dari 7. Prigelatinisasi pati singkong ftalat dimurnikan dengan cara pencucian dengan etanol 50% sebanyak 20 kali. Prigelatinisasi pati singkong ftalat dikeringkan dengan *drum drier* pada suhu 80 ± 5°C. Kemudian diekstruksi dengan *disc miller* dan diayak dengan pengayak nomor 60.

### 3.4.2 Karakterisasi Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat

#### 3.4.2.1 Karakterisasi Sifat Fisika

##### a Organoleptis

Organoleptis prigelatinisasi pati singkong ftalat dikarakterisasi dengan menggunakan panca indera. Organoleptis ditentukan dengan cara melihat wujud, merasakan dan membau.

##### b Mikrofotografi

Mikrofotografi prigelatinisasi pati singkong ftalat dikarakterisasi dengan menggunakan *scanning electron microscope*. Sebanyak ± 1 mg zat ditaburkan di atas *holder*, lalu dimasukkan ke dalam tempat penyalut. Serbuk disalut dengan uap emas, kemudian dipindai menggunakan *scanning electron microscope*. Mikrofotografi ditentukan dengan cara mengatur perbesaran hingga 100 kali.

##### c Distribusi Ukuran Partikel

Distribusi ukuran partikel prigelatinisasi pati singkong ftalat dikarakterisasi dengan menggunakan pengayak berseri. Sebanyak ± 10 g zat ditebarkan di atas pengayak nomor 60. Kemudian, pengayak disusun dari paling atas hingga paling bawah berturut-turut mulai dari nomor 35, nomor 45, nomor 60, nomor 80, nomor 120 dan wadah. Pengayakan dilakukan pada kecepatan 30 rpm selama 20 menit. Distribusi ukuran partikel dilakukan dengan cara ditimbang

zat pada tiap pengayak dan dikonversikan ke dalam diameter partikel sesuai diameter lubang tiap pengayak dan dibuat kurva distribusi ukuran partikelnya.

d Densitas

Densitas prigelatinisasi pati singkong ftalat dikarakterisasi dengan menggunakan *bulk density tester*. Sebanyak  $\pm 20$  g zat dimasukkan ke dalam gelas ukur, lalu diketuk dengan kecepatan 300 kali/menit selama 1 menit dan diukur volume akhir.

e Sifat Termal

Sifat termal prigelatinisasi pati singkong ftalat dikarakterisasi dengan menggunakan *differential scanning calorimeter*. Sebanyak  $\pm 4$  mg zat diletakkan pada silinder aluminium berdiameter 5 mm. Silinder tersebut ditutup dengan lempeng aluminium dan dimasukkan ke *differential scanning calorimeter*. Kemudian, diukur pada suhu 30-350°C dengan kecepatan kenaikan suhu 10°C/menit. Sifat termal ditentukan berdasarkan termogram yang dihasilkan.

f Kadar Air

Kadar air prigelatinisasi pati singkong ftalat dikarakterisasi dengan menggunakan *moisture analyzer*. Sebanyak  $\pm 1$  g zat diletakkan di atas wadah aluminium, lalu diukur pada suhu 105°C. Kadar air ditentukan berdasarkan kadar yang tertera pada alat.

g Higroskopisitas

Higroskopisitas prigelatinisasi pati singkong ftalat dikarakterisasi dalam empat jenis penyimpanan yang berbeda yaitu pot tanpa tutup, pot dengan tutup, pot tanpa tutup dengan silika gel dan pot dengan tutup dengan silika gel. Sebanyak  $\pm 1$  g zat pada empat jenis tempat penyimpanan diletakkan di dalam desikator yang telah dijenuhkan dengan larutan natrium klorida pada kelembaban 75,3% dan suhu 25°C. Bobot zat ditimbang pada hari ke-0, 1, 2, 3, 7, 10, 14, 21 dan 30. Higroskopisitas ditentukan berdasarkan perubahan bobot zat dan dibuat kurva higroskopisitasnya.

### 3.4.2.2 Karakterisasi Sifat Kimia

#### a Derajat Keasaman

Derajat keasaman prigelatinisasi pati singkong ftalat dikarakterisasi dengan menggunakan pH meter. Sebanyak  $10 \text{ g} \pm 0,1 \text{ g}$  zat dilarutkan dalam aquadest bebas  $\text{CO}_2$  hingga 100,0 ml dengan diaduk perlahan selama 5 menit, lalu diukur pH-nya. Derajat keasaman ditentukan berdasarkan pH yang tertera pada alat.

#### b Spektrum Serapan dan Kurva Kalibrasi

Spektrum serapan dan kurva kalibrasi kalium hidrogen ftalat ditentukan dengan menggunakan spektrofotometer ultraviolet. Sebanyak  $\pm 50 \text{ mg}$  zat dilarutkan dalam 25,0 ml larutan NaOH 1 N, lalu diencerkan menjadi 40 ppm, 50 ppm, 60 ppm, 80 ppm, 100 ppm, 120 ppm dan 200 ppm. Spektrum serapan ditentukan dengan cara menentukan panjang gelombang maksimum pada serapan maksimum pada konsentrasi 100 ppm. Kurva kalibrasi ditentukan dengan cara diukur serapan tiap konsentrasi pada panjang gelombang maksimum dan dibuat kurva kalibrasi.

#### c Kadar Ftalat dan Derajat Substitusi

Kadar ftalat dan derajat substitusi prigelatinisasi pati singkong ftalat dikarakterisasi dengan menggunakan spektrofotometer ultraviolet. Sebanyak  $\pm 50 \text{ mg}$  zat dilarutkan dalam 25,0 ml larutan NaOH 1 N, lalu diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Derajat substitusi dihitung berdasarkan Rumus 2.1.

#### d Identifikasi Gugus Fungsi

Gugus fungsi prigelatinisasi pati singkong ftalat dikarakterisasi dengan menggunakan spektrofotometer inframerah. Sebanyak  $\pm 50 \text{ mg}$  zat dan kalium bromida dihomogenkan, lalu dimasukkan ke dalam cincin pada spektrofotometer inframerah dan diukur serapannya pada bilangan gelombang  $400\text{-}4000 \text{ cm}^{-1}$ .

Gugus fungsi ditentukan dengan cara diinterpretasi serapan spesifik pada bilangan gelombang dan intensitas tertentu.

### 3.4.2.3 Karakterisasi Sifat Fungsional

#### a Kelarutan

Kelarutan pragelatinisasi pati singkong ftalat dikarakterisasi dalam 8 jenis medium yang berbeda yaitu medium pH 1,2; pH 5,0; pH 6,8; aquadest; pH 7,4; pH 10,0; pH 12,0 dan pH 14,0. Sebanyak  $\pm 250$  mg zat dilarutkan dalam 25,0 ml medium. Semua larutan diaduk dengan kecepatan 200 rpm selama 1 jam. Lalu, larutan disentrifugasi dengan kecepatan 4000 rpm selama 10 menit. Filtrat dipipet 5,0 ml dan ditambahkan mediumnya hingga 25,0 ml. Kelarutan pragelatinisasi pati singkong ftalat ditentukan secara spektrofotometri pada panjang gelombang 258 nm (titik isobestik). Kemudian, jumlah zat yang terlarut dihitung berdasarkan kurva kalibrasi dan dibuat grafik perbandingan medium dengan jumlah zat yang terlarut.

#### b Viskositas dan Rheologi

Viskositas dan rheologi pragelatinisasi pati singkong ftalat dikarakterisasi dengan menggunakan viskometer Brookfield. Sebanyak  $\pm 15$  g zat dilarutkan dalam aquadest hingga 250 ml, lalu diukur *dial reading* pada kecepatan 0,5; 1,0; 2,0; 2,5; 5,0; 10,0 dan 20,0 rpm dan sebaliknya dengan *spindle* 1. Rheologi ditentukan berdasarkan rheogram yang merupakan hubungan antara tekanan geser dan kecepatan geser.

#### c Indeks Mengembang

Indeks mengembang pragelatinisasi pati singkong ftalat dikarakterisasi dalam 2 jenis medium yang berbeda yaitu medium pH 1,2 dan pH 7,4. Sebanyak  $\pm 500$  mg zat dicetak menjadi tablet, lalu dimasukkan ke dalam 25,0 ml medium. Bobot tablet ditimbang pada menit ke-0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 45, 60, 90 dan 120. Indeks mengembang dihitung berdasarkan rumus:



$$\text{Indeks Mengembang} = \frac{w_t - w_0}{w_0} \times 100\% \quad (3.1)$$

Keterangan:

$w_t$  = bobot pada menit ke-t (g)

$w_0$  = bobot pada menit ke-0 (g)

#### d Kekuatan Gel

Kekuatan gel prigelatinisasi pati singkong ftalat dikarakterisasi dengan menggunakan *texture analyzer*. Kekuatan gel ditentukan berdasarkan kurva yang dihasilkan.

#### 3.4.3 Formulasi Mikrokapsul

**Tabel 3.1** Formula mikrokapsul pada berbagai metode.

Bahan	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Prigelatinisasi pati singkong ftalat	3 g	-	3 g
Prigelatinisasi pati singkong	-	3 g	-
Ketoprofen	3 g	3 g	3 g
Aquadest	-	-	50 ml
Metode Mikroenkapsulasi	Tautan Silang Antarmuka	Tautan Silang Antarmuka	Semprot Kering

##### 3.4.3.1 Mikroenkapsulasi Tautan Silang Antarmuka (Devy, Balasse, Kaplan, Madoulet & Andry, 2005)

Mikrokapsul yang dibuat dengan metode mikroenkapsulasi tautan silang antarmuka diformulasi dengan cara prigelatinisasi pati singkong ftalat (formula 1) dan prigelatinisasi pati singkong (formula 2) sebanyak 3 g didispersikan dalam 15 ml medium karbonat pH 9,7 hingga terbentuk mucilago. Ketoprofen sebanyak 3 g ditambahkan ke dalam mucilago dan digerus hingga homogen. Campuran tersebut dimasukkan ke dalam *beaker glass* 500 ml dan ditambahkan sikloheksana 75 ml

yang mengandung Span<sup>®</sup> 80 3,75 ml. Campuran ini diemulsikan selama 5 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Emulsi ditambahkan sikloheksana-kloroform (4:1) 100 ml yang mengandung tereftaloil klorida 5 g. Emulsi diaduk selama 30 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Emulsi diencerkan dengan sikloheksana-kloroform (4:1) 100 ml. Emulsi dicuci dan didekantasi dengan sikloheksana 100 ml sebanyak empat kali dengan diaduk selama 5 menit pada kecepatan 3000 rpm. Emulsi dipecah dan didekantasi dengan etanol 96% 100 ml yang mengandung Tween<sup>®</sup> 20 2 ml dengan diaduk selama 5 menit pada kecepatan 3000 rpm. Endapan dicuci dengan etanol 96% 100 ml sebanyak dua kali dengan diaduk selama 5 menit pada kecepatan 3000 rpm. Endapan diliofilisasi dengan *freeze drier* pada suhu  $-109^{\circ}\text{C}$  selama 12 jam.

#### 3.4.3.2 Mikroenkapsulasi Semprot Kering

Mikrokapsul yang dibuat dengan cara mikroenkapsulasi semprot kering diformulasi dengan cara pragelatinisasi pati singkong ftalat (formula 3) sebanyak 3 g didispersikan ke dalam 50 ml aquadest hingga terbentuk mucilago. Ketoprofen sebanyak 3 g ditambahkan ke dalam mucilago dan diaduk selama 15 menit pada kecepatan 3000 rpm. Campuran disemprot kering dengan *spray drier* pada suhu *inlet*  $190^{\circ}\text{C}$  dan suhu *outlet*  $95^{\circ}\text{C}$  selama 25 menit.

#### 3.4.4 Evaluasi Mikrokapsul

##### 3.4.4.1 Organoleptis

Organoleptis mikrokapsul dievaluasi dengan menggunakan panca indera. Organoleptis ditentukan dengan cara melihat wujud, merasakan dan membaui.

#### 3.4.4.2 Mikrofotografi

Mikrofotografi mikrokapsul dikarakterisasi dengan menggunakan *scanning electron microscope*. Sebanyak  $\pm 1$  mg zat ditaburkan di atas *holder*, lalu dimasukkan ke dalam tempat penyalut. Serbuk disalut dengan uap emas, kemudian dipindai menggunakan *scanning electron microscope*. Mikrofotografi ditentukan dengan cara mengatur perbesaran hingga 4000 kali.

#### 3.4.4.3 Perolehan Kembali

Perolehan kembali mikrokapsul dievaluasi dengan menggunakan neraca analitik. Semua sediaan yang dihasilkan ditimbang dan dibandingkan dengan bobot total bahan. Perolehan kembali dihitung berdasarkan rumus:

$$\text{Perolehan Kembali} = \frac{w_t - w_0}{w_0} \times 100\% \quad (3.2)$$

Keterangan:

$w_t$  = bobot akhir (g)

$w_0$  = bobot awal (g)

#### 3.4.4.4 Spektrum Serapan dan Kurva Kalibrasi

Spektrum serapan dan kurva kalibrasi ketoprofen dan prigelatinisasi pati singkong ftalat ditentukan dalam 2 jenis medium yang berbeda yaitu medium fosfat pH 7,4 dan medium asam klorida pH 1,2. Sebanyak  $\pm 50$  mg zat dilarutkan dalam 25,0 ml medium, lalu diencerkan menjadi 6 konsentrasi yang berbeda. Spektrum serapan ditentukan dengan cara menentukan panjang gelombang maksimum pada serapan maksimum pada konsentrasi tertentu. Kurva kalibrasi ditentukan dengan cara diukur serapan tiap konsentrasi pada panjang gelombang maksimum dan dibuat kurva kalibrasi. Kemudian, ditentukan daya serap setiap zat pada panjang gelombang maksimum kedua zat.

#### 3.4.4.5 Efisiensi Penjerapan

Efisiensi penjerapan dievaluasi dengan menggunakan spektrofotometer ultraviolet. Sebanyak  $\pm 50$  mg zat dilarutkan dalam 50,0 ml medium fosfat pH 7,4, lalu diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum ketoprofen dan prigelatinisasi pati singkong ftalat pada medium fosfat pH 7,4. Efisiensi penjerapan ditentukan dengan cara dihitung berdasarkan rumus:

$$\text{Efisiensi Penjerapan} = \frac{\text{Bobot Zat Analisis}}{\text{Bobot Zat Teoritis}} \times 100\% \quad (3.3)$$

#### 3.4.4.6 Kadar Air

Kadar air mikrokapsul dievaluasi dengan menggunakan *moisture analyzer*. Sebanyak  $\pm 1$  g zat diletakkan di atas wadah aluminium, lalu diukur pada suhu  $105^{\circ}\text{C}$ . Kadar air ditentukan berdasarkan kadar yang tertera pada alat.

#### 3.4.4.7 Distribusi Ukuran Partikel

Distribusi ukuran partikel mikrokapsul dievaluasi dengan menggunakan *particle size analyzer*. Sebanyak  $\pm 50$  mg zat diletakkan pada wadah dan ditambahkan 10 ml aquadest, lalu dimasukkan ke dalam *particle size analyzer*. Distribusi ukuran partikel ditentukan berdasarkan kurva yang dihasilkan.

#### 3.4.4.8 Indeks Mengembang

Indeks mengembang mikrokapsul dievaluasi dalam 2 jenis medium yang berbeda yaitu medium pH 1,2 dan pH 7,4. Sebanyak  $\pm 50$  mg zat dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi, lalu ditambahkan 5,0 ml medium. Bobot zat ditimbang pada menit ke-0, 15, 60 dan 120. Indeks mengembang dihitung berdasarkan Rumus 3.1.

#### 3.4.4.9 Profil Disolusi

Profil pelepasan ketoprofen dievaluasi dalam 2 jenis medium yang berbeda yaitu medium fosfat pH 7,4 dan medium asam klorida pH 1,2. Disolusi dilakukan pada suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  dengan kecepatan 100 rpm. Cairan sampel diambil 5 ml pada menit ke-0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 60, 90 dan 120. Kadar ketoprofen ditentukan secara spektrofotometri pada panjang gelombang maksimum. Kemudian, jumlah obat dalam cairan dan persentase obat yang terdisolusi dihitung serta dibuat profil disolusinya. Rumus persentase obat yang terdisolusi adalah:

$$Q_n = V_m \times C_n + V_s \times \sum_{t=0}^{t=n-1} C_n \quad (3.4)$$

$$\text{Persentase Obat Kumulatif} = \frac{Q_n}{Q} \times 100\% \quad (3.5)$$

Keterangan:

- Q = jumlah obat pada mikrokapsul (mg)
- $Q_n$  = jumlah obat terdisolusi pada waktu ke-n (mg)
- $V_m$  = volume medium (ml)
- $V_s$  = volume sampel (ml)
- $C_n$  = konsentrasi obat terdisolusi pada waktu ke-n (mg/ml)
- t = waktu (menit)

## BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Sintesis Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat

Prigelatinisasi pati singkong ftalat merupakan hasil modifikasi pati singkong secara fisika dan kimia. Secara fisika, pati singkong digelatinisasi pada suhu 80°C. Suhu ini dipilih karena di atas suhu gelatinisasi pati singkong yaitu 60°C. Secara kimia, prigelatinisasi pati singkong diesterifikasi dengan asam ftalat anhidrida pada pH lebih dari 8 dan kurang dari 10. pH ini dipilih karena pada pH di bawah 8, pati singkong akan terhidrolisis menjadi maltodekstrin; sedangkan pada pH di atas 10, akan terjadi tautan silang membentuk polimer rigid.

Pati singkong digelatinisasi sempurna untuk memecah semua granul. Wurzburg (1986) menyatakan bahwa titik akhir gelatinisasi terjadi ketika 98% granul kehilangan *birefringence* (bentuk polarisasi melintang dari granul dilihat dari mikroskop). Gelatinisasi bertujuan untuk mengubah kelarutan pati singkong di air dingin dari tidak larut menjadi larut. Gelatinisasi berlangsung selama 30 menit ditandai dengan perubahan dispersi pati singkong dalam air dingin menjadi pasta bening. Prigelatinisasi pati singkong yang dihasilkan, dikeringkan dengan *drum drier* pada suhu 80°C, lalu diekstruksi dengan *disc miller* dan diayak dengan pengayak nomor 60.

Prigelatinisasi pati singkong sebanyak 10% (b/v) disuspensikan dalam aquadest karena konsentrasi ini membentuk konsistensi optimal untuk esterifikasi. Prigelatinisasi pati singkong diesterifikasi untuk mensubstitusi gugus hidroksil pada monomer glukosa dengan gugus ftalat. Asam karboksilat yang digunakan yaitu asam ftalat anhidrida, karena memiliki reaktifitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan asam ftalat. Untuk mempertahankan reaktifitasnya, pelarut yang digunakan sebaiknya pelarut organik, seperti piridin. Namun, pada penelitian ini dipilih pelarut berair dengan kadar air rendah, seperti etanol 96%, agar residu pelarut organik yang beresiko dapat dihindari. Jumlah asam ftalat anhidrida yang digunakan sebanyak 50% (b/b) dari jumlah pati singkong, dimana konsentrasi larutan asam ftalat anhidrida di dalam etanol 96% sebanyak 16,67% (b/v). Jumlah

asam ftalat anhidrida yang digunakan merupakan jumlah optimal untuk mendapatkan derajat substitusi yang maksimal.

Selama esterifikasi, derajat substitusi diharapkan semaksimal mungkin dengan menjaga reaksi berlangsung sempurna. Strategi yang dilakukan adalah mengoptimalkan reaksi dengan cara meningkatkan pengadukan dan memperlama kecepatan penetasan larutan asam ftalat anhidrida; serta mempertahankan reaktifitas asam ftalat anhidrida dengan cara mengurangi jumlah air selama reaksi berlangsung.

Reaksi esterifikasi pada polimer berlangsung lama karena monomer berikatan satu sama lain dengan berbagai tipe ikatan, sehingga polimer cenderung rigid. Oleh karena itu, kecepatan pengadukan ditingkatkan hingga 1000 rpm agar asam ftalat anhidrida terdispersi homogen di dalam pasta bening sehingga dapat bereaksi dengan semua polimer pati singkong. Pengadukan juga bertujuan agar derajat keasaman tidak berbeda di seluruh sistem dispersi. Selain itu, kecepatan penetasan diperlama hingga 1 ml/menit sehingga esterifikasi polimer yang berlangsung lama dapat berjalan dengan sempurna.

Reaktifitas asam ftalat anhidrida dapat berkurang dengan adanya air karena dapat memutus ikatan hidrogen di antara dua gugus karboksilat pada asam ftalat anhidrida. Ikatan ini terbentuk melalui tautomerisasi karena terdapat elektron sunyi pada atom oksigen dalam gugus karboksilat. Ikatan hidrogen yang lemah ini mudah terputus, dalam penelitian ini diharapkan ikatan hidrogen yang terputus berikatan dengan gugus hidroksil pada monomer glukosa membentuk ikatan ester. Namun, adanya air menyebabkan konsentrasi asam ftalat anhidrida menurun karena menjadi asam ftalat yang merupakan hasil pemutusan ikatan hidrogen oleh air. Asam ftalat ini kurang reaktif dibandingkan asam ftalat anhidrida, sehingga jumlah air yang terus meningkat selama esterifikasi dapat menghambat terbentuknya ikatan ester yang diinginkan.

Jumlah air yang terus meningkat tersebut berasal dari air sebagai pelarut pragelatinisasi pati singkong, air sebagai produk esterifikasi, air sebagai pelarut natrium hidroksida (penyesuai pH agar kurang dari 8 dan lebih dari 10 yang dipertahankan selama esterifikasi berlangsung) serta air dari etanol 96%. Jumlah air ini dapat dikurangi dengan menambahkan natrium sulfat anhidrat yang reaktif

**Universitas Indonesia**

mengikat air. Garam ini tidak bercampur dengan polimer karena akan terlarut pada saat pencucian. Selain itu, normalitas natrium hidroksida dipilih setinggi mungkin sekitar 10 N agar jumlah air dari larutan natrium hidroksida tidak berkontribusi besar dalam meningkatkan jumlah air pada sistem.

Esterifikasi berlangsung selama 10 jam, setelah itu pengadukan dilanjutkan selama 30 menit agar asam ftalat anhidrida terdispersi homogen dan bereaksi dengan polimer, serta natrium sulfat anhidrat dapat mengikat air yang tersisa. Setelah itu, sistem ini didiamkan selama 24 jam untuk mengoptimalkan esterifikasi. Kemudian, pH sistem disesuaikan dengan asam klorida encer agar pH lebih dari 6,5 dan kurang dari 7. Hal ini dilakukan agar konsentrasi ion hidroksida yang tersisa dapat dikurangi sehingga polimer yang terbentuk menjadi stabil.

Untuk memastikan bahwa polimer yang terbentuk berhasil dilakukan melalui karakterisasi polimer, perlu dilakukan pemurnian agar tidak ada residu yang dapat mengganggu akurasi hasil karakterisasi. Pemurnian pragelatinisasi pati singkong ftalat dilakukan untuk mencuci asam ftalat bebas dan natrium sulfat hidrat pada polimer menggunakan etanol 50%. Pencucian dilakukan sebanyak 20 kali karena jumlah pencucian ini merupakan pencucian optimal untuk memastikan bahwa polimer bebas dari asam ftalat bebas. Hal ini dibuktikan melalui serapan asam ftalat bebas berada di bawah batas deteksi spektrofotometer ultraviolet pada panjang gelombang 280 nm (panjang gelombang maksimum pada medium etanol 50%) setelah pencucian 20 kali.

Pragelatinisasi pati singkong ftalat yang telah dimurnikan, kemudian dikeringkan menggunakan *drum drier* pada suhu 80°C. Kemudian serbuk dihaluskan dengan *disc miller* dan diayak dengan pengayak nomor 60 hingga diperoleh serbuk pragelatinisasi pati singkong ftalat. Perolehan kembali adalah 45,23% karena selama proses esterifikasi, pencucian dan pengeringan banyak bahan yang menempel. Hal ini dapat dipahami karena Freers (2005) menyatakan bahwa pati singkong merupakan polimer hidrofilik yang lengket. Selain itu, esterifikasi pada medium berair cenderung tidak mampu mengubah hidrofilisitas dari pati singkong, karena derajat substitusi yang rendah.



## 4.2 Karakterisasi Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat

**Tabel 4.1** Perbandingan sifat fisika, sifat kimia dan sifat fungsional antara prigelatinisasi pati singkong ftalat dan prigelatinisasi pati singkong.

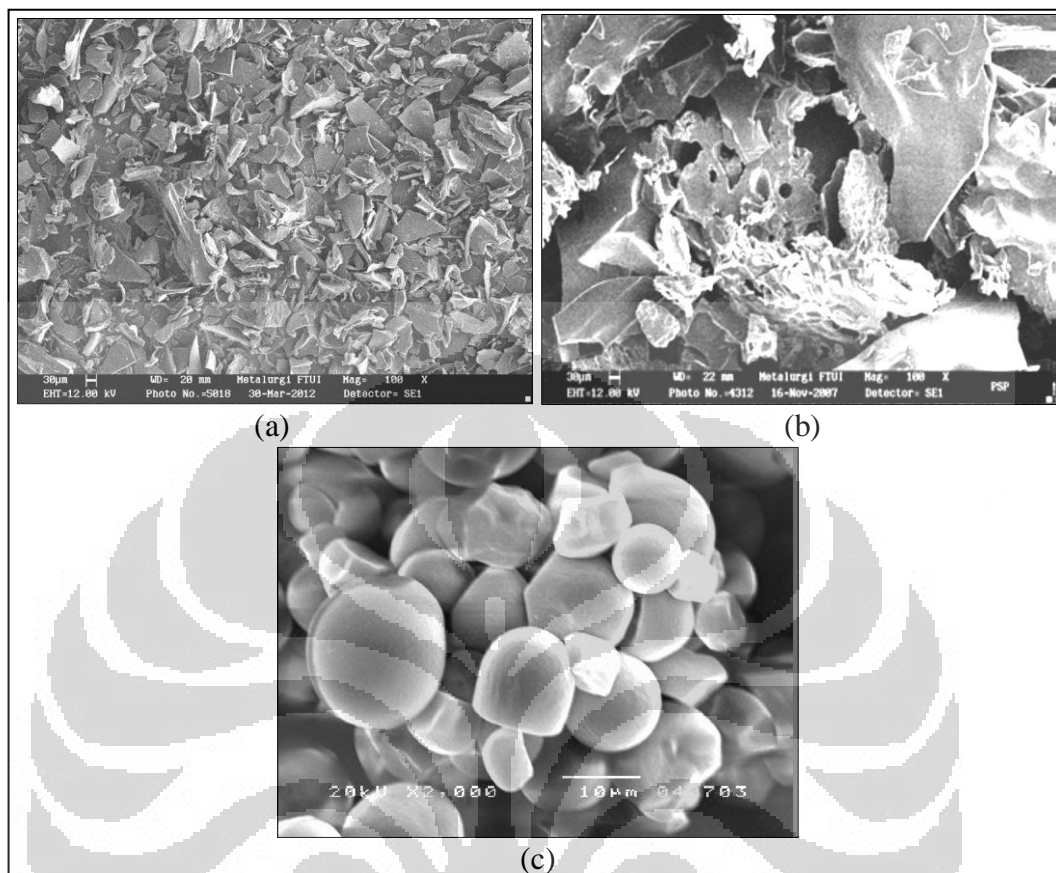
Parameter	Prigelatinisasi pati singkong ftalat	Prigelatinisasi pati singkong
Organoleptis	Serbuk putih kekuningan, tidak berbau, mampat	Serbuk putih, tidak berbau, <i>bulk</i>
Densitas	0,563 ± 0,011 g/ml	0,137 ± 0,006 g/ml
Kadar air	5,96 ± 0,06%	11,31 ± 0,22%
Derajat keasaman	5,72 ± 0,13	6,69 ± 0,39
Kekuatan gel	31,9 ± 2,2 gf	12,6 ± 1,3 gf

### 4.2.1 Karakterisasi Sifat Fisika

#### 4.2.1.1 Organoleptis

Berdasarkan Tabel 4.1, prigelatinisasi pati singkong ftalat berwarna kekuningan dibandingkan prigelatinisasi pati singkong karena mengalami dua kali proses pengeringan dengan *drum drier* pada suhu 80°C, yaitu pengeringan prigelatinisasi pati singkong dan pengeringan prigelatinisasi pati singkong ftalat. Hal ini dapat dipahami karena pemanasan merupakan proses fisika yang dapat mengubah sifat fisika polimer seperti warna. Selain itu, prigelatinisasi pati singkong ftalat lebih mampat dibandingkan prigelatinisasi pati singkong karena densitas prigelatinisasi pati singkong ftalat lebih besar dibandingkan prigelatinisasi pati singkong.

