

UJI STABILITAS SEDIAAN MIKROEMULSI MENGGUNAKAN HIDROLISAT PATI (DE 35–40) SEBAGAI *STABILIZER*

Mahdi Jufri, Effionora Anwar, Putri Margaining Utami
Departemen Farmasi FMIPA-Universitas Indonesia

ABSTRACT

Various solubilization techniques have been developed to enhance the bioavailability of hydrophobic drugs. One of the solubilization techniques is preparation of microemulsion. Microemulsion is a potential carrier in drug delivery system because it has many advantageous characteristics. In this research, hydrophobic drug was made in a dosage form of oil in water (O/W) microemulsion using ketoprofen as a model and investigated the influence of adding starch hydrolisates with dextrose equivalent (DE) 35-40 in variety concentrations (0,0%; 1,5%; 2,0%; 2,5%) to the stability of this microemulsion system. This microemulsion consisted of isopropyl miritate as oil phase, tween 80 and lechitin as surfactants, ethanol as cosurfactant, propylene glycol as cosolvent, starch hydrolisates DE 35–40 as stabilizer, and water as external phase. The evaluation was stability test both phisically and chemically. The result showed that the stability of microemulsion system increased significantly by adding starch hydrolisates DE 35-40 at 2,5%.

Key words: microemulsion, ketoprofen, starch hydrolisates

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Berbagai teknik solubilisasi dalam sistem penghantaran obat (*drug delivery system*) untuk meningkatkan bioavailabiliats obat-obat hidrofobik telah banyak diteliti dan dikembangkan. Salah satu teknik solubilisasi tersebut dilakukan dengan cara pembuatan sediaan mikroemulsi (Nandi I et all, 2003). Mikroemulsi adalah suatu sistem dispersi minyak dengan air yang

distabilkan oleh lapisan antarmuka dari molekul surfaktan. Surfaktan yang digunakan dapat tunggal, campuran, atau kombinasi dengan zat tambahan lain (Bakan JA, 1996). Mikroemulsi merupakan suatu sistem dispersi yang dikembangkan dari sediaan emulsi. Tetapi karakteristik sediaan mikroemulsi memiliki banyak kelebihan dibandingkan dengan emulsi biasa. Karakteristik tersebut antara lain bersifat stabil secara termodinamika, jernih, transparan atau *translucent*, viskositasnya

rendah, serta mempunyai tingkat solubilisasi yang tinggi sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat tersebut di dalam tubuh (Bakan J.A 1995; Ping Li et all 2005; Lawrence M.J & G.D Rees 2000).

Selain bermanfaat sebagai pembawa dalam penghantaran obat, mikroemulsi juga bermanfaat sebagai pelubrikan, *cutting oils*, penghambat korosi, *textile finishing*, pembawa bahan bakar, membran *liquid*, dan berbagai manfaat lainnya (8). Sebagai sistem penghantaran obat, mikroemulsi dapat digunakan untuk pemberian secara oral, intradermal, intramuskular, okular, maupun pulmonal (Paul B.K, SP Maoulik 2001; Brine B.P et all 2003; El Laithy HM 2003).

Pada penelitian ini dilakukan percobaan pembuatan mikroemulsi minyak dalam air (M/A) dengan ketoprofen sebagai model obat dan menyelidiki pengaruh penambahan hidrolisat pati terhadap kestabilan fisik dan kimia sistem mikroemulsi tersebut. Ketoprofen digunakan sebagai model obat karena selain bersifat hidrofobik dan umumnya diberikan secara oral, penentuan kadar (analisis kuantitatif) ketoprofen juga relatif mudah yaitu dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis (Mc Evoy GK; Anonim, 1993; Reynold J.E.F, 1982).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa siklodekstrin dapat meningkatkan kestabilan fisik dan kimia sistem mikroemulsi dengan isopropil miristat sebagai fase minyak. Kestabilan sistem mikroemulsi

ini disebabkan oleh pembentukan kompleks inklusi antara siklodekstrin dengan obat (Nandi I et all 2003).

Tetapi, siklodekstrin harganya relatif mahal dan sukar diperoleh sehingga penggunaannya terbatas. Pada penelitian ini dilakukan alternatif lain dengan menggunakan hidrolisat pati yang struktur monomernya sama dengan siklodekstrin sebagai *stabilizer*. Tetapi, mekanisme penstabilan obat dengan menggunakan hidrolisat pati berbeda dengan siklodekstrin, hidrolisat pati dapat meningkatkan kestabilan fisik dan kimia sistem mikroemulsi karena hidrolisat pati dapat meningkatkan kekentalan, sehingga dapat mencegah tetesan-tetesan fase terdispersi untuk bergabung sesamanya membentuk tetesan yang lebih besar.

