

# Mikroenkapsulasi Ketoprofen dengan Metode Koaservasi dan Semprot Kering Menggunakan Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat sebagai Eksipien Penyalut

## (Encapsulation of Ketoprofen with Coacervation and Spray Drying Methods Using Pregelatinized Cassava Starch Phthalate as Film-Forming Excipient)

YUDI SRIFIANA<sup>1,2\*</sup>, SILVIA SURINI<sup>1</sup>, ARRY YANUAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Kampus Baru UI, Depok, Indonesia, 16424.

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka.  
Jl. Delima II Klender, Jakarta Timur 13460.

Diterima 11 Mei 2014, Disetujui 18 Agustus 2014

**Abstrak:** Penelitian ini bertujuan untuk membuat dan mengkarakterisasi mikrokapsul ketoprofen dengan menggunakan metode koaservasi dan metode semprot kering. Bahan penyalut yang digunakan untuk metode koaservasi adalah prigelatinisasi pati singkong (PPS) dan bahan penyalut yang digunakan untuk metode semprot kering adalah prigelatinisasi pati singkong ftalat (PPSft). Mikrokapsul yang diperoleh dikarakterisasi meliputi rendemen proses, bentuk dan morfologi, efisiensi penjerapan, distribusi ukuran partikel, indeks mengembang, analisis gugus fungsi dan profil pelepasan obat. PPSft yang digunakan memiliki derajat substitusi sebesar 0,0541 dan larut dalam medium basa. Mikrokapsul yang dibuat dengan metode koaservasi memiliki bentuk yang tidak sferis dan berongga dengan efisiensi penjerapannya sebesar  $20,27\% \pm 1,82$ . Sementara itu, mikrokapsul yang dibuat dengan metode semprot kering memiliki bentuk yang hampir sferis dengan permukaan cekung dan memiliki efisiensi penjerapannya sebesar  $80,22\% \pm 9,18$ . Hasil pelepasan obat menunjukkan bahwa selama 8 jam sebesar 8% ketoprofen dilepaskan dalam pH 1,2 dan sebesar 18% dilepaskan dalam pH 7.4 dari mikrokapsul yang dibuat dengan metode koaservasi. Sementara itu, ketoprofen dilepaskan selama 8 jam sebesar 5% dalam pH 1,2 dan 25% dilepaskan dalam pH 7.4 dari mikrokapsul yang dibuat dengan metode semprot kering. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa mikrokapsul yang dibuat dengan kedua metode tersebut dapat menahan pelepasan obat sehingga berpotensi untuk dimanfaatkan sebagai sediaan lepas lambat.

**Kata kunci:** mikrokapsul, koaservasi, semprot kering, prigelatinisasi pati singkong, prigelatinisasi pati singkong ftalat.

**Abstract:** This study was purposed to prepare microcapsules of ketoprofen by coacervation and spray drying methods and to characterize the resulting microcapsules. The microcapsules were prepared using pregelatinized cassava starch (PCS) and pregelatinized cassava starch phthalate (PCSPH) as a coating material. The obtained microcapsules were then characterized, including its recovery, shape and morphology, drug-loading efficiency, particle size distribution, swelling index, functional Group analysis, and drug release profile. The used PCSPH had a substitution degree of 0.0541 and soluble in basic aqueous medium. Microcapsules prepared by coacervation method had an irregular shape and a hollow surface and the entrapment efficiency of  $20.27\% \pm 1.82$ . Whereas, the spray dried microcapsules showed a nearly-spherical-shape with a biconcave surface and the entrapment efficiency was  $80.22\% \pm 9.18$ . The release study results showed that within 8 hours ketoprofen released from the coacervation microcapsules at pH 1.2 and pH 7.4 were 8% and 18%, respectively. In addition, ketoprofen released

\* Penulis korespondensi, Hp. 081905819185  
e-mail: srifiana@gmail.com

from spray-dried microcapsules within 8 hours at pH 1.2 and pH 7.4 were 5% and 25%, respectively. In conclusion, the microcapsules prepared by both methods could extent the drug released, thus it could be possible to be used for a sustained release device.

**Keywords:** microencapsulation, coacervation, spray drying, pregelatinized cassava starch, pregelatinized cassava starch phthalate.

## PENDAHULUAN

MIKROKAPSUL merupakan partikel kecil yang mengandung zat aktif atau bahan inti yang dikelilingi oleh penyalut<sup>(1)</sup>. Mikrokapsul dapat dibuat dengan metode kimia dan fisika, salah satunya adalah koaservasi dan semprot kering. Pada metode koaservasi, pembentukan mikrokapsul terjadi karena adanya pemisahan fase antara fase yang mengandung butiran mikrokapsul dengan fase yang mengandung pelarut. Pemisahan fase ini terjadi karena perbedaan temperatur, pH dan penambahan pelarut yang tidak melarutkan polimer penyalut. Pada metode semprot kering, pembentukan mikrokapsul terjadi karena penyemprotan suatu dispersi homogen larutan polimer diikuti dengan pengeringan pada suhu tertentu menggunakan alat penyemprot kering. Pada metode ini suhu penyemprotan, kecepatan penyemprotan, tekanan penyemprotan, viskositas larutan serta ukuran *nozzel* akan mempengaruhi bentuk dan ukuran partikel mikrokapsul yang diperoleh.