## 4.2.1.2 Mikrofotografi

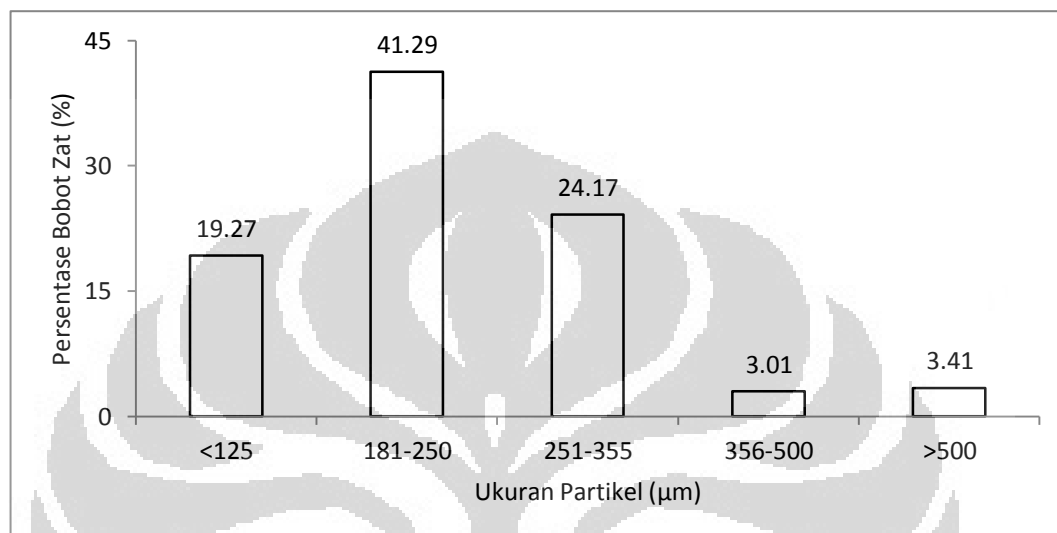


**Gambar 4.1** Perbandingan mikrofotografi prigelatinisasi pati singkong ftalat (a), prigelatinisasi pati singkong (b) dan pati singkong (c) pada perbesaran 100 kali.

Berdasarkan Gambar 4.1, partikel prigelatinisasi pati singkong ftalat berbentuk lebih kecil dari partikel prigelatinisasi pati singkong. Hal ini karena selama esterifikasi dilakukan pengadukan dengan kecepatan 1000 rpm yang dapat memperkecil ukuran partikel. Selain itu, setelah pengeringan dilakukan pula ekstruksi partikel dengan *disc miller* dan pengayakan dengan pengayak nomor 60 (181-250  $\mu\text{m}$ ). Partikel prigelatinisasi pati singkong ftalat berbentuk tidak beraturan dibandingkan pati singkong yang berbentuk bulat dengan topi baja karena granulanya telah pecah akibat gelatinisasi pada suhu 80°C atau di atas suhu gelatinisasinya. Hal ini telah dinyatakan oleh Wurzburg (1986), gelatinisasi

sempurna pati singkong menyebabkan hilangnya sifat *birefringence*. Sifat ini merupakan parameter granul utuh pati singkong.

#### 4.2.1.3 Distribusi Ukuran Partikel



**Gambar 4.2** Distribusi ukuran partikel prigelatinisasi pati singkong ftalat.

Berdasarkan Gambar 4.2, diameter partikel prigelatinisasi pati singkong ftalat terdistribusi paling besar pada rentang 181-250  $\mu\text{m}$ . Hal ini karena prigelatinisasi pati singkong ftalat yang telah dikeringkan, diekstruksi dengan *disc miller* dan diayak dengan pengayak nomor 60 (181-250  $\mu\text{m}$ ). Prigelatinisasi pati singkong dengan ukuran ini digunakan sebagai polimer penyalut mikrokapsul.

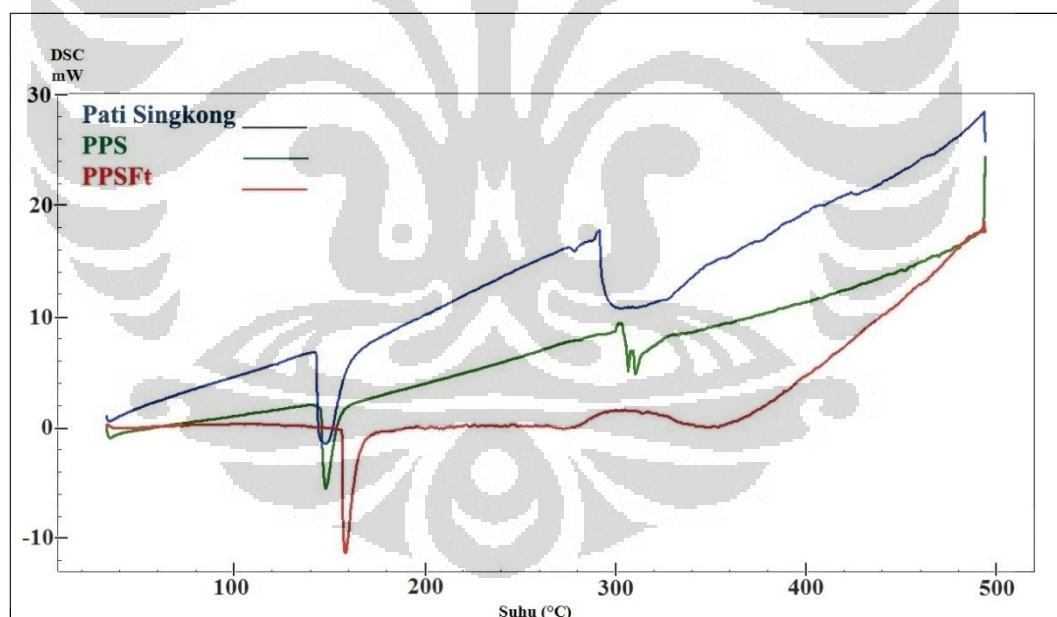
#### 4.2.1.4 Sifat Termal

Berdasarkan Tabel 4.2 dan Gambar 4.3, suhu fase amorf dari prigelatinisasi pati singkong ftalat yang mengalami perubahan dari kondisi *glassy* menjadi kondisi *rubbery* lebih besar dari prigelatinisasi pati singkong dan pati singkong karena substituen ftalat menaikkan bobot molekulnya. Colonna & Buleon (2010) menyatakan bahwa kenaikan bobot molekul alkil akan

meningkatkan suhu fase amorfnya. Hal ini dapat dipahami bahwa gugus ftalat merupakan substituen dengan bobot molekul yang besar (149 g/mol). Perbedaan ini menunjukkan keberhasilan sintesis prigelatinisasi pati singkong ftalat melalui kenaikan suhu fase amorf akibat adanya substituen ftalat.

**Tabel 4.2** Perbandingan sifat termal antara prigelatinisasi pati singkong ftalat, prigelatinisasi pati singkong dan pati singkong.

Parameter	Prigelatinisasi pati singkong ftalat	Prigelatinisasi pati singkong	Pati singkong
<i>Glass transition temperature</i>	156,58°C	145,39°C	143,56°C
Energi peleburan	- 100,78 J/g	- 105,06 J/g	-156,48 J/g



**Gambar 4.3** Perbandingan termogram prigelatinisasi pati singkong ftalat (PPSFt), prigelatinisasi pati singkong (PPS) dan pati singkong.

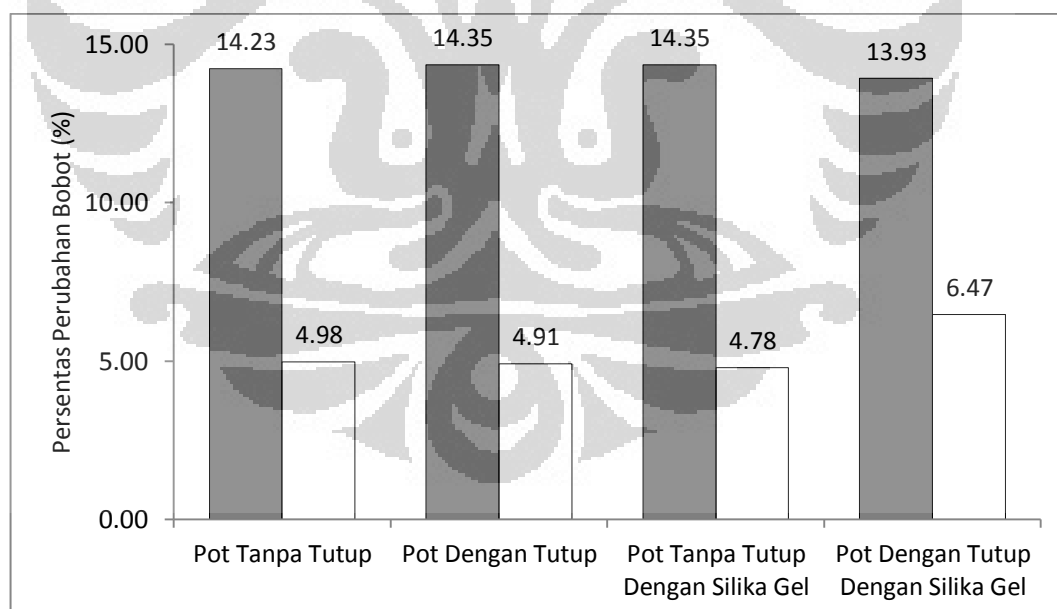
Selama peleburan, terjadi penyerapan kalor sebagai sumber energi peleburan. Energi peleburan prigelatinisasi pati singkong ftalat lebih kecil dari

pada pati singkong karena partikel prigelatinisasi pati singkong ftalat merupakan pecahan granul yang disebabkan oleh proses gelatinisasi. Partikel ini lebih mudah melebur dibandingkan partikel dalam bentuk granul, sehingga energi peleburan yang dibutuhkan lebih kecil.

#### 4.2.1.5 Kadar Air

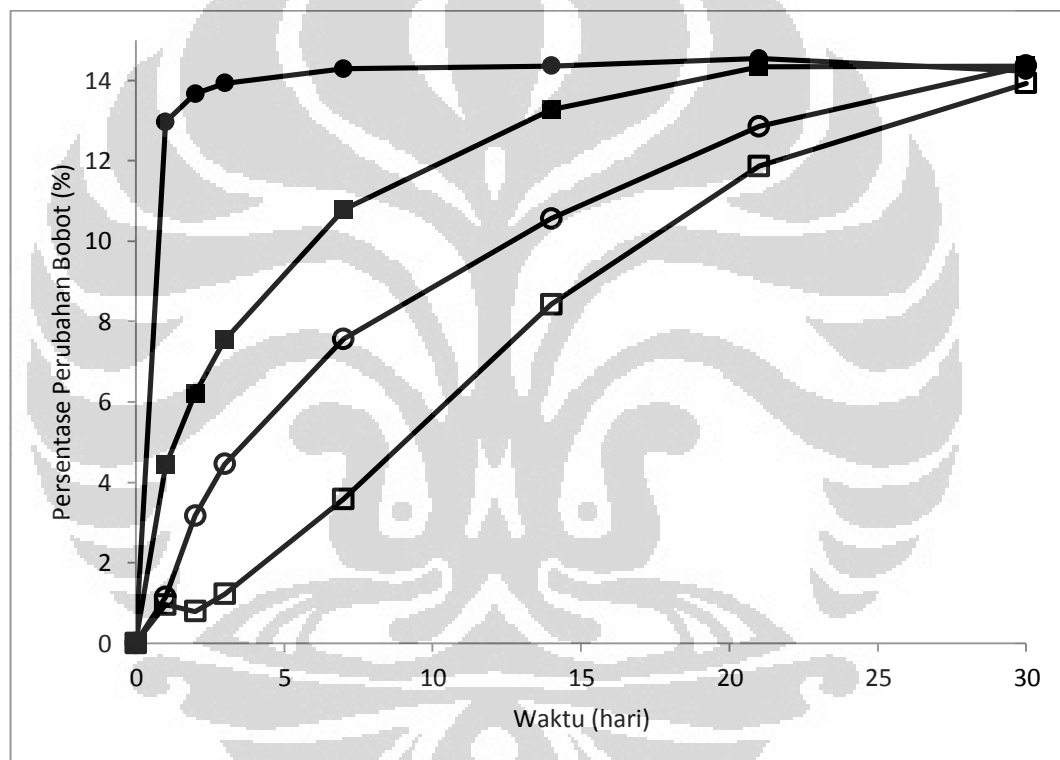
Berdasarkan Tabel 4.1, kadar air prigelatinisasi pati singkong ftalat (5,96%) lebih kecil dibandingkan prigelatinisasi pati singkong (11,31%) karena pencucian prigelatinisasi pati singkong ftalat menggunakan etanol 50%. Pada saat pengeringan dengan *drum drier* pada suhu 80°C, etanol menguap karena suhu pengeringan berada di atas titik didih etanol (78,4°C). Kadar air ini mempengaruhi higroskopisitas polimer.

#### 4.2.1.6 Higroskopisitas



**Gambar 4.4** Perbandingan higroskopisitas prigelatinisasi pati singkong ftalat (abu-abu) dan prigelatinisasi pati singkong (putih) pada berbagai perlakuan penyimpanan setelah 30 hari.

Berdasarkan Gambar 4.4, persentase perubahan bobot prigelatinisasi pati singkong ftalat (14,22%) pada berbagai perlakuan penyimpanan setelah hari ke-30 tiga kali lebih besar dibandingkan prigelatinisasi pati singkong (5,29%). Hal ini karena kadar air prigelatinisasi pati singkong ftalat (5,96%) lebih kecil daripada prigelatinisasi pati singkong (11,31%). Kemungkinan, prigelatinisasi pati singkong sudah jenuh dalam menyerap air. Selain itu, adanya gugus hidroksil karboksilat bebas pada substituen ftalat meningkatkan higroskopisitas prigelatinisasi pati singkong ftalat.



**Gambar 4.5** Perbandingan higroskopisitas prigelatinisasi pati singkong ftalat pada berbagai kondisi penyimpanan selama 30 hari: pot dengan tutup dengan silika gel (■), pot tanpa tutup dengan silika gel (○), pot dengan tutup (●) dan pot tanpa tutup (□).

Berdasarkan Gambar 4.5, persentase perubahan bobot untuk perlakuan penyimpanan pada pot tanpa tutup pada hari ke-1 meningkat sangat besar dibandingkan ketiga perlakuan lainnya. Pada hari ke-2, persentase perubahan

berat paling besar hingga paling kecil berturut-turut adalah untuk perlakuan penyimpanan pot tanpa tutup, pot dengan tutup, pot tanpa tutup dengan silika gel dan pot dengan tutup dengan silika gel. Sehingga, berdasarkan hasil penelitian, prigelatinisasi pati singkong ftalat sebaiknya disimpan pada kondisi penyimpanan di dalam pot dengan tutup dengan silika gel. Pada hari ke-30, semua perlakuan penyimpanan memiliki persentase perubahan berat yang sama karena kelembaban Indonesia yang tinggi mempengaruhi higroskopisitas bahan pada berbagai kondisi penyimpanan. Higroskopisitas polimer ini mempengaruhi metode penyimpanan mikrokapsul, karena air mempengaruhi stabilitas zat aktif. Sehingga, metode penyimpanan mikrokapsul harus sama dengan metode penyimpanan polimer.

#### 4.2.2 Karakterisasi Sifat Kimia

##### 4.2.2.1 Derajat Keasaman

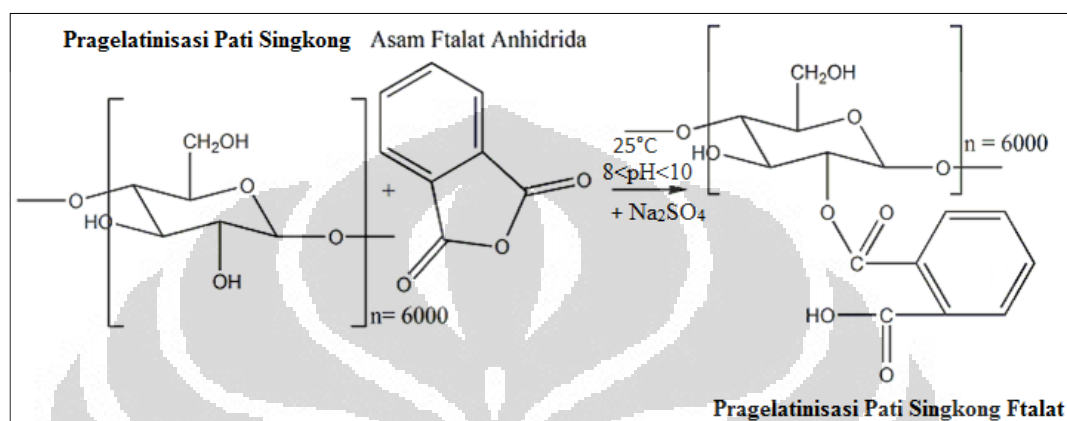
Berdasarkan Tabel 4.1, derajat keasaman prigelatinisasi pati singkong ftalat (5,72) lebih kecil dibandingkan prigelatinisasi pati singkong (6,69). Hal ini karena substituen ftalat pada prigelatinisasi pati singkong ftalat memiliki gugus karboksilat bebas yang mudah terionisasi menghasilkan proton, sehingga meningkatkan konsentrasi proton di dalam larutan. Oleh karena itu, prigelatinisasi pati singkong ftalat lebih asam dibandingkan prigelatinisasi pati singkong.

##### 4.2.2.2 Kadar Ftalat dan Derajat Substitusi

Berdasarkan Gambar 4.6, produk reaksi esterifikasi menghasilkan prigelatinisasi pati singkong ftalat dengan substituen ftalat yang memiliki gugus karboksilat bebas pada posisi C-2 (alkohol sekunder). Hal ini karena reaktifitas alkohol berturut-turut adalah metil alkohol, alkohol primer, alkohol sekunder dan alkohol tersier (Carey, 2000). Adanya gugus karboksilat bebas karena selama esterifikasi derajat keasaman dijaga lebih dari 8 dan kurang dari 10 sehingga konsentrasi ion hidroksida sesuai dengan jumlah yang dibutuhkan untuk

**Universitas Indonesia**

mengionisasi gugus hidroksil untuk proses substitusi. Kadar ftalat dalam prigelatinisasi pati singkong ftalat adalah  $4,74 \pm 0,16\%$ , sehingga derajat substitusinya adalah  $0,054 \pm 0,001$ . Derajat substitusi ini menunjukkan bahwa di dalam 100 monomer glukosa terdapat 5 substituen ftalat.



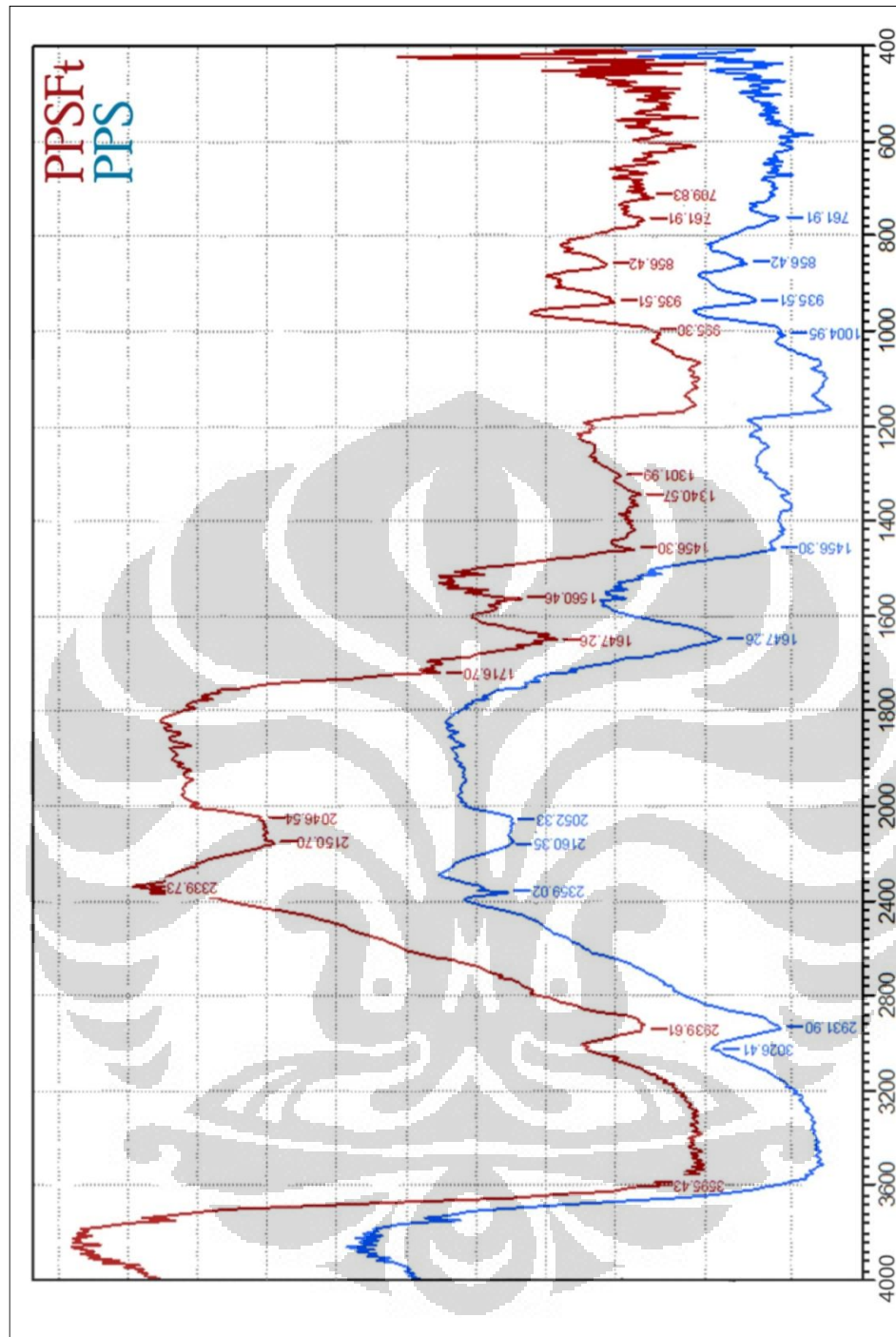
**Gambar 4.6** Reaksi esterifikasi antara prigelatinisasi pati singkong dengan asam ftalat anhidrida membentuk prigelatinisasi pati singkong ftalat dan air pada suhu  $25^{\circ}\text{C}$ , pH lebih dari 8 dan kurang dari 10 serta penambahan natrium sulfat anhidrat.

#### 4.2.2.3 Analisis Gugus Fungsi

Berdasarkan Gambar 4.7, spektrum inframerah prigelatinisasi pati singkong ftalat diinterpretasikan memiliki gugus karbonil dan memiliki ikatan rangkap pada cincin aromatik. Interpretasi ini menunjukkan adanya gugus ftalat pada substituen monomer glukosa. Pada bilangan gelombang  $1716,70\text{ cm}^{-1}$  terdapat puncak dengan serapan yang kuat. Puncak ini berada pada daerah  $1820\text{-}1660\text{ cm}^{-1}$  yang merupakan puncak spesifik gugus karbonil. Pada bilangan gelombang  $1560,46\text{ cm}^{-1}$  terdapat puncak dengan serapan yang kuat. Puncak ini berada pada daerah  $1650\text{-}1450\text{ cm}^{-1}$  yang merupakan puncak spesifik ikatan rangkap pada cincin aromatik. Selain itu, adanya serapan yang lebih lebar dibandingkan spektrum serapan prigelatinisasi pati singkong pada bilangan gelombang  $3000\text{-}2930\text{ cm}^{-1}$  memperkuat bukti adanya hidrokarbon vinil yang merupakan bagian dari inti aromatis.

**Universitas Indonesia**

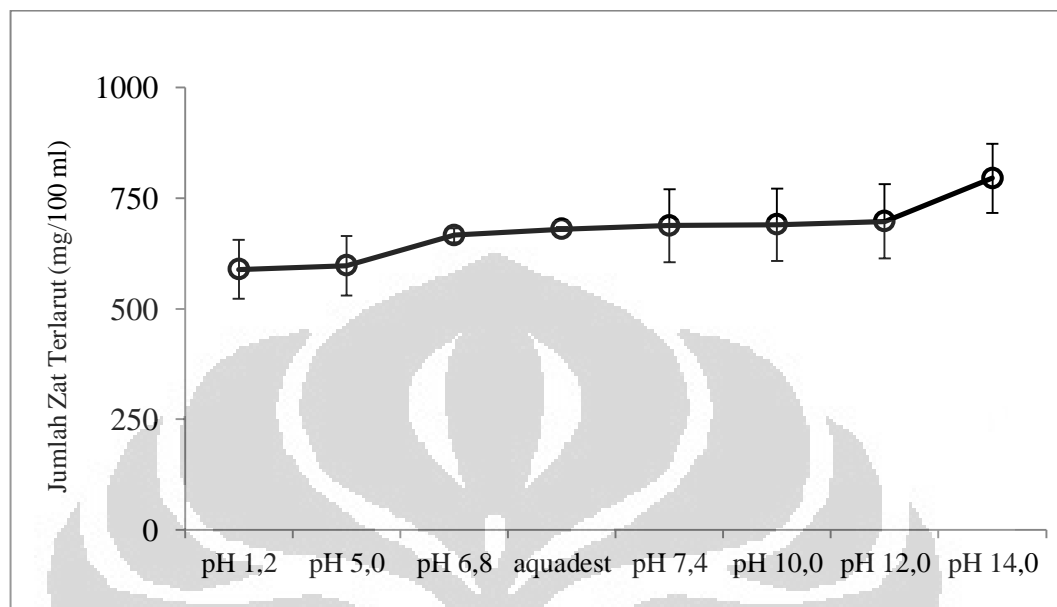




**Gambar 4.7** Perbandingan spektrum inframerah prigelatinisasi pati singkong ftalat (merah) dan prigelatinisasi pati singkong (biru).

### 4.2.3 Karakterisasi Sifat Fungsional

#### 4.2.3.1 Kelarutan



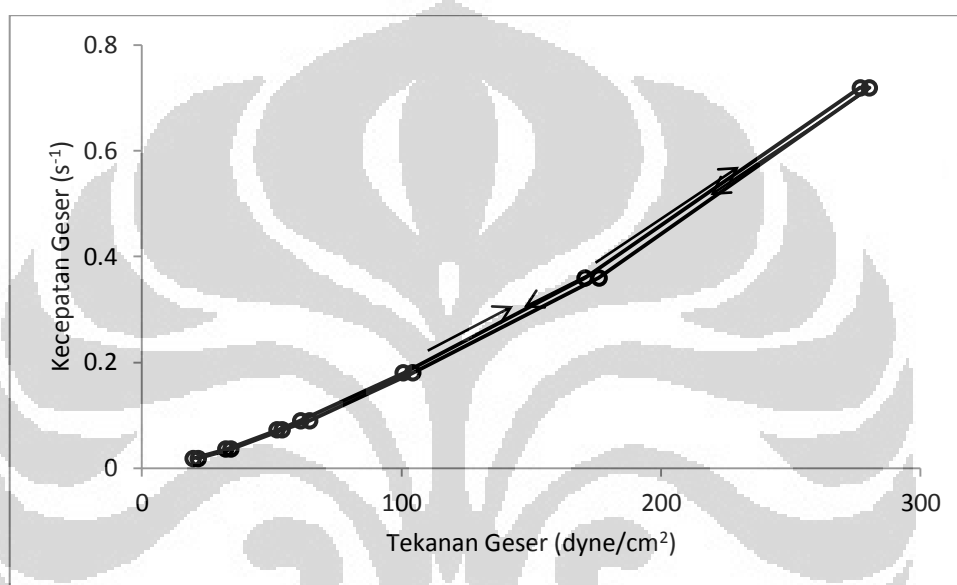
**Gambar 4.8** Perbandingan kelarutan prigelatinisasi pati singkong ftalat dalam berbagai medium. Setiap titik merupakan nilai rata-rata  $\pm$  standar deviasi ( $n=3$ ).

Berdasarkan Gambar 4.8, peningkatan kelarutan prigelatinisasi pati singkong ftalat sebanding dengan peningkatan pH medium. Hal ini karena derajat keasamannya yang lebih rendah dibandingkan prigelatinisasi pati singkong. Selain itu, dan derajat ionisasi gugus karboksilat bebas pada substituen ftalat meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi ion hidroksida. Peningkatan kelarutan ini dapat diaplikasikan sebagai polimer penyalut mikrokapsul dalam mengatur pelepasan obat berdasarkan perbedaan kelarutan polimer penyalut pada medium dengan pH yang berbeda.

#### 4.2.3.2 Viskositas dan Rheologi

Berdasarkan Gambar 4.9, rheologi larutan prigelatinisasi pati singkong ftalat pada konsentrasi 6% dalam aquadest adalah aliran rheopeksi. Pada aliran rheopeksi atau anti tiksotropik, kurva menurun berada di sebelah kanan

kurva menaik. Hal ini terjadi karena pengocokan yang perlahan dan teratur akan mempercepat pematatan suatu sistem dilatan. Pada aliran rheopeksi, bentuk kesetimbangan adalah dalam bentuk gel, sehingga polimer ini dapat mengembang membentuk gel (Martin, Swarbick & Cammarata, 1993). Hal ini dapat diaplikasikan sebagai polimer penyalut yang dapat mengatur pelepasan obat melalui pengembangan membentuk gel.