Hidrolisat pati dihasilkan dari proses hidrolisis pati yang dapat dilakukan baik secara utuh maupun parsial, kimiawi maupun enzimatis. Hidrolisat pati mempunyai total nilai gula pereduksi (DE) yang bervariasi. Hidrolisat pati yang dibuat dalam penelitian ini memiliki total nilai gula pereduksi 35-40. Pembuatan hidrolisat pati ini dilakukan dengan menggunakan enzim yang bersifat termotabil dalam kondisi yang sesuai (Alexander R.J, 1992). Pemilihan hidrolisat pati yang mempunyai nilai DE yang tinggi dalam pembuatan mikroemulsi ini dikarenakan kelarutannya yang tinggi di dalam air, sehingga diharapkan dapat membentuk sediaan mikroemulsi yang jernih dan stabil.

B. TUJUAN PENELITIAN

Untuk mengetahui apakah hidrolisat pati dengan nilai DE 35–40 dapat digunakan untuk meningkatkan kestabilan fisik dan kimia sediaan mikroemulsi setelah dilakukan uji stabilitas fisik dan kimia dengan menggunakan ketoprofen sebagai model obat.

C. CARA KERJA

a. Pembuatan Hidrolisat Pati Dengan Nilai DE 35–40.

Sejumlah 40% b/b pati singkong (berat kering) dilarutkan dalam aquadest yang mengandung 5 ppm CaCl_2 dan telah diatur pH-nya sebesar 5,0–5,6 (dengan menggunakan NaOH 0,1 N), lalu ditambahkan enzim α amilase termotabil (Liquenzyme® EX) sejumlah 0,7% (v/b) sambil diaduk. Campuran diinkubasi dalam *chamber mixer* dengan kecepatan 150 rpm pada suhu $95 \pm 3^\circ \text{C}$ selama $\pm 3,5$ jam. Campuran didinginkan dengan merendam wadah dalam air dingin sampai suhunya mencapai 30°C .

Untuk menghentikan aktivitas enzim, ditambahkan HCl 1 N sampai pH larutan 3,7–3,9. Larutan yang diperoleh dinetralkan kembali dengan NaOH 0,1 N setelah 30 menit. Nilai DE 35–40 dari hidrolisat pati yang diperoleh ditentukan dengan metode Lane Eynon. Hasil yang diperoleh dikeringkan dengan cara *spray dry*.

b. Karakterisasi Hidrolisat Pati DE 35–40

Hidrolisat pati yang telah jadi kemudian dilakukan karakterisasi antara lain penetapan nilai DE, penetapan kadar air, penetapan derajat putih, penetapan derajat keasaman, penetapan kompresibilitas, penetapan distribusi ukuran partikel

c. Pembuatan Sediaan Mikroemulsi.

1. Percobaan pendahuluan

Percobaan pendahuluan dilakukan untuk menentukan kondisi percobaan dan komposisi bahan yang sesuai untuk menghasilkan sediaan mikroemulsi yang jernih dan stabil. Kondisi yang harus diperhatikan dalam pembuatan sediaan mikroemulsi ini meliputi kecepatan pengadukan, temperatur, dan lama pengadukan.

Komposisi bahan yang dibuat meliputi variasi konsentrasi tween 80 (18–20%) dan lesitin (5–10%) sebagai komponen surfaktan, propilen glikol (1,0–2,5%) sebagai kosolven, etanol (1,6–1,8%) sebagai komponen ko-surfaktan, hidrolisat pati (1,0–3,0%) sebagai *stabilizer*, serta isopropil miristat (9,0–10%) sebagai fase minyak. Pengadukan dilakukan pada kecepatan 15.000–17.000 rpm, waktu pengadukan divariasikan antara 2–3 menit, dan temperatur divariasikan antara 30 – 50°C .

2. Percobaan utama

Aquadest dipanaskan sampai suhunya 50⁰ C, larutkan hidrolisat pati (DE 35-40), tween 80, dan propilen glikol ke dalam aquadest tersebut sambil diaduk secara konstan dengan menggunakan *magnetic heater stirrer* pada suhu 50⁰ C sampai didapatkan larutan yang jernih. Ketoprofen dilarutkan dalam etanol 96%, kemudian dimasukkan ke dalam dispersi lesitin dalam isopropil miristat. Dispersi ini kemudian dimasukkan ke dalam fase air, diaduk dengan *homogenizer* pada kecepatan 16.000 rpm selama 3 menit hingga terbentuk sediaan mikroemulsi yang jernih dan transparan.

d. Evaluasi Sediaan Mikroemulsi

Sediaan mikro emulsi yang telah jadi kemudian dilakukan serangkaian uji antara lain : Penetapan kadar ketoprofen dalam mikroemulsi, penetapan kadar sampel, penetapan bobot jenis ,uji pH, stabilitas sediaan mikroemulsi yaitu pada temperatur tinggi dan uji *freeze-thaw*.