Untuk membuat mikrokapsul diperlukan suatu bahan penyalut. Bahan penyalut yang digunakan sebaiknya mempunyai karakteristik secara kimiawi kompatibel dan tidak bereaksi dengan bahan inti, memiliki kekuatan, fleksibilitas (lembut dan plastis), impermeabilitas (sebagai kontrol pelepasan pada kondisi tertentu), tidak berasa, tidak higroskopis, viskositas rendah, ekonomis, dapat melarut dalam media *aqueous* atau dalam pelarut yang sesuai atau dapat melebur, tidak rapuh, keras, tipis, dan stabil. Selain itu suatu bahan penyalut mikrokapsul harus dapat digunakan secara luas dalam metode pembuatan mikrokapsul<sup>(2)</sup>. Pada penelitian ini bahan penyalut yang digunakan adalah pregelatinisasi pati Singkong (PPS) untuk metode koaservasi dan pregelatinisasi pati singkong ftalat (PPSft) untuk metode semprot kering. Pregelatinisasi pati singkong adalah pati yang diperoleh dari modifikasi dengan metode fisika sehingga mengubah sifat fisik pati. PPS dan PPSft yang digunakan sebelumnya telah dikarakterisasi. PPSft yang dibuat memiliki derajat substitusi sebesar 0,0541 dan larut dalam medium basa.

Ketoprofen merupakan obat analgesik antiinflamasi golongan NSAID yang dipilih menjadi model obat untuk sediaan mikrokapsul. Ketoprofen menghambat enzim siklooksigenase, sehingga

konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin terganggu. Prostaglandin juga berada pada mukosa lambung yang berfungsi untuk menghambat sekresi asam lambung. Terhambatnya produksi protaglandin menyebabkan sekresi asam lambung menjadi berlebih sehingga dapat menyebabkan iritasi terhadap lambung, mual dan gastritis<sup>(3)</sup>.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Ketoprofen (Sanofi Aventis, Prancis), pregelatinisasi pati singkong (Universitas Indonesia, Indonesia), pregelatinisasi pati singkong ftalat (Universitas Indonesia, Indonesia), asam ftalat anhidrida (Merck, Jerman), natrium sulfat anhidrat (Merck, Jerman), tereftaloil klorida (Sigma-Aldrich, Amerika Serikat).

**METODE. Formulasi Mikrokapsul Ketoprofen dengan Metode Koaservasi.** Komposisi formula mikrokapsul ketoprofen pada metode ini tertera pada Tabel 1. Sejumlah PPS didispersikan dalam NaOH 1N sehingga terbentuk larutan PPS 5%, kemudian tambahkan ketoprofen ke dalamnya sambil diaduk hingga homogen. Campuran tersebut kemudian direaksikan dengan larutan ftalat anhidrida 20% pada pH 13 dan suhu reaksi 50°C, selama 1 jam sambil diaduk dengan *homogenizer* dengan kecepatan 3000 rpm. Saat penambahan larutan ftalat anhidrida juga ditambahkan natrium sulfat anhidrat. Setelah itu campuran tersebut dibiarkan selama 24 jam. Kemudian direaksikan kembali dengan tereftaloil klorida 5 g dalam sikloheksan-kloroform 4:1. Mikrokapsul

**Tabel 1. Formula mikrokapsul ketoprofen dengan metode koaservasi.**

Bahan	Jumlah
Ketoprofen	0,833 gram
PPS	2,5 gram
Ftalat anhidrida	2,5 gram
Tereftaloil klorida	5 gram
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> anhidrat	10 gram
NaOH 1N	50 mL

**Tabel 2. Formula mikrokapsul ketoprofen dengan metode semprot kering.**

Bahan	Jumlah (g)
Ketoprofen	16,7
PPSft	50
Aquades	1000

yang terbentuk kemudian dicuci dengan etanol 96% kemudian dikeringkan dengan oven vakum selama 30 menit pada suhu 30°C dan disimpan dalam desikator.

**Formulasi Mikrokapsul dengan Metode Semprot Kering.** Komposisi formula mikrokapsul dengan metode ini dapat dilihat pada Tabel 2. Sejumlah PPSFt didispersikan dalam aquades dan dispersikan ketoprofen ke dalamnya. Kemudian tambahkan larutan NH<sub>4</sub>OH 25% ke dalam campuran larutan tersebut sambil diaduk dengan *homogenizer* pada kecepatan 3000 rpm. Campuran larutan tersebut kemudian dimasukkan kedalam alat semprot kering dan disemprot dengan kondisi suhu *inlet* 180°C, suhu *outlet* 95°C, kecepatan penyemprotan 5 mL/menit, tekanan penyemprotan 4 bar, dan *nozzel* 20-30µm. Mikrokapsul yang terbentuk kemudian disimpan dalam wadah yang tertutup rapat.