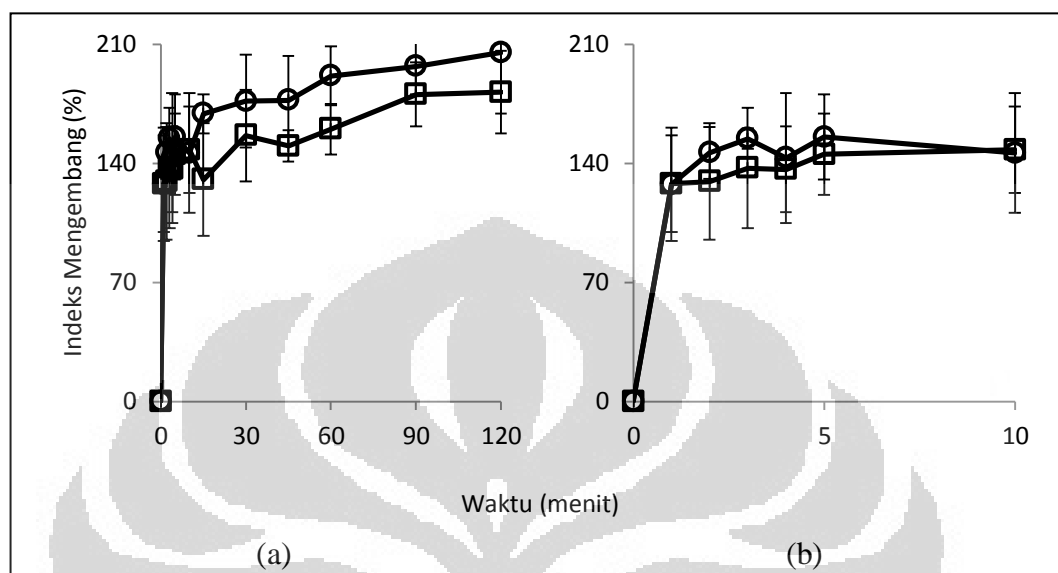


**Gambar 4.9** Rheogram larutan prigelatinisasi pati singkong ftalat pada konsentrasi 6% dalam aquadest.

#### 4.2.3.3 Indeks Mengembang

Berdasarkan Gambar 4.10, pada menit pertama, indeks mengembang prigelatinisasi pati singkong ftalat pada medium fosfat pH 7,4 dan medium asam klorida pH 1,2 telah lebih dari 120%. Setelah 120 menit, indeks mengembang hanya bertambah 60% pada medium asam klorida pH 1,2 dan 80% pada medium fosfat pH 7,4. Indeks mengembang prigelatinisasi pati singkong ftalat pada medium fosfat pH 7,4 dan medium asam klorida pH 1,2 tidak berbeda karena standar deviasi besar. Fenomena ini menunjukkan adanya polimer yang terlarut karena kelarutan polimer ini meningkat pada medium basa. Selain itu, derajat

substitusi yang kecil tidak mempengaruhi indeks mengembang pada kedua medium secara signifikan.



**Gambar 4.10** Perbandingan indeks mengembang prigelatinisasi pati singkong ftalat pada medium fosfat pH 7,4 (○) dan medium asam klorida pH 1,2 (□) selama 120 menit (a) dan 10 menit (b). Setiap titik merupakan nilai rata-rata ± standar deviasi (n=3).

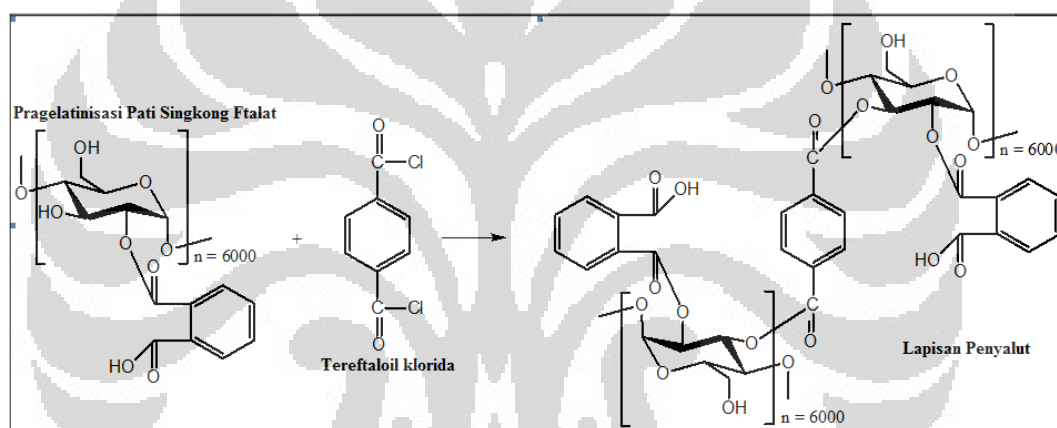
#### 4.2.3.4 Kekuatan Gel

Berdasarkan Tabel 4.1, kekuatan gel prigelatinisasi pati singkong ftalat (31,9 gf) lebih besar dibandingkan kekuatan gel prigelatinisasi pati singkong (12,6 gf) karena struktur monomer yang lebih rigid akibat adanya substituen ftalat sehingga daya tahan dan kohesivitas lebih kuat. Sifat fungsional ini berperan dalam mengatur pelepasan obat sehingga prigelatinisasi pati singkong ftalat dapat diaplikasikan sebagai polimer penyalut mikrokapsul.

Berdasarkan karakterisasi prigelatinisasi pati singkong ftalat, polimer ini memiliki sifat fungsional yang mendukung dalam pengaturan pelepasan obat. Hal ini karena, kelarutan yang meningkat pada medium basa, sifat alir rheopeksi dan kekuatan gel yang besar.

### 4.3 Formulasi Mikrokapsul

Pragelatinisasi pati singkong ftalat berperan sebagai polimer penyalut, ketoprofen berperan sebagai bahan inti dan model obat serta pragelatinisasi pati singkong dipilih sebagai polimer penyalut pembanding. Metode mikroenkapsulasi yang dipilih yaitu tautan silang antarmuka dan semprot kering. Metode mikroenkapsulasi tautan silang antarmuka dipilih karena lapisan penyalut diperkuat dengan adanya agen penaut silang sehingga tujuan penyalutan dalam menutupi inti secara sempurna dapat tercapai. Sedangkan, metode mikroenkapsulasi semprot kering dipilih sebagai metode pembanding.



**Gambar 4.11** Reaksi tautan silang antara pragelatinisasi pati singkong ftalat dengan tereftaloil klorida membentuk lapisan penyalut.

Berdasarkan Gambar 4.11, pada mikroenkapsulasi tautan silang antarmuka, pembentukan lapisan tipis terjadi di dalam emulsi yang mengandung dispersi polimer penyalut dan bahan inti. Fase minyak berupa pelarut organik yang mengandung emulgator dan agen penaut silang. Fase air berupa dispersi polimer penyalut dan bahan inti. Fase minyak yang digunakan yaitu sikloheksana dengan emulgator Span<sup>®</sup> 80 dan agen penaut silang tereftaloil klorida yang dilarutkan di dalam sikloheksana-klorofom (4:1). Tereftaloil klorida bersifat sangat reaktif karena memiliki dua gugus klorida yang merupakan gugus pergi yang baik sehingga nukleofil dapat bereaksi dengan gugus karbonil pada inti

**Universitas Indonesia**

aromatisnya. Inti aromatis ini berperan dalam memperkuat penyalut karena memiliki kekuatan ikatan besar yang dipengaruhi oleh ikatan rangkapnya.

Selama reaksi terjadi, kecepatan pengadukan sebesar 3000 rpm selama 30 menit agar tereftaloil klorida terdispersi homogen dan bereaksi dengan semua polimer penyalut di dalam emulsi sehingga reaksi tautan silang berjalan sempurna. Selain itu, kecepatan ini merupakan kecepatan optimal untuk membentuk droplet emulsi berukuran mikrometer. Reaksi dihentikan dengan pengenceran menggunakan pelarut tereftaloil klorida. Kemudian pemurnian emulsi dilakukan dengan pencucian empat kali menggunakan sikloheksana.

Mikrokapsul yang terdapat di dalam emulsi dikeluarkan melalui pemecahan emulsi menggunakan etanol 96% yang mengandung emulgator Tween<sup>®</sup> 80. Kemudian pemurnian mikrokapsul dilakukan dengan pencucian menggunakan etanol 96%. Mikrokapsul diliofilisasi dengan *freeze drier* selama 12 jam pada suhu  $-109^{\circ}\text{C}$  agar diperoleh mikrokapsul kering. Pemerian mikrokapsul yang terbentuk berupa serbuk putih tidak berbau.

Pada mikroenkapsulasi semprot kering, prigelatinisasi pati singkong ftalat dilarutkan dalam aquadest sebanyak 6% (b/v). Suhu *inlet* yang dipilih adalah  $190^{\circ}\text{C}$  dan suhu *outlet* adalah  $95^{\circ}\text{C}$ .

#### 4.4 Evaluasi Mikrokapsul

Mikrokapsul dievaluasi untuk tiga formula, formula 1 dengan polimer penyalut prigelatinisasi pati singkong ftalat dan formula 2 dengan polimer penyalut prigelatinisasi pati singkong menggunakan metode mikroenkapsulasi tautan silang antarmuka dan formula 3 dengan polimer penyalut prigelatinisasi pati singkong ftalat menggunakan metode mikroenkapsulasi semprot kering.

**Tabel 4.3** Perbandingan evaluasi mikro kapsul formula 1, formula 2 dan formula 3.

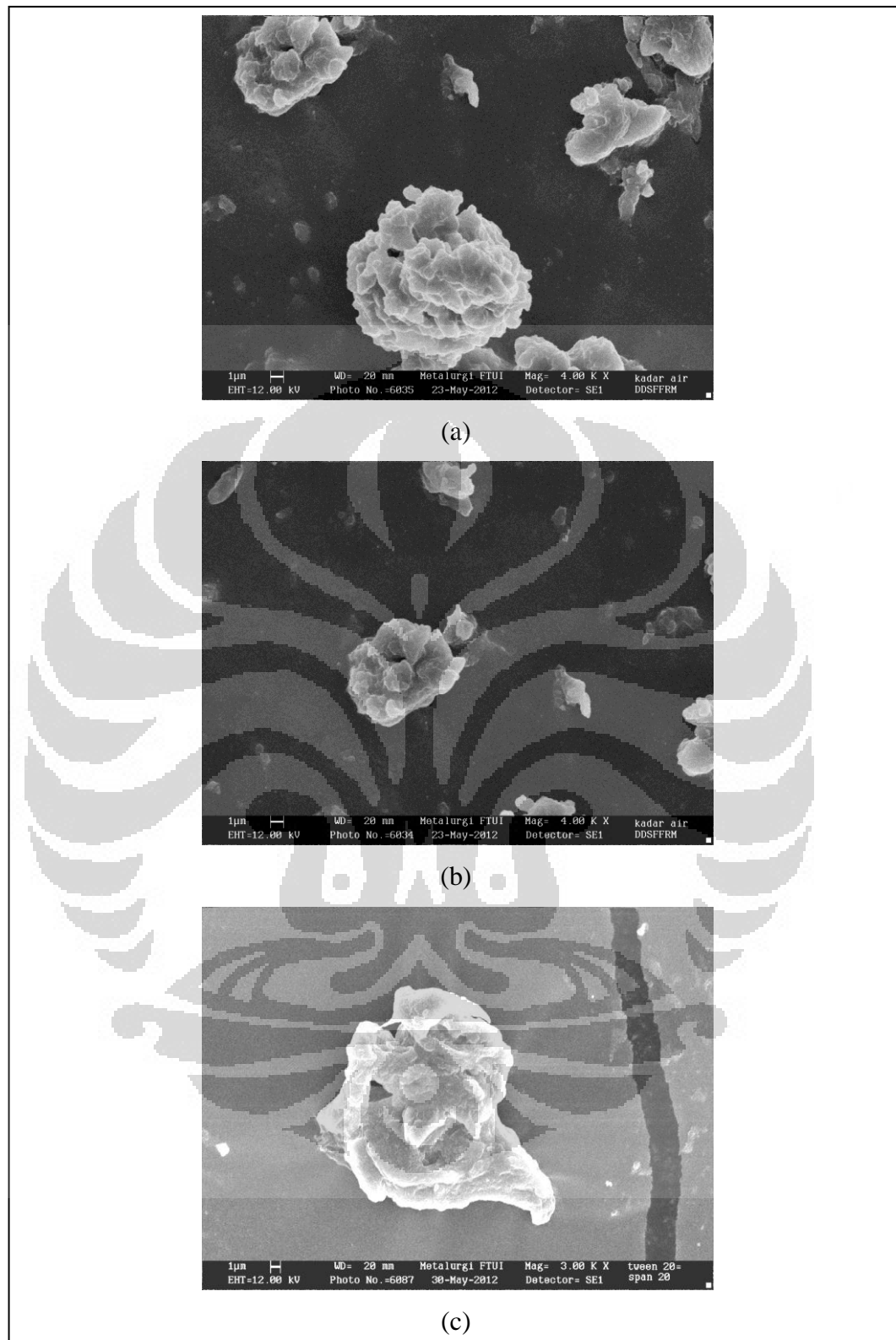
Parameter	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Organoleptis	Serbuk putih tidak berbau	Serbuk putih tidak berbau	Serbuk putih tidak berbau
Perolehan kembali	48,77%	65,90%	21,55%
Efisiensi penyerapan	74,41 ± 0,29%	40,54 ± 0,42%	49,38 ± 0,31%
Kadar air	9,32 ± 1,33%	8,95 ± 0,90%	10,72%
Diameter partikel	35-40 µm	30-35 µm	30-35 µm

#### 4.4.1 Organoleptis

Berdasarkan Tabel 4.3, tidak ada perbedaan organoleptis mikro kapsul antara formula 1, formula 2 dan formula 3 karena bahan-bahan yang digunakan tidak berbeda, walaupun terdapat dua metode mikroenkapsulasi, kedua metode ini tidak mempengaruhi organoleptis mikro kapsul.

#### 4.4.2 Mikrofotografi

Berdasarkan Gambar 4.12, mikro kapsul formula 1 dan formula 2 berbentuk bulat dengan morfologi permukaan tak beraturan. Sedangkan, mikro kapsul formula 3 tidak berbentuk bulat dengan morfologi permukaan tak beraturan. Prigelatinisasi pati singkong flatat dan prigelatinisasi pati singkong memiliki indeks mengembang lebih dari 100%. Proses pengeringan mikro kapsul mengubah morfologi permukaan menjadi tak beraturan karena air yang mengisi sebagian besar volume mikro kapsul hilang. Selain itu, bentuk yang tidak bulat menunjukkan mikro kapsul tersebut memiliki beberapa bahan inti (Thies, 1996). Oleh karena itu, mikro kapsul formula 1, formula 2 dan formula 3 memenuhi persyaratan sebagai mikro kapsul dari sisi bentuk dan morfologi permukaan.



**Gambar 4.12** Perbandingan mikrofotografi mikrokapsul formula 1 (a), formula 2 (b) dan formula 3 (c) pada perbesaran 4000 kali.



#### 4.4.3 Perolehan Kembali

Berdasarkan Tabel 4.3, perolehan kembali mikrokapsul formula 1 (48,77%), formula 2 (65,90%) dan formula 3 (21,55%). Hal ini karena jumlah total bahan yang digunakan tidak sebanding dengan ukuran alat seperti *homogenizer* dan *spray drier* sehingga banyak bahan yang menempel pada alat. Selain itu, bahan aktif yang tidak terjerap terlarut pada proses pencucian (formula 1 dan formula 2) atau mengendap (formula 3).

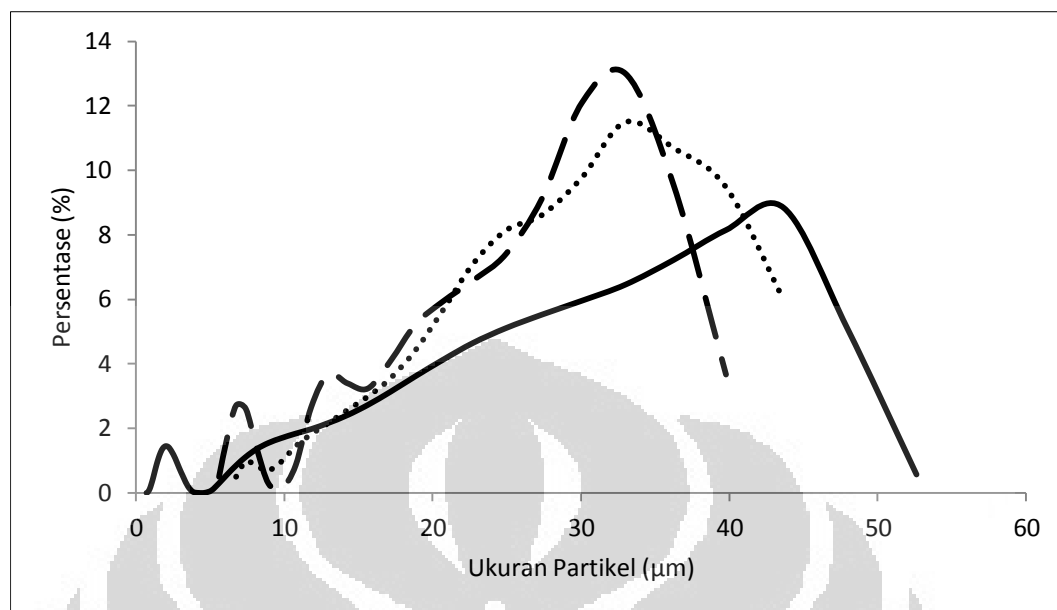
#### 4.4.4 Efisiensi Penjerapan

Berdasarkan Tabel 4.3, efisiensi penjerapan mikrokapsul formula 1 (74,41%) dan formula 3 (49,38%) lebih besar dari formula 2 (40,54%). Hal ini dikarenakan substituen ftalat mempengaruhi efisiensi penjerapan. Pada mikrokapsul formula 1, formula 2 dan formula 3, efisiensi penjerapan di bawah 90%. Perbandingan polimer penyalut dan bahan inti 1:1 mempengaruhi kemampuan polimer penyalut dalam menjerap bahan inti. Oleh karena itu, perlu dilakukan optimasi perbandingan polimer penyalut dengan bahan inti untuk meningkatkan efisiensi penjerapan. Selain itu, pada formula 1 dan formula 2, ketoprofen yang tidak terjerap terlarut melalui pencucian menggunakan pelarut organik. Hal ini dapat dipahami karena ketoprofen memiliki kelarutan yang tinggi pada pelarut organik (USP 32, 2008). Sedangkan, pada formula 3, ketoprofen yang tidak terjerap mengendap.

#### 4.4.5 Kadar Air

Berdasarkan Tabel 4.3, tidak ada perbedaan kadar air mikrokapsul antara formula 1 (9,32%) dan formula 2 (8,95%) karena proses pengeringan yang sama yaitu diliofilisasi pada *freeze drier* pada suhu  $-109^{\circ}\text{C}$  selama 12 jam. Sedangkan kadar air mikrokapsul formula 3 (10,72%) lebih besar karena proses pengeringan dengan cara semprot kering selama 25 menit.

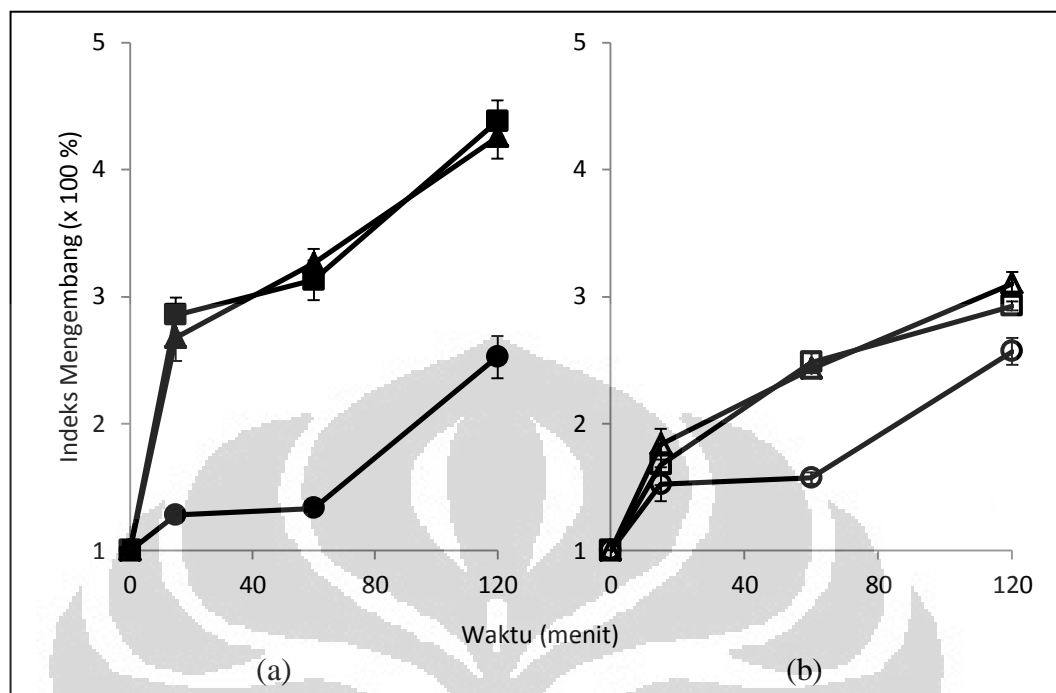
#### 4.4.6 Distribusi Ukuran Partikel



**Gambar 4.13** Perbandingan distribusi ukuran partikel formula 1 (garis penuh), formula 2 (garis putus-putus) dan formula 3 (titik-titik) berdasarkan volume.

Berdasarkan Tabel 4.3 dan Gambar 4.13, tidak ada perbedaan diameter volume antara mikrokapsul formula 1 (35-40  $\mu\text{m}$ ), formula 2 (30-35  $\mu\text{m}$ ) dan formula 3 (30-35  $\mu\text{m}$ ) karena metode yang digunakan dapat membentuk mikropartikel. Pada mikroenkapsulasi tautan silang terjadi pengadukan kecepatan tinggi yang dapat memperkecil ukuran partikel. Sedangkan pada mikroenkapsulasi semprot kering digunakan ujung pipa berukuran 2-30  $\mu\text{m}$  sehingga partikel yang dihasilkan berukuran mikrometer. Hawkins, Wolf, Guyard, Greenberg & Dayan (2005); Ranade & Hollinger (2004); Thies (1996) menyatakan bahwa ukuran partikel mikrokapsul berkisar antara 3-800  $\mu\text{m}$ . Oleh karena itu, mikrokapsul yang dihasilkan memenuhi persyaratan dari sisi ukuran partikel.

## 4.4.7 Indeks Mengembang



**Gambar 4.14** Perbandingan indeks mengembang mikrokapsul pada medium fosfat pH 7,4 (a) untuk formula 1 (■), formula 2 (●) dan formula 3 (▲) serta medium asam klorida pH 1,2 (b) untuk formula 1 (□), formula 2 (○) dan formula 3 (△) selama 120 menit. Setiap titik merupakan nilai rata-rata  $\pm$  standar deviasi ( $n=3$ ).

Berdasarkan Gambar 4.14, pada medium fosfat pH 7,4 dan medium asam klorida pH 1,2 setelah 120 menit, indeks mengembang mikrokapsul formula 1 (438% dan 293%) dan formula 3 (426% dan 310%) tidak berbeda karena menggunakan polimer penyalut yang sama yaitu pragelatinisasi pati singkong ftalat. Sedangkan pada formula 2 (253% dan 257%), indeks mengembangnya lebih kecil karena pati singkong yang mengalami tautan silang dapat menurunkan indeks mengembang granul (Xie, Liu & Cui, 2005). Hal ini menunjukkan bahwa telah terjadi reaksi tautan silang pada formula 2. Kondisi ini berbeda dengan formula 1, dimana tidak ada perbedaan antara indeks mengembang formula 1 dan formula 3. Adanya substituen ftalat pada pragelatinisasi pati singkong ftalat dapat mempengaruhi reaksi tautan silang. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mikroenkapsulasi tautan silang menggunakan pragelatinisasi

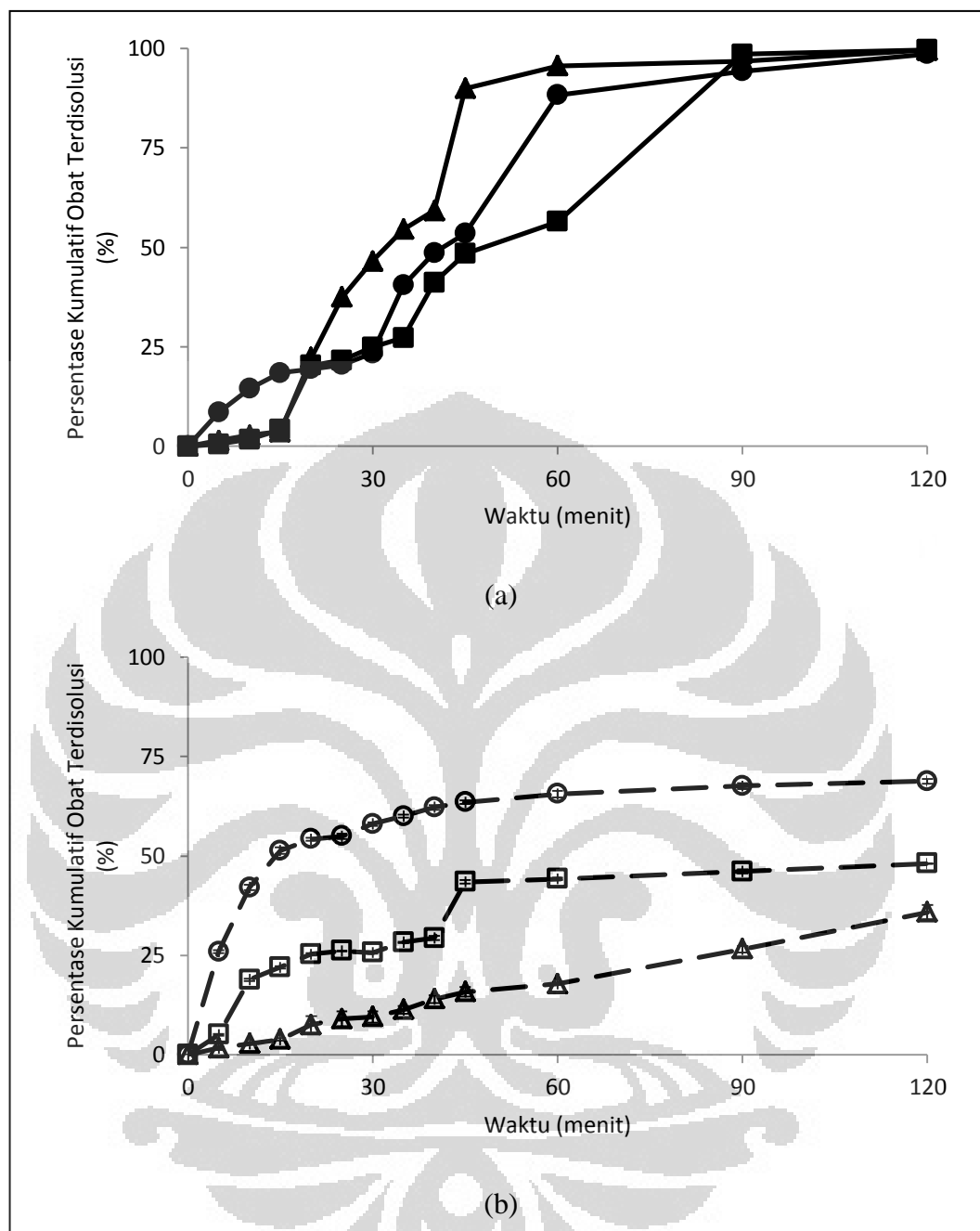
Universitas Indonesia

pati singkong. Indeks mengembang formula 1 dan 3 pada medium fosfat pH 7,4 selama 120 menit lebih besar dibandingkan pada medium asam klorida pH 1,2. Hal ini dipengaruhi oleh kelarutan pragelatinisasi pati singkong ftalat pada medium fosfat pH 7,4 lebih besar dibandingkan pada medium asam klorida pH 1,2.

#### 4.4.8 Profil Disolusi

Berdasarkan Gambar 4.15, pada medium fosfat pH 7,4 jumlah ketoprofen yang terdisolusi hingga menit ke-20 pada mikrokapsul formula 1 dan formula 3 lebih kecil dibandingkan mikrokapsul formula 2. Hal ini dipengaruhi oleh kekuatan gel pragelatinisasi pati singkong ftalat yang lebih besar sehingga mampu menghambat pelepasan ketoprofen. Pada menit ke-20 hingga menit ke-90, jumlah ketoprofen terdisolusi paling besar adalah mikrokapsul formula 3 dilanjutkan mikrokapsul formula 2 dan mikrokapsul formula 1. Hal ini karena pada mikrokapsul formula 1 dan formula 2 digunakan agen penaut silang yang memperkuat lapisan penyalut sehingga dapat menahan pelepasan ketoprofen. Setelah menit ke-90 hingga menit ke-120, semua ketoprofen telah terdisolusi pada mikrokapsul formula 1 (99,64%), formula 2 (98,60%) dan formula 3 (99,55%).

