

**FORMULASI DAN EVALUASI FISIK MIKROKAPSUL  
DARI EKSTRAK KEDELAI(*Glycine max*  
L.Merr)dengan METODE PENGUAPAN PELARUT**

**AYU ASYHARI.G**

**N111 09 002**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2013**

**FORMULASI MIKROKAPSUL DARI EKSTRAK  
KEDELAI (*Glycine max* L.Merr)dengan METODE  
PENGUAPAN PELARUT**

**AYU ASYHARI.G**

**N111 09 002**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2013**

**FORMULASI DAN EVALUASI FISIK MIKROKAPSUL DARI EKSTRAK  
KEDELAI (*Glycine max* L.Merr) dengan METODE PENGUAPAN  
PELARUT**

**SKRIPSI**

**untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi syarat-syarat  
untuk mencapai gelar sarjana**



**AYU ASYHARI.G**

**N111 09 002**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2013**

**PERSETUJUAN  
FORMULASI DAN EVALUASI FISIK MIKROKAPSUL DARI EKSTRAK  
KEDELAI (*Glycine max* L.Merr)dengan METODE PENGUAPAN  
PELARUT**

**AYU ASYHARI.G**

**N111 09 002**



**Disetujui oleh :**

**Pembimbing Utama,**

**Pembimbing Pertama,**

**Dra.ErminaPakki.,M.Si,Apt**  
**NIP. 19610606 198803 2 002**

**Abdul Rahim.,S.Si,M.Si,Apt**  
**NIP. 1977111 200812 1 001**

**Pembimbing Kedua,**

**Dra.Hj.AisyahFatmawati.,M.Si,Apt**  
**NIP. 19541117 198301 2 001**

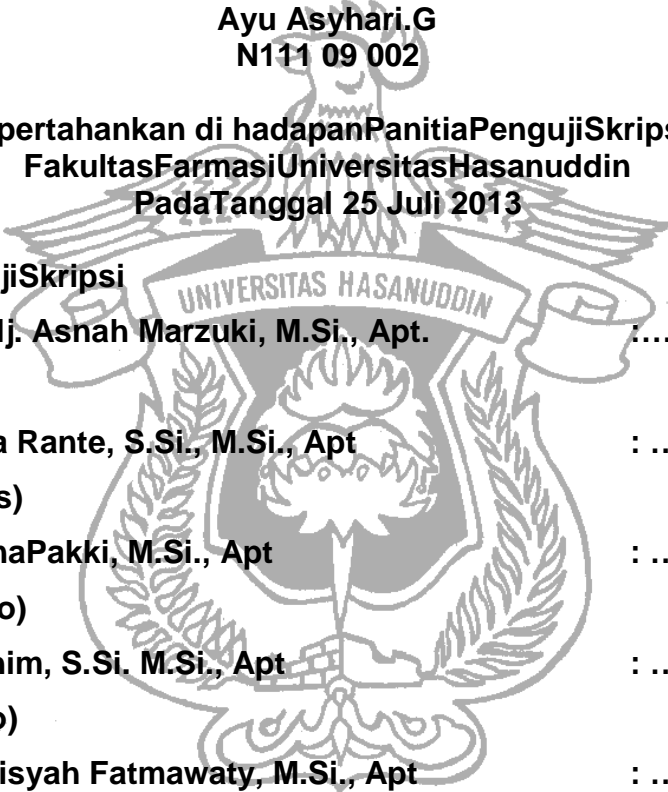
**PENGESAHAN**

**FORMULASI DAN EVALUASI FISIK MIKROKAPSUL DARI EKSTRAK  
KEDELAI (*Glycine max* L.Merr) dengan METODE PENGUAPAN  
PELARUT**

Oleh :  
**Ayu Asyhari.G**  
**N111 09 002**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin  
Pada Tanggal 25 Juli 2013

**Panitia Penguji Skripsi**

- 
1. Prof. Dr. Hj. Asnah Marzuki, M.Si., Apt. : .....  
(Ketua)
  2. Dr. Herlina Rante, S.Si., M.Si., Apt : .....  
(Sekretaris)
  3. Dra. Ermina Pakki, M.Si., Apt : .....  
(Ex. Officio)
  4. Abdul Rahim, S.Si. M.Si., Apt : .....  
(Ex Officio)
  5. Dra. Hj. Aisyah Fatmawaty, M.Si., Apt : .....  
(Ex Officio)
  6. Dr. Hj. Sartini, M.Si., Apt : .....  
(Anggota)

**Mengetahui :**  
**Dekan Fakultas Farmasi**  
**Universitas Hasanuddin**

**Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA, Apt.**  
**NIP. 19560114 198601 2 001**

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah karya saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh, batal demi hukum.

Makassar, Juli 2013

Penyusun,

Ayu Asyhari.G

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah SWT, karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis mampu menyelesaikan penelitian dan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Rasa bangga, hormat, dan terima kasih dengan tulus penulis haturkan kepada Ibu Dra. Ermina Pakki, M.Si., Apt. selaku pembimbing utama, Bapak Abdul Rahim, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing pertama, dan Ibu Dra.Hj.Aisyah Fartmawaty, M.Si., Apt yang dengan penuh kesabaran dan pengertian memberikan petunjuk, bimbingan dan bantuan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Terima kasih yang tak terhingga penulis haturkan kepada Ibu Dekan, Wakil Dekan 1, Wakil Dekan 2, dan Wakil Dekan 3 Fakultas Farmasi, Bapak dan Ibu Dosen Farmasi, seluruh staf dan karyawan Fakultas Farmasi, terkhusus kepada Bapak Prof. Dr. H. Tadjuddin Naid, M.Sc., Apt.selaku penasehat akademik atas segala perhatian dan nasehatnya selama perkuliahan, Ibu Dra.Hj.Aliyah M.Si., Apt dan Ibu Dr.Hj.Sartini, M.Si., Apt. yang selama ini bersedia menjadi tempat untuk berdiskusi terkait masalah penelitian ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada laboran: Ibu Sumiati, dan Kak Ismail yang telah memberikan begitu banyak bantuan dan masukan selama penelitian ini.