1. Uji redispersi

Mikroemulsi dimasukkan ke dalam botol 100 ml, sebanyak 100 ml dan didiamkan selama 8 minggu. Setelah 8 minggu dilakukan redispersi dengan cara membalikkan botol dengan

sudut 90⁰, kemudian dicatat jumlah pengocokan yang diperlukan hingga mikroemulsi terdispersi dengan baik.

2. Uji sentrifugasi

Sediaan mikroemulsi dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi kemudian dilakukan pengocokan atau sentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 30 menit.

3. Uji viskositas

Pengukuran dilakukan dengan viskometer Brookfield dengan kecepatan 2, 4, 10, 20 rpm. Data yang diperoleh diplotkan terhadap tekanan geser (dyne/cm₂) dan kecepatan geser (rpm), sehingga akan didapat sifat aliran (*rheology*).

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL

a. Pembuatan Hidrolisat Pati dengan Nilai DE 35-40

Kondisi optimum untuk pembuatan hidrolisat pati dengan nilai DE 35-40 adalah pada suhu inkubasi 95 ± 3⁰ C, pH larutan 5,0, konsentrasi enzim amilase (Liquezyme® 0,7% (v/b) dan waktu inkubasi sekitar 210 menit. Pada kondisi tersebut, diperoleh hidrolisat pati dengan nilai DE rata-rata 38,19% dengan rendemen 88,36%.

Tabel 1. Penentuan nilai DE hidrolisat pati

Sampel (ml)	Larutan Fehling (ml)	Standar Fehling (ml)	Dekstrosa titran (ml)	Nilai DE (%)
1,00	20,00	19,97	0,00 – 11,65	38,08
1,00	20,00	19,97	0,00 – 11,60	38,31
1,00	20,00	19,97	0,00 – 11,63	38,18

Tabel 2. Karakterisasi hidrolisat pati DE 35–40

Spesifikasi	
bentuk	serbuk halus
warna	putih kecoklatan
bau	khas (seperti singkong)
rasa	manis lemah
sifat	higroskopis
ukuran rata-rata	0,575 mm
kadar air	4,89%
derajat putih	88,36%
derajat keasaman	6,85
densitas bulk	0,50 gram/ml
kompresibilitas	16,78%
kelarutan	mudah larut dalam air sangat mudah larut dalam air panas

b. Pembuatan Sediaan Mikroemulsi

Pada hasil percobaan pendahuluan didapatkan bahwa komposisi bahan yang dapat menghasilkan sediaan mikroemulsi yang jernih dan stabil adalah konsentrasi isopropil miristat sebesar 9,0%, konsentrasi tween 80 sebesar 18,0%, konsentrasi

lesitin sebesar 5,1%, konsentrasi propilen glikol sebesar 2,5%, konsentrasi etanol sebesar 1,8%, dan konsentrasi hidrolisat pati sebesar 2,5%.

Kondisi percobaan optimum untuk menghasilkan sediaan mikroemulsi yang jernih dan stabil dengan komposisi bahan tersebut adalah dengan kecepatan pengadukan se-

besar 16.000 rpm, temperatur 50° C, dan waktu pengadukan 3 menit.

c. Evaluasi Sediaan Mikroemulsi

1. Penetapan kadar ketoprofen dalam mikroemulsi

Untuk mengetahui kestabilan obat dalam sistem mikroemulsi yang dibuat maka penetapan kadar ketoprofen dilakukan pada minggu ke-1 dan minggu ke-8.

Berdasarkan perhitungan menggunakan persamaan kurva kalibrasi di atas, setelah dilakukan pengukuran sampel pada minggu ke-1 diperoleh kadar ketoprofen pada mikroemulsi

formula A sebesar 100,71%, pada formula B 100,98%, pada formula C 101,31%, dan pada formula D 97,68%.

Kadar ketoprofen masing-masing sampel yang diukur pada minggu ke-8 adalah sebagai berikut. Untuk formula A kadar ketoprofen sebesar 93,49%, formula B 93,05%, formula C 95,64%, dan formula D 89,23%.

2. Penetapan bobot jenis

Sediaan mikroemulsi formula A mempunyai bobot jenis sebesar 1,003, mikroemulsi formula B mempunyai bobot jenis 1,006, mikroemulsi formula C mempunyai bobot jenis 1,009, dan mikroemulsi formula D.