**Rendemen Proses.** Perolehan kembali dihitung dengan membandingkan bobot mikrokapsul yang diperoleh dengan total bahan aktif, dan penyalut yang digunakan. Persen perolehan kembali dihitung dengan menggunakan rumus:

$$\text{Rendemen} = \frac{W_t - W_o}{W_o} \times 100\%$$

Keterangan: Wt: bobot awal (g)

Wo: bobot akhir (g)

**Efisiensi Penjerapan.** Efisiensi penjerapan diuji dengan cara memecah mikrokapsul yang terbentuk dengan cara pengadukan atau penggerusan, kemudian dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7,4 dan ditetapkan kadarnya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Efisiensi mikroenkapsulasi dihitung dengan membandingkan kadar obat yang teranalisa dengan bobot mikrokapsul yang diuji. Efisiensi penjerapan dihitung dengan membandingkan jumlah obat dalam mikrokapsul dengan jumlah obat yang secara teori dimasukkan ke dalam formula<sup>(4)</sup>.

$$\text{Efisiensi Penjerapan} = \frac{\text{Bobot zat analisis}}{\text{Bobot zat teoritis}} \times 100\%$$

**Bentuk dan Morfologi.** Bentuk dan morfologi mikrokapsul yang terbentuk dapat diamati dengan menggunakan alat SEM (*scanning electron microscope*) dengan cara: mikrokapsul ditempelkan pada *holder* dengan menggunakan *dotile* kemudian dimasukkan ke vakum evaporator. Pada tingkat kevakuman tertentu *holder* dipijar sehingga uap emas akan melapisi bahan yang ditempelkan pada *holder*. *Holder* kemudian dimasukkan kedalam alat SEM kemudian dilakukan pemeriksaan<sup>(5)</sup>.

**Analisa Gugus Fungsi.** Untuk memastikan

sambung silang ftalat pada pati dari mikrokapsul dengan metode koaservasi dan substitusi ftalat pada pati dari mikrokapsul dengan metode semprot kering maka dilakukan pemeriksaan dengan spektrofotometer IR. Sampel dicampurkan dengan kristal KBr, yang sebelumnya sudah dikeringkan, dengan perbandingan sampel dan KBr 1:1, kemudian dikempa menjadi tablet. Tablet ini dimasukkan ke dalam *Fourier Transform Infra Red* (FTIR) dan alat dijalankan pada bilangan gelombang 400 sampai 4000 cm<sup>-1</sup>. Pita absorpsi yang spesifik menunjukkan adanya ikatan ester pada bilangan gelombang 1710-1750 cm<sup>-1</sup>.

**Indeks Mengembang.** Indeks mengembang mikrokapsul dievaluasi dalam 2 jenis medium yang berbeda yaitu medium pH 1,2 dan pH 7,4. Sebanyak lebih kurang 50 mg zat dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi, lalu ditambahkan 5,0 mL medium. Bobot zat ditimbang pada menit ke-30, 60, 90 dan 120. Indeks mengembang dihitung berdasarkan rumus:

$$\text{Indeks Mengembang} = \frac{W_t - W_o}{W_o} \times 100\%$$

Keterangan: Wt: bobot pada menit ke-t (g)

Wo: bobot pada menit ke-0 (g)

**Kadar Air.** Kadar air mikrokapsul dievaluasi dengan menggunakan *moisture analyzer*. Sejumlah mikrokapsul diletakkan diatas wadah aluminium kemudian diukur pada suhu 105°C. Kadar air ditentukan berdasarkan kadar yang tertera pada alat.

$$\text{Kadar air} = \frac{\text{Berat awal} - \text{Berat akhir}}{\text{Berat awal}} \times 100\%$$

**Distribusi Ukuran Partikel.** Distribusi ukuran partikel mikrokapsul dievaluasi dengan menggunakan *particle size analyzer*. Mikrokapsul sejumlah 1 gram didispersikan dalam aquades kemudian langsung dimasukkan kedalam alat *particle size analyzer* dan ditentukan kurva distribusi ukuran partikelnya.

**Uji Pelepasan Obat.** Uji pelepasan ketoprofen dilakukan dalam dua jenis medium yaitu dapar asam klorida pH 1,2 dan dapar fosfat 7,4. Pengujian pelepasan obat dilakukan dengan menggunakan alat disolusi termodifikasi yaitu dilakukan pada wadah *beaker glass* 100 mL yang diletakkan diatas magnetik stirer. Uji pelepasan dilakukan pada suhu 37° ± 0,5°C dengan pengadukkan menggunakan batang magnetik stirer pada kecepatan 100 rpm dan medium yang digunakan sebanyak 100 mL. Sejumlah mikrokapsul dimasukkan kedalam membran selofan kemudian dicelupkan kedalam medium disolusi. Cairan sampel diambil sebanyak 10 mL pada menit tertentu, pada medium dapar asam klorida pH 1,2. *Sampling*

dilakukan pada menit ke-15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, dan 480. Sedangkan pada medium dapar fosfat pH 7,4 *sampling* dilakukan pada menit ke-5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 dan 480. Setiap pengambilan cairan sampel 10 mL maka ditambahkan 10 mL larutan medium ke dalam wadah disolusi untuk menggantikan cairan yang diambil. Kemudian kadar ketoprofen yang dilepaskan ditentukan dengan mengukur serapan ketoprofen dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 260,2 nm dan 271,8 nm. Serapan yang telah diperoleh kemudian dihitung dengan menggunakan rumus perhitungan analisis multikomponen untuk mencari jumlah ketoprofen yang terdisolusi.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Rendemen Proses.** Berdasarkan hasil perhitungan persentase rendemen proses mikrokapsul dengan metode koaservasi diperoleh sebesar 104,75%. Jumlah mikrokapsul yang diperoleh lebih besar dari pada bobot bahan-bahan yang digunakan dalam formulasi mikrokapsul karena adanya kemungkinan penambahan bobot akibat terikatnya gugus ftalat pada struktur pati, selain itu penambahan bobot juga dapat disebabkan karena mikrokapsul masih mengandung air dengan kadar air 3,073% ± 0,59.

