

**KARAKTERISASI MIKROSFER YANG TERBUAT DARI
PRAGELATINISASI PATI SINGKONG SUKSINAT**

SITI SAODAH

0305250611



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

**KARAKTERISASI MIKROSFER YANG TERBUAT DARI
PRAGELATINISASI PATI SINGKONG SUKSINAT**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi**

Oleh :

SITI SAODAH

0305250611



DEPOK

2008

**SKRIPSI : KARAKTERISASI MIKROSFER YANG TERBUAT DARI
PRAGELATINISASI PATI SINGKONG SUKSINAT**

NAMA : SITI SAODAH

NPM : 0305250611

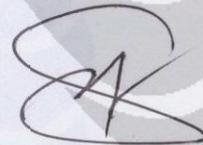
SKRIPSI INI TELAH DIPERIKSA DAN DISETUJUI

DEPOK, JULI 2008



Dr. SILVIA SURINI, MPharm

PEMBIMBING I



SUTRIYO, MSi

PEMBIMBING II

Tanggal lulus Ujian Sidang Sarjana : 16 - Juli - 2008

Penguji I : Dr. HASAN RACHMAT M.....

Penguji II : HAYUN, MSi.....

Penguji III : Dr. KATRIN, MS.....

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahrabbi'l'amin. Segala puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini.

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

1. Ibu Dr. Silvia Surini, MPharm selaku pembimbing pertama dan Bapak Sutriyo, MSi selaku pembimbing kedua, atas segala bimbingan, saran, motivasi serta kesabaran dalam membimbing dan mengarahkan penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.
2. Bapak Sutriyo, MSi selaku pembimbing akademik yang telah memberikan perhatian, saran dan bimbingan akademik selama ini.
3. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
4. Dr. Berna Elya, MS selaku Koordinator Pendidikan serta seluruh dosen dan staf pengajar Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu pengetahuan, didikan dan nasihat yang telah diberikan.
5. Bapak/ibu laboran dan seluruh staf karyawan Departemen Farmasi atas segala bantuan, terutama saat penelitian berlangsung.
6. Mama dan Papa tersayang, serta kakakku a'iim yang selalu mendoakan, memberikan dukungan, pengertian, kasih sayang yang sangat berarti bagi penulis.

7. Rendy Yuniawan untuk segala perhatian, kasih sayang, doa dan dukungan semangat yang tiada pernah henti selama bersamanya.
8. Tante Ade, Om Dadang serta adikku Davir dan Dacha tersayang atas perhatian dan kasih sayangnya selama ini.
9. Teman-teman penelitian di KBI Farmasetika khususnya Dina, Ayie, Ditha, Firman, Amat, Agung atas kekompakkan dan kerjasamanya selama penelitian. Juga kepada teman-teman farmasi khususnya Ekstensi FRS atas persahabatan dan kerjasamanya di bangku kuliah.
10. Segenap kawan-kawan di RM kost, khususnya Tisha dan Friesca dengan trio kucluk yang kita banggakan, atas persahabatan yang indah yang kita lalui bersama.
11. Sunan pria aji serta para staf dan laboran IPB, Fisika UI, Kimia Farma atas segala bantuan yang diberikan selama penelitian.

Penulis menyadari bahwa dalam pelaksanaan penelitian dan penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga sangat diharapkan saran dan kritik bagi kemajuan penelitian berikutnya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan serta bagi setiap orang yang membacanya.

Penulis

2008

ABSTRAK

Penelitian ini dilakukan untuk mempelajari karakteristik mikrosfer yang terbuat dari prigelatinisasi pati singkong suksinat (PPSS) dengan model obat kloramfenikol. Mikrosfer PPSS dibuat menggunakan larutan PPSS dalam air dengan konsentrasi 6%, 8% dan 10%. Perbandingan kloramfenikol-PPSS sebesar 1:6, 1:8, dan 1:10 yang dibuat dengan metode semprot kering. Hasil morfologi mikrosfer dikarakterisasi menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Distribusi ukuran partikelnya dianalisa dengan *particle size analyzer*. Selain itu dilakukan evaluasi faktor perolehan kembali dan efisiensi penyerapan obat dalam mikrosfer. Uji disolusi secara *in vitro* dilakukan dalam medium larutan HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 6,8. Hasilnya menunjukkan bahwa pelepasan kloramfenikol dari mikrosfer PPSS dipengaruhi oleh perbandingan kloramfenikol-PPSS, dan formula C menunjukkan penghambatan pelepasan kloramfenikol terbesar dibandingkan formula A dan B. Kesimpulannya PPSS dapat digunakan sebagai matriks mikrosfer pada konsentrasi 6-8%. Konsentrasi PPSS dalam formula mikrosfer mempengaruhi disolusi kloramfenikol dari mikrosfer.

Kata kunci : mikrosfer, kloramfenikol, prigelatinisasi pati singkong suksinat.

x + 76 hlm ; gb ; tab ; lamp.

Bibliografi; 24 (1986-2007)

ABSTRACT

The aim of this research was to study the characteristics of the microsphere formulated from pregelatinized cassava starch succinate (PCSS) using chloramphenicol as a drug model. PCSS microspheres were produced by preparing PCSS solution in water at concentration 6%, 8% and 10% and chloramphenicol at the ratio to PCSS 1:6, 1:8, 1:10 using spray drying method. The morphology of the resulted microspheres was characterized using Scanning Electron Microscopy (SEM). The microspheres size distribution was analyzed using particle size analyzer. Moreover, the recovery factor and the entrapment efficiency of the PCSS microspheres were evaluated. Furthermore, the in vitro dissolution test was carried out in the medium of HCl solution pH 1,2 and phosphate buffer pH 6,8. The result show that the chloramphenicol release from PCSS microspheres was influenced by ratio of chloramphenicol and PCSS, and formulation C show the slowest release of chloramphenicol compared to formulation A and B. In conclusion, PCSS could be used as a matrix microspheres at concentration 6-8%. PCSS concentration in the microsphere formula influences the dissolution of chloramphenicol from the microspheres.

Key words: microsphere, chloramphenicol, pregelatinized cassava starch succinate.

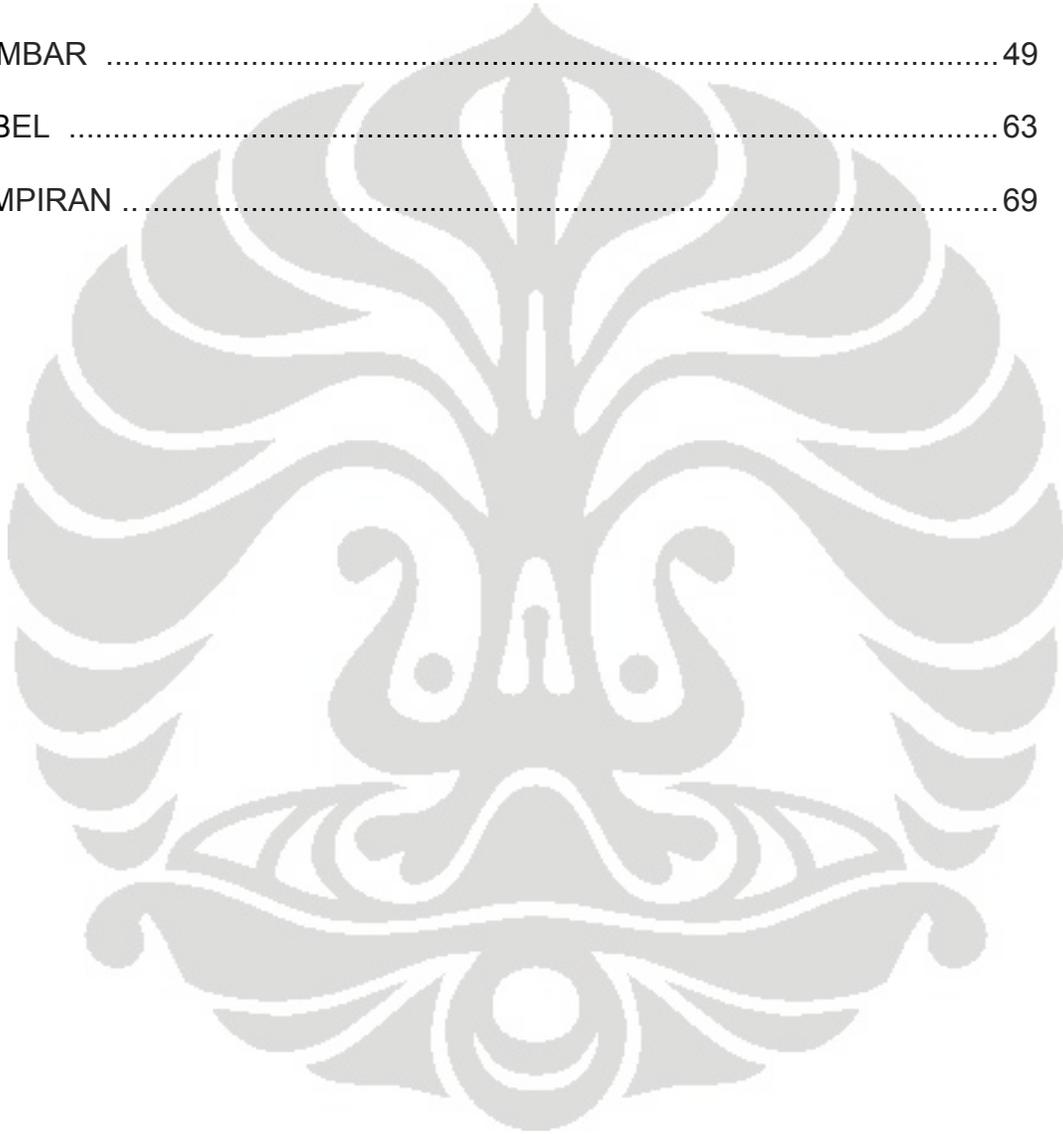
x + 76 pages; figs; tabs; appendixs

Bibliografi: 24 (1986-2007)

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK	iii
ABSTRACT	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Tujuan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Mikrosfer	5
B. Prigelatinisasi Pati Singkong Suksinat (PPSS)	20
C. Kloramfenikol	22
BAB III ALAT, BAHAN DAN CARA KERJA	
A. Alat	25
B. Bahan	25
C. Cara Kerja	26
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil	33
B. Pembahasan	36

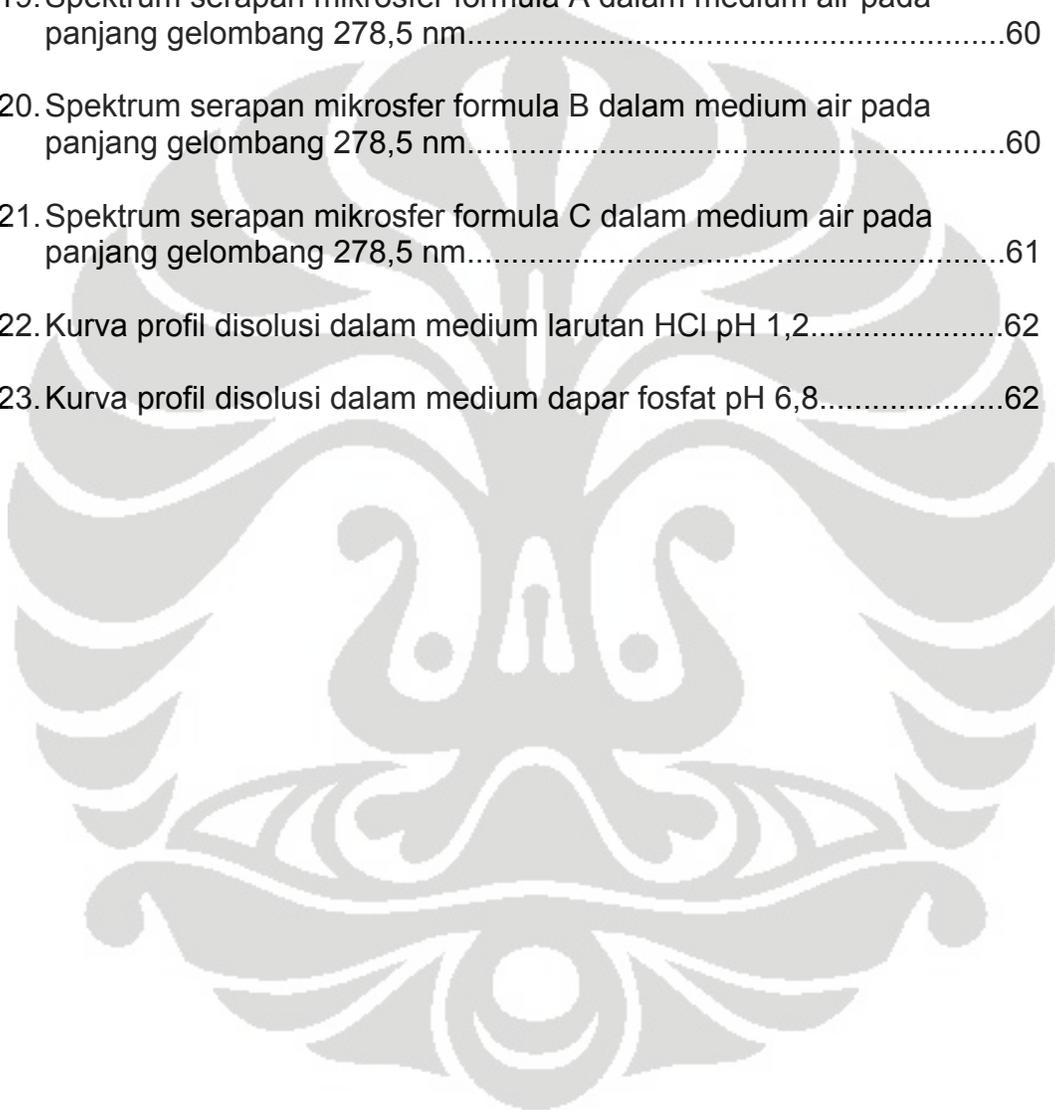
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	
A.	KESIMPULAN.....	43
B.	SARAN	43
DAFTAR PUSTAKA	45
GAMBAR	49
TABEL	63
LAMPIRAN	69



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Mikrokapsul dan mikrosfer.....	7
2. Pelepasan obat secara difusi pada sistem resevoir.....	10
3. Pelepasan obat secara difusi pada sistem matriks.....	10
4. Struktur kimia kloramfenikol.....	22
5. Kurva sifat aliran larutan PPSS 6 %.....	51
6. Kurva sifat aliran larutan PPSS 8%.....	51
7. Kurva sifat aliran larutan PPSS 10%.....	52
8. Foto serbuk kloramfenikol dan sampel mikrosfer PPSS.....	52
9. Hasil <i>Scanning Electron Microscope (SEM)</i>	53
10. Kurva distribusi ukuran partikel mikrosfer formula A.....	54
11. Kurva distribusi ukuran partikel mikrosfer Formula B.....	55
12. Kurva distribusi ukuran partikel mikrosfer Formula C.....	56
13. Spektrum serapan kloramfenikol dalam medium air pada panjang gelombang 278,5 nm.....	57
14. Kurva kalibrasi kloramfenikol pada panjang gelombang 278,5 nm dalam medium air dengan persamaan garis $y = 0,00658 + 0,03012 x$, $r = 0,999887017$	57
15. Spektrum serapan kloramfenikol dalam medium larutan HCl pH 1,2 pada panjang gelombang 278,5 nm.....	58
16. Kurva kalibrasi kloramfenikol pada panjang gelombang 279,0 nm dalam medium larutan HCl pH 1,2 dengan persamaan garis $y = 0,00268 + 0,0294 x$, $r = 0,999971829$	58

17. Spektrum serapan kloramfenikol dalam medium dapar fosfat pH 6,8 pada panjang gelombang 278,5 nm.....	59
18. Kurva kalibrasi kloramfenikol pada panjang gelombang 279,0 nm dalam medium dapar fosfat pH 6,8 dengan persamaan garis $y = 0,00587 + 0,0293 x$, $r = 0,999923944$	59
19. Spektrum serapan mikrosfer formula A dalam medium air pada panjang gelombang 278,5 nm.....	60
20. Spektrum serapan mikrosfer formula B dalam medium air pada panjang gelombang 278,5 nm.....	60
21. Spektrum serapan mikrosfer formula C dalam medium air pada panjang gelombang 278,5 nm.....	61
22. Kurva profil disolusi dalam medium larutan HCl pH 1,2.....	62
23. Kurva profil disolusi dalam medium dapar fosfat pH 6,8.....	62