Tabel 3. Data serapan spektrofotometri UV-Vis sampel pada minggu ke-1 pada panjang gelombang maksimal 258,2 nm

Sampel	Konsentrasi (µg/ml)	Serapan (A)	Kadar (%)
A	5,225	0,352	100,71
B	5,24	0,354	100,98
C	5,28	0,358	101,31
D	5,18	0,338	97,68

Tabel 4. Data serapan spektrofotometri UV-Vis sampel pada minggu ke-8 pada panjang gelombang maksimal 258,2 nm

Sampel	Konsentrasi (µg/ml)	Serapan (A)	Kadar (%)
A	5,165	0,322	93,49
B	5,205	0,323	93,05
C	5,185	0,331	95,64
D	5,055	0,300	89,23

3. Uji pH

Mikroemulsi formula A, mempunyai pH sebesar 5,49 pada minggu ke-1 dan menjadi 5,46 pada akhir pengamatan. Untuk formula B mempunyai pH sebesar 5,45 pada minggu ke-1 dan menjadi 5,31 pada akhir pengamatan. Untuk formula C mempunyai pH sebesar 5,32 pada minggu ke-1 dan menjadi 5,27 pada akhir pengamatan. Untuk formula D mempunyai pH sebesar 5,43 pada minggu ke-1 dan menjadi 5,26 pada akhir pengamatan.

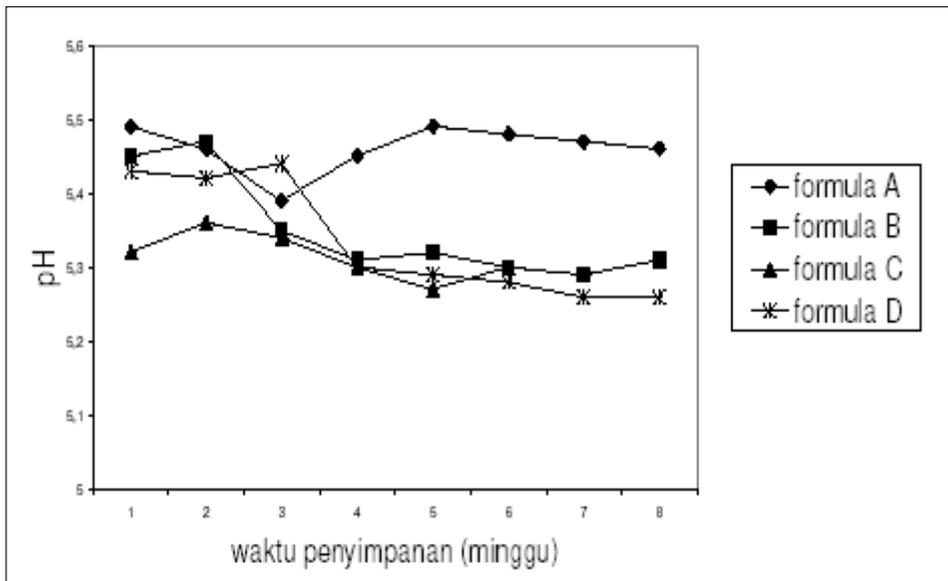
4. Stabilitas sediaan mikroemulsi

1) Pada temperatur kamar
Penyimpanan pada suhu

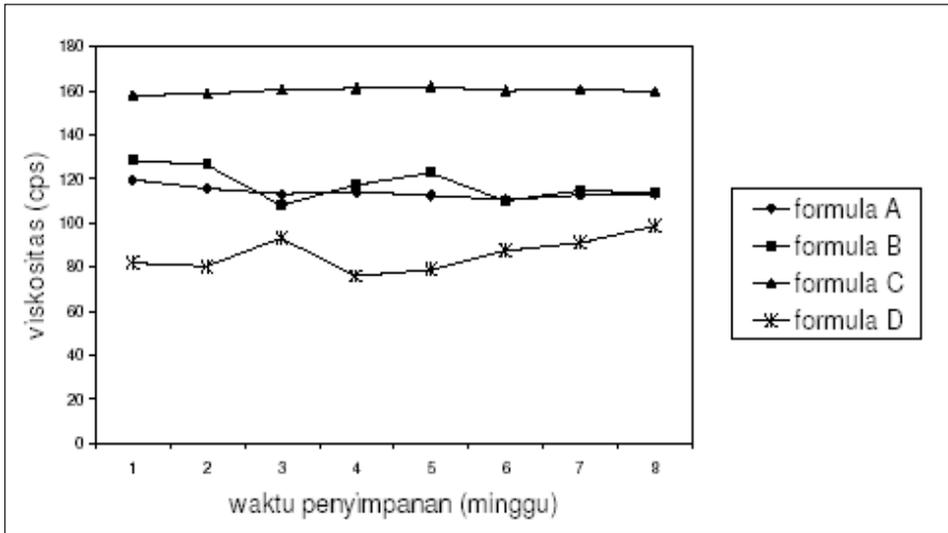
kamar (27° C) menunjukkan bahwa keempat formula sediaan mikroemulsi tersebut tetap stabil dan tidak menunjukkan perubahan fisik yang berarti. Keempat formula mikroemulsi tersebut tetap jernih, homogen, bau dan warnanya juga tidak berubah.