Pada medium asam klorida pH 1,2 selama 120 menit, mikrokapsul formula 1 telah melepaskan ketoprofen (48,11%) lebih kecil dibandingkan mikrokapsul formula 2 (68,80%). Hal ini dipengaruhi oleh kelarutan pragelatinisasi pati singkong ftalat yang rendah pada medium asam. Fenomena ini disebabkan oleh gugus karboksilat bebas pada substituen ftalatnya sulit terionisasi pada pH 1,2. Sedangkan, mikrokapsul formula 3 hanya melepaskan ketoprofen 35,85%. Selain disebabkan oleh adanya substituen ftalat pada polimer penyalut mikrokapsul formula 3, efisiensi penjerapan yang kecil (49,38%) mempengaruhi kadar ketoprofen dalam mikrokapsul. Hal ini mempengaruhi jumlah dan kecepatan pelepasan ketoprofen.



**Gambar 4.15** Perbandingan profil disolusi mikrokapsul pada medium fosfat pH 7,4 (a) untuk formula 1 (■), formula 2 (●) dan formula 3 (▲) serta medium asam klorida pH 1,2 (b) untuk formula 1 (□), formula 2 (○) dan formula 3 (Δ) pada suhu  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$  dengan kecepatan 100 rpm selama 120 menit. Setiap titik merupakan nilai rata-rata  $\pm$  standar deviasi ( $n=3$ ).

Pada mikrokapsul formula 1 dan formula 3, jumlah ketoprofen terdisolusi pada medium fosfat pH 7,4 selama 120 menit sebesar 99,64% dan 99,55%. Sedangkan, pada medium asam klorida pH 1,2 selama 120 menit, ketoprofen dilepaskan lebih kecil, sebesar 48,11% dan 35,85%. Prigelatinisasi pati singkong ftalat yang dimanfaatkan sebagai polimer penyalut pada kedua formula ini mempengaruhi pelepasan ketoprofen. Adanya gugus karboksilat bebas pada prigelatinisasi pati singkong ftalat menyebabkan polimer tersebut lebih terionisasi pada medium basa. Pada mikrokapsul formula 2, jumlah ketoprofen terdisolusi pada medium fosfat pH 7,4 selama 120 menit (98,60%) lebih besar dibandingkan pada medium asam klorida pH 1,2 (68,80%). Tereftaloil klorida yang berperan sebagai agen penaut silang pada mikrokapsul formula 2 dapat memperkuat lapisan penyalut dan menahan pelepasan ketoprofen di medium asam.

Berdasarkan hasil evaluasi mikrokapsul formula 1, mikrokapsul hasil tautan silang antara prigelatinisasi pati singkong ftalat dengan tereftaloil klorida memiliki bentuk bulat, morfologi permukaan tak beraturan, diameter 35-40  $\mu\text{m}$ , efisiensi penyerapan 74,41%, indeks mengembang dan jumlah obat yang terdisolusi pada medium basa dua kali lebih besar daripada medium asam. Hal ini menunjukkan bahwa prigelatinisasi pati singkong ftalat dapat dimanfaatkan sebagai polimer penyalut mikrokapsul.

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil dan pembahasan penelitian pemanfaatan prigelatinisasi pati singkong ftalat sebagai polimer penyalut mikrokapsul, maka dapat disimpulkan:

1. Prigelatinisasi pati singkong ftalat memiliki derajat substitusi 0,054, memiliki kelarutan lebih besar pada medium basa dibandingkan medium asam, serta memiliki kekuatan gel 31,9 gf.
2. Mikrokapsul formula 1 memiliki bentuk bulat, morfologi permukaan tak beraturan, diameter 35-40  $\mu\text{m}$ , efisiensi penjerapan 74,41%, indeks mengembang dan jumlah obat yang terdisolusi pada medium basa dua kali lebih besar daripada medium asam.

#### **5.2 Saran**

Berdasarkan hasil dan pembahasan penelitian pemanfaatan prigelatinisasi pati singkong ftalat sebagai polimer penyalut mikrokapsul, maka dapat disarankan:

1. Perlu dilakukan optimasi perbandingan polimer penyalut dengan bahan inti untuk meningkatkan efisiensi penjerapan.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mikroenkapsulasi tautan silang menggunakan prigelatinisasi pati singkong.

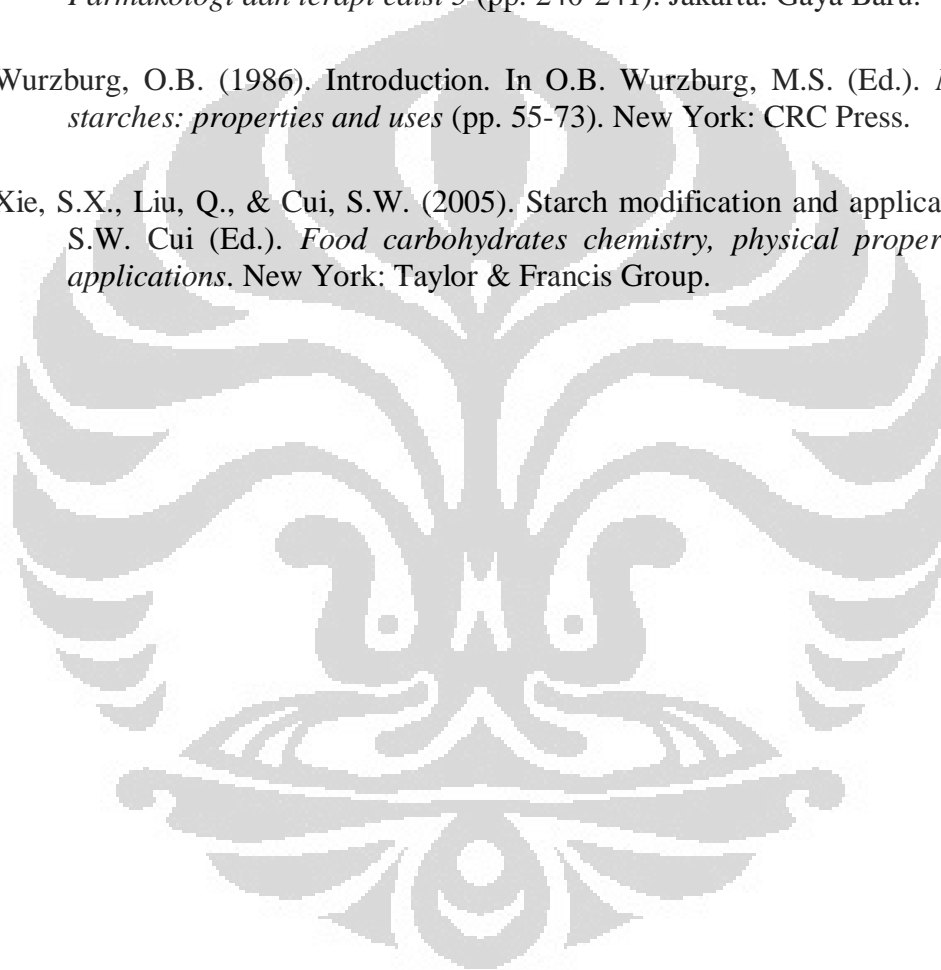
## DAFTAR ACUAN

- Bansode, S.S., Banarjee, S.K., Gaikwad, D.D., Jadhav, S.L., & Thorat R.M. (2010). Microencapsulation: a review. *International journal of pharmaceutical sciences review and research*, Volume 1 (Issue 2), 38-39.
- Bertolini, A.C. (2010). Trend in starch applications. In A.C. Bertolini (Ed.). *Starches characterization, properties and applications* (pp. 1-20). New York: CRC Press.
- Billmers, R.L., & Tessler, M.M. (1994). Method of preparing intermediate DS starch esters in aqueous solution. *United States Patent*, (Patent Number: 5,321,132).
- Carey, F.A. (2000). *Organic chemistry fourth edition*. USA: McGraw Hill.
- Colonna, P., & Buleon, A. (2010). Thermal transition of starches. In A.C. Bertolini (Ed.). *Starches characterization, properties and applications* (pp. 85-86). New York: CRC Press.
- Devy, J., Balasse, E., Kaplan, H., Madoulet, C., & Andry, M.C. (2005). Hydroxyethylstarch micropasules: a preliminary study for tumor immunotherapy application. *International journal of pharmaceutics*, 307, 194-200.
- Dureja, H., Khatak, S., Khatak, M., & Kalra, M. (2011). Amylose rich starch as an aqueous based pharmaceutical coating material. *International journal of pharmaceutical sciences and drug research*, 3 (1), 8-12.
- Freers, S.O. (2005). Starch-based delivery systems. In M.R. Rosen (Ed.). *Delivery system handbook for personal care and cosmetic products* (pp. 742-753). New York: William Andrew.
- Hawkins, S., Wolf, M., Guyard, G., Greenberg, S., & Dayan, N. (2005). Microcapsules as a delivery system. In M.R. Rosen (Ed.). *Delivery system handbook for personal care and cosmetic products* (pp. 191-204). New York: William Andrew.
- Jarowenko, W. (1986). Acetylated starch and miscellaneous organic esters. In O.B. Wurzburg, M.S. (Ed.). *Modified starches: properties and uses* (pp. 3-15). New York: CRC Press.



- Levy, M.C., & Andry, M.C. (1990). Microparticles prepared through interfacial cross-linking of starch derivatives. *International journal of pharmaceutics*, 62, 27-35.
- Lidert, Z. (2005). Microencapsulation: an overview of the technology landscape. In M.R. Rosen (Ed.). *Delivery system handbook for personal care and cosmetic products* (pp. 185). New York: William Andrew.
- Martin, A., Swarbick, J., & Cammarata, A. (1993). *Farmasi fisik dasar-dasar kimia fisik dalam ilmu farmasetik* (Yoshita, Penerjemah). Jakarta: UI Press.
- Mathiowitz, E., Kreitz, M.R., & Brannon-Peppas, L. (1999). Microencapsulation. In E. Mathiowitz (Ed.). *Encyclopedia of controlled drug delivery volume 1 & 2* (pp. 493-504). New York: John Wiley & Sons.
- Moffat, A.C. (Ed.). (1986). *Clarkes isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluid dan post-mortem material second edition*. London: The Pharmaceutical Press.
- Pérez, S., Baldwin, P.M., & Gallant, D.J. (2009). Structural features of starch granules I. In J. BeMiller & R.L. Whistler (Ed.). *Starch chemistry and modification third edition* (pp. 151). New York: Elsevier.
- Ranade, V.V., & Hollinger, M.A. (Ed.). (2004). *Drug delivery systems second edition*. New York: CRC Press.
- Schwartz, D., & Whistler, R.L. (2009). History and future of starch. In J. BeMiller & R.L. Whistler (Ed.). *Starch chemistry and modification third edition* (pp. 1-10). New York: Elsevier.
- Shohin, I.E., Kunich, J.I., Ramenskaya, G.V., & Vasilenko, G.F. (2009). Evaluation of in vitro equivalence for drugs containing BCS class II compound ketoprofen. *Dissolution technologies*, 26-29.
- Swinkels, J.J.M. (1985). Source of starch, it's chemistry and physics. In G.M.A. Van Beynum & J.A. Roels (Ed.). *Starch conversion technology* (pp. 15-46). New York: Marcel Dekker.
- Thies, C. (1996). A survey of microencapsulation processes. In S. Benita (Ed.). *Microencapsulation methods and industrial application* (pp. 1-18). New York: Marcel Dekker.
- United states pharmacopeia 32<sup>th</sup> edition*. (2008). USA: The United States Pharmacopeial Convention.

- Verma, R.K., & Garg, S. (2001). Current status of drug delivery technologies and future directions. *Pharmaceutical technology on-line*, 25 (2), 1.
- Whateley, T.L. (1996). Microcapsules: preparation by interfacial polymerization and interfacial complexation and their applications. In S. Benita (Ed.). *Microencapsulation methods and industrial application* (pp. 1-18). New York: Marcel Dekker.
- Wilmana, P.F., & Gan, S. (2007). Analgesik-antipiretik analgesik anti-inflamasi nonsteroid dan obat gangguan sendi lainnya. In S.G. Gunawan. *Farmakologi dan terapi edisi 5* (pp. 240-241). Jakarta: Gaya Baru.
- Wurzburg, O.B. (1986). Introduction. In O.B. Wurzburg, M.S. (Ed.). *Modified starches: properties and uses* (pp. 55-73). New York: CRC Press.
- Xie, S.X., Liu, Q., & Cui, S.W. (2005). Starch modification and applications. In S.W. Cui (Ed.). *Food carbohydrates chemistry, physical properties and applications*. New York: Taylor & Francis Group.



**Lampiran 1** Distribusi ukuran partikel prigelatinisasi pati singkong ftalat.

Diameter Lubang Ayakan ( $\mu\text{m}$ )	Bobot Zat (g)	Bobot Kumulatif (g)	Persentase Bobot Zat (%)	Persentase Bobot Kumulatif (%)
Wadah	8,9	100,7	8,84	100,00
$\leq 125$	19,4	91,8	19,27	91,16
181-250	41,6	72,4	41,29	71,89
251-355	24,3	30,8	24,17	30,60
356-500	3,0	6,5	3,01	6,42
$> 500$	3,4	3,4	3,41	3,38

**Lampiran 2** Perbandingan densitas prigelatinisasi pati singkong dan prigelatinisasi pati singkong ftalat.

Bobot serbuk (g)	Volume awal (ml)	Volume akhir (ml)	Densitas bulk (g/ml)	Densitas mampat (g/ml)
24,2	50	33	0,403	0,563
18,2	50	33	0,364	0,552
20,1	50	35	0,402	0,574
Prigelatinisasi pati singkong ftalat			$0,390 \pm 0,022$	$0,563 \pm 0,011$
4,7	50	36	0,094	0,131
5,1	50	37	0,102	0,138
5,3	50	37	0,106	0,143
Prigelatinisasi pati singkong			$0,101 \pm 0,006$	$0,137 \pm 0,006$

**Lampiran 3** Perbandingan kadar air prigelatinisasi pati singkong (PPS) dan prigelatinisasi pati singkong ftalat (PPSFt).

Bahan	Kadar Air (%)	
	PPS	PPSFt
1	11,52	5,90
2	11,34	5,97
3	11,08	6,02
rata-rata	11,31	5,96
standar deviasi	0,22	0,06

**Lampiran 4** Higroskopisitas prigelatinisasi pati singkong ftalat pada berbagai perlakuan selama 30 hari.

Perlakuan	Persentase Perubahan Bobot (%)						
	Hari ke-1	Hari ke-2	Hari ke-3	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-21	Hari ke-30
1	12,96	13,66	13,93	14,29	14,36	14,54	14,23
2	4,42	6,21	7,54	10,78	13,27	14,34	14,35
3	1,15	3,17	4,45	7,57	10,55	12,85	14,35
4	0,96	0,79	1,22	3,59	8,42	11,86	13,93

Keterangan : 1 (pot tanpa tutup), 2 (pot dengan tutup), 3 (pot tanpa tutup dengan silika gel) dan 4 (pot dengan tutup dengan silika gel)

**Lampiran 5** Higroskopisitas prigelatinisasi pati singkong pada berbagai perlakuan selama 30 hari.

Perlakuan	Persentase Perubahan Bobot (%)						
	Hari ke-1	Hari ke-2	Hari ke-3	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-21	Hari ke-30
1	3,89	4,10	4,27	4,68	5,18	5,22	4,98
2	0,69	1,00	1,58	3,02	3,91	5,10	4,91
3	3,71	4,34	4,57	4,62	4,61	4,66	4,78
4	1,66	2,73	2,90	4,83	5,85	6,01	6,47

Keterangan : 1 (pot tanpa tutup), 2 (pot dengan tutup), 3 (pot tanpa tutup dengan silika gel) dan 4 (pot dengan tutup dengan silika gel)

**Lampiran 6** Perbandingan derajat keasaman prigelatinisasi pati singkong (PPS) dan prigelatinisasi pati singkong ftalat (PPSft).

Bahan	pH	
	PPS	PPSft
1	7,11	5,59
2	6,61	5,72
3	6,35	5,85
rata-rata	6,69	5,72
standar deviasi	0,39	0,13

**Lampiran 7** Serapan kalium hidrogen ftalat pada medium natrium hidroksida 1 N pada berbagai konsentrasi pada panjang gelombang 271,8 nm.

Konsentrasi (ppm)	Serapan
40	0,155
50	0,192
60	0,222
80	0,296
100	0,381
120	0,449
200	0,768

**Lampiran 8** Kadar ftalat dan derajat substitusi prigelatinisasi pati singkong ftalat.

Bobot Sampel (mg)	A	Konsentrasi (mg)	Kadar (%)	Derajat Substitusi
53,3	0,395	2,60	4,88	0,056
60,5	0,439	2,88	4,77	0,055
60,7	0,422	2,77	4,57	0,052
		rata-rata	4,74	0,054
		standar deviasi	0,16	0,001

**Lampiran 9** Perbandingan kelarutan pragelatinisasi pati singkong ftalat pada berbagai medium. Setiap titik merupakan nilai rata-rata  $\pm$  standar deviasi (n=3).

Medium	Kelarutan (mg/100ml)
pH 1,2	589,27 $\pm$ 66,34
pH 5,0	597,82 $\pm$ 67,54
pH 6,8	666,55 $\pm$ 15,80
Aquadest	680,60 $\pm$ 4,20
pH 7,4	688,23 $\pm$ 82,21
pH 10,0	690,68 $\pm$ 81,81
pH 12,0	698,01 $\pm$ 83,52
pH 14,0	795,14 $\pm$ 78,29

**Lampiran 10** Viskositas dan rheologi larutan pragelatinisasi pati singkong ftalat pada konsentrasi 6% dalam aquadest.

Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading	Faktor Koreksi (F)	Viskositas (poise)	Tekanan Geser (dyne/cm <sup>2</sup> )	Kecepatan Geser (s <sup>-1</sup> )
1	0,5	2,75	400	1100	19,76	0,02
1	1,0	4,50	200	900	32,34	0,04
1	2,0	7,25	100	725	52,11	0,07
1	2,5	8,50	80	680	61,09	0,09
1	5,0	14,00	40	560	100,62	0,18
1	10,0	23,75	20	475	170,69	0,36
1	20,0	38,50	10	385	276,70	0,72
1	20,0	39,00	10	390	280,29	0,72
1	10,0	24,50	20	490	176,08	0,36
1	5,0	14,50	40	580	104,21	0,18
1	2,5	9,00	80	720	64,68	0,09
1	2,0	7,50	100	750	53,90	0,07
1	1,0	4,75	200	950	34,14	0,04
1	0,5	3,00	400	1200	21,56	0,02

**Lampiran 11** Indeks mengembang pragelatinisasi pati singkong ftalat pada medium fosfat pH 7,4 dan medium asam klorida pH 1,2 selama 120 menit. Setiap titik merupakan nilai rata-rata  $\pm$  standar deviasi (n=3).

Waktu (menit)	Indeks Mengembang (%)	
	pH 1,2	pH 7,4
0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
1	128,0 $\pm$ 28,5	127,6 $\pm$ 33,4
2	129,3 $\pm$ 34,1	146,1 $\pm$ 15,4
3	137,2 $\pm$ 35,3	154,6 $\pm$ 6,1
4	136,4 $\pm$ 25,1	143,2 $\pm$ 38,1
5	145,3 $\pm$ 23,8	155,5 $\pm$ 24,9
10	147,9 $\pm$ 25,4	146,0 $\pm$ 35,1
15	130,4 $\pm$ 33,2	169,1 $\pm$ 11,5
30	156,4 $\pm$ 27,0	176,6 $\pm$ 27,2
45	150,2 $\pm$ 9,2	177,1 $\pm$ 25,9
60	160,1 $\pm$ 14,8	191,4 $\pm$ 17,2
90	180,5 $\pm$ 18,7	197,0 $\pm$ 16,4
120	181,8 $\pm$ 24,3	205,1 $\pm$ 35,7



**Lampiran 12** Indeks mengembang pragelatinisasi pati singkong pada medium fosfat pH 7,4 dan medium asam klorida pH 1,2 selama 120 menit. Setiap titik merupakan nilai rata-rata  $\pm$  standar deviasi (n=3).

Waktu (menit)	Indeks Mengembang (%)	
	pH 1,2	pH 7,4
0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
1	123,6 $\pm$ 36,6	67,6 $\pm$ 8,6
2	127,2 $\pm$ 47,3	77,6 $\pm$ 9,8
3	169,9 $\pm$ 68,7	91,2 $\pm$ 7,0
4	171,7 $\pm$ 80,0	99,9 $\pm$ 12,4
5	274,6 $\pm$ 178,1	110,8 $\pm$ 18,2
10	290,9 $\pm$ 91,8	124,4 $\pm$ 12,6
15	308,2 $\pm$ 51,9	130,5 $\pm$ 7,2
30	303,1 $\pm$ 61,2	138,4 $\pm$ 15,1
45	275,9 $\pm$ 28,3	143,2 $\pm$ 14,6
60	383,7 $\pm$ 57,1	149,8 $\pm$ 12,4
90	441,5 $\pm$ 98,7	154,5 $\pm$ 12,2
120	422,9 $\pm$ 49,2	169,1 $\pm$ 0,6

**Lampiran 13** Perbandingan kekuatan gel pragelatinisasi pati singkong (PPS) dan pragelatinisasi pati singkong ftalat (PPSFt).

Kekuatan Gel (gf)	
PPSFt	PPS
33,7	12,5
30,2	11,0
29,9	11,9
34,7	13,5
31,0	14,3
31,9 $\pm$ 2,2	12,6 $\pm$ 1,3

**Lampiran 14** Perbandingan perolehan kembali mikrokapsul formula 1 (F1), formula 2 (F2) dan formula 3 (F3).

Bahan	F1	F2	F3
PPSFt (g)	3,0053	2,9930	2,9224
PPS (g)	0	2,9649	0
Ketoprofen (g)	2,9958	0	3,0927
Total (g)	6,0011	5,9579	6,0151
Mikrokapsul (g)	2,9265	3,9265	1,2965
Perolehan Kembali (%)	48,77	65,90	21,55

**Lampiran 15** Serapan ketoprofen pada medium fosfat pH 7,4 pada berbagai konsentrasi.

Konsentrasi (ppm)	A	a	A	a
	( $\lambda=260,00$ nm)	( $\lambda=260,00$ nm)	( $\lambda=271,80$ nm)	( $\lambda=271,80$ nm)
4	0,246	61,50	0,191	47,75
5	0,306	61,20	0,237	47,40
6	0,362	60,33	0,281	46,83
8	0,485	60,63	0,376	47,00
10	0,592	59,20	0,458	45,80
12	0,715	59,58	0,552	46,00

**Lampiran 16** Serapan ketoprofen pada medium asam klorida pH 1,2 pada berbagai konsentrasi.

Konsentrasi (ppm)	A	a	A	a
	( $\lambda=258,60$ nm)	( $\lambda=258,60$ nm)	( $\lambda=275,60$ nm)	( $\lambda=275,60$ nm)
4	0,232	58,00	0,135	33,75
5	0,290	58,00	0,168	33,60
6	0,346	57,67	0,201	33,50
8	0,464	58,00	0,270	33,75
10	0,583	58,30	0,340	34,00
12	0,691	57,58	0,402	33,50

**Lampiran 17** Serapan prigelatinisasi pati singkong ftalat pada medium fosfat pH 7,4 pada berbagai konsentrasi.

Konsentrasi (ppm)	A	a	A	a
	( $\lambda=260,00$ nm)	( $\lambda=260,00$ nm)	( $\lambda=271,80$ nm)	( $\lambda=271,80$ nm)
40	0,177	4,43	0,153	3,83
50	0,220	4,40	0,191	3,82
60	0,265	4,42	0,229	3,82
80	0,353	4,41	0,306	3,83
100	0,441	4,41	0,383	3,83
120	0,529	4,41	0,459	3,83

**Lampiran 18** Serapan pragelatinisasi pati singkong ftalat pada medium asam klorida pH 1,2 pada berbagai konsentrasi.

Konsentrasi (ppm)	A	a	A	a
	( $\lambda=258,60$ nm)	( $\lambda=258,60$ nm)	( $\lambda=275,60$ nm)	( $\lambda=275,60$ nm)
40	0,219	5,48	0,270	6,75
50	0,274	5,48	0,338	6,76
60	0,329	5,48	0,406	6,77
80	0,439	5,49	0,541	6,76
100	0,549	5,49	0,676	6,76
120	0,659	5,49	0,812	6,77

**Lampiran 19** Perbandingan efisiensi penyerapan (EP) mikrokapsul formula 1 (F1), formula 2 (F2) dan formula 3 (F3) pada medium fosfat pH 7,4.

Formula	W (mg)	W teoritis (mg)	A1	A2	W analisis (mg)	EP (%)
	F1	49,5	24,8	0,512	0,239	18,50
49,5		24,8	0,531	0,257	18,36	
48,4		24,2	0,517	0,249	17,98	
F2	52,0	26,0	0,520	0,335	10,44	40,54 $\pm$ 0,42
	54,1	27,1	0,504	0,314	11,09	
	55,6	27,8	0,490	0,300	11,26	
F3	58,8	29,4	0,571	0,333	14,62	49,38 $\pm$ 0,31
	57,9	29,0	0,577	0,342	14,27	
	53,1	26,6	0,582	0,360	13,04	

**Lampiran 20** Perbandingan indeks mengembang mikrokapsul formula 1 (F1), formula 2 (F2) dan formula 3 (F3) pada medium fosfat pH 7,4 selama 120 menit. Setiap titik merupakan nilai rata-rata  $\pm$  standar deviasi (n=3).

Waktu (menit)	Indeks Mengembang (x100%)		
	F1	F2	F3
0	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
15	2,85 $\pm$ 0,14	1,28 $\pm$ 0,06	2,68 $\pm$ 0,18
60	3,13 $\pm$ 0,16	1,33 $\pm$ 0,04	3,26 $\pm$ 0,11
120	4,38 $\pm$ 0,17	2,53 $\pm$ 0,17	4,26 $\pm$ 0,17

**Lampiran 21** Perbandingan indeks mengembang mikrokapsul formula 1 (F1), formula 2 (F2) dan formula 3 (F3) pada medium asam klorida pH 1,2 selama 120 menit. Setiap titik merupakan nilai rata-rata  $\pm$  standar deviasi (n=3).

Waktu (menit)	Indeks Mengembang (x100%)		
	F1	F2	F3
0	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
15	1,68 $\pm$ 0,16	1,52 $\pm$ 0,13	1,84 $\pm$ 0,12
60	2,48 $\pm$ 0,07	1,57 $\pm$ 0,05	2,43 $\pm$ 0,03
120	2,93 $\pm$ 0,03	2,57 $\pm$ 0,11	3,10 $\pm$ 0,09

**Lampiran 22** Perbandingan profil disolusi mikrokapsul formula 1, formula 2 dan formula 3 pada medium fosfat pH 7,4 pada suhu  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$  dengan kecepatan 100 rpm selama 120 menit. Setiap titik merupakan nilai rata-rata  $\pm$  standar deviasi ( $n=3$ ).

Waktu (menit)	Jumlah Obat Terdisolusi (%)					
	F1		F2		F3	
0	0,00	$\pm$ 0,00	0,00	$\pm$ 0,00	0,00	$\pm$ 0,00
5	0,52	$\pm$ 0,08	8,50	$\pm$ 0,35	1,42	$\pm$ 0,24
10	1,71	$\pm$ 0,18	14,49	$\pm$ 0,13	2,78	$\pm$ 0,29
15	4,16	$\pm$ 0,14	18,48	$\pm$ 0,16	3,66	$\pm$ 0,25
20	20,33	$\pm$ 0,35	19,39	$\pm$ 0,33	22,28	$\pm$ 0,36
25	21,61	$\pm$ 0,51	20,47	$\pm$ 0,35	37,48	$\pm$ 0,33
30	24,91	$\pm$ 0,36	23,39	$\pm$ 0,19	46,53	$\pm$ 0,25
35	27,29	$\pm$ 0,18	40,51	$\pm$ 0,44	54,50	$\pm$ 0,20
40	41,13	$\pm$ 0,11	48,63	$\pm$ 0,30	59,23	$\pm$ 0,19
45	48,38	$\pm$ 0,26	53,50	$\pm$ 0,21	89,95	$\pm$ 0,24
60	56,46	$\pm$ 0,37	88,25	$\pm$ 0,15	95,59	$\pm$ 0,42
90	98,54	$\pm$ 0,08	94,23	$\pm$ 0,27	96,71	$\pm$ 0,29
120	99,64	$\pm$ 0,13	98,60	$\pm$ 0,27	99,55	$\pm$ 0,23

**Lampiran 23** Perbandingan profil disolusi mikrokapsul formula 1, formula 2 dan formula 3 pada medium asam klorida pH 1,2 pada suhu 37,0  $\pm$  0,5°C dengan kecepatan 100 rpm selama 120 menit. Setiap titik merupakan nilai rata-rata  $\pm$  standar deviasi (n=3).