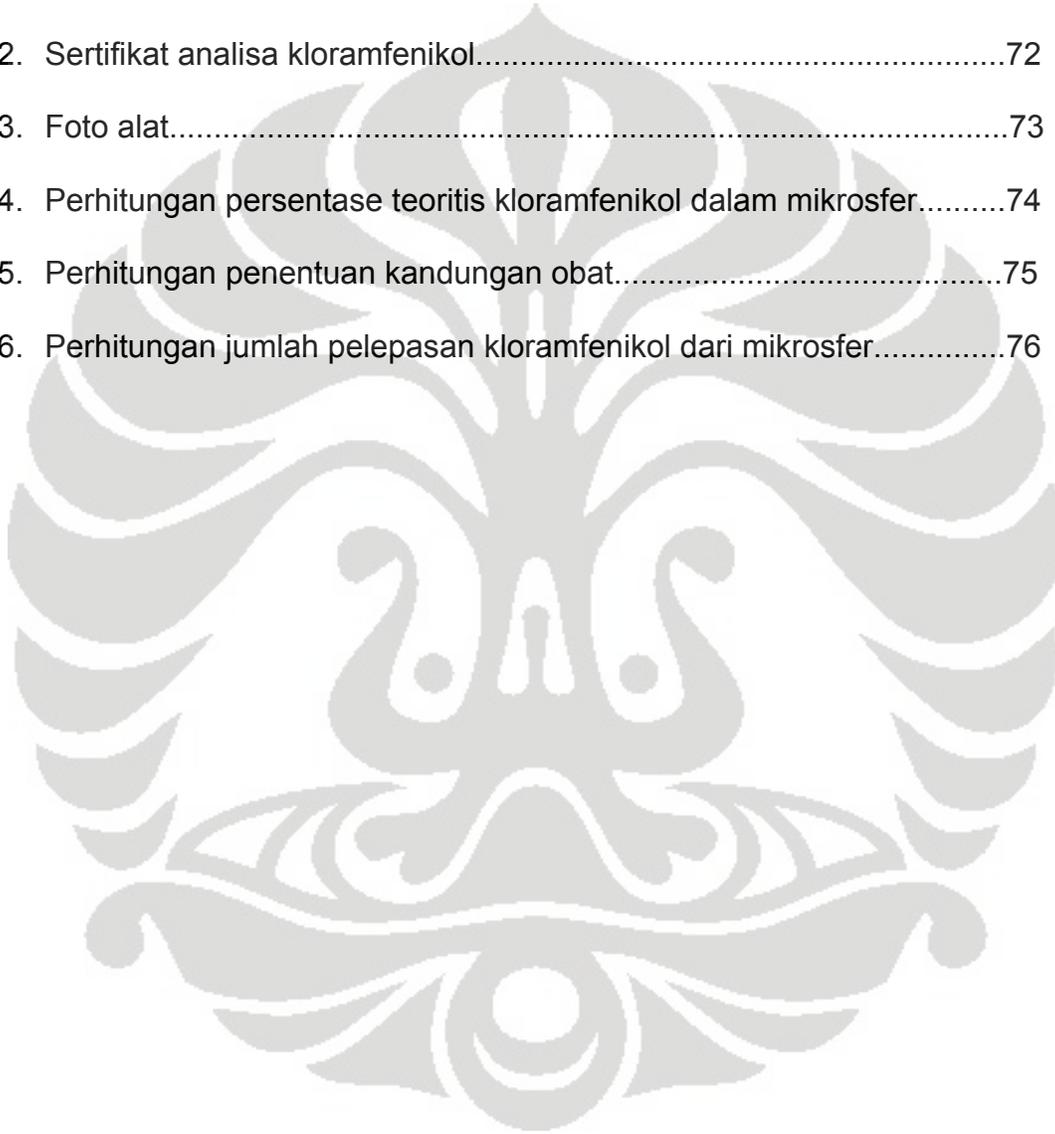


DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Perbandingan beberapa metode pembuatan mikrosfer.....	15
2. Formula mikrosfer.....	27
3. Hasil pemeriksaan viskositas suspensi PPSS.....	65
4. Data serapan kloramfenikol dalam medium air, larutan HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 6,8 pada λ maks 278,5 nm.....	66
5. Hasil uji perolehan kembali proses.....	66
6. Hasil uji distribusi ukuran partikel.....	66
7. Hasil uji kadar air mikrosfer.....	67
8. Hasil uji penentuan kandungan obat dalam mikrosfer medium air.....	67
9. Hasil uji penentuan persentase obat terjerap pada medium air.....	67
10. Hasil profil disolusi mikrosfer dalam medium larutan HCl pH 1,2.....	68
11. Hasil profil disolusi mikrosfer dalam medium dapar fosfat.....	68

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Hasil karakterisasi PPSS.....	71
2. Sertifikat analisa kloramfenikol.....	72
3. Foto alat.....	73
4. Perhitungan persentase teoritis kloramfenikol dalam mikrosfer.....	74
5. Perhitungan penentuan kandungan obat.....	75
6. Perhitungan jumlah pelepasan kloramfenikol dari mikrosfer.....	76



BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Mikrosfer merupakan salah satu sistem penghantaran obat pelepasan terkendali. Sistem ini dimaksudkan untuk mendapatkan sediaan dengan sistem penghantaran obat ideal. Dalam bidang farmasi mikrosfer mempunyai beberapa tujuan, antara lain melindungi inti dari pengaruh luar, menutupi rasa dan bau yang tidak enak, menurunkan sifat iritasi terhadap saluran cerna serta mengatur pelepasan obat (1).

Untuk membuat mikrosfer membutuhkan bahan polimer sebagai pembentuk matriks mikrosfer. Selama ini polimer yang digunakan masih bergantung pada produk impor, hal ini menyebabkan biaya produksi menjadi lebih tinggi. Pati merupakan salah satu bahan pembantu yang paling sering digunakan dalam bidang farmasi, khususnya untuk sediaan padat oral. Untuk memperluas pemanfaatan pati alami, dilakukan proses modifikasi pati sehingga dapat meningkatkan fungsi dan sifat fisika-kimia sebagai bahan pembantu dalam sediaan oral. Pati dapat dimodifikasi secara fisika, kimia dan enzimatis (2).

Pada penelitian terdahulu telah dilakukan modifikasi pati singkong secara fisika dan kimia. Modifikasi pati singkong yang diperoleh yaitu pragelatinisasi pati singkong suksinat (PPSS) (3). Modifikasi secara fisika

yaitu pati yang telah digelatinasi sempurna. Pati singkong yang telah mengalami gelatinasi sempurna dan pengeringan disebut prigelatinisasi pati singkong (PPS). PPS ini kemudian diesterifikasi menggunakan suksinat anhidrida. Prinsip reaksinya adalah esterifikasi melalui penggantian gugus hidroksil pati singkong dengan gugus suksinat (2).

PPSS merupakan polimer yang berasal dari alam yang bersifat *biodegradable*. Pemanfaatan PPSS sebagai polimer pembentuk matriks mikrosfer diharapkan dapat dijadikan suatu polimer alternatif. Penelitian ini dilakukan dalam upaya mempelajari karakteristik mikrosfer yang terbuat dari PPSS sebagai matriks mikrosfer dengan menggunakan kloramfenikol sebagai bahan inti atau model obat.

Pemilihan kloramfenikol sebagai model obat, karena polimer yang digunakan merupakan polimer yang bersifat hidrofilik, sehingga dipilih bahan inti yang memiliki kelarutan kecil dalam air. Kloramfenikol memiliki kelarutan yang sukar larut dalam air yaitu 1:400, sehingga diharapkan kloramfenikol dapat terdispersi ke dalam larutan polimernya. Selain itu kloramfenikol juga memiliki stabilitas yang baik pada suhu tinggi dan indeks terapi yang luas (4,5).

Metode pembuatan mikrosfer yang dipilih adalah metode semprot kering karena disesuaikan dengan sifat dan spesifikasi dari bahan yang digunakan. Ukuran partikel pada metode semprot kering dipengaruhi oleh kecepatan penyemprotan, ukuran lubang penyemprot, dan temperatur

pengeringan. Selain itu metode ini juga bergantung pada sifat kelarutan bahan obat dan polimer dalam pelarut yang digunakan (6).

Untuk mengetahui karakteristik mikrosfer yang dihasilkan, maka dilakukan evaluasi meliputi uji secara organoleptis, faktor perolehan kembali proses, distribusi ukuran partikel, pemeriksaan bentuk partikel, penentuan kandungan obat dalam mikrosfer, persentase penyerapan obat dalam mikrosfer, serta profil disolusi (7).

B. TUJUAN PENELITIAN

Mempelajari karakteristik mikrosfer yang terbuat dari pragelatinisasi pati singkong suksinat sebagai matriks mikrosfer dengan model obat kloramfenikol.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. MIKROSFER

Mikrosfer adalah partikel berbentuk bola atau sferis terbuat dari suatu polimer mengandung bahan inti, dimana bahan inti terdispersi dan terperap dalam matriks polimer. Bahan inti dapat berupa padatan atau cairan dalam bentuk senyawa organik maupun anorganik. Ukuran partikel mikrosfer biasanya memiliki rentang antara 1-1000 μm . Ukuran tersebut bervariasi tergantung metode dan ukuran partikel bahan inti yang digunakan. Adapun ukuran yang lebih kecil antara 10-500 nm sering disebut dengan nanosfer (1, 8).

Mikrosfer merupakan salah satu sistem penghantaran obat lepas terkendali. Sistem penghantaran obat adalah suatu bentuk sediaan yang melepaskan satu atau lebih bahan berkhasiat secara kontinu menurut pola yang telah ditetapkan sebelumnya atau pada organ sasaran yang spesifik. Sistem penghantaran obat yang ideal, antara lain yaitu pada satu kali pemberian dapat digunakan untuk seluruh pengobatan, dapat menghasilkan kadar obat dalam darah yang konstan selama periode waktu tertentu, memberikan efek obat yang optimal, serta dapat menghantarkan obat langsung ke organ sasaran (9).

1. Keuntungan dan kerugian mikrosfer

Adapun keuntungan dan kerugian dari mikrosfer adalah sebagai berikut (8, 10) :

Keuntungan

- a. Meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas obat, karena ukuran partikelnya lebih kecil.
- b. Mengurangi efek samping obat baik sistemik maupun lokal
- c. Meningkatkan stabilitas obat terhadap pengaruh lingkungan

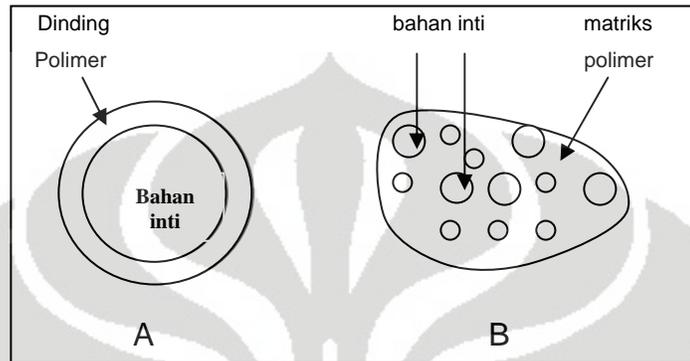
Kerugian

- a. Harganya menjadi relatif mahal dibandingkan bentuk sediaan konvensional
- b. Terjadinya penyalutan dan penyerapan obat yang tidak sempurna
- c. Stabilitas yang tidak memadai dari bahan farmasi yang sensitif
- d. Sifat pelepasan obat yang tidak stabil dan tidak dapat diproduksi kembali
- e. Adakalanya bahan inti terikat kuat oleh polimer sehingga akan mempengaruhi pelepasan zat aktif dari mikrosfer

2. Tujuan mikrosfer (1, 8, 11)

- a. Mengubah bentuk cair menjadi padatan,
- b. Melindungi inti dari pengaruh lingkungan,
- c. Memperbaiki sifat alir serbuk,
- d. Menutupi rasa dan bau yang tidak enak,
- e. Menyatukan zat-zat yang tidak tersatukan secara fisika-kimia,
- f. Menurunkan sifat iritasi inti terhadap saluran cerna,

- g. Mengatur pelepasan obat,
- h. Memperbaiki stabilitas inti.



Gambar 1. (A) Mikrokapsul dan (B) Mikrosfer (10)

Perbedaan antara mikrokapsul dan mikrosfer yaitu pada bahan inti terhadap polimernya, dimana mikrokapsul memiliki dinding polimer yang melapisi bahan inti sedangkan pada mikrosfer bahan intinya terjerap dalam suatu matriks dan tidak memiliki dinding (10).

3. Faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan pembentukan mikrosfer (11)

Adapun beberapa faktor yang dapat mempengaruhi pembentukan mikrosfer antara lain sifat fisikokimia bahan inti/zat aktif, bahan polimer yang digunakan, tahap proses/metode pembuatan mikrosfer serta kondisi pembuatan (basah/kering).

4. Komponen Mikrosfer (8, 11)

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

a. Bahan inti

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

b. Bahan Polimer

Polimer yang digunakan, dapat dimaksudkan untuk tujuan tertentu seperti menutupi rasa dan bau yang tidak enak, perlindungan terhadap pengaruh lingkungan, meningkatkan stabilitas, pencegahan penguapan, kesesuaian dengan bahan inti maupun bahan lain yang berhubungan dengan proses penyalutan serta sesuai dengan metode pembuatan mikrosfer yang digunakan. Bahan polimer harus mampu memberikan suatu lapisan tipis yang kohesif dengan bahan inti, dapat bercampur secara kimia, tidak bereaksi dengan inti (bersifat inert), dan mempunyai sifat yang sesuai dengan

tujuan pembuatan mikrosfer. Bahan polimer yang digunakan dapat berupa polimer alam, semi sintetik maupun sintetik.

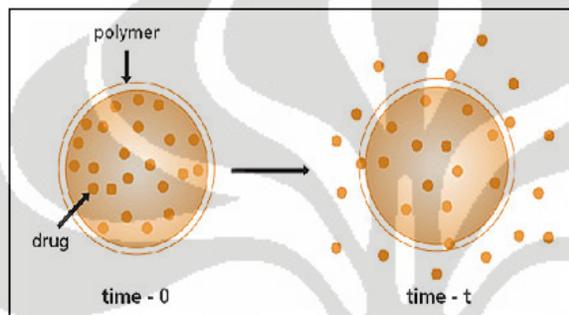
c. Pelarut.

Pelarut adalah bahan yang digunakan untuk melarutkan bahan polimer dan bahan inti. Pemilihan pelarut biasanya berdasarkan sifat kelarutan dari bahan inti dan bahan polimer, pelarut yang digunakan tersebut tidak atau hanya sedikit melarutkan bahan inti tetapi dapat melarutkan bahan polimer. Untuk melarutkan polimer juga dapat digunakan pelarut tunggal atau campuran. Penggunaan pelarut campuran sering kali memberikan kesulitan dalam proses penguapan pelarut, misalnya perbedaan kecepatan penguapan antara dua atau lebih pelarut akan mengakibatkan pemisahan komponen polimer yang terlalu cepat, sehingga polimer menggumpal. Untuk menghindari hal tersebut biasanya digunakan campuran azeotrop, yaitu campuran pelarut dengan komposisi dan titik didih yang tetap dimana selama proses penguapan komposisi campuran tidak berubah. Pelarut organik yang digunakan pada metode penguapan pelarut harus tidak bercampur dengan fase pembawa dan merupakan titik didih yang rendah sehingga mudah menguap pada suhu yang relatif rendah.

5. Mekanisme pelepasan obat (10)

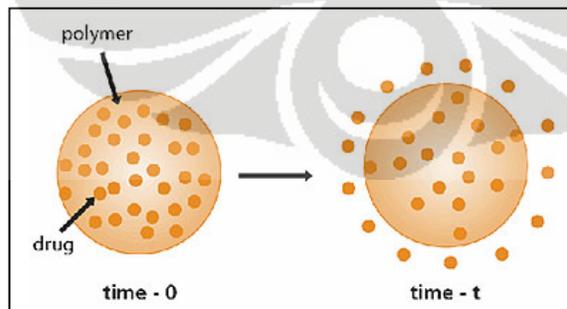
Pelepasan obat dari mikrosfer berhubungan erat dengan polimer yang digunakan. Sistem pelepasan polimerik dapat diklasifikasikan menjadi sistem

resevoir dan matriks. Pada sistem resevoir, obat terdapat dalam inti yang dikelilingi oleh polimer yang dibentuk sebagai *diffusion barrier*. Pelepasan obat terjadi melalui disolusi ke dalam polimer dan kemudian berdifusi melalui dinding polimer. Membran polimer yang digunakan menentukan kecepatan pelepasan obat dari sistem.



Gambar 2. Pelepasan obat secara difusi pada sistem resevoir (12)

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



Gambar 3. Pelepasan obat secara difusi pada sistem matriks (12)

6. Metode pembuatan mikrosfer

Metode mikrosfer terdiri dari berbagai macam, diantaranya adalah sebagai berikut :

a. Metode penguapan pelarut (1, 6)

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

b. Metode semprot kering dan semprot beku (6, 11)

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

Perbedaan utama antar kedua metode ini adalah pada cara melaksanakan pemadatan polimer. Pemadatan polimer pada semprot kering dilakukan dengan penguapan cepat dari pelarut dimana polimer dilarutkan.

Sedangkan pada semprot beku pemadatan polimer dilakukan dengan membekukan secara termal suatu polimer yang melebur.

1) Metode semprot kering

Pada metode dengan semprot kering, polimer *biodegradable* dilarutkan dalam pelarut organik atau dalam pelarut air. Selanjutnya obat didispersikan ke dalam larutan polimer. Larutan dispersi ini kemudian diatomisasi ke dalam suatu udara panas, pelarut dengan cepat akan menguap sehingga terbentuk mikrosfer padat.

Faktor yang mempengaruhi pembentukan mikrosfer meliputi sifat bahan pengisi seperti viskositas, konsentrasi dari bahan inti dan polimer, laju pengisian, dan laju pengeringan, yang biasa dikontrol oleh temperatur pemasukan dan pengeluaran dan konsentrasi pelarut arus udara. Pada alat semprot kering terdiri dari komponen-komponen seperti sistem pengisian, *Atomizer*, penyediaan udara yang telah dipanaskan, ruang pengering, pemisah zat padat-gas (ruang separasi), sistem pengumpulan produk.

Ukuran partikel pada metode semprot kering dipengaruhi oleh kecepatan penyemprotan, ukuran lubang penyemprot, dan temperatur pengeringan. Selain itu metode ini juga bergantung pada sifat kelarutan bahan obat dan polimer dalam pelarut yang digunakan. Metode ini lebih sederhana dan lebih mudah terjadi *scale up*.

