

- CHLORPH

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

SKRIPSI

FIRDA ROSIANA

**PENGARUH KADAR HPMC 60 SH-50 CPS
TERHADAP MUTU FISIK DAN DAYA ADESI
MIKROPARTIKEL MUKOADESIF ATENOLOL**



FF 19107

Ros

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
BAGIAN FARMASETIKA
SURABAYA
2006**

Skripsi

Pengaruh Kadar HPMC 60 SH-50 CPS

PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
Firda Rosiana

Lembar Pengesahan

**PENGARUH KADAR HPMC 60 SH-50 CPS
TERHADAP MUTU FISIK DAN DAYA ADESI
MIKROPARTIKEL MUKOADESIF ATENOLOL**

SKRIPSI

**Dibuat untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi
pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2006

Oleh :

**Firda Rosiana
NIM. 050212571**

**Disetujui Oleh :
September 2006**

Pembimbing Utama

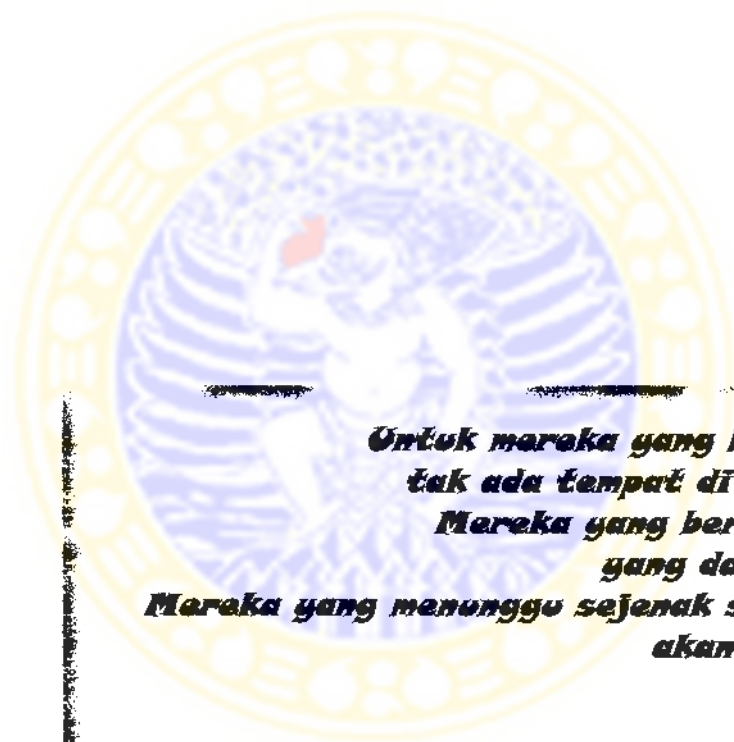


**Dra. Retno Sari, MSc., Apt.
NIP. 131837442**

Pembimbing Serta



**Dwi Setyawan, SSi., M.Si., Apt.
NIP. 132170740**



***Untuk mereka yang berhenti,
tak ada tempat di jalan ini
Mereka yang bergeraklah
yang dapat maju
Mereka yang menunggu sejenak sekalipun
akan tergilas***

***Dengan kerendahan hati,
kupersembahkan karya kecil ini
sebagai bukti cinta dan kasih
untuk kedua orang tuaku
Ibunda Khusnul Khotimah, S Ag
dan
Ayahanda Kodirin***

KATA PENGANTAR

Segala puji hanya bagi Allah SWT yang telah memberikan anugerah terindah kepada saya sehingga skripsi dengan judul **“PENGARUH KADAR HPMC 60 SH-50 CPS TERHADAP MUTU FISIK DAN DAYA ADESI MIKROPARTIKEL MUKOADESIF ATENOLOL”** dapat diselesaikan.

Pada kesempatan ini, tidak lupa saya sampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Ibu Dra. Retno Sari, MSc., Apt. dan Bapak Dwi Setyawan, SSi., MSi., Apt., selaku pembimbing yang telah dengan sabar dan sepenuh hati memberikan bimbingan dan pengarahan dalam pembuatan skripsi ini.
2. Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Fasich, Apt. beserta Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Prof. Dr. Noor Cholies Zaini, Apt atas kesempatan yang diberikan untuk menempuh pendidikan sarjana di kampus tercinta ini.
3. Bapak Drs. Bambang Widjaja, MSi., Apt. dan Ibu Dra. Yulistriani, MSi., Apt., selaku penguji yang telah memberikan masukan dan saran untuk perbaikan skripsi ini.
4. Ibu Dra. Hj. Andjar Sardjimah, MS., Apt., selaku dosen wali yang dengan penuh kesabaran telah menjadi orang tua saya selama saya menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
5. Ibunda Khusnul Khotimah, SAg. dan Ayahanda Kodirin, orang tua tercinta yang telah memberikan kasih sayang dan semangat untuk selalu berusaha serta doa yang tidak pernah terputus.
6. Kakak dan Adikku tersayang, Firman Maulana, S Komp. dan Fuad Abdillah yang dengan selera humornya telah menjadikanku adik sekaligus kakak perempuan yang paling bahagia.
7. M. Syidik Hidayat, ST. untuk segala dukungan serta dorongan untuk segera menyelesaikan skripsi ini. *Thank you for loving me.*
8. Genk Spuit yang cantik-cantik, Windani Dyah K atas novel-novel pinjemannya, Dian Saktika N yang sering bikin jantungan dengan tingkat kekhawatiran di atas rata-rata, serta semua anggota Mikropartikel yang lain,

M Mujib Rohim, Yenny Puspita HP, Sutami Triatmodo, Tendri Cindy H, dan Emilia Ekawati, yang telah berjuang bersama dalam menyelesaikan tugas menyenangkan ini.

