

**MIKROENKAPSULASI EKSTRAK RIMPANG TEMULAWAK
(*Curcuma xanthorriza* Roxb) TERSALUT GEL KITOSAN-
ALGINAT**

HERDINI



**SEKOLAH PASCASARJANA
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2008**

PERNYATAAN MENGENAI TESIS DAN SUMBER INFORMASI

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis Mikroenkapsulasi Ekstrak Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) Tersalut Gel Kitosan-Alginat adalah karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka dibagian akhir tesis ini.

Bogor, September 2008

Herdini
NIM G452050041

ABSTRACT

HERDINI. Microencapsulation Rhizome Extract of Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) Coated Chitosan-Alginate Gel. Under direction of LATIFAH K DARUSMAN dan PURWANTININGSIH SUGITA.

Microencapsulation was done using the temulawak extract with curcumin as a target material. The aims of this research were to study (1) the transport properties of curcumin passing through the chitosan-alginate membranes due to diffusion process, (2) the optimum condition of in vitro dissolution behavior, and (3) the effects of oxidation and hydrolysis to storage conditions of curcumin coated chitosan-alginate gel. The maceration process using ethanol yields 17.08% and the content of the curcumin in the extract detected by visible spectrophotometry λ 430 nm was 10.30%. Chitosan-alginate membranes were prepared by mixing 100 ml chitosan 2.50% (b/v); 16.7 ml alginate 0.62% (b/v); and 1.70 ml glutaraldehyde 4.63% (v/v) solutions, were poured into mould. Membranes thickness was varied by changing chitosan solution volume. Then, the membranes were used in diffusion assay at 37 and 40°C. Two degrees of donor concentration (C_d) was used 4 and 8 g/l, whereas recipient compartment was filled with solvent. Aliquots were taken after 30, 60, 90, 120, 150, and 180 minutes. The Aliquots absorbance was measured at λ 430 nm. Based on linear regression method, it was found that the influence of T , C_d , and h on D , J (Fick), and D , J_0 (Higuchi), were not significant. On the other hand, the influence of T , C_d , and h on D , J (Fick), and D , J_0 (Higuchi) using response surface method yield model equations with R^2 98.6% and 99.4%. Matrix formation of curcumin for sustained released which is coated by chitosan-alginate gel were made in a form of amicroencapsulation using spray dryer technique. Its optimum condition was obtained using response surface method at concentrations ratio of alginate 0.62% (b/v) and glutaraldehyde 4.63% (v/v) respectively, while chitosan concentration was fixed (1.75% [b/v]). The dissolution assay was done at 37°C, at 100 rpm of stirring rate in 8 hours. Aliquots were taken at 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420, 480 minutes. Absorbance of the Aliquots was measured at λ 430 nm. The curcumin released has the best linear correlation to the first order reaction with released constant, $k = 2.25 \cdot 10^{-3} \text{ minute}^{-1}$ while it's half live is $t_{1/2} =$

5.16 hours. Release curcumin was determined mainly by diffusion mechanism. The Higuchi model was better than Fick model for determined the dissolution process. The storage assay for the microencapsulation process of temulawak ethanol extract showed that the room temperature was the best condition for maintaining the curcumin release. In this case, the data was suitable with the third order reaction with released constant, $k = 0.6193 \cdot 10^{-3} \text{ week}^{-1}$ while it's half life was $t_{1/2} = 29.90$ week.

Keywords: Microencapsulation, curcumin, diffusion-dissolution, chitosan-alginate, glutaraldehyde, oxidation-Hydrolysis

RINGKASAN

HERDINI. Mikroenkapsulasi Ekstrak Rimpang Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza* Roxb) Tersalut Gel Kitosan-Alginat. Dibimbing oleh LATIFAH K DARUSMAN dan PURWANTININGSIH SUGITA.

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) merupakan salah satu jenis tanaman yang paling banyak digunakan sebagai bahan baku pembuatan jamu dan obat. Khasiat temulawak yang menyehatkan dan menyembuhkan berbagai penyakit terutama disebabkan oleh adanya senyawa kurkuminoid, yang terdiri atas kurkumin dan desmetoksikurkumin. Hal ini mengakibatkan temulawak mempunyai potensi yang besar untuk dikembangkan dan diproduksi secara massal. Kekurangan temulawak adalah, rasanya yang pahit dengan bau aromatik yang tajam dan lama penyimpanan akan mengurangi kadar minyak atsiri dan kurkuminoidnya. Salah satu cara untuk menutupinya adalah dengan penyalutan dalam bentuk sediaan mikroenkapsulasi. Kelebihan metode ini, adalah terjaganya daya tahan kurkumin yang disalut, mudah dibawa-bawa, pengaruh penguapan yang mengakibatkan pelepasan kurkumin dari penyalut baik selama penyimpanan maupun pemakaiannya dapat dikontrol.

Tujuan dari penelitian ini adalah (1) mempelajari perilaku transport kurkumin pada membran (film) gel kitosan-alginat melalui proses difusi, (2) mempelajari perilaku disolusi kurkumin tersalut gel kitosan-alginat secara *in vitro* pada kondisi optimumnya, dan (3) mempelajari perilaku proses penyimpanan kurkumin tersalut gel kitosan-alginat akibat pengaruh faktor luar seperti oksidasi dan hidrolisis. Hasil menunjukkan, analisis ekstrak menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol sebesar 17.08% dan menghasilkan kadar kurkumin dalam ekstrak etanol menggunakan spektrofotometri sinar tampak sebesar 10.30%.

Membran kitosan-alginat dibuat dengan mencampurkan 100 ml larutan kitosan 2.50% (b/v); 16.7 ml alginat 0.62% (b/v); dan 1.70 ml glutaraldehid 4.63% (v/v), yang kemudian dituang ke dalam cetakan. Dibuat ragam ketebalan membran dengan meragamkan volume larutan kitosan. Kemudian, membran digunakan dalam uji difusi suhu 37°C dan 40°C. Digunakan dua tingkat konsentrasi sel donor (C_d) : 4 dan 8 g/l, sedangkan sel resipien diisi pelarut. Aliquot diambil setelah difusi berlangsung 30, 60, 90, 120, 150, dan 180 menit. Aliquot diukur serapannya pada panjang gelombang 430 nm. Berdasarkan metode regresi linear, diperoleh pengaruh T , C_d , dan h terhadap D , J (Fick) dan D, J_o (Higuchi) tidak nyata. Sementara itu, Pengaruh T , C_d , dan h terhadap D , J (Fick) dan D, J_o (Higuchi) menggunakan metode respon permukaan dengan menggunakan peranti lunak "Minitab Release 14" memberikan persamaan model yang lebih sesuai dengan Fick dengan nilai R^2 98.6% dan 99.4%.

Pembentukan matriks pada sediaan lepas lambat mikroenkapsulasi kurkumin yang tersalut gel kitosan-alginat dibuat dengan metode pengering semprot. Mikrokapsul optimum diperoleh dengan metode respon permukaan pada nisbah konsentrasi alginat 0.62% (b/v) dan glutaraldehid 4.63% (v/v), dengan konsentrasi kitosan dibuat tetap 1.75% (b/v). Uji disolusi dilakukan pada suhu 37°C dengan kecepatan putaran 100 rpm selama 8 jam. Aliquot diambil pada selang waktu 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420, 480 menit. Serapan kurkumin diukur pada panjang gelombang 430 nm. Pelepasan kurkumin

dengan korelasi linear terbaik ada pada orde pertama dengan nilai tetapan, $k = 2.25.10^{-3} \text{ menit}^{-1}$ dan waktu paruh, $t_{1/2} = 5.16 \text{ jam}$. Pelepasan kurkumin terjadi melalui mekanisme difusi matriks sediaan padat melalui membran mikrokapsul. Diperoleh data pelepasan dengan kecocokan yang lebih baik dengan model Higuchi dibandingkan model Fick dengan nilai $R^2 0.9875$.

Uji penyimpanan dengan tujuan untuk mengetahui seberapa jauh penyalutan kitosan-alginat melindungi kurkumin terhadap pengaruh suhu (T) dan waktu (t) simpan sediaan. Sasaran utama dilakukan uji ini adalah untuk mengetahui bahwa bentuk sediaan yang dihasilkan cukup stabil selama penyimpanan untuk jangka waktu yang lama. Mikrokapsul kurkumin yang didapat pada kondisi optimum disimpan dengan tiga perlakuan suhu yang berbedayaitu : suhu kamar 30°C , suhu oven 40°C , dan suhu oven 70°C pada R_H konstan 70% . Uji penyimpanan meliputi tiga aspek, yaitu : (1) uji organoleptis, yaitu seberapa jauh terjadi perubahan bentuk, warna, bau dan rasa, (2) uji kadar air,yaitu seberapa jauh perubahan kadar air dari zat aktif sebagai fungsi waktu, dan

(3) uji konsentrasi zat aktif. Dari aspek ke-3, selanjutnya dapat dikaji kinetiknya untuk menentukan konstanta penguraian kurkumin melalui parameter k dan dari $t_{1/2}$ seberapa lama waktu yang dibutuhkan kurkumin untuk terurai setengahnya dari konsentrasi awal, sementara itu dari waktu paruh dapat ditentukan proses penguraian kurkumin berlangsung cepat atau lambat. Diperoleh, mikrokapsul yang mempunyai sifat baik hanya pada penyimpanan pada suhu kamar 30°C . Pada suhu kamar cocok dengan reaksi orde ketiga dengan nilai tetapan laju pelepasan, k dan waktu paruh, $t_{1/2}$ berturut-turut $0.6193.10^{-3} \text{ minggu}^{-1}$ dan 29.90 minggu .

Kata kunci : Mikroenkapsulasi, kurkumin, difusi-disolusi, kitosan-alginat, glutaraldehida, oksidasi-hidrolisis

©Hak Cipta milik IPB, tahun 2008
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

1. *Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumber*
 - a. *Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah*
 - b. *Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB*
2. *Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis dalam bentuk apapun tanpa izin IPB*

**MIKROENKAPSULASI EKSTRAK RIMPANG TEMULAWAK
(*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) TERSALUT GEL KITOSAN
ALGINAT**

HERDINI

Tesis
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Magister Sains pada
Program Studi Ilmu Kimia

**SEKOLAH PASCASARJANA
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2008**

Penguji Luar Komisi pada Ujian Tesis : Dr. Djarot Sasongko Hami Seno, M.S.

Judul Tesis : Mikroenkapsulasi Ekstrak Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*. Roxb) Tersalut Gel Kitosan-Alginat
Nama : Herdini
NIM : G452050041

Disetujui

Komisi Pembimbing



Prof. Dr. Ir. Latifah K. Darusman, M.S.
Ketua



Dr. Dra. Purwantiningsih S, M.S.
Anggota

Diketahui

Ketua Program Studi
Ilmu Kimia



Prof. Dr. Ir. Latifah K. Darusman, M.S.

Dekan Sekolah Pascasarjana



Prof. Dr. Ir. Khairil A. Notodiputro, M.S.

Tanggal Ujian : 13 Agustus 2008

Tanggal Lulus : 08 SEP 2008

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala karunia-Nya sehingga karya ilmiah ini berhasil diselesaikan. Judul yang dipilih dalam penelitian yang dilaksanakan sejak bulan April 2007 ini ialah Mikroenkapsulasi Ekstrak Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*. Roxb) Tersalut Gel Kitosan-Alginat.

Terima kasih penulis ucapkan kepada semua pihak yang telah membantu penulis selama penelitian dan penyusunan karya ilmiah ini, terutama kepada Ibu Prof. Dr. Latifah K. Darusman., M.S. dan Ibu Dr. Purwantiningsih Sugita., M.S. selaku pembimbing I dan II yang selalu menyempatkan waktu untuk berkonsultasi, serta kepada Ibu Dr. Teti Indrawati., Apt selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jakarta yang memberikan kesempatan kepada penulis untuk memperoleh gelar Magister Sains pada program Studi Ilmu Kimia, Sekolah Pascasarjana, Institut Pertanian Bogor dan turut memberikan saran dan arahnya. Ucapan terimakasih penulis sampaikan pula kepada Bapak Drs. Agung Eru Wibowo, M.Si., Apt selaku Kepala Laboratorium Teknologi Farmasi dan Medika-Badan pengkajian dan Penerapan Teknologi yang telah memberikan fasilitas peralatan. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada semua staf dan laboran di laboratorium kimia organik dan kimia analitik yang telah membantu sarana dan prasarana serta Pusat Studi Biofarmaka atas bantuannya dalam penyediaan bahan baku terstandar dan analisis *Fourier Transformation Infrared (IR)* dan Ibu Dra. Endang, M.S. atas bantuannya dalam analisis *Scanning Electron Microscopy (SEM)*. Ungkapan terima kasih penulis berikan kepada ayah, ibu, suamiku Dr. phil. nat. Anto Sulaksono dan anak-anakku tercinta Addin, Rosyid, dan Rusyida serta sahabatku Dra. Nelly Suryani, M.Si., Apt dan Dra. Sri Mulyani., Apt yang selalu memberikan semangat, kasih sayang, dan do'anya.

Semoga Allah SWT membalas segala kebaikan yang telah diberikan. Karya ilmiah ini diharapkan dapat bermanfaat bagi semua pihak. Disadari sepenuhnya atas keterbatasan kemampuan yang dimiliki, sehingga tesis ini jauh dari sempurna. Segala kritik dan saran yang membangun, diharapkan atas penelitian ini.

Bogor, September 2008

Herdini

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Kudus pada tanggal 06 Mei 1969 sebagai anak ketiga dari empat bersaudara dari ayah Drs. H.M. Mahfudz., Dipl. IS dan ibu Sunifah.

Tahun 1993, penulis lulus dari Institut Sains dan Teknologi Nasional (ISTN) Jakarta, Jurusan Farmasi, dan pada universitas yang sama lulus Apoteker pada tahun 2003. Tahun 2005 penulis diterima sebagai mahasiswa Sekolah Pascasarjana Program Studi Ilmu Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.

Selama mengikuti perkuliahan, penulis juga menjadi staf pengajar tetap di Institut Sains dan Teknologi Nasional (ISTN) Jakarta pada tahun 1993 s/d sekarang di jurusan Farmasi dan menjadi staf pengajar tidak tetap di Universitas Islam Negeri (UIN) Syarif Hidayatullah, Jakarta pada tahun 2006 s/d sekarang di jurusan Farmasi pada bidang Kimia Farmasi Kualitatif dan Kuantitatif. Pada tahun 2005 s/d sekarang penulis bekerja dibidang keprofesian sebagai penanggung jawab di Apotek Gerynd Skin Care.

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
PENDAHULUAN	1
Latar Belakang	1
Tujuan Penelitian	3
Manfaat Penelitian	3
Hipotesis.....	3
TINJAUAN PUSTAKA	4
Temulawak.....	4
Gel kitosan-alginat	5
Mikroenkapsulasi	8
Difusi Membran	9
Disolusi	13
Penyimpanan	15
BAHAN DAN METODE	17
Waktu dan Tempat Penelitian	17
Bahan dan Alat.....	17
Persiapan Bahan Kurkumin.....	18
Uji Difusi.....	18
Uji Disolusi	20
Uji Penyimpanan.....	21
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	23
SIMPULAN DAN SARAN	53
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN.....	58

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Perhitungan D dan J pada ragam h , C_d , dan T yang berbeda menurut persamaan Fick-Higuchi	26
2. Kadar kurkumin dalam mikrokapsul pada berbagai konsentrasi alginat-glutaraldehida dengan konsentrasi kitosan 1.75%	39
3. Penentuan orde pelepasan kurkumin rerata dari mikrokapsul optimum	43
4. Persamaan konstanta reaksi orde ke-0 dan ke-3, nilai R^2 , k , $t_{1/2}$ pada berbagai suhu penyimpanan	51

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Struktur molekul komponen kurkuminoid	5
2. Struktur kitosan	5
3. Struktur alginat	6
4. Struktur glutaraldehida	7
5. Struktur hidrogel kitosan	8
6. Klasifikasi mikrokapsul menurut morfologi	8
7. Perbedaan konsentrasi difusan antara kompartemen donor dan resipien.....	10
8. Gambar skematis dari matriks padat	11
9. Tahapan deagregasi dan disolusi	14
10. Alat uji difusi	19
11. Kurva pengaruh T terhadap D (Fick)	24
12. Kurva pengaruh T terhadap J (Fick)	24
13. Kurva pengaruh C_d terhadap D (Fick)	24
14. Kurva pengaruh C_d terhadap J (Fick)	24
15. Kurva pengaruh h terhadap D (Fick)	24
16. Kurva pengaruh h terhadap J (Fick)	24
17. Kurva pengaruh T terhadap D (Higuchi)	25
18. Kurva pengaruh T terhadap J (Higuchi)	25
19. Kurva pengaruh C_d terhadap D (Higuchi)	25
20. Kurva pengaruh C_d terhadap J (Higuchi)	25
21. Kurva pengaruh h terhadap D (Higuchi)	25
22. Kurva pengaruh h terhadap J (Higuchi)	25
23. Foto SEM membran sebelum perlakuan	28
24. Foto SEM membran setelah uji difusi ke-3	29

25. Foto SEM membran setelah uji difusi ke-8.....	29
26. Profil plot kontur dari D sebagai fungsi C_d dan T (Fick)	31
27. Profil plot kontur dari D sebagai fungsi C dan T (Higuchi)	31
28. Kurva pengaruh T terhadap D (Fick dan Higuchi).....	32
29. Kurva pengaruh C_d terhadap D (Fick dan Higuchi)	33
30. Kurva pengaruh h terhadap D (Fick dan Higuchi).....	34
31. Profil plot kontur J sebagai fungsi C_d dan T (Fick).....	35
32. Profil plot kontur J_o sebagai fungsi C_d dan T (Higuchi)	35
33. Kurva pengaruh T terhadap terhadap J (Fick-Higuchi)	36
34. Kurva pengaruh C_d terhadap J (Fick-Higuchi).....	37
35. Kurva pengaruh h terhadap J (Fick-Higuchi)	38
36. Kadar kurkumin dalam MK pada berbagai konsentrasi alginat-gutaraldehida dengan konsentrasi kitosan 1.75%	40
37. Profil Plot kontur pengaruh konsentrasi alginat dan glutaraldehida terhadap kadar kurkumin.....	40
38. Kondisi optimum nisbah konsentrasi alginat-glutaraldehida	41
39. Kurva pengaruh t pada pelepasan kurkumin rerata medium basa pH 7.4.....	43
40. Kurva orde reaksi ke-1 pelepasan kurkumin dari mikrokapsul	44
41. Kurva pelepasan kurkumin terhadap waktu (Fick) dan akar waktu (Higuchi).....	45
42. Foto SEM permukaan mikrokapsul tanpa dan dengan kurkumin	45
43. Foto SEM permukaan mikrokapsul setelah uji disolusi.....	46
44. Mikrokapsul dengan dan tanpa penambahan kurkumin.....	47
45. Perubahan organoleptis mikrokapsul sampai minggu ke-8	47
46. Kurva penyimpanan mikrokapsul terhadap kadar air	48
47. Kurva hubungan antara waktu dan potensi terurainya kurkumin	48
48. Profil regresi orde reaksi penguraian kurkumin.....	50
49. Foto SEM permukaan mikrokapsul uji penyimpanan.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Diagram alir ekstrak rimpang temulawak	58
2. Analisis kadar air temulawak dan alginat	58
3. Perhitungan rendemen ekstraksi temulawak	58
4. Deret standar kurkumin dalam metanol	59
5. Analisis kadar air kitosan	59
6. Analisis kadar abu	59
7. Data hasil pengukuran kadar air dan kadar abu kitosan.....	60
8. Penentuan bobot molekul kitosan	60
9. Penentuan Derajat Deasetilasi.....	62
10. Diagram alir penelitian uji difusi	63
11. Preparasi bahan-bahan yang digunakan untuk uji difusi.....	64
12. Analisis data dengan RSM minitab 14 untuk pemodelan <i>D</i> dan <i>J</i> dari hukum Fick.....	65
13. Analisis data dengan RSM Minitab 14 untuk pemodelan <i>D</i> dan <i>J</i> dari hukum Higuchi	68
14. Preparasi bahan-bahan yang digunakan untuk uji disolusi	70
15. Diagram alir percobaan pendahuluan uji disolusi.....	71
16. Konsentrasi kurkumin dalam mikrokapsul hasil percobaan pendahuluan	71
17. Diagram alir penelitian utama uji disolusi	72
18. Deret standar kurkumin sediaan mikrokapsul uji disolusi	73
19. Analisis data dengan RSM minitab 14 untuk kondisi optimum kurkumin alginat-glutaraldehyda.....	74
20. Penentuan orde pelepasan kurkumin dari mikrokapsul pada uji disolusi	76
21. Diagram alir uji penyimpanan.....	77
22. Deret standar kurkumin dalam etanol pada uji penyimpanan	77
23. Penentuan kadar air pada R_H konstan 70%	78
24. Penentuan orde reaksi penguraian kurkumin dari mikrokapsul	79

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) merupakan salah satu jenis tanaman yang paling banyak digunakan sebagai bahan baku pembuatan jamu dan obat. Khasiat temulawak yang menyehatkan dan menyembuhkan berbagai penyakit terutama disebabkan oleh adanya senyawa kurkuminoid, yang terdiri atas kurkumin dan desmetoksikurkumin. Hal ini mengakibatkan temulawak mempunyai potensi yang besar untuk dikembangkan dan diproduksi secara massal. Bentuk ekstrak dari temulawak lebih disukai daripada serbuk, karena penggunaannya yang lebih efisien dan efektif terhadap penyerapan kandungan kimia aktifnya. Kekurangan temulawak adalah, rasanya yang pahit dengan bau aromatik yang tajam dan lama penyimpanan akan mengurangi kadar minyak atsiri dan kurkuminoidnya. Salah satu cara untuk menutupinya adalah dengan penyalutan dalam bentuk sediaan mikroenkapsulasi. Kelebihan metode ini, adalah terjaganya daya tahan kurkumin yang disalut, mudah dibawa-bawa, pengaruh penguapan yang mengakibatkan pelepasan kurkumin dari penyalut baik selama penyimpanan maupun pemakaiannya dapat dikontrol. Jika dibandingkan dengan sediaan tablet dan kapsul, adalah pada sediaan mikroenkapsulasi bentuk cair dan ekstraknya dapat diubah menjadi serbuk berdaya alir tinggi dan kemungkinan taktersatukannya bahan obat dapat dihindari. Disamping itu sediaan dalam bentuk mikroenkapsulasi dapat memberikan perlindungan bagi obat-obat yang tidak stabil dan produk akhirnya yang unik (Baranauskiene 2007).

Kitosan merupakan polimer alami yang bersifat non-toksik, biokompatibel, biodegradabel, dan polikationik dalam suasana asam (Sutriyo *et al.* 2005) dan dapat membentuk gel (hidrogel) karena adanya ikatan silang kitosan-kitosan yang terjadi secara ionik (Berger *et al.* 2004). Kitosan memiliki struktur yang hampir sama dengan selulosa. Beberapa polimer turunan selulosa, seperti hidroksipropil metil selulosa (HPMC) dan etil selulosa (EC) telah banyak digunakan dalam sediaan lepas terkendali, baik dalam bentuk matriks maupun mikrokapsul (Wade

1994 dalam Sutriyo 2005). Dengan struktur yang mirip dengan selulosa dan dengan kemampuannya membentuk gel dalam suasana asam, kitosan memiliki sifat-sifat sebagai matriks dalam sistem pengantaran obat (Sutriyo *et al.* 2005). Kitosan telah digunakan sebagai penyalut obat antiperadangan ketoprofen (Yamada *et al.* 2001) dan propranolol hidroklorida (Sutriyo *et al.* 2005). Gel kitosan-alginat yang diperoleh Sugita (2006b) pada kondisi optimumnya diketahui berpotensi sebagai membran yang baik dalam sistem pengantaran. Kitosan yang telah dimodifikasi dengan alginat juga dapat membentuk membran kompleks polielektrolit (PEC) (Cardenas *et al.* 2003). Wang *et al.* (2004) melaporkan pembentukan gel kitosan-poli(vinil alkohol) (PVA) dengan glutaraldehida sebagai penaut silang dapat memperbaiki sifat gel yang terbentuk, yaitu menurunkan waktu gelasi dan meningkatkan kekuatan mekanis gel. Modifikasi gel kitosan telah banyak dikembangkan dengan menambahkan hidrokoloid alami, diantaranya dengan gom guar (Sugita *et al.* 2006a), alginat (Sugita *et al.* 2006b), karboksimetil selulosa (Sugita *et al.* 2006c), dan gom xantan (Sugita *et al.* 2007). Keempat modifikasi tersebut berpotensi untuk digunakan sebagai membran. Namun, gel kitosan dengan penambahan alginat memiliki sifat reologi yang berpotensi sebagai gel untuk digunakan dalam mikroenkapsulasi.

Mikroenkapsulasi merupakan salah satu teknik penyalutan suatu bahan yang mudah dan sederhana dalam menjaga keaktifan suatu bahan serta mengendalikan laju pelepasan senyawa yang disalutnya. Metode pengeringan semprot merupakan salah satu teknik mikroenkapsulasi yang mengubah sifat fisik bentuk cairan (suspensi) menjadi butiran padat. Bahan penyalut yang sering digunakan adalah polimer turunan selulosa seperti HPMC dan EC (Sutriyo *et al.* 2005). Selain itu, kitosan-karboksimetil selulosa (CMC) telah digunakan untuk mengantarkan obat antiperadangan indometasin (Tiyaboonchai & Ritthidej 2003). Namun, sulitnya pembentukan gel kitosan-CMC merupakan suatu kendala karena kelarutan CMC yang rendah dalam asam, sedangkan kitosan larut dalam asam dan sedikit larut dalam air. Sementara itu, kelarutan alginat dalam asam maupun basa lebih baik dibandingkan dengan CMC. Oleh karena itu, gel kitosan-alginat diharapkan dapat menghasilkan mikrokapsul dengan efektifitas pengantaran obat

yang lebih baik dibandingkan dengan mikrokapsul kitosan yang telah diteliti selama ini.

Penelitian tentang temulawak yang telah dilakukan terutama mengenai manfaat, proses ekstraksi maupun bentuk sediaan yang digunakan, adalah sediaan formulasi granul *effervescent* untuk minuman dari ekstrak kental rimpang temulawak (Chandra 2005). Sedangkan studi penggunaan metode mikroenkapsulasi ekstrak rimpang temulawak sebagai material inti (*core material*) dengan bahan penyalut kitosan- alginat baik berupa sifat-sifat difusi, disolusi maupun uji penyimpanan belum pernah dilakukan.

Tujuan Penelitian

1. Mempelajari perilaku transport kurkumin pada membran (film) gel kitosan-alginat melalui proses difusi.
2. Mempelajari perilaku disolusi kurkumin tersalut gel kitosan-alginat secara *in vitro* pada kondisi optimumnya.
3. Mempelajari perilaku proses penyimpanan kurkumin tersalut gel kitosan-alginat akibat pengaruh faktor luar seperti oksidasi dan hidrolisis.

Manfaat Penelitian

Membuka peluang usaha bagi dunia industri dalam bentuk pemanfaatan dan pengembangan penggunaan obat herbal sebagai obat tradisional melalui pemanfaatan sediaan mikrokapsul yang dapat diterima oleh masyarakat.

Hipotesis

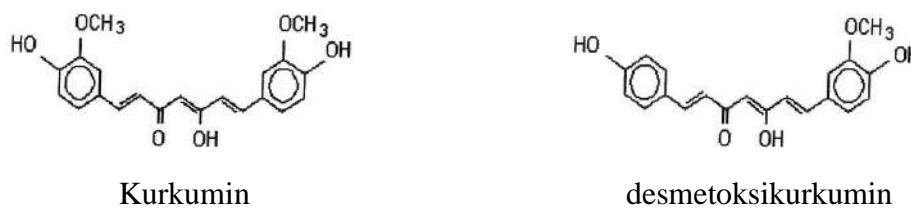
Sediaan mikroenkapsulasi dari ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) dengan gel kitosan-alginat dapat memenuhi persyaratan uji disolusi, uji difusi, dan uji penyimpanan.

TINJAUAN PUSTAKA

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb)

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) adalah salah satu tanaman yang penting dalam industri obat tradisional Indonesia. Dari hasil penelitian, diketahui bahwa khasiat temulawak disebabkan oleh dua kelompok kandungan kimia utamanya, yakni kurkuminoid dan minyak atsiri. Kurkuminoid terdiri senyawa kurkumin dan desmetoksi kurkumin.