2) Metode semprot beku

Metode semprot beku merupakan proses pemadatan polimer dalam suatu semprot pengering dimana udara dingin disirkulasikan.. Polimer yang

umum digunakan adalah polimer yang mudah meleleh seperti malam (cera). Pada metode semprot beku ini memerlukan bahan pembentuk mikrosfer yang lebih tinggi daripada metode semprot kering, karena hanya polimer yang melebur yang membentuk fase cairnya.

c. Metode penghilangan pelarut (6)

Merupakan metode mikroenkapsulasi non air, terutama untuk polimer yang tidak stabil dalam air seperti polianhidrat. Pada metode ini bahan obat didispersikan atau dilarutkan ke dalam larutan polimer yang pelarutnya mudah menguap seperti metilen klorida. Campuran ini kemudian disuspensikan ke dalam minyak silikon yang mengandung span 85 dan metilen klorida. Selanjutnya ditambahkan petroleum eter sehingga bahan yang terlarut dapat terekstraksi ke dalam larutan minyak. Mikrosfer diperoleh dengan cara di vakum sampai kering.

d. Metode mikrosfer hidrogel (6)

Polimer yang digunakan adalah polimer tipe gel seperti alginat. Mikrosfer dibuat dengan melarutkan polimer dalam pelarut air, kemudian bahan obat disuspensikan ke dalam larutan polimer. Mikrodroplet akan jatuh ke wadah yang mengandung larutan kalsium klorida sambil diaduk perlahan, sehingga akan terbentuk ikatan silang antara ion kalsium dengan polimer. Permukaan mikrosfer dapat dimodifikasi dengan polimer polikation, seperti polilisin.

e. Metode sambung silang kimia dan termal (1)

Polimer yang dapat digunakan dalam metode ini seperti gelatin, albumin, kitosan dan dekstran. Agen penyambung silang yang umum digunakan contohnya glutaraldehid, asam sitrat. Pada metode sambung silang kimia, mikrosfer disuspensikan ke dalam pelarut yang mengandung agen penyambung silang. Sambung silang akan terjadi dengan pengadukan cepat. Mikrosfer yang terbentuk kemudian disaring, dicuci dan dikeringkan. Sedangkan pada metode sambung silang termal, sambung silang terjadi melalui proses pencampuran secara termal dari kedua larutan dengan suhu berbeda. Agen penyambung silang ditambahkan ke dalam larutan polimer, selanjutnya bahan inti dilarutkan atau didispersikan ke dalamnya. Sambung silang akan terjadi dengan pengadukan cepat. Mikrosfer yang terbentuk kemudian disaring, dicuci dan dikeringkan.

Tabel 1. Perbandingan beberapa metode pembuatan mikrosfer (6)

metode	Ukuran partikel (μm)	polimer	Keterangan
Penguapan pelarut	1-100	Relatif stabil contoh.poliester, polistiren	
Semprot kering	1-10	-	Penggunaannya terutama pada sediaan oral
Semprot beku	1-1000	Tidak stabil dalam air, contoh polianhidrat, poliester dengan BM 1000- 50000	Permukaan mikrosfer halus
Penghilangan pelarut	1-300	Polimer dengan titik lebur tinggi seperti polianhidrat	hanya menggunakan pelarut organik.
Mikrosfer hidrogel	1-300	Kitosan, CMC, alginat	
Sambung silang kimia dan termal	1-300	Gelatin, albumin, kitosan, dekstran	menggunakan agen penyambung silang seperti glutaraldehid

7. Evaluasi Mikrosfer

Untuk mengontrol kualitas produk mikrosfer yang diperoleh serta mengetahui layak atau tidaknya produk tersebut untuk digunakan dan dipasarkan, maka dilakukan berbagai macam evaluasi. Berikut ini evaluasi yang dilakukan terhadap mikrosfer yang diperoleh.

a. Pemeriksaan secara organoleptis

Pemeriksaan organoleptis dilakukan untuk mengetahui sifat fisik mikrosfer. Meliputi pemeriksaan terhadap warna, rasa, bau dan bentuk mikrosfer.

b. Pemeriksaan bentuk dan morfologi permukaan mikrosfer (7)

Pemeriksaan bentuk dan morfologi permukaan mikrosfer diamati dengan *Scanning Electron Microscope* untuk mengetahui sifat pelepasan obat, karakteristik permukaan dan adanya pori-pori pada permukaan mikrosfer.

c. Penentuan kandungan obat dalam mikrosfer (7)

Penentuan kandungan obat mikrosfer dilakukan untuk mengetahui banyaknya obat dalam mikrosfer dan efisiensi metode yang digunakan. Metode yang digunakan tergantung dari kelarutan polimer dan bahan inti. Jika bahan inti dan polimer larut dalam pelarut bukan air, maka penentuan kandungan obat dalam mikrosfer dilakukan dengan melarutkan mikrosfer dalam pelarut organik yang sesuai dan kadar obat kemudian ditentukan dengan metode analitik yang sesuai. Jika hanya bahan inti saja yang larut dalam air, sedangkan bahan penyalut tidak larut maka dapat dilakukan pelarutan mikrosfer dalam air dengan pengadukan kecepatan tinggi, sehingga bahan inti akan terlarut atau dapat pula dilakukan penggerusan mikrosfer sehingga matriks polimer rusak dan inti dapat terlarut dalam pelarut

yang sesuai. Bahan inti selanjutnya ditentukan kadarnya dengan metode analisis yang sesuai

d. Penentuan persentase obat yang terjerap (7)

Konsentrasi obat yang diperoleh dari penentuan kandungan obat dapat dihitung persentase obat yang terjerap dengan menggunakan rumus :

$$F_p = \frac{F_m}{F_t} \times 100 \%$$

dimana, F_p = % obat yang terjerap

F_m = konsentrasi obat dalam mikrosfer yang diperoleh

F_t = konsentrasi teoritis obat dalam mikrosfer

e. Faktor perolehan kembali proses (7)

Faktor perolehan kembali proses ditentukan dengan menggunakan rumus sebagai berikut :

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

dimana, W_p = % faktor perolehan kembali proses

W_m = bobot mikrosfer yang diperoleh

W_t = bobot bahan pembentuk mikrosfer yang ditimbang

Persyaratan faktor perolehan kembali proses pada alat *spray drier* ,
yaitu sebagai berikut (13) :

Jika, $W_p < 10\%$ maka hasilnya buruk

$W_p < 40\%$ maka hasilnya kurang baik

$W_p < 80\%$ maka hasilnya baik

$W_p > 80\%$ maka hasilnya sangat baik

f. Uji disolusi *in vitro* (14, 15)

Pola pelepasan obat dari mikrosfer dapat dilihat dari laju disolusi mikrosfer. Proses disolusi obat sangat berpengaruh terhadap kecepatan dan besarnya ketersediaan obat dalam tubuh dan selanjutnya akan mempengaruhi respon klinis yang akan dihasilkan oleh suatu sediaan. Untuk obat yang kelarutannya sangat kecil, laju disolusi menentukan proses absorpsi obat dalam saluran cerna. Uji disolusi *in vitro* ini dilakukan untuk mengukur laju dan jumlah pelarutan obat dalam suatu medium.

Faktor-faktor yang mempengaruhi proses disolusi diantaranya adalah sebagai berikut :

1) Faktor fisika

- a) Temperatur, pada umumnya semakin tinggi temperatur medium akan semakin banyak obat yang terlarut. Temperatur medium dalam percobaan harus diatur pada keadaan yang konstan, umumnya dilakukan pada suhu 37°C , sesuai dengan kondisi tubuh manusia.

- b) Kecepatan pengadukan, semakin tinggi pengadukan maka lapisan akan semakin tipis sehingga kecepatan disolusi semakin besar.
- c) Medium pelarutan, medium yang digunakan disesuaikan dengan kondisi percobaan, misalnya ukuran, wadah yang digunakan, bahan dan zat aktif yang terdapat dalam sediaan yang akan diperiksa. Sifat medium pelarutan akan mempengaruhi uji pelarutan. Medium pelarutan sebaiknya tidak jenuh dengan obat. Pada uji disolusi biasanya digunakan suatu volume medium yang lebih besar daripada jumlah pelarut yang diperlukan untuk melarutkan obat sampai jenuh.

2) Faktor fisikokimia obat

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

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

3) Faktor formulasi

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

B. PRAGELATINISASI PATI SINGKONG SUKSINAT (PPSS)

Pragelatinisasi pati singkong suksinat (PPSS) merupakan hasil modifikasi pati secara fisika dan kimia. Modifikasi tersebut bertujuan untuk memperbaiki sifat alami pati dan menghasilkan pati dengan sifat fungsional yang lebih bervariasi sesuai dengan kebutuhan. Modifikasi dibuat dengan membuat pragelatinisasi pati singkong sempurna yang dilanjutkan esterifikasi dengan anhidrida suksinat (17, 18).

Pati yang diperoleh dari hasil modifikasi secara fisika yaitu pragelatinisasi pati singkong sempurna (PPS). PPS adalah pati yang telah mengalami proses gelatinisasi dan pengeringan secara cepat. Proses yang melibatkan air dan pemanasan mengakibatkan pecahnya sebagian atau seluruh granulanya (18). Berdasarkan metode pembuatan dan rusaknya granula pati, pati terpragelatinisasi dibagi menjadi dua golongan yaitu pragelatinisasi sempurna dan pragelatinisasi sebagian. Pragelatinisasi sempurna diperoleh dengan memasak pati pada suhu 68-92°C. Pragelatinisasi sebagian diperoleh dengan melewati dispersi pati dalam

air melalui drum panas sehingga massa mengering, lapisan tipis yang diperoleh digiling menjadi ukuran serbuk dengan ukuran yang diinginkan (19).

PPS dibuat dengan mencampurkan pati dan air (1:3) dimasak pada suhu $\pm 90^{\circ}\text{C}$ hingga terbentuk massa kental berwarna transparan yang dapat dituang. Warna transparan ini menunjukkan bahwa pati sudah tergelatinasi sempurna. Pada proses gelatinasi ini molekul air masuk ke dalam granul pati sehingga dapat memecah granul. Massa kental transparan yang telah terbentuk dikeringkan dengan cara dilewatkan melalui *double drum drier* pada suhu 80°C . Pati yang dihasilkan dari *double drum drier* berbentuk serpihan tipis yang kering dan berwarna putih. Serpihan tipis yang terbentuk kemudian diayak dengan melewatkannya pada *disc mill*. Kemudian diayak lagi menggunakan ayakan mesh 45 sehingga didapat serbuk pragelatinisasi yang cukup halus.

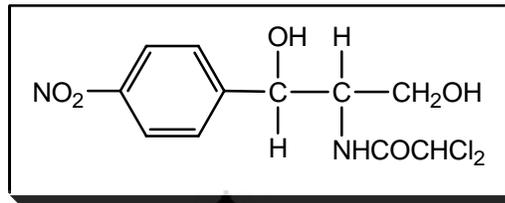
Selanjutnya terhadap PPS dilakukan modifikasi secara kimia yaitu dengan mereaksikan PPS dengan anhidrida suksinat sebagai pereaksi utama. Hasil dari modifikasi yang diperoleh yaitu pragelatinisasi pati singkong suksinat (PPSS). Dalam proses reaksi ini terjadi penggantian gugus hidroksil dari unit glukosa pati dengan gugus karboksilat dari anhidrida suksinat. Kondisi pH pada reaksi suksinilasi harus tetap dijaga, karena terjadi pelepasan H^+ dari anhidrida suksinat sehingga suasana menjadi asam (19, 20).

PPSS dibuat dengan mensuspensikan PPS dalam sejumlah air sampai membentuk massa suspensi yang mudah diaduk, kemudian

dimasukkan natrium sulfat anhidrat. Tujuannya adalah untuk mengurangi adanya air, karena adanya air dalam jumlah cukup besar dapat menghalangi reaksi antara pati dengan anhidrida suksinat. Lalu diteteskan larutan natrium hidroksida 0,8 N sampai pH 8-9 sambil diaduk, NaOH diperlukan untuk menjaga suasana tetap basa (pH 8-9), selain itu NaOH juga berperan sebagai katalis pada reaksi suksinilasi antara pati dengan anhidrida suksinat. Selanjutnya dimasukkan anhidrida suksinat ke dalam suspensi sedikit-sedikit. Kondisi pH harus tetap dijaga pada pH 8-9 sambil terus diaduk. Setelah penambahan anhidrida suksinat, pengadukan terus dilakukan selama 2 jam. Kemudian suspensi dibiarkan satu malam. Bila reaksi telah selesai, suspensi dinetralkan dengan penambahan asam klorida encer sampai pH 6,5-7. suspensi dikeringkan dengan double drum drier dan dihaluskan. Serpihan tipis yang terbentuk kemudian diayak dengan melewatkannya pada *disc mill*. Kemudian diayak lagi menggunakan ayakan mesh 45 (2, 3).

PPSS dibuat di Laboratorium Formulasi Tablet Departemen Farmasi FMIPA UI. Pada penelitian sebelumnya, PPSS ini telah dilakukan karakterisasinya. Data hasil karakterisasi PPSS dapat dilihat pada Lampiran 1. PPSS yang digunakan memiliki derajat substitusi 0,1040. PPSS berupa serbuk berwarna krem kecoklatan, serbuk PPSS terdistribusi pada partikel berukuran $> 355 \mu\text{m}$. PPSS dapat mengembang dan membentuk larutan hidrogel dalam air dingin dan memiliki sifat higroskopis (3).

C. KLORAMFENIKOL



Gambar 4. Struktur kimia kloramfenikol (21)

Rumus molekul : C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅

Bobot molekul : 323,13

1. Aspek fisikokimia (4, 21)

Kloramfenikol berupa serbuk halus berbentuk jarum atau lempeng memanjang putih hingga putih kelabu atau putih kekuningan, rasanya sangat pahit. Kelarutannya sukar larut dalam air (1:400), mudah larut dalam etanol (1:2,5), mudah larut dalam aseton, propilenglikol, etil asetat, sukar larut dalam kloroform dan dalam eter (17, 18). Kloramfenikol stabil dalam larutan air pada rentang pH luas. Kloramfenikol akan terhidrolisa selama penyimpanan 290 hari pada temperatur 20-22°C.

2. Efek antimikroba (5)

Kloramfenikol merupakan obat golongan antibiotika yang disintesis dari *Streptomyces venezuelae*. Mekanisme kerjanya dengan menghambat sintesis protein sel mikroba. Aktifitasnya spektrum luas terhadap gram positif bakteri, *rickettsia* dan *chlamidia*. Kloramfenikol umumnya bersifat bakterostatik, tetapi pada konsentrasi tinggi kadang-kadang bersifat

bakterisid. Kloramfenikol merupakan obat pilihan utama untuk penyakit tipus abdominalis.

3. Aspek farmakokinetik (5)

Pada pemberian per oral kloramfenikol akan diabsorpsi dengan cepat dari usus lebih dari 90%. Masa paruh eliminasi kloramfenikol pada orang dewasa \pm 3 jam, distribusinya baik ke berbagai jaringan tubuh.

4. Dosis dan efek samping (5)

Dosis per oral kloramfenikol untuk orang dewasa adalah 250 mg, 4 kali sehari. Efek samping kloramfenikol antara lain mual, muntah, demam, diare dan sakit kepala. Yang paling berbahaya yaitu terjadinya kerusakan sumsum tulang yang terlihat sebagai anemia.

BAB III

ALAT, BAHAN DAN CARA KERJA

A. ALAT

Timbangan analitik AMB-50 (Adam, USA), pHmeter (Eutech, Jerman), Spektrofotometer UV-Vis 1601 (Shimadzu, Jepang) desikator, *viscometer Brookfield* (Brookfield Synchroelectric, Amerika), *mini spray drier B-290* (Buchi, Switzerland), *particle size analyzer LS-100* (Beckman coulter, USA), alat uji disolusi TDT-08L (Electrolab, India), pengaduk ultrasonik (Branson, Amerika), *Scanning Electron Microscope 5310* (JEOL, Jepang), *moisture balance* AMB (Adam, USA) dan alat-alat gelas.

B. BAHAN

Pragelatinisasi Pati Singkong Suksinat (PPSS) dengan derajat substitusi 0,1040 dibuat di Laboratorium Formulasi Tablet Departemen Farmasi FMIPA UI. Data hasil karakterisasi PPSS dapat dilihat pada Lampiran 1, kloramfenikol (Wuhan Pharmaceutical, China), natrium hidroksida, asam klorida, aquadest, larutan HCl pH 1,2, larutan dapar fosfat pH 6,8.

C. CARA KERJA

1. Uji Viskositas pragelatinisasi pati singkong suksinat (PPSS) (3)

PPSS didispersikan dalam air dengan konsentrasi 6%, 8%, 10% (b/v) hingga membentuk cairan hidrokoloid. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan alat viskometer Brookfield. Sediaan suspensi dimasukkan ke dalam gelas piala 250 ml kemudian spindel (No.2) dari viskometer dicelupkan kedalamnya hingga garis tanda yang ada pada spindel lalu dinyalakan sehingga spindel berputar. Spindel diatur kecepatannya dimulai dari 2 rpm, lalu 4, 10, 20 rpm dan kembali 20, 10, 4, 2 rpm. Hasil pembacaan skala dicatat untuk menghitung viskositas dan membuat kurva sifat aliran.

2. Pembuatan mikrosfer PPSS (7, 22)

Mikrosfer PPSS dibuat dengan metode semprot kering menggunakan pelarut aquadest, prosedurnya yaitu sebagai berikut :

- 1) Sejumlah PPSS dilarutkan dalam aquadest, kemudian dihomogenkan
- 2) Selanjutnya bahan inti yaitu kloramfenikol didispersikan ke dalam larutan polimer diatas, dihomogenkan
- 3) Campuran dispersi kloramfenikol dalam larutan polimer dialirkan ke dalam alat *spray drier* dengan suhu masuk 150°C dan suhu keluar 70°C dengan kecepatan aliran larutan penyalut 50-70 rpm dan tekanan penyemprotan sebesar 4 bar.
- 4) Mikrosfer yang terbentuk dikumpulkan dalam wadah pengumpul.

Gambar alat *spray drier* dapat dilihat pada Lampiran 3.