Waktu (menit)	Jumlah Obat Terdisolusi (%)					
	F1		F2		F3	
0	0,00	$\pm$ 0,00	0,00	$\pm$ 0,00	0,00	$\pm$ 0,00
5	5,06	$\pm$ 0,28	25,91	$\pm$ 0,35	1,73	$\pm$ 0,43
10	18,91	$\pm$ 0,30	42,07	$\pm$ 0,65	2,82	$\pm$ 0,19
15	22,01	$\pm$ 0,33	51,33	$\pm$ 0,81	3,90	$\pm$ 0,30
20	25,29	$\pm$ 0,26	54,21	$\pm$ 0,41	7,58	$\pm$ 2,18
25	26,12	$\pm$ 0,11	54,94	$\pm$ 0,70	9,06	$\pm$ 1,86
30	25,73	$\pm$ 0,35	58,04	$\pm$ 0,47	9,55	$\pm$ 1,41
35	28,31	$\pm$ 0,13	59,97	$\pm$ 0,37	11,36	$\pm$ 0,96
40	29,38	$\pm$ 0,53	62,25	$\pm$ 0,60	14,02	$\pm$ 1,02
45	43,50	$\pm$ 0,47	63,47	$\pm$ 0,45	15,85	$\pm$ 1,23
60	44,25	$\pm$ 0,24	65,54	$\pm$ 0,89	17,88	$\pm$ 0,24
90	46,11	$\pm$ 0,54	67,56	$\pm$ 0,70	26,59	$\pm$ 0,84
120	48,11	$\pm$ 0,07	68,80	$\pm$ 0,58	35,85	$\pm$ 1,82

**Lampiran 24** Rumus densitas.

$$\rho = \frac{m}{V}$$

Keterangan:

- $\rho$  = densitas (g/ml)  
 $m$  = bobot (g)  
 $V$  = volume (ml)

**Lampiran 25** Rumus viskositas.

$$\eta = \frac{F/A}{dr/dv}$$

Keterangan:

- $\eta$  = viskositas (poise)  
 $F/A$  = tekanan geser (dyne/cm<sup>2</sup>)  
 $dr/dv$  = kecepatan geser (s<sup>-1</sup>)

**Lampiran 26** Rumus konsentrasi ketoprofen berdasarkan spektrofotometri derivatif.

$$C = \frac{(a_{2\lambda_1} \times A_{\lambda_2}) - (a_{2\lambda_2} \times A_{\lambda_1})}{((a_{1\lambda_2} \times a_{2\lambda_1}) - (a_{2\lambda_2} \times a_{1\lambda_1}))}$$

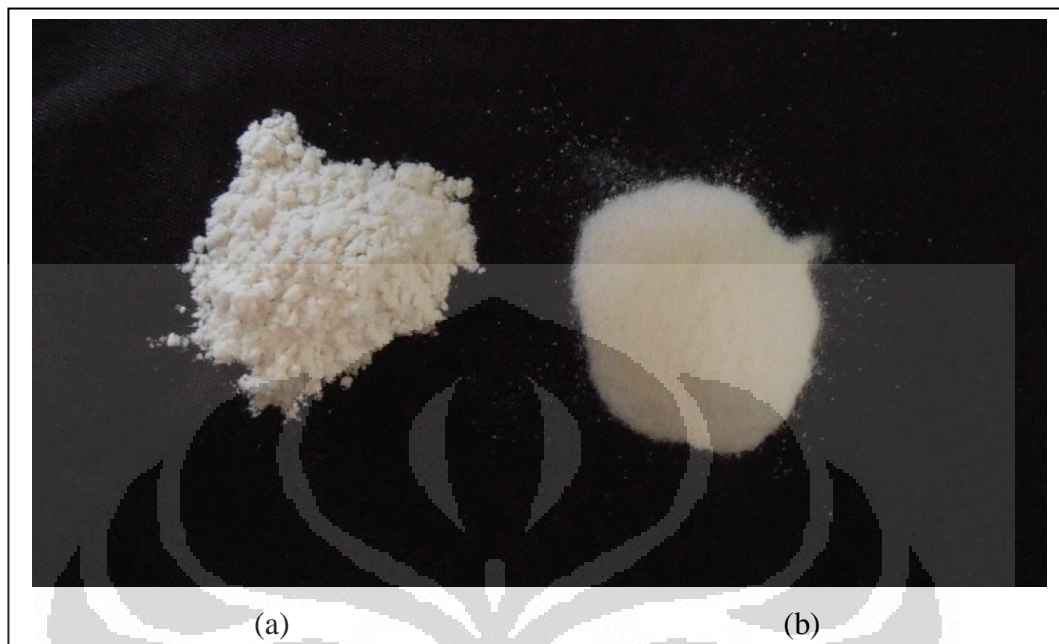
Keterangan:

PPSFt (pragelatinisasi pati singkong ftalat)

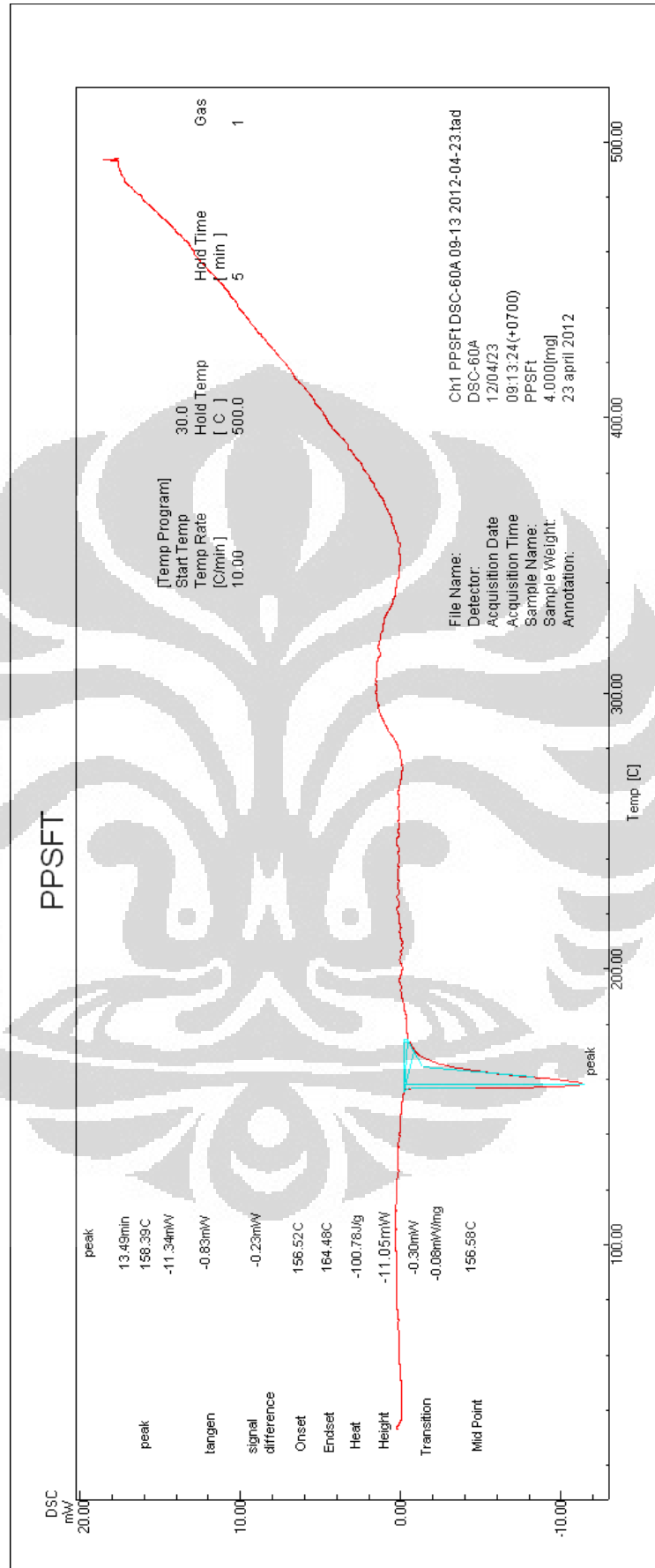
- $A_{\lambda_1}$  = serapan ketoprofen pada panjang gelombang maksimum ketoprofen  
 $A_{\lambda_2}$  = serapan ketoprofen pada panjang gelombang maksimum PPSFt  
 $a_{1\lambda_1}$  = daya serap ketoprofen pada panjang gelombang maksimum ketoprofen  
 $a_{1\lambda_2}$  = daya serap ketoprofen pada panjang gelombang maksimum PPSFt  
 $a_{2\lambda_1}$  = daya serap PPSFt pada panjang gelombang maksimum ketoprofen  
 $a_{2\lambda_2}$  = daya serap PPSFt pada panjang gelombang maksimum PPSFt  
 $C$  = konsentrasi ketoprofen



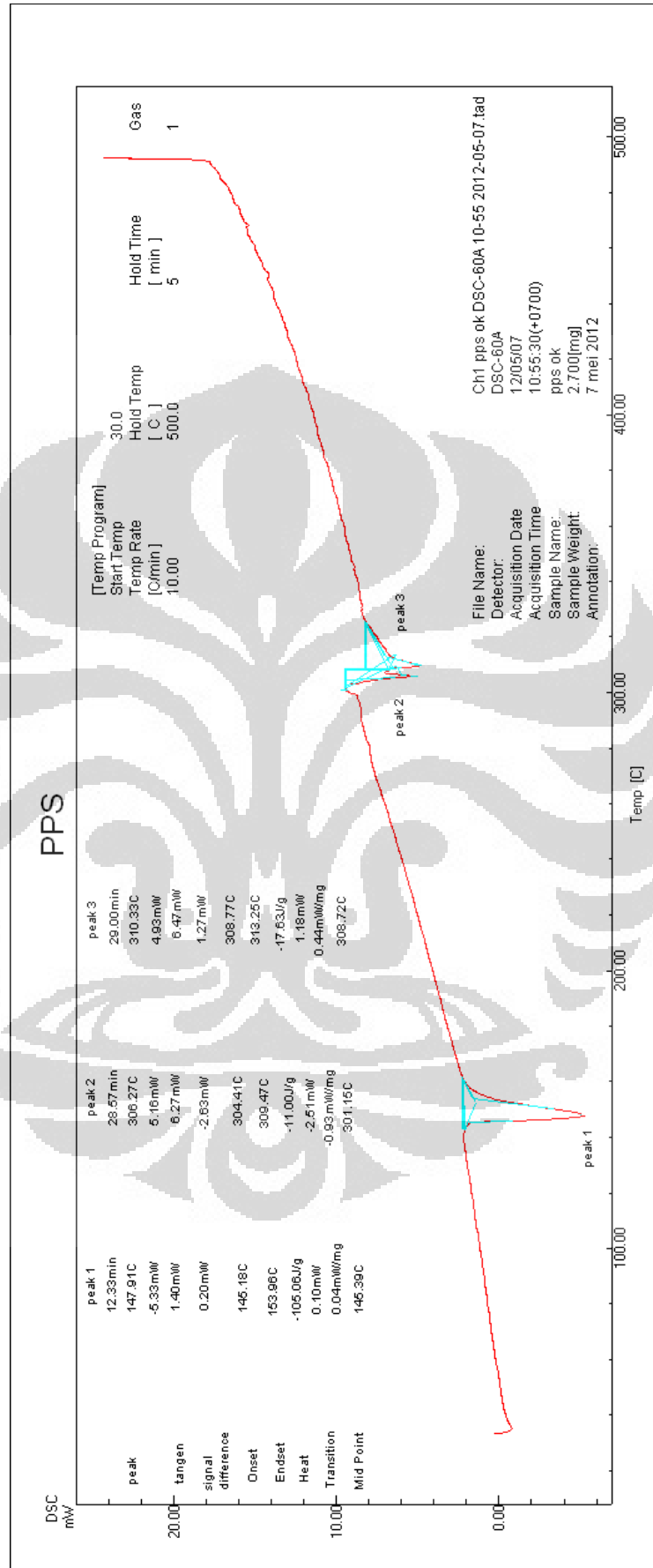
**Lampiran 27** Perbandingan serbuk prigelatinisasi pati singkong fталat (a) dan prigelatinisasi pati singkong (b).



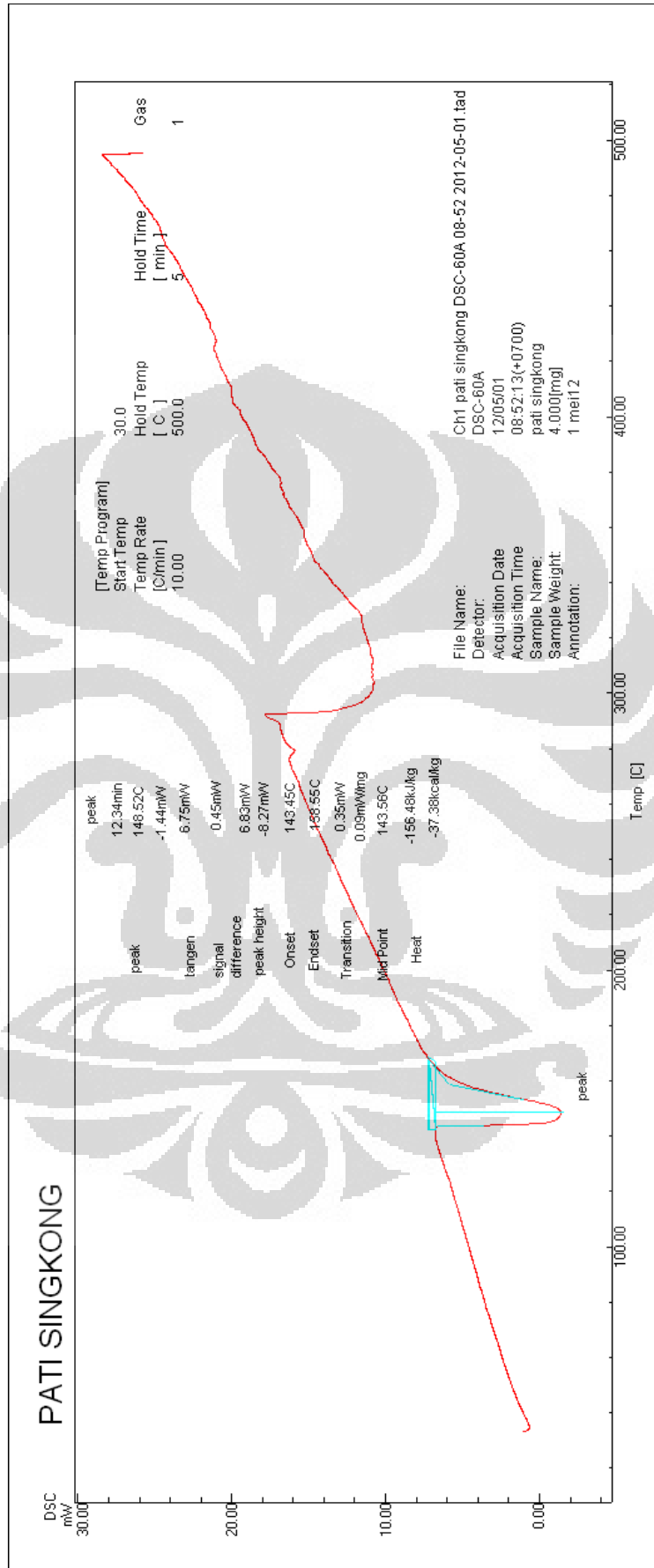
Lampiran 28 Termogram prigelatinisasi pati singkong fialat.



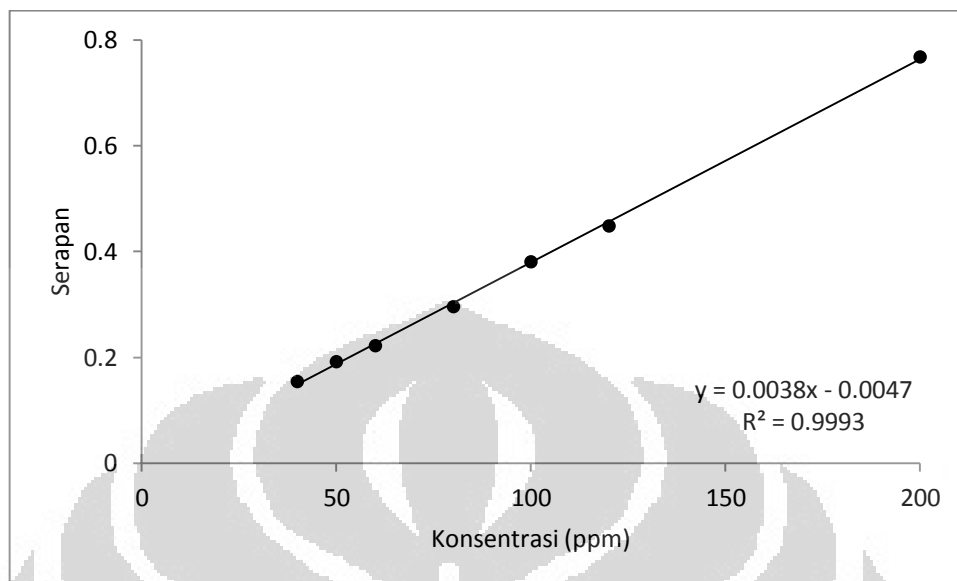
Lampiran 29 Termogram prigelatinisasi pati singkong.



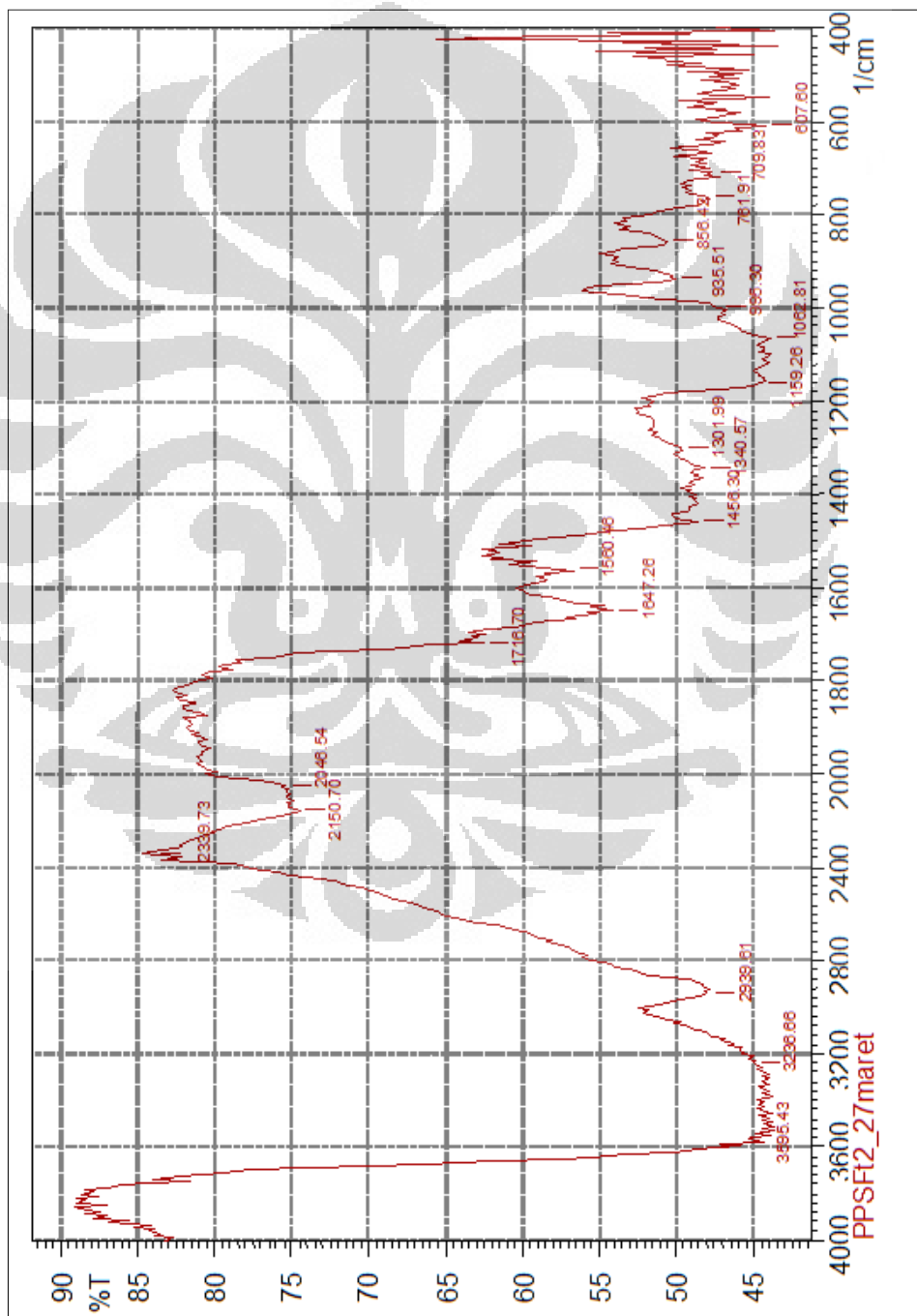
Lampiran 30 Termogram pati singkong.



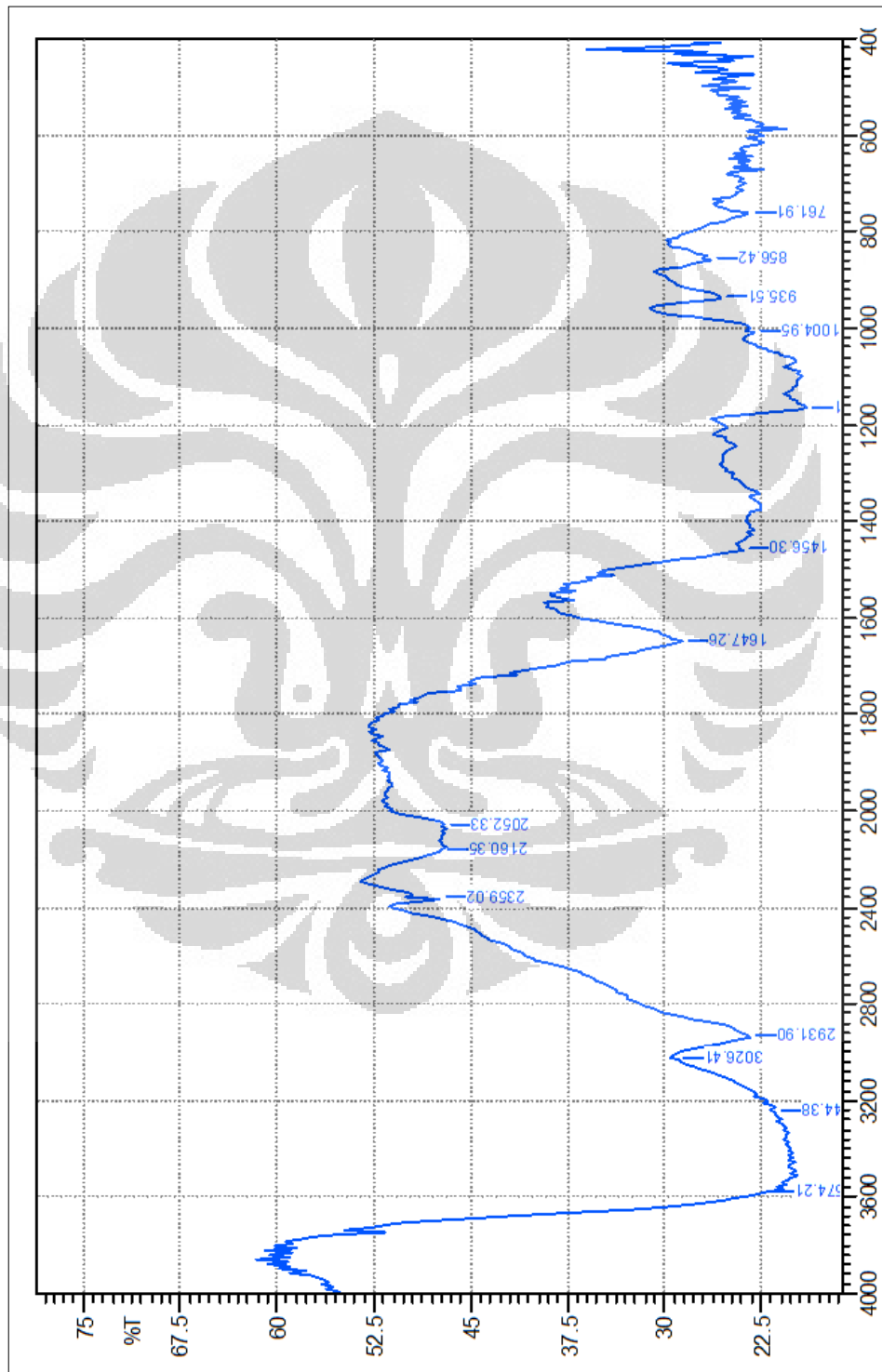
**Lampiran 31** Kurva kalibrasi kalium hidrogen ftalat pada medium natrium hidroksida 1 N.



**Lampiran 32** Spektrum inframerah prigelatinisasi pati singkong ftalat.



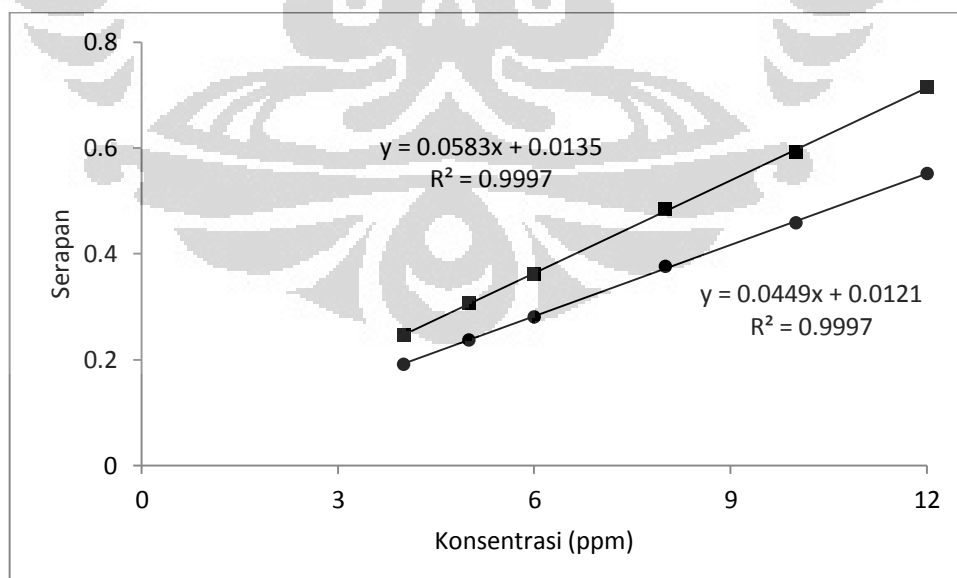
Lampiran 33 Spektrum inframerah prigelatinisasi pati singkong.



**Lampiran 34** Perbandingan serbuk mikrokapsul formula 1 (a), formula 2 (b) dan formula 3 (c).

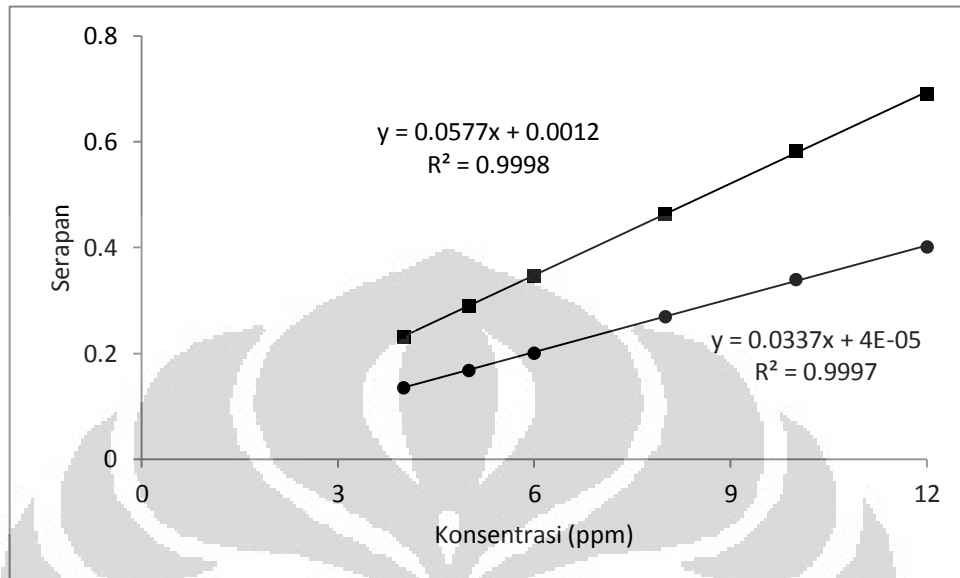


**Lampiran 35** Kurva kalibrasi ketoprofen pada medium fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 260,00 nm (■) dan 271,80 nm (●).