9. Ibu Ari Ardhi Asih Setjowijono, Bapak Harmono, dan Bapak Suprijono yang dengan sabar menunggu kami di laboratorium terkasih sampai jam berapa pun kami butuhkan.
10. Triana Budi Lestari, teman dan sahabat yang telah berjuang bersama untuk menyusun naskah skripsi tanpa mengenal waktu.
11. Sahabat-sahabatku yang telah setia menjalani hari-hari bersamaku, Tina Yuniati dengan semua keyakinan bahwa semua bisa dilalui, Hanie Kusuma Wardhani yang sabar menghadapi segala cobaan, dan Marcha Senda atas pinjaman kamera digitalnya.
12. Teman-teman penyejuk jiwa, Sinta Fatmawati, Dian Ayu Aprilia, B Nurlinda, Endang Marsusianti, dan Cynthia Kusumawati.
13. Pihak-pihak yang telah membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini, terutama Reni Wulansari, Siti Mukminatin, Fitriana Hervianti, dan semua teman-teman skripsi di bagian Farmasetika, Bapak Edy Nusantoro staff Laboratorium Dasar Bersama, Mas Mahfudz atas kelinci-kelincinya, serta semua pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu.

Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat-Nya atas semua bantuan yang telah diberikan. Penyusun berharap semoga skripsi ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan penelitian di masa yang akan datang.

Surabaya, September 2006

Penyusun

RINGKASAN

PENGARUH KADAR HPMC 60 SH-50 CPS TERHADAP MUTU FISIK DAN DAYA ADESI MIKROPARTIKEL MUKOADESIF ATENOLOL

Firda Rosiana

Atenolol merupakan β_1 -bloker kardioselektif yang memiliki bioavailabilitas rendah karena absorpsi pada saluran cerna hanya 50-60% dari dosis pemberian (Mc Evoy, 1999). Bioavailabilitas atenolol dapat ditingkatkan dengan sistem mukoadesif. Mikropartikel mukoadesif dengan kombinasi sodium alginat dan HPMC 60 SH-50 cps diharapkan dapat melepaskan atenolol secara lambat dan mencapai target dengan meningkatkan waktu kontak obat dengan mukosa.

Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh kadar HPMC 60 SH-50 cps terhadap ukuran dan morfologi mikropartikel, kandungan atenolol dalam mikropartikel, serta daya adesi mikropartikel mukoadesif atenolol yang dibuat dengan metode *orifice-ionic gelation*.

Pada penelitian ini dibuat 4 formula dengan perbandingan polimer sodium alginat dan HPMC 60 SH-50 cps 1 : 0; 1 : 0,5; 1 : 0,75; dan 1 : 1. Kemudian dilakukan evaluasi terhadap mikropartikel mukoadesif atenolol yang meliputi distribusi ukuran partikel, kandungan atenolol, uji daya adesi pada jaringan lambung dan jaringan usus.

Hasil pemeriksaan menunjukkan rentang ukuran mikropartikel yang dihasilkan adalah berkisar antara 566,50-1725,30 μm dan ukuran bertambah dengan penambahan HPMC. Pada pemeriksaan kandungan atenolol dalam mikropartikel diperoleh hasil yang rendah untuk semua formula (11,33 – 29,97 %). Daya adesi mikropartikel pada jaringan usus lebih baik daripada daya adesi mikropartikel pada jaringan lambung.

Formula yang terbaik dari ke-4 formula mikropartikel mukoadesif dengan perbandingan polimer sodium alginat dan HPMC 60 SH-50 cps 1:0,5 karena memiliki kadar paling tinggi yaitu 29,97%. Sedangkan untuk uji *wash-off* menunjukkan bahwa daya adesi mikropartikel pada usus lebih besar dibandingkan dengan daya adesi pada lambung.

ABSTRACT

Preparation and Evaluation of Mucoadhesive Microparticles of Atenolol

Microparticles mucoadhesive of atenolol were prepared using polymer combination of sodium alginate and mucoadhesive polymer HPMC 60 SH-50 cps by orifice-ionic gelation method. The aim of this study was to investigate the effect of polymer ratio on particle size, drug loading and mucoadhesive property/characteristic. The result showed that particle size of microparticle of atenolol was in the range 566,50-1725,30 μm . Drug loading of the microparticles mucoadhesive was low (11,33 – 29,97 %). Microparticles with sodium alginate and HPMC ratio 1 : 0,5 gave a good drug loading among fourth formulas have prepared. The wash-off test indicated a good mucoadhesive property of alginate-aenolol microparticles at intestinal.