2) Pada suhu tinggi

Hasil pengamatan terhadap keempat formula mikroemulsi yang disimpan pada suhu 60° C selama satu minggu menunjukkan bahwa keempat formula tersebut tetap stabil, tidak terjadi pemisahan fase dan inversi fase, tidak pecah, tidak terbentuk gumpalan, serta tidak mengalami pengendapan.



Gambar 1. Kurva hubungan pH formula A, B, C, D dengan waktu penyimpanan



Gambar 2. Kurva hubungan viskositas formula A, B, C, D dengan waktu penyimpanan

3) Uji *freeze - thaw*

Dari hasil pengamatan keempat formula pada suhu rendah (4° C) menunjukkan hasil keempat formula tersebut tetap jernih, tidak mengalami perubahan warna, tetap homogen, tidak terjadi pemisahan fase, tetapi viskositasnya menjadi agak kental.

Ketika diletakkan pada suhu 40° C, keempat formula tersebut juga tetap jernih dan stabil, tidak terjadi flokulasi, *creaming*, atau koalesensi, dan viskositasnya secara perlahan kembali ke keadaan semula.

5. Uji sentrifugasi

Setelah dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 3.000 rpm selama 30 menit, keempat

formula tidak menunjukkan adanya pemisahan fase, tetap jernih dan merupakan suatu larutan tunggal.

6. Uji viskositas

Hasil pengukuran viskositas mikroemulsi selama 8 minggu dengan menggunakan viskosimeter Brookfield pada suhu kamar (27° C) menunjukkan bahwa sediaan mikroemulsi formula A, viskositasnya dari semenjak minggu ke-1 sampai minggu ke-3 mengalami penurunan. Pada minggu ke-7 viskositas kembali meningkat menjadi 112,8 cps. Demikian pula pada akhir pengamatan, viskositasnya meningkat menjadi 113,3 cps.

Pada formula B, dari ming-

gu ke-1 sampai minggu ke-3 mengalami penurunan Viskositas meningkat pada minggu ke-4 hingga pada minggu ke-7. Sedang pada minggu ke-8 terjadi sedikit penurunan viskositas menjadi 113,9 cps.

Pada formula C, viskositasnya dari minggu ke-1 sampai minggu ke-5 mengalami peningkatan sedikit demi sedikit setiap minggunya. Pada minggu ke-6 terjadi penurunan viskositas menjadi 160,2 cps, kemudian pada minggu ke-7 viskositasnya meningkat lagi menjadi 160,7 cps. Pada minggu ke-8, terjadi sedikit penurunan viskositas menjadi 159,9 cps.

Pada formula D, viskositas menurun dari 82 cps pada minggu ke-1 menjadi 80,4 cps pada minggu ke-2. Pada minggu ke-3 terjadi peningkatan viskositas menjadi 93,3 cps, tetapi pada minggu ke-4 terjadi penurunan viskositas yang cukup besar menjadi 76,1 cps. Dari minggu ke-5 sampai minggu ke-8, setiap minggunya mengalami peningkatan viskositas.

B. PEMBAHASAN

a. Karakterisasi Hidrolisat Pati DE 35-40

Hidrolisat pati DE 35-40 yang diperoleh kemudian dikarakterisasi agar dapat diketahui data-data spesifikasinya. Karakterisasi yang

dilakukan terhadap hidrolisat pati ini antara lain penetapan nilai DE, kadar air, derajat keasaman, derajat putih, kompresibilitas, dan distribusi ukuran partikel.

b. Pembuatan Sediaan Mikroemulsi

Pada penelitian ini dibuat sediaan mikroemulsi minyak dalam air (M/A) dengan ketoprofen sebagai model obat. Ketoprofen bersifat hidrofobik dan mempunyai efek farmakologik sebagai anti inflamasi nonsteroid (MC Evoy, 1987; Reynold, 1982). Ketoprofen tidak dapat larut dalam minyak, oleh karena itu pada penelitian ini ketoprofen dilarutkan dalam etanol dimana ketoprofen dapat terlarut di dalamnya. Selain sebagai pelarut zat aktif, etanol juga berfungsi sebagai kosurfaktan. Propilen glikol yang digunakan dalam formula ini berfungsi sebagai kosolven. Kosolven dapat meningkatkan kelarutan dalam air dan minyak dan dapat mengurangi tegangan antarmuka dengan menstabilkan lapisan yang terbentuk di antara dua fase (Ping Li et all, 2005).