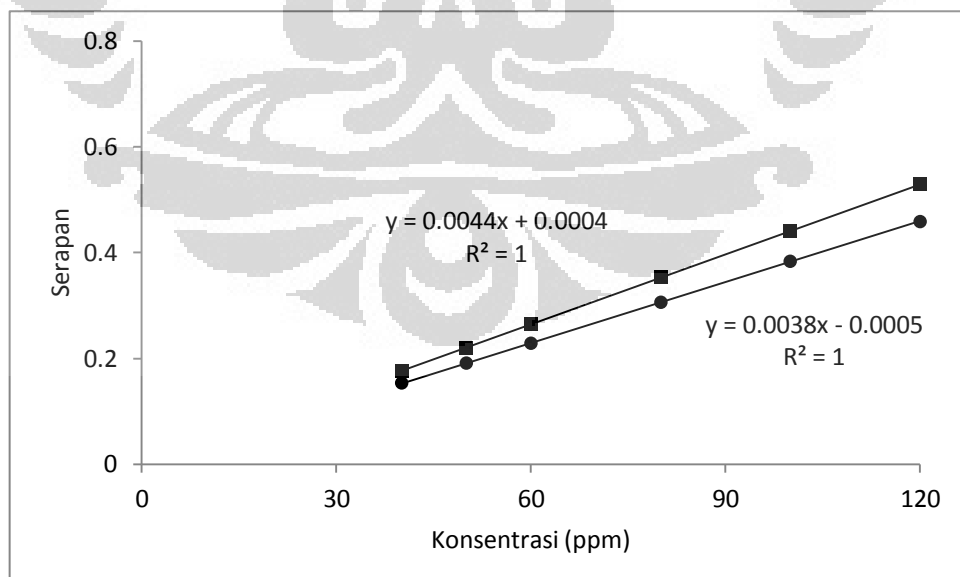




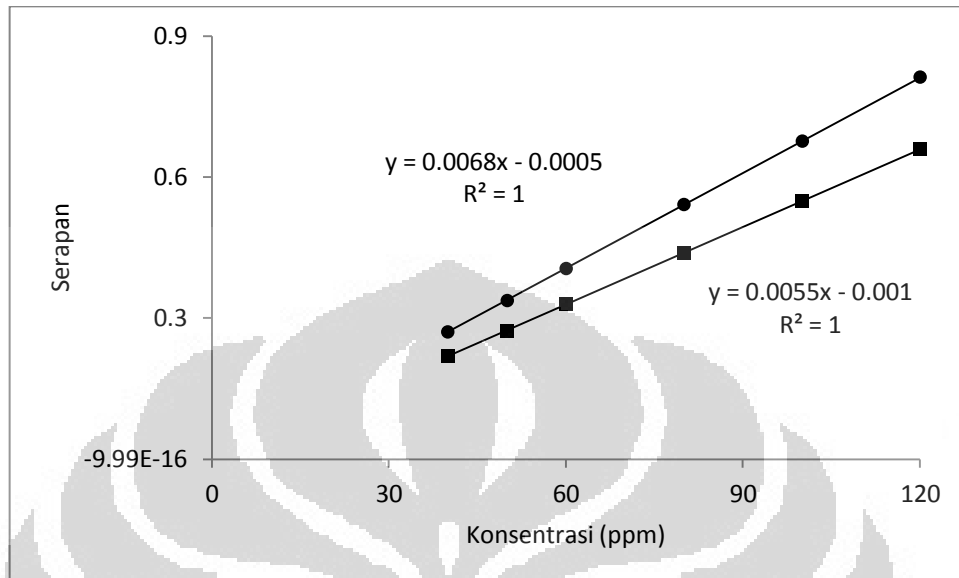
**Lampiran 36** Kurva kalibrasi ketoprofen pada medium asam klorida pH 1,2 pada panjang gelombang 258,60 nm (■) dan 275,60 nm (●).

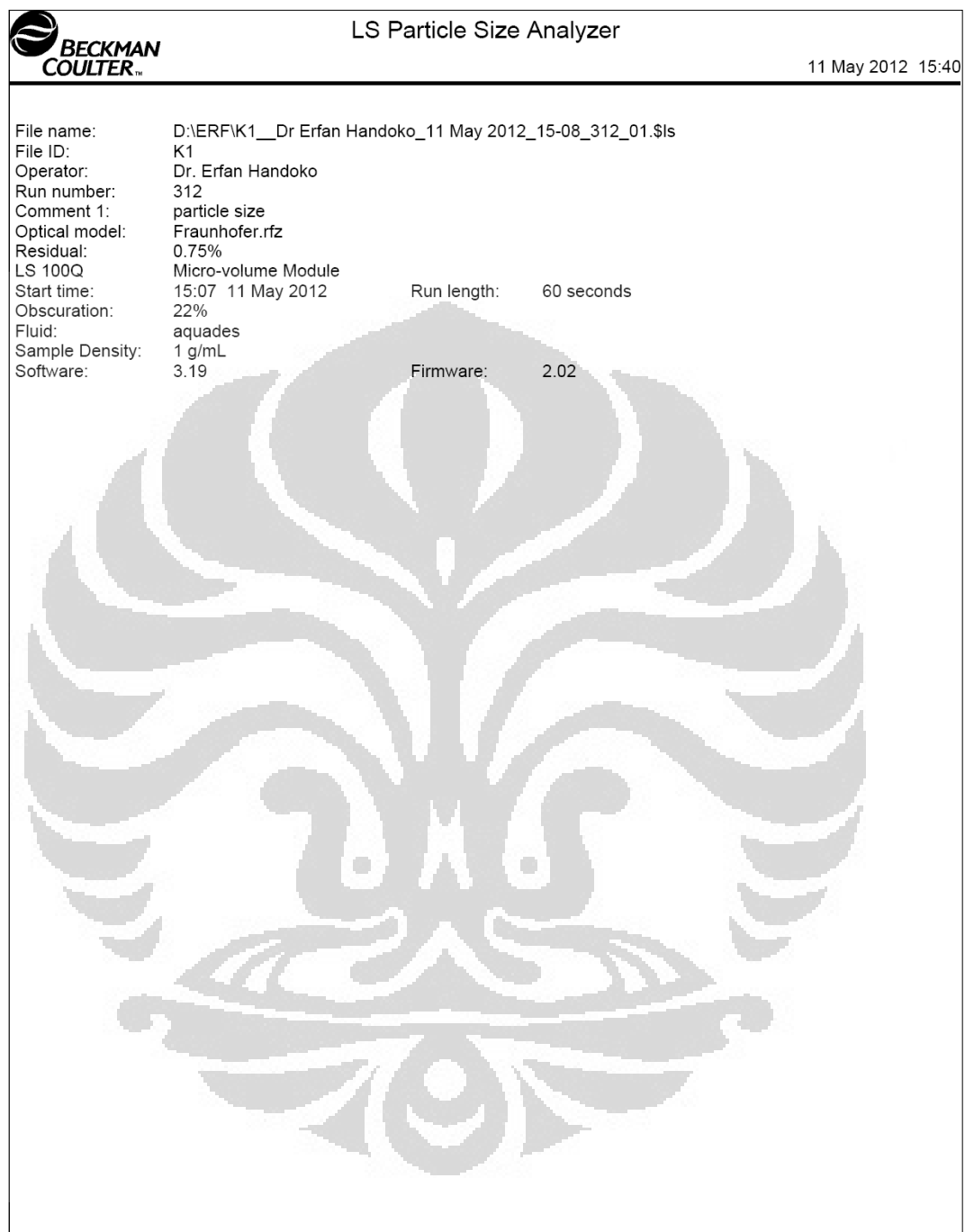


**Lampiran 37** Kurva kalibrasi prigelatinisasi pati singkong ftalat pada medium fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 260,00 nm (■) dan 271,80 nm (●).

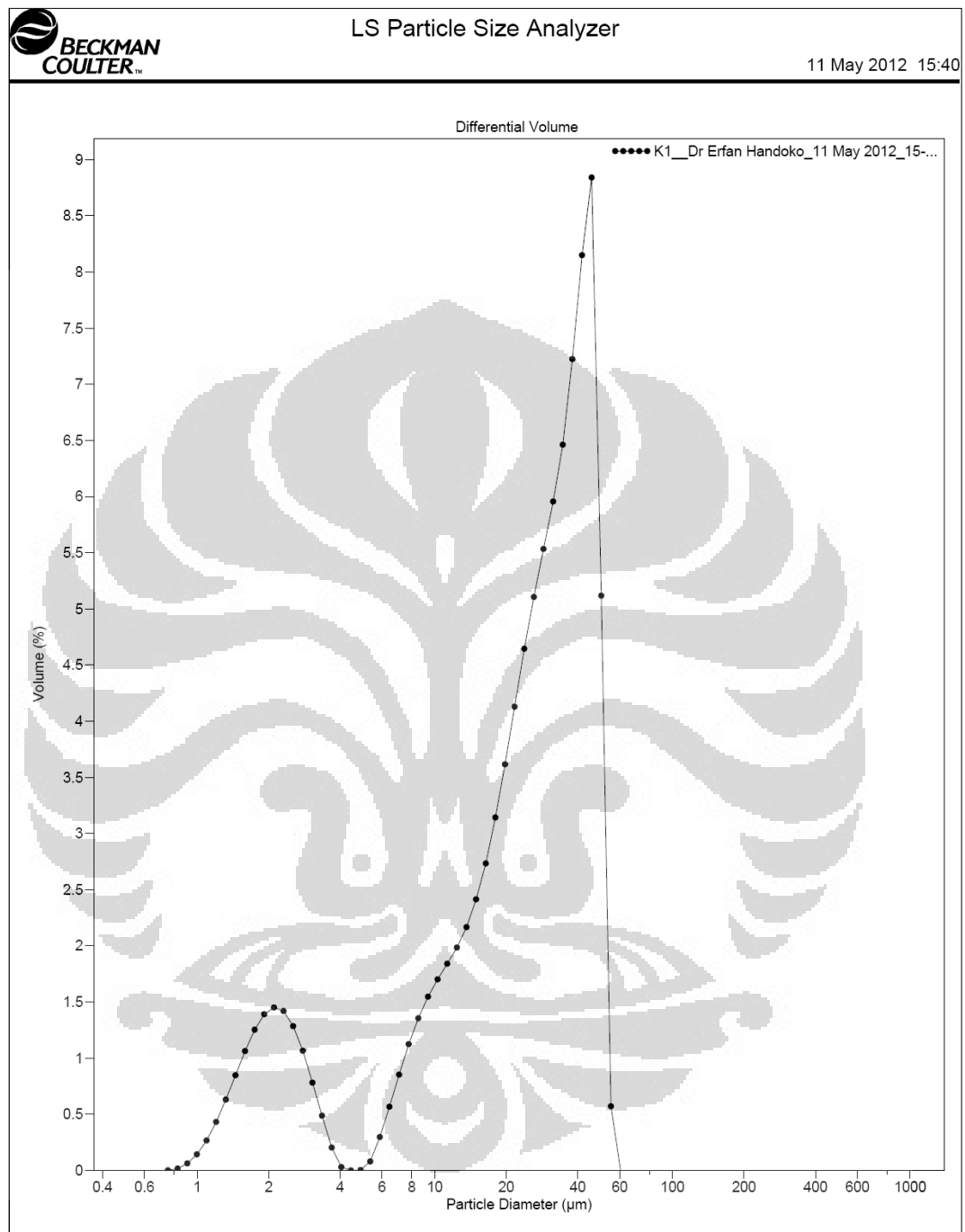


**Lampiran 38** Kurva kalibrasi prigelatinisasi pati singkong ftalat pada medium asam klorida pH 1,2 pada panjang gelombang 258,60 nm (■) dan 275,60 nm (●).

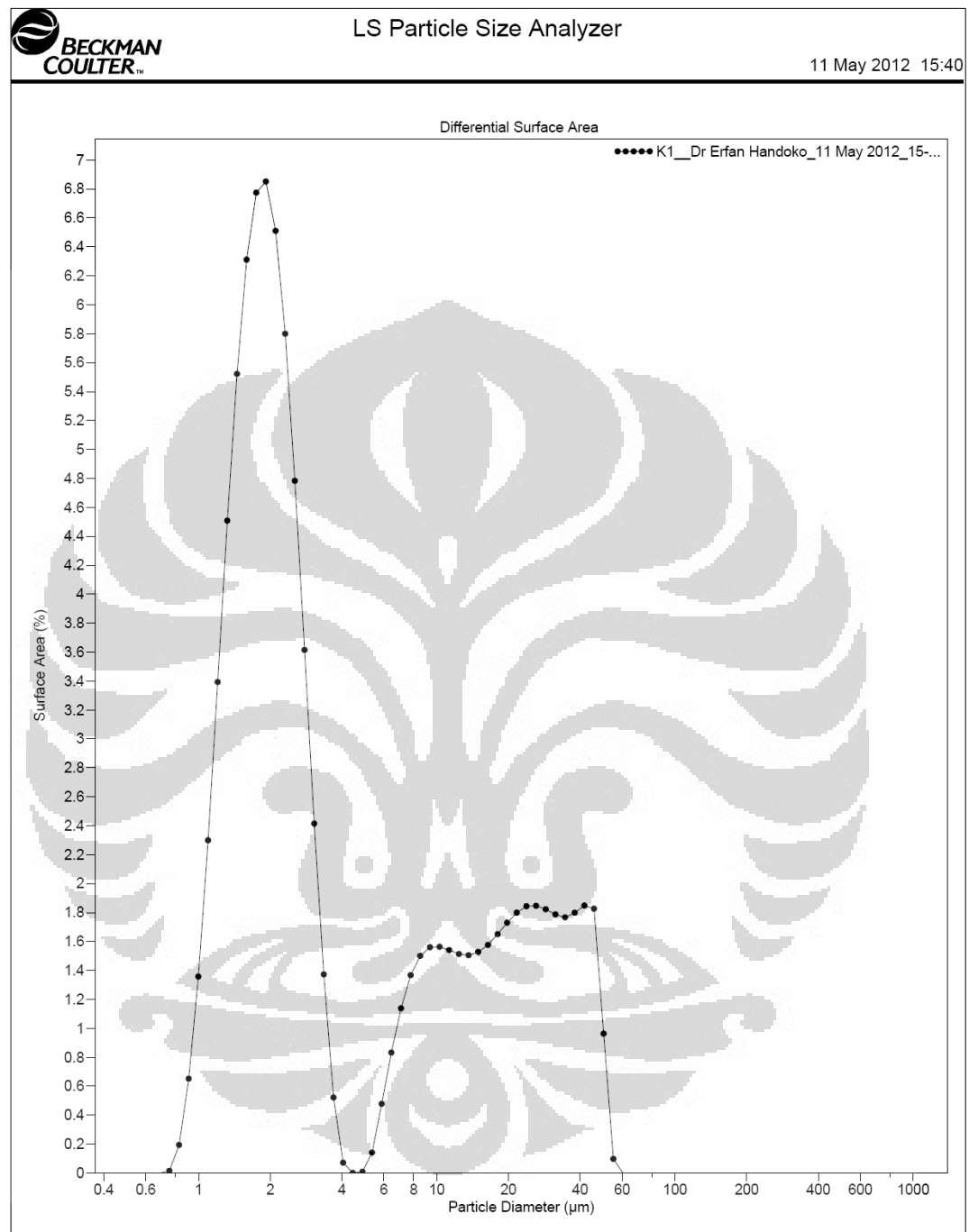


**Lampiran 39** Distribusi ukuran partikel mikrokapsul formula 1.

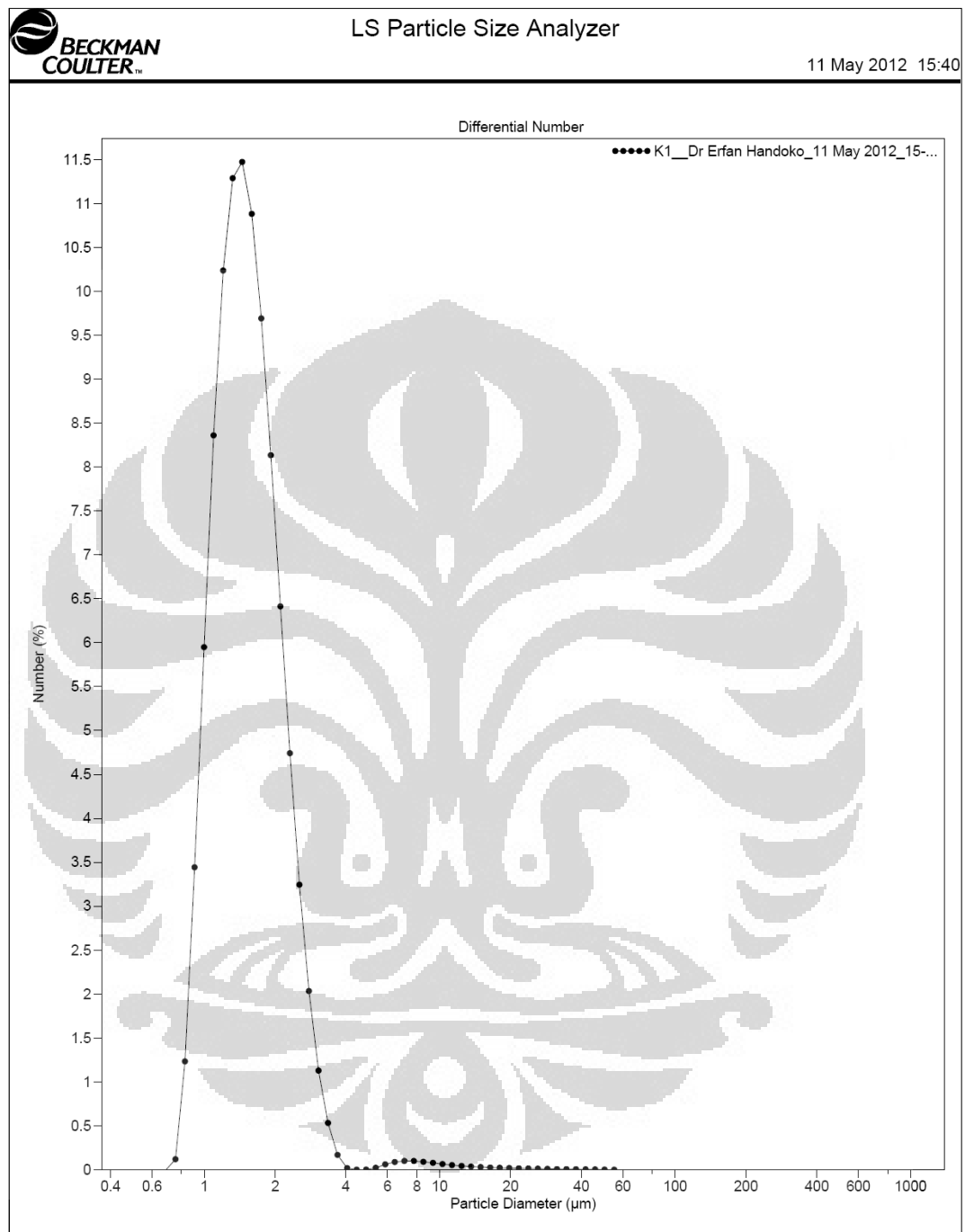
(lanjutan)



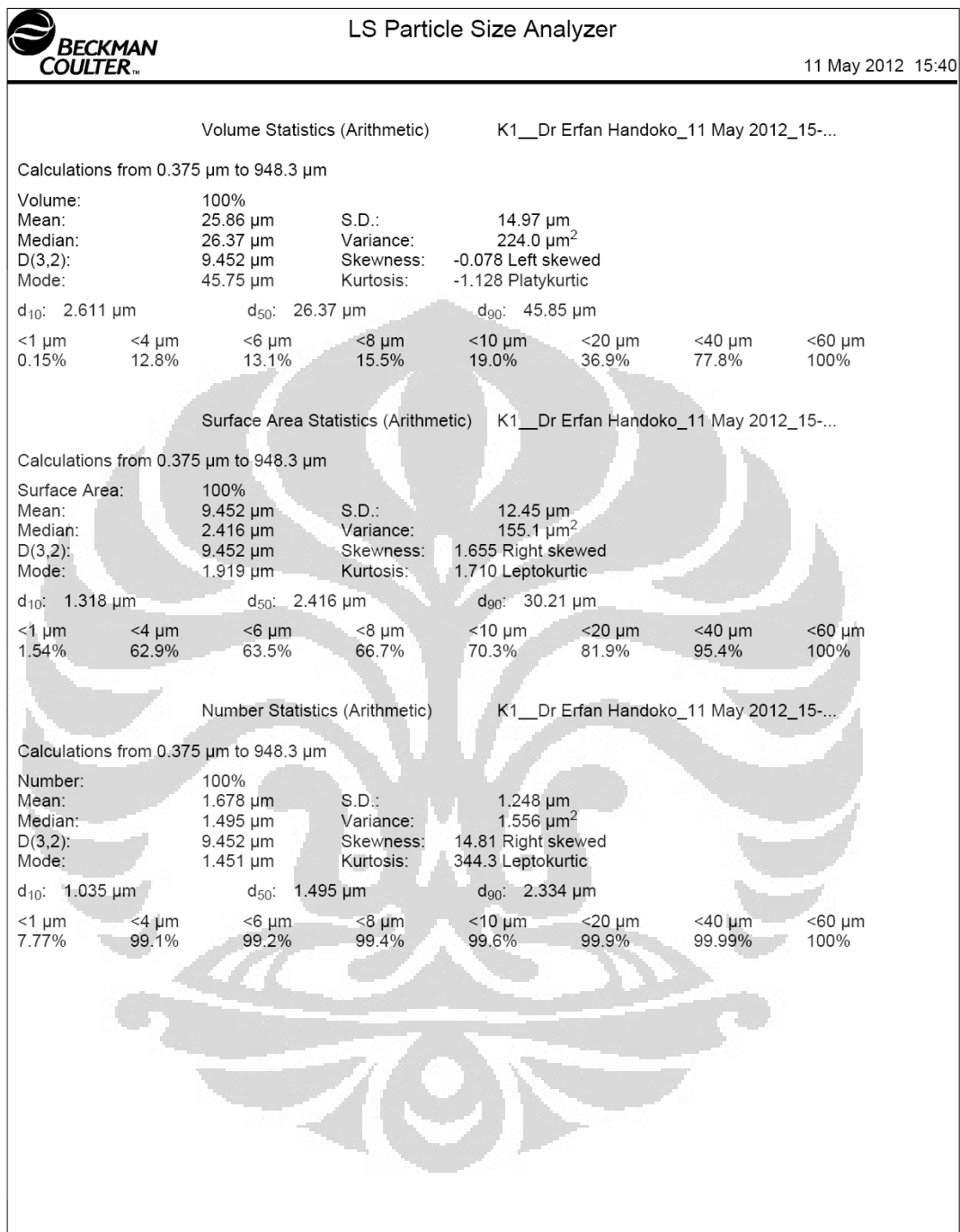
(lanjutan)



(lanjutan)



(lanjutan)



(lanjutan)

Particle		Volume			
Diameter	% <				
$\mu\text{m}$					
0.782	0.0011				
1	0.15				
2	6.03				
3	11.5				
4	12.8				
5	12.8				
7	14.1				
10	19.0				
20	36.9				
40	77.8				
80	100				
82.72	100				

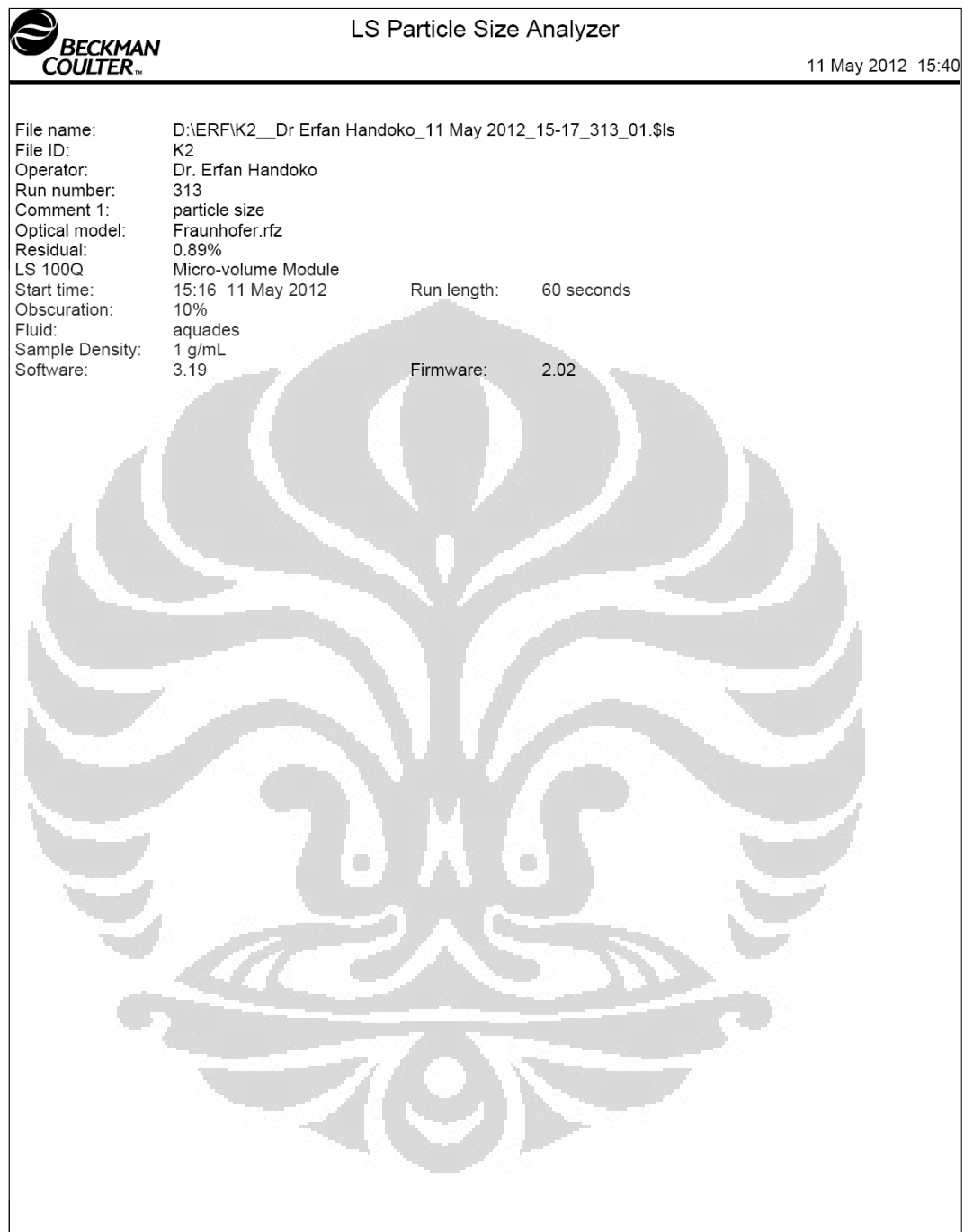
  

K1_Dr Erfan Handoko_11 May 2012_15-...				
Channel	Channel	Diff.	Diff.	Diff.
Number	Diameter	Volume	Surface Area	Number
	(Lower)	%	%	%
	$\mu\text{m}$			
1	0.375	0	0	0
2	0.412	0	0	0
3	0.452	0	0	0
4	0.496	0	0	0
5	0.545	0	0	0
6	0.598	0	0	0
7	0.656	0	0	0
8	0.721	0.0012	0.016	0.12
9	0.791	0.017	0.19	1.23
10	0.868	0.063	0.65	3.44
11	0.953	0.14	1.36	5.95
12	1.047	0.27	2.30	8.36
13	1.149	0.43	3.39	10.2
14	1.261	0.63	4.51	11.3
15	1.384	0.85	5.52	11.5
16	1.520	1.06	6.31	10.9
17	1.668	1.25	6.77	9.69
18	1.832	1.39	6.85	8.13
19	2.011	1.45	6.51	6.41
20	2.207	1.42	5.80	4.74
21	2.423	1.28	4.78	3.24
22	2.660	1.07	3.61	2.03
23	2.920	0.78	2.41	1.13
24	3.205	0.49	1.37	0.53
25	3.519	0.20	0.52	0.17
26	3.863	0.031	0.071	0.019
27	4.240	0.00058	0.0012	0.00027
28	4.655	0.0048	0.0093	0.0017
29	5.110	0.090	0.14	0.022
30	5.610	0.30	0.48	0.061
31	6.158	0.57	0.83	0.087
32	6.760	0.85	1.14	0.099
33	7.421	1.12	1.37	0.099
34	8.147	1.36	1.50	0.090
35	8.943	1.55	1.56	0.078
36	9.818	1.70	1.56	0.065
37	10.78	1.84	1.54	0.053
38	11.83	1.98	1.51	0.043
39	12.99	2.17	1.50	0.036
40	14.26	2.41	1.53	0.030
41	15.65	2.73	1.58	0.026