Dengan sepenuh cinta, hormat, dan rasa bangga, penulis menghaturkan terima kasih kepada :

Ayahanda Geri dan Ibunda Hadariah, yang telah mencurahkan segenap perhatian dan kasih sayang, serta doa yang tak henti-hentinya terucap untuk keberhasilan penulis. Juga untuk saudara-saudariku yang telah membantu dan menjadi tempat berbagi.

Sahabat-sahabat terbaikku: Risqah, Ria, Wiwi, Nasriah, Ita, Luscap, Ami, Dewi, Hasmi, Jummah, Nani, Ais, Amri, Suher, dan Satria, terima kasih atas segala bantuan dan doanya selama ini, tanpa dukungan yang begitu besar dari kalian, penulis tidak mungkin menyelesaikan penelitian ini.

Teman-teman angkatanku Ginkgoers serta teman-teman sefakultas yang telah mendukung selama ini, tanpa bantuan dan semangat dari kalian, penulis tidak mungkin sampai ke tahap ini. Buat seniorku Kak Mawan, Kak Cici, Kak Eki, Kak Tuti, Kak Nana, dan Kak Iffah yang telah memberikan begitu banyak saran, bantuan dan bimbingan selama kuliah dan penelitian.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, tanggapan, saran, maupun kritik sangat diharapkan dalam penyempurnaan skripsi ini. Semoga karya kecil ini dapat bermanfaat. Amin.

Makassar, Juli 2013

Penulis



## ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian mikrokapsul ekstrak kedelai metode emulsifikasi penguapan pelarut menggunakan penyalut etil selulosa. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi mikrokapsul dari ekstrak kedelai serta mengetahui pengaruh konsentrasi penyalut terhadap karakteristik mikrokapsul ekstrak kedelai. Penyalut etil selulosa digunakan dengan tiga variasi yang berbeda, yakni 3, 4, dan 5%. Ekstrak kedelai yang diperoleh dari hasil maserasi dengan pelarut etil asetat diformulasi membentuk mikrokapsul dari masing-masing konsentrasi etil selulosa. Evaluasi karakteristiknya meliputi distribusi ukura partikel menggunakan mikroskop optik, morfologi mikrokapsul dengan menggunakan alat SEM (*Scanning Electrone Microscope*), serta pengukuran kadar ekstrak kedelai yang terjerap dalam penyalut etil selulosa. Hasil penelititan karakteristik morfologi dari mikrokapsul sferis dengan diameter rata-rata untuk formula I (3:1) 229  $\mu\text{m}$ , formula II (4:1) 292  $\mu\text{m}$ , formula III (5:1) 293  $\mu\text{m}$ , dan kadar ekstrak kedelai yang terjerap dalam mikrokapsul untuk formula I (3:1) 0,84 bpj, formula II (4:1) 0,795 bpj, formula III (5:1) 0,791 bpj. Hasil yang diperoleh menunjukkan semakin tinggi konsentrasi bahan penyalut yang digunakan diameter partikel dan tebal dinding mikrokapsul semakin besar, kadar ekstrak yang terjerap semakin sedikit.

## ABSTRACT

A research concerning microencapsulation of soybean extract was prepared by emulsification-evaporation solvent system with ethyl cellulose as coating material had been done. The research was aimed at formulating and determining the effect of concentration of ethyl cellulose as coating material on the characteristic of soybean extract microcapsules. Ethyl cellulose was used in three various concentration i.e., 3%, 4%, 5%. Soybean extract obtained from the maceration with ethyl acetat solvent, was formulated to form mikrocapsules of each concentration of ethyl cellulose. Evaluation of its characteristics including size distribution of particles using optical microscopy, morphology mikrocapsules by using a SEM (Scanning Electrone Microscope), and concentration of adsorbed soy extract in ethyl cellulose coating. Results showed morphological characteristics of spherical microcapsules with an average diameter of formula I (3:1) 229  $\mu\text{m}$ , the formula II (4:1) 292  $\mu\text{m}$ , the formula III (5:1) 293  $\mu\text{m}$ , and soy extract concentration in the adsorbed microcapsules for formula I (3:1) 0.84 ppm, formula II (4:1) 0.795 ppm, formula III (5:1) 0.791 ppm. The result showed higher concentration of coating materials used, particle diameter ad the wall thickness of the microcapsules the adsorbed extract less concentration.

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
UCAPAN TERIMA KASIH .....	vi
ABSTRAK .....	viii
ABSTRACT .....	ix
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
II.1 Uraian Umum Kedelai .....	5
II.2 Uraian Umum Sediaan Mikrokapsul.....	7
II.2.1 Kelebihan dari Sistem Mikroenkapsulasi .....	8
II.2.2 Kekurangan dari Sistem Mikroenkapsulasi .....	9
II.2.3 Tujuan Mikroenkapsulasi.....	9
II.2.4 Mekanisme Pelepasan mikrokapsul .....	10
II.2.5 Evaluasi Mikroenkapsulasi.....	10
II.2.6 Komponen Mikrokapsul.....	11
II.2.7 Metode Pembuatan Mikroenkapsulasi .....	14

II.3 Uraian Bahan .....	20
<b>BAB III PELAKSANAAN PENELITIAN.....</b>	<b>22</b>
III.1 Alat dan Bahan yang Digunakan.....	22
III.2 Penyiapan Sampel .....	22
III.2.1 Pengambilan Sampel .....	22
III.2.2 Pengolahan Sampel.....	22
III.2.3 Esktraksi Sampel .....	23
III.3. Rancangan Formula Mikrokapsul .....	23
III.3.1 Pembuatan Formula Mikrokapsul.....	24
III.4 Evaluasi Mikrokapsul .....	24
III.4.1 Bentuk dan Morfologi Mikrokapsul .....	24
III.4.2 Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul .....	24
III.4.3 Uji Interfensi .....	25
III.4.4 Pengukuran Kadar Isoflavon yang Terjerap .....	25
III.4.5 Pengukuran Ketebalan Dinding Mikrokapsul .....	25
III.4.6 Pengukuran Efisiensi Penjerapan Mikrokapsul .....	26
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>27</b>
IV.1 Hasil Penelitian.....	27
IV.1.1 Hasil Ekstraksi .....	27
IV.1.2 Karakteristik Mikrokapsul.....	27
IV.2 Pembahasan .....	29
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>34</b>