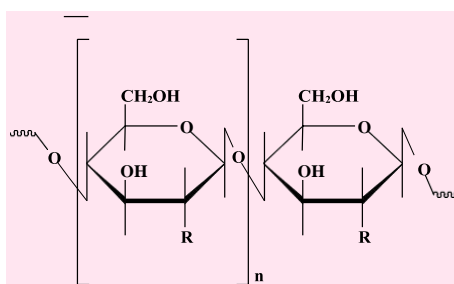
Dalam bidang pengobatan dan kesehatan, dewasa ini, perkembangan ekstrak rimpang temulawak sudah banyak yang diproses sebagai obat bahan alam, baik dalam bentuk herbal kering untuk godokan, serbuk, maupun ekstrak herbal yang dikemas berupa kapsul. Produk-produk ini telah beredar luas dan banyak dikonsumsi oleh masyarakat, terutama khasiatnya yang menyehatkan. Temulawak terdiri dari fraksi pati, kurkuminoid, dan minyak atsiri (3 -12%). Fraksi pati merupakan kandungan terbesar, jumlah bervariasi antara 48-54% tergantung dari ketinggian tempat tumbuh. Makin tinggi tempat tumbuh maka kadar patinya semakin rendah dan kadar minyak atsirinya semakin tinggi. Fraksi kurkuminoid merupakan komponen yang memberi warna kuning pada rimpang temulawak. Fraksi kurkuminoid mempunyai aroma yang khas, tidak toksik, dan terdiri dari dua komponen, yaitu kurkumin dan desmetoksi kurkumin (Gambar 1). Kadar kurkumin dalam kurkuminoid rimpang temulawak adalah sekitar 58-71% sedangkan kadar desmetoksikurkurmin berkisar antara 29-42% (Dalimarta 2002). Fraksi minyak atsiri berupa cairan berwarna kuning atau kuning jingga dan berbauaromatik tajam. Komposisinya tergantung pada umur rimpang, tempat tumbuh, teknik isolasi, teknik analisis. Fraksi minyak atsiri yang terkandung dalam rimpang temulawak terdiri dari senyawa turunan monoterpen seperti borneol, kamfora, sineol, dan turunan sesquiterpen seperti xanthorrhizol, β -bisabolen, germakron.



Gambar 1 Struktur molekul komponen kurkuminoid.

Gel Kitosan-Alginat

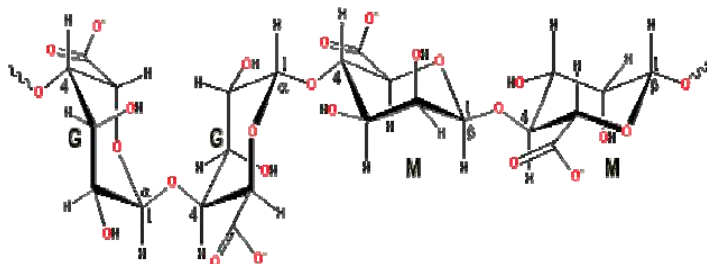
Kitosan merupakan aminopolisakarida dari deasetilasi kitin, yaitu modifikasi struktur kitin melalui hidrolisis menggunakan larutan basa. Kitosan tersusun atas (1,4)-2-amino-2-deoksi-D-glukosa yang saling berikatan β . Struktur kitosan dapat kita perhatikan pada Gambar 2. Kitosan memiliki rumus molekul $(C_6H_{11}NO_4)_n$, R = $-NH_2$ dan merupakan salah satu dari sedikit polimer alam yang berbentuk polielektrolit kationik dalam larutan asam organik (Hirano 1986 dalam Jamaludin 1994). Kitosan larut dalam pelarut organik, HCl encer, HNO₃ encer, dan H₃PO₄ 0,5%, tetapi tidak larut dalam basa kuat dan H₂SO₄. Sifat kelarutan kitosan ini dipengaruhi oleh bobot molekul dan derajat deasetilasi yang beragam bergantung pada sumber dan metode isolasinya (Muzi 1990 dalam Jamaludin 1994). Bobot molekul kitosan beragam, bergantung pada degradasi yang terjadi selama proses deasetilasi (Purwantiningsih 1992). Parameter mutu kitosan ditentukan melalui parameter nilai derajat deasetilasi, kadar air, kadar abu, bobot molekul, dan viskositas.



Gambar 2 Struktur kitosan. (R = sebagian besar $-NH_2$).

Alginat merupakan polimer rantai lurus yang terdiri atas residu-residu asam β -(1T4)-D-manuronat (M) dan asam α -(1T4)-L-guluronat (G) yang membentuk blok homopolimer M atau G dan blok heteropolimer MG (Cardenas *et al.* 2003). Meskipun residu-residu tersebut merupakan epimer (residu asam D-manuronat

secara enzimatik diubah menjadi L-guluronat setelah polimerisasi) dan hanya berbeda pada atom C5, keduanya memiliki konformasi yang sangat berbeda. Asam D-manuronat memiliki posisi tautan diekuatorial antar residu, sedangkan asam L-guluronat memiliki posisi tautan diaksial antar residu (Chaplin 2005). Alginat dapat dibuat dengan kisaran bobot molekul yang lebar (50-100.000 residu). Rumus struktur alginat ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3 Struktur Alginat (Chaplin 2005).

Sifat utama alginat adalah kemampuannya untuk membentuk gel dengan adanya kation divalen (Cardenas *et al.* 2003). Gel didefinisikan sebagai jaringan polimerik yang dapat menampung sejumlah tertentu air di dalam strukturnya dan mengembang tanpa melarut didalamnya (Wang *et al.* 2004). Gel yang terbentuk dari alginat stabil terhadap panas dan dapat dibentuk pada suhu ruang. Gel tersebut terjadi karena adanya sedikit ion kalsium atau ion logam divalen atau trivalen lainnya, atau dapat juga terbentuk tanpa adanya ion-ion tersebut jika pH lebih kecil dari 3. Gel alginat dapat terbentuk pada suhu ruang sampai 100°C dan tidak dapat mencair dengan pemanasan (McHugh 1987 dalam Rahayu 2000).

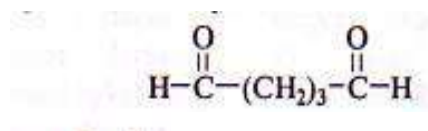
Fungsi utama alginat adalah sebagai zat pengatur kestabilan termal pada proses pembentukan gel. Pembentukan gel dengan alginat terjadi pada konsentrasi yang jauh lebih rendah daripada gelatin. Meskipun gel ini cepat terdegradasi, ia dapat dipanaskan tanpa meleleh.

Alginat dapat digunakan untuk memperbaiki struktur dasar kitosan. Kitosan mudah terputus dalam asam mineral encer, maka perlu modifikasi kimia pada strukturnya, yaitu dengan membuatnya dalam bentuk gel, salah satu caranya dengan penambahan alginat. Interaksi kitosan dengan alginat menghasilkan pembentukan kompleks polielektrolit (PEC) menurut persamaan reaksi berikut (Cardenas *et al.* 2003) :



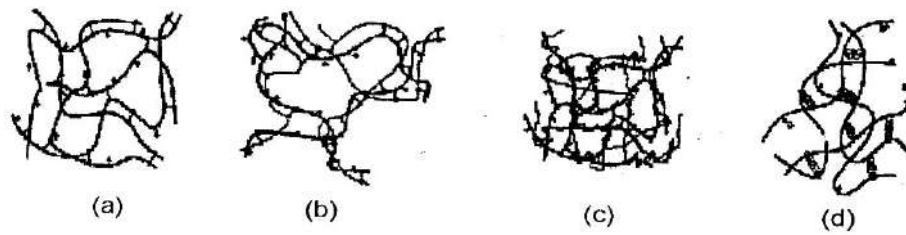
Gel kitosan-alginat terjadi karena terbentuknya jaringan tiga dimensi antara molekul kitosan dan alginat yang terentang pada seluruh volume gel yang terbentuk dengan kandungan air didalamnya. Sifat jaringan serta interaksi molekul yang mengikat keseluruhan gel menentukan kekuatan, stabilitas, dan tekstur dari gel. Untuk memperkuat jaringan di dalam gel biasanya digunakan molekul lain sebagai pembentuk tautan silang. Adanya tautan silang akan menurunkan kapasitas adsorpsi dari kitosan karena terjadi pembentukan tautan kimia pada sisi adsorpsi (Schmuhl *et al.* 2001). Pembentuk tautan silang merupakan molekul yang memiliki bobot molekul (BM) lebih kecil daripada BM kedua senyawa yang akan diikat (Berger *et al.* 2004). Senyawa yang lazim digunakan untuk menghasilkan tautan silang pada kitosan adalah glutaraldehida.

Glutaraldehida mempunyai rumus molekul $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$ (Gambar 4) dengan bobot molekul sebesar 100,1 g/mol, titik didih sebesar 100°C , titik beku -15°C , pH 3,2-4,2, berupa larutan berwarna kuning, yang larut dalam air, alkohol dan benzena. Glutaraldehida dapat berfungsi sebagai perantara tautan silang untuk polivinilalkohol (PVA) dan beberapa polisakarida lain seperti kitosan (Wang *et al.* 2004). Hal ini disebabkan adanya aktivitas gugus aldehida yang tinggi dalam bentuk basa Schiff dengan gugus amina dari protein.



Gambar 4 Struktur glutaraldehida.

Tautan silang kovalen dalam gel kitosan dapat dibedakan menjadi 3 bagian, yaitu tautan silang kitosan-kitosan, jaringan polimer hibrida atau *hybrid polymer network* (HPN), dan jaringan polimer saling tembus tanggung atau utuh (semi IPN atau full IPN, *interpenetrating polymer network*), yang berturut-turut ditunjukkan pada Gambar 5a, b,c,d.

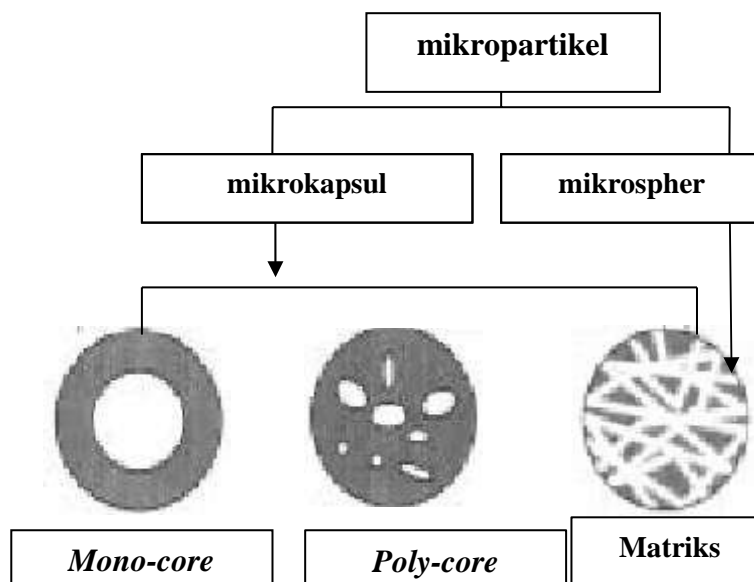


Gambar 5 Struktur hidrogel kitosan (a) tautan silang kitosan-kitosan, (b) jaringan polimer hibrida, (c) jaringan semi-IPN, (d) tautan silang ionik kitosan (Berger *et al.*2004).

Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi adalah tehnik yang digunakan untuk mengungkung suatu bahan menggunakan bahan penyalut dengan ukuran yang sangat kecil dengan diameter berkisar 15-20 mikron atau kurang dari setengah diameter rambut manusia (Yoshizawa 2004). Kegunaan tehnik ini antara lain untuk mengendalikan pelepasan senyawa aktif dari bahan obat, menyebabkan senyawa aktif lebih aman untuk dipegang, melindungi bahan yang peka terhadap lingkungannya, melindungi pengaruh efek yang tidak diinginkan karena pengaruh cahaya, kelembaban, oksigen dan mengubah wujud bahan dari cair menjadi padat (Bertolini 2001).

Secara garis besar, mikrokapsul dapat dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu tipe berinti tunggal, berinti lebih dari satu, dan tipe matriks (Gambar 6).



Gambar 6 Klasifikasi mikrokapsul menurut morfologi

Pembuatan mikrokapsul dapat dilakukan secara fisika dan kimia. Metode fisika yang digunakan antara lain *pan coating*, pelapisan suspensi udara, piringan pemutar, dan pengeringan semprot (*spray drying*). Sementara metode kimia antara lain polimerisasi antarmuka, polimerisasi *in-situ*, polimerisasi matriks, penguapan pelarut, dan pemisahan fase. Dari berbagai metode di atas, metode pengering semprot paling mudah dan sederhana untuk mengkapsulasi suatu bahan karena larutan suspensi yang akan dimikroenkapsulasi cukup dimasukkan ke dalam alat pengering semprot dengan serbuk mikrokapsul sebagai produk (Oliveira *et al.* 2005).

DIFUSI MEMBRAN (Martin 1993)

Difusi didefinisikan sebagai suatu proses perpindahan massa molekul suatu zat yang dibawa oleh gerakan molekular secara acak dan berhubungan dengan adanya perbedaan konsentrasi aliran molekul melalui suatu batas, misalnya suatu membran polimer.

Menurut hukum Fick, massa (M dalam mg) yang mengalir melalui satu satuan luas penampang melintang (S dalam cm^2) dari suatu pembatas berupa membran dalam satu satuan waktu (t dalam detik) memenuhi relasi,

$$J = \frac{dM}{Sdt} \quad (2.1)$$

J adalah fluks atau aliran. Sebaliknya fluks berbanding lurus dengan perbedaan konsentrasi persatuan panjang, dC/dx :

$$J = -D \frac{dC}{dx} \quad (2.2)$$

D adalah koefisien difusi dari penetran (disebut juga difusan) dalam cm^2/detik . D merupakan karakteristik dari membran, sedangkan C adalah konsentrasi zat aktif dalam g/cm^3 , dan x adalah jarak dalam cm. Tanda negatif dari persamaan (2.2) menunjukkan bahwa difusi terjadi dalam arah berlawanan dengan naiknya konsentrasi (arah x positif). Dapat dikatakan bahwa difusi terjadi dalam arah menurun konsentrasi difusan. Jadi, aliran selalu merupakan bilangan positif.

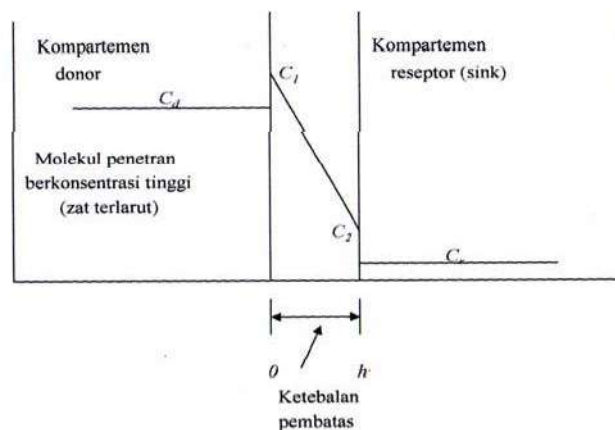
Konstanta difusi D , tidak selamanya konstan tetapi harga D dapat juga dipengaruhi oleh temperatur (T), tekanan, sifat pelarut, sifat kimia dari difusan, konsentrasi pada kompartemen donor (C_d) dan ketebalan membran (h).

Jika dua kompartemen dari suatu sel difusi dengan luas penampang melintang S , dengan h membran yang tetap, dan jika konsentrasi dalam membran di sebelah kiri dan di sebelah kanan adalah C_1 dan C_2 , maka :

$$J = \frac{dM}{S dt} = D \left[\frac{(C_1 - C_2)}{h} \right] \quad (2.2a)$$

$(C_1 - C_2)/h$ pada h kecil adalah dC/dx . Perbedaan $(C_1 - C_2)/h$ dalam kompartemen donor dan resipien harus dianggap konstan untuk terjadinya aliran yang kuasistasioner (sink).

Konsentrasi C_1 dan C_2 di dalam membran tidak diketahui tetapi dapat diganti dengan koefisien partisi (K) dianggap sama dengan satu. Jika kedua sel difusi diaduk homogen dengan menggunakan aerator (Gambar 7), yang merupakan model Fick.



Gambar 7 Perbedaan konsentrasi difusan antara kompartemen donor dan resipien (Martin 1993).

Pada kompartemen-kompartemen yang homogen,

$$K = \frac{C_1}{C_d} = \frac{C_2}{C_r} = 1$$

oleh karena itu,

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS(C_d - C_r)}{h} \quad (2.2b)$$

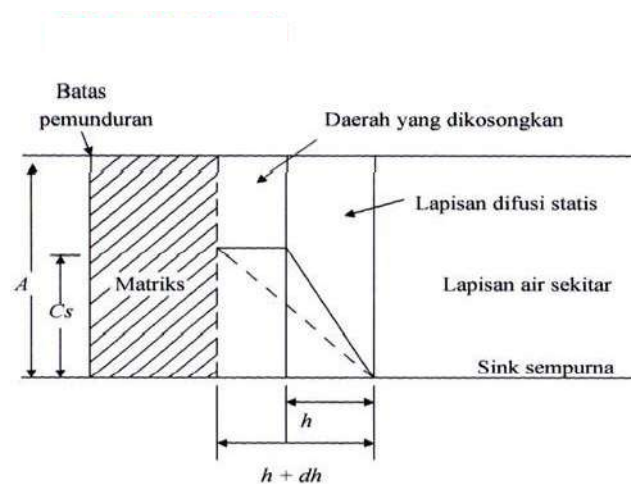
Jika keadaan sink (rendah) dalam kompartemen reseptor dipertahankan, maka $C_r \sim 0$, sehingga

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DSC_d}{h} \quad (2.3)$$

sehingga diperoleh :

$$D = \frac{dM / dth}{SC_d} \quad (2.4)$$

Sementara itu, dM/dt diperoleh dari hubungan jumlah zat aktif yang memasuki kompartemen resipien terhadap t difusi dan S , h dan C_d yang terukur. Persamaan (2.1) dan (2.4) adalah persamaan yang digunakan untuk mendapatkan J dan D dari data untuk model Fick. Pada model Fick h nya konstan selama difusi, sementara itu model Higuchi terjadi perubahan atau penambahan h terhadap t ditampilkan pada Gambar 8.



Gambar 8 Gambar skematis dari matriks padat dan batas pemundurannya ketika zat aktif mulai berdifusi dari sediaan padat (Martin 1993).

Pendekatan ini baik untuk dinding polimer yang sangat tipis seperti mikrokapsul, sedangkan pendekatan Fick lebih tepat untuk membran yang relatif tebal. Akibat pergeseran ketebalan ke kiri maka massa zat aktif yang lewat (M) persatuan luas (S) adalah Q menurun ($-dQ$ sebanding $-dh$). Menurut Higuchi relasi kesetaraannya adalah :

$$dQ = (A - 1/2C_d)dh \quad (2.5)$$

Disamping itu, fluks (J) kurkumin untuk kondisi $C_d > C_r$ (persamaan 2.1 dan 2.3) dapat juga ditulis sebagai :

$$J = \frac{dQ}{dt} = \frac{DC_d}{h} \quad (2.6)$$

Dengan menyelesaikan persamaan (2.5) dan (2.6) pada kondisi $C_d < A$, diperoleh

$$h = \left[\frac{2DC_d}{A} \right]^{1/2} t^{1/2} \quad (2.7)$$

tampak sekarang h tidak konstan tetapi bergantung dengan $t^{1/2}$ dan massa zat aktif persatuan luas penampang

$$Q = [2ADC_d]^{1/2} t^{1/2} \quad (2.8)$$

Ini menunjukkan pada model Higuchi, massa zat aktif persatuan luas yang masuk ke dalam kompartemen resipien sebanding dengan $t^{1/2}$ bukan sebanding dengan t seperti pada model Fick, sehingga fluksnya menjadi :

$$J = \left[\frac{ADC_d}{2} \right]^{1/2} t^{-1/2} \quad (2.9)$$

Pada model Fick J konstan (Persamaan 2.1), sementara itu pada model Higuchi J nya turun terhadap kenaikan t . Persamaan (2.8), dapat ditulis dalam bentuk jumlah zat aktif yang memasuki matriks terhadap waktu sebagai,

$$M = S[2ADC_d]^{1/2} t^{1/2} \quad (2.10)$$

sehingga dari hubungan massa obat terhadap $t^{1/2}$ diperoleh slope b dengan besar

$$b = S[2ADC_d]^{1/2} \quad (2.11)$$

Dari persamaan (2.11) A dapat diperoleh sebagai :

$$A = \frac{b^2}{2S^2DC_d} \quad (2.12)$$

Jelas dari persamaan (2.11), ada dua besaran yang belum diketahui dari pengukuran yaitu A dan D , tetapi disisi lain pengukuran h pada $t = 180$ menit berdasarkan persamaan (2.7) bergantung juga pada D dan A . Sehingga jika $t = 180$ menit didefinisikan sebagai t_1 dan h nya sebagai h_1 dan memasukkan relasi (2.12) ke persamaan (2.7) diperoleh :

$$h_1 = \frac{2DC_d}{b} S t_1^{1/2} \quad (2.13)$$

yang hanya bergantung D , sehingga D nya dapat diperoleh berdasarkan relasi :

$$D = \frac{h_1 b}{2C S t^{1/2}} \quad (2.14)$$

dan dengan mensubstitusi relasi (2.11) kepersamaan (2.9) juga diperoleh :

$$J = J_o t^{-1/2}, \text{ dengan } J_o = \frac{1}{2} \frac{b}{S} \quad (2.15)$$

Persamaan (2.12) dan (2.13) adalah persamaan yang digunakan untuk mendapatkan D dan J dari data untuk model Higuchi.

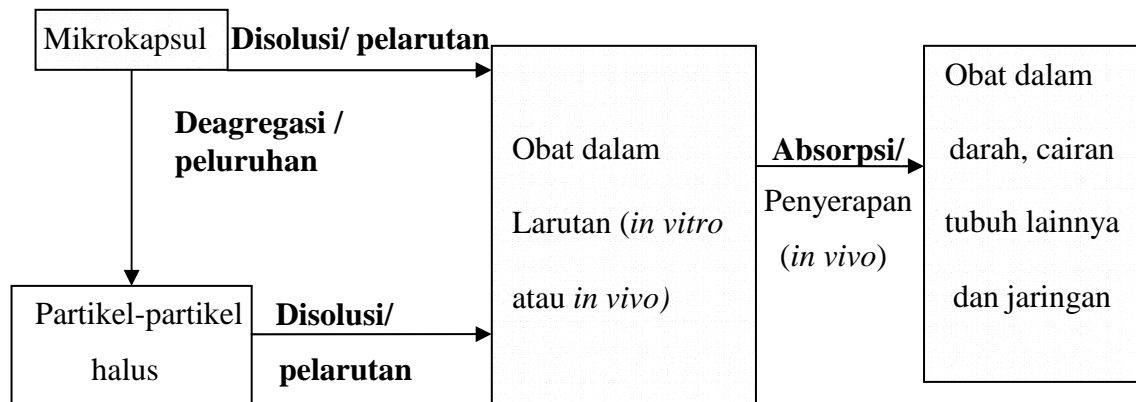
Proses difusi pada membran film dengan polimer alginat-kitosan dapat berfungsi sebagai penghalang melarutnya zat aktif. Polimer alginat tersebut akan terbasahi dan mengembang bila kontak dengan cairan cerna. Selanjutnya membentuk membran gel yang akan ditembus oleh zat aktif secara bertahap. Proses pelepasan obat melalui mekanisme difusi dapat terjadi melalui empat tahap (Janot 1982) :

1. Perembesan cairan pelarutan ke dalam membran bersamaan dengan pelepasan sejumlah kecil dosis zat aktif
2. Pengembangan alginat-kitosan hidrofil karena penyerapan air yang menghambat laju pelepasan
3. Perembesan cairan lebih dalam dengan melintasi membran dan pelarutan zat aktif.
4. Proses difusi berlangsung dan zat melintasi pori-pori membran.

DISOLUSI (FI ed. IV 1995)

Disolusi adalah suatu proses terurai atau lepasnya obat dari sediaan berbentuk tablet, kapsul, atau mikrokapsul menjadi obat dalam larutan baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Pada proses disolusi, air dari larutan bufer masuk ke dalam permukaan mikrokapsul, berinteraksi dengan mikrokapsul melintasi pori-pori permukaan matriks kitosan-alginat dan mengalami pelepasan secara bertahap yaitu tahap awal terjadi perembesan cairan masuk kedalam matriks kitosan-alginat kemudian mengembang, tahap selanjutnya terjadi pelarutan zat aktif di dalam mikrokapsul dan tahap terakhir penembusan larutan zat aktif keluar matriks, dan terjadi pelepasan zat aktif secara perlahan. Seiring dengan bertambahnya waktu

disolusi, pori polimer kitosan akan terbuka lebar dan pelepasan kurkumin juga semakin optimum. Tahapan disolusi dapat dilihat pada (Gambar 9).



Gambar 9 Tahapan deagregasi dan disolusi ketika obat mulai lepas dari sediaanannya (Martin 1993).

Mekanisme yang terjadi selama proses disolusi yang dominan antara lain difusi dan erosi pada kasus sediaan tablet. Proses pelepasan obat dapat berlangsung cepat, lambat maupun terkontrol. Pada prakteknya, waktu pelepasan terkait dengan pengembangan produk dan pengendalian mutu sediaan obat. Oleh karena itu diperlukan uji disolusi. Menurut Farmakope kegunaan uji ini antara lain (1) untuk pengawasan mutu sediaan dari batch ke batch dan variasi antar produksi dari satu pabrik yang sama maupun yang berbeda, (2) untuk pengembangan formulasi baru suatu produk, dan (3) merupakan suatu prosedur kendali mutu.

Pada penelitian ini, zat aktif dalam bentuk mikroenkapsulasi dengan penyalut kitosan-alginat terdisolusi. Jumlah zat aktif yang terlarut dalam media cair yang diketahui volumenya diukur pada suatu waktu tertentu, pada suhu tertentu, dan menggunakan alat tertentu pula yang didesain untuk menguji parameter disolusi yang ingin diketahui. Dari data yang diperoleh dikaji studi kinetiknya, yaitu dengan dibuat grafik yang merupakan hubungan antara persen pelepasan zat aktif dan waktu disolusi, sehingga orde reaksi serta waktu paruh pelepasan zat aktifnya dapat ditentukan. Persamaan kinetiknya adalah :

$$x = kt \quad (\text{orde ke-0}), \quad (2.16)$$

$$\ln \frac{a}{a-x} = kt \quad (\text{orde ke-1}) \quad (2.17)$$

$$\frac{x}{a(a-x)} = kt \quad (\text{orde ke-2}) \quad (2.18)$$

$$\frac{2ax - x^2}{a^2(a-x)^2} = 2kt \quad (\text{orde ke-3}) \quad (2.19)$$

a adalah persen zat aktif dalam mikrokapsul awal, $(a-x)$ adalah persen zat aktif dalam mikrokapsul saat waktu t , k adalah tetapan orde reaksi dalam menit^{-1} , t adalah waktu dalam menit, dan x adalah persen zat aktif yang terlepas dari mikrokapsul saat waktu t . Untuk orde > 3 , terjadinya reaksi sangat kecil, sehingga pada penelitian ini diabaikan. Dari ke-4 persamaan dapat ditentukan konstanta k nya yang harganya menentukan laju pelepasan dan waktu paruh zat aktif lepas dari mikrokapsul (waktu yang dibutuhkan agar konsentrasi zat aktif dalam mikrokapsul berkurang separuh dari konsentrasi awalnya).

Untuk mengetahui mekanisme difusinya, dapat diamati besarnya persen pelepasan zat aktif (%) terhadap waktu (t) atau waktu pangkat setengah ($t^{1/2}$). Hal ini terjadi karena persen pelepasan zat aktif sebanding dengan massa zat aktif yang terdifusi.

PENYIMPANAN (Voigt 1995)

Tujuan uji penyimpanan untuk mengetahui seberapa jauh penyalutan melindungi zat aktif terhadap pengaruh suhu (T) dan waktu (t) simpan sediaan. Sasaran utama dilakukan uji ini adalah untuk mengetahui bahwa bentuk sediaan yang dihasilkan cukup stabil selama penyimpanan untuk jangka waktu yang lama.

Ketersimpanan obat merupakan hal dasar yang perlu diperhatikan dalam bidang kefarmasian, mulai dari produsen obat sampai ke pasien. Produsen obat harus dengan jelas menunjukkan bahwa bentuk obat atau sediaan yang dihasilkannya cukup stabil sehingga dapat disimpan dalam jangka waktu yang cukup lama, sehingga obat tidak berubah menjadi zat tidak berkhasiat atau racun.

Uji penyimpanan meliputi tiga aspek, yaitu : (1) Uji organoleptik, yaitu seberapa jauh terjadi perubahan bentuk, warna, bau dan rasa untuk variasi suhu tertentu, (2) Uji kadar air, yaitu seberapa jauh perubahan kadar air dari zat aktif sebagai fungsi waktu untuk beberapa suhu yang digunakan, (3) Uji konsentrasi zat aktif selama penyimpanan untuk beberapa suhu yang digunakan. Dari aspek ke-3,

selanjutnya dapat dikaji kinetiknya untuk menentukan konstanta penguraian zat aktif melalui parameter k dan dari $t_{1/2}$ seberapa lama waktu yang dibutuhkan zat aktif untuk terurai setengahnya dari konsentrasi awal, dari waktu paruh dapat ditentukan, proses penguraian zat aktif berlangsung cepat atau lambat. Pada penelitian ini akan digunakan suhu kamar untuk mengetahui seberapa jauh mikrokapsul disimpan pada suhu ruang berkisar 25-30°C (Farmakope Indonesia 1995), suhu oven 40°C untuk mengetahui seberapa jauh mikrokapsul disimpan pada suhu ditingkatkan, dan suhu oven 70°C untuk mengetahui seberapa jauh mikrokapsul dapat disimpan pada suhu yang relatif ekstrim.