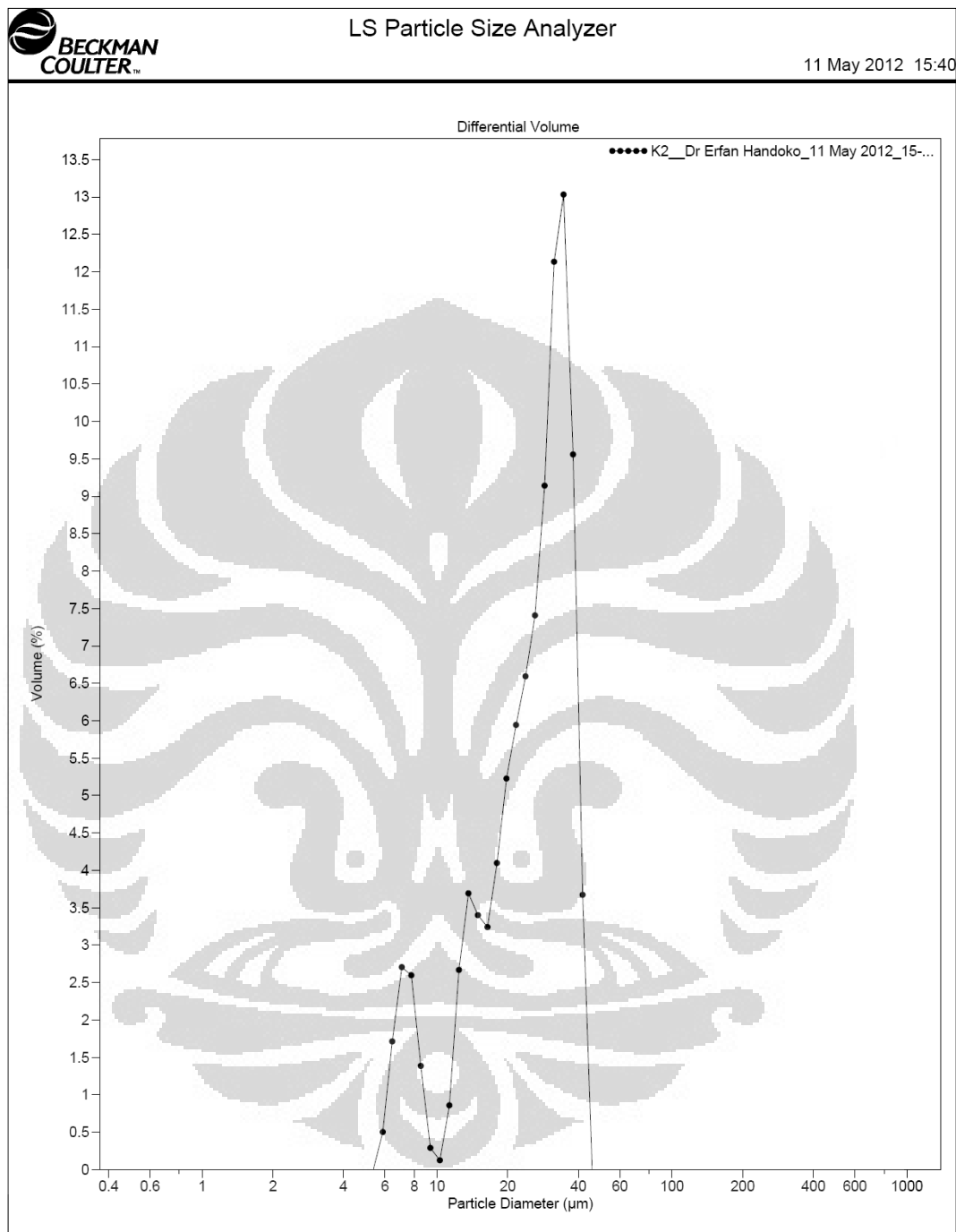


(lanjutan)

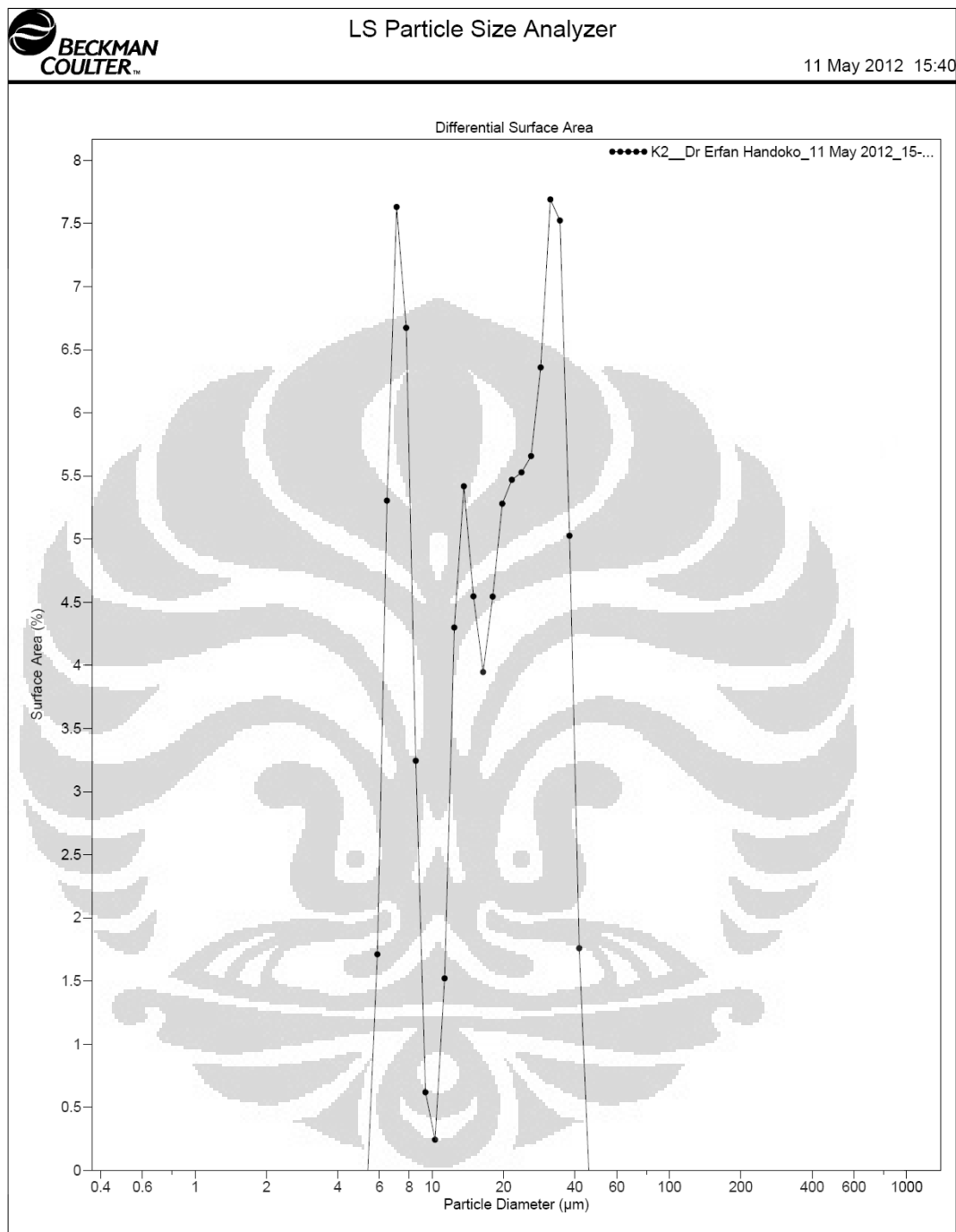
Channel		Diff.	Diff.	Diff.
Number	Diameter (Lower) µm	Volume %	Surface Area %	Number %
42	17.18	3.14	1.65	0.022
43	18.86	3.62	1.73	0.019
44	20.71	4.13	1.80	0.017
45	22.73	4.65	1.84	0.014
46	24.95	5.11	1.85	0.012
47	27.39	5.53	1.82	0.0097
48	30.07	5.96	1.79	0.0079
49	33.01	6.46	1.77	0.0065
50	36.24	7.22	1.80	0.0055
51	39.78	8.15	1.85	0.0047
52	43.67	8.84	1.83	0.0038
53	47.94	5.12	0.96	0.0017
54	52.62	0.57	0.098	0.00014
55	57.77	0	0	0
56	63.41	0	0	0
57	69.61	0	0	0
58	76.42	0	0	0
59	83.89	0	0	0
60	92.09	0	0	0
61	101.1	0	0	0
62	111.0	0	0	0
63	121.8	0	0	0
64	133.7	0	0	0
65	146.8	0	0	0
66	161.2	0	0	0
67	176.9	0	0	0
68	194.2	0	0	0
69	213.2	0	0	0
70	234.0	0	0	0
71	256.9	0	0	0
72	282.1	0	0	0
73	309.6	0	0	0
74	339.9	0	0	0
75	373.1	0	0	0
76	409.6	0	0	0
77	449.7	0	0	0
78	493.6	0	0	0
79	541.9	0	0	0
80	594.8	0	0	0
81	653.0	0	0	0
82	716.8	0	0	0
83	786.9	0	0	0
84	863.9	0	0	0
	948.3			

**Lampiran 40** Distribusi ukuran partikel mikrokapsul formula 2.

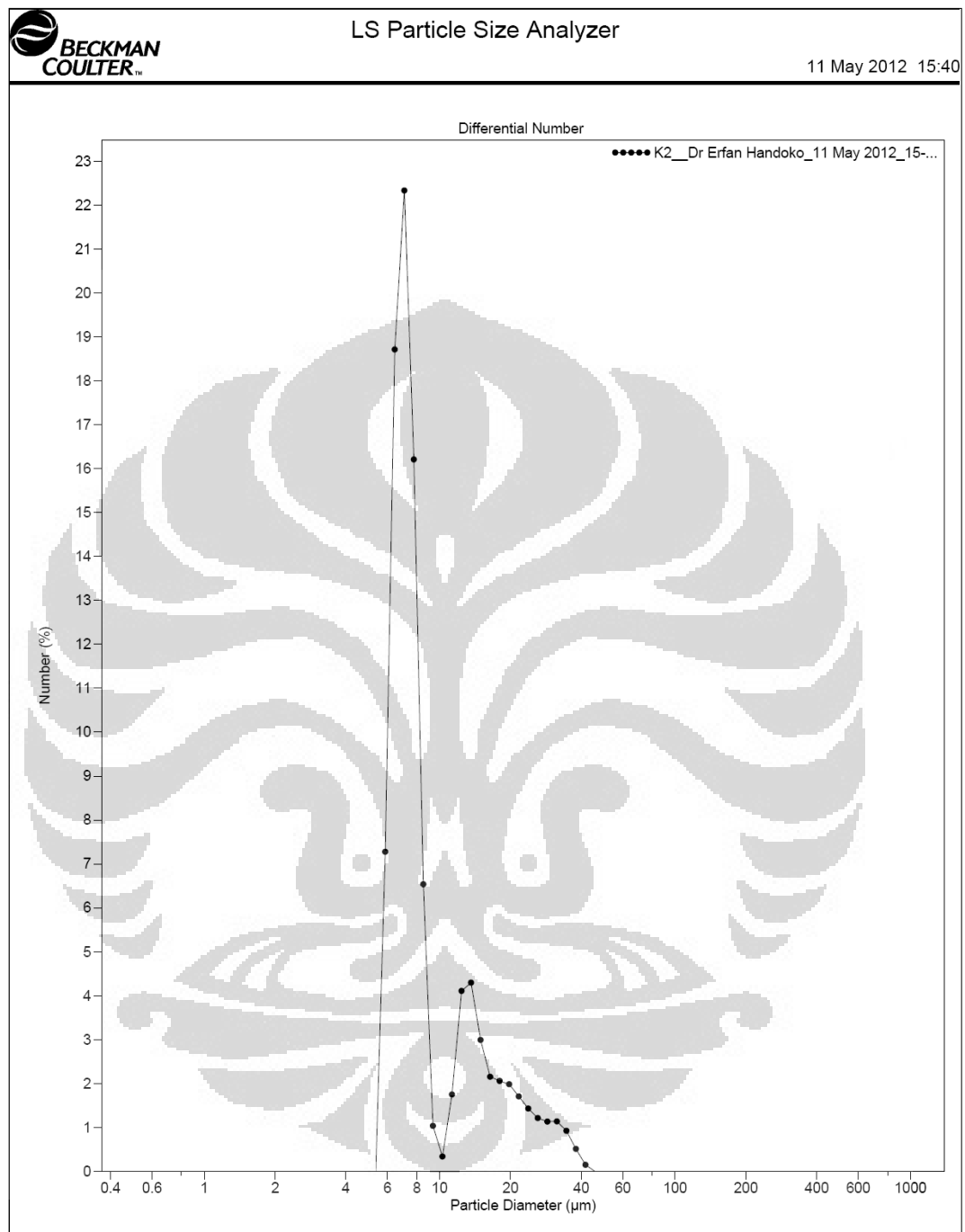
(lanjutan)



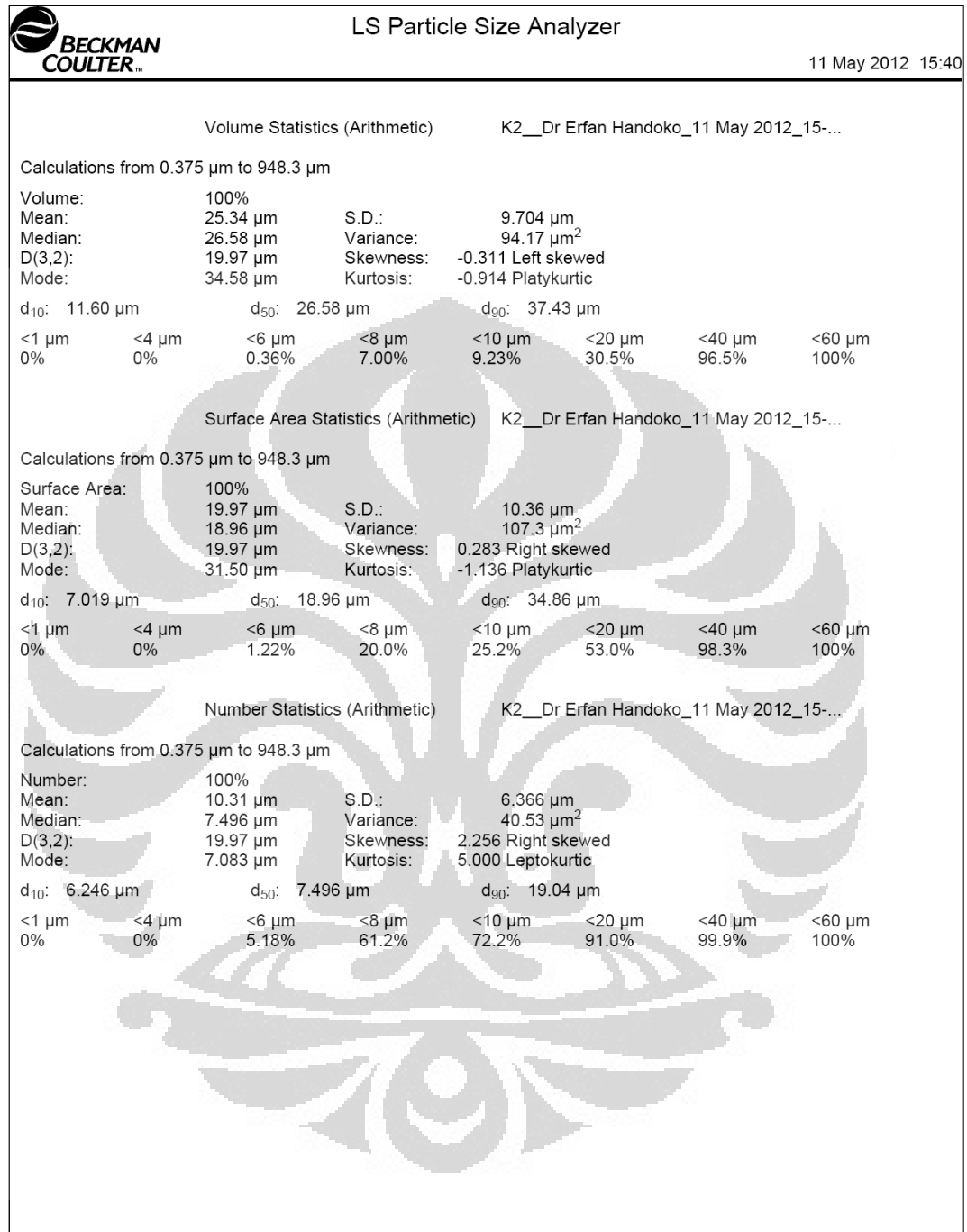
(lanjutan)



(lanjutan)



(lanjutan)



(lanjutan)

Particle Diameter		Volume % <			
µm					
0.782		0			
1		0			
2		0			
3		0			
4		0			
5		0			
7		3.20			
10		9.23			
20		30.5			
40		96.5			
80		100			
82.72		100			

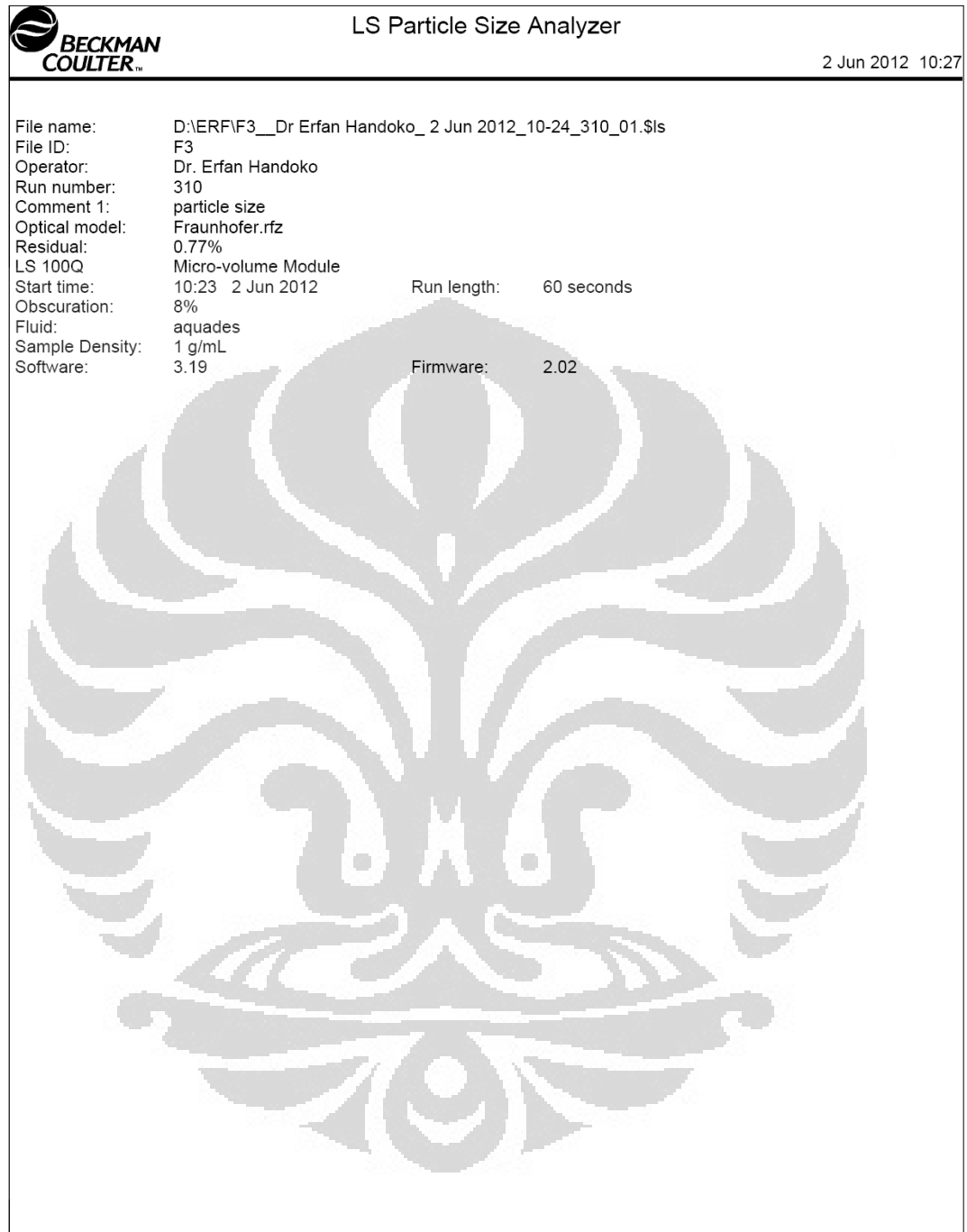
  

Channel Number	Channel Diameter (Lower) µm	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
1	0.375	0	0	0
2	0.412	0	0	0
3	0.452	0	0	0
4	0.496	0	0	0
5	0.545	0	0	0
6	0.598	0	0	0
7	0.656	0	0	0
8	0.721	0	0	0
9	0.791	0	0	0
10	0.868	0	0	0
11	0.953	0	0	0
12	1.047	0	0	0
13	1.149	0	0	0
14	1.261	0	0	0
15	1.384	0	0	0
16	1.520	0	0	0
17	1.668	0	0	0
18	1.832	0	0	0
19	2.011	0	0	0
20	2.207	0	0	0
21	2.423	0	0	0
22	2.660	0	0	0
23	2.920	0	0	0
24	3.205	0	0	0
25	3.519	0	0	0
26	3.863	0	0	0
27	4.240	0	0	0
28	4.655	0	0	0
29	5.110	0	0	0
30	5.610	0.50	1.71	7.28
31	6.158	1.71	5.31	18.7
32	6.760	2.71	7.63	22.3
33	7.421	2.60	6.67	16.2
34	8.147	1.39	3.24	6.54
35	8.943	0.29	0.62	1.04
36	9.818	0.13	0.24	0.34
37	10.78	0.86	1.52	1.75
38	11.83	2.67	4.30	4.11
39	12.99	3.69	5.42	4.30
40	14.26	3.40	4.55	2.99
41	15.65	3.24	3.95	2.16

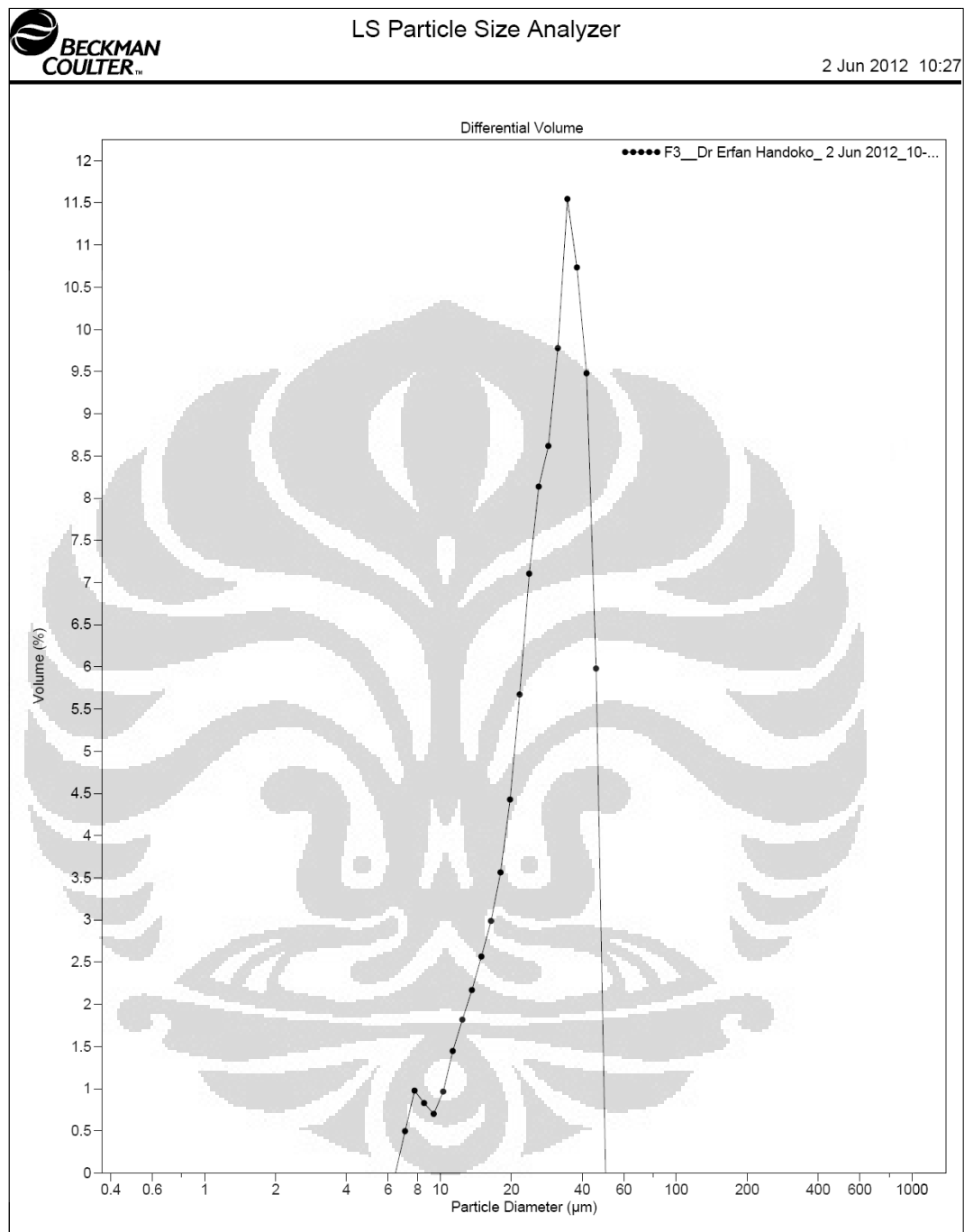
(lanjutan)

Channel		Diff.	Diff.	Diff.
Number	Diameter (Lower) µm	Volume %	Surface Area %	Number %
42	17.18	4.10	4.54	2.06
43	18.86	5.23	5.28	1.99
44	20.71	5.94	5.47	1.71
45	22.73	6.59	5.53	1.43
46	24.95	7.41	5.66	1.22
47	27.39	9.14	6.36	1.13
48	30.07	12.1	7.69	1.14
49	33.01	13.0	7.52	0.92
50	36.24	9.56	5.03	0.51
51	39.78	3.67	1.76	0.15
52	43.67	0	0	0
53	47.94	0	0	0
54	52.62	0	0	0
55	57.77	0	0	0
56	63.41	0	0	0
57	69.61	0	0	0
58	76.42	0	0	0
59	83.89	0	0	0
60	92.09	0	0	0
61	101.1	0	0	0
62	111.0	0	0	0
63	121.8	0	0	0
64	133.7	0	0	0
65	146.8	0	0	0
66	161.2	0	0	0
67	176.9	0	0	0
68	194.2	0	0	0
69	213.2	0	0	0
70	234.0	0	0	0
71	256.9	0	0	0
72	282.1	0	0	0
73	309.6	0	0	0
74	339.9	0	0	0
75	373.1	0	0	0
76	409.6	0	0	0
77	449.7	0	0	0
78	493.6	0	0	0
79	541.9	0	0	0
80	594.8	0	0	0
81	653.0	0	0	0
82	716.8	0	0	0
83	786.9	0	0	0
84	863.9	0	0	0
	948.3			