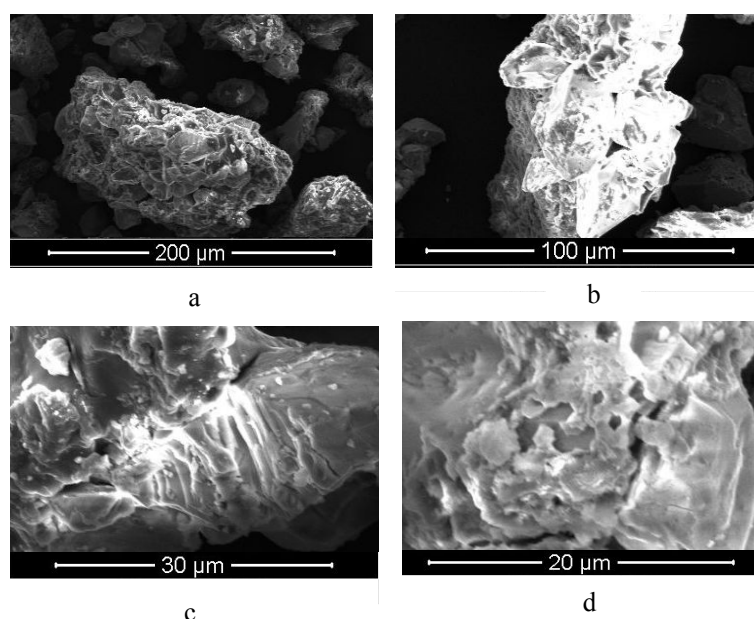
Pada mikrokapsul yang diperoleh dengan metode semprot kering rendemennya sebesar 19,69%. Hal ini disebabkan banyaknya bahan yang menempel pada alat karena pada suhu inlet 180°C pati berada pada fase melebur, dimana suhu inlet yang digunakan sudah

melampaui dari suhu Tg pati yaitu 50°C<sup>(6)</sup>.

**Efisiensi Penjerapan.** Berdasarkan hasil pengujian efisiensi penjerapan diperoleh rata-rata efisiensi penjerapan ketoprofen dari mikrokapsul yang dibuat dengan metode koaservasi sebesar 20,27% ± 1,82. Nilai efisiensi tersebut menunjukkan bahwa ketoprofen yang terjerap sedikit. Penjerapan ketoprofen terjadi seiring dengan terbentuknya mikrokapsul. Oleh karena itu ada kemungkinan ketoprofen ada yang tidak terjerap saat terbentuknya mikrokapsul. Selain itu ada kemungkinan juga sebagian jumlah ketoprofen rusak karena reaksi sintesis yang dilakukan. Jika dilihat dari rumus bangun ketoprofen, ketoprofen memiliki gugus karboksilat bebas yang dapat bereaksi dengan gugus anhidroglukosa pati dan bereaksi dengan gugus ftalat pada tereftaloil klorida sehingga ada kemungkinan ketoprofen rusak saat pembuatan mikrokapsul.

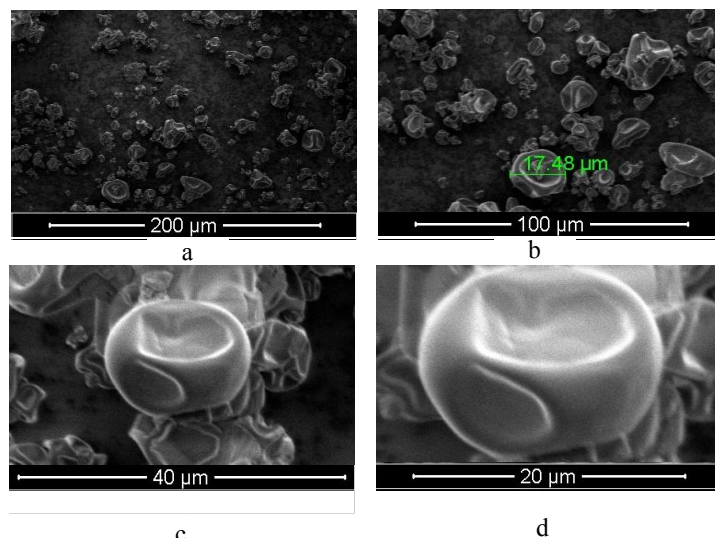
Sedangkan efisiensi penjerapan ketoprofen dari mikrokapsul yang dibuat dengan metode semprot kering diperoleh sebesar 80,22% ± 9,18. Besarnya efisiensi penjerapan mikrokapsul dengan metode semprot kering dipengaruhi dari homogenitas dispersi atau larutan zat aktif dalam polimer penyalut. Mikrokapsul yang dihasilkan dari metode semprot kering sering memiliki efisiensi penjerapan yang lebih besar dari 95%<sup>(7)</sup>.

**Bentuk dan Morfologi.** Mikrograf dari mikrokapsul pada Gambar 1 menunjukkan mikrokapsul yang dibuat dengan menggunakan cara koaservasi memiliki bentuk yang tidak sferis dengan permukaan yang tidak merata dan berongga. Bentuk yang seperti ini disebabkan pengadukan *homogenizer* pada saat pembuatan mikrokapsul, dengan kecepatan



Gambar 1. Mikrograf SEM mikrokapsul dengan metode koaservasi sederhana (a) perbesaran 500 X, (b) perbesaran 1000 X, (c) perbesaran 3000 X, (d) perbesaran 5000 X.