BAHAN DAN METODE

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Kimia Organik dan Kimia Analitik Jurusan Kimia FMIPA IPB, di Laboratorium Pusat Studi Biofarmaka, IPB dan Laboratorium Teknologi Farmasi dan Medika BPPT, Serpong. Penelitian dilakukan selama 9 bulan dari bulan April 2007 sampai bulan Januari 2008.

Bahan dan Alat

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah rimpang temulawak kering dari PT. Vitaher-Semarang, kitosan dari CV Dinar Cikarang Bekasi dengan kadar air, rendemen, dan kadar kurkumin ekstrak kasar etanol temulawak ditampilkan berturut-turut 8.50%, 10.30% dan 17.08% (Lampiran 2-4), kadar air dan abu kitosan 10.80% dan 0.53%, kadar air natrium alginat 22.67%, Bobot Molekul 3090.45g/mol, dan Derajat Deasetilasi 70.13% (Lampiran 5-9), air suling, bufer fosfat (KH_2PO_4) pH 7.4, CH_3COOH 98% teknis, glutaraldehida 25%, metanol p.a., etanol 96% teknis, natrium alginat, standar kurkumin, Tween-80, NaOH teknis.

Alat-alat yang digunakan diantaranya alat-alat kaca, FTIR Bruker jenis Tensor 37, rotavapor (Heidolph), timbangan listrik (Mettler AJ 150), timbangan analitik (OHAUS-Florham Park USA), lempeng pemanas, pengaduk magnet, pengering semprot Buchi 190 di Seafast PAU IPB, Viskometer Oswald 100 ml Pyrex, spektrofotometer UV-Sinar Tampak/Vis (Hexios), pipet mikro (Socorex-Swiss), oven (memmert-western Germany), Moisture Balance (precisa HA 60), alat uji disolusi tipe dayung (tipe 2), alat difusi dan penangas air, aerator, pengering beku, perangkat lunak Minitab 14. Analisis FTIR dilakukan di Pusat Studi Biofarmaka (PSB) IPB, uji disolusi di laboratorium Teknologi Farmasi dan Medika BPPT, mikroskop elektron payaran (SEM) JOEL-JSM-5310LV di Laboratorium Zoologi LIPI Cibinong Bogor.

Persiapan Bahan Kurkumin

Temulawak yang digunakan dalam penelitian ini adalah bagian rimpangnya. Rimpang temulawak dikeringkan dalam oven suhu 50°C hingga kadar air mencapai sekitar 10%. Serbuk temulawak sebanyak 4.0 kg berukuran 35 mesh, dimaserasi dengan etanol sebanyak 12.0 L selama 24 jam dan sambil diaduk dengan kecepatan 350 rpm menggunakan *overhead stirrer*. Selanjutnya, ekstrak disaring, residu diekstraksi ulang sebanyak 3 kali dengan perlakuan yang sama dengan sebelumnya dengan masing-masing penggunaan etanol sebanyak 10.0 L. Semua filtrat dikumpulkan kemudian dipekatkan dengan penguap putar. Evaporasi dilakukan pada suhu 55°C, kecepatan 80 rpm dan tekanan vakum 110 milibar. Rendemen ditentukan dengan membandingkan bobot ekstrak yang diperoleh setelah dipekatkan terhadap bobot sampel kering. Ekstrak pekat selanjutnya dianalisis kadar kurkuminnya dengan menggunakan standar kurkumindan diukur serapannya menggunakan spektrofotometri sinar tampak pada panjang gelombang 430 nm.

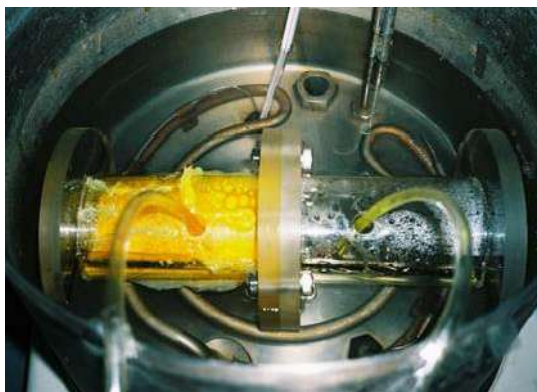
Uji Difusi

Pembuatan Membran Gel Kitosan-alginat dan Uji Difusi (Sugita *et al.* 2006b)

Sebanyak 100 ml larutan kitosan 2.5% ditambahkan 16.7 ml larutan alginat 0.83% (b/v) sambil diaduk sampai homogen (Lampiran 11). Ke dalam campuran tersebut ditambahkan 1.70 ml glutaraldehid 4% secara perlahan-lahan sambil terus diaduk. Larutan terus diaduk sampai 3 jam. Larutan yang terbentuk dituangkan ke atas cetakan berukuran 21.40 x 28.25 cm² pada suhu ruang. Pelarut dibiarkan menguap pada suhu ruang agar diperoleh membran kering. Pekerjaan ini diulang dengan meragamkan volume kitosan untuk memperoleh membran dengan ketebalan yang berbeda.

Gel kitosan-alginat dalam bentuk film diletakkan diantara dua buah sel dari alat uji difusi. Pada salah satu sel kompartemen donor diisi larutan kurkumin dengan konsentrasi 4 g/l dan 8 g/l secara bergantian, sedangkan pada sel kompartemen resipien diisi pelarut dapar fosfat pH 7.4. Alat difusi ini kemudian diletakkan dalam penangas air bersuhu 37 dan 40°C. Pengadukan dibantu oleh aerator yang dipasang pada kedua sel difusi (Gambar 10).

Selanjutnya aliquot diambil sebanyak 10.0 ml dari sel resipien untuk diukur konsentrasi kurkuminnya menggunakan spektrofotometer UV/Vis setelah difusi berlangsung 30, 60, 90, 120, 150, dan 180 menit. Setiap pengambilan aliquot diganti dengan dapar fosfat 7.4 sejumlah yang diambil.



Gambar 10 Alat Uji Difusi

Cara Analisis

Profil massa kurkumin yang terdifusi, digunakan untuk membuat kurva hubungan antara massa kurkumin terdifusi (gram) dengan waktu sebagai model Fick dan massa kurkumin terdifusi (gram) dengan akar waktu sebagai model Higuchi. Harga dm/dt merupakan slope hubungan M vs t (Fick) sementara itu harga b merupakan slope hubungan M vs $t^{1/2}$. Selanjutnya digunakan untuk menghitung nilai D dan J (Fick) dan D dan J_o (Higuchi) yang dikaji dengan metode regresi linier dan metode respon permukaan (RSM) dengan faktor-faktor : suhu (T), konsentrasi donor (C_d), dan ketebalan (h).

Model hubungan matematik D , J (Fick) dan D , J_o (Higuchi) diturunkan dengan menggunakan metode respon permukaan (RSM) dalam peranti lunak Minitab Release 14 dengan faktor-faktor T , C_d , dan h . Keluaran pemodelan ini adalah persamaan model serta bentuk respon permukaan secara dua dimensi.

Uji Disolusi

Pembuatan Mikrokapsul (Modifikasi Yamada *et al.* 2001 dan Sugita *et al.* 2006b)

Mula-mula dibuat larutan kitosan 1.75% (b/v) dengan pelarut asam asetat 1% (v/v) (lampiran 14). Sebanyak 228.6 ml larutan ini ditambahkan 38.1 ml larutan alginat dengan ragam konsentrasi 0.5, 0.625 dan 0.750% (b/v) sambil diaduk dengan kecepatan 700 rpm hingga homogen. Setelah itu, dilakukan penambahan 7.62 ml glutaraldehida ke dalam campuran tersebut dengan ragam konsentrasi 4, 4.5 dan 5% (v/v). Penambahan tetes demi tetes sambil terus diaduk selama 1 jam untuk penyeragaman.

Campuran kitosan-alginat-glutaraldehida tersebut dicampurkan dengan 4 gram kurkumin yang dilarutkan dalam 250 ml etanol 96% untuk membuat suspensi larutan kitosan-alginat-kurkumin dengan nisbah kitosan-kurkumin 2:1, kemudian ditambahkan 5 ml Tween-80 2%. Campuran akhir ini diaduk dengan kecepatan 700 rpm selama 2 jam pada suhu ruang dan diubah menjadi mikrokapsul dengan alat pengering semprot. Alat pengering semprot yang digunakan mempunyai diameter lubang 1.5 mm dan dengan suhu inlet 150°C, suhu outlet 70°C, laju alirnya 60 rpm dan tekanan semprot pada skala 2 bar. Selain itu, juga dibuat mikrokapsul kosong tanpa penambahan kurkumin. Pembuatan mikrokapsul dilakukan sebanyak dua kali.

Uji Penetapan Kandungan Mikrokapsul Kurkumin (Rahmawati 2000) dan Optimisasi Mikrokapsul

Mikrokapsul sebanyak 0.05 gram digerus, kemudian dilarutkan dalam 25.0 ml etanol 96% dan disaring, kemudian larutan diambil 0.1 ml dan diencerkan dengan etanol 96% hingga 10.0 ml. Kadar kurkumin terlarut ditentukan dengan metode spektrofotometri pada panjang gelombang 430 nm.

Data yang diperoleh dari ragam konsentrasi larutan alginat (0.5, 0.625 dan 0.75% [b/v]) dan glutaraldehida (4, 4.5, dan 5% [v/v]) dengan konsentrasi larutan kitosan dibuat tetap (1% [b/v]) kemudian dioptimisasi dengan menggunakan (RSM) yang ada pada piranti lunak Minitab Release 14 dengan faktor-faktor : konsentrasi alginat-glutaraldehida, dan persen kurkumin dalam mikrokapsul,

hingga diperoleh nisbah konsentrasi alginat dan glutaraldehida tertentu sebagai kondisi optimum penyalutan.

Uji Disolusi Secara *In Vitro* (Farmakope Indonesia ed. IV 1995)

Sebanyak 0.5 gram mikrokapsul yang diperoleh pada kondisi optimum didisolusi dalam 900 ml larutan bufer fosfat pH 7.4 menggunakan alat disolusi tipe 2 pada suhu $(37 \pm 0.5)^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm selama 480 menit. Sebanyak 10 ml alikuot dari mikrokapsul diambil pada menit ke-15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420, 480. Setiap kali pengambilan alikuot, volume medium yang terambil (bufer fosfat pH 7.4) digantikan dengan larutan medium yang baru dengan volume dan suhu yang sama. Masing-masing alikuot disaring dan ditentukan serapan kurkuminya dengan spektrofotometri UV/Vis pada panjang gelombang 430 nm. Koreksi terhadap penyalut kitosan-alginat juga dilakukan pada saat pengukuran secara spektrofotometri UV, yaitu dengan menguji disolusi mikrokapsul tanpa kurkumin sebagai blangko.

Cara Analisis

Profil pelepasan kurkumin terdisolusi, digunakan untuk mengkaji laju kinetiknya, yaitu dengan membuat grafik hubungan antara persen pelepasan kurkumin terdisolusi dengan waktu, untuk kemudian ditentukan orde reaksi serta waktu paruh pelepasan kurkumin.

Profil pelepasan kurkumin terdisolusi dapat juga dilakukan dengan membuat kurva hubungan antara jumlah kurkumin terdisolusi (%) dengan waktu (menit) sebagai model Fick dan jumlah kurkumin terdisolusi (%) dengan akar waktu (menit) sebagai model Higuchi. Kemudian dilakukan analisis regresi linear terhadap masing-masing kurva.

Uji Penyimpanan Pengemasan Mikrokapsul

Mikrokapsul kurkumin yang didapat pada kondisi optimum dimasukkan ke dalam kapsul sebanyak 150 mg untuk uji penyimpanan setiap minggunya. Mikrokapsul yang sudah dikemas dimasukkan ke dalam botol berwarna coklat

ukuran 100 ml sebanyak 8 botol dan ditambahkan silika gel untuk mengurangi terjadinya hidrolisis. Penyimpanan dilakukan dengan tiga perlakuan suhu yang berbeda yaitu : suhu kamar 30°C, suhu oven 40°C dan suhu oven 70°C selama 8 minggu, dengan asumsi kelembaban (R_H) konstan 70%. Pengemasan dibuat duplo untuk tiap uji penyimpanan.

Uji Penyimpanan Mikrokapsul Kurkumin pada Berbagai Suhu

Uji penyimpanan mikrokapsul dilakukan secara kimia dan fisika. Pengujian secara kimia yaitu dilakukan dengan cara mengukur konsentrasi kurkumin dengan mengambil satu kapsul dari suhu kamar, suhu oven 40°C dan suhu oven 70°C setiap minggunya. Mikrokapsul digerus dan dilarutkan etanol 96%. Konsentrasi kurkumin yang terekstraksi ditentukan kadarnya dengan menggunakan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 430 nm. Pengambilan mikrokapsul dilakukan duplo untuk tiap uji penyimpanan pada berbagai suhu. Sementara uji penyimpanan secara fisika, pengukuran kadar air dilakukan dengan menggunakan alat *moisture analyzer*. Berdasarkan kedua uji ini akan didapatkan data persen kadar air diplot terhadap fungsi waktu untuk melihat proses pengaruh reaksi hidrolisis dan konsentrasi kurkumin dihitung kinetiknya untuk melihat pengaruh laju penguraian kurkumin.

Analisis Morfologi Mikrokapsul dengan SEM

Morfologi membran sebelum dan sesudah difusi; mikrokapsul optimum sebelum dan sesudah disolusi; mikrokapsul pada pengamatan suhu kamar 30°C, suhu oven 40°C, dan 70°C, serta mikrokapsul kosong (blangko) diamati dengan SEM. Sebelum difoto dengan SEM, sampel disalut dengan logam emas. Proses dilakukan selama 20 menit.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Persiapan Bahan Kurkumin

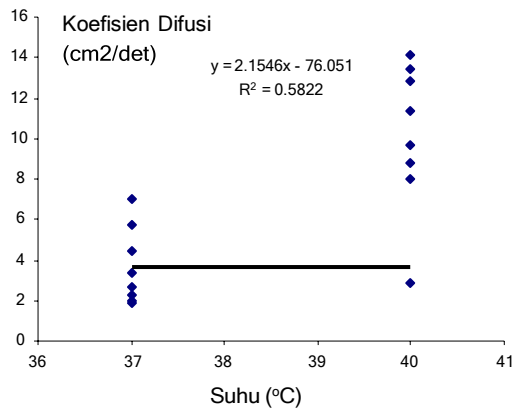
Temulawak kering, digiling dan diayak, kemudian dihitung kadar airnya, diperoleh 8.50%. Tujuan pengeringan adalah agar sampel tidak mudah rusak, sehingga dapat disimpan dalam waktu yang lebih lama. Dengan mengurangi kadar air, kerusakan sampel oleh mikroba dapat dikurangi. Sementara penggilingan dimaksudkan, agar penetrasi pelarut masuk ke dalam dinding sel tumbuhan lebih mudah sehingga proses ekstraksi dapat berjalan optimal (Winarno 1997).

Penentuan panjang gelombang maksimum kurkumin dilakukan pada daerah UV/Vis dan memberikan harga maksimum pada serapan panjang gelombang 430 nm. Kadar kurkumin dalam ekstrak kasar etanol temulawak diperoleh 10.30%. Rendemen ekstrak kasar yang diperoleh pada penelitian ini adalah 17.08%, hasil ini lebih besar jika dibandingkan dengan hasil yang diperoleh Yusro (2004) 11.22% dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol pada nisbah bahan baku pelarut 1:8. Hal ini disebabkan karena metode ekstraksi, jumlah pelarut, waktu ekstraksi, ukuran serbuk, dan suhu yang digunakan berbeda.

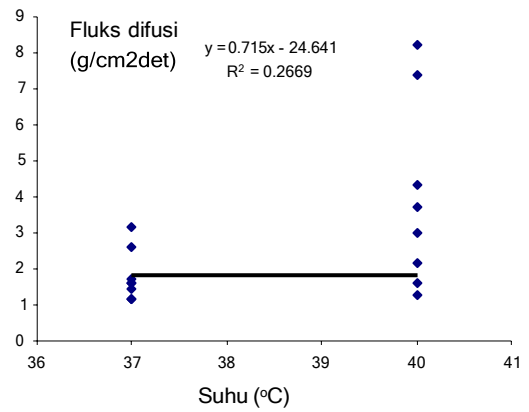
Difusi

Pemodelan Koefisien Difusi (D) dan Fluks (J) Kurkumin Berdasarkan Hukum Fick dan Higuchi

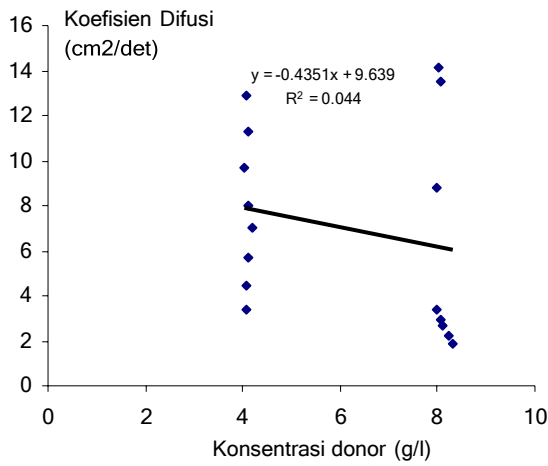
Pengaruh T , C_d , dan h terhadap D dan J (Fick) dalam percobaan ini tidak nyata dengan menggunakan metode regresi linier dilihat dari nilai R^2 (Gambar 11,12,13,14,15, dan 16). Sementara itu pengaruh T , C_d , dan h terhadap D dan J_o (Higuchi) dalam percobaan ini juga tidak nyata dengan menggunakan metode regresi linier jika dilihat dari nilai R^2 (Gambar 17,18,19,20,21, dan 22).



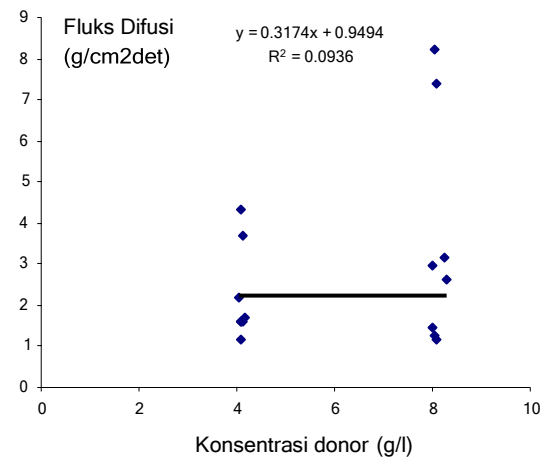
Gambar 11 Kurva pengaruh T terhadap D (Fick)



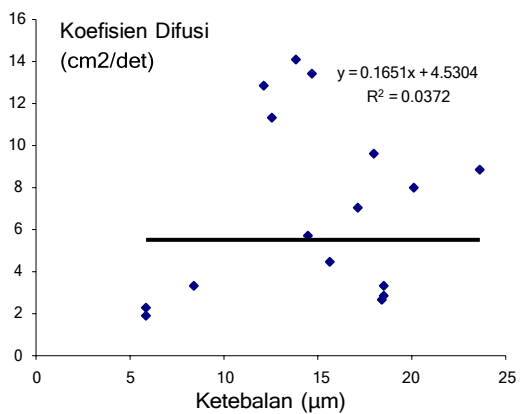
Gambar 12 Kurva pengaruh T terhadap J (Fick)



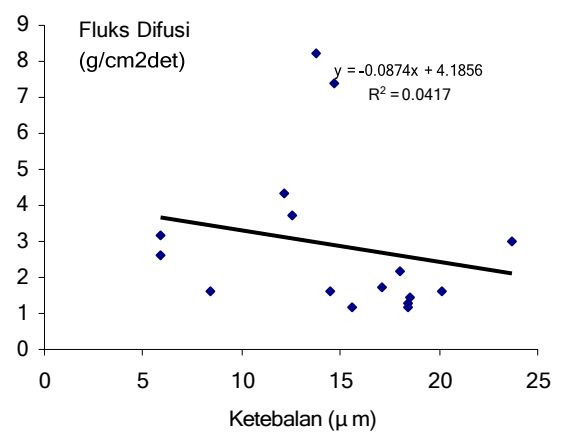
Gambar 13 Kurva pengaruh C_d terhadap D (Fick)



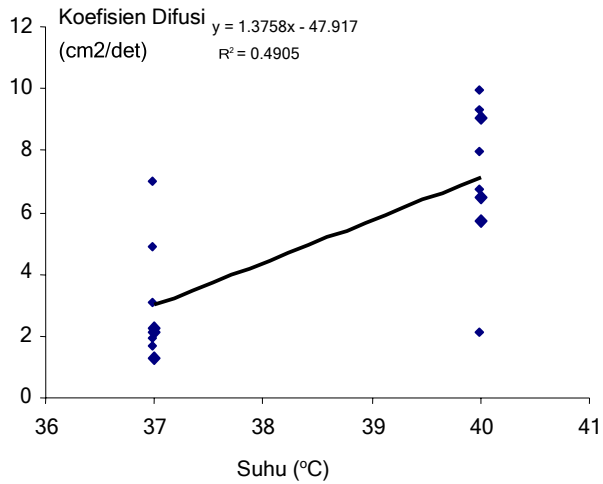
Gambar 14 Kurva pengaruh C_d terhadap J (Fick)



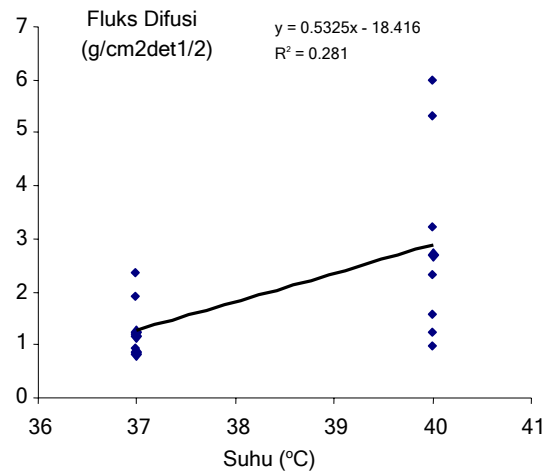
Gambar 15 Kurva pengaruh h terhadap D (Fick)



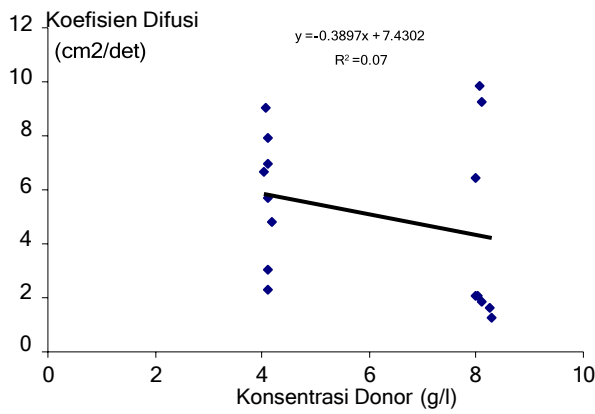
Gambar 16 Kurva pengaruh h terhadap J (Fick)



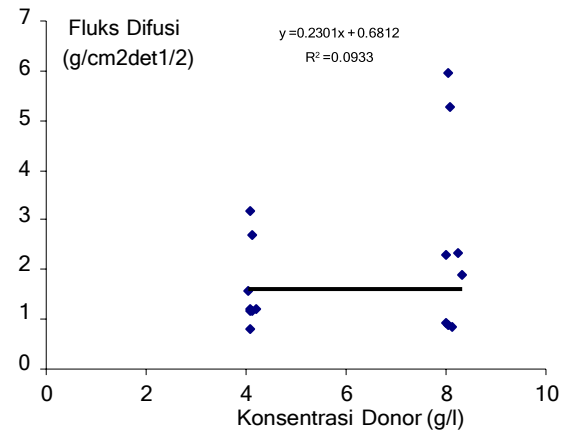
Gambar 17 Kurva pengaruh T terhadap D (Higuchi)



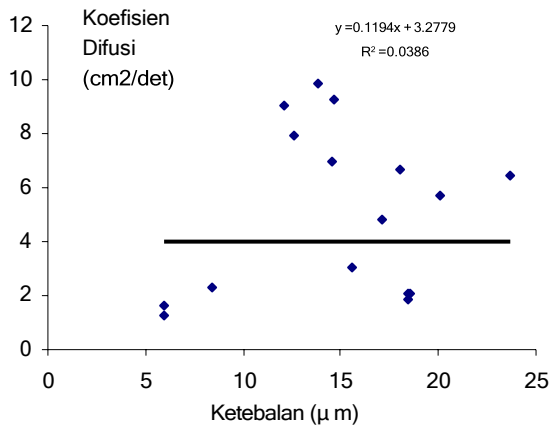
Gambar 18 Kurva pengaruh T terhadap J_0 (Higuchi)



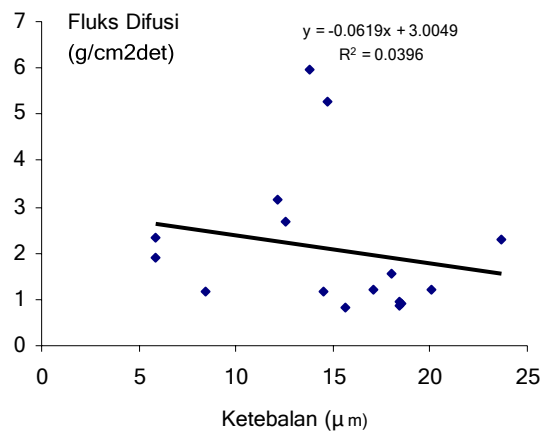
Gambar 19 Kurva pengaruh C_d terhadap D (Higuchi)



Gambar 20 Kurva pengaruh C_d terhadap J_0 (Fick)



Gambar 21 Kurva pengaruh h terhadap D (Higuchi)



Gambar 22 Kurva pengaruh h terhadap J_0 (Higuchi)

Dari hasil yang didapat baik berdasarkan model Fick maupun Higuchi (Tabel 1a dan b) tampak jelas, D dan J bergantung pada h , C_d dan T . Perbedaan untuk kedua model untuk setiap data, $D_{\text{Higuchi}} < D_{\text{Fick}}$ dan $J_{\text{Higuchi}} < J_{\text{Fick}}$.

Jika dilihat dari R^2 untuk setiap data, tampak R^2 Fick lebih baik dibandingkan R^2 Higuchi (Tabel 1a dan b). Hal ini mengindikasikan pada percobaan difusi ini ketebalan membran relatif konstan (Gambar 7). Sementara itu, didukung dengan hasil SEM, permukaan membran setelah uji difusi ke-3 ($T=37^\circ\text{C}$) berpori dan berongga (Gambar 24) serta uji difusi ke-8 ($T=40^\circ\text{C}$) lebih berpori, rongga lebih terbuka, lebih bergelombang, dan lebih kasar (Gambar 25) dibandingkan membran sebelum terdifusi (Gambar 23).

Untuk lebih mengetahui relasinya linear atau tidak dengan keterkaitan D dan J terhadap faktor-faktornya h , C_d , dan T perlu optimisasi dengan menggunakan metode RSM dalam peranti lunak Minitab Release 14.

Tabel 1 Perhitungan D dan J pada ragam h , C_d , dan T yang berbeda menurut persamaan Fick dan Higuchi.