Mikrosfer PPSS dibuat dalam 3 formula dengan konsentrasi larutan polimer sebesar 6%; 8%; 10%

Tabel 2. Formula mikrosfer

Bahan	Formula		
	A	B	C
Kloramfenikol (g)	1	1	1
PPS Suksinat (g)	6	8	10
Aquadest sampai (ml)	100	100	100

3. Penentuan panjang gelombang maksimum kloramfenikol

a. Pembuatan larutan HCl pH 1,2 (21)

Dibuat dengan mencampurkan 7 ml HCl 37% dengan 2 gram NaCl padat, kemudian masing-masing diencerkan dengan aquadest dan dicukupkan volumenya sampai volume 1 liter, kemudian dihomogenkan. Larutan yang diperoleh kemudian diukur pH nya dan diatur sampai diperoleh pH 1,2 dengan penambahan HCl encer atau larutan natrium klorida.

b. Pembuatan dapar fosfat pH 6,8 (21)

Dibuat dengan mencampurkan 50,0 ml larutan kalium dihidrogen fosfat 0,2 M dengan 22,4 ml larutan natrium hidroksida 0,2 N, diencerkan dengan

aquadest bebas CO₂ sampai volume 200 ml, kemudian dihomogenkan. Larutan yang diperoleh kemudian diukur pH nya dan diatur sampai diperoleh pH 6,8 dengan penambahan larutan kalium dihidrogen fosfat 0,2 M atau larutan natrium hidroksida 0,2 N.

c. Penentuan panjang gelombang maksimum (22, 23)

Dilakukan pada medium air, larutan HCl dan dapar fosfat pH 6,8. Larutan kloramfenikol dibuat dengan konsentrasi $\pm 20 \mu\text{g/ml}$ dalam ketiga medium tersebut. Selanjutnya dibuat spektrum serapannya menggunakan spektrofotometer uv dari panjang gelombang 200 sampai 400 nm kemudian dicatat panjang gelombang yang menunjukkan serapan maksimum.

4. Pembuatan kurva kalibrasi

Kurva kalibrasi dibuat dalam medium air, larutan HCl dan dapar fosfat pH 6,8 dalam berbagai konsentrasi yaitu 7 $\mu\text{g/ml}$, 8 $\mu\text{g/ml}$, 10 $\mu\text{g/ml}$, 15 $\mu\text{g/ml}$, 20 $\mu\text{g/ml}$ dan 25 $\mu\text{g/ml}$. Kemudian larutan tersebut diukur pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh.

5. Evaluasi mikrosfer

a. Pemeriksaan organoleptis

Pemeriksaan organoleptis dilakukan terhadap warna, rasa, bau dan bentuk mikrosfer yang diperoleh.

b. Pemeriksaan bentuk dan morfologi permukaan mikrosfer (7)

Bentuk partikel diperiksa dengan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM). Pengukuran dilakukan pada perbesaran 200 untuk kloramfenikol dan 1000 kali untuk sampel mikrosfer. Gambar alat *Scanning Electron Microscope* dapat dilihat pada Lampiran 3.

c. Faktor perolehan kembali proses (7)

Faktor perolehan kembali proses diperoleh dengan membandingkan bobot total mikrosfer yang diperoleh terhadap jumlah total kloramfenikol dan PPSS yang digunakan. Dihitung dengan rumus:

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

dimana, W_p = % faktor perolehan kembali proses

W_m = bobot mikrosfer yang diperoleh

W_t = bobot bahan pembentuk mikrosfer yang ditimbang

d. Distribusi ukuran partikel (24)

Pada evaluasi ini menggunakan *particle size analyzer*. Mikrosfer didispersikan dalam etanol, kemudian segera diukur dengan *particle size analyzer*. Pada evaluasi ini dapat diketahui diameter partikel serta distribusi ukuran partikelnya. Gambar alat *particle size analyzer* dapat dilihat pada Lampiran 3.

e. Pengujian kadar air mikrosfer

Alat dipanaskan terlebih dahulu selama ± 10 menit. Sejumlah ± 2 gram mikrosfer diletakkan diatas wadah aluminium secara merata dan temperatur diatur pada suhu 105°C lalu alat dijalankan. Kemudian dicatat nilai yang terbaca pada alat.

f. Penentuan kandungan kloramfenikol dalam mikrosfer (7)

Sejumlah mikrosfer yang telah dikeringkan digerus, lalu mikrosfer ditimbang seksama setara dengan kloramfenikol 5 mg, dan masukkan dalam labu ukur 250,0 ml. Selanjutnya disonikasi selama 30 menit, kemudian diaduk sampai homogen dan tidak ada gumpalan. Selanjutnya larutan dicukupkan dengan pelarutnya hingga batas. Larutan yang diperoleh setara dengan konsentrasi kloramfenikol $\pm 20 \mu\text{g/ml}$. Larutan ini diukur serapannya dengan spektrofotometer uv. Kandungan kloramfenikol dalam mikrosfer dihitung kadarnya dengan cara memasukkan serapan yang diperoleh ke dalam persamaan kurva kalibrasi kloramfenikol dalam air.

g. Penentuan persentase kloramfenikol yang terjerap (7)

Penentuan persentase kloramfenikol yang terjerap diperoleh dengan membandingkan konsentrasi kloramfenikol yang diperoleh dalam mikrosfer dengan konsentrasi teoritis kloramfenikol.

Dihitung dengan rumus:

$$F_p = \frac{F_m}{F_t} \times 100 \%$$

dimana, F_p = % obat yang terjerap

F_m = konsentrasi obat dalam mikrosfer yang diperoleh

F_t = konsentrasi teoritis obat dalam mikrosfer

h. Uji disolusi *in vitro* (7, 24)

Pada evaluasi ini ditentukan profil disolusi dari serbuk kloramfenikol dengan menggunakan alat disolusi tipe I (keranjang) yang dimodifikasi dalam medium larutan HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 6,8; volume medium 900 ml pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, dengan kecepatan putaran 100 rpm selama 8 jam. Pengambilan aliquot dilakukan pada 0,25; 0,5; 0,75; 1; 2; 4; 6; dan 8 jam. Sampel dianalisa menggunakan spektrofotometer uv pada panjang gelombang maksimum kloramfenikol yang diperoleh dalam medium larutan HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 6,8.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL

1. Viskositas larutan PPSS

Karakterisasi fungsional yang dilakukan yaitu uji viskositas terhadap larutan PPSS sebagai polimer. Viskositas larutan PPSS konsentrasi 6%, 8% dan 10 % masing-masing 100 cps, 140-200 cps dan 280-400 cps (Tabel 3).

2. Pembuatan mikrosfer PPSS yang mengandung kloramfenikol

Mikrosfer dibuat dengan metode semprot kering menggunakan alat *spray drier*. Mikrosfer yang diperoleh berbentuk serbuk kering yang sangat halus, beberapa partikelnya menempel satu sama lain sehingga membentuk gumpalan (Gambar 8).

3. Penentuan panjang gelombang maksimum

Penentuan panjang gelombang kloramfenikol dibuat dalam bentuk larutan kloramfenikol dengan konsentrasi 20 µg/ml dalam medium air, larutan HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 6,8 menunjukkan panjang gelombang maksimum yang sama yaitu masing-masing 278,5 nm.

4. Pembuatan kurva kalibrasi

Kurva kalibrasi kloramfenikol pada konsentrasi larutan kloramfenikol 7; 8; 10; 15; 20; dan 25 µg/ml menghasilkan persamaan sebagai berikut :

medium air : $y = 0,00658 + 0,0301 x$

$$r = 0,9999$$

medium larutan HCl pH 1,2 : $y = 0,00268 + 0,0294 x,$

$$r = 0,9999$$

medium dapar fosfat pH 6,8 : $y = 0,00587 + 0,0293 x$

$$r = 0,9999$$

5. Evaluasi terhadap mikrosfer

1) Pemeriksaan secara organoleptis

Pemeriksaan yang dilakukan meliputi pengamatan bentuk, warna, bau dan rasa terhadap mikrosfer yang diperoleh. Mikrosfer yang terbentuk berupa serbuk halus berwarna putih krem, tidak berbau dan rasanya agak pahit.

2) Pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrosfer

Dilihat dari hasil uji menggunakan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM), mikrosfer berbentuk bulat sampai tidak beraturan. Ukuran partikel yang diperoleh pada alat ini $\pm 10 \mu\text{m}$ (Gambar 9).

3) Faktor perolehan kembali proses

Faktor perolehan kembali proses yang diperoleh dari formula A, B, dan C berturut-turut sebesar 29,1%; 21,73%; 30,99% (Tabel 5).

4) Distribusi ukuran partikel

Masing-masing formula umumnya memiliki 2 ukuran partikel yang dominan. Mikrosfer formula A memiliki distribusi ukuran partikel yaitu 0,791 μm sebesar 4,66% dan 15,65 μm sebesar 3,39%. Mikrosfer formula B memiliki distribusi ukuran partikel yaitu 0,721 μm sebesar 4,00% dan 12,99 μm sebesar 4,65%. Sedangkan mikrosfer formula C memiliki distribusi ukuran partikel yaitu 0,721 μm sebesar 5,01% dan 15,65 μm sebesar 2,82% (Tabel 6).

5) Uji kadar air

Hasil pengujian kadar air diketahui bahwa mikrosfer formula A, B dan C memiliki kadar air masing-masing sebesar 9,06%; 9,18%; dan 9,80% (Tabel 7).

6) Penentuan kandungan kloramfenikol dalam mikrosfer

Secara teoritis kandungan kloramfenikol dalam mikrosfer pada formula A, B dan C berturut-turut sebesar 14,29%; 11,11%; 9,09%. Berdasarkan hasil pengukuran secara spektrofotometri kandungan kloramfenikol dalam mikrosfer

pada formula A, B dan C dalam medium air berturut-turut diperoleh sebesar 9,03%; 7,59%; 7,67% (Tabel 8).

7) Penentuan persentase kloramfenikol yang terjerap

Penentuan persentase kloramfenikol yang terjerap pada formula A, B dan C dalam medium air berturut-turut sebesar 63,35%; 62,29%; 84,34% (Tabel 9).

8) Uji disolusi *in vitro*

Berdasarkan hasil uji disolusi, persentase kloramfenikol yang terdisolusi dari mikrosfer formula A, B dan C pada jam ke-8 dalam medium larutan HCl pH 1,2 berturut-turut sebesar 85,98%; 79,88%; 73,98%. Sedangkan dalam medium dapar fosfat pH 6,8 berturut-turut sebesar 88,09%; 82,42%; 78,36% (Gambar 22-23 dan Tabel 10-11).

B. PEMBAHASAN

1. Viskositas larutan PPSS

Pengukuran viskositas larutan PPSS dilakukan untuk memperoleh nilai viskositas yang optimum. Idealnya, viskositas larutan polimer pada metode semprot kering ini tidak terlalu tinggi. Dalam hal pemilihan konsentrasi larutan polimer, sebelumnya dilakukan optimasi konsentrasi larutan PPSS agar larutan polimer yang dialirkan melalui alat *spray drier* mudah mengalir, dapat

disemprotkan tanpa menyumbat lubang penyemprot. Penggunaan larutan polimer konsentrasi lebih tinggi tinggi dimaksudkan agar dapat menahan bahan inti didalam matriks mikrosfer.

2. Pembuatan mikrosfer PPSS yang mengandung kloramfenikol

Metode pembuatan mikrosfer yang dipilih adalah metode semprot kering karena disesuaikan dengan sifat dan spesifikasi dari bahan yang digunakan. Pemilihan pelarut didasarkan pada kemampuannya untuk dapat melarutkan polimer dengan baik. PPSS memiliki kemampuan dapat membentuk gel dalam air dingin sehingga digunakan air sebagai pelarutnya. Akan tetapi dibutuhkan suhu pengeringan yang lebih tinggi karena titik didih air yang cukup tinggi untuk dapat menguap.

Untuk proses penguapan pelarut, sebelumnya dilakukan optimasi suhu masuk dan suhu keluar terlebih dahulu agar produk mikrosfer yang dihasilkan dapat kering dan tidak lembab tanpa merusak stabilitas obat di dalamnya. Pada pembuatan mikrosfer ini digunakan suhu pengeringan yaitu suhu masuknya 150°C dan suhu keluar 70°C, dimana pada suhu tersebut sudah dapat diperoleh mikrosfer padat yang kering dan tidak lembab. Pada metode semprot kering ini, proses terbentuknya mikrosfer dimulai pada saat produk memasuki *cyclone* yaitu ruang pemisah antara zat padat dengan gas yang kemudian jatuh kedalam wadah pengumpul dalam bentuk mikrosfer padat.

Kloramfenikol dipilih sebagai model obat karena memiliki stabilitas yang baik pada suhu tinggi. Selain itu kloramfenikol juga dapat terdispersi

dalam larutan polimer, karena kelarutannya yang sukar larut dalam air. Kloramfenikol memiliki indeks terapi yang luas, sehingga aman jika dibuat dalam bentuk mikrosfer.

3. Evaluasi terhadap mikrosfer

1) Pemeriksaan secara organoleptis

Mikrosfer yang terbentuk berupa serbuk halus berwarna putih krem, warna ini diperoleh karena larutan PPSS berwarna kecoklatan. Sebagian mikrosfer membentuk gumpalan karena bersifat agak higroskopis. Mikrosfer PPSS yang mengandung kloramfenikol masih memberikan rasa pahit tetapi rasa pahitnya berkurang dibandingkan kloramfenikol. Dari hasil pemeriksaan, pada formula C terlihat lebih banyak gumpalan. Lebih banyaknya gumpalan yang terbentuk pada mikrosfer formula C, karena mikrosfer ini memiliki kadar air yang lebih besar daripada formula A dan formula B. Selain itu formula C juga tidak terlalu memberikan rasa pahit karena jumlah polimernya terhadap obat lebih besar, sehingga lebih dapat menutupi rasa pahitnya.

2) Pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrosfer

Dari hasil pengujian dengan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM) terlihat bahwa mikrosfer berbentuk bulat sampai tidak beraturan. Mikrosfer formula A terlihat lebih beraturan dibandingkan formula C sedangkan pada formula C terlihat partikelnya menempel satu sama lain. Mikrosfer formula B hasilnya sulit diamati, karena ada kesalahan teknis pemeriksaan SEM.

3) Faktor perolehan kembali proses

Faktor perolehan kembali proses dengan metode semprot kering ini memberikan hasil yang kurang baik. Hal ini kemungkinan disebabkan karena temperatur pengeringan pada saat pembuatan mikrosfer belum optimum, karena belum dapat mengeringkan mikrosfer dengan baik. Hal ini yang menyebabkan masih banyaknya produk mikrosfer yang menempel pada dinding alat *spray drier* terutama dalam ruang pengering sebelum masuk ke ruang pemisahan. Didalam ruang pengering ini partikelnya lembab dan masih dalam bentuk serbuk kasar dan belum menjadi produk mikrosfer.

4) Distribusi ukuran partikel

Dari data hasil penetapan distribusi ukuran partikel dapat dilihat bahwa mikrosfer terdistribusi pada ukuran diameter partikel $< 40 \mu\text{m}$. Secara makroskopis, mikrosfer memiliki ukuran partikel yang sangat kecil dan halus. Masing-masing formula umumnya memiliki dua ukuran partikel yang dominan yaitu ukuran partikel $\pm 0,7 \mu\text{m}$ dan $15 \mu\text{m}$. Adanya dua puncak yang tajam dapat dilihat pada kurva distribusi ukuran partikel pada Gambar 6-8. Variasi ukuran partikel yang terjadi pada PPSS kemungkinan disebabkan karena perbedaan kecepatan dan lama pengadukan selama proses pembuatan larutan polimer dan pendispersian zat aktif.

5) Uji kadar air

Berdasarkan hasil pengujian kadar air menggunakan alat *moisture balance*. Dapat diketahui bahwa mikrosfer masih memiliki kadar air $\pm 9\%$, sehingga partikel mikrosfer bersifat agak higroskopis. Hal ini kemungkinan disebabkan karena suhu pengeringan saat pembuatan mikrosfer belum optimum.

6) Penentuan kandungan kloramfenikol dalam mikrosfer

Uji penentuan kandungan kloramfenikol dalam mikrosfer menggunakan alat spektrofotometer UV-vis pada panjang gelombang maksimum 278,5 nm. Hasilnya dapat diketahui bahwa mikrosfer kloramfenikol yang terbuat dari PPSS memiliki kadar yang kecil. Hal ini kemungkinan disebabkan karena masih adanya kloramfenikol yang terjerap di dalam matriks polimer dan belum larut sempurna. Berdasarkan hasil pengujian ini menunjukkan bahwa mikrosfer formula A memiliki kadar kloramfenikol paling besar, karena perbandingan jumlah polimernya lebih sedikit dari formula B dan C.

7) Penentuan persentase kloramfenikol yang terjerap

Penentuan persentase kloramfenikol yang terjerap diperoleh dengan membandingkan hasil penentuan kadar kloramfenikol dalam mikrosfer dengan kadar teoritis kloramfenikol sesuai dengan yang terdapat dalam formula. Pada mikrosfer formula C terlihat memiliki persentase penjerapan

yang lebih tinggi dibandingkan formula A, karena jumlah polimer pada formula C lebih banyak sehingga dapat menahan zat aktifnya lebih baik dibanding formula A dan B.

8) Uji disolusi *in vitro*

Mikrosfer yang diperoleh dari setiap formula selanjutnya dilakukan uji laju disolusinya untuk mengetahui profil pelepasan kloramfenikol dari mikrosfer. Profil disolusi ini dilakukan untuk mengetahui pelepasan kloramfenikol dari mikrosfer yang terbuat dari PPSS.