V.1 Kesimpulan.....	34
V.2 Saran.....	34
DAFTAR PUSTAKA.....	35

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rancangan Formula Mikrokapsul .....	23
2. Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul .....	43
3. Kadar Isoflavon Yang Terjerap dalam Mikrokapsul .....	45
4. Efisiensi Penjerapan oleh Mikrokapsul.....	45

## DAFTAR GAMBAR

### Gambar Halaman

1. Proses Mikroenkapsulasi .....	8
2. Bentuk Morfologi Mikrokapsul .....	27;40
3. Distribusi Ukuran Partikel.....	28
4. Mikrokapsul .....	40
5. Kurva Baku Standar Isoflavon Genistein .....	44

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja Pengolahan Sampel.....	38
2. Skema Kerja Pembuatan Mikrokapsul.....	39
3. Data Hasil Pengamatan.....	40



## BAB I

### PENDAHULUAN

Kedelai (*Glycine max* L. Merr) adalah tanaman semusim yang umumnya tumbuh di daerah dengan ketinggian 0-500 meter dari permukaan laut (1). Biji kedelai merupakan sumber protein, oligosakarida, serat, mineral, isoflavon, asam fenolat, saponin, dan asam fitat (2). Salah satu senyawa bioaktif yang memiliki konsentrasi tinggi dalam kedelai adalah isoflavon. Isoflavon merupakan senyawa polifenol yang berperan sebagai senyawa antioksidan karena memiliki kemampuan dalam mencegah paparan radikal bebas yang berbahaya bagi kesehatan tubuh manusia. Diantara kandungan isoflavon yang paling tinggi yang memiliki efek antioksidan adalah genistein, daidzin, dan glycitein (3,4).

Aktifitas antioksidan isoflavon dapat diketahui melalui konsentrasi dan strukturnya, seperti kemampuan gugus gula dari isoflavon yang direduksi membentuk senyawa aglikon memiliki aktifitas antioksidan kira-kira 50-100 kali. Jaehwan Lee (2004) menyatakan, kurang dari 2,1 % (0,15/mol dari 7,12/mol/g kedelai) isoflavon dalam kedelai dalam bentuk aglikon dapat memperlihatkan aktifitas antioksidan (3).

Isoflavon adalah salah satu senyawa kimia yang termasuk dalam senyawa metabolit sekunder yang banyak terdapat pada tumbuh-tumbuhan. Senyawa-senyawa tersebut pada umumnya dalam keadaan terikat/konjugasi

dengan senyawa gula atau senyawa kimia lainnya. Isoflavon terdapat dalam 2 bentuk , yaitu bentuk aglikon (bebas) dan bentuk konjugasi (terikat). Isoflavon dapat bekerja lebih efektif jika terdapat dalam bentuk bebas. Melalui proses hidrolisis senyawa gula dibebaskan dari bentuk glikosida menjadi bentuk aglikon (bebas) (5,6). Pada sediaan mikrokapsul pelepasan obat dari matrix polymer diaktifkan oleh hidrolisis yang diinduksi dari degradasi ikatan polimer, serta laju penetrasinya dikontrol oleh degradasi polimer (7).

Kedelai yang berfungsi sebagai antioksidan, berperan dalam mencegah berbagai penyakit seperti kanker payudara, kanker prostat, diabetes, menurunkan kadar kolesterol dalam darah, dan membantu menjaga kadar hormon estrogen. Olehnya itu kedelai dimanfaatkan secara optimal dengan dibuat produk-produk selain produk maknan. Produk yang dapat dimanfaatkan misalnya adalah *Food suplement* dalam bentuk yang praktis merupakan salah satu strategi untuk untuk menaikkan daya konsumsi kedelai di masyarakat mengingat berubahnya pola gaya hidup masyarakat yang cenderung mencari sesuatu yang mudah dan praktis. Strategi pengolahan kedelai perlu untuk terus ditingkatkan, baik sebagai bahan makanan maupun produk lain, misalnya dalam bentuk mikrokapsul (8,9).

Isoflavon dalam kedelai dan hasil olahan kedelai tanpa fermentasi berbentuk glikosida. Bentuk glikosida tidak dapat diabsorpsi oleh tubuh dan harus dihidrolisis sebelum dimetabolisme. Menurut Donkor dan Shah (2008) Hidrolisis oleh bakteri penghasil  $\beta$ -glucosidase terjadi disepanjang saluran

cerna. Mikroorganisme probiotik, semisal *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* memiliki enzim  $\beta$ -glucosidase endogen yang berperan penting dalam mengubah profil isoflavon selama fermentasi. Produk olahan kedelai mempunyai jumlah isoflavon yang bervariasi, tergantung proses pengolahan. Menurut Iowa State University Data base on the Isoflavone Content of Food (2002), Sari kedelai (soymilk) memiliki jumlah isoflavon total yang cukup besar, yaitu 9,56 mg/100 g. Meskipun demikian, sari kedelai berbentuk cair penggunaan dan penyimpanannya tidak praktis. Bentuk cair tersebut juga menyulitkan untuk modifikasi rasa dan aroma. Karena itu, sari kedelai sebaiknya diformulasi dalam bentuk sediaan padat (10).