Keywords : atenolol, sodium alginate, hydroxypropyl methylcellulose, microparticle, mucoadhesive, orifice-ionic gelation



DAFTAR ISI

	Halaman
JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
RINGKASAN	v
ABSTRACT	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Hipotesis	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan Tentang Atenolol	5
2.2 Tinjauan Tentang Mukoadesif	6
2.2.1 Lapisan Mukus	7
2.2.2 Mukoadesi	8
2.2.3 Polimer Mukoadesif	8
2.3 Tinjauan Tentang Mikropartikel	9
2.4 Tinjauan Tentang Polimer	
2.4.1 Sodium Alginat	13
2.4.2 Hidroksipropil Metilselulosa	14
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	17
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Bahan	20
4.2 Alat	20

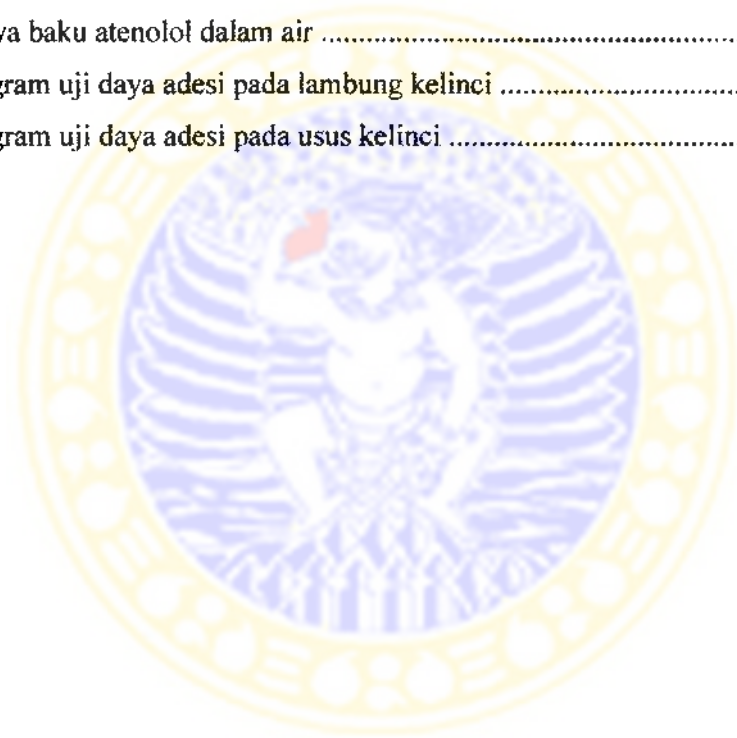
4.3	Metode Penelitian	
4.3.1	Pemeriksaan Bahan Penelitian	20
4.3.2	Rancangan Formula	21
4.3.3	Pembuatan Mikropartikel Mukoadesif	21
4.3.4	Pemeriksaan Mutu Fisik Mikropartikel	22
4.3.5	Pemeriksaan Kandungan Atenolol dalam Mikropartikel	23
4.3.6	Uji Daya Adesi Mikropartikel Mukoadesif Atenolol	25
4.4	Penyajian Data	26
BAB V	HASIL PENELITIAN	
5.1.	Hasil Pemeriksaan Kualitatif Bahan	
5.1.1	Atenolol	27
5.1.2	Sodium Alginat	28
5.1.3	Hidroksipropil Metilselulosa 60 SH-50 cps	29
5.2.	Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Mikropartikel Mukoadesif Atenolol	
5.2.1	Hasil Pemeriksaan Kandungan Lepas	29
5.2.2	Hasil Pemeriksaan Distribusi Ukuran Partikel	30
5.2.3	Hasil Pemeriksaan Morfologi Mikropartikel	31
5.3.	Hasil Pemeriksaan Kandungan Atenolol dalam Mikropartikel	
5.3.1	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Atenolol dalam Air	32
5.3.2	Kurva Baku Atenolol dalam Air	32
5.3.3	Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan terhadap Serapan Atenolol	33
5.3.4	Pemeriksaan Kandungan Atenolol dalam Mikropartikel	33
5.4	Pemeriksaan Daya Adesi Mikropartikel Mukoadesif Atenolol ..	34
BAB VI	PEMBAHASAN	36
BAB VII	KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1	Kesimpulan	41
7.2	Saran	41
	DAFTAR PUSTAKA	42
	LAMPIRAN	44

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
II.1 Tipe-tipe Hidroksipropil Metilselulose	15
IV.1 Rancangan formula mikropartikel mukoadesif atenolol	21
V.1 Pemeriksaan kualitatif atenolol	27
V.2 Pemeriksaan kualitatif sodium alginat	28
V.3 Pemeriksaan kualitatif HPMC 60 SH-50 cps	29
V.4 Kandungan lengas mikropartikel	29
V.5 Distribusi ukuran partikel mikropartikel	30
V.6 Hubungan konsentrasi atenolol dengan absorbansi pada λ max 224 nm	32
V.7 Hasil pemeriksaan kandungan atenolol dalam mikropartikel	33
V.8 Hasil uji daya adesi mikropartikel mukoadesif atenolol pada lambung kelinci	34
V.9 Hasil uji daya adesi mikropartikel mukoadesif atenolol pada usus kelinci	35

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Rumus struktur atenolol	5
2.2 Macam-macam bentuk mikropartikel	9
2.3 Rumus struktur sodium alginat	14
2.4 Rumus struktur HPMC	15
3.1 Alur kerangka konseptual	19
5.1 Diagram distribusi ukuran partikel	30
5.2 Foto mikropartikel mukoadesif atenolol	31
5.3 Kurva baku atenolol dalam air	32
5.4 Diagram uji daya adesi pada lambung kelinci	34
5.5 Diagram uji daya adesi pada usus kelinci	35