Tabel a Nilai D dan J menurut persamaan Fick

Difusi ke-	T ($^\circ\text{C}$)	C_d (g/L)	h (μm)	dM/dt (g/menit)	R^2	$D \times 10^{10}$ (cm^2/det)	$J \times 10^9$ ($\text{g}/\text{cm}^2\text{det}$)
3	37	8.30	5.90	0.0029	0.9281	1.8607	2.6175
4	37	8.24	5.90	0.0035	0.9880	2.2620	3.1591
11	37	8.10	18.44	0.0013	0.9738	2.6713	1.1734
2	37	4.09	8.40	0.0018	0.9817	3.3368	1.6247
12	37	8.00	18.50	0.0016	0.7708	3.3396	1.4442
9	37	4.09	15.60	0.0013	0.9103	4.4755	1.1734
10	37	4.12	14.50	0.0018	0.9195	5.7179	1.6247
1	37	4.18	17.10	0.0019	0.9895	7.0155	1.7149
15	40	8.05	18.46	0.0013	0.8773	2.8977	1.2636
13	40	4.10	20.10	0.0018	0.9419	7.9649	1.6247
16	40	8.00	23.66	0.0033	0.7394	8.8092	2.9786
14	40	4.04	18.00	0.0023	0.9011	9.6516	2.1662
5	40	4.12	12.60	0.0041	0.9780	11.3176	3.7007
6	40	4.08	12.10	0.0048	0.9684	12.8488	4.3325
7	40	8.08	14.70	0.0082	0.9400	13.4653	7.4013
8	40	8.04	13.80	0.0091	0.9486	14.0980	8.2136

Tabel b Nilai D dan J_0 menurut persamaan Higuchi

Difusi ke-	T (°C)	Cd (g/l)	h (μm)	b (mg/menit ^{1/2})	R^2	$D \times 10^{10}$ (cm ² /det)	$J_0 \times 10^7$ (g/cm ² det ^{1/2})
3	37	8.30	5.90	0.054	0.8544	1.2847	1.8782
4	37	8.24	5.90	0.066	0.9507	1.5977	2.3189
11	37	8.10	18.44	0.024	0.9602	1.8695	0.8534
12	37	8.00	18.50	0.027	0.8406	2.1014	0.8944
2	37	4.09	8.40	0.033	0.9436	2.2672	1.1472
9	37	4.09	15.60	0.024	0.8421	3.0167	0.8219
1	37	4.18	17.10	0.035	0.9562	4.8189	1.2242
10	37	4.12	14.50	0.033	0.8780	6.9491	1.1577
15	40	8.00	18.46	0.027	0.9076	2.0838	0.9444
13	40	4.10	20.10	0.034	0.9334	5.6759	1.2032
16	40	8.00	23.66	0.065	0.6559	6.4799	2.2770
14	40	4.04	18.00	0.044	0.8391	6.6579	1.5529
5	40	4.12	12.60	0.077	0.9475	7.9050	2.6862
6	40	4.08	12.10	0.091	0.9575	9.0331	3.1654
7	40	8.08	14.70	0.151	0.8741	9.2336	5.2744
8	40	8.04	13.80	0.171	0.9121	9.8610	5.9705

Pencirian Membran Dengan SEM dan Keterkaitan Dengan Model Fick dan Higuchi

Foto SEM (*Scanning Electron Microscopy*) pada gambar 23 dengan jelas menunjukkan membran kitosan-alginat yang terbentuk memiliki pori ataupun porositas yang merata. Secara mikroskopik, pada perbesaran 1000 dan 1500 kali permukaan membran yang belum diuji difusi tampak berpori (Gambar 23a dan b). Hasil pengamatan terhadap penampang melintang membran juga menunjukkan hal yang serupa, terlihat bahwa membran memiliki rongga pada bagian dalam. Namun, seperti ditunjukkan pada gambar (23c) rongga ini tidak sampai menembus permukaan membran.

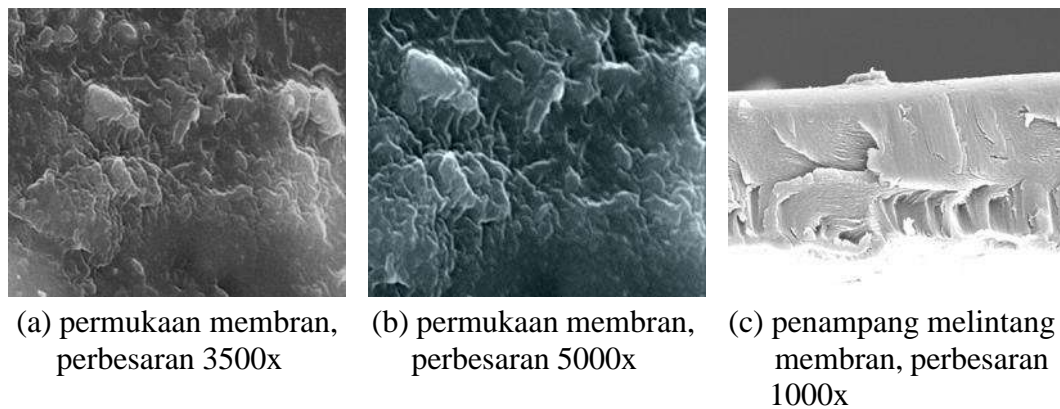


(a) permukaan membran, perbesaran 1000x (b) permukaan membran, perbesaran 1500x (c) penampang melintang membran perbesaran, 10.000x

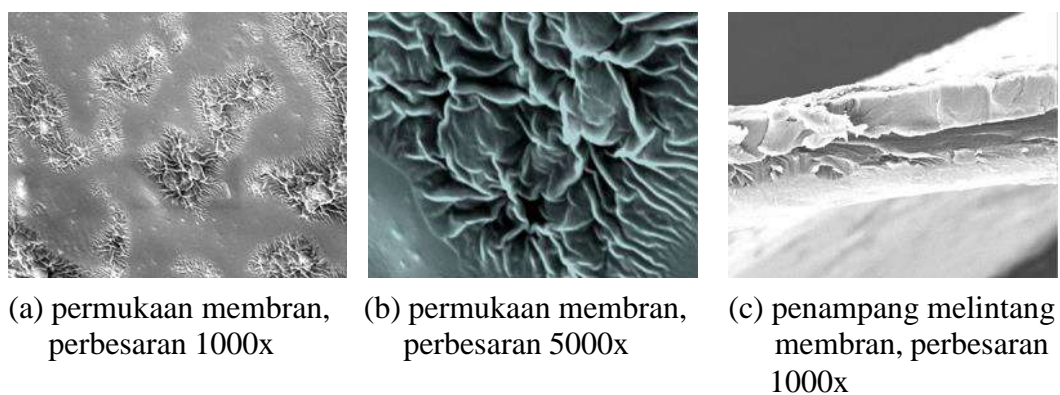
Gambar 23 Foto SEM membran sebelum perlakuan.

Didukung hasil SEM permukaan membran setelah uji difusi ke-3 ($C_d = 8 \text{ g/l}$; $T = 37^\circ\text{C}$; $h = 5.9 \mu\text{m}$) pada perbesaran 3500 dan 5000 kali memiliki rongga- rongga yang menembus membran, diduga terjadi akibat pembengkakan membran yang didukung oleh adanya gaya dorong akibat perbedaan konsentrasi kurkumin dan juga pemuaiannya akibat pengaruh suhu. Pembengkakan membran menyebabkan rongga ini menjadi lebih besar dan pori-pori membran yang merupakan terusan dari rongga tersebut menjadi terbuka lebar (Gambar 24a, b, dan c). Pembengkakan membran diduga lebih mudah terjadi dengan meningkatnya suhu. Hal ini didukung oleh hasil pengamatan SEM terhadap permukaan membran yang telah digunakan dalam uji difusi ke-8 ($C_d = 8 \text{ g/l}$; $T = 40^\circ\text{C}$; $h = 13.8 \mu\text{m}$) yang menjadi berpori dan ronggapun menjadi lebih terbuka, lebih bergelombang, dan lebih kasar (Gambar 25a, b dan c). Keterkaitannya terhadap nilai D dan J (Fick-Higuchi), diperoleh model Fick pada difusi ke-3, T

$= 37^\circ\text{C}$ nilai fluks kurkuminnya adalah $2.6175 \text{ g cm}^{-2} \text{ det}^{-1}$ lebih kecil daripada nilai fluks kurkumin pada difusi ke-8, $T = 40^\circ\text{C}$ yaitu $8.2136 \text{ g cm}^{-2} \text{ det}^{-1}$. Sementara itu nilai koefisien difusi pada difusi ke-3, $T = 37^\circ\text{C}$ nilainya lebih kecil $1.8607 \text{ cm}^2/\text{detik}$ daripada nilai koefisien difusi ke-8, $T = 40^\circ\text{C}$ yaitu $14.0980 \text{ cm}^2/\text{detik}$. Untuk model Higuchi, nilai fluks kurkumin pada difusi ke-3, $T = 37^\circ\text{C}$ yaitu $1.8782 \text{ g cm}^{-2} \text{ det}^{-1}$ lebih kecil daripada nilai fluks kurkumin pada difusi ke-8, $T = 40^\circ\text{C}$ yaitu $5.9705 \text{ g cm}^{-2} \text{ det}^{-1}$, dan nilai koefisien difusi pada difusi ke-3, $T = 37^\circ\text{C}$ lebih kecil yaitu $1.2847 \text{ cm}^2/\text{detik}$ daripada nilai koefisien difusi ke-8, $T = 40^\circ\text{C}$ yaitu $9.8610 \text{ cm}^2/\text{detik}$.



Gambar 24 Foto SEM membran setelah uji difusi ke-3.



Gambar 25 Foto SEM membran setelah uji difusi ke-8.

Pemodelan Koefisien Difusi dan Fluks Kurkumin Berdasarkan Hukum Fick

Analisis RSM terhadap perhitungan D model Fick terhadap C_d , T , dan h memberikan persamaan (Lampiran 12a) :

$$D = -194.267 + 4.739T - 9.926C_d + 12.292h - 0.708C_d^2 + 0.032h^2 + 0.506TC_d - 0.337Th - 0.068C_d h, \quad (3.1)$$

dengan nilai $R^2 = 98.6\%$, sedangkan nilai J (Lampiran 12b)

$$J = -61.0764 + 0.5626T + 4.2510C_d + 3.0309h - 1.1370C_d^2 - 0.0084h^2 + 0.2814TC_d - 0.0724Th - 0.0430C_d h, \quad (3.2)$$

dengan nilai $R^2 = 99.4\%$.

Dengan nilai $R^2 = 98.6\%$ dan 99.4% , untuk tiap faktor nilai $P < \alpha$, di mana harga $\alpha = 1.68$, maka dapat disimpulkan kedua persamaan tersebut baik dalam merepresentasikan hubungan D dan J kurkumin dengan faktor-faktornya.

Pemodelan Koefisien Difusi dan Fluks Kurkumin Berdasarkan Hukum Higuchi

Analisis RSM terhadap perhitungan D model Higuchi terhadap C_d , T , dan h memberikan persamaan (Lampiran 13a) :

$$D = -88.1663 + 1.9406T - 6.9025C_d + 6.2464h - 0.5661C_d^2 + 0.0046h^2 + 0.3723TC_d - 0.1623Th - 0.0414C_d h \quad \text{dengan nilai } R^2 = 91.3\%, \quad (3.3)$$

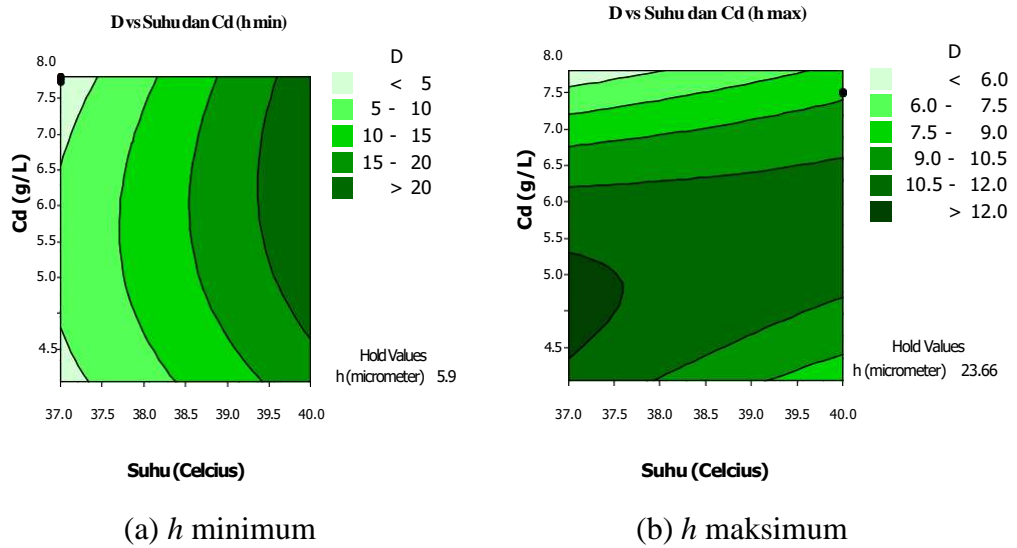
sedangkan nilai J_o (Lampiran 13b)

$$J_o = -44.2935 + 0.520644T + 1.27452C_d + 2.51630h - 0.716227C_d^2 - 0.00234215h^2 + 0.216423TC_d - 0.0634853Th - 0.0316475C_d h \quad (3.4)$$

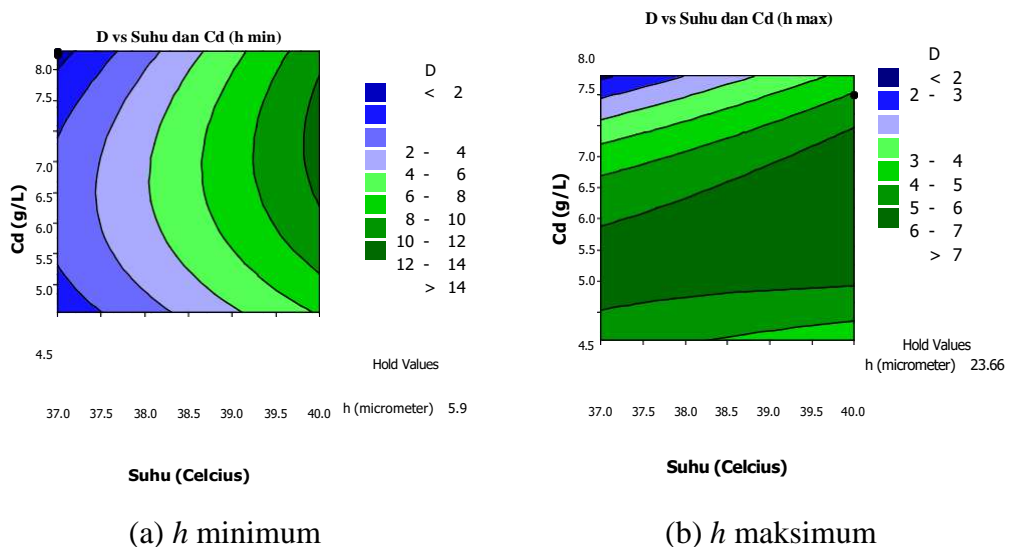
dengan nilai $R^2 = 99.2\%$. Dengan nilai $R^2 = 91.3\%$ dan 99.2% dan untuk tiap faktor nilai $P < \alpha$, di mana harga $\alpha = 1.68$, maka dapat disimpulkan kedua persamaan tersebut baik dalam merepresentasikan hubungan D dan J_o kurkumin dengan faktor-faktornya.

Pengaruh Konsentrasi Donor, Suhu, dan Ketebalan Membran Terhadap Koefisien Difusi

Plot kontur ditampilkan dari D sebagai fungsi C_d , T dan h minimum ($5.9 \mu\text{m}$) dan maksimum ($23.66 \mu\text{m}$) berdasarkan model Fick (Gambar 26) dan Higuchi (Gambar 27). Gambar 26a (model Fick) dan 27a (model Higuchi) untuk h minimum dan untuk C_d antara 4-8.5 g/l, D naik terhadap kenaikan T , dan D akan naik sampai mencapai harga optimum (hijau tua), kemudian turun dengan meningkatnya C_d (hijau muda). Sedangkan untuk h maksimum dan untuk jangkauan T dan C_d yang diberikan, pada model Higuchi (Gambar 27b), ada daerah dengan D konstan terhadap kenaikan T (hijau tua). Hal yang serupa juga diprediksi oleh model Fick (Gambar 26a). Tetapi model Higuchi memprediksi hanya daerah dengan C_d lebih kecil dari 4.2 g/l yang menunjukkan penurunan D terhadap kenaikan T (hijau muda). Sebaliknya model Fick memprediksikan penurunan D terhadap kenaikan T (hijau muda) untuk rentang C_d yang relatif besar, yaitu C_d lebih kecil dari 5.7 g/l.



Gambar 26 Profil plot kontur dari D sebagai fungsi C_d dan T (Fick).



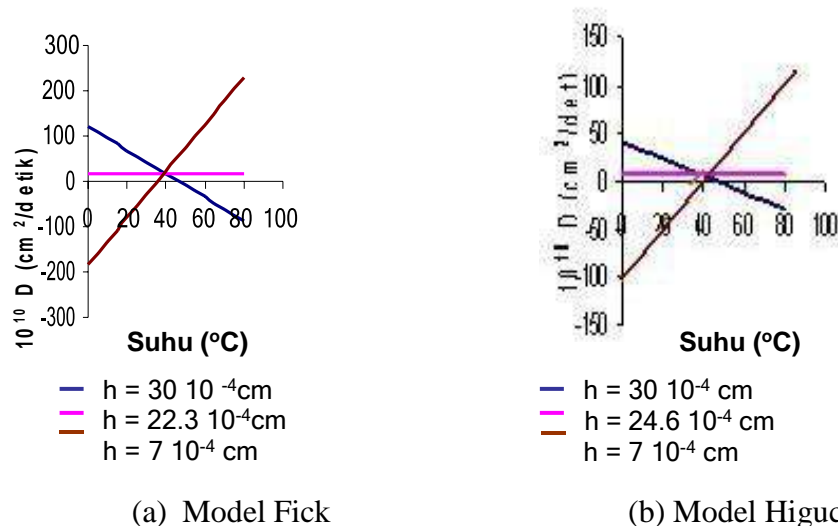
Gambar 27 Profil plot kontur dari D sebagai fungsi C_d dan T (Higuchi).

Pengaruh Suhu terhadap Koefisien Difusi

Kurva pengaruh T terhadap D , berdasarkan model Fick (a) dan Higuchi (b) dengan C_d (5.5g/L) dan h (7, 24 dan 30 μ m) ditunjukkan pada Gambar 28. Jika T meningkat maka nilai D dapat turun atau naik secara linier bergantung nilai C_d dan h yang diberikan. Untuk model Fick tingkah laku ini ditentukan oleh hubungan kemiringan dari D terhadap T (Persamaan 3.1) sebagai berikut $b = 4.739 + 0.506C_d^0 - 0.337h^0$. Sementara itu, C_d^0 dan h^0 merupakan harga C_d dan h yang diberikan. Jika b berharga positif atau kontribusi nilai $T C_d^0$ dominan terhadap nilai $T h^0$ maka D akan naik terhadap T sebaliknya jika b negatif ($T h^0$ dominan terhadap $T C_d^0$) maka D akan turun terhadap kenaikan suhu sedangkan pada kasus dimana $b = 0$ kedua kontribusi sama maka D tidak bergantung suhu (konstan). Hal yang sama juga

terjadi, jika menggunakan model

Higuchi. Tampak nilai h^o dan C_d^o akan menentukan D naik atau turun terhadap kenaikan T . Dilihat dari persamaan 2.4 seharusnya nilai D tidak bergantung pada C_d dan h . Namun, nilai D bergantung pada T karena kecepatan gerak partikel meningkat dengan naiknya T . Selain itu, pemuaiian membran yang mungkin terjadi dengan meningkatnya T dapat menyebabkan pembengkakan membran lebih cepat dan pori-pori yang terbentuk lebih besar. Menurut hukum Einsten- Stokes (Martin 1993), nilai D berhubungan linear dengan T . Nilai D dari $NaCl$, KCl , dan HCl dilaporkan meningkat dengan naiknya suhu. Hubungan linear ini bahkan digunakan dalam kalibrasi membran difusi. Cardenas *et al.* (2003) juga melaporkan, meningkatnya T berpengaruh terhadap nilai D dari membran polielektrolit kitosan-alginat. Sedangkan Nata (2007) memperoleh hubungan yang tidak linear antara D dan T untuk kasus difusi ketoprofen yang melewati membrankitosan-gom-guar.

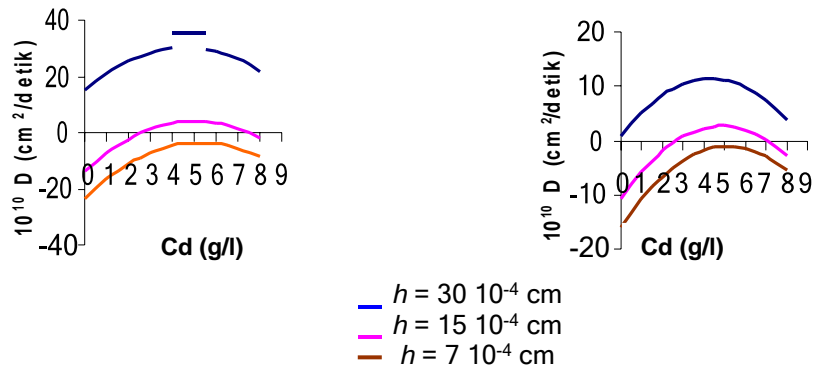


Gambar 28 Kurva pengaruh T terhadap D pada C_d 5.5 g/l.

Pengaruh Konsentrasi Donor Terhadap Koefisien Difusi

Berdasarkan model Fick maupun Higuchi, dengan T (35°C) dan h (7, 15, 30 μ m) tampak dengan meningkatnya C_d hingga mencapai konsentrasi tertentu, nilai D akan naik hingga maksimum kemudian turun (Gambar 29). Ini artinya ada kondisi dimana pada C_d tertentu, D optimum. Selain itu dengan meningkatnya h , nilai D juga meningkat tetapi dengan trend yang sama terhadap meningkatnya C_d .

Hasil ini sesuai dengan Martin (1993), jika nilai D akan berubah pada konsentrasi yang lebih tinggi. Perubahan ini juga dipengaruhi suhu, tekanan, sifat pelarut, dan sifat kimia dari difusan.



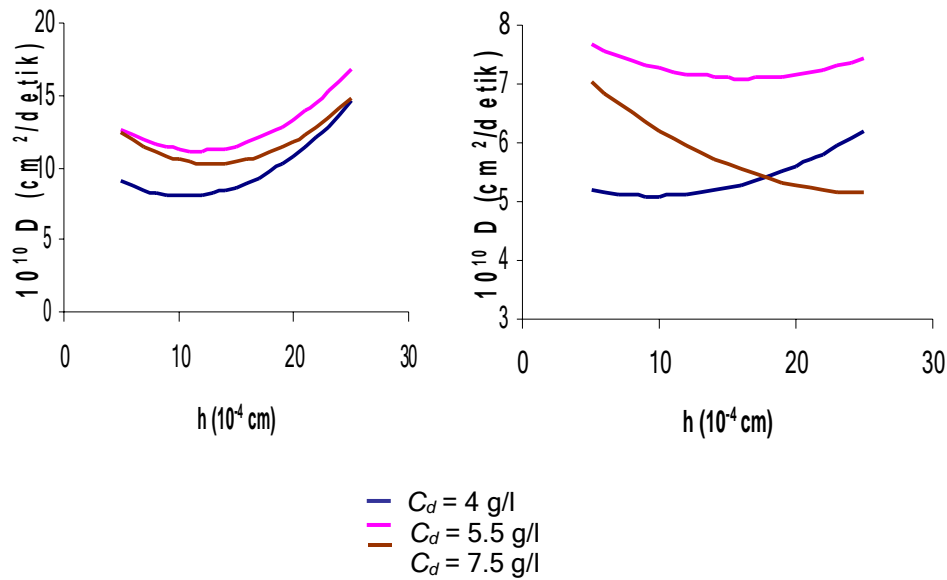
(a) Model Fick

(b) Model Higuchi

Gambar 29 Kurva pengaruh C_d terhadap D pada $T = 35^\circ\text{C}$.

Pengaruh Ketebalan Terhadap Koefisien Difusi

Pada model Fick dengan meningkatnya h , D akan naik untuk $T = 38^\circ\text{C}$ dan $C_d = 4, 5.5, 7.5 \text{ g/l}$ (Gambar 30). Demikian pula untuk model Higuchi hal ini terjadi pada $T = 38^\circ\text{C}$ $C_d = 4 \text{ g/l}$, sedangkan pada $C_d = 5 \text{ g/l}$, D turun sampai sekitar $h = 15 \mu\text{m}$ kemudian naik sedangkan pada $C_d = 7.5 \text{ g/l}$, D turun terhadap kenaikan harga h . Hal ini disebabkan pada model Fick, pada suhu $T = 38^\circ\text{C}$ dan C_d antara $4-7.5 \text{ g/l}$, kontribusi nilai kuadratis h^2 lebih dominan dibandingkan kontribusi nilai linear h , sehingga kurva mempunyai kecenderungan untuk naik terhadap kenaikan h . Sedangkan pada model Higuchi, kontribusi nilai linear h lebih dominan, sehingga profil naik atau turun sangat ditentukan oleh harga T dan C_d yang diberikan (Persamaan 3.1 dan 3.3).



(a) Model Fick

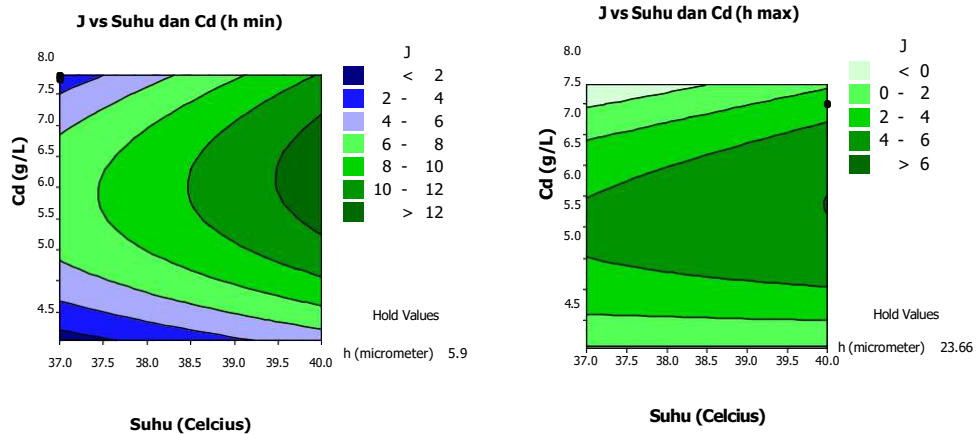
(b) Model Higuchi

Gambar 30 Kurva pengaruh h terhadap D pada $T = 38^\circ\text{C}$.

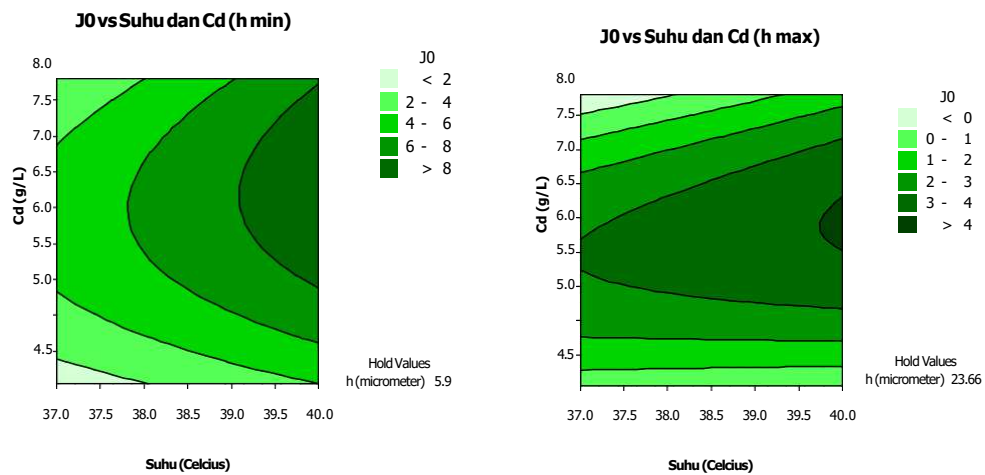
Pengaruh Konsentrasi Donor, Suhu, dan Ketebalan Terhadap Fluks Kurkumin

Plot kontur dari J (Fick) dan J_0 (Higuchi) sebagai fungsi C_d dan T untuk harga pengukuran h minimum ($5.9 \mu\text{m}$) dan maksimum ($23.66 \mu\text{m}$), model Fick diberikan pada Gambar 31a dan b sedangkan untuk model Higuchi pada Gambar 32a dan b.

Secara umum baik J maupun J_0 naik atau konstan terhadap kenaikan T untuk jangkauan nilai C_d dan T tertentu. Nilai J dan J_0 juga naik sampai suatu jangkauan C_d tertentu yang bergantung h dan T , kemudian turun untuk nilai T dari $37\text{--}40^\circ\text{C}$. Hal ini berlaku untuk model Fick maupun Higuchi.



(a) *h* minimum (b) *h* maksimum
 Gambar 31 Profil plot kontur *J* sebagai fungsi *C_d* dan *T* (Fick).

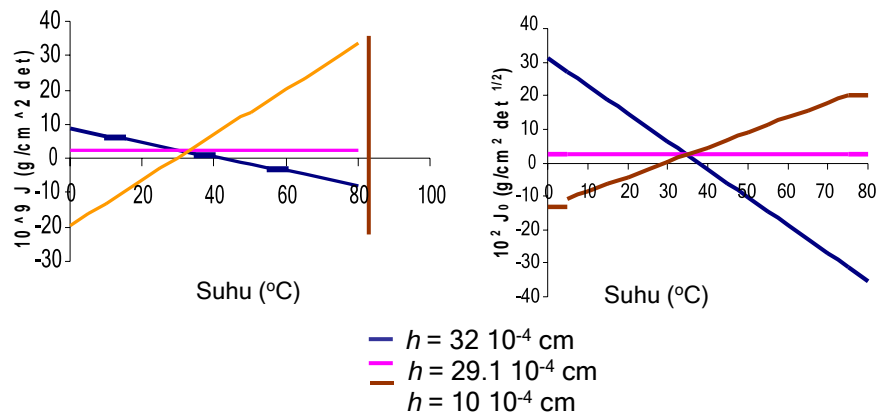


(a) *h* minimum (b) *h* maksimum
 Gambar 32 Profil plot kontur *J₀* sebagai fungsi *C_d* dan *T* (Higuchi).