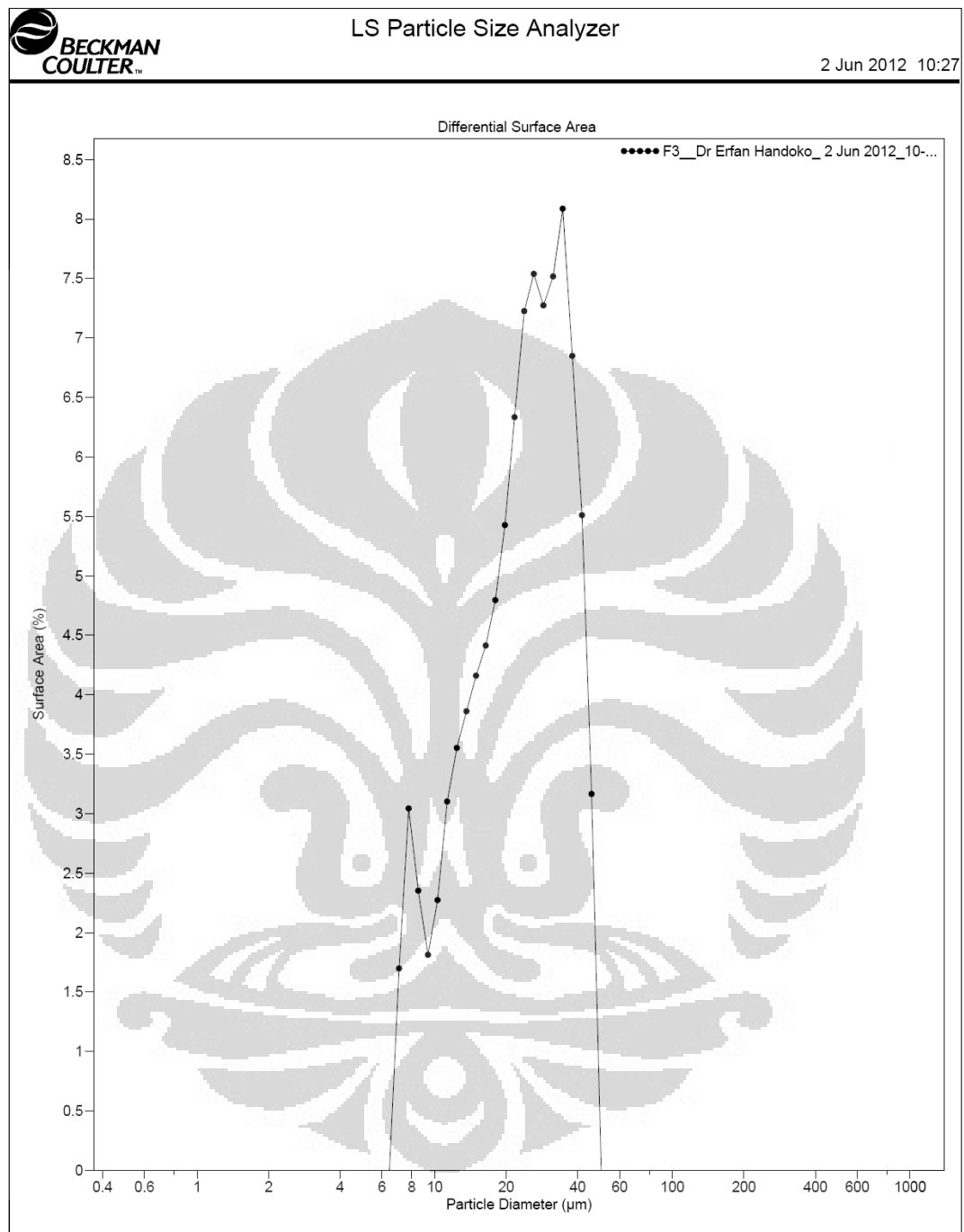


**Lampiran 41** Distribusi ukuran partikel mikrokapsul formula 3.

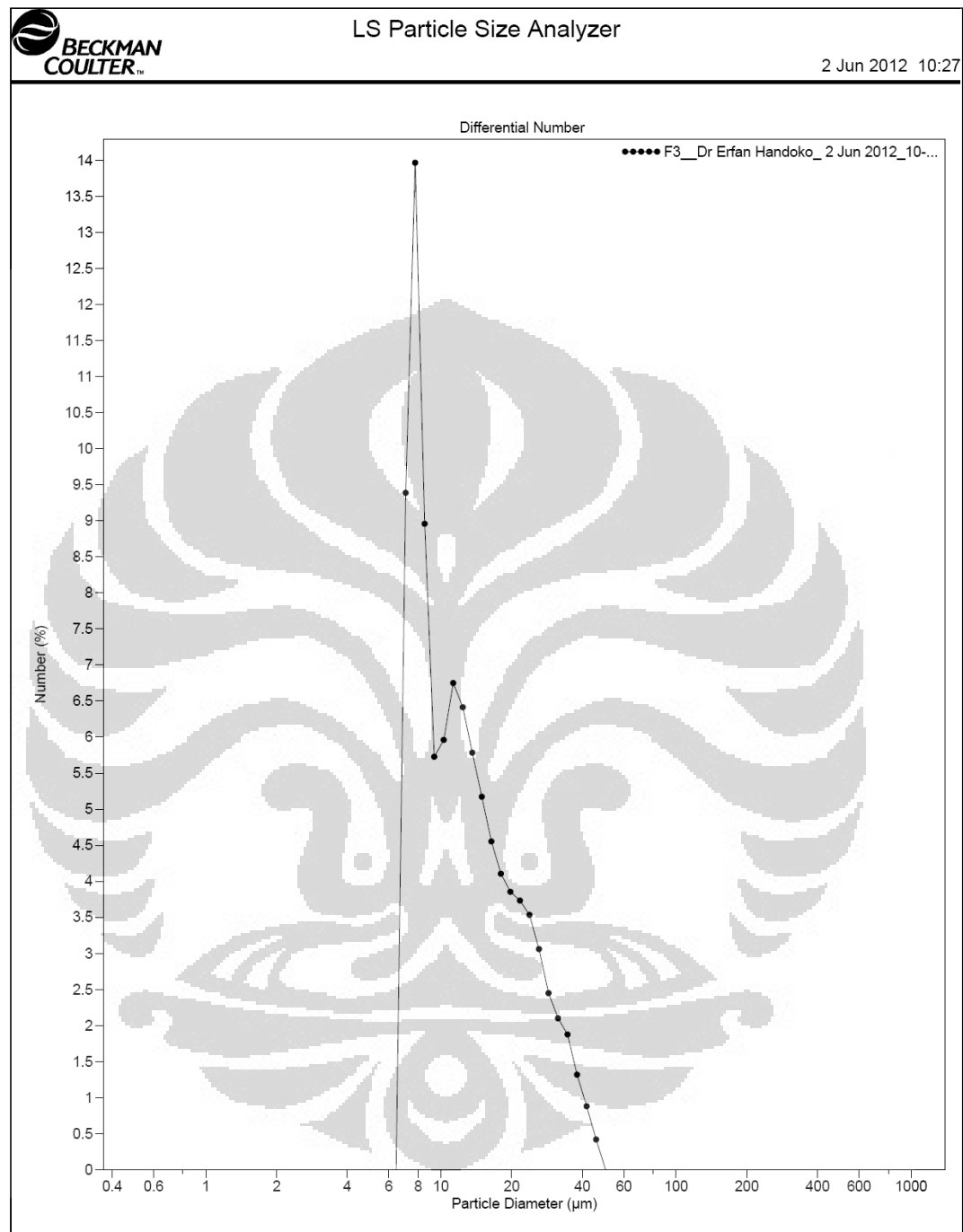
(lanjutan)



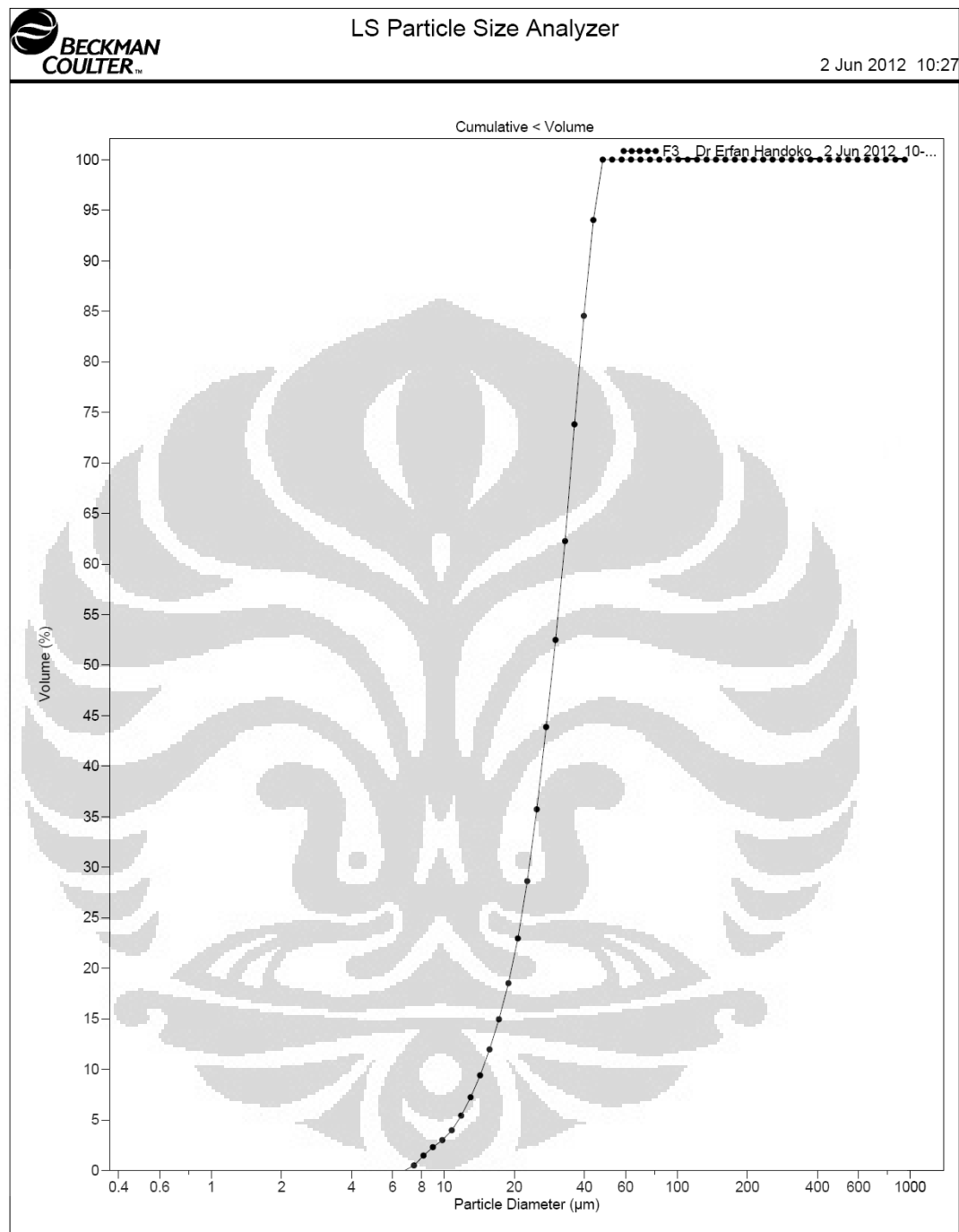
(lanjutan)



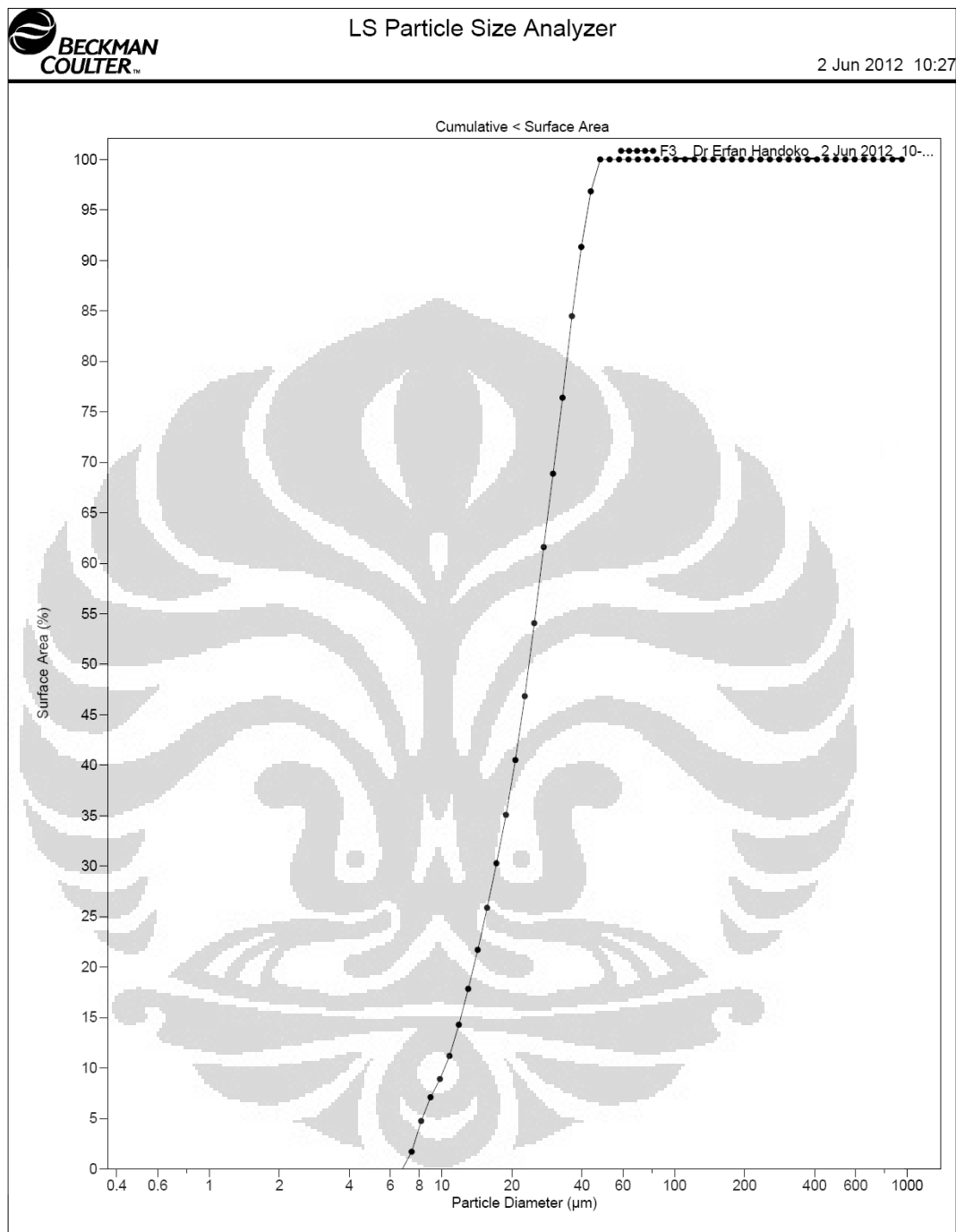
(lanjutan)



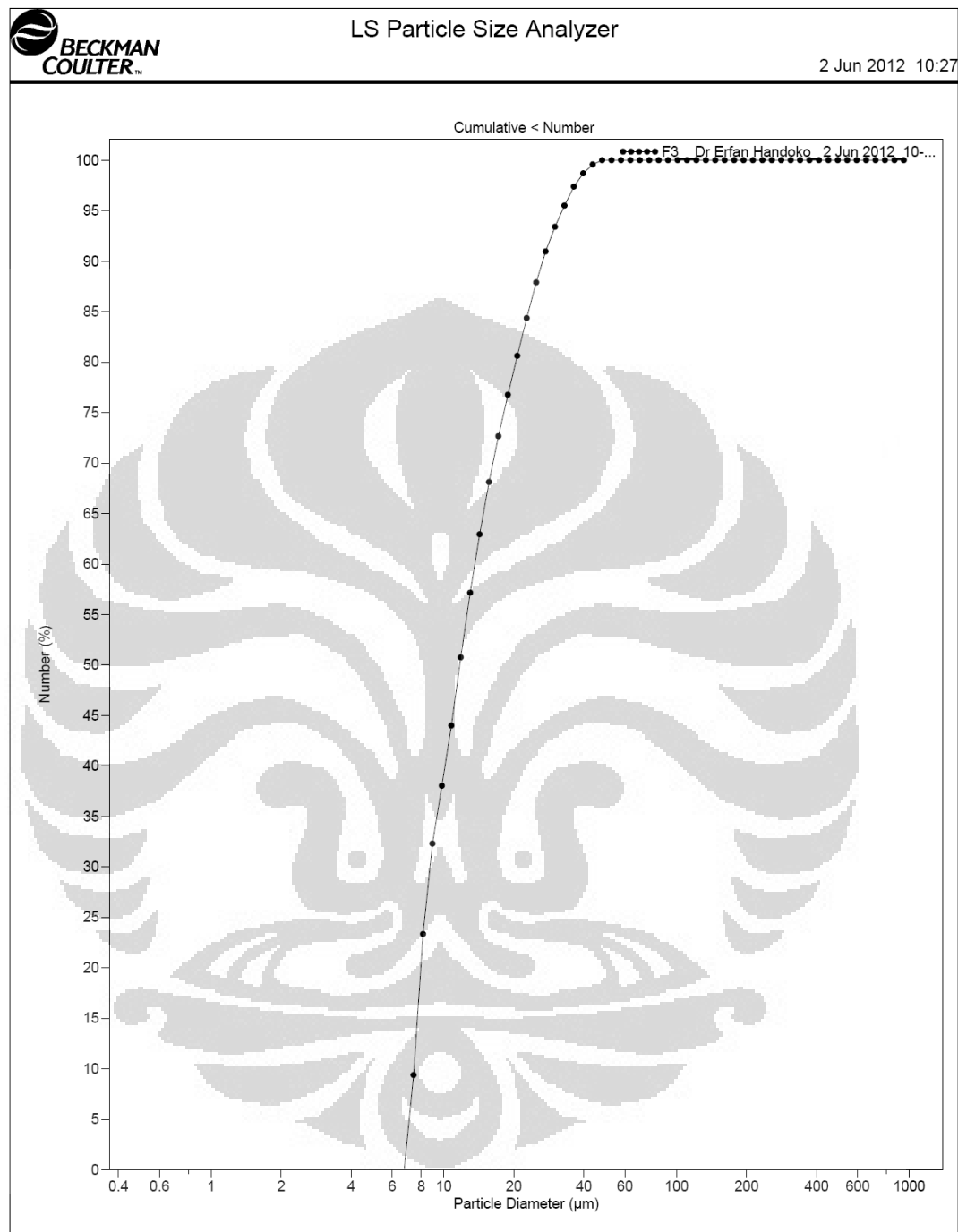
(lanjutan)



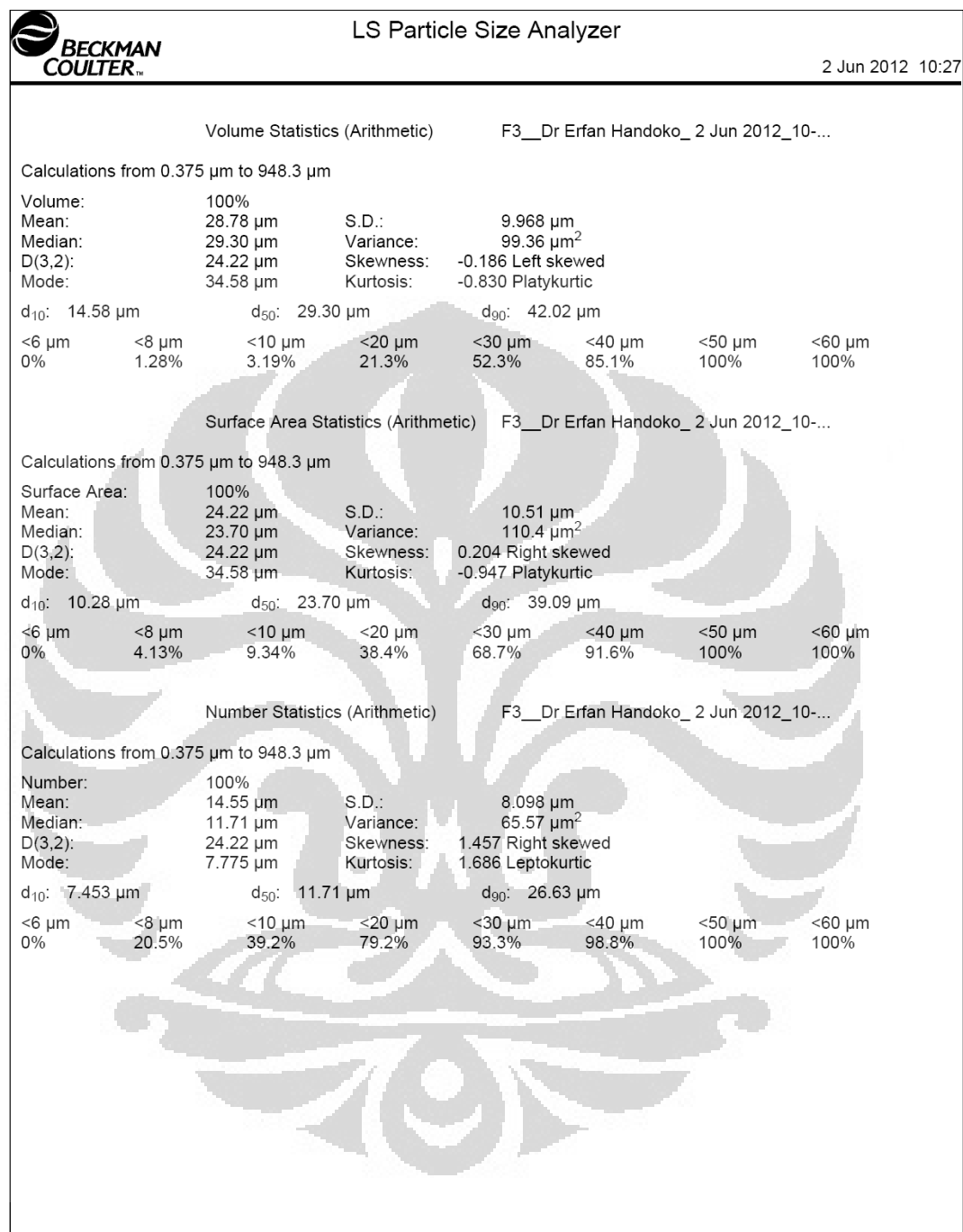
(lanjutan)



(lanjutan)



(lanjutan)






(lanjutan)

BECKMAN COULTER™		LS Particle Size Analyzer		
		2 Jun 2012 10:27		
F3_Dr Erfan Handoko_2 Jun 2012_10-...				
Particle Diameter	Volume % <			
µm				
0.782	0			
1	0			
2	0			
3	0			
4	0			
5	0			
7	0.18			
10	3.19			
20	21.3			
40	85.1			
80	100			
82.72	100			
F3_Dr Erfan Handoko_2 Jun 2012_10-...				
Channel Number	Channel Diameter (Lower) µm	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
1	0.375	0	0	0
2	0.412	0	0	0
3	0.452	0	0	0
4	0.496	0	0	0
5	0.545	0	0	0
6	0.598	0	0	0
7	0.656	0	0	0
8	0.721	0	0	0
9	0.791	0	0	0
10	0.868	0	0	0
11	0.953	0	0	0
12	1.047	0	0	0
13	1.149	0	0	0
14	1.261	0	0	0
15	1.384	0	0	0
16	1.520	0	0	0
17	1.668	0	0	0
18	1.832	0	0	0
19	2.011	0	0	0
20	2.207	0	0	0
21	2.423	0	0	0
22	2.660	0	0	0
23	2.920	0	0	0
24	3.205	0	0	0
25	3.519	0	0	0
26	3.863	0	0	0
27	4.240	0	0	0
28	4.655	0	0	0
29	5.110	0	0	0
30	5.610	0	0	0
31	6.158	0	0	0
32	6.760	0.50	1.70	9.39
33	7.421	0.98	3.04	14.0
34	8.147	0.83	2.35	8.96
35	8.943	0.70	1.81	5.73
36	9.818	0.97	2.27	5.96
37	10.78	1.45	3.10	6.75
38	11.83	1.82	3.55	6.41
39	12.99	2.17	3.86	5.78
40	14.26	2.57	4.16	5.17
41	15.65	2.99	4.41	4.55

(lanjutan)

		LS Particle Size Analyzer		
F3_Dr Erfan Handoko_2 Jun 2012_10-...		2 Jun 2012 10:27		
Channel Number	Channel Diameter (Lower) $\mu\text{m}$	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
42	17.18	3.56	4.80	4.10
43	18.86	4.43	5.43	3.85
44	20.71	5.67	6.33	3.73
45	22.73	7.10	7.23	3.53
46	24.95	8.14	7.54	3.06
47	27.39	8.62	7.27	2.45
48	30.07	9.78	7.52	2.10
49	33.01	11.5	8.09	1.88
50	36.24	10.7	6.85	1.32
51	39.78	9.48	5.51	0.88
52	43.67	5.98	3.17	0.42
53	47.94	0	0	0
54	52.62	0	0	0
55	57.77	0	0	0
56	63.41	0	0	0
57	69.61	0	0	0
58	76.42	0	0	0
59	83.89	0	0	0
60	92.09	0	0	0
61	101.1	0	0	0
62	111.0	0	0	0
63	121.8	0	0	0
64	133.7	0	0	0
65	146.8	0	0	0
66	161.2	0	0	0
67	176.9	0	0	0
68	194.2	0	0	0
69	213.2	0	0	0
70	234.0	0	0	0
71	256.9	0	0	0
72	282.1	0	0	0
73	309.6	0	0	0
74	339.9	0	0	0
75	373.1	0	0	0
76	409.6	0	0	0
77	449.7	0	0	0
78	493.6	0	0	0
79	541.9	0	0	0
80	594.8	0	0	0
81	653.0	0	0	0
82	716.8	0	0	0
83	786.9	0	0	0
84	863.9	0	0	0
	948.3			

## Lampiran 42 Sertifikat analisis ketoprofen.

2188\_01 - 1 EN

3x 000 311 4477 *W 1/8*

**sanofi aventis**  
Because health matters.

June 07, 2010

**CERTIFICATE OF ANALYSIS**  
KETOPROFEN  
2188

Batch number : 0918217513 ✓

Manufacturing date : December 29, 2009  
Expiry date : December 29, 2014  
Analytical method : 2188 PV 08  
Storage conditions : Storage: controlled room temperature (up to 25°C).  
Inspection lot number : 6360104

Tests	Analytical results	Specifications
Infrared identification	Complies	Complies
U.V. identification	Complies	Complies
Specific absorbance at the maximum about 255 nm	647	615 to 665
Appearance	Crystalline powder	Crystalline powder
Colour	Complies	White to slightly white
Specific optical rotation (c=1, dehydrated ethanol)*	0	-1 to 1 °
Appearance of acetonic solution (1g + 10ml)	< Standard I	<= standard I
Colour of acetonic solution (1g+10 ml)	< Y7	<= Y6
Capillary melting point (*)	95	94 to 97 °C
Assay † (0.1N NaOH) (on dried basis)	100.0	99.0 to 100.5 †
Loss on drying † (60°C; under vacuum)	0.1	<= 0.5 †
Sulphated ash †	< 0.1	<= 0.1 †
Heavy metals † (as lead)	< 0.0010	<= 0.0010 †
RP 2886 (Impurity C) †	< 0.1	<= 0.2 †
RP 2855 (Capril) (Impurity G) †	< 0.02	<= 0.15 †
RP 2251 (Impurity E) †	< 0.1	<= 0.2 †
RP 19421 (Impurity B) †	< 0.1	<= 0.2 †
RP 31601 (Impurity D) †	0.1	<= 0.2 †
RP 24075 (Impurity A) †	< 0.1	<= 0.2 †
RP 24336 (Impurity F) †	< 0.1	<= 0.2 †
Number of others detectable impurities > 0,10 †	0	0
Total impurities (except A and C) †	0.1	<= 0.4 †

Page 01 out of 02

Centre de Production de Vidy - 9, Chemin des Guésards - Vidy sur Saône Cedex - France - Tél : +33 (0) 3 85 71 85 11 - Fax : +33 (0) 3 85 71 82 13 - [www.sanofi-aventis.com](http://www.sanofi-aventis.com)

(lanjutan)

.2188\_01 - 1 EN

3x

aw

**sanofi aventis**  
Because health matters

June 07, 2010

**CERTIFICATE OF ANALYSIS**  
KETOPROFEN  
2188

Batch number: 0918217513

Tests	Analytical results	Specifications
Cyclohexane %	0.009	<= 0.100 %
Benzene %	< 0.0001	<= 0.0002 %
Xylene %	0.020	<= 0.100 %


This batch complies with the specifications of European Pharmacopoeia.  
Produced by the Production Center of Vitry, 9 qual Jules Guesde, 94400 Vitry sur Seine

The certificate of analysis has been produced by a validated Laboratory Information Management System and signed electronically the February 25, 2010 at 10:13:20 by Pascal JUGE  
Site Quality Manager

Page 02 out of 02

Centre de Produits de Vitry - 9, Qual Jules Guesde - Vitry sur Seine Cedex - France - Tél: +33 (0)1 55 71 35 11 - Fax: +33 (0)1 55 71 62 13 -  
www.sanofi-aventis.com

Lampiran 43 Sertifikat analisis asam ftalat anhidrida.



## Certificate of Analysis

---

8.00592.1000 Phthalic anhydride for synthesis  
 Batch S6106992

	Batch Values
Assay (morpholine method)	101.2 %
Melting range	
lower value	131.2 °C
upper value	133.0 °C
Identity (IR)	passes test

*Date of examination (DD.MM.YYYY):* 21.07.2010  
*Minimum shelf life (DD.MM.YYYY):* 31.07.2015

Dr. Wolfgang Bolkart  
 responsible laboratory manager quality control

*This document has been produced electronically and is valid without a signature*

Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt (Germany); +49 6151 72-0  
 SA-7 2077188/8005920000/000000 V. 9/96 Date: 10.12.2010

Page 1 of 1

**Lampiran 44** Sertifikat analisis tereftaloil klorida.

Certificate Of Analysis

# Certificate of Analysis

SIGMA-ALDRICH

Product Name	Terephthaloyl chloride, ≥99%, flakes
Product Number	120871
Product Brand	ALDRICH
CAS Number	100-20-9
Molecular Formula	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -1,4-(COCl) <sub>2</sub>
Molecular Weight	203.02

TEST	LOT s33233v RESULTS
APPEARANCE - COLOUR	WHITE
APPEARANCE - STATE	FLAKES
IR SPECTROSCOPY - FTIR SPECTRUM	CONFORMS TO STRUCTURE
SOLUBILITY - CONCENTRATION	100MG/ML, ETOH
SOLUBILITY - COLOUR	COLOURLESS
SOLUBILITY - CLARITY	CLEAR
TITRATION VS AgNO <sub>3</sub> - PURITY	99.3%
GAS CHROMATOGRAPHY - PURITY	99.7%

*Claudia Mayer*

Claudia Mayer, Manager  
Quality Control  
Steinheim, Germany

1 of 1

05/04/2012 9:23