

PREPARASI DAN EVALUASI EKSIPIEN KO-PROSES PATI SINGKONG-KITOSAN YANG DIBUAT SECARA *SPRAY DRYING**

Yudi Wicaksono¹, Yuli Witono², Herlina², Nuri¹

¹Fak. Farmasi Universitas Jember, ²Fak. Teknologi Pertanian Universitas Jember

Korespondensi: Yudi Wicaksono, S.Si.,Apt.,M.Si.
Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jl. Kalimantan 1/2 Jember,
email: wicaksonoyd@yahoo.com

ABSTRACT

Tapioca starch is pharmaceutical excipient for diluent of tablet with poorly in flowability and compactibility. Chitosan is biodegradable polymer and have been widely used for pharmaceutical excipient. It have a marked tendency to plastic deformation, and a good compression behaviour. Co-processing is the one of the most widely explored and commercially utilized method for the preparation of directly compressible excipient. The aim of study was to develop direct compression excipient of the tapioca starch-chitosan using co-processing method by spray drying. Co-processed excipient were prepared by spray drying suspension of feed of the chitosan - tapioca starch in different ratios (1:2, 1:3 & 1:4). The co-processed excipients were evaluated for morphology, moisture content, angle of repose, flow rate of granules, bulk density, tapped density, Carr's index, viscosity and melting point. The result showed co-processed excipient of tapioca starch-chitosan have spherical in shape, moisture content in the range of 4.04 – 5.39 %, angle of repose was found to be < 38^o, flow rate of granules in the range of 1.3 – 3.8 g/s, bulk density in the range of 0.46 – 0.57 g/ml, tapped density in the range of 0.57 – 7.58 g/ml, Carr's index in the range of 19.16-27.11 %, viscosity in the range of 1.77-2.17 mPas and melting point in the range of 195.33-198.50 °C.

Keywords: co-processing, tapioca starch, chitosan, direct compression

ABSTRAK

Pati singkong adalah eksipien farmasi untuk pengisi tablet dengan sifat alir dan kompaktilitas tidak baik. Kitosan adalah polimer biodegradabel dan telah digunakan secara luas untuk eksipien farmasi. Kitosan mempunyai kecenderungan untuk deformasi plastis dan sifat kompresi yang baik. Ko-prosesing adalah salah satu metode komersial yang digunakan secara luas untuk pembuatan eksipien cetak langsung. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengembangkan eksipien cetak langsung dari pati singkong-kitosan dengan menggunakan metode ko-prosesing secara spray drying. Eksipien ko-proses di siapkan dengan menspray drying suspensi cairan umpan dari kitosan-pati singkong dalam perbandingan yang berbeda (1:2, 1:3 dan 1:4). Eksipien ko-proses dievaluasi untuk morfologi, kandungan lembab, sudut diam, kecepatan alir granul, berat jenis nyata, berat jenis mampat, indeks Carr's, viskositas dan titik lelehnya. Hasil menunjukkan eksipien ko-proses pati singkong-kitosan mempunyai bentuk sferis, kandungan lembab dalam rentang 4,04 – 5,39 %, sudut diam <38^o, kecepatan alir granul dalam rentang 1,3 – 3,8 g/s, berat jenis nyata dalam rentang 0,46 – 0,57 g/ml, berat jenis mampat dalam rentang 0,57 – 7,58 g/ml, Indeks Carr's dalam rentang 19,16-27,11 %, viskositas dalam rentang 1,77-2,17 mPas dan titik leleh dalam rentang 195,33-198,50 °C.

*) artikel dipresentasikan pada Kongres Ilmiah ISFI XVII, Jakarta, 7-8 Desember 2009

PENDAHULUAN

Teknologi pembuatan tablet terus dikembangkan sampai saat ini dengan tujuan untuk menghasilkan tablet dengan proses cepat dan biaya paling murah. Berdasarkan metode yang digunakan, industri farmasi umumnya lebih memilih metode cetak langsung daripada metode granulasi karena lebih efisien dari segi biaya dan peralatan (1). Namun demikian, tidak semua campuran antara bahan aktif dan bahan tambahan tablet dapat dibentuk menjadi tablet secara cetak langsung. Hal ini dikarenakan campuran antara bahan aktif dan bahan tambahan tablet belum tentu memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang baik yang merupakan syarat utama untuk dapat dibuat menjadi tablet secara cetak langsung (2).