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Sertifikat Analisis Atenolol	44
Lampiran 2	Sertifikat Analisis HPMC 60 SH-50 cps	45
Lampiran 3	Analisa Spektrum Infra Merah Atenolol	46
Lampiran 4	Analisa Spektrum Infra Merah Sodium Alginat	47
Lampiran 5	Pemeriksaan Distribusi Ukuran Partikel	48
Lampiran 6	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Atenolol	50
Lampiran 7	Hasil Pembuatan Kurva Baku Atenolol dalam Air	51
Lampiran 8	Pengaruh Bahan Tambahan	52
Lampiran 9	Pemeriksaan Daya Adesi Mikropartikel Mukoadesif Atenolol pada Lambung dan Usus Kelinci	56
Lampiran 10	Tabel Koefisien Korelasi (r)	60
Lampiran 11	Gambar Mikropartikel pada Lambung dan Usus Kelinci	61

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pengetahuan tentang sifat fisika kimia dari suatu bentuk sediaan sangat penting. Sifat-sifat tersebut mempengaruhi absorpsi dan keefektifan dari suatu obat ketika obat tersebut dilepaskan dari bentuk sediaan dan masuk ke dalam tubuh makhluk hidup. Penerapan prinsip kinetika obat dan kestabilan obat diperlukan untuk menjamin potensi dari suatu obat selama proses penyimpanan dan penggunaan. Faktor-faktor lain juga harus dipertimbangkan, seperti ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel, sifat dan jumlah bahan tambahan, dan tahap-tahap proses yang diperlukan dalam membuat suatu bentuk sediaan akhir yang aman, efektif, stabil, dan dapat diterima (Martin *et al*, 1993).

Atenolol merupakan β_1 -bloker kardioselektif yang digunakan untuk pengobatan hipertensi, angina pectoris, aritmia jantung, dan infark miokardial. Absorpsi atenolol dari saluran gastro intestinal cepat tetapi hanya 50-60% dari dosis pemberian atenolol yang diabsorpsi. Atenolol sedikit atau tidak mengalami metabolisme di hati sehingga hampir seluruhnya diekskresi melalui ginjal. Waktu paro atenolol 6 - 7 jam (Mc Evoy, 1999). Koefisien partisi atenolol rendah sehingga memiliki kelarutan dalam lemak yang rendah pula (Reynold, 1996). Koefisien partisi sangat menentukan penetrasi suatu obat melewati membran. Bahan obat dengan koefisien partisi rendah akan sulit berpenetrasi melewati membran sehingga memiliki bioavailabilitas yang rendah (Deshpande *et al*, 1996). Bioavailabilitas atenolol dapat ditingkatkan dengan memperpanjang waktu tinggal atenolol dalam saluran gastrointestinal.

Waktu tinggal obat dalam saluran gastrointestinal dapat diperpanjang dengan sistem *swelling*, *floating*, dan bioadesif (Deshpande *et al*, 1996). Selain dapat meningkatkan waktu tinggal obat dalam saluran cerna, sistem bioadesif akan menyebabkan terjadinya kontak yang sangat baik antara sediaan dan jaringan yang mengabsorpsi sehingga meningkatkan konsentrasi obat pada jaringan setempat dan diharapkan terjadi aliran obat yang tinggi melalui jaringan yang

mengabsorpsi (Ahuja, 1997). Bioadesif dapat mengatasi koefisien partisi atenolol yang rendah sehingga bioavailabilitas atenolol meningkat.

Bioadesif merupakan bahan yang dapat terikat pada permukaan biologis dan mampu mempertahankan ikatan tersebut dalam waktu yang lama. Jika permukaan biologis berupa mukosa, maka disebut mukoadesif. Mukoadesif dapat digunakan untuk mengendalikan kecepatan dan jumlah bahan obat yang dilepaskan (Lenaerts, 1990). Mukoadesif dapat memperpanjang waktu kontak antara polimer yang berisi obat dengan permukaan mukosa sehingga waktu tinggal obat di dalam tubuh semakin meningkat dan dapat menghambat pelarutan obat dalam cairan tubuh. Dengan mukoadesif, obat dapat diabsorpsi lebih cepat dan kecepatan ekskresi obat dapat dikurangi sehingga bioavailabilitas obat dapat ditingkatkan dengan dosis yang kecil dan waktu pemberian yang jarang (Peppas *et al*, 2000). Efektivitas mukoadesif dapat ditingkatkan dengan mikropartikel karena permukaan perlekatan sediaan dengan permukaan mukosa akan menjadi lebih luas.

Mikropartikel merupakan sediaan padat dengan bentuk partikel hampir bulat dan berukuran 1-1000 μm . Bahan obat digabungkan ke dalam matriks atau dibentuk enkapsulasi. Beberapa keuntungan bentuk mikropartikel adalah melindungi bahan obat dari lingkungan yang tidak mendukung (kelembapan, cahaya, dan/atau oksidasi), menghasilkan sediaan lepas lambat dan lepas terkendali, serta mencegah efek samping pada gastrointestinal (Swarbrick, 1988).

Pelepasan obat dari mikropartikel mukoadesif tergantung pada polimer mukoadesif, perbandingan jumlah bahan obat dan polimer, cara pembuatan mikropartikel, dan ukuran mikropartikel yang dihasilkan (Chowdary, 2003).