Pengaruh Suhu Difusi Terhadap Fluks Kurkumin

Hasil ekstrapolasi data, $C_d = 5.5 \text{ g/l}$ dan $h = 10, 29, \text{ dan } 32 \mu\text{ m}$ menunjukkan nilai *J* dan *J₀* cenderung linier (Gambar 34) dengan kemiringan yang ditentukan oleh harga h^0 dan C_d^0 yang diberikan. Sebagai contoh, persamaan model Fick memberikan kemiringan $= 0.5626 + 0.2814C_d^0 - 0.0724h^0$. Dapat dilihat jika nilai C_d^0 dominan terhadap nilai h^0 , maka kemiringan positif dan jika sebaliknya, maka kemiringan menjadi negatif. Sehingga untuk nilai C_d dominan terhadap nilai h , hasil tersebut sesuai dengan pernyataan Zhu (2002) dan untuk kemiringan sama dengan nol sesuai dengan hasil Nata (2007). Sedangkan untuk kasus *J* turun terhadap kenaikan *T* terjadi untuk kasus *h* maksimum ($32 \mu\text{ m}$) yang diperoleh dari ekstrapolasi data eksperimen. Keragaman yang lebih banyak dari pengukuran *h* diperlukan untuk memastikan keberadaan modulus ini. Zhu (2006)

melaporkan fluks membran pervaporasi meningkat dengan meningkatnya T . Nata (2007) memperoleh J yang tidak bergantung T pada kasus fluks ketoprofen pada membran kitosan gom-guar.



(a) Model Fick

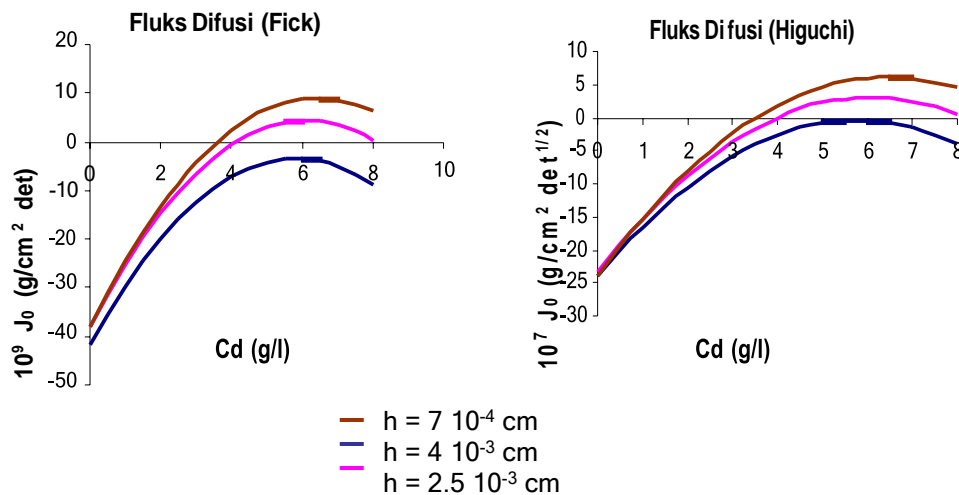
(b) Model Higuchi

Gambar 34 Kurva pengaruh suhu (T) terhadap fluks kurkumin (J) pada $C_d = 5.5$ g/l.

Pengaruh Konsentrasi Kurkumin Dalam Donor Terhadap Fluks Kurkumin

Pada model Fick diketahui J sebanding dengan C_d dan Higuchi J_o sebanding dengan nilai C_d , sehingga nilai J dan J_o meningkat dengan meningkatnya C_d . Hal ini disebabkan gaya dorong yang terjadi akibat perbedaan C_d dan C_r lebih besar. Dengan lebih besarnya gaya dorong ini, membran akan lebih terdesak, sehingga proses pembengkakan membran akan lebih mudah, dan molekul kurkumin lebih mudah melewati membran. Pada penelitian ini didapatkan hasil yang berbeda dengan studi sebelumnya seperti tampak pada Gambar 33. Nilai J dan J_o meningkat sampai harga C_d optimum tertentu kemudian menurun, tetapi nilai J dan J_o positif hanya pada jangkauan C_d tertentu. Lebar jangkauan bergantung pada besarnya h dan T , sifat hubungan dari J terhadap C_d adalah kuadratis. Misal, untuk model Fick nilai J dari hasil RSM mempunyai nilai $-1.1370C_d^2$, sedangkan nilai dari konstanta linear, $(-0.0430h^0 + 0.2814T^0) C_d$, menentukan kecenderungan J akan naik atau turun bergantung pada harga T^0 dan h^0 yang diberikan. Untuk model Higuchi, situasinya serupa. Liu *et al.* (2002) melaporkan hubungan linear antara fluks tetrametilpirazina dengan konsentrasi sel

donor. Sutariya *et al.* (2005) juga melaporkan hal serupa untuk permeasi salbutamol sulfat. Nata (2007) juga mendapatkan bahwa fluks ketoprofen dengan membran kitosan gom-guar naik secara linear terhadap kenaikan konsentrasi donor.



(a) Model Fick

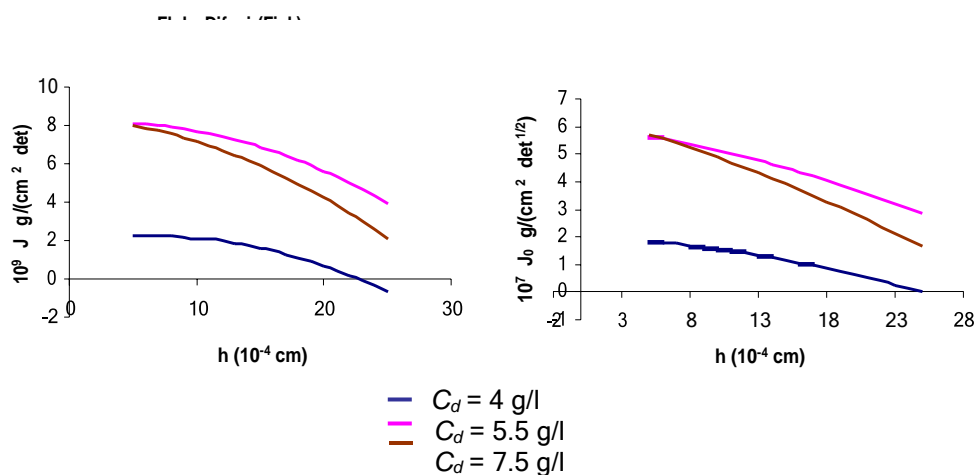
(b) Model Higuchi

Gambar 33 Kurva pengaruh C_d terhadap J pada $T = 38^\circ\text{C}$.

Pengaruh Ketebalan Membran Terhadap Fluks Kurkumin

Hasil ekstrapolasi data, $T = 38^\circ\text{C}$ dan $C_d = 4, 5.5,$ dan 7.5 g/l untuk model Fick, berlaku $J = -0.0084 h^2 + (-0.0724T^0 - 0.0430C_d^0)h + \text{konstanta}$, jelas ini menunjukkan J turun terhadap h tetapi tidak linier karena ada faktor kuadratis $-0.0084h^2$. Untuk model Higuchi keadaannya serupa. Hal ini tampak pada Gambar 35a (Fick) dan 35b (Higuchi).

Menurut Li *et al.* (2006), fluks permeasi menurun dengan meningkatnya ketebalan membran pervaporasi komposit kitosan-poli(vinil alkohol)/poliakrilonitil. Schmidt *et al.* (2005) bahkan melaporkan hubungan linier antara fluks permeasi dan porositas membran dengan efek berkebalikan dari ketebalan membran. Hal ini menunjukkan pengaruh porositas terhadap J lebih dominan daripada pengaruh ketebalan membran. Nata (2007) juga memperoleh hasil yang sama untuk kasus difusi ketoprofen pada kitosan gom-guar.



(a) Model Fick

(b) Model Higuchi

Gambar 35 Kurva pengaruh h terhadap J pada $T = 38^\circ\text{C}$.

Disolusi

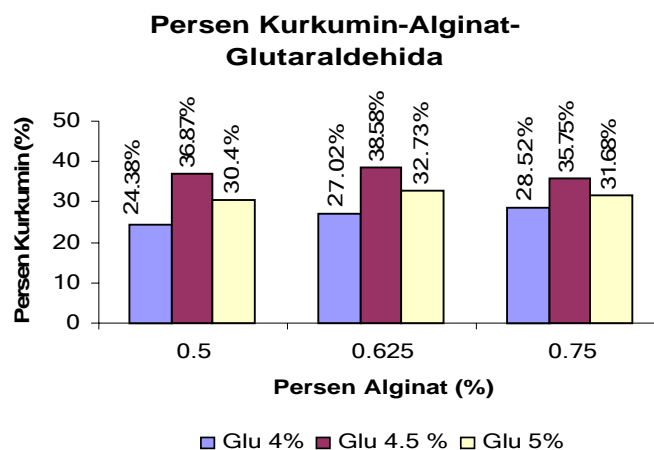
Optimisasi Mikro kapsul

Optimisasi mikro kapsul merupakan peragaman kondisi penyalutan (konsentrasi alginat dan glutaraldehida untuk menentukan kondisi optimum berdasarkan kadar kurkumin yang tersalut. Penambahan kurkumin dibuat tetap jumlahnya pada setiap variasi konsentrasi alginat dan glutaraldehida agar perbedaan sifat penyalutan terlihat jelas (Tabel 2). Pengaruh konsentrasi alginat dan glutaraldehida terhadap persen pelepasan kurkumin yang terekstraksi memperlihatkan bahwa kadar kurkumin minimum pada saat konsentrasi alginat 0.5% dan glutaraldehida 5% (Gambar 36). Pada nisbah konsentrasi tersebut tidak dapat digunakan pada penelitian ini karena sulitnya proses penyemprotan pada alat pengering semprot dan sulit terlepasnya kurkumin pada saat ekstraksi maupun uji disolusi. Terlihat bahwa kadar kurkumin maksimum berada pada saat konsentrasi alginat 0.625% dan glutaraldehida 4.5% menunjukkan bahwa pada kondisi ini kurkumin dapat tersalut dengan baik (Gambar 36). Pada nisbah konsentrasi tersebut, alginat selain sebagai *interpenetrating agent* juga memudahkan tersalutnya kurkumin pada saat mikroenkapsulasi dan memudahkan proses penyemprotan pada alat pengering semprot. Hal ini karena semakin tingginya kehomogenan dan berkurangnya kekentalan campuran.

Kondisi optimum ditentukan berdasarkan kadar kurkumin terbesar yang diperoleh dari hasil ekstraksi mikrokapsul dengan menggunakan peranti lunak Minitab Release 14.

Tabel 2 Kadar Kurkumin dalam mikrokapsul pada berbagai konsentrasi alginat -glutaraldehida dengan konsentrasi kitosan 1.75%

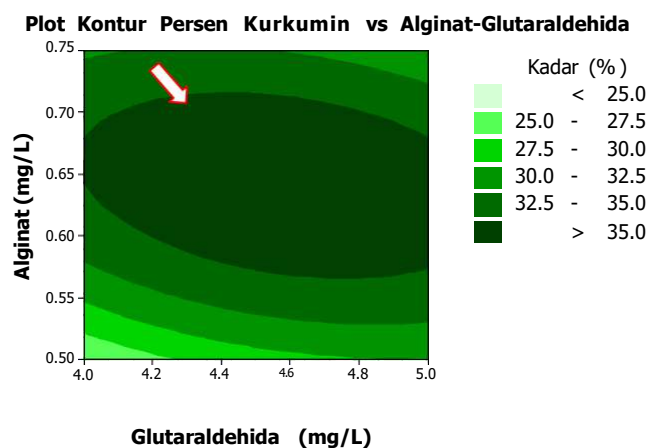
Alginat (%)	Glutaraldehida (%)	Kurkumin (%)
0.5	4.0	24.72
	4.0	24.03
	4.5	27.05
	4.5	26.98
	5.0	29.03
	5.0	28.00
0.625	4.0	36.88
	4.0	36.86
	4.5	38.91
	4.5	38.25
	5.0	35.47
	5.0	36.02
0.75	4.0	30.09
	4.0	30.71
	4.5	32.65
	4.5	32.80
	5.0	32.12
	5.0	31.23



Gambar 36 Kadar kurkumin dalam mikrokapsul pada berbagai konsentrasi alginat-glutaraldehida dengan konsentrasi kitosan 1.75%.

Data deret standar kurkumin dalam pelarut etanol dan medium disolusi disajikan pada lampiran 18. Hasil analisis respon permukaan (RSM) dengan menggunakan perangkat lunak Minitab 14 (Lampiran 19) menunjukkan bahwa komponen penyalut yang optimum terjadi pada konsentrasi alginat 0.62% dan glutaraldehida 4.63% pada konsentrasi kitosan 1.75% (Gambar 37 dan 38).

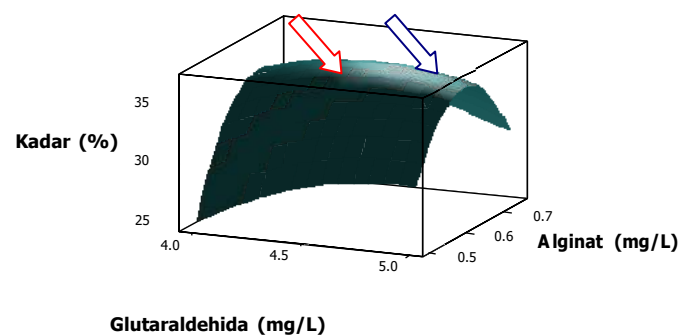
Profil plot kontur kadar kurkumin terhadap alginat dan glutaraldehida (Gambar 37) menunjukkan bahwa kadar kurkumin yang lebih besar dari 35% diperkirakan terjadi pada kisaran konsentrasi alginat 0.60-0.70 (hijau tua) dan konsentrasi glutaraldehida 4.6-4.8% (hijau tua).





Gambar 37 Profil Plot Kontur pengaruh konsentrasi alginat-glutaraldehida terhadap kadar kurkumin (inset, : kondisi optimum).

Gambar 38 menunjukkan secara tepat konsentrasi alginat dan glutaraldehida yang optimum berdasarkan konsentrasi kurkumin dari mikrokapsul (kurva terarsir lebih gelap, inset : tanda panah), sedangkan bagian yang terarsir lebih muda menunjukkan kandungan kurkumin yang rendah. Kondisi ini terjadi saat konsentrasi alginat diatas 0.7% (hijau muda) dan di bawah 0.6% (hijau muda) dan konsentrasi glutaraldehida diatas 4.8% (hijau muda) dan dibawah 4.6% (hijau muda). Rendahnya kadar kurkumin ini diduga karena pada konsentrasi glutaraldehida diatas 4.8%, glutaraldehida menyebabkan semakin rapatnya jejaring ikatan, namun meningkatnya kerapatan ini tidak dapat diimbangi oleh kandungan alginat. Dalam hal ini, alginat berfungsi untuk melemahkan jejaring ikatan kitosan-glutaraldehida, sehingga memudahkan masuknya kurkumin ke dalam penyalut. Kadar kurkumin yang rendah juga terjadi pada daerah konsentrasi alginat di bawah 0.54% (hijau lebih muda) dan glutaraldehida di bawah 4.25% (hijau lebih muda). Rendahnya kadar kurkumin diduga karena pada konsentrasi alginat di bawah 0.54%, efek pengisian alginat pada jejaring kitosan- glutaraldehida-kitosan tidak diimbangi oleh konsentrasi glutaraldehida sehingga memudahkan pelepasan kurkumin dari mikrokapsul.

Plot Permukaan Persen Kurkumin vs Alginat-Glutaraldehida



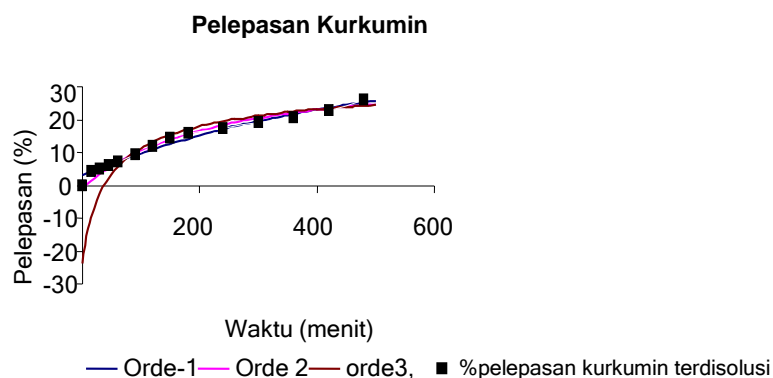
Gambar 38 Kondisi optimum nisbah konsentrasi alginat dan glutaraldehida (inset,  : daerah optimum,  : daerah minimum).

Komposisi optimum pada kitosan 1.75%, alginat 0.62% dan glutaraldehida 4.63% menunjukkan bahwa pada kondisi ini kurkumin dapat tersalut dengan baik. Pada konsentrasi tersebut, selain sebagai *interpenetrating agent*, alginat juga memudahkan tersalutnya kurkumin pada saat mikroenkapsulasi dan memudahkan

proses penyemprotan pada alat pengering semprot, karena campuran semakin homogen dan kurang kental. Penambahan glutaraldehida 4.63% selain sebagai bahan penguat jejaring kitosan-kitosan juga mengakibatkan struktur gelnya menjadi lebih kuat dan meningkatkan sifat gelnya (Ko *et al.* 2002 & Wang *et al.* 2004) dan membuat kerapatan jejaringnya sedemikian rupa sehingga memudahkan masuk atau tersalutnya kurkumin pada saat mikroenkapsulasi. Hal ini sesuai dengan pernyataan Sugita *et al.* (2006a) bahwa bertambahnya konsentrasi glutaraldehida menyebabkan ikatan silang yang terdapat pada jejaring kitosan-kitosan semakin rapat, dan cairan eksternal yang masuk ke dalam struktur tiga dimensinya semakin sulit.

Uji Disolusi Mikro kapsul

Proses disolusi pada penelitian ini dilakukan secara *in vitro*, yaitu pada medium basa, kondisi pH 7.4 (usus). Hal ini dilakukan untuk melihat laju pelepasan kurkumin dalam tubuh. Disolusi ini diuji pada mikro kapsul optimum penyalut kurkumin yaitu saat konsentrasi alginat-glutaraldehida 0.62% (b/v) : 4.63% (v/v), pada konsentrasi kitosan 1.75% (b/v). Pelepasan kurkumin dari matriks kitosan-alginat dimulai ketika matriks kontak dengan medium disolusi, terjadi penetrasi cairan ke dalam matriks, sehingga matriks mengembang dan membentuk gel. Lapisan gel berfungsi sebagai penghalang disekeliling matriks yang mengontrol pelepasan kurkumin dari dalam matriks. Semakin tebal lapisan gel yang menghalangi, semakin sulit kurkumin berdifusi keluar matriks. Oleh karena itu, waktu yang dibutuhkan untuk melepaskan sejumlah kurkumin menjadi lebih lama. Kurkumin yang berada pada lapisan terdekat dengan permukaan matriks adalah yang pertama kali berdifusi. Gambar 39 memperlihatkan laju pelepasan kurkumin dari matriks kitosan-alginat berjalan secara perlahan.



Gambar 39 Kurva pengaruh waktu terhadap pelepasan kurkumin rerata pada medium disolusi pH 7.4 (usus).

Kinetika Disolusi

Kinetika digunakan untuk mempelajari mekanisme pelepasan kurkumin pada uji disolusi. Parameter yang ditentukan meliputi orde reaksi dan waktu paruh kurkumin. Pada penelitian ini, penentuan orde reaksi dilakukan menggunakan metode grafis, yaitu dengan melihat nilai koefisien determinasi (R^2), yang diperoleh dari kurva hubungan antara konsentrasi dan waktu.

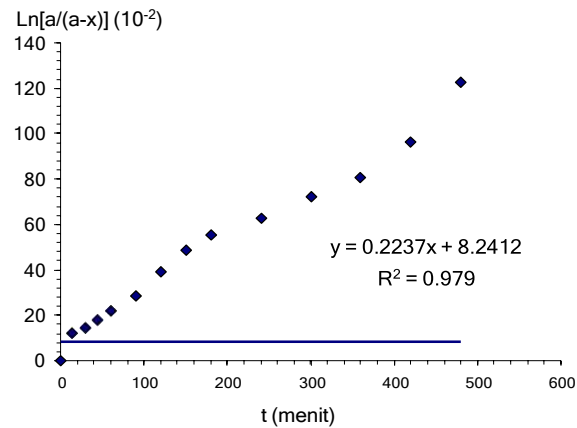
Berdasarkan data uji disolusi pH 7.4 (Lampiran 20), pelepasan kurkumin dari mikrokapsul mengikuti kinetika orde reaksi ke-1. Hal ini ditunjukkan oleh nilai R^2 yang lebih besar dibandingkan untuk orde reaksi ke-0, ke-2 dan ke-3 (Tabel 2).

Tabel 3 Penentuan orde pelepasan kurkumin rerata dari mikrokapsul optimum.

Orde ke-	Persamaan	R^2
0	$y = 0.0479x + 4.2529$	0.9415
1	$y = 0.2237x + 8.2412$	0.979
2	$y = 0.1134x - 0.5953$	0.9471
3	$y = 0.6255x - 23.235$	0.8511

Kurva hubungan antara konsentrasi kurkumin yang tersisa dalam mikrokapsul $\ln [a/a-x] = kt$ terhadap waktu untuk reaksi orde ke-1 yang merupakan rerata dari dua ulangan diperlihatkan pada Gambar 40. Berdasarkan kurva tersebut, diperoleh persamaan garis lurus $y = 0.2237x + 8.2412$ dengan $R^2 = 0.979$. Dari persamaan 2.17, dapat diperoleh nilai tetapan konstanta reaksi, k untuk orde reaksi ke-1 tersebut sebesar 2.24×10^{-3} menit⁻¹. Dari nilai k yang diperoleh, dapat dihitung waktu paruh, $t_{1/2}$ dengan persamaan, $t_{1/2} = 0.693/k$. Nilai waktu paruh yang diperoleh adalah 5.16 jam atau

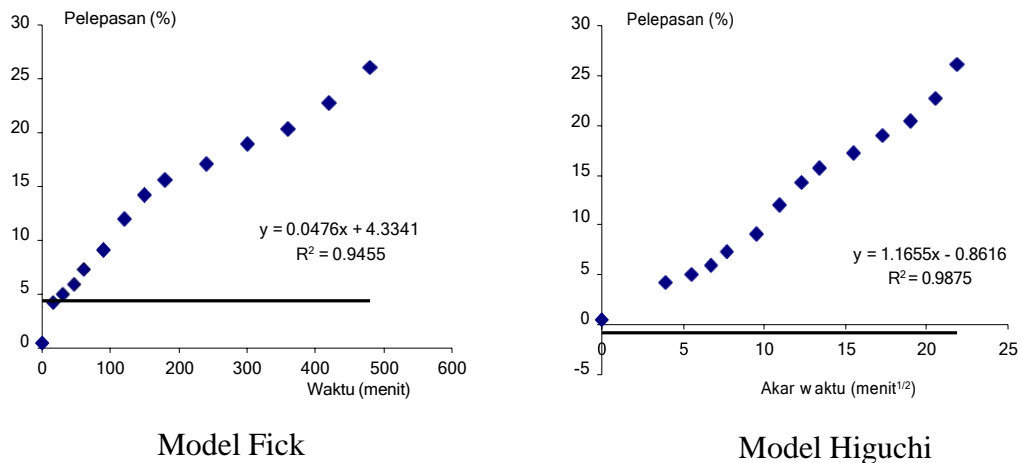
309.8 menit, yang berarti dibutuhkan waktu sekitar 5.2 jam untuk melepaskan kurkumin dari mikrokapsul agar konsentrasinya dalam mikrokapsul berkurang menjadi separuh dari konsentrasi awalnya.



Gambar 40 Kurva orde reaksi ke-1 pelepasan kurkumin dari mikrokapsul.

Hasil uji disolusi selanjutnya (Lampiran 20), kemudian disajikan sebagai kurva hubungan antara jumlah kurkumin terdisolusi dengan waktu (Gambar 41a) dan akar waktu (Gambar 41b). Kemiringan dari kurva tersebut terkait dengan laju difusi kurkumin dari mikrokapsul.

Pada pH 7.4 pelepasan kurkumin memberikan kurva pelepasan yang linear baik sebagai fungsi waktu (Fick) maupun akar waktu (Higuchi) yang dapat dilihat dari harga R^2 . Hal ini berarti pelepasan kurkumin tersebut dikontrol oleh mekanisme difusi. Hal ini disebabkan oleh komposisi matriks mengandung alginat yang bersifat hidrofilik dan larut dalam basa sehingga melarutnya alginat sedikit demi sedikit membuka jalan bagi air untuk melarutkan kurkumin. Namun demikian, harga R^2 (model Higuchi) yang lebih besar daripada R^2 (model Fick) menunjukkan selama proses difusi terjadi perubahan ketebalan mikrokapsul. Hasil ini didukung oleh hasil SEM yaitu sesudah proses disolusi mikrokapsul menjadi lebih kisut (Gambar 43).

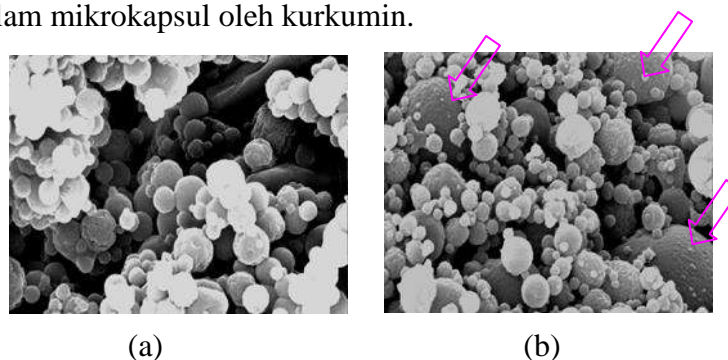



Gambar 41 Kurva pelepasan kurkumin terhadap waktu dan akar waktu.

Pencirian Mikrokapsul Dengan SEM

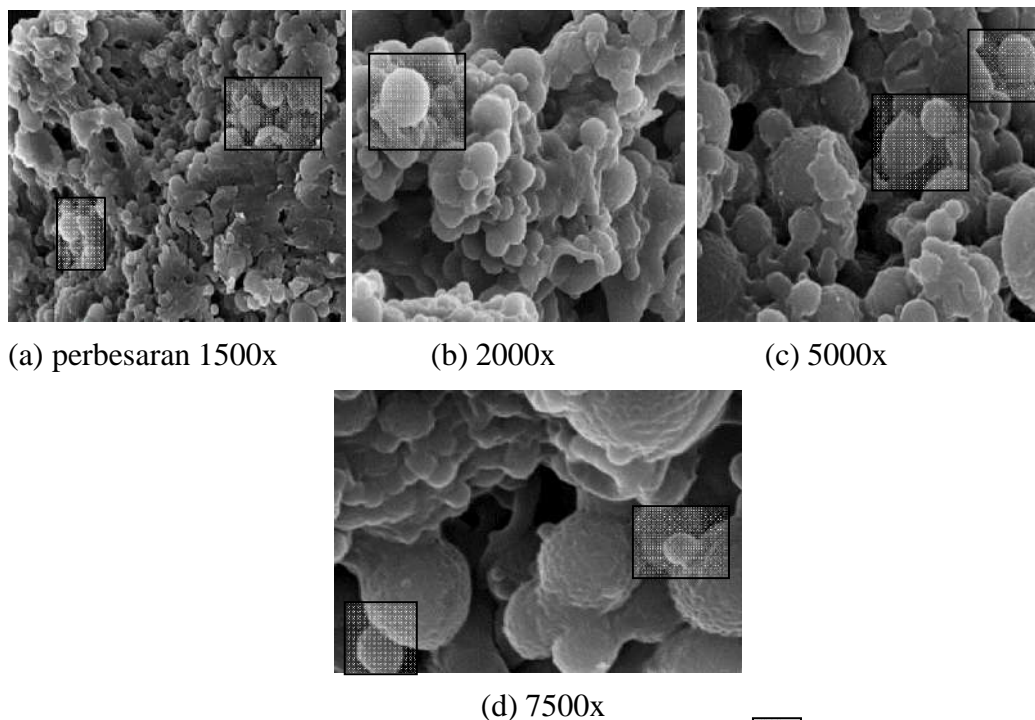
Hasil SEM mikrokapsul tanpa penambahan kurkumin dapat dilihat pada gambar 42a. Foto SEM tersebut memperlihatkan ukuran mikrokapsul yang beragam, yaitu 0.56-4.44 μ m. Mikrokapsul tersebut tidak berbentuk bulat (sferis) dan tidak berlubang. Hal ini disebabkan oleh kehomogenan larutan mikrokapsul yang digunakan. Larutan mikrokapsul yang tidak homogen dapat menyebabkan terperangkapnya gelembung-gelembung udara sehingga permukaan mikrokapsul terlihat kisut dan berlubang.