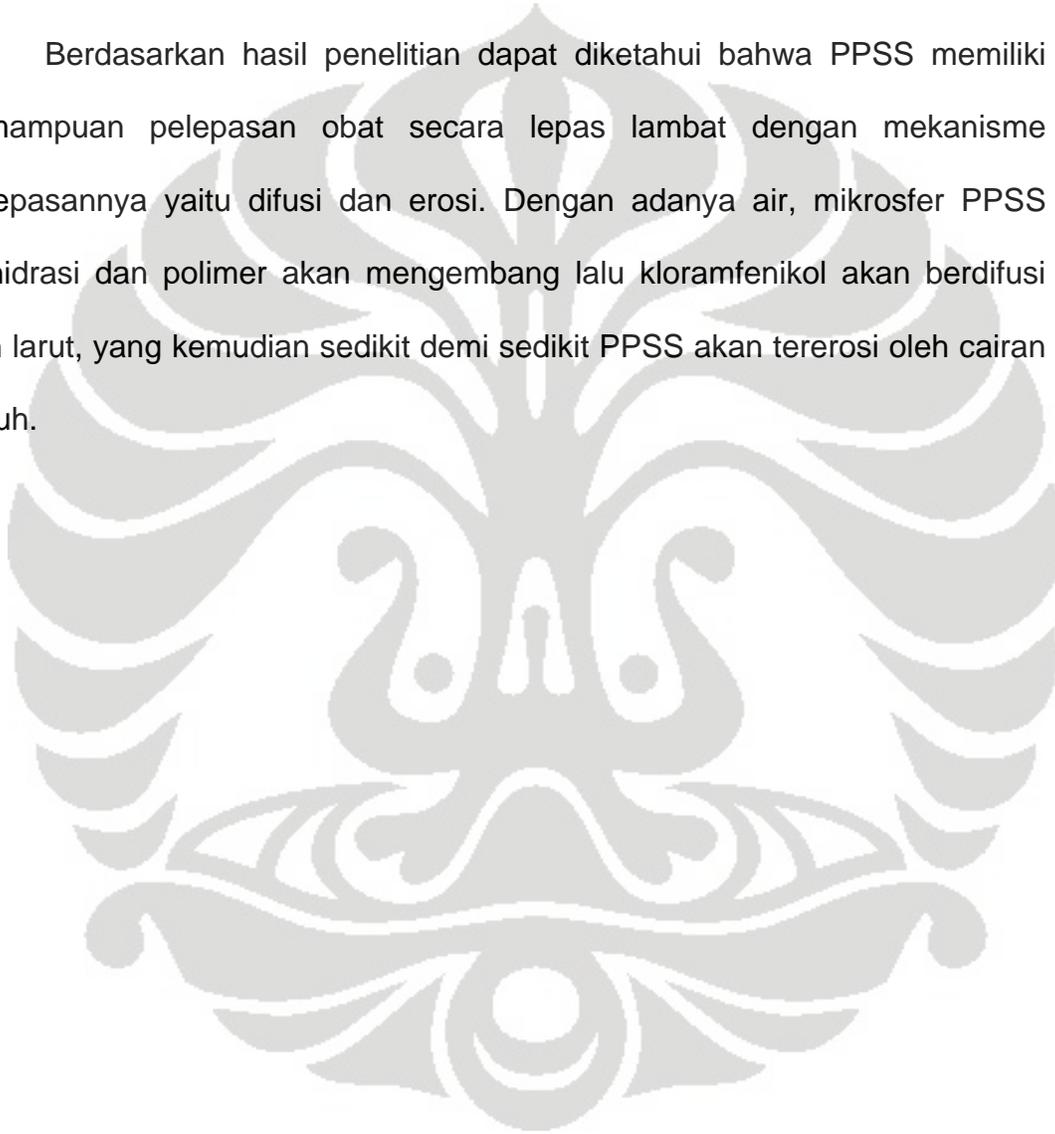
Uji disolusi dilakukan menggunakan alat disolusi tipe I (keranjang) yang dimodifikasi, yaitu sampel mikrosfer dimasukkan kedalam kantong yang terbuat dari kertas saring untuk mempermudah dalam pengambilan sampel larutan. Uji disolusi ini dilakukan dalam medium larutan HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 6,8. Pemilihan medium tersebut karena disesuaikan dengan kondisi pH cairan lambung dan usus halus.

Dari hasil kurva uji disolusi terlihat bahwa pada formula A menunjukkan pelepasan awal yang lebih kecil tetapi pelepasan akhir yang lebih besar dibandingkan formula B dan C, begitu pula sebaliknya pelepasan obat pada formula C menunjukkan pelepasan awal yang lebih besar tetapi pelepasan pada jam berikutnya lebih kecil. Pada jam terakhir formula C menunjukkan penghambatan pelepasan obat terbesar dibanding formula A dan B.

Pelepasan obat dari mikrosfer dipengaruhi oleh kemampuan medium berpenetrasi melalui permukaan mikrosfer dan kemampuan obat berdifusi

dari matriks polimer. Makin besar jumlah polimer yang digunakan maka makin besar pula penghambatan pelepasannya. Medium juga mempengaruhi pelepasan obat, terlihat bahwa pelepasan kloramfenikol dari mikrosfer lebih besar pada kondisi cairan usus yaitu dapar fosfat pH 6,8.

Berdasarkan hasil penelitian dapat diketahui bahwa PPSS memiliki kemampuan pelepasan obat secara lepas lambat dengan mekanisme pelepasannya yaitu difusi dan erosi. Dengan adanya air, mikrosfer PPSS terhidrasi dan polimer akan mengembang lalu kloramfenikol akan berdifusi dan larut, yang kemudian sedikit demi sedikit PPSS akan tererosi oleh cairan tubuh.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa prigelatinisasi pati singkong suksinat dapat digunakan sebagai matriks mikrosfer dan memiliki karakteristik antara lain: secara organoleptis mikrosfer berbentuk serbuk halus, berwarna putih krem, tidak berbau dan rasanya agak pahit; dari hasil SEM mikrosfer berbentuk bulat sampai tidak beraturan; faktor perolehan kembalinya kurang baik karena $< 40\%$; memiliki kadar air sebesar $\pm 9\%$; memiliki ukuran partikel yang dominan yaitu $\pm 0,7 \mu\text{m}$ dan $15 \mu\text{m}$.

Berdasarkan perbandingan ketiga formula yang dibuat dapat dilihat bahwa persentase penyerapan kloramfenikol dalam mikrosfer terbesar terdapat pada formula C. Mikrosfer yang terbuat dari PPSS memiliki kemampuan pelepasan obat secara lepas lambat dengan penghambatan pelepasan obat terbesar juga pada formula C, yaitu formula perbandingan obat-polimer = 1:10.

B. SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai optimasi perbandingan obat-polimer serta dengan menggunakan polimer lain sebagai baku pembandingnya.

DAFTAR ACUAN

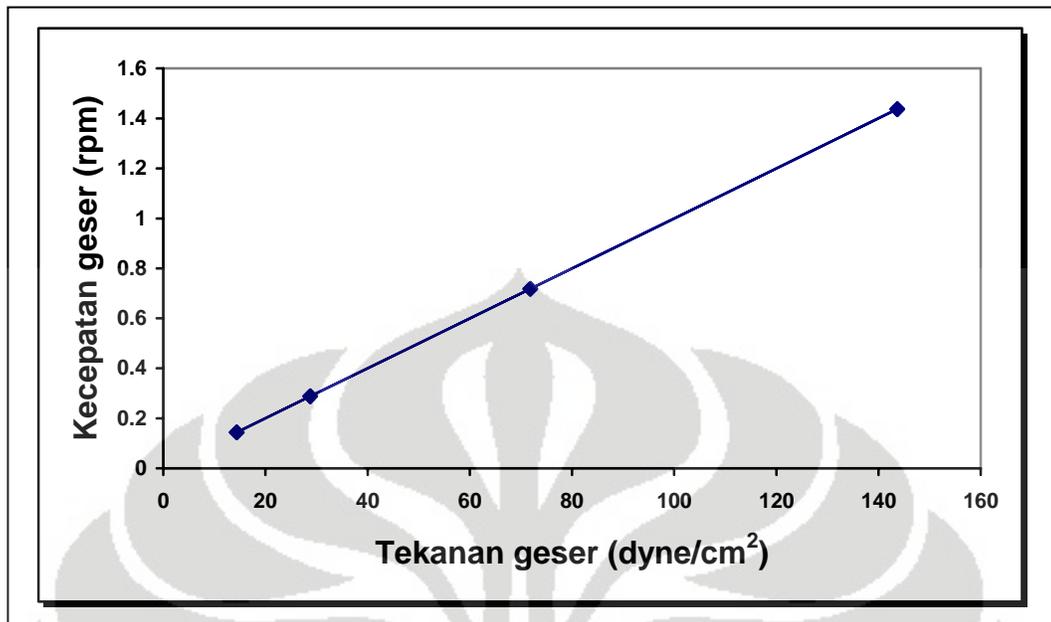
1. Swarbrick, Boylan. 1994. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol 10. United States of America : 1-23
2. Jarowenko W. 1989. *Acetylated Starch and Miscellaneous Organic Esters*. Dalam : Wuzburg O.B Modified Starches : Properties and Uses. CRC Press Inc Florida : 51-73.
3. Susanti L 2007. *Pemanfaatan Pregel Pati Singkong Suksinat sebagai Bahan Penyalut Lapis Tipis Tablet*. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI. Depok.
4. Anonim. 1982. *Martindale The Extra Pharmacopeia*, 28nd edition. Edited by James E. F. Reynolds. London. The Pharmaceutical Press : 1136.
5. Ganiswara, Sulistia G. 2003. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 4. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UI. Jakarta : 211-213.
6. Vasir J.K, Tambwekar K, Garg S. 2003. *Bioadhesive Microsphere as a Controlled Drug Delivery System*. International Journal of Pharmaceutics 255 : 13-32.
7. Desai K.G. 2005. *Preparation and Characteristics of High-Amylose Corn Starch/Pectin Blend Microparticles: A Technical Note* 6(2) article 30. 19 Januari 2008, pk 13.00
8. Lachman L, Herbert L, Joseph L. K. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, edisi 2. Terj. dari The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, oleh Siti Suyatmi. UI Press, Jakarta : 860-892.
9. Ansel H.S. 1999. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System*. 7th edition. :229-235.

10. Benita S. 1998. *Microencapsulation Methods and Industrial Applications*. Marcell Dekker Inc. New York : 35-207.
11. Deasy, PB. *Microencapsulation and Related Drug Process*. Marcel Dekker, Inc. New York. 1984
12. www.sigma-aldrich.com/satc 12 Maret 2008 pk. 20.00 WIB
13. Anonim. 2003. *Instruction Manual Book, Buchi Mini Spray Drier B-290*. Switzerland
14. Krowczynki L. 1987. *Extended-Release Dossage Forms*. Florida. CPC Press, Inc. 1-49, 97-150, 189-208
15. Shargel L, Andrew B, C Yu. 1998. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, edisi 2. Terj. dari Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, oleh Fasich, Siti Sjamsiah. Universitas Airlangga Press, Semarang : 1-545.
16. Swinkles J.J.M. 1985. *Source of Starch, Its Chemistry and Physics*. Dalam : *Starch Conversion Technology*. Edited by G.M.A Van Beynum and J.A Roles. Marcel Dekker Inc. New York : 15-46.
17. Wurzburg O.B. 1989. *Introduction of Chemical Structur of Starch*. Dalam : *Wurzburg O.B Modified Starces : Properties and Uses*. CRC Press Inc Florida : 4-10.
18. Belitz H.D, Grosch W. *Food Chemistry*. 2nd Edition. Springer. Germany : 306-307.
19. Whistler R.L, Bemiller J.N, Daschall E.F. *Starch Chemistry and Technology*. 2nd Edition. Academic Press, Inc : 670-671

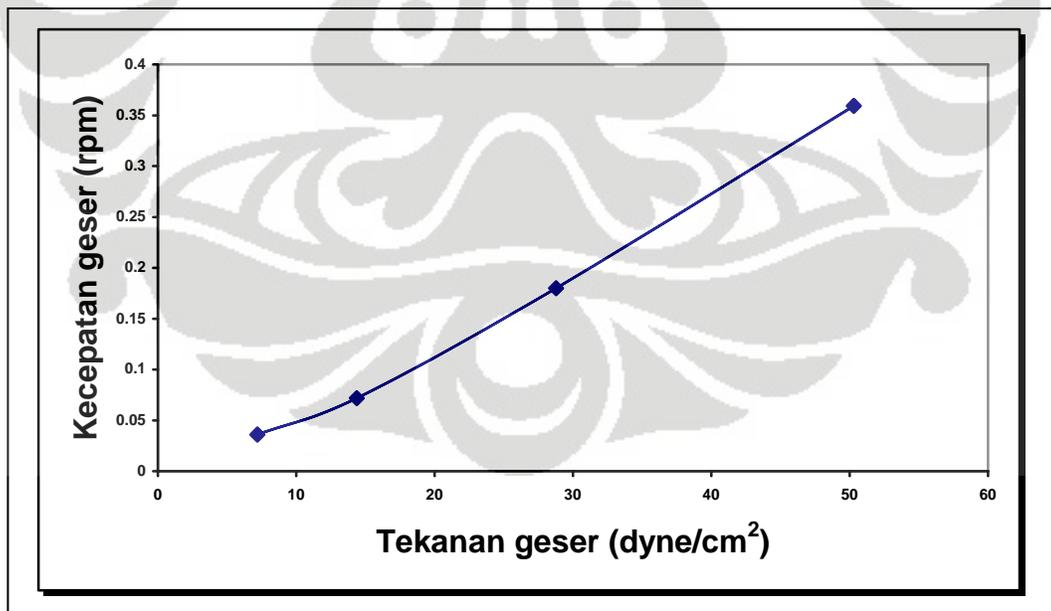
20. Wurzburg O.B. 1989. *Introduction of Modified Starch*. Dalam :Wurzburg O.B Modified Starces : Properties and Uses. CRC Press Inc Florida : 10-13.
21. Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Departemen Kesehatan RI. Jakarta : 189-190, 1143.
22. Agustin M.D. 2004. *Mikroenkapsulasi Furosemid Menggunakan Polimer Maltodekstrin DE 1-5 Dari Pati Singkong Dengan Metode Semprot Kering*. Skripsi Sarjana FMIPA UI. Depok.
23. Moffat A.C. 1986. *Clarke's Isolation and Identification Of Drugs*. 2nd edition. London. The Pharmaceutical Press : 443.
24. Dinesh K, Haswani, Netty H. 2006. *Formulation, Characterization and Pharmacocinetic Evaluation of Gentamicin Sulphate Loaded Albumin Microspheres*. Journal of Microencapsulation vol 23(8) : 875-886. 20 Januari 2007 pk. 18.04



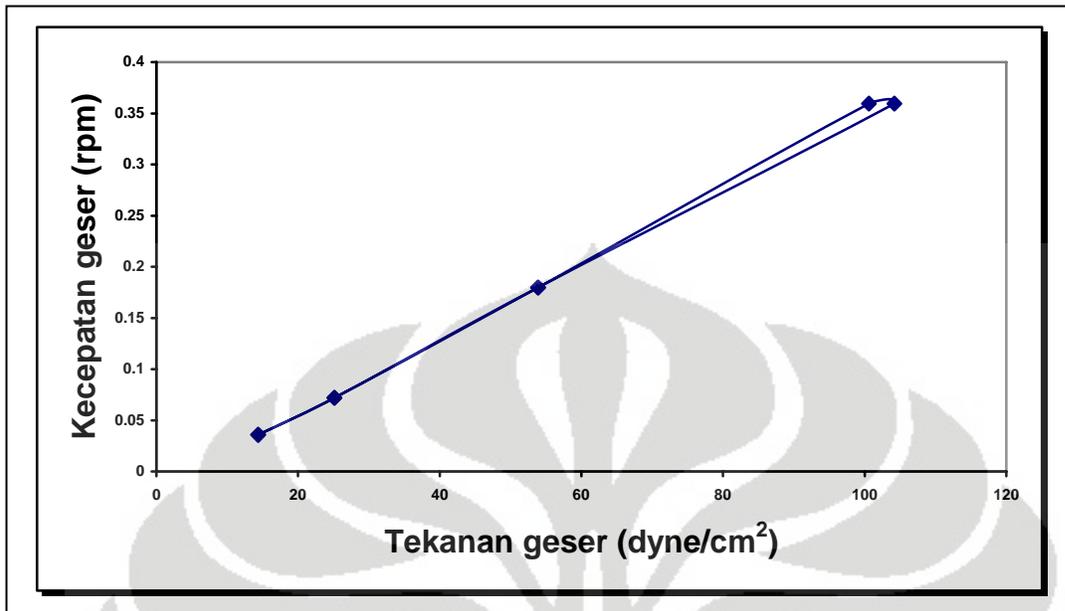




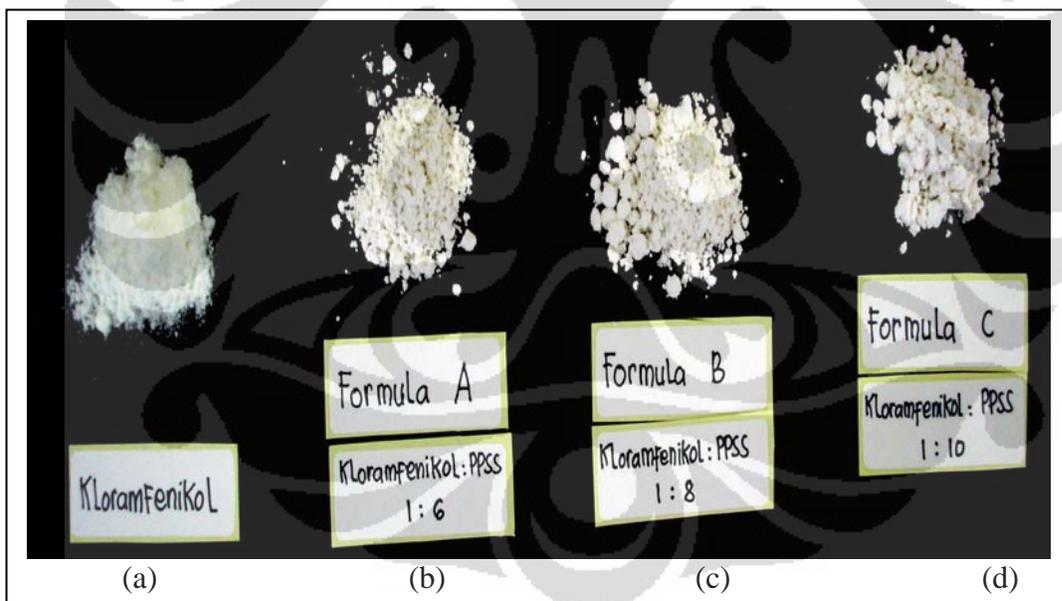
Gambar 5. Kurva sifat aliran larutan PPSS 6%