Polimer mukoadesif harus memiliki beberapa karakteristik, antara lain: tidak toksik, tidak mengiritasi membran mukosa, menempel dengan cepat pada jaringan lunak, dan tidak menghambat pelepasan obat dari sediaan. Polimer mukoadesif yang sudah digunakan yaitu: karbopol, CMC Na, hidroksipropil selulosa (HPC), hidroksipropil metil selulosa (HPMC), guar gum, dan hidroksietil selulosa. HPMC merupakan polimer mukoadesif yang memiliki daya lekat yang kuat pada mukosa (Ahuja, 1997; Chary, 1999).

Hidroksipropil metil selulosa (HPMC) merupakan polimer yang digunakan secara luas pada formulasi sediaan oral dan topikal. HPMC berfungsi sebagai

polimer yang dapat mengendalikan kecepatan pelepasan bahan obat pada sediaan lepas lambat dan juga dapat digunakan sebagai bahan perekat. HPMC larut dalam air dingin. Stabil pada pH 3-11 dalam bentuk larutan (Kibbe, 2000). Tipe HPMC yang digunakan dalam sediaan lepas lambat adalah 60 SH dan 90 SH. Tipe 60 SH memiliki keuntungan antara lain tidak bereaksi dengan obat baik yang bersifat asam maupun basa dan dalam kontak dengan air secara perlahan-lahan membentuk gel yang stabil (Lachman, 1996). Viskositas yang dipilih adalah 50 cps karena diharapkan dengan viskositas yang rendah, dapat memudahkan penetesannya melalui jarum.

Dari hasil penelitian Chowdary dan Rao, kombinasi polimer sodium alginat dan HPMC dalam pembuatan mikropartikel mukoadesif menghasilkan mikropartikel yang sferis dan mudah mengalir. Mikropartikel mukoadesif dengan kombinasi sodium alginat dan HPMC 60 SH-50 cps diharapkan dapat melepaskan atenolol secara lambat dan mencapai target dengan meningkatkan waktu kontak obat dengan mukosa.

Sodium alginat merupakan polimer yang dapat digunakan pada pembuatan sediaan lepas lambat. Sodium alginat memiliki sifat biokompatibel dan inert. Sodium alginat dapat menunda pelepasan obat dari tablet, kapsul, dan suspensi. Sodium alginat juga digunakan pada pembuatan nanopartikel (Kibbe, 2000).

Pembuatan mikropartikel mukoadesif dapat dilakukan dengan metode *emulsification-ionic gelation* dan *orifice-ionic gelation*. Metode *emulsification-ionic gelation* menghasilkan mikropartikel dengan ukuran yang bervariasi, sedangkan dengan metode *orifice-ionic gelation* dapat menghasilkan mikropartikel dengan ukuran yang seragam (Chowdary, 2003).

Pada penelitian ini akan dibuat mikropartikel mukoadesif atenolol dengan metode *orifice-ionic gelation* menggunakan kombinasi polimer sodium alginat dan HPMC 60 SH-50 cps dengan perbandingan kadar 1 : 0; 1 : 0,5; 1 : 0,75; dan 1 : 1. Dari penelitian ini diharapkan terdapat perbedaan ukuran dan morfologi mikropartikel, kandungan atenolol dalam mikropartikel, serta daya adesi dari sediaan mikropartikel mukoadesif atenolol.

1.2 Rumusan Masalah

Atenolol memiliki koefisien partisi kecil dan absorpsi dari saluran cerna tidak sempurna sehingga bioavailabilitas atenolol rendah. Untuk mengatasi hal tersebut, pada penelitian ini dibuat mikropartikel mukoadesif atenolol dengan metode *orifice-ionic gelation* menggunakan kombinasi polimer sodium alginat dan HPMC 60 SH-50 cps dengan berbagai perbandingan kadar. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan terhadap ukuran dan morfologi mikropartikel, kandungan atenolol dalam mikropartikel, serta daya adesi dari sediaan mikropartikel mukoadesif atenolol.

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui ukuran dan morfologi mikropartikel mukoadesif atenolol,
2. mengetahui kandungan atenolol dalam mikropartikel mukoadesif, dan
3. mengetahui daya adesi mikropartikel mukoadesif atenolol yang dibuat dengan metode *orifice-ionic gelation* menggunakan kombinasi polimer sodium alginat dan HPMC 60 SH-50 cps dengan berbagai perbandingan kadar.

1.4 Hipotesis

Terdapat perbedaan ukuran dan morfologi mikropartikel, kandungan atenolol dalam mikropartikel, serta daya adesi dari sediaan mikropartikel mukoadesif atenolol yang dibuat dengan menggunakan metode *orifice-ionic gelation* dengan perbandingan kadar sodium alginat dan HPMC 60 SH-50 cps yang berbeda.