Pati singkong merupakan bahan farmasi yang banyak digunakan sebagai bahan pengisi untuk tablet. Bahan ini dihasilkan sangat melimpah didalam negeri. Namun sayangnya pati singkong produksi dalam negeri belum dimodifikasi. Pati yang tidak dimodifikasi umumnya memiliki sifat alir dan kompresibilitas tidak baik (3).

Kitosan merupakan polimer biodegradabel dari N-deasetilasi alkali kitin, yaitu komponen utama dari kulit udang dan kepiting. Kitosan mempunyai sifat deformasi plastis sehingga kompresibilitas dan stabilitas mekaniknya sangat baik (4). Tablet yang menggunakan kitosan sebagai bahan pengikat mempunyai kekerasan relatif lebih tinggi dibandingkan tablet yang menggunakan bahan pengikat metilselulosa dan sodium karboksimetilselulosa (5).

Ko-prosesing adalah salah satu metode yang saat ini paling luas diteliti dan digunakan secara komersial untuk memproduksi bahan pengisi tablet cetak langsung. Konsep dasar pada ko-prosesing adalah penggabungan secara fisik dua atau lebih bahan

sehingga berinteraksi pada tingkat subpartikel, dimana sifat fungsional bahan yang satu akan menutupi sifat yang tidak diinginkan dari bahan yang lain. Tujuan utama dari ko-prosesing adalah untuk menghasilkan produk dengan nilai tambah fungsional sehingga memiliki harga yang lebih tinggi. Bahan hasil dari ko-prosesing disebut sebagai eksipien ko-proses (6).

Spray drying merupakan metode untuk merubah larutan, suspensi ataupun emulsi menjadi bentuk serbuk padat dengan satu tahap proses. Metode ini telah digunakan secara luas dalam bidang farmasi, makanan dan bahan kimia. Dengan *spray drying* akan dihasilkan granul-granul sferis dari bahan yang dapat mempertahankan bentuk dan ukurannya sehingga mempunyai sifat alir yang baik. *Spray drying* dapat digunakan untuk memodifikasi distribusi ukuran partikel, habit kristal, kadar kristalinitas, polimorfisme dan kandungan kelembaban yang secara keseluruhan berguna untuk memperbaiki kompaktibilitas suatu partikel (7).

Berdasarkan uraian diatas, maka pada penelitian ini dilakukan penelitian preparasi dan evaluasi pati singkong-kitosan menggunakan metode *spray drying*. Tujuan dari penelitian adalah untuk menghasilkan bahan pengisi baru dalam bentuk ko-proses berbasis pati singkong untuk bahan pengisi tablet cetak langsung.

METODE PENELITIAN

Bahan dan alat

Bahan untuk penelitian ini adalah pati singkong (lokal), kitosan (PT Biotech Surindo), asam asetat glasial (Merck®), dan aquadestilata. Sedangkan peralatan untuk penelitian ini adalah spray drier (LabPlant Spray Drier SD-05), *Scanning Electron Microscope* (JSM – T100), alat uji kandungan lembab (Metler Toledo), viskotester (Rion Portable Viscotester

VT-04), alat uji kecepatan alir granul, *density tester* (Erweka model SWM 22), *melting point apparatus* (Fisher Johns) dan alat-alat gelas.

Cara kerja

Preparasi ko-proses: Preparasi koproses pati dan kitosan dilakukan secara *spray drying* dengan menggunakan metode Kokil dkk (5). Prosedur yang digunakan adalah sebagai berikut : cairan umpan (*feed*) yang terdiri atas kitosan dan pati disiapkan dengan cara melarutkan kitosan dalam larutan asam asetat (1%v/v) dan mensuspensikan pati dalam air suling. Larutan kitosan dan suspensi pati tersebut kemudian dicampur sehingga menghasilkan campuran akhir dengan konsentrasi 1 % (b/b) dan dihomogenkan selama 10 menit. Suspensi pati singkong dalam larutan kitosan masing-masing dibuat 3 perbandingan yang berbeda. Selanjutnya suspensi pati singkong dalam larutan kitosan di keringkan secara *spray drying* dengan menggunakan *spray drier* (LabPlant Spray Drier SD-05).