Gambar 2. Mikrograf SEM mikro kapsul dengan metode semprot kering (a) perbesaran 500 X, (b) perbesaran 1000 X, (c) perbesaran 3000 X, (d) perbesaran 5000 X.

pengadukan yang tinggi akan memecah partikel mikro kapsul menjadi lebih kecil dengan bentuk yang tidak sferis. Permukaan yang tidak rata disebabkan reaksi sambung silang polimer yang berjalan belum sempurna.

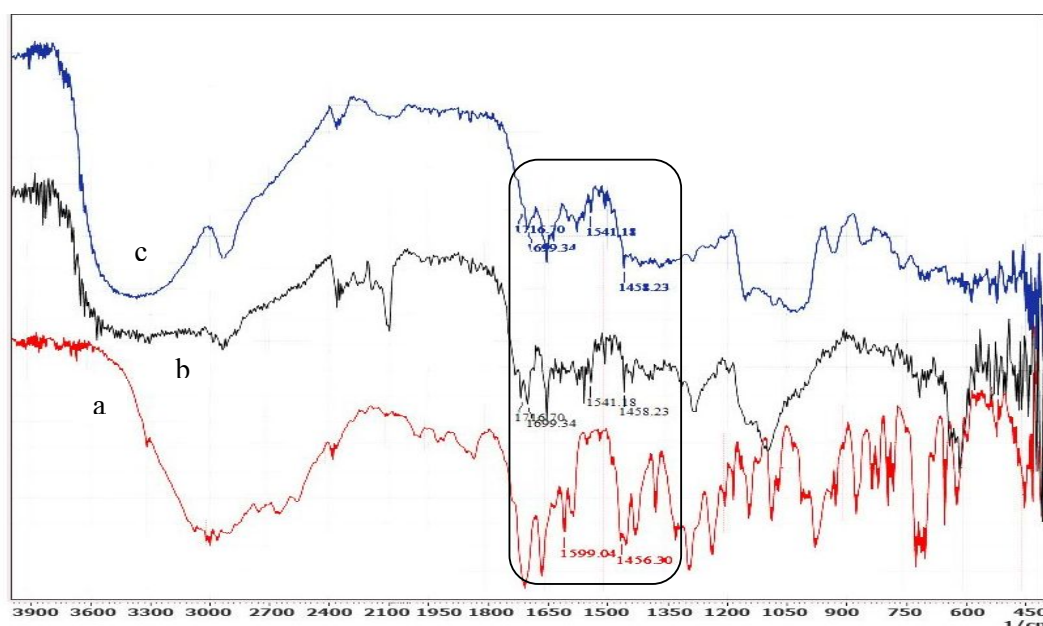
Berbeda dengan mikro kapsul yang dibuat dengan metode semprot kering memiliki bentuk yang hampir sferis, berlekuk, dan lapisan penyalut yang rata dan halus dapat dilihat pada Gambar 2. Lekukan-lekukan yang terjadi pada mikro kapsul disebabkan adanya penarikan air yang ekstrim akibat pemanasan dengan suhu tinggi. Dengan perbedaan bentuk morfologi tersebut maka akan mempengaruhi pelepasan obat. Pelepasan obat dari mikro kapsul yang dibuat dengan metode koaservasi lebih tinggi dari pada mikro kapsul

Tabel 3. Spektrum IR mikro kapsul dengan metode koaservasi dan mikro kapsul dengan metode semprot kering.

Bilangan Gelombang (cm <sup>-1</sup> )	Spektrum IR mikro kapsul		Interpretasi
	metode koaservasi	metode semprot kering	
1475 – 1600	1541,18-1458,23 (sedang)	1541,18-1458,23 (lemah)	C=C gugus aromatis
1700 – 1725	1716,70 (sedang)	1716,70 (lemah)	C=O ester

yang dibuat dengan metode semprot kering pada medium yang sama.

**Analisa Gugus Fungsi.** Analisa ini dilakukan untuk memastikan adanya gugus ftalat yang terikat



Gambar 3. Spektrum infra merah (a) Ketoprofen, (b) Mikro kapsul dengan metode koaservasi, (c) Mikro kapsul dengan metode semprot kering.

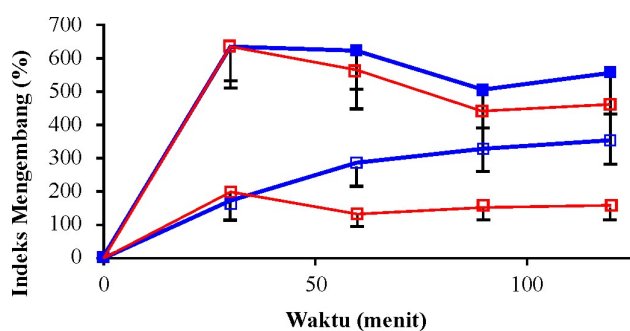
atau tersubstitusi kedalam struktur pragelatinisasi pati pada metode koaservasi maupun metode semprot kering. Adanya substitusi ataupun sambung silang ftalat diukur pada panjang gelombang 1500-1700  $\text{cm}^{-1}$ .