1.5 Manfaat Penelitian

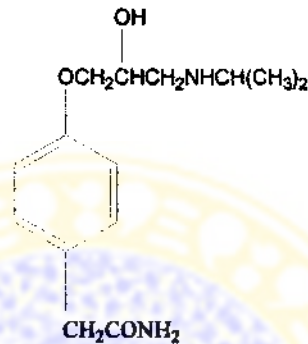
Dari penelitian ini diharapkan dapat diperoleh informasi sebagai pertimbangan dalam pengembangan sediaan mikropartikel mukoadesif atenolol yang dapat mengatur pelepasan dan memperpanjang waktu tinggal atenolol dalam saluran cerna sehingga meningkatkan bioavailabilitas atenolol.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Atenolol

Nama kimia atenolol adalah 4-(2-Hidroksi-3-isopropilamino propoksi) fenilasetamida, dengan rumus kimia $C_{14}H_{22}N_2O_3$. Berat molekul atenolol 266,3 dan mempunyai suhu lebur $152\text{ }^{\circ}\text{C} - 155\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Depkes RI, 1995).



Gambar 2.1 Rumus struktur atenolol (Mc Evoy, 1999).

Atenolol berupa serbuk putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau. Atenolol agak sukar larut dalam air dan dalam metilen klorida, larut dalam etanol, dan praktis tidak larut dalam eter (Depkes RI, 1995; The Pharmaceutical Press, 2002).

Atenolol merupakan β_1 -bloker kardioselektif yang digunakan untuk pengobatan hipertensi, angina pectoris, aritmia jantung, dan infark miokardial (Mc Evoy, 1999).

Mekanisme kerja atenolol adalah menghambat kompetisi stimulasi reseptor β -adrenaergik pada jantung dan pembuluh darah otot polos. Pada dosis rendah, atenolol menghambat reseptor β_1 -adrenergik pada jantung secara selektif, sementara itu pada bronkus dan pembuluh darah otot polos, atenolol menghambat reseptor β_2 -adrenergik dengan efek yang kecil. Pada dosis tinggi (100 mg per hari), selektivitas atenolol terhadap β_1 -adrenergik berkurang, dan akan terjadi kompetisi penghambatan reseptor β_1 - dan β_2 -adrenergik (Mc Evoy, 1999).

Pada penderita hipertensi, atenolol diberikan per oral dengan dosis 50-100 mg per hari, dalam dosis tunggal. Pada umumnya, dengan dosis 50 mg per hari sudah cukup memadai. Efek atenolol terlihat jelas setelah pemakaian selama 1-2 minggu. Dosis yang diberikan untuk angina pectoris adalah 50-100 mg per hari secara oral, dengan dosis tunggal atau dosis terbagi. Untuk pengobatan aritmia jantung yang gawat, atenolol diberikan secara injeksi intravena 2,5 mg dengan kecepatan penyuntikan 1 mg per menit. Jika dibutuhkan, injeksi intravena diberikan setiap 5 menit sampai dosis maksimal 10 mg. sebagai pilihan, atenolol dapat diberikan secara infus intravena dengan dosis 150 µg per kg berat badan dilaksanakan selama 20 menit (Mc Evoy, 1999).

Atenolol tidak diabsorpsi secara sempurna pada saluran gastrointestinal; melalui pemakaian oral hanya sekitar 50% mengalami absorpsi. Konsentrasi plasma puncak 2 µg per ml dicapai dalam 2 sampai 4 jam. Atenolol memiliki kelarutan dalam lemak yang rendah. Atenolol dapat menembus plasenta dan diekskresi ke dalam air susu dengan konsentrasi lebih tinggi dibandingkan dengan yang ada dalam plasma ibu. Hanya sejumlah kecil laporan mengenai kemampuan atenolol dalam menembus sawar darah otak, dan ikatan dengan protein minimal. Waktu paro sekitar 6 – 7 jam. Atenolol sedikit atau tidak mengalami metabolisme hepatic dan sebagian besar diekskresi melalui urin (Reynold, 1996).

2.2 Tinjauan Tentang Mukoadesif

Waktu tinggal sediaan obat dapat diperpanjang dengan sistem *swelling*, *floating*, dan bioadesif. Sistem *swelling* mempertahankan sediaan dalam lambung dengan meningkatkan ukuran. Jika sediaan dapat mencapai ukuran yang lebih besar dari pilorus, maka sediaan dapat bertahan dalam lambung untuk waktu yang lama. Sebaiknya, sediaan segera mengembang menjadi lebih besar setelah masuk ke dalam lambung agar tidak dapat melewati pilorus. Peningkatan ukuran partikel tidak boleh menghambat pilorus. Sediaan juga harus cukup kuat untuk bertahan dari kekuatan gerakan lambung agar tidak ikut terdorong ke dalam pilorus saat terjadi peristiwa pengosongan lambung (Deshpande *et al*, 1996).

Sistem *floating* digunakan pada obat lokal yang bekerja pada saluran gastrointestinal. Sistem *floating* juga digunakan untuk obat dengan kelarutan

rendah atau tidak stabil dalam cairan usus. Sistem *floating* membantu sediaan untuk bertahan dalam lambung untuk waktu yang lama. Sistem *floating* akan mengapung pada cairan lambung selama waktu yang diinginkan. Selama waktu tersebut, obat akan dilepaskan dari sistem. Setelah obat dilepaskan, sisa sistem akan dikeluarkan dari lambung (Deshpande *et al*, 1996).