Evaluasi ko-proses pati singkong-kitosan: Evaluasi yang dilakukan pada ko-proses pati singkong-kitosan meliputi pengamatan mikroskopis, kandungan lembab, viskositas, sudut diam dan kecepatan alir, berat jenis nyata dan berat jenis mampat, indeks Carr/persen kompresibilitas, dan titik leleh.

Pengamatan Mikroskopis: Pengamatan mikroskopis ditujukan untuk mengetahui morfologi partikel granul ko-proses. Uji ini dilakukan dengan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM). Granul ko-proses disalut dengan emas (1 nm) dan dianalisis dengan SEM pada pembesaran yang sesuai.

Kandungan lembab: Kandungan lembab ditentukan dengan alat uji kandungan lembab (Metler Toledo). Sampel ko-proses sekitar 5 gram ditempatkan secara merata pada pan sampel, dan selanjutnya dilakukan pemanasan. Prosentase kandungan lembab dihitung dari kehilangan berat sampel karena pemanasan. Alat didinginkan terlebih dahulu diantara penentuan.

Viskositas: Viskositas ko-proses pati singkong dengan kitosan ditentukan dengan pembawa air. Prosedur yang digunakan adalah sebagai berikut: dibuat dispersi masing-masing ko-proses dalam aquadestilata dengan konsentrasi 2 % sebanyak 500 ml, kemudian ditentukan viskositasnya dengan viskotester (Rion Portable Viscotester VT-04).

Sudut diam dan kecepatan alir: Penentuan sudut diam dilakukan dengan metode corong menggunakan corong berdiameter 10 mm. Prosedurnya adalah sebagai berikut : sampel ko-proses dimasukkan ke dalam corong dengan dasar lubang tertutup. Waktu alir ditentukan pada saat dibukanya lubang corong sampai ko-proses semuanya mengalir. Tinggi dan jari-jari lingkaran kerucut granul yang terbentuk setelah pengaliran diukur. Sudut diam ditentukan dari nilai antitangen yang diperoleh. Satuan kecepatan alir dinyatakan dalam gram/detik.

Berat jenis nyata dan berat jenis mampat: Berat jenis nyata dan berat jenis mampat ko-proses pati singkong dengan kitosan ditentukan dengan cara sebagai berikut : gelas ukur 250 ml ditimbang dan selanjutnya diisi dengan sampel ko-proses dan ditimbang lagi. Selanjutnya ditutup dengan lembaran aluminium. Volume nyata diukur setelah gelas ukur diketuk 1 kali pada alat *density tester* (Erweka model SWM

22). Sedangkan volume mampat diukur setelah gelas ukur diketuk 2000 ketukan (8).

Indeks Carr/persen kompresibilitas: Indeks Carr/prosen kompresibilitas ko-proses pati singkong dengan kitosan ditentukan dengan cara menghitung perbedaan antara berat jenis nyata dan berat jenis mampat dibagi dengan berat jenis mampat dikalikan 100 %. Indeks Carr dihitung dengan rumus sebagai berikut :

$$\text{Indeks Carr} = \frac{A - B}{A} \times 100 \%$$

A= berat jenis mampat

B= berat jenis nyata

Titik leleh: Titik leleh ko-proses pati singkong dengan kitosan ditentukan dengan *melting point apparatus* Fisher Johns. Prosedur yang dilakukan adalah sebagai berikut : alat dinyalakan, kemudian sampel diletakkan pada *cover glass* dan dimasukkan kedalam *melting stage*. Sampel dianalisa pada titik leleh terendah terlebih dahulu. Kemudian dicatat suhu saat sampel mulai meleleh dan suhu saat semua sampel telah meleleh seluruhnya. Alat selanjutnya dimatikan, *cover glass* berisi sampel dikeluarkan dari *melting stage*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil ko-proses pati-kitosan

Ko-proses pati dengan kitosan yang dilakukan secara *spray drying* menggunakan perbandingan pati singkong-kitosan (2:1), pati singkong-kitosan (3:1) dan pati singkong-kitosan (4:1). Suhu inlet untuk *spray drying* diatur pada suhu 85-90^oC. Sedangkan suhu outlet ditentukan 85^oC. Kecepatan pompa dikendalikan pada kecepatan 4-6 ml/menit. Penggunaan suhu inlet yang lebih tinggi menyebabkan nozle dari *spray drier* buntu karena terjadi

gelatinasi pati singkong pada nozle *spray drier*.