Pada Tabel 3 dan Gambar 3 terlihat bahwa terdapat dua pita serapan yang hampir sama pada mikrokapsul dengan metode koaservasi dan mikrokapsul dengan metode semprot kering. Pada spektrum serapan infra merah mikrokapsul dengan metode koaservasi terdapat puncak dengan intensitas sedang pada panjang gelombang 1541,18  $\text{cm}^{-1}$  dan 1458,23  $\text{cm}^{-1}$  yang menandakan adanya ikatan rangkap C=C dari senyawa aromatis ftalat dan terlihat puncak dengan intensitas sedang pada panjang gelombang 1716,70  $\text{cm}^{-1}$  yang menunjukkan adanya gugus karbonil C=O dari senyawa ester. Kedua puncak tersebut mengindikasikan terjadinya sambung silang antara asam ftalat dengan gugus hidroksil pati.

Hal yang sama terjadi pada spektrum infra merah mikrokapsul yang dibuat dengan metode semprot kering. Pada panjang gelombang 1541,18  $\text{cm}^{-1}$  dan 1458,23  $\text{cm}^{-1}$  terdapat puncak dengan intensitas lemah yang menandakan adanya ikatan rangkap C=C dari senyawa aromatis ftalat. Dan pada panjang gelombang 1716,70  $\text{cm}^{-1}$  terdapat puncak dengan intensitas lemah dari gugus karbonil C=O.

**Indeks Mengembang.** Dilihat dari kemampuan mengembang, mikrokapsul yang dibuat dengan metode koaservasi dan metode semprot kering dapat mengembang pada dua media tersebut tetapi kemampuan mengembang mikrokapsul lebih besar pada media pH 7,4. Hal ini disebabkan karena mikrokapsul memiliki gugus ftalat yang hidrofobik dan dapat melarut dalam suasana basa sehingga daya mengembang lebih besar pada media pH 7,4.

Dilihat dari Gambar 4 kemampuan mengembang mikrokapsul dari metode semprot kering pada medium basa lebih besar dibandingkan mikrokapsul dari metode koaservasi, hal ini dikarenakan pada metode koaservasi terjadi reaksi sambung silang antara gugus anhidroglukosa dengan gugus ftalat, sedangkan pada



Gambar 4. Indeks mengembang mikrokapsul (□) koaservasi pada pH 1,2, (○) semprot kering pada pH 1,2, (■) koaservasi pada pH 7,4, (●) semprot kering pada pH 7,4.

metode semprot kering yang menggunakan PPSFt sebagai polimer penyalut, reaksi antara gugus amilosa dan amilopektin dengan gugus ftalat hanya berupa reaksi substitusi meskipun kemungkinan terjadinya reaksi sambung silang antara gugus anhidroglukosa dengan ftalat dapat terjadi tetapi kemungkinan tersebut sangat kecil, karena pada pembuatan PPSFt reaksi sintesis berlangsung pada pH 8-10 dimana pada rentang pH ini hanya terjadi reaksi substitusi.

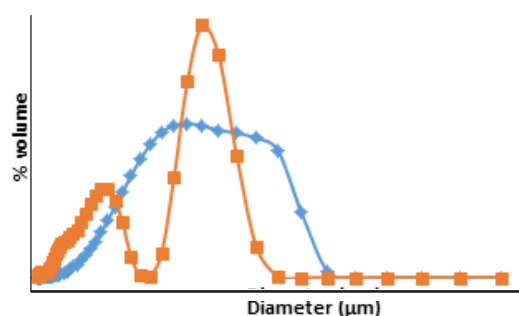
Kemampuan mengembang pati tergantung pada gugus hidroksil bebas yang ada pada struktur pati, densitas sambung silang, elastisitas jaringan polimer, pH, media mengembang dan temperatur<sup>(8)</sup>. Berdasarkan hal tersebut maka penahanan difusi air pada mikrokapsul dari metode koaservasi disebabkan karena jumlah gugus hidroksil bebas pada struktur pati lebih kecil karena struktur pati saling terikat dengan gugus ftalat, selain itu dengan adanya sambung silang tersebut menyebabkan elastisitas jaringan pati menjadi berkurang. Adanya gugus ftalat juga mengubah sifat hidrofobisitas pati. Gugus ftalat yang terikat menyebabkan pati menjadi lebih hidrofobik<sup>(8)</sup>.

Hal yang berbeda terjadi pada mikrokapsul yang diperoleh dari metode semprot kering. Pada metode ini PPSFt yang digunakan merupakan hasil dari esterifikasi ftalat dengan pati. Struktur ftalat yang tersubstitusi ikatannya dengan pati tidak sekuat dengan sambung silang. Oleh karena itu pada PPSFt masih ada gugus hidroksil pati yang bebas sehingga dapat berinteraksi dengan media mengembang dan menyebabkan air dapat berpenetrasi. Namun penetrasi air kedalam mikrokapsul tidak terlalu besar karena masih ada sifat hidrofobisitas dari ftalat<sup>(8)</sup>.

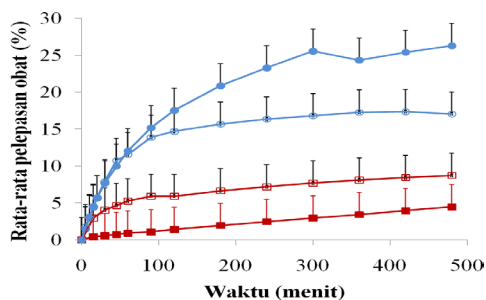
#### Distribusi Ukuran Partikel. Mikrokapsul

Tabel 4. Distribusi ukuran mikrokapsul berdasarkan diameter volume.