Selain untuk meningkatkan daya konsumsi dari konsumen, penyalutan isoflavon dalam bentuk mikrokapsul juga untuk menjaga kestabilannya. Salah satu kekurangan dari isoflavon adalah ketidakstabilannya terhadap cahaya, mudah teroksidasi, serta mudah mengalami perubahan kimia, sehingga untuk menjaga kestabilan dari isoflavon agar dapat memberikan efek yang maksimal maka isoflavon diformulasi dalam bentuk mikrokapsul (11).

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses di mana padatan, cairan atau bahkan gas dapat tertutup dalam pembentukan partikel mikroskopis yang dilapisi oleh lapisan tipis berupa film dari bahan polimer. Mikrokapsul merupakan sistem pelepasan terkontrol untuk meningkatkan efektifitas zat aktif dengan mekanisme kerja pada jaringan target dalam jumlah optimal, pada waktu yang ditentukan dengan efek toksisitas dan efek samping yang

rendah. Selain itu juga keefektifannya dalam pembuatan berbagai sediaan (12).

Metode emulsifikasi penguapan pelarut pada prinsipnya adalah melarutkan polimer di dalam pelarut yang mudah menguap, kemudian obat didispersikan atau dilarutkan dalam larutan polimer. Larutan polimer yang mengandung obat diemulsikan di dalam fase pendispersi, dan biarkan pelarut menguap kemudian mikrokapsul dikumpulkan dengan proses pencucian, filtrasi, dan pengeringan (13).

Permasalahannya adalah bagaimana memformulasi sediaan mikrokapsul dengan karakteristik fisik yang baik sehingga mampu menjaga kestabilan dari isoflavon dari ekstrak kedelai (*Glycine max* L.Merr)

Tujuan penelitian ini adalah untuk memformulasi sediaan mikrokapsul dari ekstrak kedelai (*Glycine max* L.Merr) dengan metode penguapan pelarut, serta melakukan evaluasi fisik dari mikrokapsul.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 Uraian umum Kedelai

Klasifikasi

- Kingdom : Plantae (Tumbuhan)
- Sub Kingdom : Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
- Super Divisi : Spermatophyta (Menghasilkan biji)
- Divisi : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
- Kelas : Magnoliopsida (berkeping dua/diikotil)
- Sub Kelas : Rosidae
- Ordo : Fabales
- Famili : *Fabaceae* (suku polong-polongan)
- Genus : *Glycine*
- Spesies : *Glycine max* L.Merr (14).

Kedelai atau *Glycine* seperti *Glycine max* (Kacang Kedelai) merupakan tanaman dari suku *Fabaceae*. Tumbuhan ini mempunyai peranan yang sangat penting dalam budaya Asia baik sebagai makanan, minuman maupun sebagai obat. Khasiat sebagai obat disebabkan oleh adanya senyawa bioaktif yang bermanfaat untuk menjaga dan memperbaiki sistem fisiologis maupun untuk pencegahan penyakit. Terutama pada bagian biji dari tumbuhan kedelai ini. Senyawa bioaktif yang mempunyai sifat antioksidatif diperlukan untuk mempertahankan

fungsi biologis ini. Kedelai mengandung senyawa-senyawa antioksidan diantaranya adalah vitamin E, vitamin A, provitamin A, vitamin C dan senyawa flavonoid golongan isoflavon, genistein dan daidzein. Penelitian yang pernah dilakukan menyatakan bahwa pada biji kedelai diketahui mengandung senyawa flavonoid golongan isoflavon. Isoflavon ini boleh dibilang hanya terdapat pada kedelai saja. Isoflavon ini berfungsi melakukan regulasi untuk menghambat pertumbuhan kanker seperti kanker prostat pada kaum laki-laki dan kanker payudara pada kaum wanita, selain berfungsi untuk mencegah kanker, biji kedelai juga berfungsi untuk menurunkan resiko terkena penyakit jantung, diabetes, ginjal dan osteoporosis (15,16).

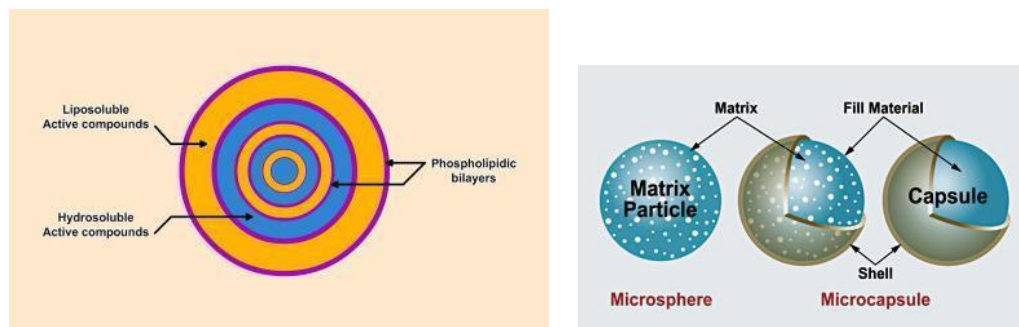
Senyawa antioksidan alami pada tumbuhan polifenolik ini memiliki multi fungsional dan dapat beraksi sebagai (a) pereduksi, (b) penangkap radikal bebas, (c) pengkelat logam, (d) peredam terbentuknya singlet oksigen (Pratt, 1992). Secara kimiawi, senyawa fenolik dapat terdefiniskan sebagai kelompok senyawa kimia yang memiliki cincin aromatik yang berikatan dengan kelompok hidroksil ( -OH ). Adanya gugus hidroksil menyebabkan senyawa bersifat polar. Senyawa fenolik terdistribusi luas dalam berjuta spesies tumbuh-tumbuhan dan sejauh ini lebih dari 800 struktur senyawa fenolik telah diketahui. Senyawa fenolik mampu meredam reaksi berantai radikal bebas dalam tubuh yang pada akhirnya dapat menekan terjadinya penyakit kanker (15,16). Namun senyawa ini sangat sensitif terhadap sinar matahari, kurang larut dalam

air, dan mudah mengalami perubahan kimia seperti proses oksidasi dan reduksi (17). Mengingat potensi senyawa isoflavon yang cukup besar dalam kehidupan maka perlu adanya upaya untuk meningkatkan kestabilan. Salah satu upaya yang dapat dilakukan adalah dengan memformulasinya dalam bentuk mikrokapsul.