Penambahan kosurfaktan selain dapat menurunkan tegangan antarmuka minyak-air, juga dapat meningkatkan fluiditas pada antarmuka sehingga dapat meningkatkan entropi sistem. Kosurfaktan juga dapat meningkatkan mobilitas ekor hidrokarbon sehingga penetrasi minyak pada bagian ekor menjadi lebih besar (Bakan, JA 1995; Lawrence MJ & GD Rees 2000).

Surfaktan yang digunakan pada sistem mikroemulsi ini merupakan kombinasi surfaktan nonionik yaitu tween 80 dengan surfaktan alami yaitu lesitin. Penggunaan surfaktan-surfaktan tersebut relatif aman untuk pemberian oral karena toksisitasnya rendah.

Walaupun demikian, surfaktan nonionik, terutama yang mempunyai gugus polioksietilen, sensitif terhadap temperatur sehingga akan berpengaruh pada kestabilan sistem secara termodinamika. Semakin meningkat temperaturnya, surfaktan nonionik akan semakin bersifat lipofilik, hal ini disebabkan karena gugus polioksietilen yang berfungsi sebagai gugus polar atau kepala akan mengalami dehidrasi dengan meningkatnya suhu. Untuk mengatasi hal tersebut, surfaktan nonionik dikombinasikan dengan lesitin, kombinasi ini dapat memperluas wilayah mikroemulsi pada fase diagram.

Penggunaan lesitin sebagai surfaktan tunggal juga tidak dapat membentuk mikroemulsi karena sifatnya terlalu lipofilik, oleh karena itu perlu dikombinasi dengan surfaktan lain atau kosurfaktan.

Penambahan hidrolisat pati DE 35-40 bertujuan untuk menyelidiki pengaruh hidrolisat pati DE 35-40 tersebut terhadap kestabilan sistem mikroemulsi ini. Hidrolisat pati yang digunakan mempunyai nilai DE yang tinggi yaitu 35-40, karena semakin tinggi nilai DE maka kelarutannya dalam air akan semakin besar.

Berdasarkan pengamatan diketahui bahwa penambahan hidrolisat pati DE 35-40 berpengaruh terhadap kestabilan sistem mikroemulsi.

Hal ini dapat disebabkan karena hidrolisat pati DE 35-40 dapat meningkatkan viskositas mikroemulsi sehingga dapat menghambat tetesan-tetesan fase terdispersi untuk bergabung sesamanya membentuk tetesan yang lebih besar.

Pada mikroemulsi formula C dengan konsentrasi hidrolisat pati 2,5%, ternyata mempunyai kestabilan pH dan viskositas dari minggu ke minggu lebih baik dibandingkan formula lain yang konsentrasi hidrolisat patinya lebih rendah atau yang tidak menggunakan hidrolisat pati.

c. Evaluasi Sediaan Mikroemulsi

1. Penetapan kadar ketoprofen dalam mikroemulsi

Penetapan kadar ketoprofen dalam sediaan mikroemulsi dilakukan pada minggu ke-1 dan minggu ke-8 untuk mengetahui kestabilan obat di dalam keempat formula mikroemulsi tersebut. Berdasarkan kurva serapan ketoprofen standar diketahui bahwa panjang gelombang maksimal larutan ketoprofen standar adalah 258,2 nm. Hasil penetapan kadar sampel pada minggu pertama yang dilakukan setelah masing-masing formula diekstraksi, menunjukkan bahwa jika serapan dari

masing-masing sampel dimasukkan ke dalam persamaan kurva kalibrasi, hasilnya lebih dari 100%, kecuali formula D. Hal itu menunjukkan penetapan kadar ketoprofen dalam sediaan mikroemulsi ini tidak akurat. Ketidakakuratan dapat disebabkan oleh banyak hal, antara lain ekstraksi sampel yang kurang baik, kesalahan pada saat penimbangan, atau kesalahan pada saat preparasi sampel. Metode ini perlu diperbaiki dan diuji lebih lanjut.