Metode	Rata-rata ( $\mu\text{m}$ )	Median ( $\mu\text{m}$ )
Koaservasi	19,93	16,27
Semprot kering	27,14	26,22



Gambar 5. Distribusi ukuran partikel mikrokapsul (■) metode koaservasi, (●) metode semprot kering.



**Gambar 6. Profil pelepasan mikrokapsul ketoprofen (□) metode koaservasi sederhana pada pH 1,2, (■) metode semprot kering pada pH 1,2, (○) metode koaservasi pada pH 7,4, (●) metode semprot kering pada pH 7,4**

yang diperoleh didispersikan dalam aquades. Hasil pengukuran (Tabel 4) menunjukkan ukuran partikel mikrokapsul yang dihasilkan dari metode koaservasi menunjukkan terjadinya variasi ukuran partikel. Pada metode koaservasi mikrokapsul memiliki ukuran partikel sekitar 20-40  $\mu\text{m}$  dengan rata-rata ukuran partikel 19,93  $\mu\text{m}$ .

Pada Gambar 5 terlihat bahwa distribusi ukuran partikel mikrokapsul dengan metode koaservasi kurang homogen. Hal ini disebabkan karena partikel mikrokapsul yang terbentuk saat reaksi sintesis berlangsung dipecah dengan *homogenizer* pada kecepatan 3000 rpm. Pada saat terbentuknya mikrokapsul saat reaksi sintesis mungkin dapat terjadi agregasi antar partikel sehingga ukuran partikelnya menjadi beragam.

Berdasarkan hal tersebut maka pada saat pembuatan mikrokapsul dengan metode koaservasi sebaiknya zat aktif dipastikan sudah terdispersi merata didalam larutan polimer. Untuk menghindari agregasi maka dapat dicegah dengan menggunakan kecepatan pengadukan yang lebih tinggi.

Pada Gambar 5 terlihat distribusi ukuran partikel dari mikrokapsul dengan metode semprot kering lebih homogen karena pada pembuatan mikrokapsul dengan semprot kering tidak menggunakan *homogenizer* untuk memecahkan ukuran partikel, dispersi ketoprofen lebih homogen dalam larutan polimer karena adanya penambahan  $\text{NH}_4\text{OH}$ , selain itu penyemprotan larutan polimer menggunakan *nozzel* dengan ukuran 20-30  $\mu\text{m}$  sehingga ukuran partikelnya sekitar 20-40  $\mu\text{m}$  dengan rata-rata distribusi ukuran partikel 27,14  $\mu\text{m}$ . Ukuran partikel pada semprot kering dipengaruhi oleh ukuran *nozzel*, kekentalan larutan polimer, dispersi zat aktif dalam larutan polimer dan tegangan permukaan<sup>(9)</sup>.

Dilihat dari grafik distribusi ukuran partikel, mikrokapsul yang diperoleh dari metode koaservasi dan metode semprot kering memiliki rentang ukuran partikel yang sama yaitu 20-40  $\mu\text{m}$ . Tetapi rata-rata

ukuran partikel mikrokapsul dengan metode koaservasi lebih kecil dari pada rata-rata ukuran partikel mikrokapsul dengan semprot kering. Perbedaan ini dikarenakan proses pembentukan mikrokapsul yang berbeda, selain itu faktor homogenisasi dispersi zat aktif juga berperan dalam menentukan homogenitas distribusi ukuran partikel mikrokapsul.

**Kadar Air.** Berdasarkan hasil pengukuran kadar air, mikrokapsul dengan metode koaservasi memiliki kadar air  $3,073 \pm 0,59\%$ , sedangkan mikrokapsul dengan metode semprot kering memiliki kadar air  $10,297 \pm 0,93\%$ . Kadar air mikrokapsul dengan metode koaservasi lebih kecil dibandingkan dengan metode semprot kering karena mikrokapsul dengan metode koaservasi direhidrasi dengan menggunakan etanol 96% sehingga air yang tertinggal pada mikrokapsul lebih sedikit. Selain itu mikrokapsul dengan metode koaservasi dikeringkan dengan oven vakum sehingga air yang tertinggal menjadi lebih kecil.

**Profil Pelepasan Obat.** Pada Gambar 6, mikrokapsul yang dibuat dengan metode koaservasi dapat melepaskan ketoprofen pada kedua medium yang digunakan yaitu pH 1,2 dan pH 7,4. Pelepasan obat pada pH 1,2 selama 8 jam lebih kecil dibandingkan pelepasan obat pada pH 7,4 selama waktu yang sama. Terlihat adanya penahan pelepasan obat pada medium asam, yang disebabkan kecilnya difusi air kedalam mikrokapsul sehingga mikrokapsul sedikit mengembang. Penurunan kemampuan difusi air kedalam mikrokapsul diakibatkan adanya ikatan sambung silang antara gugus anhidroglukosa dengan gugus ftalat, selain itu dengan adanya gugus ftalat maka dalam suasana asam sedikit kemungkinan gugus ftalat dapat terlarut karena sifat ftalat yang asam sehingga dalam suasana asam kecil terionisasi.