## **II.2 Uraian Umum Sediaan Mikrokapsul**

Mikroenkapsulasi adalah teknologi untuk menyalut atau melapisi suatu zat inti dengan suatu lapisan dinding polimer sehingga menjadi partikel-partikel kecil berukuran mikro. Dengan adanya lapisan dinding polimer ini, zat inti akan terlindung dari pengaruh lingkungan luar. Bahan inti dapat berupa padatan cairan atau gas. Mikrokapsul yang terbentuk dapat berupa partikel tunggal atau bentuk agregat dan biasanya memiliki rentang ukuran partikel antara 5-5000  $\mu\text{m}$ . Ukuran tersebut bervariasi tergantung metode dan ukuran partikel bahan inti yang digunakan (18,19). Sebagai suatu sistem pelepasan obat secara terkontrol untuk mengatasi beberapa masalah terapi konvensional dan meningkatkan efektifitas terapi obat yang diberikan serta menjaga kestabilan obat dari pengaruh lingkungan dan sistem pelepasan terkontrol atau ketersediaan bahan obat yang dilapisi. Untuk mendapatkan efek terapi maksimal, dibutuhkan adanya agen pembawa untuk membawa material obat menuju jaringan target dalam jumlah yang optimal pada periode yang waktu yang diinginkan dengan toksisitas dan efek samping yang minimal (12).

Ada berbagai metode dalam membawa zat aktif ke jaringan target dalam mode pelepasan terkontrol. Salah satu pendekatan menggunakan mikrosfer sebagai pembawa untuk obat-obatan. Mikrosfer adalah bahan yang memiliki aliran bebas khas terdiri dari protein atau sintesis polimer yang biodegradable di alam dan idealnya memiliki ukuran partikel kurang dari 200  $\mu\text{m}$ . Keunikan mikroenkapsulasi adalah ukuran partikel yang diselubungi lebih kecil dan juga penggunaan serta penyesuaian terhadap berbagai dosis sediaan (12).



Gambar 1 : Proses Mikroenkapsulasi (12)

### II.2.1 Kelebihan dari sistem mikroenkapsulasi

Kelebihan formulasi dalam bentuk mikroenkapsulasi, diantaranya :

1. Teknik ini dapat digunakan untuk mengkonversi obat cair dalam bentuk serbuk mengalir bebas.
2. Obat-obatan, yang tidak stabil terhadap oksigen, kelembaban atau cahaya, dapat distabilkan dengan mikroenkapsulasi.
3. Inkompabilitas antara obat dapat dicegah dengan mikroenkapsulasi.
4. Obat yang mudah menguap misalnya metil salisilat dan minyak peppermint dapat dicegah penguapannya dengan mikroenkapsulasi



5. Banyak obat dibuat dalam bentuk mikrokapsul untuk mengurangi toksisitas dan iritasi GI termasuk sulfat besi dan KCl.
6. Perubahan ditempat penyerapan juga dapat dicapai dengan mikroenkapsulasi.
7. Bahan kimia beracun seperti insektisida dapat dibuat dalam bentuk mikrokapsul untuk mengurangi kemungkinan timbulnya reaksi negatif oleh orang yang sensitif terhadap zat kimia tersebut (12).

### **II.2.2 Kekurangan dari Sistem Mikroenkapsulasi**

1. Adakalanya penyalutan bahan inti oleh polimer kurang sempurna atau tidak merata sehingga akan mempengaruhi pelepasan zat inti dari mikrokapsul
2. Dibutuhkan teknologi mikroenkapsulasi
3. Harus dilakukan pemilihan polimer penyalut dan pelarut yang sesuai dengan bahan inti agar diperoleh hasil mikrokapsul yang baik (19).

### **II.2.3 Tujuan Mikroenkapsulasi**

1. Mengubah bentuk cairan menjadi padatan
2. Melindungi inti dari pengaruh lingkungan
3. Memperbaiki aliran serbuk
4. Menutupi rasa dan bau yang tidak enak
5. Menyatukan zat-zat yang tidak tersatukan secara fisika kimia
6. Menurunkan sifat iritasi inti terhadap saluran cerna
7. Mengatur pelepasan bahan inti
8. Memperbaiki stabilitas bahan inti (19).

#### **II.2.4 Mekanisme pelepasan obat dari mikrokapsul**

Pelepasan obat dari mikrokapsul dapat melalui berbagai cara yaitu melalui proses difusi melewati lapisan polimer, erosi dari lapisan polimer atau melalui kombinasi dari erosi dan difusi. Umumnya obat yang dibuat dengan cara ini lebih banyak dilepaskan melalui difusi membran. Cairan dari saluran pencernaan berdifusi melalui membran ke dalam sel, kemudian obat akan melalui difusi pasif dari larutan konsentrasi tinggi di dalam sel kapsul melalui membran ke tempat konsentrasi rendah pada cairan saluran pencernaan. Jadi kecepatan pelepasan obat ditentukan oleh sifat difusi obat pada membran (12).

#### **II.2.5 Evaluasi mikrokapsul**

Pembuatan suatu produk obat khususnya mikrokapsul, tidak lepas dari berbagai evaluasi untuk mengontrol kualitas produk dan mengetahui layak tidaknya mikrokapsul yang diperoleh untuk digunakan dan dipasarkan. Evaluasi yang dilakukan pada mikrokapsul meliputi pemeriksaan morfologi mikrokapsul, pengukuran partikel, penentuan kandungan zat inti serta efisiensi penjerapan obat oleh penyalut (19).