Penetapan kadar pada minggu ke-8, menunjukkan hasil bahwa kadar ketoprofen dalam sediaan mikroemulsi berkurang, dan selisih kadar minggu ke-1 dengan minggu ke-8 yang paling rendah ditunjukkan oleh formula C, hal itu menunjukkan bahwa hidrolisat pati DE 35-40 dapat menstabilkan ketoprofen dalam sediaan mikroemulsi.

2. Penentuan bobot jenis

Sediaan mikroemulsi dari keempat formula yang telah dibuat mempunyai bobot jenis lebih dari satu. Terlihat bahwa semakin besar konsentrasi hidrolisat pati yang ditambahkan maka bobot jenis sediaan akan semakin besar. Bobot jenis keempat formula yang tidak terlalu besar menunjukkan bahwa semua sediaan dapat mengalir dengan baik dan mudah dituang.

3. Uji pH

Hasil pemeriksaan pH keempat formula mikroemulsi yang diukur setiap satu minggu selama 8 minggu, menunjukkan bahwa pH keempat formula mikroemulsi tidak berubah secara drastis, walaupun terjadi penurunan dan peningkatan pH selama penyimpanan. Hal tersebut menunjukkan bahwa sediaan stabil secara kimia, tidak terjadi reaksi atau interaksi kimia baik dengan wadah penyimpanan maupun antara bahan-bahan yang terkandung dalam sediaan. Berdasarkan hasil pengamatan juga diketahui bahwa mikroemulsi formula C yang mengandung konsentrasi hidrolisat pati paling besar (2,5%) cenderung lebih stabil pH-nya dibandingkan dengan formula lainnya.

4. Stabilitas sediaan mikroemulsi

Berdasarkan hasil pengamatan keempat formula sediaan mikroemulsi pada suhu kamar (27^o C) selama 8 minggu, terlihat bahwa keempat formula tersebut tetap stabil. Tampilan fisik tetap homogen, warna tetap jernih, dan tidak mengalami perubahan bau. Hal tersebut menunjukkan bahwa sediaan mikroemulsi yang terbentuk stabil secara termodinamik.

Ketika keempat sediaan mikroemulsi tersebut disimpan pada suhu tinggi (60^o C), juga

diperoleh hasil yang sama. Sediaan tetap *translucent* dan homogen. Hal itu dapat disebabkan karena kombinasi tween 80 yang merupakan surfaktan nonionik dengan lesitin yang merupakan surfaktan amfolitik, dapat meningkatkan *Phase Inversion Temperature* (PIT), yaitu suhu dimana mikroemulsi dapat berinversi dari tipe minyak dalam air (M/A) menjadi tipe air dalam minyak (A/M) ataupun sebaliknya (Lawrence M.J G.G Rees, 2000). Sehingga pada suhu 60° C mikroemulsi ini tetap stabil dan tidak mengalami inversi fase.

Uji *freeze-thaw* yang dilakukan pada keempat sediaan mikroemulsi tersebut juga menunjukkan hasil yang hampir sama. Pada saat disimpan pada suhu 4° C, keempat sediaan warnanya tidak berubah dan tetap homogen. Walaupun demikian, viskositasnya mengalami sedikit peningkatan.

Hal itu dapat disebabkan karena larutan cenderung menyusut pada suhu rendah, sehingga partikel-partikel akan cenderung bergabung membentuk ikatan antar partikel yang lebih rapat, akibatnya kekentalan menjadi meningkat dan laju alir menurun (Martin A J Swabrick & A. Cammarata 1993). Setelah disimpan pada suhu 40° C, viskositas secara perlahan kembali ke bentuk semula,

warna tetap jernih dan tidak terjadi pemisahan fase. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa keempat formula dapat melewati dengan baik ketiga siklus pada uji *freeze-thaw*, dan stabil terhadap fluktuasi suhu.

5. Uji viskositas

Hasil pengukuran viskositas keempat sediaan mikroemulsi selama 8 minggu dengan menggunakan viskometer Brookfield pada suhu ruang (27°C) menunjukkan bahwa viskositas mikroemulsi formula A dan B mengalami penurunan pada akhir pengamatan, sedangkan mikroemulsi formula C dan D, viskositasnya cenderung meningkat bila dibandingkan dengan pengamatan pada minggu ke-1. Viskositas setiap formula relatif rendah, hal itu disebabkan karena mikroemulsi mempunyai ukuran droplet yang sangat kecil seperti suatu larutan tunggal. Viskositas yang rendah, umumnya mempunyai laju alir yang baik sehingga mudah dituang dari dalam botol.