Hasil pengamatan mikroskopis

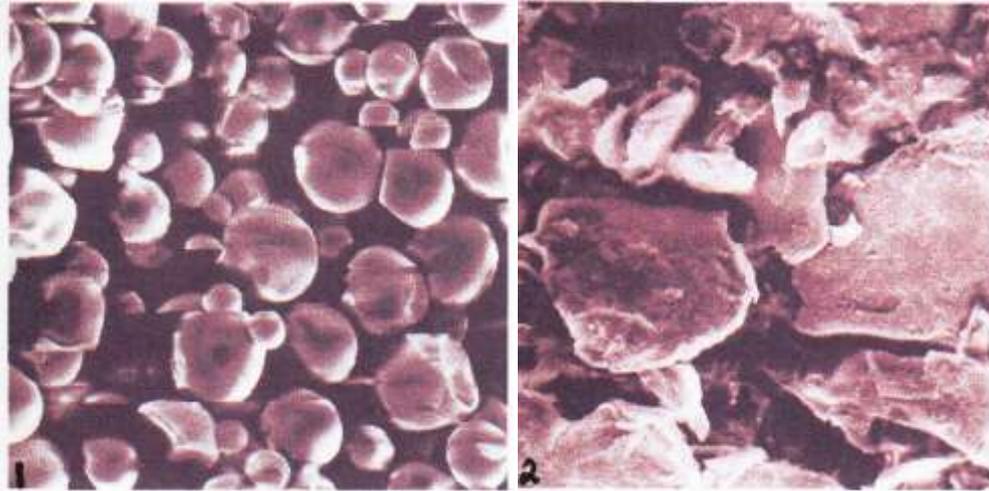
Hasil pengamatan dengan SEM dari pati singkong, kitosan dan hasil ko-proses pati singkong-kitosan tampak pada gambar 1 dan 2. Dari pengamatan dengan SEM tersebut tampak bahwa pati singkong setelah ko-proses tidak mengalami perubahan bentuk dan ukuran. Sedangkan kitosan setelah ko-prosesing secara *spray drying* mengalami perubahan bentuk menjadi sferis dengan ukuran yang lebih kecil dibandingkan ukuran sebelumnya maupun dengan partikel pati singkong. Hal ini dikarenakan kitosan dalam cairan umpan (*feed*) dalam kondisi terlarut. Bentuk dan ukuran ko-proses sangat dipengaruhi oleh ukuran nozle *spray dryer*.