##### **1. Pemeriksaan morfologi mikrokapsul**

Pemeriksaan morfologi mikrokapsul dengan menggunakan *scanning electron microscopy* untuk mengetahui sifat pelepasan obat, karakteristik permukaan dan adanya pori-pori pada permukaan mikrokapsul.

2. Pengukuran partikel dievaluasi dengan menggunakan mikroskop optik, untuk mengetahui diameter dari ukuran mikrokapsul.
3. Penentuan kandungan obat mikrokapsul dilakukan untuk mengetahui banyaknya zat aktif yang dapat terkapsulasi dan efisiensi metode yang digunakan. Mikrokapsul dapat mengandung bahan inti sampai 99% dihitung terhadap berat mikrokapsul. Metode yang digunakan tergantung dari kelarutan bahan penyalut dan bahan inti. Jika bahan inti dan bahan penyalut larut dalam pelarut bukan air, maka penentuan kandungan mikrokapsul dilakukan dengan melarutkan mikrokapsul 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 penyalutnya tidak larut maka dapat dilakukan pelarutan mikrokapsul dalam air dengan pengadukan yang cepat, sehingga inti akan terlarut atau dapat pula dilakukan penggerusan mikrokapsul sehingga penyalut pecah dan inti dapat terlarut dalam pelarut yang sesuai. Setelah itu dilakukan penyaringan untuk menghilangkan fragmen polimer yang tidak larut. Bahan inti selanjutnya ditentukan kadarnya dengan metode analisis yang sesuai (19).

### **II.2.3 Komponen Mikrokapsul**

#### **1. Bahan Inti**

Bahan inti, yang didefinisikan sebagai bahan spesifik yang akan dilapisi, baik cair atau padat. Komposisi bahan inti dapat bervariasi,

seperti bahan inti berupa cairan dapat didispersikan dan atau dilarutkan. Bahan inti padat menjadi konstituen aktif, stabilisator, pengisi, bahan tambahan, dan pelepasan tingkat akselerator. Kemampuan untuk memvariasikan komposisi bahan inti menyediakan fleksibilitas dan pemanfaatan ini memungkinkan pengembangan sifat mikrokapsul yang diinginkan (12).

## **2. Bahan Penyalutan**

Pemilihan bahan pelapis yang tepat menentukan hasil dari sifat fisik dan kimia mikrokapsul/mikrosfer, dan sebaiknya diperhatikan pemilihan polimer. Stabilisasi, volatilitas yang menurun, bentuk pelepasan, kondisi lingkungan, dll harus dipertimbangkan. Polimer harus mampu membentuk film yang kohesif dengan bahan inti. Kompatibel kimia, tidak bereaksi dengan bahan inti dan memberikan sifat penyalut yang diinginkan seperti kekuatan, fleksibilitas, impermeabilitas, sifat optik dan stabilitas. Umumnya polimer hidrofilik, hidrofobik polimer atau kombinasi keduanya digunakan untuk proses mikroenkapsulasi. Sejumlah bahan penyalut telah digunakan dengan sukses, contoh gelatin, polivinil alkohol, etil selulosa, selulosa asetat ftalat dan anhidrida maleat styrene. Ketebalan film dapat bervariasi tergantung pada luas permukaan bahan dan karakteristik fisik lainnya. Mikrokapsul dapat terdiri dari partikel tunggal atau kelompok partikel. Setelah isolasi dari cairan pembawa dan pengeringan, material membentuk partikel padat yang memiliki aliran bebas. Materi padat ini

cocok untuk formulasi sebagai tablet dikompresi, kapsul gelatin keras, suspensi, dan sediaan lainnya (12).

Potensi mikroenkapsulasi yakni melibatkan pemahaman dasar tentang sifat-sifat umum mikrokapsul, seperti sifat dari bahan inti dan material pelapis, stabilitas dan karakteristik pelepasan bahan inti dan metode mikroenkapsulasi (12).

Untuk mendapatkan mikrokapsul yang ideal harus memiliki Karakteristik bahan penyalut diantaranya (12) :

1. Dapat melindungi kestabilan bahan inti
2. Inert terhadap bahan aktif.
3. Pelepasan terkontrol dalam kondisi yang diinginkan.
4. Membentuk lapisan film yang, lentur, tidak berasa, stabil.
5. Tidak higroskopis, tidak memiliki viskositas tinggi, ekonomis.
6. Larut dalam media air atau pelarut.

Beberapa contoh bahan penyalut yang biasa digunakan dalam formulasi mikrokapsul diantaranya (12) :

1. Resin Larut Air : Gelatin, Gum Arabic, Pati, polivinil, Carboxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Metilselulosa, arabinogalactan, Polivinil alkohol, asam poliakrilat.
2. Resin tidak tarut air : etilselulosa, Polyethylene, polymethacrylate, Poliamida (Nylon), Poli (Etilen vinil asetat), selulosa nitrat, Silikon, Poli lactideco glycolide.

3. Lilin dan lipid : Carnauba, Spermaceti, Beeswax, Asam Stearat, Stearil Alkohol, Stearates Gliseril.
4. Resin penyalut enterik : Selulosa Asetat Ftalat.

#### **II.2.4 Metode Pembuatan Mikrokapsul**

Pembuatan mikrokapsul dapat dilakukan dengan berbagai metode, seperti :

##### **1. Penguapan pelarut**

Bahan penyalut dalam pelarut mudah menguap yang tidak bercampur dengan larutan pembawa. Bahan inti akan dienkapsulasi atau terdispersi di dalam larutan polimer penyalut. Campuran ini kemudian ditambahkan ke fase cairan pembawa, disertai dengan pengadukan sampai pelarutnya menguap dan terbentuk mikrokapsul (20).