Bioadesif merupakan bahan dapat terikat pada permukaan biologis dan mampu mempertahankan ikatan tersebut dalam waktu yang lama. Jika permukaan biologis berupa mukosa, maka disebut mukoadesif. Mukoadesif dapat digunakan untuk mengendalikan kecepatan dan jumlah bahan obat yang dilepaskan (Lenaerts, 1990). Mukoadesif dapat memperpanjang waktu kontak antara polimer yang berisi bahan obat dengan permukaan mukosa sehingga waktu tinggal obat di dalam tubuh semakin meningkat dan dapat menghambat pelarutan obat dalam cairan tubuh. Dengan mukoadesif, obat dapat diabsorpsi secara langsung dan kecepatan ekskresi obat dapat dikurangi sehingga bioavailabilitas obat dapat ditingkatkan dengan dosis yang kecil dan waktu pemberian yang jarang. Waktu pemberian yang jarang dapat mengurangi toksisitas, meningkatkan kepatuhan pasien, dan mengurangi biaya pengobatan. Keuntungan yang lain adalah mencegah terjadinya *first-pass metabolism* pada hati (Peppas *et al*, 2000).

2.2.1 Lapisan Mukus

Mukus merupakan hasil sekresi yang jernih dan kental, serta dapat melekat, membentuk lapisan tipis. Ketebalan rata-rata pada manusia bervariasi antara 50-450 μm (Ahuja, 1997).

Komposisi mukus sangat bervariasi tergantung pada spesies, lokasi anatomi, dan keadaan normal atau patologi organisme. Mukus dihasilkan oleh sel goblet sepanjang epitel. Komposisi mukus secara garis besar adalah air 95%, glikoprotein dan lemak 0,5-5%, garam mineral 1%, dan protein bebas 0,5-1% (Ahuja, 1997).

Glikoprotein mukus adalah protein dengan bobot molekul tinggi dan memiliki unit oligosakarida yang melekat padanya. Unit oligosakarida ini rata-rata mengandung 8-10 residu monosakarida dari 5 jenis berbeda. Kelima jenis monosakarida tersebut adalah L-fukosa, D-galaktosa, N-asetil-D-glukosamin,

N-asetil-D-galaktosamin, dan asam sialat. Pada manusia, asam sialat yang penting adalah N-asetilneuramat, sedangkan pada hewan terdapat asam sialat lain, seperti asam N-glikoneuramat dan berbagai turunan substitusi-O. Asam amino utama adalah serin, treonin, dan prolin (Ahuja, 1997).

2.2.2 Mukoadesi

Untuk terjadi proses bioadesi, harus terjadi hal sebagai berikut : Tahap pertama terjadinya kontak yang baik antara suatu bioadesif dengan suatu membran disebabkan oleh pembasahan permukaan bioadesif yang baik atau karena pengembangan bioadesif. Pada tahap kedua, setelah terjadinya kontak, terjadi penetrasi bioadesif ke dalam celah permukaan jaringan atau interpenetrasi rantai bioadesif dengan mukus. Selanjutnya akan terbentuk ikatan kimia lemah. Jadi, salah satu faktor penting pada bioadesi adalah kekasaran permukaan jaringan (Ahuja, 1997).

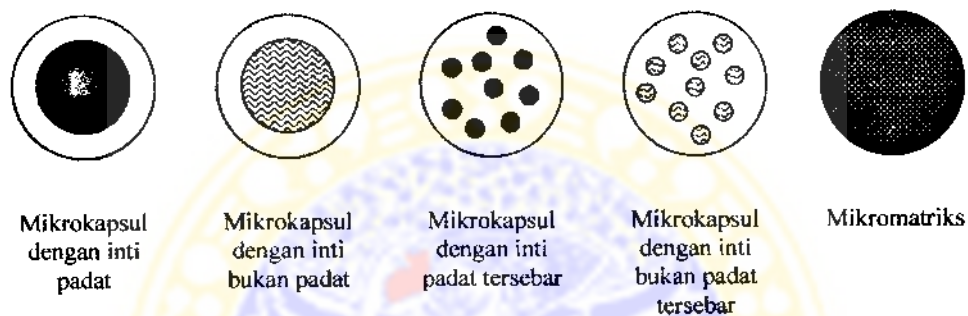
2.2.3 Polimer Mukoadesif

Polimer yang dapat terikat pada permukaan epitel mucin dapat dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu : (1) polimer yang menjadi lengket bila diletakkan dalam air dan menunjukkan mukoadesi karena lengket, (2) polimer yang terikat dengan cara yang tidak spesifik, interaksi nonkovalen yang terutama bersifat elektrostatis, dan (3) polimer yang terikat pada lokasi reseptor spesifik pada permukaan sel (Ahuja, 1997).

Karakteristik polimer yang ideal untuk sistem penghantaran obat mukoadesif, sebagai berikut : (1) polimer dan hasil uraiannya harus tidak bersifat toksik dan tidak diabsorpsi dari saluran gastrointestinal, (2) tidak boleh merangsang membran mukosa, (3) lebih dipilih bentuk ikatan nonkovalen kuat dengan permukaan sel epitel mucin, (4) seharusnya terikat dengan cepat pada jaringan yang basah dan menunjukkan spesifisitas terhadap lokasi tertentu, (5) mudah dicampur dengan obat dan tidak menghalangi pelepasan obat, (6) polimer tidak boleh terurai selama penyimpanan atau selama usia guna sediaan, dan (7) harga polimer tidak terlalu mahal, sehingga sediaan juga tidak terlalu mahal dan harga terjangkau oleh pemakai (Ahuja, 1997).