Hasil penentuan kandungan lembab

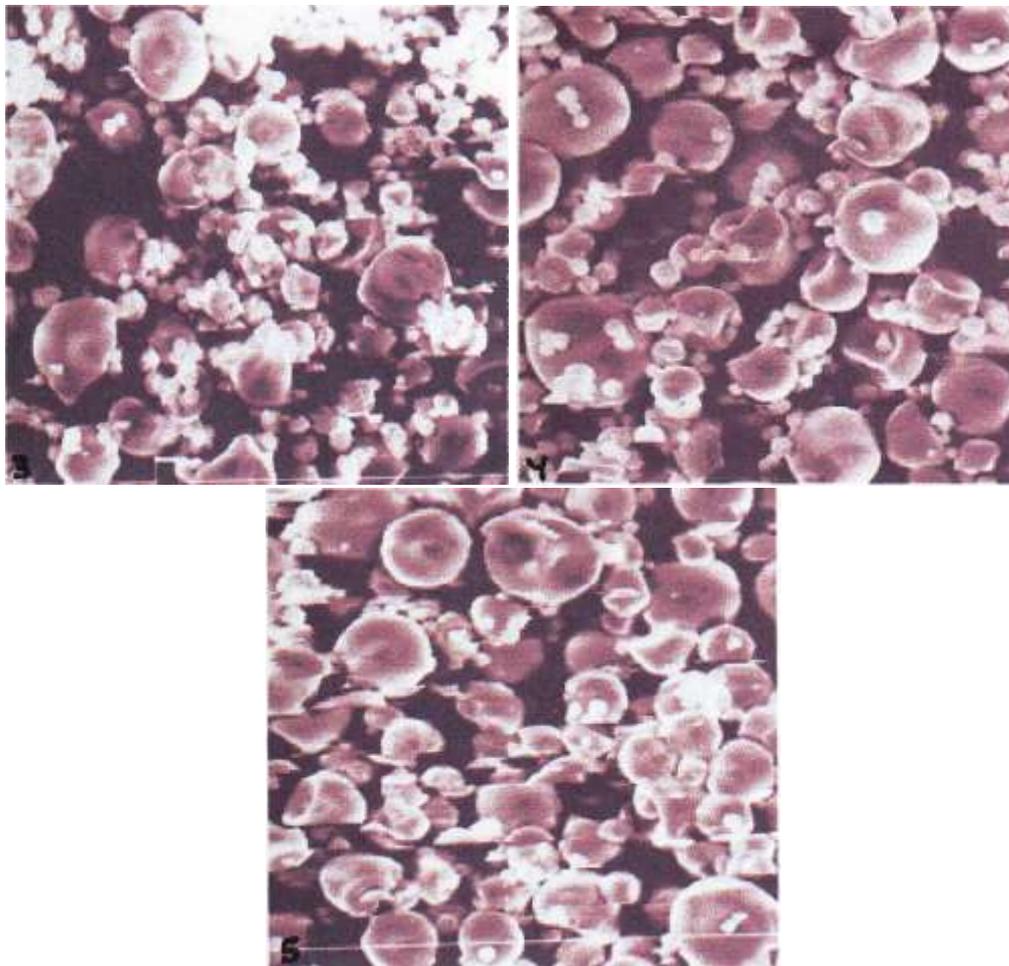
Hasil penentuan kandungan lembab ko-proses pati singkong-kitosan tampak pada tabel 1. Dari hasil penentuan kadar lembab tersebut tampak bahwa kadar lembab ko-proses lebih rendah dari kadar lembab pati. Kadar lembab ko-proses dipengaruhi oleh jumlah atau prosentase dari kitosan. Semakin besar prosentase kitosan dalam ko-proses maka kadar lembabnya akan semakin rendah. Hal ini dikarenakan kitosan yang terdapat dalam ko-proses tersebut relatif tidak higroskopis jika dibandingkan dengan pati singkong.

Hasil penentuan viskositas

Hasil penentuan viskositas ko-proses pati singkong - kitosan tampak pada tabel 1. Dari hasil penentuan viskositas tersebut tampak bahwa viskositas ko-proses relatif tidak berbeda dengan viskositas pati singkong. Sedangkan pengaruh keberadaan kitosan pada ko-proses yaitu semakin besar kadar kitosan maka viskositas ko-proses juga semakin meningkat.



Gambar 1. Hasil pengamatan pati singkong (kiri) dan kitosan (kanan) dengan SEM pembesaran 750 kali.



Gambar 2. Hasil pengamatan ko-proses pati singkong-kitosan 2:1 (atas kiri), 3:1 (atas kanan) dan 4:1 (bawah) dengan SEM pembesaran 750 kali.

Tabel 1. Hasil penentuan kandungan lembab, viskositas, sudut diam dan kecepatan alir ko-proses pati singkong-kitosan

Bahan	Kadar lembab (% b/b)	Viskositas (mpas)	Sudut diam	Kecepatan alir (g/dtk)
Pati Singkong ko-proses	7,67±0,12	2,0 ± 0,06	-	-
PS-K*				
(2:1)	5,39±0,38	2,17±0,06	30	3,8
(3:1)	5,04±0,35	2,07±0,06	34	2,3
(4:1)	4,04±0,38	1,77±0,06	38	1,3

*)PS-K = pati singkong-kitosan

Hasil penentuan sudut diam dan kecepatan alir

Hasil penentuan sudut diam dan sifat alir ko-proses pati singkong-kitosan tampak pada tabel 1. Dari hasil penentuan sudut diam dapat diketahui bahwa ko-proses pati singkong-kitosan mempunyai sifat alir agak baik sampai baik. Kitosan berpengaruh terhadap kecepatan alir dari ko-proses yaitu semakin besar persentasenya maka kecepatan alirnya akan meningkat. Hal ini dikarenakan kitosan dalam ko-proses berukuran kecil dan berbentuk bulat sehingga dapat berperan sebagai

pelincir. Disamping itu kitosan mempunyai berat jenis besar sehingga sifat mekanik fisiknya baik (4).