##### **2. Suspensi udara (Air-suspensi)**

Mikroenkapsulasi dengan teknik suspensi udara terdiri dari penyebaran bahan padat partikulat inti dalam aliran udara pendukung dan penyemprotan bahan pelapis di udara pada partikel. Dalam ruang lapisan, partikel tersuspensi diudara bergerak ke atas. Dalam wadah penyalutan, larutan penyalut yang biasanya berupa polimer disemprotkan pada partikel yang bergerak. Selama setiap melewati zona pelapis, bahan inti menerima kenaikan bahan pelapis. Proses siklus ini diulang, mungkin beberapa ratus kali selama pengolahan, tergantung pada tujuan dari mikroenkapsulasi seperti ketebalan lapisan (12).

### 3. Semprot Kering (Spray drying)

Mikroenkapsulasi menggunakan *spray drying* paling banyak digunakan dalam industri pangan karena biayanya relatif lebih rendah. Proses ini fleksibel, dapat digunakan untuk variasi bahan dalam mikroenkapsulasi karena peralatannya mudah diterapkan dalam pengolahan bermacam bahan dan menghasilkan partikel-partikel yang berkualitas baik dengan distribusi ukuran partikel yang konsisten.

Bahan makanan yang dikemas dengan cara ini meliputi lemak, minyak, dan penyedap rasa. Pelapisnya dapat berupa karbohidrat, seperti dekstrin, gula, pati, dan *gum*, atau protein, seperti gelatin dan protein kedelai. Proses mikroenkapsulasi meliputi pembentukan emulsi atau suspensi antara bahan aktif dan pelapis, dan pengkabutan emulsi ke sirkulasi udara kering panas dalam ruang pengering menggunakan *atomizer* ataupun *nozzle*. Kadar air dalam *droplet* emulsi diuapkan akibat kontak dengan udara panas. Padatan yang tersisa dari bahan pelapis menjebak bahan inti (12).

*Spray drying* berguna untuk bahan makanan yang sensitif terhadap panas karena proses pengeringan berlangsung sangat cepat. Bagaimanapun juga masih terdapat kehilangan bahan aktif yang memiliki titik didih rendah. Sifat fisik dari mikrokapsul tergantung pada suhu udara panas (sekitar 150 — 200°C), derajat dan keseragaman dalam pengkabutan emulsi, kadar kepadatan dari emulsi (30 — 70%), dan suhu emulsi. Keuntungan *spray drying* mencakup keanekaragaman dan

ketersediaan mesin, kualitas mikrokapsul yang tetap baik, berbagai ukuran partikel yang dapat diproduksi, dan kemampuan dispersibilitas yang baik dalam media berair. Beberapa kerugian yang diperoleh di antaranya kehilangan bahan aktif dengan titik didih rendah, adanya proses oksidasi dalam senyawa penyedap rasa, dan keterbatasan pada pilihan bahan dinding, dimana bahan dinding harus dapat larut pada air dengan jumlah yang layak (12).

#### 4. *Spinning disk*

*Spinning disk* merupakan modifikasi proses dari *spray cooling/chilling* dengan menggunakan metode atomisasi. Prinsip dari *spray cooling/chilling* mirip dengan *spray drying*, namun menggunakan udara dingin dalam proses pengeringannya. *Spinning disk* melibatkan pembentukan inti suatu suspensi di lapisan cairan dan suspensi ini terletak di atas *disk* yang berputar dalam kondisi yang mengakibatkan lapisan film jauh lebih tipis daripada ukuran partikel inti. Pemakaian proses ini meningkat dengan cepat sejak tahun 2000 karena memberikan hasil yang seimbang atau bahkan lebih baik daripada *spray drying* atau *spray cooling/chilling* dengan biaya proses yang tidak berbeda (12).

#### 5. Koaservasi (Coacervation)

Teknik *coacervation* merupakan pemisahan fase cair/cair secara spontan yang terjadi ketika dua polimer yang bermuatan berlawanan (misalnya protein dan polisakarida) dicampur dalam media berair kemudian mengarah ke pemisahan menjadi dua fase. Fase yang lebih



rendah disebut (kompleks) *coacervate* dan memiliki konsentrasi yang tinggi dari kedua polimer. Fase atas disebut sebagai supernatan atau fase kesetimbangan, yang merupakan larutan polimer encer. *Coacervate* digunakan sebagai bahan makanan, misalnya pengganti lemak atau memberi rasa yang mirip daging dan biomaterial, seperti lapisan tipis (*film*) yang dapat dimakan. Metode ini sangat efisien dan menghasilkan mikrokapsul dengan ukuran yang lebih bervariasi daripada teknik mikroenkapsulasi yang lain (12).

Proses ini meliputi tiga tahap, pertama, mencampur tiga fase yang saling tidak melarutkan (fase kontinyu atau air, bahan aktif yang akan dimikroenkapsulasi dan bahan pelapis). Kedua, bahan pelapis membentuk lapisan pada bahan inti. Hal ini dicapai dengan merubah pH, suhu atau kekuatan ion yang menghasilkan pemisahan fase (*coacervation*) dari pelapis dan sebaran inti yang terjebak. Terakhir, bahan pelapis memadat karena adanya panas, *crosslinking* (hubungan silang) dan teknik desolvasi. Mikrokapsul yang dihasilkan dari pemisahan fase encer memiliki dinding yang larut air dan bahan aktif yang bersifat menjauhi air (hidrofobik), seperti minyak sayur, penyedap rasa, dan vitamin yang larut dalam minyak (12).

#### 6. Enkapsulasi molekul

Enkapsulasi molekuler juga dikenal dengan nama pemasukan kompleksasi. Proses ini menggunakan siklodekstrin (*cyclodextrin*) untuk membuat kompleks dan imobilisasi molekul. Siklodekstrin digunakan

untuk menstabilkan emulsi dan melindungi bahan makanan yang sensitif dari cahaya, panas, dan oksigen. Siklodextrin dapat meningkatkan kelarutan bahan yang bersifat hidrofobik, mengurangi penguapan dari penyedap rasa pada makanan, dan menutupi rasa, aroma, atau warna makanan yang tidak diinginkan (12).