Berbeda dengan pelepasan obat pada pH 7,4, terlihat pelepasannya selama 8 jam lebih besar, karena pada medium basa gugus ftalat akan terionisasi sehingga air akan lebih mudah berdifusi kedalam mikrokapsul. Namun kedua profil pelepasan tersebut terlihat penahanan pelepasan obat selama 8 jam pada kedua medium, dimana pada waktu 8 jam pelepasan obat hanya sekitar 8,73% di pH 1,2 dan 17,04% di pH 7,4. Penahanan pelepasan ini disebabkan karena jumlah perbandingan antara polimer dan zat aktif yang besar yaitu 3:1, sehingga polimer menahan kuat pelepasan zat aktif.

Hal yang hampir sama terlihat pada profil pelepasan obat dari mikrokapsul yang dibuat dengan metode semprot kering. Pelepasan obat pada medium pH 1,2 lebih kecil dibandingkan dengan pelepasan obat pada pH 7,4. Mikrokapsul dengan metode semprot kering menggunakan PPSFt sebagai polimer penyalut dimana polimer tersebut telah tersubsitisi

dengan gugus ftalat sehingga pada pH 1,2 terjadi penahanan pelepasan obat karena gugus ftalat yang tidak terionisasi menyebabkan mikrokapsul sedikit mengembang karena air yang dapat berdifusi lebih kecil. Sebaliknya pada pH 7,4, gugus ftalat yang bersifat asam akan terionisasi sehingga mikrokapsul lebih mengembang dan air yang berdifusi akan mengeluarkan ketoprofen yang terkandung didalam mikrokapsul.

Jika profil pelepasan obat pada mikrokapsul dengan metode koaservasi dengan mikrokapsul dengan metode semprot kering dibandingkan, maka terlihat pelepasan obat dari mikrokapsul dengan metode semprot kering lebih besar dari pada mikrokapsul dengan metode koaservasi. Hal ini dikarenakan pada metode semprot kering gugus ftalat hanya tersubsitusi dengan gugus hidroksil pada pati, sedangkan pada metode koaservasi gugus ftalat akan tersambung silang dengan gugus anhidroglukosa sehingga ikatan ini menjadi lebih kuat. Dengan adanya ikatan sambung silang ini menyebabkan kemampuan air berdifusi menjadi berkurang.

Ikatan sambung silang yang terjadi pada koaservasi menyebabkan sulitnya air berdifusi kedalam struktur mikrokapsul karena jumlah gugus hidroksil bebas pada struktur pati lebih kecil karena struktur pati saling terikat dengan gugus ftalat, selain itu terikatnya gugus ftalat pada pati menyebabkan elastisitas pati berkurang<sup>(8)</sup>. Hal ini juga dapat dilihat dari indeks mengembang kedua mikrokapsul tersebut. Indeks mengembang mikrokapsul dengan koaservasi lebih kecil sehingga menahan pelepasan obat dari mikrokapsul. Sedangkan mikrokapsul dari metode semprot kering indeks mengembangnya lebih besar sehingga penahanan pelepasan obat dapat berkurang.

### SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa mikrokapsul ketoprofen dapat dibuat dengan metode koaservasi dan metode semprot kering. Mikrokapsul yang diperoleh dari metode koaservasi memiliki bentuk yang tidak sferis

dengan permukaan kasar dan berongga, sedangkan mikrokapsul yang diperoleh dari metode semprot kering memiliki bentuk yang hampir sferis dengan permukaan yang halus dan cekung. Mikrokapsul yang diperoleh dari kedua metode ini memiliki indeks mengembang dan pelepasan obat yang lebih rendah pada medium asam dari pada medium basa sehingga mampu menahan pelepasan obat dan berpotensi menjadi sediaan lepas lambat.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Benita S. Microencapsulation, methods and industrial application. New York: Marcel Dekker; 1996. 1-18.
2. Bansode SS, Banarjee SK, Gaikwad DD, Jadhav SL, and Thorat RM. Microencapsulation: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2010.1(2).38-43.
3. Wilmana PF. Farmakologi dan Terapi. Edisi 4. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UI; 1995. 218.
4. Bule MV, Singhal RS, Kennedy JF. Microencapsulation of Ubiquinone-10 in Carbohydrate Matrices for Improve Stability. *Carbohydrate Polymers*. 2010.82(4).1290-6.
5. Gallant DJ. Electron Microscopy of Starch and Starch Products. In: Radley JA, editor. *Examination and Analysis of Starch and Starch Products*. London: Applied Science Publisher Ltd; 1976.
6. Liu P, Yu L, Liu H, Chen L, Li L. Glass transition temperature of starch studied by a high-speed DSC. *Carbohydrate Polymers*. 2009.77(2).250-3.
7. Tewes F, Frank B, Jean-Pierre B. Biodegradable microspheres: Advances in production technology. In: Benita S. *Microencapsulation methods and industrial applications*. 2<sup>nd</sup> Ed. New York: Taylor & Francis Group, CRC Press; 2006. 1-41.
8. Dastidar TG, Netravali AN. 'Green' crosslinking of native starches with malonic acid and their properties. *Carbohydrate Polymer*. 2012.90(4).1620-8.
9. Oliveira BF, Santana MHA, and Re MI. Spray-dried chitosan microspheres cross-linked with D,L-glyceraldehyde as a potential drug delivery system: Preparation and characterization. *Braz. J. Chem. Eng.* 2005.22(3):353-60.