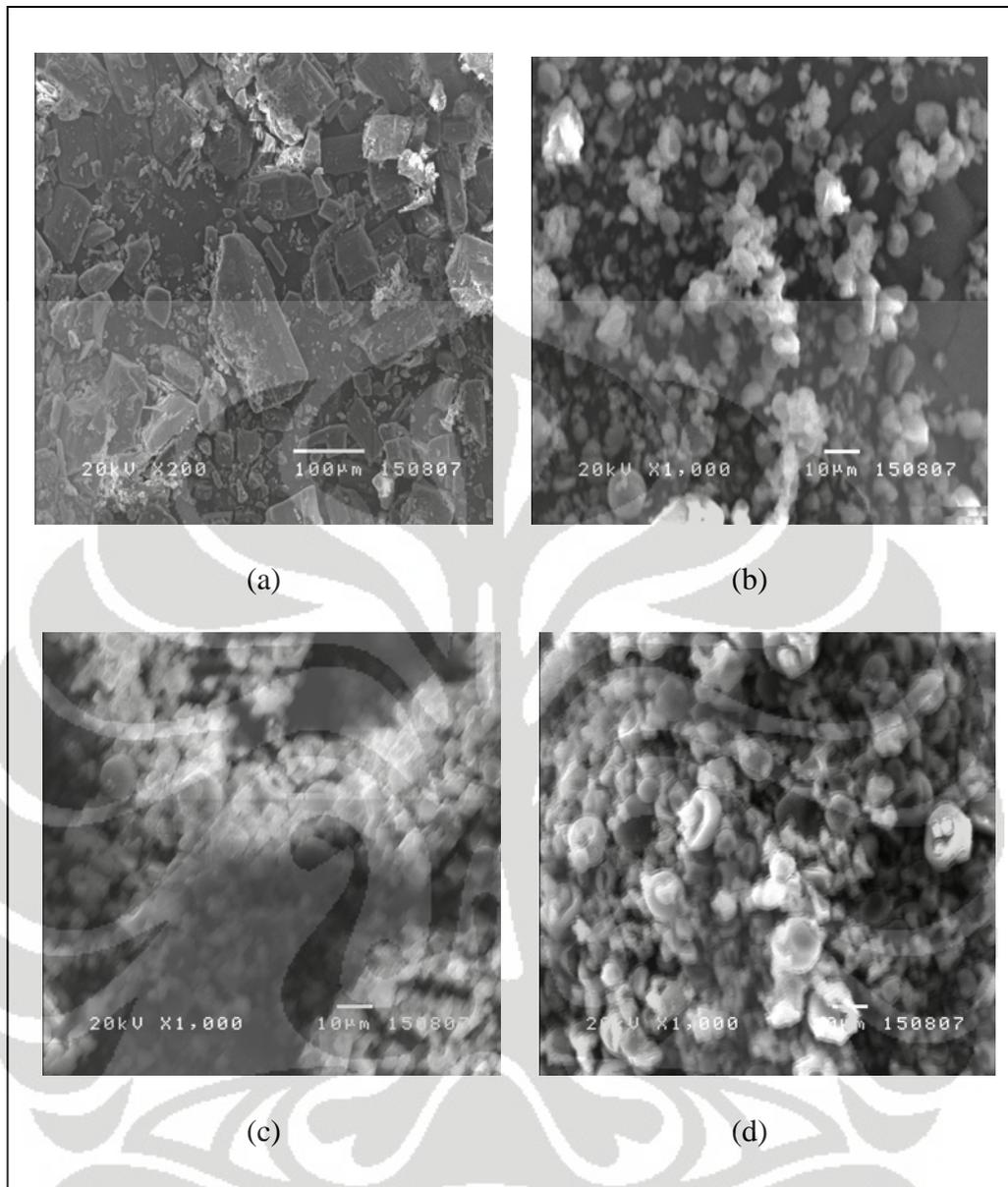
Gambar 6. Kurva sifat aliran larutan PPSS 8%



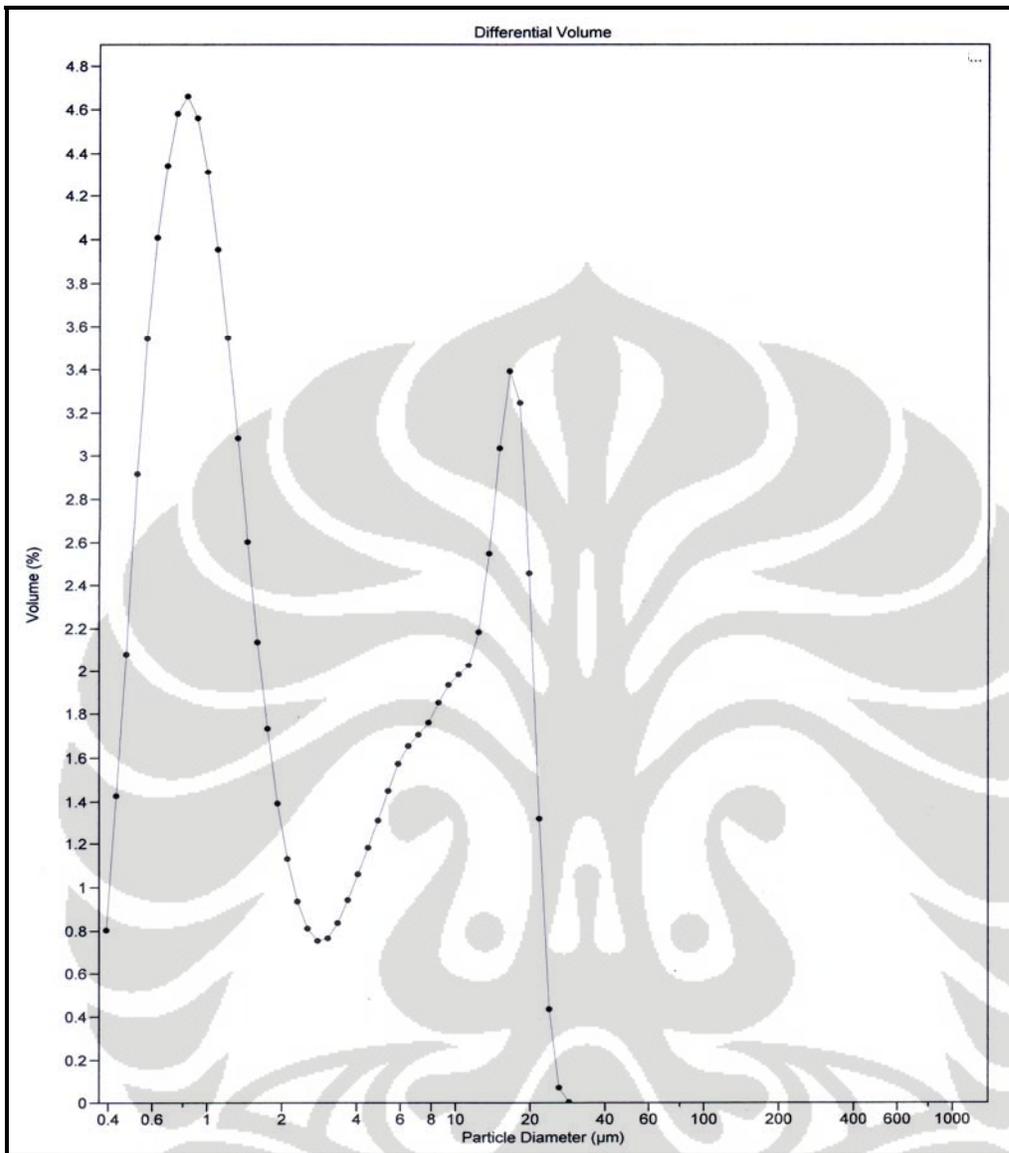
Gambar 7. Kurva sifat aliran larutan PPSS 10%



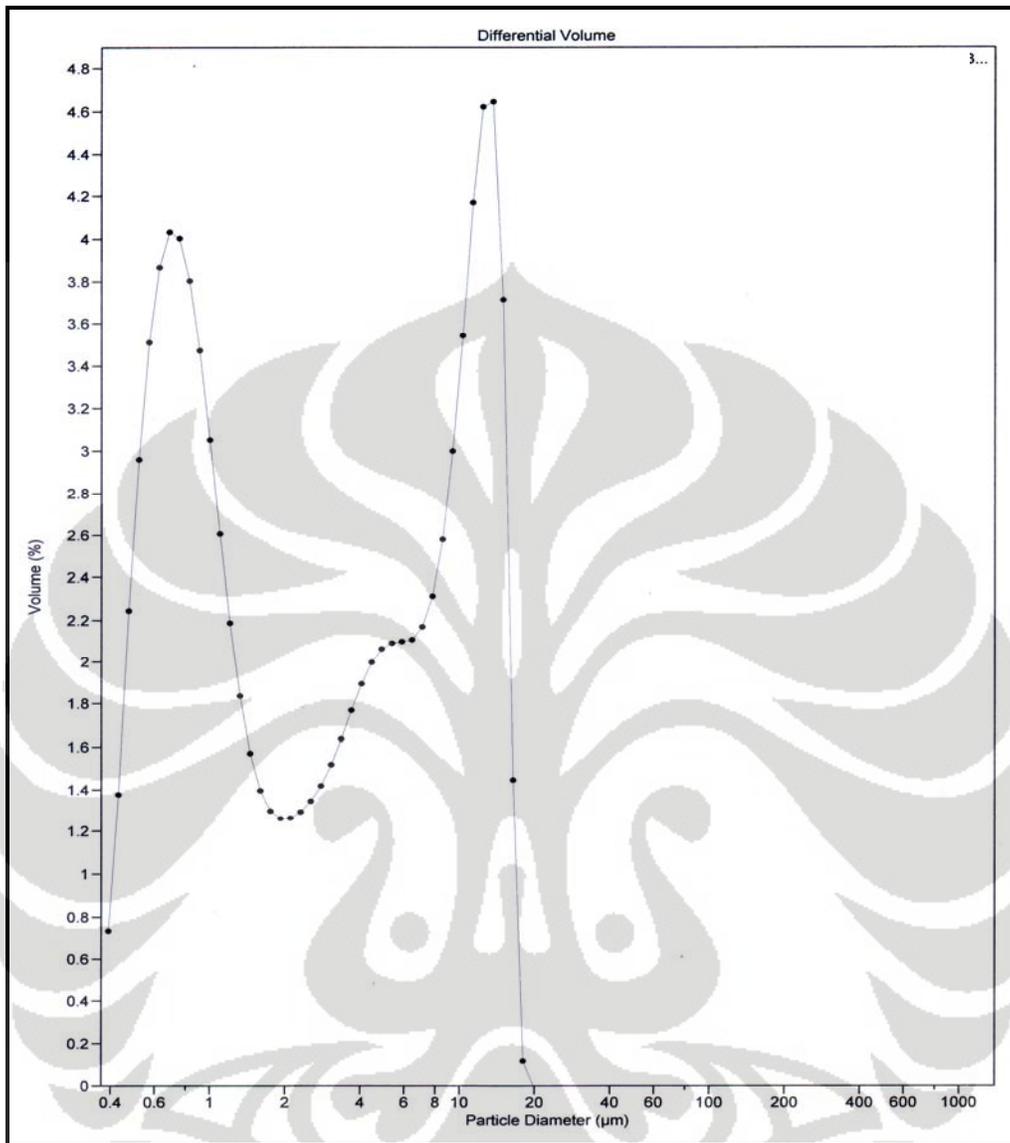
Gambar 8. Serbuk kloramfenikol (a) dan mikrosfer yang diperoleh dari formula A (b), formula B (c) dan formula C (d).



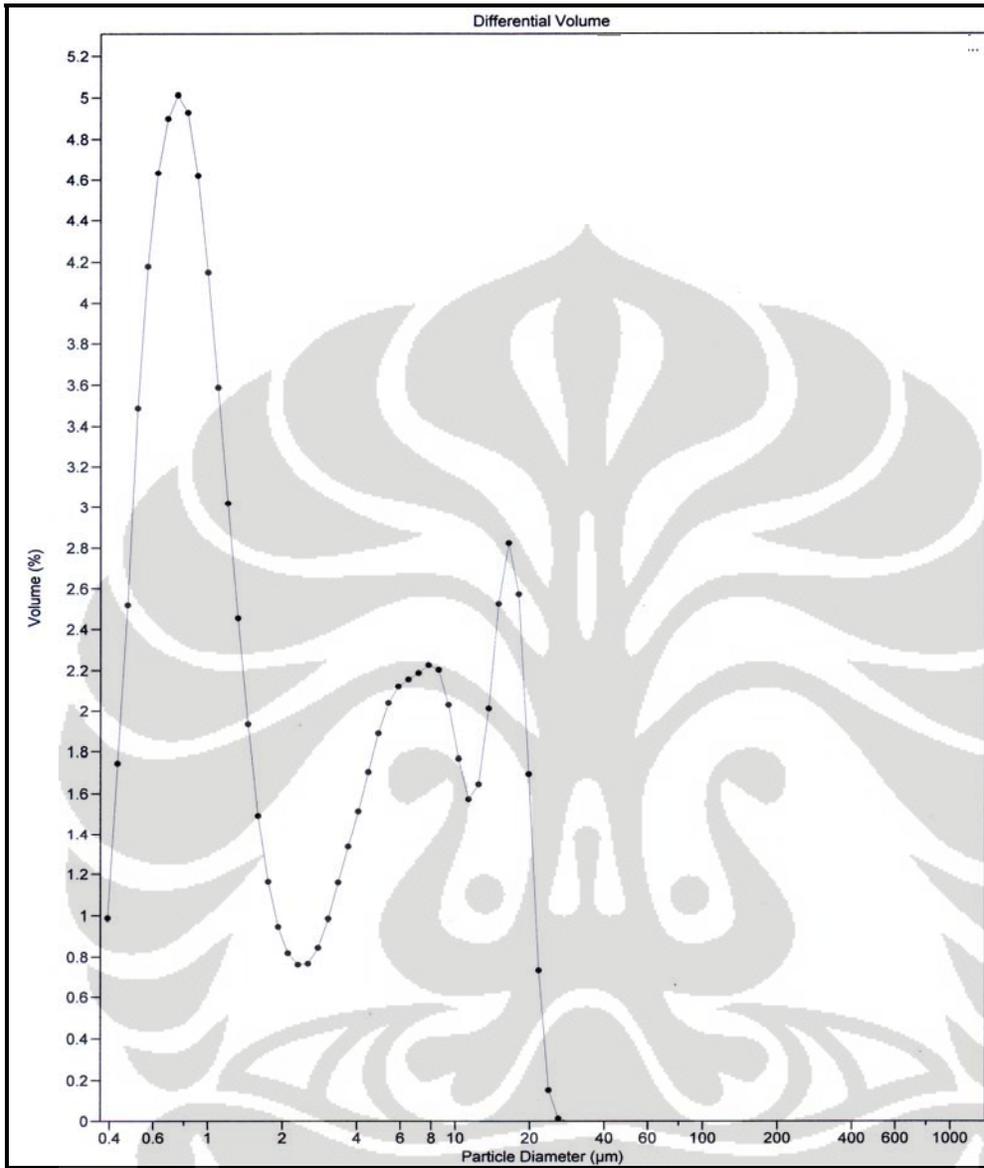
Gambar 9. Mikrograf dari kloramfenikol (a) dan mikrosfer formula A (b), formula B (c) dan formula C (d), yang diambil secara *Scanning Eletron Microscopy*. Perbesaran 200x (a) dan 1000x (b,c,dan d).