Mikrokapsul dengan penambahan kurkumin (Gambar 42b) memperlihatkan bentuk yang halus, tidak kisut, dan tidak berlubang dengan ukuran berkisar 1.14-5.14 μ m. Jika dibandingkan dengan hasil SEM pada mikrokapsul kosong (Gambar 42a), mikrokapsul ini berukuran lebih besar. Hal ini disebabkan oleh terisinya ruang kosong di dalam mikrokapsul oleh kurkumin.



Gambar 42 Foto SEM permukaan mikrokapsul (a) tanpa kurkumin dengan ukuran 0.56-4.44 μ m ; (b) inset,  : dengan kurkumin, ukuran 1.14-5.14, perbesaran 3500x.

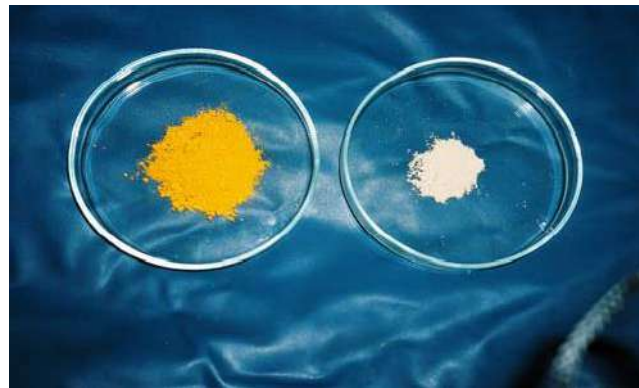
Gambar 43 memperlihatkan morfologi mikrokapsul kurkumin hasil disolusi pada pH 7.4 (pH usus) sampai menit ke-480 pada perbesaran 1500x, 2000x, 5000x, dan 7500x. Pada morfologi mikrokapsul setelah disolusi menit ke-480, masih terdapat mikrokapsul yang berbentuk bulat yang artinya mikrokapsul belum hancur secara keseluruhan dan matriks gel kitosan-alginat yang digunakan belum mengalami pembengkakan optimum. Setelah uji disolusi berlangsung, permukaan mikrokapsul juga terlihat lebih Kempis dengan ukuran berkisar $0.87 - 4.33 \mu\text{m}$, jika dibandingkan dengan bentuk mikrokapsul sebelum diuji disolusi. Pada proses disolusi, air dari larutan bufer masuk ke dalam permukaan mikrokapsul, berinteraksi dengan mikrokapsul melintasi pori-pori permukaan matriks kitosan-alginat dan mengalami pelepasan secara bertahap yaitu tahap awal terjadi perembesan cairan masuk ke dalam matriks kitosan-alginat kemudian mengembang, tahap selanjutnya terjadi pelarutan kurkumin di dalam mikrokapsul dan tahap terakhir penembusan larutan kurkumin keluar matriks, dan terjadi pelepasan kurkumin secara perlahan. Seiring dengan bertambahnya waktu disolusi, pori polimer kitosan akan terbuka lebar dan pelepasan kurkumin juga semakin optimum.



Gambar 43 Foto SEM permukaan mikrokapsul (inset,  : mikrokapsul yang masih utuh).

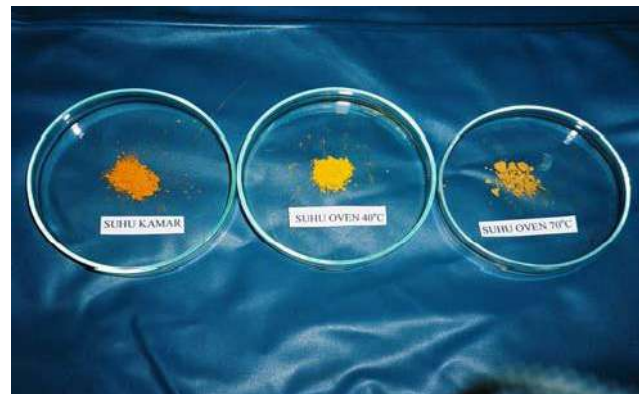
Uji Penyimpanan Mikrokapsul

Mikrokapsul yang dihasilkan diuji secara organoleptis, dengan memperhatikan bentuk, warna, bau dan rasa. Dari hasil percobaan didapatkan hasil semua mikrokapsul dengan penambahan kurkumin (Gambar 44a) berbentuk serbuk sangat halus, warna kuning tua, homogen, tidak berbau dan tidak berasa, sedangkan tanpa penambahan kurkumin (Gambar 44b) berwarna lebih putih kecokelatan.



(a) dengan kurkumin (b) tanpa kurkumin

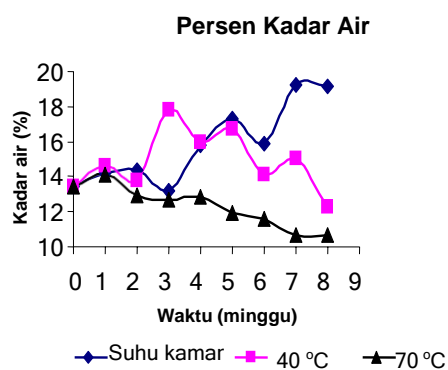
Gambar 44 Perubahan organoleptis mikrokapsul minggu ke-0.



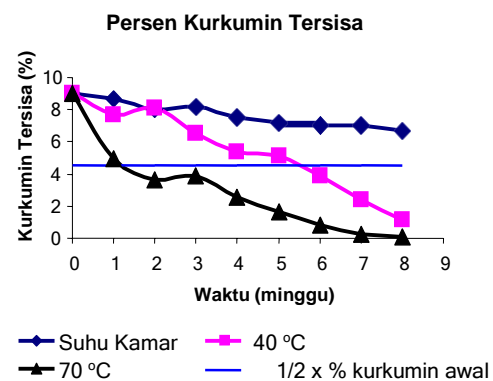
Gambar 45 Perubahan organoleptis mikrokapsul sampai minggu ke-8.

Pada penelitian ini, uji penyimpanan mikrokapsul dilakukan pada suhu kamar 30°C, suhu oven 40°C dan 70°C selama 8 minggu dengan asumsi kelembaban (R_H) dianggap konstan (70%), sehingga pengaruhnya sama dengan berbagai suhu yang diinginkan. Parameter yang diamati meliputi pengamatan organoleptis (Gambar 45), kadar air (Lampiran 23) dan analisis konsentrasi

kurkumin (Lampiran 24). Pada suhu kamar 30°C, uji kadar air dilakukan menggunakan *moisture analyzer* yang dapat secara langsung menunjukkan nilai kadar airnya. Dari hasil pengamatan organoleptis, mikrokapsul mengalami perubahan warna agak lebih tua, sementara itu bau dan rasa pada akhir pengamatan minggu ke-8 tidak mengalami perubahan. Tidak terjadinya perubahan organoleptis disebabkan karena kemampuan kitosan-alginat- glutaraldehida sebagai penyalut berfungsi baik dan sempurna. Hasil penentuan kadar air mikrokapsul yang disimpan selama 8 minggu pada suhu kamar, menunjukkan terjadinya peningkatan kadar air pada mikrokapsul secara fluktuatif sebesar 13.41-19.16% (Gambar 46). Nilai kadar air suatu sediaan obat sebaiknya kurang dari 10% untuk mencegah tumbuhnya mikroba seperti *staphylococcus aureus*. Peningkatan kadar air ini disebabkan karena adanya pengaruh suhu, udara dan kelembaban yang cukup tinggi pada suhu kamar yang mengakibatkan mikrokapsul menjadi higroskopis. Hasil analisa konsentrasi kurkumin dalam mikrokapsul yang disimpan selama 8 minggu pada suhu kamar menunjukkan penurunan konsentrasi kurkumin sebesar 9.02-6.73% (Gambar 47), hal ini menunjukkan mikrokapsul dapat menghambat penurunan kadar kurkumin dan kemampuan menahan kurkumin pada suhu kamar lebih besar dibandingkan mikrokapsul pada penyimpanan suhu oven 40°C dan 70°C.



Gambar 46 Kurva penyimpanan mikrokapsul terhadap kadar air (%).



Gambar 47 Kurva hubungan antara waktu dan potensi terurainya kurkumin.

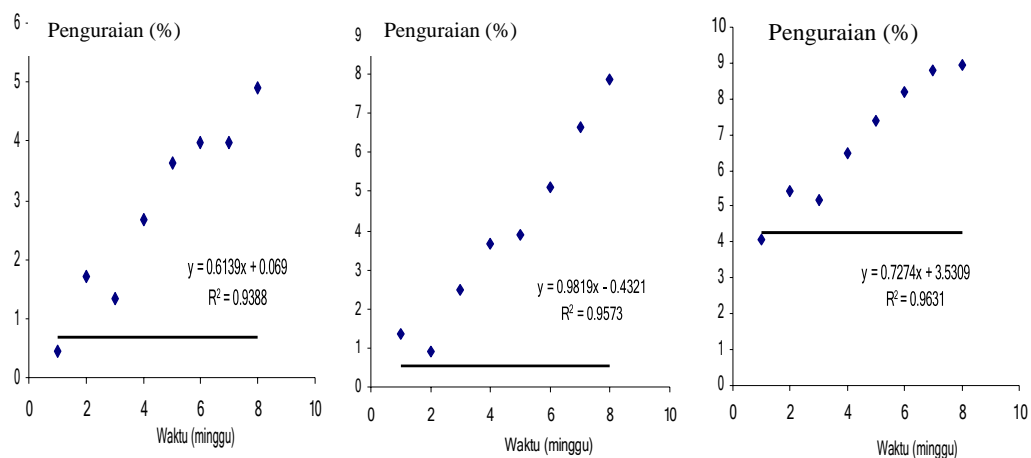
Hasil uji penyimpanan mikrokapsul pada suhu oven 40°C selama 8 minggu, dengan parameter pengamatan kadar air (Gambar 46) dan analisis konsentrasi kurkumin (Gambar 47). Hasil pengamatan organoleptis terjadi perubahan warna

sampai minggu ke-8 (Gambar 45) yaitu mikrokapsul menjadi berwarna kuning muda, hal ini disebabkan karena pada kondisi tersebut masih mempunyai kelembaban yang cukup tinggi (diatas 10%), sehingga kitosan-alginat menyerap cukup air dari lingkungannya, sementara itu parameter lain seperti bentuk, bau, dan rasa sama dengan kondisi awal. Hasil penentuan kadar air mikrokapsul yang disimpan selama 8 minggu pada suhu oven 40°C menunjukkan terjadinya fluktuasi kadar air sebesar 12.31-17.84% (Gambar 46), sedikit lebih rendah dibandingkan penurunan kadar air pada suhu kamar. Terjadi peningkatan kadar air pada minggu ke-1, 3, 5, dan 7 kemudian menjadi turun pada minggu berikutnya. Hal ini disebabkan pada kondisi tersebut suhunya lebih tinggi dibandingkan suhu pada suhu kamar, tetapi sifat higroskopis dari kitosan-alginat sehingga lebih mudah menyerap air. Hasil analisa konsentrasi kurkumin dalam mikrokapsul menunjukkan penurunan konsentrasi kurkumin sebesar 9.02-1.16% (Gambar 47). Terjadinya penurunan kadar kurkumin yang besar disebabkan mikrokapsul tidak dapat menghambat reaksi oksidasi dan penurunan fluktuasi kadar air mengakibatkan mikrokapsul yang disimpan pada suhu lebih dari 40°C kurang stabil dibandingkan mikrokapsul yang disimpan pada suhu kamar 30°C.

Hasil uji penyimpanan mikrokapsul pada suhu oven 70°C selama 8 minggu, dengan parameter pengamatan kadar air dan analisis konsentrasi kurkumin dapat dilihat pada lampiran 23 dan 24. Hasil pengamatan organoleptis mikrokapsul mengalami perubahan bentuk dan warna pada minggu kedua yaitu mikrokapsul menjadi granul berwarna abu-abu sampai abu-abu tua sampai minggu ke-8 (Gambar 45), hal ini disebabkan karena suhu yang tinggi sehingga kurkumin sebagai bahan inti tidak dapat tersalut lagi oleh kitosan-alginat-glutaraldehid sebagai penyalutnya, dan ukuran mikrokapsul yang kecil saling tarik menarik berubah menjadi bentuk yang lebih besar atau granul. Hasil penentuan kadar air menunjukkan terjadi penurunan kadar air 10.64-14.14% (Gambar 46) lebih rendah jika dibandingkan kadar air pada suhu kamar dan suhu oven 40°C. Perbedaan yang signifikan ini disebabkan adanya pengaruh suhu yang tinggi, sehingga mikrokapsul mengalami dehidrasi yang mengakibatkan kadar air menjadi turun. Hasil analisis konsentrasi kurkumin dalam mikrokapsul yang disimpan selama 8 minggu pada suhu oven 70°C, menunjukkan penurunan 9.02-0.077% (Gambar 47).

Hal ini diduga mikro kapsul tersebut telah rusak, dipengaruhi oleh kitosan yang mengandung gugus amida ($-\text{NH}_2$) dan alginat yang mengandung gugus ester ($\sim\text{COO}^-\text{Na}^+$) yang menyebabkan mikro kapsul bersifat higroskopis sehingga kurkumin sebagai bahan inti tidak dapat tersalut lagi oleh kitosan- alginat- glutaraldehida (Voigt 1995).

Hasil analisa konsentrasi kurkumin selanjutnya digunakan untuk penentuan orde reaksi penguraian kurkumin. Penentuan orde dilakukan dengan metode grafis untuk orde ke-0, ke-1, ke-2 dan ke-3 (persamaan 2-16 sampai 2-19). Profil regresi linear orde ke-3 pada suhu kamar 30°C , orde ke-0 pada suhu oven 40°C dan 70°C diberikan pada gambar 48.



(a) orde ke-3, $t = 30^\circ\text{C}$ (b) orde ke-0, $t = 40^\circ\text{C}$ (c) orde ke-0, $t = 70^\circ\text{C}$
 Gambar 48 Profil regresi orde reaksi penguraian kurkumin.

Nilai k pada suhu kamar 30°C menunjukkan proses penguraian yang lebih lambat dibandingkan suhu oven 40°C dan 70°C (Tabel 3). Pada suhu oven 40°C proses penguraian kurkumin lebih cepat dibandingkan suhu oven 70°C , hal ini terjadi karena penyimpanan suhu 40°C menunjukkan kadar air yang lebih besar akibatnya terjadi hidrolisis yang besar pada suhu ini. Jika dilihat dari $t_{1/2}$ nya (Tabel 3), penyimpanan pada suhu oven 70°C menunjukkan waktu simpan kurkumin yang lebih pendek 1.35 minggu dibandingkan suhu kamar 30°C dan suhu oven 40°C . Hal ini terjadi karena pada suhu yang tinggi terjadi proses oksidasi yang besar yang mengakibatkan kitosan-alginat-glutaraldehida sebagai penyalut tidak dapat menghambat reaksi oksidasi dan mikro kapsul tersebut juga telah rusak. Jika dibandingkan $t_{1/2}$ untuk penyimpanan suhu kamar 30°C yaitu pada 29.90 minggu

dengan suhu oven 40°C yaitu pada 5.03 minggu, menunjukkan sensitifitas kondisi penyimpanan terhadap suhu.

Tabel 4 Persamaan laju reaksi orde ke-0 dan ke-3, nilai R^2 , konstanta laju penguraian kurkumin (k) dan waktu paruh kurkumin ($t_{1/2}$) pada berbagai suhu penyimpanan

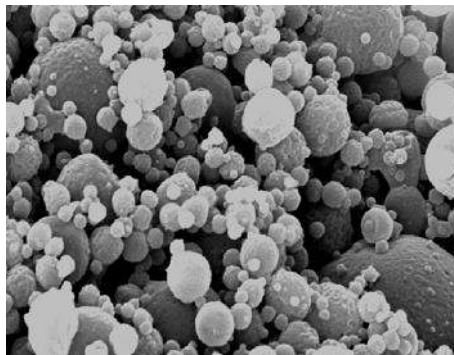
Pengaruh suhu (°C)	Orde ke-	Persamaan laju kurkumin penguraian	R^2	k (minggu ⁻¹)	$t_{1/2}$ (minggu)
Kamar (30°C)	3	$y = 0.6139x + 0.069$	0.9388	$0.6139 \cdot 10^{-3}$	29.90
Oven 40°C	0	$y = 0.9819x - 0.4321$	0.9573	0.9819	5.03
Oven 70°C	0	$y = 0.7274x + 3.5309$	0.9631	0.7274	1.34

Pencirian mikrokapsul dengan SEM

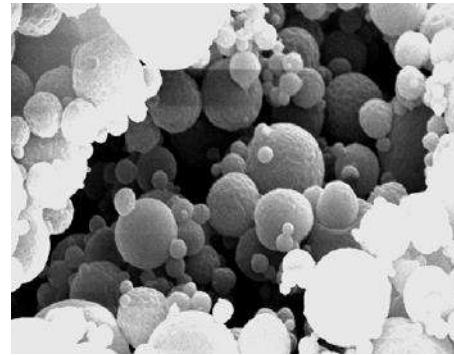
Hasil SEM mikrokapsul pada uji penyimpanan ditunjukkan pada Gambar 49. Tampak pada gambar bahwa mikrokapsul memiliki ukuran yang beragam. Keragaman ini diduga mikrokapsul yang dihasilkan merupakan mikrokapsul berinti banyak, sehingga antara mikrokapsul yang satu dengan mikrokapsul yang lain dalam komposisi bahan penyalut yang sama memiliki jumlah inti yang berbeda. Hal ini menyebabkan distribusi kurkumin ke dalam penyalutnya memiliki jumlah yang berbeda, sehingga dihasilkan keragaman ukuran mikrokapsul.

Pengamatan SEM pada minggu ke-0 menunjukkan bahwa mikrokapsul kitosan-alginat berbentuk butiran halus, berpori kecil, dan berdiameter 1.14-5.14 μ m (49a) dan penyimpanan suhu kamar 30°C memiliki diameter yang lebih besar yaitu 0.62-6.80 μ m dan berpori kecil (Gambar 49b). Jika dibandingkan terhadap pengamatan suhu oven 40°C (Gambar 49c) mikrokapsul memiliki diameter 1.11-7.21 μ m dan strukturnya berpori besar. Hal ini diduga oleh tingginya kelembaban selama penyimpanan. Kelembaban yang tinggi, berpengaruh terhadap terjadinya reaksi hidrolisis kurkumin yang ditandai terjadinya pembengkakan membran penyalut. Selain itu, hasil SEM pada pengamatan suhu oven 70°C memperlihatkan bahwa mikrokapsul memiliki diameter yang lebih besar 1.11-9.98 μ m dibandingkan suhu oven 40°C. Terlihat pada Gambar 49d, mikrokapsul memiliki pori yang besar sampai menembus permukaan mikrokapsul akibatnya mikrokapsul terbuka karena matriks gel kitosan-alginat tidak mampu menahan

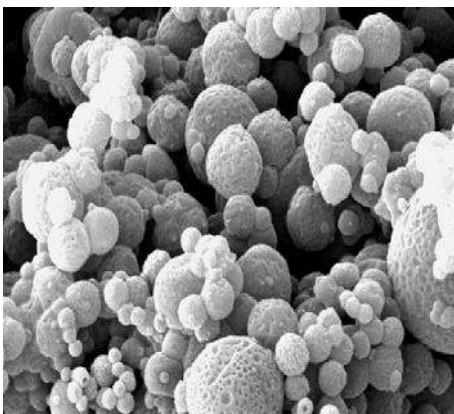
kurkumin akibat proses oksidasi. Proses terjadinya pembengkakan diduga lebih mudah terjadi dengan meningkatnya suhu. Hrnccirik *et al.* 2005 juga melaporkan perubahan secara fisikokimia pada penyimpanan suhu tinggi terjadi proses oksidasi yang besar. Hal ini didukung juga pada hasil pengamatan terhadap difusi membran. Fenomena ini membuktikan bahwa peningkatan suhu berpengaruh terhadap pembengkakan matriks gel-kitosan-alginat.



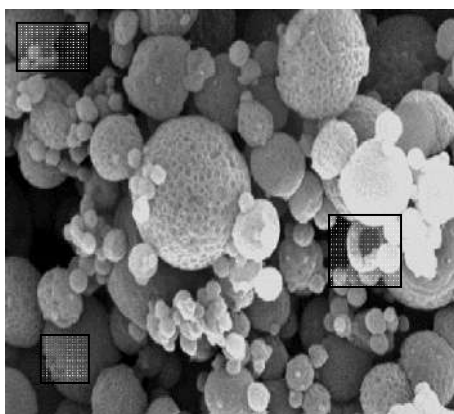
(a) minggu ke-0



(b) 30°C pada minggu ke-8



(c) 40°C pada minggu ke-8



(d) 70°C pada minggu ke-8

Gambar 49 Foto SEM permukaan mikro kapsul pada uji penyimpanan perbesaran 3500x (inset, □ : mikro kapsul yang terbuka).

SIMPULAN DAN SARAN

SIMPULAN

Simpulan dari penelitian ini, diperoleh kadar kurkumin pada ekstrak etanol temulawak yaitu 10.30%. Untuk uji difusi, pengaruh T , C_d , dan h terhadap D , J (Fick) dan D , J_o (Higuchi) dengan metode regresi linear dalam percobaan ini tidak nyata, sementara itu pengaruh T , C_d , dan h terhadap D , J (Fick) dan D , J_o (Higuchi) dengan metode respon permukaan dalam peranti lunak minitab Release 14 memberikan persamaan model yang lebih sesuai ke model Fick dan bentuk respon permukaan 2 dimensi. Pembengkakan dan pembukaan pori matriks kitosan-alginat lebih mudah terjadi dengan meningkatnya suhu.

Uji disolusi menunjukkan bahwa proses pelepasan kurkumin pada pH (7.4) (kondisi usus) berjalan mengikuti orde ke-1 dengan nilai tetapan reaksi (k) sebesar 2.25×10^{-3} dan waktu paruh ($t_{1/2}$) 5.2 jam. Matriks kitosan-alginat memiliki kemampuan sebagai sediaan lepas lambat. Kondisi optimum alginat-glutaraldehida diperoleh pada konsentrasi 0.62% (b/v) dan 4.63% (v/v) dengan konsentrasi kitosan tetap yaitu 1.75% (b/v). Ukuran mikrokapsul kosong, mikrokapsul terisi kurkumin dan mikrokapsul setelah terdisolusi hasil foto SEM berturut-turut 0.56-4.44 μ m, 1.14-5.14 μ m, dan 0.87-4.33. Proses pelepasan kurkumin terjadi melalui mekanisme difusi sesuai dengan model Higuchi. Selanjutnya, hasil uji penyimpanan pada kondisi optimum alginat-glutaraldehida 0.62% (b/v) dan 4.63% (v/v) menunjukkan bahwa matriks kitosan-alginat memiliki kemampuan menahan penguraian kurkumin pada suhu kamar 30°C dan berjalan mengikuti orde ke-3 dengan nilai tetapan reaksi (k) sebesar $0.6139 \cdot 10^{-3}$ minggu⁻¹ dan waktu paruh ($t_{1/2}$) 29.90 minggu. Sementara itu ukuran mikrokapsul minggu ke-0 hasil foto SEM 1.14-5.14 μ m, minggu ke-8 suhu kamar 30°C 0.62-6.80 μ m, suhu oven 40°C 1.11-7.21 μ m, dan suhu oven 70°C 1.11-9.98 μ m.

SARAN

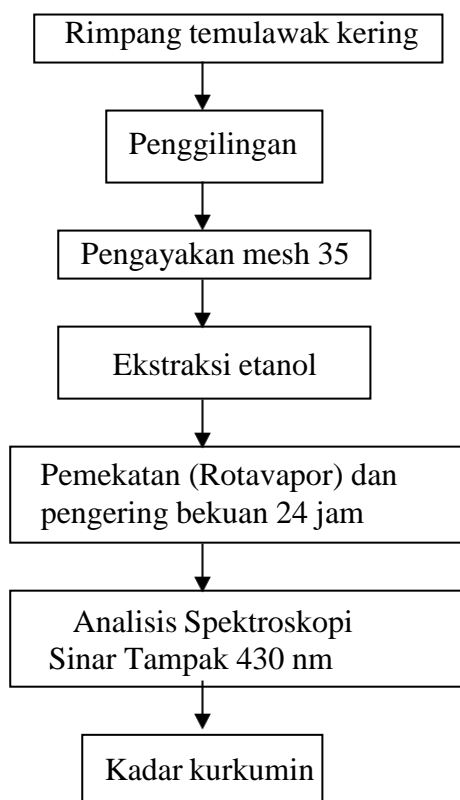
Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan melakukan variasi keragaman lebih banyak untuk memperoleh model Fick-Higuchi yang lebih baik. Selanjutnya perlu mempelajari lebih jauh sifat penyalutan obat dengan kitosan-alginat menggunakan teknik mikroenkapsulasi yang lain. Juga perlu dilakukan pengujian disolusi dengan profil kinetika pH lambung serta uji *in vivo* agar pengaruh pelepasan obat dapat diketahui secara pasti dalam tubuh. Penelitian lebih lanjut uji penyimpanan pada suhu dingin, tempat kering dan terlindung dari cahaya.

DAFTAR PUSTAKA

- AOAC, Cunif P, editor. **1999**. *Official Methods of Analysis of AOAC International*. 5th Revision. Volume 2. Maryland: AOAC International.
- Baranauskiene *et al.* **2007**. *Flavor Retention of Peppermint (Mentha piperita L.) Essential Oil Spray-Dried in Modified Starches during Encapsulation and Storage*. J. Agric. Food Chem. 55, 3027-3036.
- Berger J *et al.* **2004**. *Structure and Interactions in Covalently and Ionically Crosslinked Chitosan Hydrogels for Biomedical Applications*. Eur J of Pharm and Biopharm 57:193-194.
- Bertolini *et al.* 2001. *Stability of Monoterpenes Encapsulated in Gum Arabic by Spray-Drying*. J. Agric. Food Chem. 49, 780-785.
- Cardenas, A, Monal, WA, Goycoolea, FM, Ciapara, IH, Peniche, C. **2003**. *Diffusion through Membranes of the Polyelectrolyte Complex of Chitosan and Alginate*. Macromol Biosci 535-539.
- Candra A. **2005**. *Formulasi granul effervescent untuk minuman ringan dari ekstrak kental rimpang temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb) dengan menggunakan maltodekstrin sebagai bahan pengikat* [Skripsi]. Jakarta : Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Sains dan Teknologi Nasional.
- Chaplin M. **2005**. *Guar gum*. London : South Bank University. <http://chem.skku.ac.kr/~wkpark/tutor/mirror/www.martin.chaplin.btinternet.co.uk/hygua.html>[3Agust2003]
- Dalimarta **2002**. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*. Penerbit Trubus Agriwidya, Jakarta. 182-185.
- Farmakope Indonesia. **1995**, edisi 4. Ditjen POM, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Hrncirik *et al.* **2005**. *Relation between the Endogenous Antioxidant System and the Quality of Extra Virgin Olive Oil under Accelerated Storage Conditions*. J. Agric. Food Chem. 2005, 53, 2103-2110.
- Jamaludin MA. **1994**. *Isolasi dan pencirian kitosan limbah udang windu (Penaeus monodon fabricus) dan afinitasnya terhadap ion logam Pb²⁺, Cr⁶⁺, dan Ni²⁺* [skripsi]. Bogor : Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.
- Janot *et al.* **1982**. *Farmasetika 2 Biofarmasi*. Edisi ke-2, penerbit Airlangga University Press.