Hasil penentuan berat jenis nyata dan berat jenis mampat

Hasil penentuan Bj nyata dan Bj mampat ko-proses pati singkong-kitosan tampak pada tabel 2. Dari hasil tersebut tampak bahwa berat jenis nyata ko-proses pati singkong-kitosan berkisar antara 0,57-0,78. Sedangkan berat jenis mampatnya berkisar antara 0,46- 0,57.

Tabel 2. Hasil penentuan Bj nyata dan Bj mampat, indeks Carr dan titik leleh ko-proses pati singkong- kitosan

Bahan ko-proses PS-K	Bj mampat	Bj nyata	Indeks Carr	Titik leleh (°C)
(2:1)	0,57	0,46	19,16	198,50±0,90
(3:1)	0,67	0,52	22,30	196,00±0,90
(4:1)	0,78	0,57	27,11	195,33±0,60

Hasil penentuan Indeks Carr/persen kompresibilitas.

Dari nilai Bj nyata dan Bj mampat dapat dihitung nilai indeks Carr yaitu didapatkan 19,16- 27,11. Dari nilai ini dapat diketahui bahwa ko-proses pati singkong-kitosan mempunyai sifat alir kurang baik - cukup (9). Faktor yang paling umum berpengaruh terhadap sifat alir serbuk padat antara lain adalah kandungan lembab, bentuk partikel, distribusi ukuran, temperatur,

lama waktu penyimpanan, dan komposisi serbuk (10).

Hasil penentuan Titik leleh

Hasil penentuan titik leleh ko-proses pati singkong-kitosan tampak pada tabel 2. Dari hasil tersebut tampak bahwa ko-proses pati singkong-kitosan mempunyai titik leleh yang jauh lebih tinggi dibandingkan titik leleh dari pati singkong yang hanya 67,3°C. Hal ini dikarenakan keberadaan dari kitosan

pada ko-proses. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa ko-proses pati singkong-kitosan mempunyai stabilitas terhadap panas yang lebih baik dibandingkan dengan pati singkong.

KESIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa eksipien ko-proses pati singkong-kitosan yang dibuat secara *spray drying* dengan perbandingan kitosan-pati songkong (1:2, 1:3 dan 1:4) mempunyai bentuk sferis, kandungan lembab dalam rentang 4,04-5,39%, sudut diam 38°, kecepatan alir granul dalam rentang 1,3-3,8 g/detik, berat jenis nyata dalam rentang 0,46-0,57 g/ml, berat jenis mampat dalam rentang 0,57-7,58 g/ml, Indeks Carr's dalam rentang 19,16-27,11%, viskositas dalam rentang 1,77-2,17 mPas dan titik leleh dalam rentang 195,33-198,50 $^{\circ}\text{C}$.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jones D. FASTtrack: Pharmaceutics– Dosage Form and Design. London: Pharmaceutical Press; 2008.
2. Alderborn G, Nystrom C. Pharmaceutical Powder Compaction Technology. New York: Marcel Dekker Inc.; 1996.
3. Hauschild K, Picker KM. Evaluation of a new co-processed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation, *Pharm Sci Tech* 2004; 6(2): 1-12.
4. Picker-Freyer KM, Brink D. Evaluation of powder and tableting properties of chitosan. *Pharm Sci Tech* 2006; 7(3): 1-10.
5. Kokil S, Patil P, Mahadik K, Paradkar. Studies on spray-dried mixtures of chitosan and hydrolyzed gelatin as tablet binder: A technical note, *Pharm Sci Tech* 2005; 6(3): 437-443.
6. Gohel MC, Jogani PD. A review of co-processed directly compressible excipients, *J. Pharm Sci* 2005; 8(1): 76-93.
7. Gonissen Y. Coprocessing via spray drying as a formulation platform to improve the compactability of various drugs. PhD [Dissertation], Ghent University; 2008.
8. Zhang Y, Law Y, Chakrabarti S. Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders. *Pharm Sci Tech* 2003; 4(4): 67-71.
9. Aulton ME. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. New York: Churchill Livingstone; 2002.
10. Augsburger LL, Hoag SW. *Pharmaceuticals Dosage Forms: Tablets*. New York: Informa Healthcare USA Inc.; 2008.