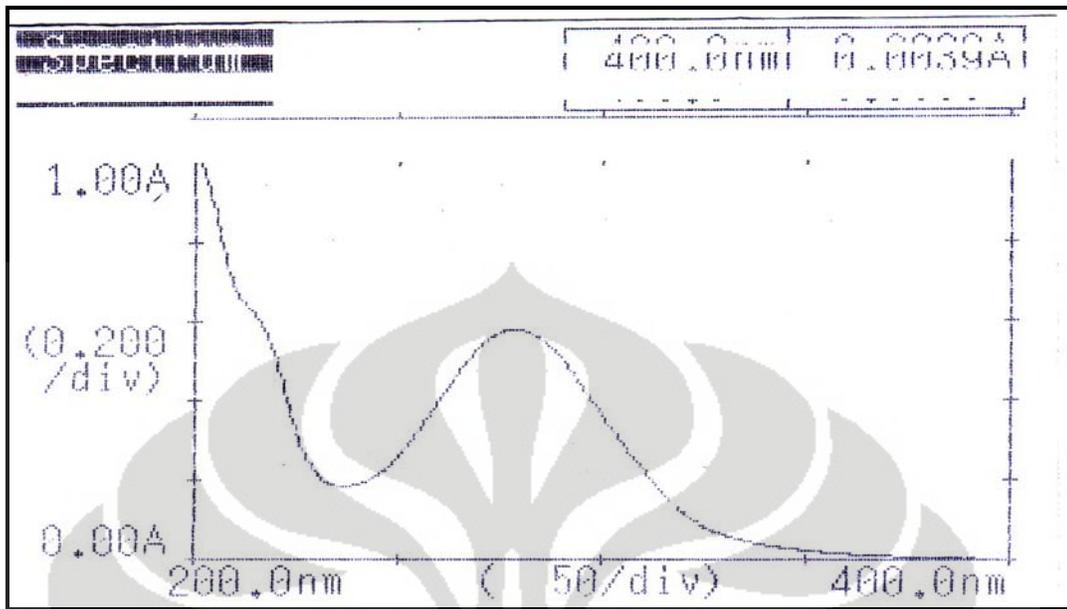
Gambar 10. Kurva distribusi ukuran mikrosfer formula A



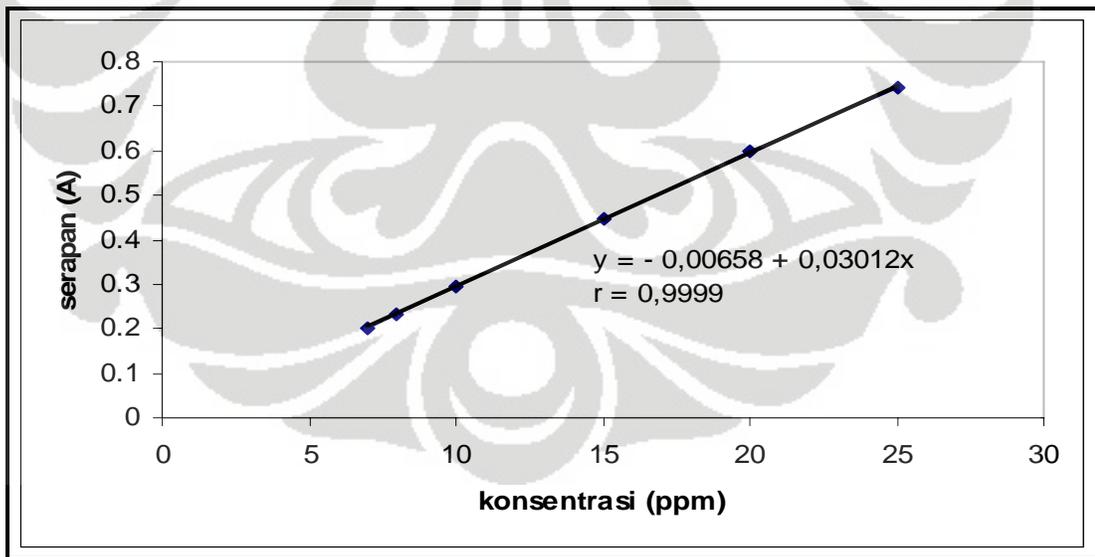
Gambar 11. Kurva distribusi ukuran mikrosfer formula B



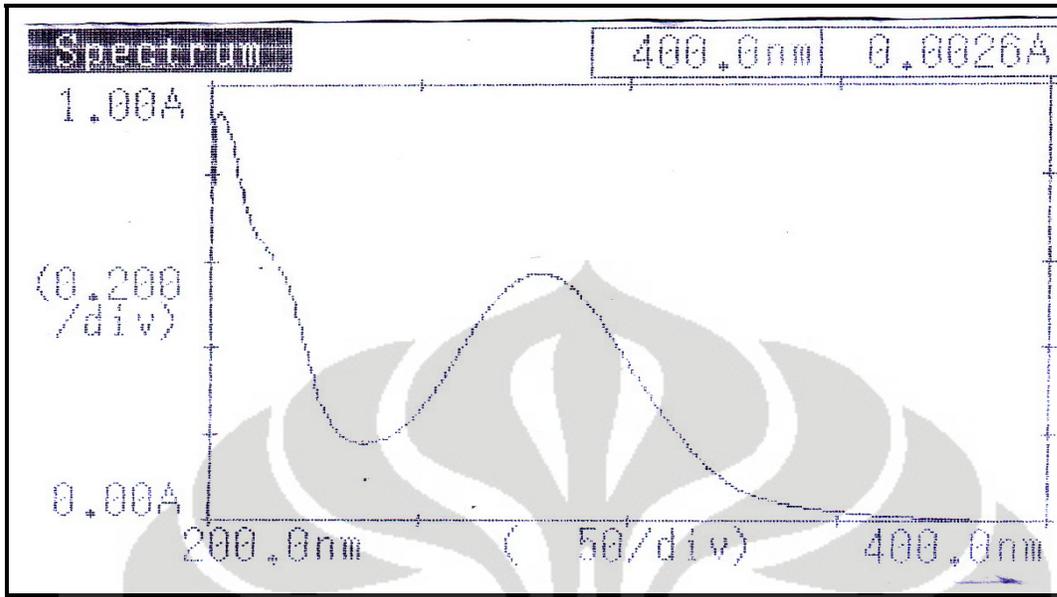
Gambar 12. Kurva distribusi ukuran mikrosfer formula C



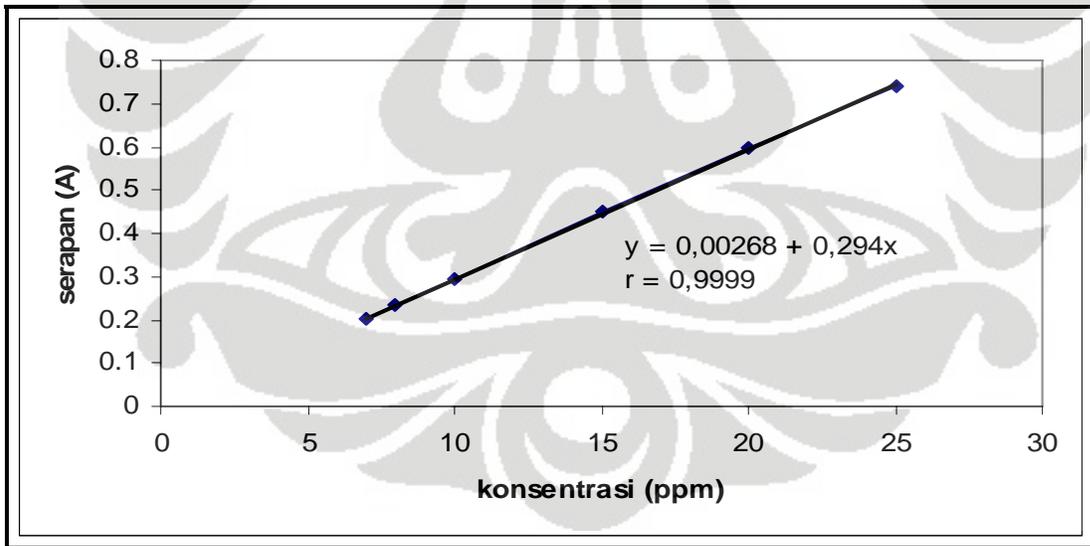
Gambar 13. Spektrum serapan kloramfenikol dalam medium air pada panjang gelombang 278,5 nm



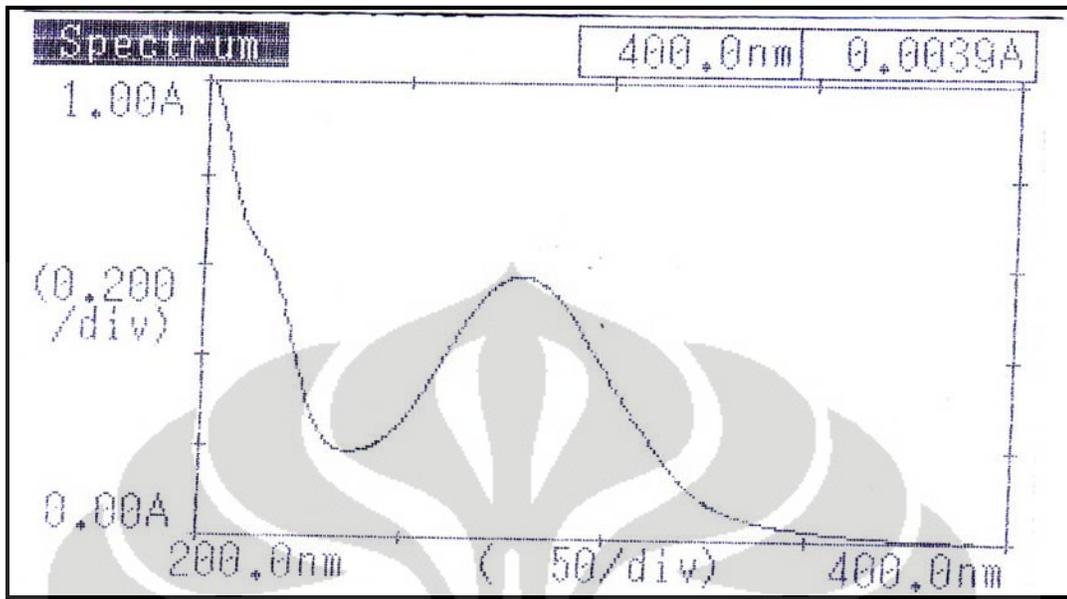
Gambar 14. Kurva kalibrasi kloramfenikol dalam medium air pada panjang gelombang 278,5 nm dengan persamaan garis $y = 0,00658 + 0,03012 x$, $r = 0,9999$



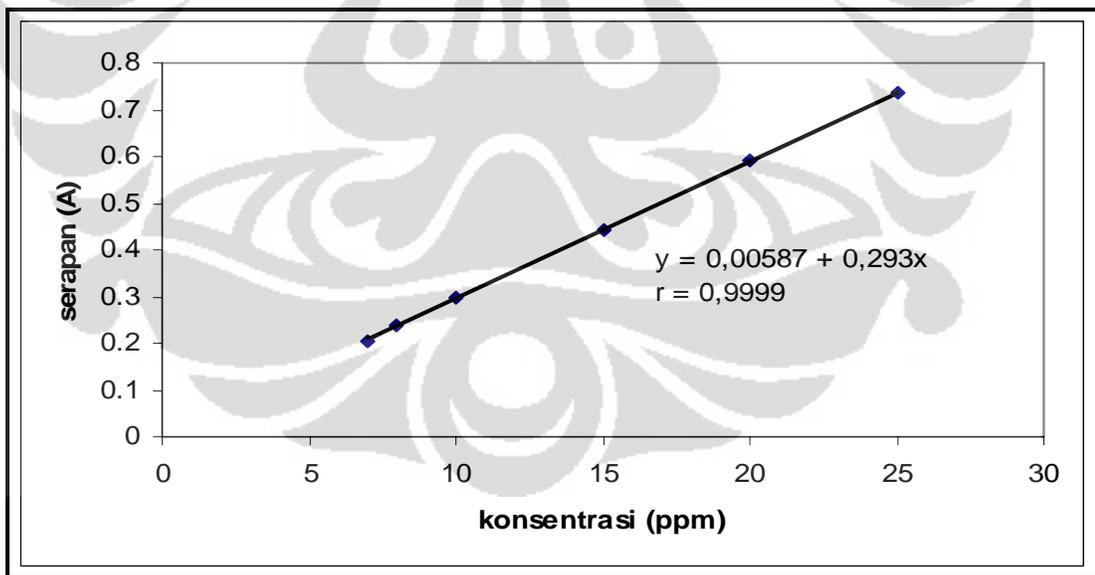
Gambar 15. Spektrum serapan kloramfenikol dalam medium larutan HCl pH 1,2 pada panjang gelombang 278,5 nm



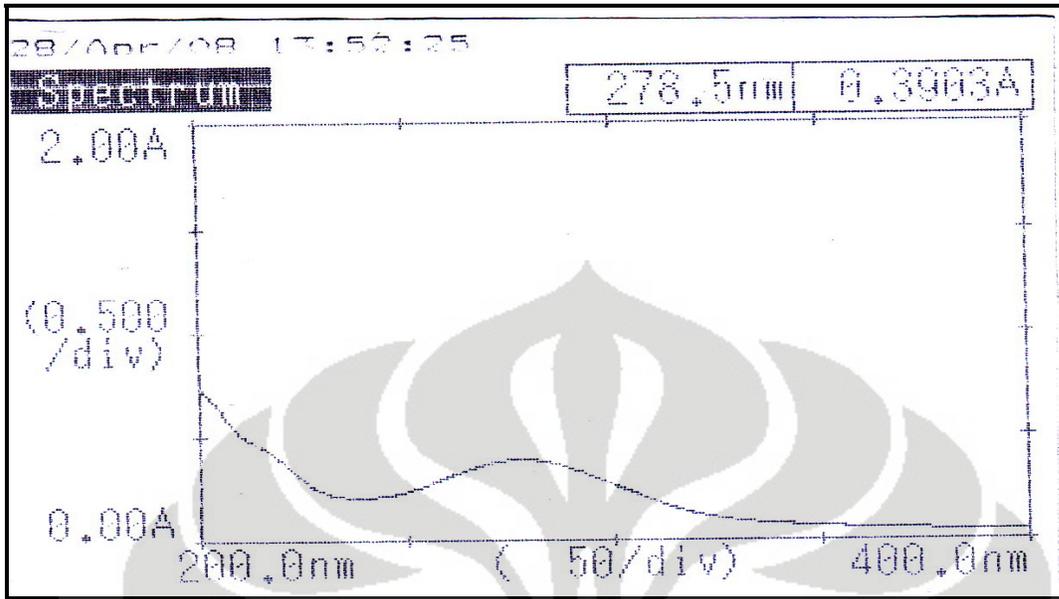
Gambar 16. Kurva kalibrasi kloramfenikol dalam medium larutan HCl pH 1,2 pada panjang gelombang 278,5 nm dengan persamaan garis $y = 0,00268 + 0,0294 x$, $r = 0,9999$



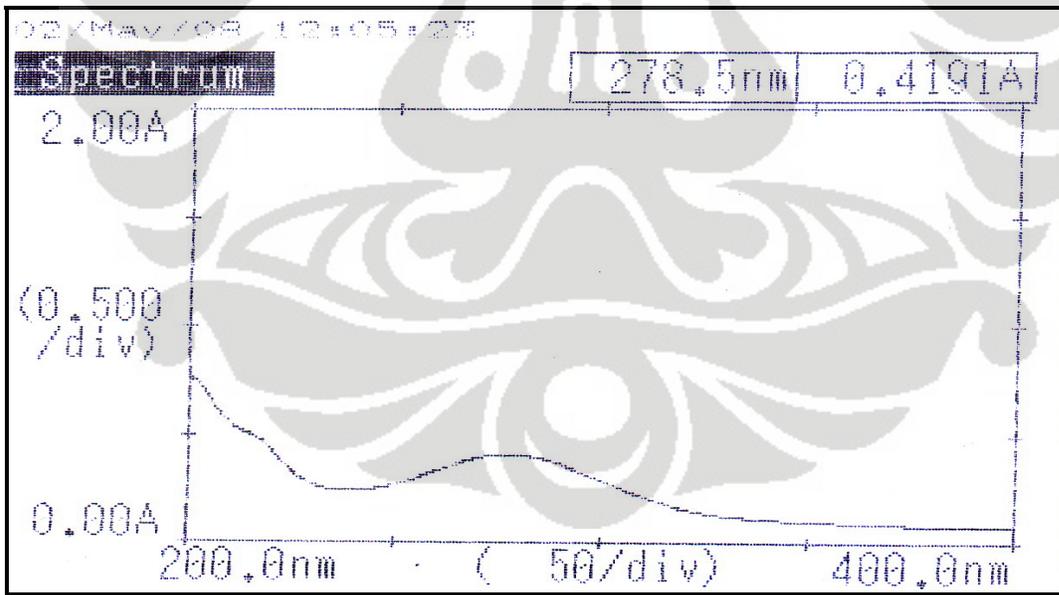
Gambar 17. Spektrum serapan kloramfenikol dalam medium dapar fosfat pH 6,8 pada panjang gelombang 278,5 nm



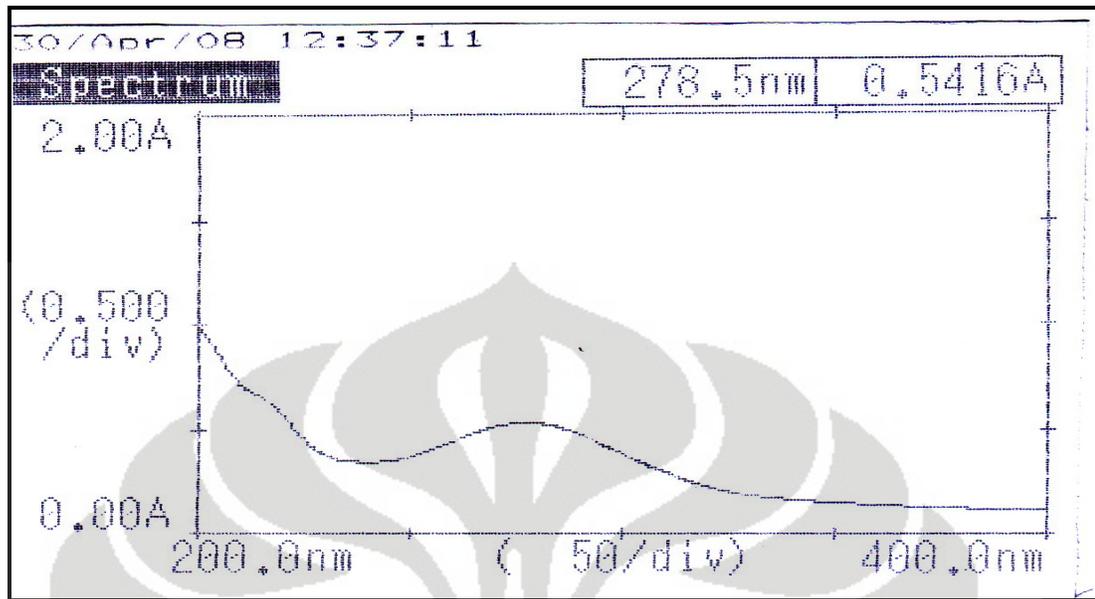
Gambar 18. Kurva kalibrasi kloramfenikol dalam medium dapar fosfat pH 6,8 pada panjang gelombang 278,5 nm dengan persamaan garis $y = 0,00587 + 0,293x$, $r = 0,9999$