- Ko, J.A. *et al.*, **2002**. *Preparation and Characterization of Chitosan Microparticle Intended for Controlled Drug Delivery*. *Int. J. Pharm*, 249, 165-174.
- Li BB *et al.* **2006**. *Chitosan-poly (vinyl alcohol/poly(acrylonitrile) (CS-PVA/PAN) composite pervaporation membranes for the separation of ethanol-water solutions*. *Desalination* [93:171-181].
- Liu *et al.* **2002**. *In Vitro permeation of tetramethylpyrazine across porcine buccal mucosa*. *Acta Pharmacol Sin* 23 : 792-796.
- Martin A. **1993**. *Phisycal Pharmacy*. Fourth Edition. Philadelphia : Lea & Febriger.
- Nata 2007. *Diffusion Behavior of Ketoprofen Through Chitosan-Gom Guar*. Seminar International Conference and Workshop on Basic and Applied Sciences: Improving Link of Basic Science and Applied Science. UNAIR Surabaya-Indonesia, 6-7 Agustus.
- Oliveira BF, Santana MHA, RE MI. **2005**. *Spray Dried Chitosan Microsphere Cross-linked with D,l-glyceraldehyde As a Potensial Drug Delivery System : Preparation and Characterization*. *Brazilian J Chem Eng* 22:353-360.
- Schmidt H *et al.* **2005**. *Testing Water Vapour Permeability through Porous Membranes*. *Fibres & Textiles Eastern Eur* 13:66-68
- Shu, X.Z & Zhu, K.J. **2002**. *The Release Behavior of Brilliant Blue from Calcium-alginat Gel Beads Coated by Chitosan : the Preparation Method effect*. *Eur.J. Pharm. Biopharm.* 53, 193-201.
- Sutriyo *et al.* **2005**. *Perbandingan Pelepasan Propanolol Hidroklorida dari Matris Kitosan, Etil Selulosa dan Hidropropil Metil Selulosa*. *Majalah Ilmu Kefarmasian* 2:145-153.
- Schmuhl R *et al.* **2001**. *Adsorpt of Cu(II) and Cr (VI) Ions by Chitosan : Kinetics and Equilibrium Studies*. *Studies Water SA* 27 (1).
- Sugita *et al.* **2006a**. *Sintesis dan optimalisasi gel kitosan-gom guar*. *J Natur* 9:32-36.
- Sugita. *et al.* **2006b**. *Sintesis dan Optimalisasi Gel Kitosan-Alginat*. *J Sains dan Teknologi Indonesia* 8:133-137.
- Sugita. *et al.* **2006c**. *Sintesis dan Optimalisasi Gel Kitosan-Alginat*. *J Sains dan Teknologi Indonesia* 8:133-137.

- Sugita. *et al.* **2007**. *Optimization synthesis chitosan-xanthan gum gel for metal adsorption*. Prosiding 1st International Conference on Chemical Science MAT/33-4.
- Sutariya *et al.* **2005**. *Administracion transbucal del sulfato de salbutamol : Detrminacion in vitro de las rutas de transporte bucal*. *Ars Pharm* 46 : 337-352.
- Tiyaboonchai, W, Ritthidej ,GC. **2003**. *Development of Indomethacin Sustained Released Microcapsules Using Chitosan-Carboxymethylcellulose Complex Coarcevation*. *Songklanakar J. Sci. Technol* 25:245-254.
- Voigt. **1995**. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Ed. ke-2 Gajah Mada University Press.
- Wang *et al.* **2004**. *Selected properties of pH-sensitive, Biodegradable Chitosan-polyvinil Alcohol Hidrogel*. *Polym Int* 53:911-918.
- Winarno FG. **1997**. *Kimia Pangan dan Gizi*. Jakarta : Gramedia Pustaka Utama.
- Yamada *et al.* **2001**. *In Vitro and In Vivo evaluation of sustained release chitosan-coated ketoprofen microparticles*. *Yakugaku Zasshi* 121:239-245.
- Yoshizawa H. **2002**. *Trends in Microcapsulation Research*. KONA 20. [Terhubung Berkala]. <http://www.kona.or.jp/search/22-023.pdf> [22 Sept2005].
- Yusro AH. **2004**. *Pengaruh waktu, suhu, dan nisbah pelarut pada ekstraksi kurkumin dari temulawak (Curcuma xanthorriza Roxb) dengan pelarut etanol* [Skripsi]. Bogor : Institut Pertanian Bogor.
- Zhu Z. **2006**. *Development of Self-Assembled Polyelectrolit Membranes for Pervaporation Applications* [disertasi]. Waterloo : The Department of Chemical Engineering, University of Waterloo.

Lampiran 1 Diagram alir ekstrak rimpang temulawak**Lampiran 2** Analisis Kadar Air Temulawak dan Natrium Alginat

Sejumlah 1 g sampel dimasukkan ke dalam wadah lempeng aluminium, selanjutnya lempeng tersebut dimasukkan ke dalam alat *moisture analyzer*. Pencatatan persen kadar air yang tertera pada alat tersebut dicatat setelah nilai persennya tetap.

Ulangan Kadar Air Ke- (%)	Bobot temulawak (g)	Kadar Air (%)	Ulangan ke-	Bobot Na. Alginat (g)
1	1.053	8.39	1	1.000
2	1.050	8.89	2	1.015
3	1.055	8.23	3	1.022
	Rerata	8.50		Rerata
				22.67

Lampiran 3 Perhitungan rendemen ekstraksi temulawak

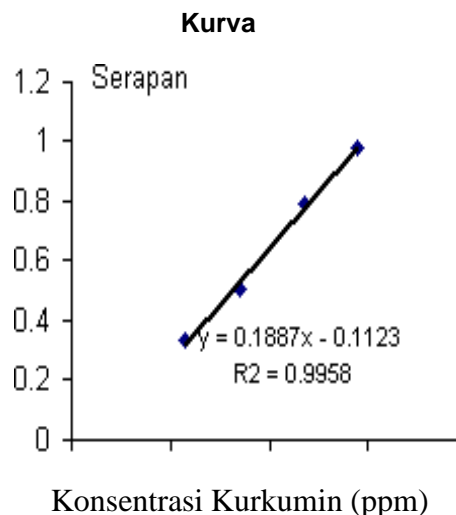
Ekstrak kasar etanol = 600.8 g (setelah dikering bekukan 24 jam)

Ampas kering = 3517.2 g

Rendemen = $\frac{600.8}{3517.2} \times 100\% = 17.08\%$

Lampiran 4 Deret standar kurkumin dalam metanol untuk penentuan kadar kurkumin ekstrak kasar etanol temulawak

Data	
Konsentrasi (ppm)	Serapan
2.3	0.333
3.4	0.505
4.7	0.792
5.8	0.978



Kadar kurkumin ekstrak kasar etanol temulawak

Ulangan ke-	Serapan	Bobot (g)	a (l/mg)	b	ppm (mg/l)	Kadar Kurkumin (%)
1	0.962	0.3477	0.1887	-0.1123	5.693163752	10.2336133
2	0.97	0.3477	0.1887	-0.1123	5.735559089	10.30982005
3	0.975	0.3477	0.1887	-0.1123	5.762056174	10.35744926
					Rerata	10.3002942

Lampiran 5 Analisis Kadar Air Kitosan (AOAC 1999)

Penentuan kadar air kitosan dilakukan dengan metode gravimetri. Sebanyak ± 0.2000 g kitin/kitosan dimasukkan ke dalam cawan porselen yang telah diketahui bobotnya, kemudian cawan beserta isinya dimasukkan ke dalam oven dengan suhu 105°C selama 3 jam atau sampai bobotnya konstan. Setelah itu, dimasukkan ke dalam desikator dan ditimbang. Kadar air kitin/kitosan dihitung dengan persamaan

$$\text{Kadar air} = \frac{\text{bobot sampel awal} - \text{bobot sampel kering}}{\text{bobot sampel awal}} \times 100\%$$

Lampiran 6 Analisis Kadar Abu (AOAC 1999)

Kadar abu kitosan ditentukan dengan metode gravimetrik. Cawan porselen dibersihkan dan dimasukkan ke dalam tanur untuk membersihkan cawan, kemudian didinginkan dalam desikator dan ditimbang. Sebanyak ± 0.5000 g kitosan dimasukkan ke dalam cawan tersebut dan dibakar dalam tanur pengabuan dengan suhu 600°C sampai diperoleh abu berwarna putih. Setelah itu, cawan beserta isinya dimasukkan ke dalam desikator dan ditimbang. Kadar abu kitosan dihitung dengan persamaan :

$$\text{Kadar abu} = \frac{\text{bobot abu}}{\text{Bobot kering udara}} \times 100\%$$

Lampiran 7 Data hasil pengukuran kadar air dan kadar abu kitosan.

Kadar air dan kadar abu kitosan			
Ulangan ke-	Sampel	Kadar air (%)	Kadar abu (%)
1	Kitosan	10.71	0.44
2	Kitosan	10.90	0.53
3	Kitosan	10.78	0.62
Rerata		10.80	0.53

Lampiran 8 Penentuan Bobot Molekul Kitosan (Tarbojevich & Cosani 1996)

Bobot molekul kitosan ditentukan menggunakan metode viskometer Ostwald. Sebanyak kira-kira 0.1000 g kitosan dilarutkan dalam 100 mL asam asetat 0.5 M, kemudian diambil sebanyak 5 ml dan dimasukkan ke dalam viskometer untuk ditentukan waktu alirnya. Pengukuran juga dilakukan untuk beberapa konsentrasi kitosan lainnya.

Viskositas relatif $\eta_r = \frac{\eta}{\eta_0} \cong \frac{t}{t_0}$

Viskositas spesifik $\eta_{sp} = \eta_r - 1$

Viskositas intrinsik $[\eta] = \left(\frac{\eta_{sp}}{c} \right)_{c=0}$

$\eta_{sp}/c = [\eta] + k'[\eta]^2 c$; dengan k' antara 0.3 dan 0.7

$[\eta] = KM^a$; dengan $K = 3.5 \times 10^{-4}$ dan $a = 0.76$

t = waktu alir zat

t_0 = waktu alir pelarut

η = viskositas zat

η_0 = viskositas pelarut

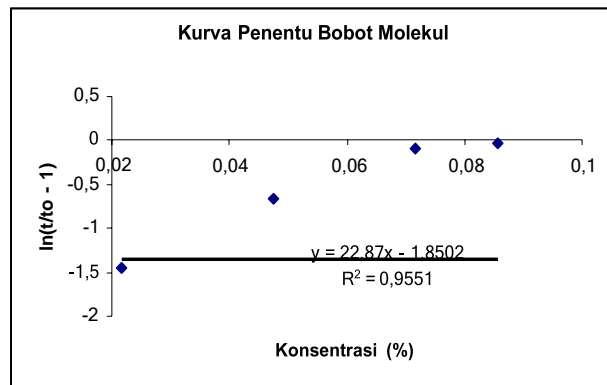
M = bobot molekul zat

Waktu alir larutan kitosan			
Konsentrasi	Waktu alir (detik)	Rata-rata	$\ln(t/t_0 - 1)$
0,00	65.90	65.80	
	65.80		
	65.70		
0,02	81.30	81.33	-1,44385
	81.20		
	81.50		
0,05	99.40	99.80	-0,66026
	100.30		
	99.70		
0,07	126.10	126.47	-0,08117
	126.70		
	126.60		
0,09	129.40	129.17	-0,03763
	129.10		
	129.00		

Kemudian dibuat kurva hubungan antara η_{sp}/c dengan c sehingga diperoleh persamaan:

$$\ln \eta_{sp}/c = \ln [\eta] + k' [\eta]^2 c$$

$$\begin{array}{cccc} \downarrow & \downarrow & \downarrow & \downarrow \\ y & b & a & x \end{array}$$



Kurva hubungan konsentrasi (%) dengan $\ln(t/t_0 - 1)$

Bobot molekul kitosan dihitung dengan menggunakan persamaan Mark-Houwink:

$$\text{Viskositas relatif } \eta_r = \eta/\eta_0 \cong t/t_0$$

$$\text{Viskositas spesifik } \eta_{sp} = \eta_r - 1$$

$$\text{Viskositas intrinsik } [\eta] = (\eta_{sp}/c)_{c=0}$$

$$[\eta] = KM^\alpha$$

dengan $K = 3.5 \times 10^{-4} \text{ mL/g}$

$$\alpha = 0.76$$

t = waktu alir zat

t_0 = waktu alir pelarut

η = viskositas zat

η_0 = viskositas pelarut

M = bobot molekul zat

Dengan menggunakan mode regresi linear diperoleh persamaan:

$$\eta_{sp}/c = [\eta] + k'[\eta]c \text{ sama dengan } y = -1.8502 + 22.8699 x$$

$$\text{Jadi } [\eta] = 0.1572$$

$$\text{untuk rumus } [\eta] = KM^\alpha, \text{ maka } 0.1572 = 3.5 \times 10^{-4} \times M^{0.76}$$

sehingga diperoleh $M = 3090.45 \text{ g/mol}$

Lampiran 9 Penentuan Derajat Deasetilasi (Domzsy & Robert dalam Khan *et al.* 2002)

Derajat deasetilasi kitosan dianalisis menggunakan FTIR. Kitin dan kitosan yang diperoleh dibuat pelet dengan KBr 1%, kemudian dilakukan penyusuran pada daerah frekuensi antara 4000 dan 400 cm^{-1} . Derajat deasetilasi ditentukan dengan metode garis dasar.

Puncak tertinggi dicatat dan diukur dari garis dasar yang dipilih. Nilai absorbans dapat dihitung dengan menggunakan rumus

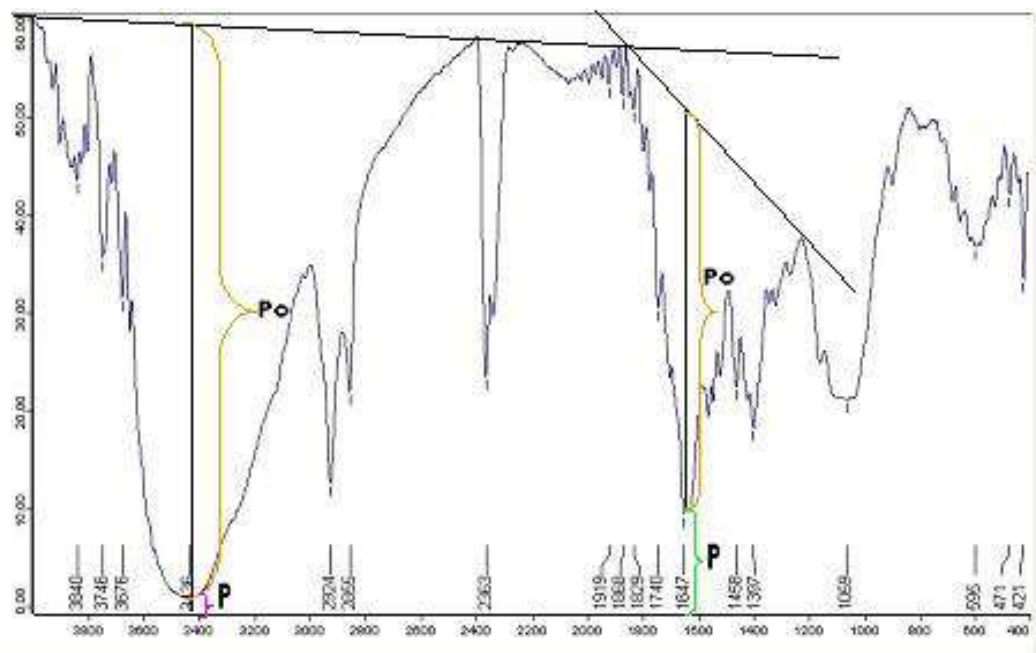
$$A = \log \frac{P_0}{P} \quad \text{dengan } P_0 = \% \text{ transmitans pada garis dasar}$$

$$P = \% \text{ transmitans pada puncak minimum}$$

Kitin yang terdeasetilasi sempurna (100%) memiliki nilai $A_{1655} = 1.33$. Dengan membandingkan absorbans pada bilangan gelombang 1655 cm^{-1} (serapan pita amida I) dengan absorbans pada bilangan gelombang 3450 cm^{-1} (serapan gugus hidroksil), % derajat deasetilasi dapat dihitung dengan persamaan

$$\% DD = 1 - \frac{A_{1655}}{A_{3450}} \times \frac{1.33}{1.33} \times 100 \%$$

Spektrum FTIR dan derajat deasetilasi kitin dan kitosan



Spektrum FTIR kitosan

Derajat deasetilasi kitosan dicari dengan rumus:

$$A = \log \frac{P_0}{P}$$

dimana: P_0 = % transmitansi pada garis dasar

P = % transmitansi pada puncak minimum

A = absorban

$$\% DD = 1 - \left[\frac{A_{1655}}{A_{3450}} \times \frac{1}{1,33} \right] \times 100\%$$

dimana: A_{1655} = absorbansi pada bilangan gelombang 1655 cm^{-1} (serapan pita amida)

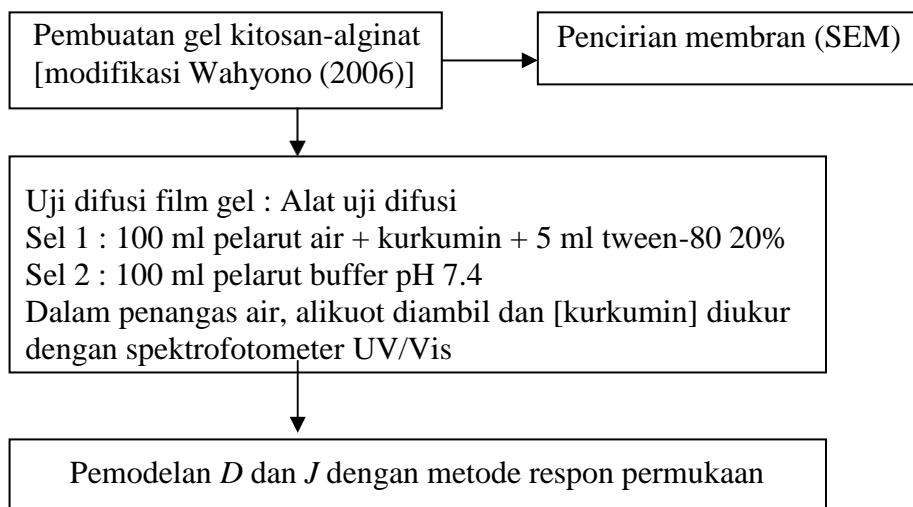
A_{3450} = absorbansi pada bilangan gelombang 3450 cm^{-1} (serapan gugus hidroksil)

$$A_{1655} = \log \frac{11.0}{2.6} = 0.6264$$

$$A_{3450} = \log \frac{15.1}{0.4} = 1.5769$$

$$\% DD = \left[1 - \left\{ \frac{0.6264}{1.5769} \times \frac{1}{1.33} \right\} \right] \times 100\% = 70.13\%$$

Lampiran 10 Diagram alir penelitian uji difusi



Lampiran 11 Preparasi bahan-bahan yang digunakan untuk uji difusi

- a. Larutan kitosan 2.5%
2.5474 gram kitosan dilarutkan ke dalam 100 ml asam asetat 1%.
- b. Larutan asam asetat 1% (v/v)
Larutan asam asetat 98% dipipet sebanyak 10.20 ml ke dalam labu ukur 1000 ml, diencerkan, ditera dengan air suling.
- c. Larutan alginat 0.83%
Alginat ditimbang sebanyak 0.83 g pada gelas arloji. Sedikit demi sedikit alginat dilarutkan ke dalam gelas piala 250 ml yang berisi 100 ml air suling dengan pengadukan *magnetic stirrer* yang konstan.
- d. Larutan glutaraldehida 4 % (v/v)
Glutaraldehida 25% dipipet sebanyak 16 ml ke dalam labu ukur 100 ml, diencerkan dan ditera dengan air suling.

Lampiran 12 Analisis data dengan respon permukaan RSM Minitab 14 untuk pemodelan D dan J dari hukum Fick.

2/24/2008 11:30:10 AM

Central Composite Design

Factors: 3 Replicates: 1
Base runs: 20 Total runs: 20
Base blocks: 1 Total blocks: 1

Two-level factorial: Full factorial

Cube points: 8
Center points in cube: 6
Axial points: 6
Center points in axial: 0

Alpha: 1.68179

Response Surface Regression: D versus Suhu (Celcius), Cd (g/L), h (micrometer)

The following terms cannot be estimated, and were removed.

Suhu (Celcius)*Suhu (Celcius)

The analysis was done using uncoded units.

Estimated Regression Coefficients for D
(12a)

Term	Coef	SE Coef	T	P
Constant	-194.267	64.2598	-3.023	0.023
Suhu (Celcius)	4.739	1.3524	3.504	0.013
Cd (g/L)	-9.926	24.0745	-0.412	0.694
h (micrometer)	12.292	3.7367	3.289	0.017
Cd (g/L)*Cd (g/L)	-0.708	1.7039	-0.415	0.692
h (micrometer)*h (micrometer)	0.032	0.0268	1.180	0.283
Suhu (Celcius)*Cd (g/L)	0.506	0.1210	4.180	0.006
Suhu (Celcius)*h (micrometer)	-0.337	0.1140	-2.960	0.025
Cd (g/L)*h (micrometer)	-0.068	0.0318	-2.143	0.076

S = 0.7762 R-Sq = 98.6% R-Sq(adj) = 96.7%

Analysis of Variance for D

Source	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
Regression	8	254.106	254.1056	31.76321	52.73	0.000
Linear	3	202.883	8.2053	2.73509	4.54	0.055
Square	2	39.341	1.1880	0.59399	0.99	0.426
Interaction	3	11.882	11.8816	3.96053	6.57	0.025
Residual Error	6	3.614	3.6145	0.60241		
Total	14	257.720				

Predicted Response for New Design Points Using Model for D

Point	Fit	SE Fit	95% CI	95% PI
-------	-----	--------	--------	--------

1	6.5096	0.642352	(4.9378,	8.0814)	(4.0444,	8.9748)
2	3.4635	0.708993	(1.7287,	5.1984)	(0.8913,	6.0358)
3	1.9263	0.600282	(0.4575,	3.3951)	(-0.4746,	4.3272)
4	2.1252	0.572639	(0.7240,	3.5264)	(-0.2349,	4.4854)
5	12.0379	0.517760	(10.7710,	13.3048)	(9.7549,	14.3208)
6	12.2446	0.605021	(10.7641,	13.7250)	(9.8365,	14.6526)
7	13.3936	0.563450	(12.0149,	14.7723)	(11.0468,	15.7405)
8	14.2472	0.570923	(12.8502,	15.6442)	(11.8896,	16.6049)
9	5.5109	0.520503	(4.2373,	6.7845)	(3.2242,	7.7976)
10	5.0459	0.435842	(3.9794,	6.1124)	(2.8678,	7.2240)
11	2.8432	0.622903	(1.3190,	4.3673)	(0.4080,	5.2783)
12	3.2547	0.645355	(1.6756,	4.8338)	(0.7848,	5.7246)
13	8.5614	0.610351	(7.0679,	10.0548)	(6.1453,	10.9774)
14	8.9567	0.570202	(7.5614,	10.3519)	(6.6001,	11.3132)
15	8.7141	0.759977	(6.8545,	10.5737)	(6.0561,	11.3721)

Response Surface Regression: J versus Suhu (Celcius), Cd (g/L), h (micrometer)

The following terms cannot be estimated, and were removed.

Suhu (Celcius)*Suhu (Celcius)

The analysis was done using uncoded units.

Estimated Regression Coefficients for J
(12b)

Term	Coef	SE Coef	T	P
Constant	-61.0764	22.0408	-2.771	0.032
Suhu (Celcius)	0.5626	0.4639	1.213	0.271
Cd (g/L)	4.2510	8.2575	0.515	0.625
h (micrometer)	3.0309	1.2817	2.365	0.056
Cd (g/L)*Cd (g/L)	-1.1370	0.5844	-1.945	0.100
h (micrometer)*h (micrometer)	-0.0084	0.0092	-0.916	0.395
Suhu (Celcius)*Cd (g/L)	0.2814	0.0415	6.777	0.001
Suhu (Celcius)*h (micrometer)	-0.0724	0.0391	-1.852	0.113
Cd (g/L)*h (micrometer)	-0.0430	0.0109	-3.944	0.008

S = 0.2662 R-Sq = 99.4% R-Sq(adj) = 98.5%

Analysis of Variance for J

Source	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
Regression	8	65.6808	65.68079	8.21010	115.85	0.000
Linear	3	46.0550	2.08720	0.69573	9.82	0.010
Square	2	13.8197	0.27996	0.13998	1.98	0.219
Interaction	3	5.8061	5.80608	1.93536	27.31	0.001
Residual Error	6	0.4252	0.42523	0.07087		
Total	14	66.1060				

Unusual Observations for J

Obs	StdOrder	J	Fit	SE Fit	Residual	St Resid
5	5	3.701	4.122	0.178	-0.422	-2.13 R

R denotes an observation with a large standardized residual.

Predicted Response for New Design Points Using Model for J

Point	Fit	SE Fit	95% CI	95% PI
1	1.62147	0.220324	(1.08235, 2.16058)	(0.77590, 2.46703)
2	1.55907	0.243182	(0.96402, 2.15411)	(0.67679, 2.44134)
3	2.77126	0.205894	(2.26746, 3.27507)	(1.94776, 3.59476)
4	3.03515	0.196413	(2.55454, 3.51575)	(2.22563, 3.84466)
5	4.12249	0.177590	(3.68795, 4.55704)	(3.33945, 4.90554)
6	4.02177	0.207520	(3.51398, 4.52955)	(3.19583, 4.84771)
7	7.51596	0.193261	(7.04307, 7.98885)	(6.71100, 8.32092)
8	8.06103	0.195824	(7.58186, 8.54019)	(7.25237, 8.86969)
9	1.36469	0.178530	(0.92784, 1.80153)	(0.58036, 2.14901)
10	1.59192	0.149492	(1.22612, 1.95771)	(0.84483, 2.33900)
11	1.08144	0.213653	(0.55864, 1.60423)	(0.24618, 1.91669)
12	1.50692	0.221354	(0.96528, 2.04855)	(0.65975, 2.35409)
13	1.62578	0.209348	(1.11352, 2.13803)	(0.79708, 2.45448)
14	2.06024	0.195577	(1.58168, 2.53880)	(1.25193, 2.86854)
15	3.01034	0.260669	(2.37251, 3.64817)	(2.09866, 3.92202)

Lampiran 13 Analisis data dengan respon permukaan RSM Minitab 14 untuk pemodelan D dan Jo dari hukum Higuchi.

Central Composite Design

Factors: 3 Replicates: 1
 Base runs: 20 Total runs: 20
 Base blocks: 1 Total blocks: 1

Two-level factorial: Full factorial

Cube points: 8
 Center points in cube: 6
 Axial points: 6
 Center points in axial: 0

Alpha: 1.68179

The following terms cannot be estimated, and were removed.

Suhu (Celcius)*Suhu (Celcius)

Response Surface Regression: D versus Suhu (Celcius), Cd (g/L), h (micrometer)

The analysis was done using uncoded units.

Estimated Regression Coefficients for D
 (13a)

Term	Coef	SE Coef	T	P
Constant	-88.1663	113.729	-0.775	0.468
Suhu (Celcius)	1.9406	2.394	0.811	0.448
Cd (g/L)	-6.9025	42.608	-0.162	0.877
h (micrometer)	6.2464	6.613	0.945	0.381
Cd (g/L)*Cd (g/L)	-0.5661	3.016	-0.188	0.857
h (micrometer)*h (micrometer)	0.0046	0.047	0.098	0.925
Suhu (Celcius)*Cd (g/L)	0.3723	0.214	1.738	0.133
Suhu (Celcius)*h (micrometer)	-0.1623	0.202	-0.804	0.452
Cd (g/L)*h (micrometer)	-0.0414	0.056	-0.735	0.490

S = 1.374 R-Sq = 91.3% R-Sq(adj) = 79.6%

Analysis of Variance for D

Source	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
Regression	8	118.208	118.2078	14.77598	7.83	0.011
Linear	3	90.367	2.4066	0.80219	0.43	0.742
Square	2	20.579	0.1114	0.05571	0.03	0.971
Interaction	3	7.262	7.2620	2.42067	1.28	0.362
Residual Error	6	11.322	11.3216	1.88693		
Total	14	129.529				

Unusual Observations for D

Obs	StdOrder	D	Fit	SE Fit	Residual	St Resid
10	10	6.949	4.330	0.771	2.619	2.30 R

R denotes an observation with a large standardized residual.

Predicted Response for New Design Points Using Model for D

Point	Fit	SE Fit	95% CI	95% PI
1	4.98193	1.13685	(2.20015, 7.7637)	(0.61890, 9.3450)
2	3.19566	1.25480	(0.12529, 6.2660)	(-1.35680, 7.7481)
3	1.22120	1.06240	(-1.37839, 3.8208)	(-3.02799, 5.4704)
4	1.38538	1.01347	(-1.09449, 3.8653)	(-2.79164, 5.5624)
5	8.24416	0.91635	(6.00194, 10.4864)	(4.20370, 12.2846)
6	8.28131	1.07078	(5.66120, 10.9014)	(4.01954, 12.5431)
7	9.50874	0.99721	(7.06865, 11.9488)	(5.35522, 13.6623)
8	9.98043	1.01044	(7.50799, 12.4529)	(5.80782, 14.1530)
9	4.51342	0.92120	(2.25932, 6.7675)	(0.46636, 8.5605)
10	4.32962	0.77137	(2.44215, 6.2171)	(0.47472, 8.1845)
11	1.98624	1.10243	(-0.71132, 4.6838)	(-2.32358, 6.2961)
12	2.29175	1.14217	(-0.50304, 5.0865)	(-2.07959, 6.6631)
13	6.20854	1.08022	(3.56534, 8.8517)	(1.93253, 10.4845)
14	6.55198	1.00916	(4.08266, 9.0213)	(2.38121, 10.7227)
15	6.07124	1.34503	(2.78007, 9.3624)	(1.36703, 10.7754)

Response Surface Regression: J0 versus Suhu (Celcius), Cd (g/L), h (micrometer)

The analysis was done using uncoded units.