Berdasarkan kurva sifat alir yang diperoleh, diketahui bahwa keempat formula mempunyai aliran pseudoplastis. Pada aliran pseudoplastis, adanya peningkatan *shearing stress* mengakibatkan viskositas berkurang secara kontinyu. Rheogram lengkung untuk bahan-bahan yang sifat alirannya pseudoplastis,

disebabkan adanya aksi *shearing* terhadap bahan berantai panjang seperti tween 80. Dengan meningkatnya *shearing stress*, molekul-molekul yang secara normal tidak beraturan mulai menyusun sumbu yang panjang dalam arah aliran. Akibatnya tahanan dalam bahan akan berkurang dan mengakibatkan *rate of shear* yang lebih besar pada *shearing stress* berikutnya (Martin A J Swabrick & A Cammarata 1993).

Dari data pengamatan juga diketahui bahwa semakin banyak konsentrasi hidrolisat pati DE 35-40 yang ditambahkan maka viskositasnya semakin meningkat. Peningkatan viskositas dapat meningkatkan kestabilan mikroemulsi karena dapat menghambat tetesan-tetesan fase terdispersi untuk bergabung sesamanya membentuk tetesan yang lebih besar.

Berdasarkan perhitungan statistika yang terdapat pada Lampiran 4, dapat disimpulkan bahwa mikroemulsi formula C dengan konsentrasi hidrolisat patii DE 35-40 sebesar 2,5% mempunyai kestabilan viskositas dari minggu ke minggu yang relatif stabil dibandingkan dengan formula lainnya yang menggunakan konsentrasi hidrolisat pati DE 35-40 lebih rendah atau yang tidak menggunakan hidrolisat pati DE 35-40.

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Hidrolisat pati DE 35-40 dapat digunakan untuk meningkatkan kestabilan viskositas, pH, dan kadar obat dalam sediaan mikroemulsi pada konsentrasi 2,5%. Pengaruh penambahan hidrolisat pati DE 35-40 terhadap kestabilan penampilan fisik tidak terlalu bermakna.

B. SARAN

Perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh hidrolisat pati DE 35-40 terhadap kestabilan sistem mikroemulsi dengan komposisi bahan lain atau pengaruh hidrolisat pati dengan nilai DE yang lebih rendah (DE 15-20) terhadap kestabilan sistem mikroemulsi dengan komposisi bahan yang sama atau komposisi bahan yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Alexander, R.J. 1992. Maltodextrins: Production, properties, and applications. *Dalam. Zobel*
- Anonim. 1993. *British pharmacopoeia*. Volume II. International edition. HMSO, London: 977. Marcel Dekker Inc., New York: 263-270.
- Bakan, J.A. 1995. Microemulsion. *Dalam. Swabrick, J., J.C. Boylan (eds.). 1995. Encyclopedia of pharmaceutical technology*. Volume Marcel Dekker Inc, New York: 335-369.

- Brime, B., P. Frutos, P. Bringas, A. Nieto, M.P. Ballesteros, G. Frutos. 2003. Comparative pharmacokinetics and safety of a novel lyophilized amphotericin B lecithin-based oil-water microemulsion and amphotericin B deoxycholate in animal models. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. **52**: 103-1091.
- El-Laithy, H.M. 2003. Preparation and physicochemical characterization of dioctyl sodium sulfosuccinate (aerosol OT) microemulsion for oral drug delivery. *AAPS PharmSciTech*. **4** (1): artikel 11.
- Lawrence, M.J. & G.D. Rees. 2000. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Advance Drug Delivery Reviews*. **45**: 89-121.
- Martin, A., J. Swabrick, & A. Cammarata. 1993. *Farmasi fisik*. Jilid 2, edisi III. Terj. dari Physical chemical principles in the pharmaceutical sciences, oleh Joshita. UI-Press, Jakarta: 940-1010.
- Nandi, I., M. Bari, H. Joshi. 2003. Study of isopropyl myristate microemulsion systems containing cyclodextrins to improve the solubility of 2 model hydrophobic drugs. *AAPS PharmSciTech*. **4** (1): artikel 10.
- Paul, B.K., S.P. Moulik. 2001. Uses and applications of microemulsions. *Current Science*. **80** (8): 990-1001.
- Ping Li, A. Gosh, R.F. Wagner, S. Krill, Y.M. Joshi, A.T.M. Serajuddin. 2005. Effect of combined use of nonionic surfactant on formation of oil-in-water microemulsions. *International Journal of Pharmaceutics*. **288** (1): 27-34.
- Reynold, J.E.F. (ed.). 1982. Martindale the extra pharmacopoeia. 28th ed. *The Pharmaceutical Press*, London: 261-262.