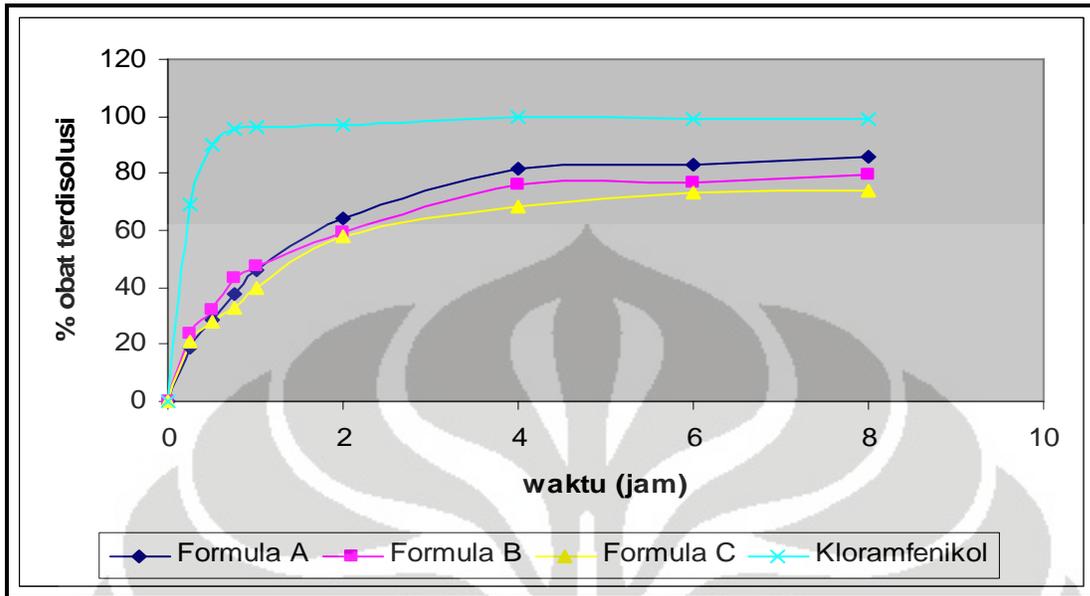
Gambar 19. Spektrum serapan kloramfenikol dalam mikrosfer formula A dalam medium air pada panjang gelombang 278,5 nm



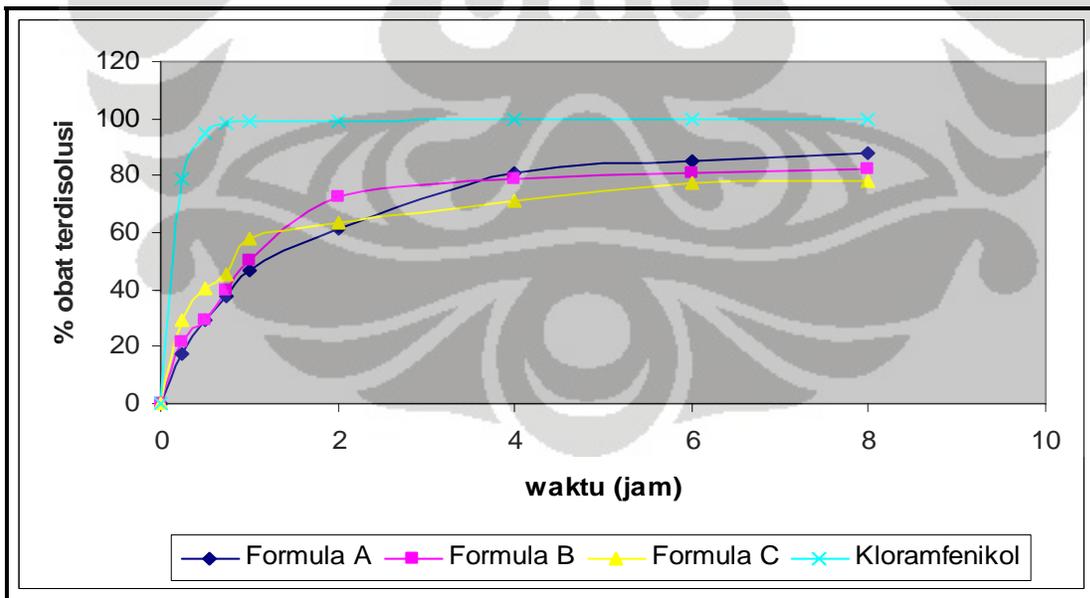
Gambar 20. Spektrum serapan kloramfenikol dalam mikrosfer formula B dalam medium air pada panjang gelombang 278,5 nm



Gambar 21. Spektrum serapan kloramfenikol dalam mikrosfer formula C dalam medium air pada panjang gelombang 278,5 nm



Gambar 22. Kurva profil disolusi kloramfenikol dalam mikrosfer dalam medium larutan HCl pH 1,2



Gambar 23. Kurva profil disolusi kloramfenikol dalam mikrosfer dalam medium dapar fosfat pH 6,8





Tabel 3. Hasil pemeriksaan viskositas suspensi PPSS

Sampel	Kecepatan (rpm)	dr	fk	Viskositas (cps)	Tekanan Geser (F/A)	Kecepatan Geser (dv/dr)
PPSS 6%	2	2	50	100	14,374	0,144
	4	4	25	100	28,748	0,287
	10	10	10	100	71,840	0,718
	20	20	5	100	143,680	1,437
	20	20	5	100	143,680	1,437
	10	10	10	100	71,840	0,718
	4	4	25	100	28,748	0,287
	2	2	50	100	14,374	0,144
PPSS 8%	2	1	200	200	7,187	0,036
	4	2	100	200	14,374	0,072
	10	4	40	160	28,784	0,180
	20	6	20	140	50,309	0,360
	20	6	20	140	50,309	0,360
	10	4	40	160	28,784	0,180
	4	2	100	200	14,387	0,072
	2	1	200	200	7,187	0,036
PPSS 10%	2	2	200	400	14,374	0,036
	4	3,5	100	350	25,155	0,072
	10	7,5	40	300	53,903	0,180
	20	14	20	280	100,618	0,360
	20	14,5	20	300	104,212	0,360
	10	7,5	40	350	53,903	0,180
	4	3,5	100	350	25,155	0,072
	2	2	200	400	14,374	0,036

Keterangan :

rpm : rotasi per menit

dr : dial reading (hasil pembacaan)

fk : faktor koreksi spindel

cps : centi poise

Viskositas (cps) = dr x fk

Tekanan geser (dyne/cm²) = dr x 7,187

Kecepatan geser (rpm) = $F/A \times 1/\text{viskositas}$

Tabel 4. Data serapan kloramfenikol dalam medium air, larutan HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 6,8 pada λ_{maks} 278,5 nm

C (ppm)	A (Serapan)		
	air	larutan HCl pH 1,2	dapar fosfat pH 6,8
7	0,205	0,204	0,206
8	0,235	0,236	0,240
10	0,294	0,293	0,296
15	0,443	0,443	0,443
20	0,590	0,582	0,591
25	0,738	0,734	0,736

Tabel 5. Hasil uji perolehan kembali proses

Formula	Jumlah bahan untuk volume pelarut 100 ml (g)		Jumlah bahan untuk volume pelarut 500 ml (g)		Wp (%)
	kloramfenikol	PPSS	Wt	Wm	
A	1	6	35	10,225	29,21
B	1	8	45	9,778	21,73
C	1	10	55	17,046	30,99

Ket : Wm = bobot mikrosfer yang diperoleh (gram); Wt = bobot bahan pembentuk mikrosfer (gram); Wp = persentase perolehan kembali proses (%)

Tabel 6. Hasil uji distribusi ukuran partikel

Formula	Mean (μm)	Median (μm)
A (kloramfenikol : PPSS = 1:6)	5,265	1,498
B (kloramfenikol : PPSS = 1:8)	5,023	2,825
C	4,667	1,374

(kloramfenikol : PPSS = 1:10)

Keterangan : Mean = rata-rata diameter partikel (μm)
Median = nilai tengah diameter partikel (μm)

Tabel 7. Hasil uji kadar air mikrosfer

Formula	Kadar air (%)
A (kloramfenikol : PPSS = 1:6)	9,06
B (kloramfenikol : PPSS = 1:8)	9,18
C (kloramfenikol : PPSS = 1:10)	9,80

Tabel 8. Hasil uji penentuan kandungan kloramfenikol dalam mikrosfer pada medium air

Formula	Serapan	% kloramfenikol dalam mikrosfer	% kadar rata-rata \pm SD
A	0,3903	8,97	9,03 \pm 0,07
	0,3960	9,07	
	0,4008	9,12	
B	0,4260	7,50	7,59 \pm 0,07
	0,4191	7,58	
	0,4352	7,68	
C	0,5143	7,51	7,67 \pm 0,13
	0,5245	7,65	
	0,5416	7,84	

Tabel 9. Hasil uji penentuan persentase kloramfenikol yang terjerap dalam mikrosfer pada medium air

Formula	Fm (%)	Ft (%)	Fp (%)	Rata-rata (%) \pm SD
A	8,97	14,29	62,77	63,35 \pm 0,44
	9,07	14,29	63,47	
	9,12	14,29	63,82	
B	7,50	11,11	67,51	68,29 \pm 0,66
	7,58	11,11	68,23	

	7,68	11,11	69,13	
C	7,51	9,09	82,62	84,34 ± 1,48
	7,65	9,09	84,16	
	7,84	9,09	86,25	

Keterangan : Fm = persentase obat dalam mikrosfer (%); Ft = persentase teoritis obat (%); Fp = persentase obat yang terjerap dalam mikrosfer (%)

Tabel 10. Hasil profil disolusi kloramfenikol dalam mikrosfer dalam medium larutan HCl pH 1,2

Waktu (jam)	% obat terdisolusi			
	Formula A	Formula B	Formula C	Kloramfenikol
0	0	0	0	0
0,25	18,56	23,90	21,13	68,91
0,5	28,29	31,81	28,15	90,26
0,75	37,88	43,55	32,86	95,74
1	45,36	47,66	39,43	96,20
2	64,36	59,03	57,68	97,14
4	81,52	75,75	68,35	99,68
6	82,68	76,82	73,32	98,90
8	85,98	79,88	73,98	99,20

Tabel 11. Hasil profil disolusi kloramfenikol dalam mikrosfer dalam medium dapar fosfat pH 6,8

Waktu (jam)	% obat terdisolusi			
	Formula A	Formula B	Formula C	Kloramfenikol
0	0	0	0	0
0,25	17,69	21,93	29,49	78,80
0,5	29,15	29,31	40,20	95,04
0,75	37,80	39,55	45,61	98,09
1	46,44	50,48	57,58	98,83
2	61,63	72,21	63,14	98,92
4	80,93	79,13	71,29	99,70
6	85,16	80,97	77,27	99,78
8	88,09	82,42	78,36	99,61





Lampiran 1. Hasil karakterisasi PPSS

Hasil karakterisasi fisika kimia PPSS

Karakterisasi	Percobaan	PPSS
Kimia		
1	Sisa pemijaran (%)	0,12±0,009
2	Pemeriksaan pH	5,99±0,01
3	Derajat substitusi	0,1040±0,004
Fisika		
1	Susut pengeringan (%)	4,37±0,18
2	Densitas <i>bulk</i> (g/cm ³)	0,2857±0,00
3	Densitas mampat	0,3657±0,003
4	Distribusi ukuran partikel (%)	27,2 (181-250 μm)
Fungsional	Viskositas (cps)	130

Lampiran 2. Sertifikat analisa kloramfenikol



武汉远大制药

WUHAN GRAND PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.

(WUHAN PHARMACEUTICAL FACTORY) NO.5 GUTIAN ROAD, WUHAN 430035, CHINA.

化验报告书

CERTIFICATE OF ANALYSIS

品名	氯霉素	批号	W-2060401
PRODUCT	CHLORAMPHENICOL BP2000	BATCH NO	
数量	1000KGS	生产日期	MAR.30, 2006
QUANTITY		PRODUCTION DATE	
包装	25KGS/DRUM	有效日期	MAR.29, 2010
PACKING		EXPIRY DATE	

化验结果 RESULT OF ANALYSIS

项目 ITEMS	标准 SPECIFICATIONS	结果 RESULT
外观 APPEARANCE	WHITE OR YELLOW-WHITE CRYSTALLINE POWER	PASS
结晶度 CRYSTALLINITY	MEETS THE REQUIREMENTS	PASS
鉴别 IDENTIFICATION	POSITIVE REACTION	PASS
熔点 MELTING POINT	149.0~153.0 °C	150.0~151.0 °C
酸碱度 ACIDITY OR ALKALINITY(PH)	5.0~7.5	5.8
比旋度 SPECIFIC OPTICAL ROTATION	+18.5 ~ +20.0	+19.4
氯化物 CHLORIDE	≤100PPM	< 100PPM
有关物质 RELATED SUBSTANCES (TCL)	BP 2000	BP 2000
干燥失重 LOSS ON DRYING	≤0.5%	0.06%
硫酸灰分 SULPHATED ASH	≤0.1%	0.04%
重金属 HEAVY METAL	≤0.001%	< 0.001%
含量 ASSAY (ON THE DRIED BASIS) C ₁₁ H ₁₂ CL ₂ N ₂ O ₅	98.0%~102.0%	98.8%

结论: 本品符合 BP 2000 标准规定

CONCLUSION: THE ABOVE PRODUCT COMPLIES WITH THE STANDARDS BY BP 2000.

DIRECTOR: YI QIONG

Lampiran 3. Foto alat

Gambar 1. Mini spray drier B-290

Gambar 2. Scanning Electron
Microscope (SEM)

Gambar 3. Particle Size Analyzer (PSA) LS-100

Lampiran 4. Perhitungan persentase teoritis kloramfenikol dalam mikrosfer**Formula mikrosfer**

Bahan	Formula		
	A	B	C
Kloramfenikol (g)	1	1	1
PPS Suksinat (g)	6	8	10
Aquadest sampai (ml)	100	100	100

Perhitungan % teoritis kloramfenikol dalam mikrosfer :

$$\text{Formula A (1:6)} = \frac{1}{1 + 6} \times 100 \% = 14,29 \%$$

$$\text{Formula B (1:8)} = \frac{1}{1 + 8} \times 100 \% = 11,11 \%$$

$$\text{Formula C (1:10)} = \frac{1}{1 + 10} \times 100 \% = 9,09 \%$$

Lampiran 5. Perhitungan penentuan kandungan obat

Data hasil uji penentuan kandungan kloramfenikol dalam mikrosfer formula C pada medium air

mg mikrosfer	ml pelarut	mg kloramfenikol dalam mikrosfer	% kloramfenikol dalam mikrosfer	Serapan (A)
55,3	250,0	4,115	7,51	0,5143
55,4	250,0	4,238	7,65	0,5416
55,8	250,0	4,375	7,84	0,5245

$$\% \text{ kloramfenikol dalam mikrosfer} = \frac{\text{mg kloramfenikol dalam mikrosfer}}{\text{mg mikrosfer yang ditimbang}} \times 100 \%$$

Perhitungan :

- $$y = -0.006017 + 0.0313 x$$

$$0.5143 = -0.006017 + 0.0313 x$$

$$x = 16,62 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{dalam pelarut } 250 \text{ ml} = \frac{16,62 \mu\text{g/ml}}{1000} \times 250 \text{ ml} = 4,115 \text{ mg}$$

$$\% \text{ kloramfenikol dalam mikrosfer} = \frac{4,115 \text{ mg}}{55,3 \text{ mg}} \times 100 \% = 7,51 \%$$
- $$y = -0.006017 + 0.0313 x$$

$$0.5416 = -0.006017 + 0.0313 x$$

$$x = 16,95 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{dalam pelarut } 250 \text{ ml} = \frac{16,95 \mu\text{g/ml}}{1000} \times 250 \text{ ml} = 4,238 \text{ mg}$$

$$\% \text{ kloramfenikol dalam mikrosfer} = \frac{4,238 \text{ mg}}{55,4 \text{ mg}} \times 100 \% = 7,65 \%$$
- $$y = -0.006017 + 0.0313 x$$

$$0.5245 = -0.006017 + 0.0313 x$$

$$x = 17,50 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{dalam pelarut } 250 \text{ ml} = \frac{17,50 \mu\text{g/ml}}{1000} \times 250 \text{ ml} = 4,375 \text{ mg}$$

$$\% \text{ kloramfenikol dalam mikrosfer} = \frac{4,375 \text{ mg}}{55,8 \text{ mg}} \times 100 \% = 7,84 \%$$

Lampiran 6. Perhitungan jumlah pelepasan kloramfenikol dari mikrosfer

Jumlah pelepasan kloramfenikol dari mikrosfer (mg)

$$a. \text{ menit ke-15} = \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times M}{b \times 1000}$$

$$b. \text{ menit ke-30} = \frac{(Y_{30} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

$$c. \text{ menit ke-60} = \frac{(Y_{60} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{30} - a) \times fp \times S}{b \times 1000} + \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

$$d. \text{ menit ke-480} = \frac{(Y_{480} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \dots + \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

keterangan

Y = serapan kloramfenikol

Yz = serapan kloramfenikol pada menit ke z

fp = faktor pengenceran

M = volume medium disolusi (900 ml)

S = volume sampel (8 ml)

a = koefisien intersep

b = slope