Estimated Regression Coefficients for J0
(13b)

Term	Coef	SE Coef	T	P
Constant	-44.2935	18.0833	-2.449	0.050
Suhu (Celcius)	0.5206	0.3806	1.368	0.220
Cd (g/L)	1.2745	6.7748	0.188	0.857
h (micrometer)	2.5163	1.0515	2.393	0.054
Cd (g/L)*Cd (g/L)	-0.7162	0.4795	-1.494	0.186
h (micrometer)*h (micrometer)	-0.0023	0.0075	-0.311	0.767
Suhu (Celcius)*Cd (g/L)	0.2164	0.0341	6.354	0.001
Suhu (Celcius)*h (micrometer)	-0.0635	0.0321	-1.979	0.095
Cd (g/L)*h (micrometer)	-0.0316	0.0089	-3.536	0.012

S = 0.2184 R-Sq = 99.2% R-Sq(adj) = 98.1%

Analysis of Variance for J0

Source	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
Regression	8	34.6288	34.62877	4.32860	90.74	0.000
Linear	3	24.7548	1.09138	0.36379	7.63	0.018
Square	2	6.6620	0.10687	0.05344	1.12	0.386
Interaction	3	3.2120	3.21195	1.07065	22.44	0.001
Residual Error	6	0.2862	0.28623	0.04771		
Total	14	34.9150				

The following terms cannot be estimated, and were removed.

Suhu (Celcius)*Suhu (Celcius)

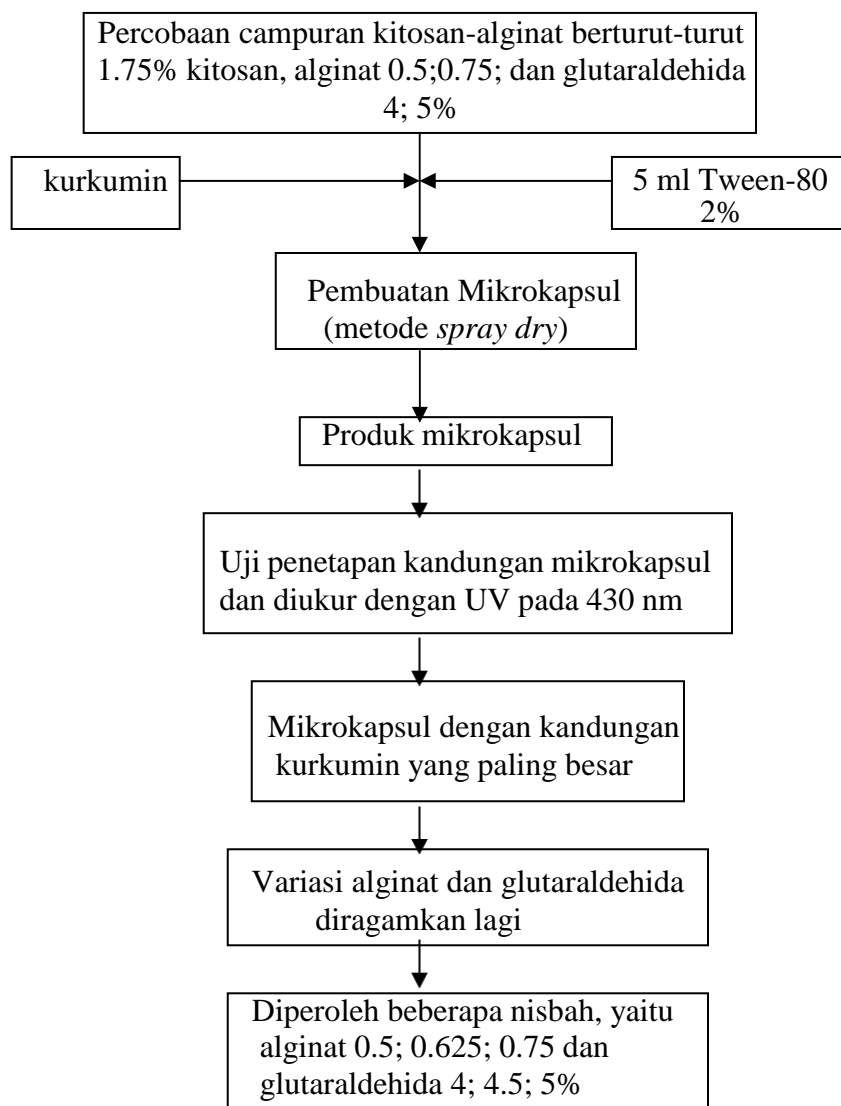
Predicted Response for New Design Points Using Model for J0

Point	Fit	SE Fit	95% CI	95% PI
1	1.17012	0.180764	(0.72781, 1.61243)	(0.47638, 1.86386)

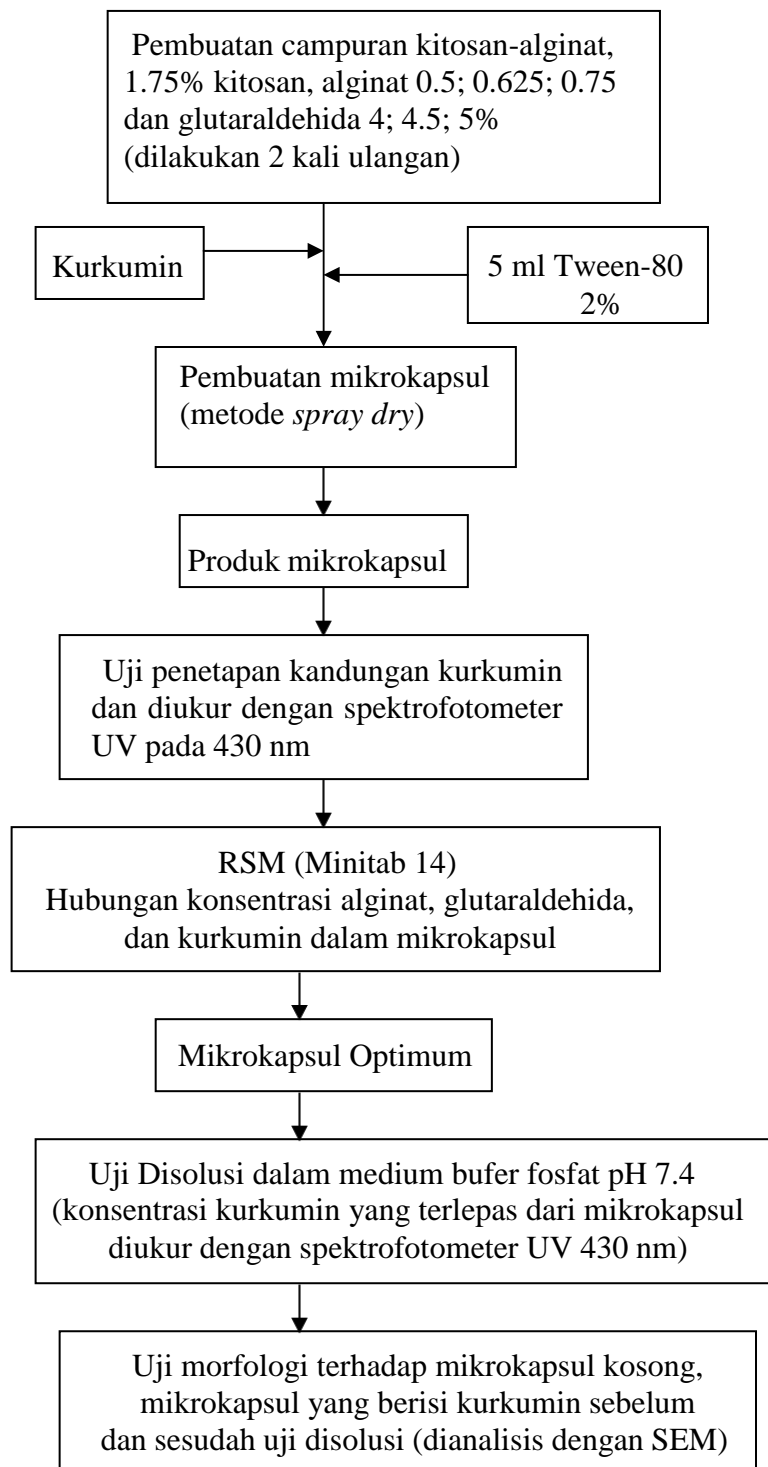
2	1.10639	0.199517	(0.61819, 1.59459)	(0.38253, 1.83025)
3	2.02748	0.168925	(1.61414, 2.44083)	(1.35185, 2.70312)
4	2.19254	0.161146	(1.79823, 2.58685)	(1.52838, 2.85670)
5	2.98627	0.145703	(2.62974, 3.34279)	(2.34382, 3.62871)
6	2.94493	0.170259	(2.52832, 3.36153)	(2.26729, 3.62256)
7	5.41353	0.158560	(5.02555, 5.80151)	(4.75311, 6.07396)
8	5.80659	0.160663	(5.41346, 6.19972)	(5.14313, 6.47005)
9	0.97455	0.146474	(0.61614, 1.33296)	(0.33105, 1.61805)
10	1.09870	0.122650	(0.79858, 1.39881)	(0.48575, 1.71164)
11	0.72660	0.175291	(0.29768, 1.15552)	(0.04132, 1.41188)
12	0.99952	0.181609	(0.55514, 1.44390)	(0.30446, 1.69458)
13	1.19241	0.171759	(0.77213, 1.61268)	(0.51250, 1.87231)
14	1.48893	0.160460	(1.09630, 1.88156)	(0.82576, 2.15210)
15	2.29695	0.213865	(1.77364, 2.82026)	(1.54897, 3.04494)

Lampiran 14 Preparasi bahan-bahan yang digunakan untuk uji disolusi

- a. Larutan kitosan 1.75% (b/v)
Kitosan setelah terkoreksi kadar air ditimbang sebanyak 4.908 g, dilarutkan dalam 250 ml larutan asam asetat 1% (v/v)
- b. Larutan asam asetat 1% (v/v)
Larutan asam asetat 98% dipipet sebanyak 10.20 ml ke dalam labu ukur 1000 ml, diencerkan, ditera dengan air suling.
- c. Larutan alginat 0.62%
Alginat ditimbang sebanyak 0.62 g pada gelas arloji. Sedikit demi sedikit alginat dilarutkan ke dalam gelas piala 250 ml yang berisi 100 ml air suling dengan pengadukan *magnetic stirrer* yang konstan.
- d. Larutan glutaraldehida 4.63% (v/v)
Glutaraldehida 25% dipipet sebanyak 18.5 ml ke dalam labu ukur 100 ml, diencerkan dan ditera dengan air suling.
- e. Larutan Tween-80 2% (v/v)
Tween-80 dipipet sebanyak 2 ml ke dalam gelas piala 100 ml, ditambah 30 ml air suling, diaduk, larutan dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml. Larutan diencerkan dan ditera dengan air suling.
- f. Larutan bufer fosfat pH 7.4 (FI edisi IV 1995)
KH₂PO₄ 0.2 M dipipet sebanyak 50 ml ke dalam labu takar 200 ml, ditambah 39.1 ml NaOH 0.2 M, diaduk rata, diencerkan, dan ditera dengan air suling. Pengujian pH bufer dilakukan dengan pH meter.

Lampiran 15 Diagram alir percobaan pendahuluan uji disolusi**Lampiran 16** Konsentrasi kurkumin dalam mikrokapsul hasil percobaan pendahuluan pada konsentrasi kitosan 1.75%

Alginat (%)	Glutaraldehida (%)	Bobot MK (g)	fp	Serapan	ppm (mg/l)	kurkumin dlm MK (%)
0.50	4.00	0.0511	100	0.794	8.33	40.76
0.50	5.00	0.0522	100	0.764	7.79	37.33
0.75	4.00	0.0509	100	0.788	8.22	40.39
0.75	5.00	0.0500	100	0.780	8.08	40.40

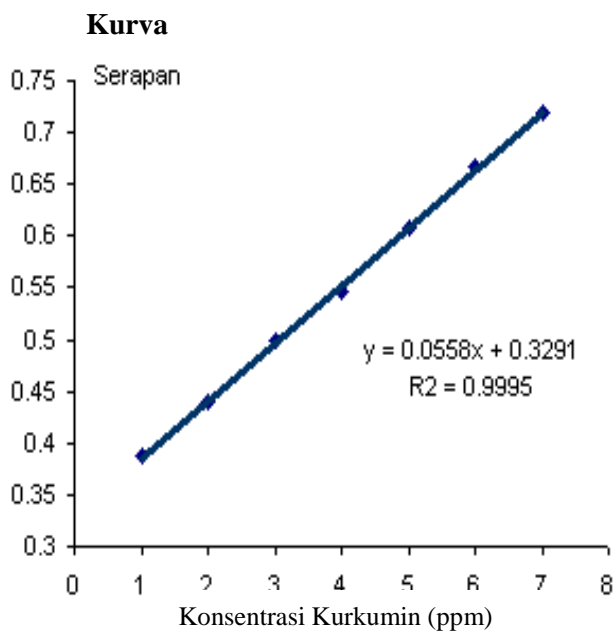
Lampiran 17 Diagram alir penelitian utama uji disolusi

Lampiran 18 Deret standar kurkumin sediaan mikrokapsul uji disolusi

Data

Konsentrasi Serapan
(ppm)

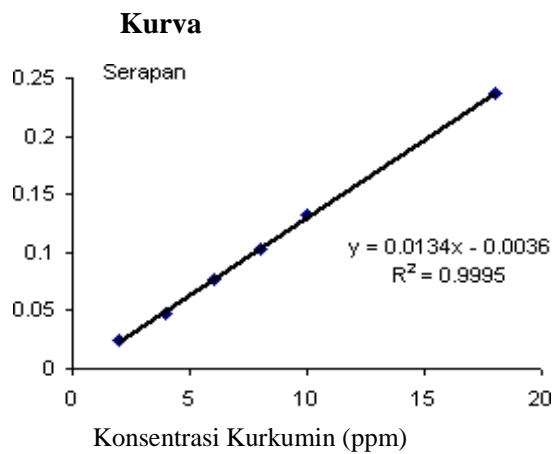
1	0.387
2	0.439
3	0.499
4	0.547
5	0.607
6	0.666
7	0.720



Deret standar kurkumin dalam larutan bufer pH 7.4 uji disolusi.

Data

konsentrasi (ppm)	Serapan
2	0.025
4	0.047
6	0.077
8	0.103
10	0.132
18	0.237



Lampiran 19 Analisis data dengan respon permukaan RSM Minitab 14

Response Surface Regression: Kurkumin versus Alginat; Glutaraldehida

The analysis was done using coded units.

Estimated Regression Coefficients for kurkumin

Term	Coef	SE Coef	T	P
Constant	36.8352	1.3646	26.993	0.000
Glutaraldehida (mg/L)	0.7449	0.7474	0.997	0.339
Alginat (mg/L)	1.8449	0.7474	2.468	0.030
Glutaraldehida (mg/L)* Glutaraldehida (mg/L)	-1.4775	1.2946	-1.141	0.276
Alginat (mg/L)*Alginat (mg/L)	-6.0975	1.2946	-4.710	0.001
Glutaraldehida (mg/L)*Alginat (mg/L)	-1.6732	0.9154	-1.828	0.093

S = 2.589 R-Sq = 73.9% R-Sq(adj) = 63.0%

Analysis of Variance for Kurkumin

Source	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
Regression	5	227.346	227.346	45.4693	6.78	0.003
Linear	2	47.502	47.502	23.7510	3.54	0.062
Square	2	157.448	157.448	78.7239	11.74	0.001
Interaction	1	22.397	22.397	22.3967	3.34	0.093
Residual Error	12	80.450	80.450	6.7041		
Lack-of-Fit	3	78.514	78.514	26.1714	121.69	0.000
Pure Error	9	1.936	1.936	0.2151		
Total	17	307.796				

Estimated Regression Coefficients for Kurkumin using data in uncoded units

Term	Coef
Constant	-326.499
Glutaraldehida (mg/L)	71.4108
Alginat (mg/L)	623.026
Glutaraldehida (mg/L)* Glutaraldehida (mg/L)	-5.90989
Alginat (mg/L)*Alginat (mg/L)	-390.237
Glutaraldehida (mg/L)*Alginat (mg/L)	-26.7712

Predicted Response for New Design Points Using Model for Kurkumin

Point	Fit	SE Fit	95% CI	95% PI
1	24.9973	1.64325	(21.4170, 28.5777)	(18.3157, 31.6790)
2	24.9973	1.64325	(21.4170, 28.5777)	(18.3157, 31.6790)
3	28.8929	1.36465	(25.9196, 31.8662)	(22.5158, 35.2699)
4	28.8929	1.36465	(25.9196, 31.8662)	(22.5158, 35.2699)
5	29.8335	1.64325	(26.2531, 33.4138)	(23.1518, 36.5152)
6	29.8335	1.64325	(26.2531, 33.4138)	(23.1518, 36.5152)
7	34.6129	1.36465	(31.6396, 37.5862)	(28.2359, 40.9899)
8	34.6129	1.36465	(31.6396, 37.5862)	(28.2359, 40.9899)
9	36.8352	1.36465	(33.8619, 39.8086)	(30.4582, 43.2123)
10	36.8352	1.36465	(33.8619, 39.8086)	(30.4582, 43.2123)
11	36.1026	1.36465	(33.1293, 39.0759)	(29.7256, 42.4797)
12	36.1026	1.36465	(33.1293, 39.0759)	(29.7256, 42.4797)
13	32.0335	1.64325	(28.4532, 35.6139)	(25.3519, 38.7152)

14	32.0335	1.64325	(28.4532, 35.6139)	(25.3519, 38.7152)
15	32.5827	1.36465	(29.6094, 35.5560)	(26.2056, 38.9597)
16	32.5827	1.36465	(29.6094, 35.5560)	(26.2056, 38.9597)
17	30.1769	1.64325	(26.5965, 33.7572)	(23.4952, 36.8586)
18	30.1769	1.64325	(26.5965, 33.7572)	(23.4952, 36.8586)

Response Optimization

Parameters

	Goal	Lower	Target	Upper	Weight
Import Kurkumin 1	Target	24	38	39	1

Starting Point

Alginat (mg/ = 0.62
Glutaraldehi = 4.55

Local Solution

Alginat (mg/ = 0.62000
Glutaraldehi = 4.62555

Predicted Responses

Kurkumin = 36.8624, desirability = 0.91874

Composite Desirability = 0.91874

Global Solution

Alginat (mg/ = 0.62000
Glutaraldehi = 4.62555

Predicted Responses

Kurkumin = 36.8624, desirability = 0.91874

Composite Desirability = 0.91874

Lampiran 20 Penentuan orde pelepasan kurkumin dari mikrokapsul pada uji disolusi

	Rerata	Orde 0	Orde I	Orde II	Orde III
t (menit)	($a-x$) (%)	$k=x/t$	$k=\ln(a/(a-x))/t$ (10^{-2})	$k=x/[a(a-x)t]$ (10^{-3})	$k=[0,5(2ax-x^2)]/[a^2(a-x)^2t]$ (10^{-5})
0	36.8624				
15	32.6702	0.2795	0.8049	0.2321	0.6699
30	31.8755	0.1662	0.4845	0.1415	0.4138
45	30.8803	0.1329	0.3935	0.1168	0.3475
60	29.6194	0.1207	0.3646	0.1106	0.3366
90	27.7634	0.1011	0.3150	0.0988	0.3119
120	24.9107	0.0996	0.3266	0.1085	0.3648
150	22.6580	0.0947	0.3245	0.1134	0.4040
180	21.1989	0.0870	0.3074	0.1114	0.4137
240	19.6726	0.0716	0.2617	0.0988	0.3850
300	17.8810	0.0632	0.2411	0.0960	0.3986
360	16.4896	0.0566	0.2235	0.0931	0.4086
420	14.100	0.0542	0.2288	0.1043	0.5112
480	10.7842	0.0543	0.2561	0.1367	0.8190
	σ	0.0744	0.1882	0.1772	0.1910

Keterangan:

a = konsentrasi kurkumin dalam mikrokapsul awal

$(a-x)$ = konsentrasi kurkumin dalam mikrokapsul saat waktu t

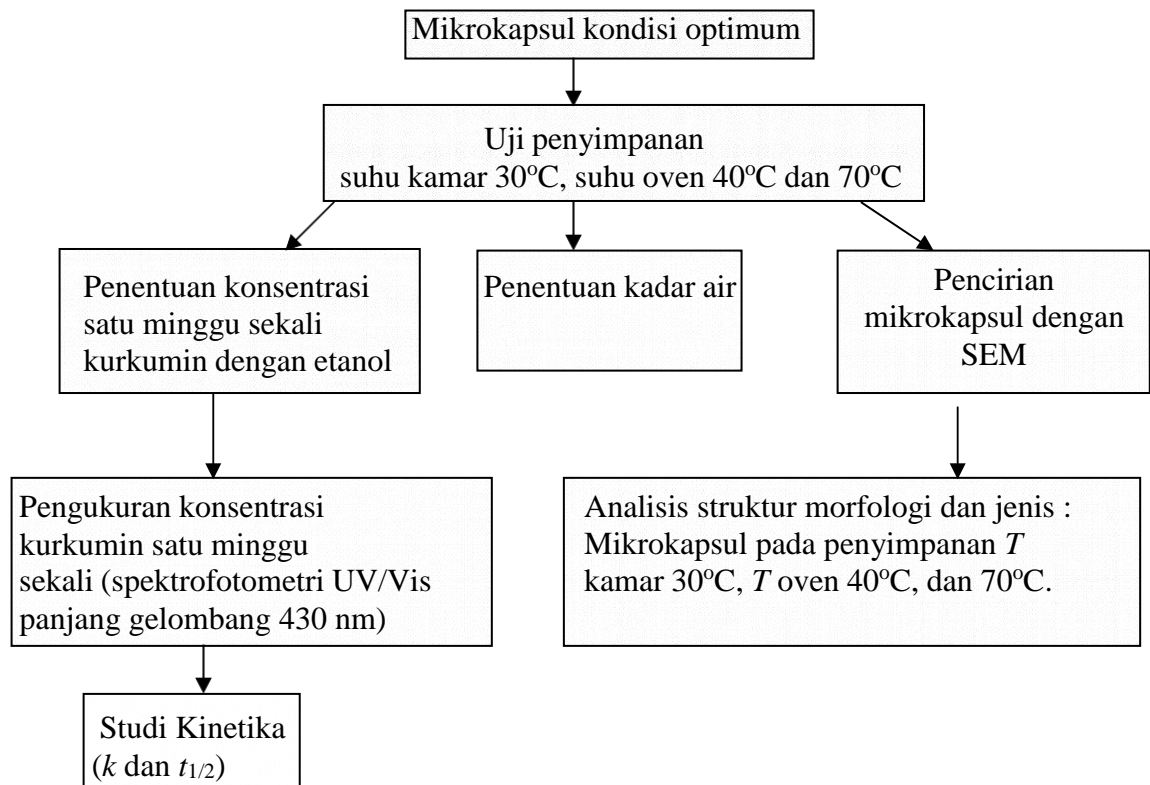
k = tetapan orde reaksi

t = waktu

x = konsentrasi kurkumin yang terlepas dari mikrokapsul saat waktu t

W = bobot mikrokapsul

Lampiran 21 Diagram alir uji penyimpanan

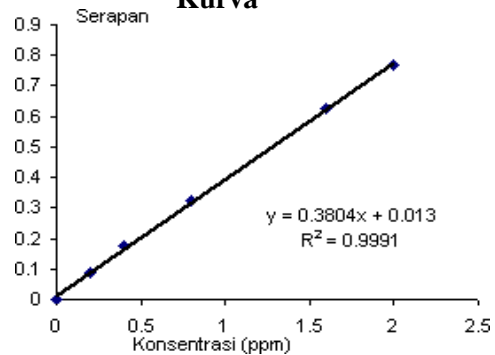


Lampiran 22 Deret standar kurkumin dalam etanol pada uji penyimpanan.

Data

Konsentrasi (ppm)	Serapan
0	0
0.088	0.2
0.176	0.4
0.325	0.8
0.625	1.6
0.766	2

Kurva



Lampiran 23 Penentuan kadar air pada R_H konstan 70%.

SUHU KAMAR 30°C						
Ulangan I	Minggu	Kadar Air	Ulangan II	Minggu	Kadar Air	Rerata (%)
	ke-	(%)		ke-	(%)	kadar air
	0	13.55		0	13.27	13.41
	1	14.41		1	14.05	14.23
	2	14.45		2	14.23	14.34
	3	12.33		3	14.14	13.24
	4	15.81		4	15.85	15.83
	5	17.67		5	17.01	17.34
	6	16.53		6	15.23	15.88
	7	18.89		7	19.67	19.28
	8	18.26		8	20.06	19.16

SUHU OVEN 40°C						
Ulangan I	Minggu	Kadar air	Ulangan II	Minggu	Kadar Air	Rerata (%)
	Ke-	(%)		ke-	(%)	kadar air
	0	13.55		0	13.27	13.41
	1	14.44		1	14.75	14.60
	2	14.22		2	13.34	13.78
	3	17.55		3	18.12	17.84
	4	16.37		4	15.54	15.96
	5	17.08		5	16.31	16.70
	6	13.98		6	14.28	14.13
	7	14.94		7	15.08	15.01
	8	11.85		8	12.77	12.31

SUHU OVEN 70°C						
Ulangan I	Minggu I	Kadar Air	Ulangan II	Minggu	Kadar Air	Rerata (%)
	Ke-	(%)		ke-	(%)	kadar air
	0	13.55		0	13.27	13.41
	1	14.87		1	13.41	14.14
	2	12.82		2	13.11	12.97
	3	12.79		3	12.59	12.69
	4	12.58		4	13.11	12.85
	5	11.74		5	12.09	11.92
	6	11.31		6	11.89	11.60
	7	10.68		7	10.63	10.66
	8	10.95		8	10.33	10.64

Lampiran 24 Penentuan orde reaksi penguraian kurkumin dari mikrokapsul pada R_H konstan 70%.

Tabel a

SUHU KAMAR (30°C)		Orde 0	Orde I	Orde II	Orde III	
Rerata	Minggu ke-	(a-x) (%)	$k=x/t$	$k=\ln(a/(a-x))/t$ (10 ⁻²)	$k=x/[a(a-x)t]$ (10 ⁻³)	$k=[0,5(2ax-x^2)]/[a^2(a-x)^2t]$ (10 ⁻⁵)
	0	9.022				
	1	8.715	0.307	0.3462	0.3905	0.4404
	2	7.983	0.5195	0.6118	0.7213	0.8515
	3	8.181	0.2803	0.3262	0.3798	0.4426
	4	7.528	0.3735	0.4526	0.5499	0.6703
	5	7.153	0.3738	0.4643	0.5792	0.7259
	6	7.027	0.3325	0.4165	0.5245	0.6638
	7	7.026	0.2851	0.3572	0.4498	0.5694
	8	6.728	0.2868	0.3667	0.4724	0.6129

Tabel b

SUHU OVEN 40°C		Orde 0	Orde I	Orde II	Orde III	
Rerata	Minggu ke-	(a-x) (%)	$k=x/t$	$k=\ln(a/(a-x))/t$ (10 ⁻²)	$k=x/[a(a-x)t]$ (10 ⁻³)	$k=[0,5(2ax-x^2)]/[a^2(a-x)^2t]$ (10 ⁻⁵)
	0	9.022				
	1	7.666	1.3560	1.6287	1.9606	2.3653
	2	8.129	0.4465	0.5211	0.6088	0.7119
	3	6.534	0.8293	1.0755	1.4068	1.8562
	4	5.377	0.9113	1.2938	1.8784	2.7878
	5	5.140	0.7764	1.1252	1.6742	2.5565
	6	3.920	0.8503	1.3893	2.4044	4.3993
	7	2.365	0.9510	1.9127	4.4570	11.8930
	8	1.155	0.9834	2.5695	9.4370	46.0828

Tabel c

SUHU OVEN 70°C			Orde 0	Orde I	Orde II	Orde III
Rerata	Minggu ke-	(a-x) (%)	$k=x/t$	$k=\ln(a/(a-x))/t$ (10 ⁻²)	$k=x/[a(a-x)t]$ (10 ⁻³)	$k=[0,5(2ax-x^2)]/[a^2(a-x)^2t]$ (10 ⁻⁵)
	0	9.022				
	1	4.965	4.0570	5.9725	9.0570	14.1402
	2	3.607	2.7075	4.5839	8.3199	16.1439
	3	3.851	1.7237	2.8378	4.9611	9.1907
	4	2.557	1.6163	3.1521	7.0061	17.5826
	5	1.622	1.4800	3.4320	10.1137	36.7815
	6	0.838	1.3640	3.9607	18.0413	117.6434
	7	0.224	1.2569	5.2797	62.1921	1422.6830
	8	0.077	1.1181	5.9545	160.9522	10540.6388