Reaksi umum dalam enkapsulasi molekuler menggunakan prinsip "*host-guest*". Kemampuan siklodextrin untuk membentuk pemasukan kompleksasi dengan molekul tamu memiliki dua faktor kunci. Yang pertama adalah tergantung pada ukuran relatif siklodextrin dengan ukuran molekul tamu atau kunci tertentu di dalam kelompok-kelompok fungsional tamu. Jika ukuran tamu salah maka tidak akan sesuai untuk masuk ke dalam rongga siklodextrin. Faktor kritis kedua adalah termodinamik interaksi antara berbagai komponen dari sistem (siklodextrin, pelarut). Diperlukan adanya daya dorong dari molekul tamu ataupun daya tarik dari siklodextrin yang menguntungkan. Dalam hal ini, siklodextrin memiliki sifat fungsional hidrofilik (mendekati air) pada bagian bawah dan atas strukturnya yang seperti donat dan bersifat hidrofobik (menjauhi air) pada bagian tengah karena terhubung dengan jembatan glikosidik oksigen. Senyawa yang dapat membentuk kompleks dengan siklodextrin adalah senyawa yang bersifat hidrofobik atau memiliki bagian yang hidrofobik. Bagian hidrofobik dari molekul tamu membentuk interaksi yang stabil non-kovalen dengan bagian tengah siklodextrin (12).

## 6. Ekstruksi (Extrusion)

Adalah metode mikroenkapsulasi yang dapat dikategorikan sebagai metode yang baru dan masih terus dikembangkan. Pada proses ekstrusi, bahan inti didispersikan pada karbohidrat cair yang kemudian bahan inti akan ditangkap dan dikeraskan oleh bahan penyalut selama kontak terjadi. Metode ini pertama kali dilakukan oleh Schultz (1956) yang mencoba mendispersikan minyak kulit jeruk pada dekstrosa cair dengan sedikit ditambahkan maltodekstrin. Stabilitas bahan yang terenkapsulasi dapat mencapai 6 bulan lamanya. Kelemahan metode ekstrusi antara lain biaya operasinya yang mahal dan diperkirakan dua kali lipat dibandingkan dengan metode spray drying (21).

## 7. Kokristalisasi

Merupakan metode yang menggunakan sukrosa sebagai bahan penyalut, hal ini dapat merujuk penelitian mikroenkapsulasi oleoresin pala (Chandrayani, 2002). Dalam kokristalisasi, enkapsulasi terjadi akibat kristalisasi spontan dari sukrosa yang menghasilkan bentuk yang mengelompok dengan jarak ukuran 3-300  $\mu\text{m}$  yang diantaranya akan tersalut bahan inti. Proses enkapsulasi ini lebih mudah namun pemilihan bahan penyalut terbatas dan produk yang dihasilkan tidak seperti produk enkapsulasi metode lainnya yang berbentuk kristal kecil dan halus (21).

## 8. Gelasi ion

Metode ini melibatkan campuran dua fase aqueous yang akan menghasilkan interaksi ionik antara muatan yang berada dari kedua fase. Gelasi ion melibatkan bahan yang mengalami transisi dari cairan menjadi gel tergantung pada kondisi interaksi ionik pada temperatur ruang (20).

## **II.3 Uraian Bahan**

### **1. Etil Selulosa**

Etil selulosa merupakan polimer yang tidak larut dalam air yang secara luas telah digunakan dalam pembuatan bentuk sediaan sustained release dari obat yang larut dalam air (22). Dikarenakan etil selulosa tidak larut didalam air, sehingga dapat menghalangi lepasnya obat dari sediaan. Kecepatan pelepasan obat dari matriks etil selulosa dapat dikendalikan melalui proses difusi dan/atau proses erosi (23). Etil selulosa biasanya dikombinasi dengan zat aditif yang larut dalam air untuk membuat lapisan tipis dengan mengurangi sifat-sifat kelarutan dalam air. Polimer ini dapat larut dalam bermacam-macam pelarut organik, tidak toksik, tidak berwarna, tidak berbau, tidak memiliki rasa, dan sangat stabil pada keadaan sekelilingnya. Lapisan tipis etil selulosa yang tidak membentuk plastik, rapuh dan perlu modifikasi untuk mendapatkan suatu formulasi lapisan tipis. Umumnya bahan ini dipakai sebagai Aquacoat (24).

Merupakan penyalut untuk modifikasi pelepasan obat yang dapat menutupi rasa yang tidak enak pada obat, menjaga kestabilan obat misalnya terhadap bahan obat yang mudah teroksidasi. Etil selulosa

memiliki viskositas yang baik sehingga dapat digunakan dalam pembuatan mikroenkapsulasi obat, memiliki aliran yang bebas, tidak berasa, merupakan serbuk putih, praktis tidak larut dalam gliserin, propilenglikol dan air, larut dalam metanol, etil asetat, dan kloroform (16).

## **2. Tween 80**

Tween 80 adalah nama dagang yang juga dikenal dengan nama *Polyoxyethylene Sorbitan Fatty Acid Ester* memiliki karakter agak berbau, sedikit rasa pahit, cairan minyak berwarna kuning, larut dalam air dan etanol. Memiliki kestabilan terhadap elektrolit dan asam atau basa lemah, mengalami saponifikasi jika bercampur dengan asam atau basa kuat. Secara umum digunakan pada formulasi sediaan oral, kosmetik, makanan (22).

## **3. Parafin Cair**

Parafin cair adalah campuran hidrokarbon yang diperoleh dari minyak mineral sebagai zat pemantap dapat ditambahkan tokoferol atau butilhidroksitoluen tidak lebih dari 10 bpj (23).

Parafin cair merupakan sediaan yang stabil, cairan kental, transparan, tidak berflourosensi, tidak berwarna, hampir tidak berbau, dan hampir tidak mempunyai rasa (22).

## **4. Aseton**

Aseton merupakan senyawa yang mudah menguap, cairan transparan Aseton biasanya digunakan dalam formulasi mikrosfer untuk preparasi obat *sustained release* (22).