2.3 Tinjauan Tentang Mikropartikel

Mikropartikel didefinisikan sebagai partikel yang berukuran 1-1000 μm , terlepas dari struktur bagian dalam maupun luar partikel. Ada dua macam mikropartikel, yaitu mikrokapsul dan mikromatriks. Mikrokapsul merupakan mikropartikel dengan bahan obat dikelilingi oleh bahan yang membentuk dinding. Bahan dari mikrokapsul dapat berbentuk padat, cair, atau gas. Mikromatriks merupakan mikropartikel dengan bahan obat didispersikan bersama dengan matriks mikropartikel sehingga tidak ada batas yang jelas antara bahan obat dengan matriks (Birnbbaum, 2003).



Gambar 2.2 Macam-macam Bentuk Mikropartikel (Birnbbaum, 2003)

Keuntungan bentuk sediaan mikropartikel, antara lain : menutupi bau dan rasa yang tidak enak; melindungi bahan obat dari lingkungan yang tidak mendukung (kelembapan, cahaya, dan/atau oksidasi); menunda terjadinya penguapan untuk bahan yang mudah menguap; memperbaiki aliran pada serbuk; melindungi proses pembuatan dari bahan toksik; membantu bahan yang tidak larut air untuk dapat terdispersi dalam media air; menghasilkan sediaan lepas lambat dan lepas terkendali; serta mencegah efek samping pada gastrointestinal (Swarbrick, 1988). Keuntungan mikropartikel yang lain adalah kecilnya partikel yang terbentuk maka bagian-bagian obat dapat dibagikan secara luas melalui saluran cerna sehingga meningkatkan potensi penyerapan obat (Bakan, 1989).

Metode pembuatan mikropartikel yang telah atau sedang diterapkan di bidang farmasi meliputi suspensi udara, pemisahan fase/koaservasi, pengeringan semprot dan pembekuan, penyalutan di dalam panci, serta teknik penguapan

pelarut. Metode yang tidak dapat diterapkan sekarang untuk sediaan farmasi adalah deposisi hampa udara dan teknik polimerisasi (Bakan, 1989).

Pembuatan mikropartikel dengan teknik suspensi udara terdiri dari pendispersian bahan padat, bahan inti dalam bentuk partikel dalam suatu aliran udara yang menyangga, dan penyemprotan penyalut dari partikel yang tersuspensi oleh udara. Dalam ruang penyalutan, partikel ditahan oleh gerakan ke atas dari udara. Rancangan ruangan dan tolok ukur operasinya memberi pengaruh aliran putaran dari partikel-partikel melalui daerah bagian penyalut dari ruang, di mana bahan penyalut, biasanya berupa larutan polimer, disemprotkan pada partikel yang bergerak. Selama masing-masing melewati daerah penyalutan, bahan inti menerima suatu penambahan dari bahan penyalut. Siklus proses diulangi, mungkin selama beberapa ratus kali selama proses berlangsung, tergantung dari tujuan mikropartikel, ketebalan penyalut yang dikehendaki atau apakah bahan inti seluruhnya sudah tersalut. Aliran udara penahan juga mengeringkan produk selama dimikropartikel. Laju pengeringan berbanding lurus pada campuran volume temperatur dari aliran udara penyangga (Bakan, 1989).

Metode pengeringan semprot dan pemadatan semprot sama-sama meliputi pendispersian bahan inti dalam bahan penyalut yang dicairkan, dan menyemprotkan campuran inti penyalut ke dalam kondisi lingkungan di mana pemadatan yang relatif cepat (dan pembentukan) dari penyalutan diganggu. Perbedaan utama antara kedua metode adalah cara dilaksanakannya pemadatan penyalut. Pemadatan penyalut dalam hal pengeringan semprot dipengaruhi oleh penguapan cepat dari pelarut di mana bahan penyalut dilarutkan. Pemadatan penyalut pada metode pemadatan semprot dilaksanakan dengan memadatkan secara termal suatu bahan penyalut yang melebur, atau dengan memadatkan suatu penyalut yang dilarutkan dengan memasukkan campuran bahan inti-penyalt ke dalam suatu bahan bukan pelarut. Penghilangan bahan bukan pelarut atau pelarut dari produk tersalut kemudian dilaksanakan dengan teknik peresapan, ekstraksi, atau penguapan (Bakan, 1989).

Mikropartikel dengan pengeringan semprot dilakukan dengan mendispersikan bahan inti dalam larutan penyalut, di mana substansi penyalut dilarutkan dan di mana bahan inti tidak melarut, dan kemudian dengan

mengatomisasi campuran ke dalam aliran udara. Udara, biasanya dipanaskan, menyediakan panas laten penguapan yang diperlukan untuk menghilangkan pelarut dari bahan penyalut, sehingga membentuk produk mikropartikel. Komponen peralatan dari suatu pengering semprot standar meliputi pemanas udara, alat atomisasi, ruang semprot utama, kipas, siklon, dan pengumpul produk (Bakan, 1989).

Mikropartikel dengan pemadatan semprot dapat dilakukan dengan peralatan pengeringan semprot bila penyalut pelindung digunakan sebagai suatu leburan. Pemadatan penyalut (dan mikropartikel) dilakukan dengan menyemprotkan campuran panas ke dalam arus udara dingin. Malam, asam lemak dan alkohol, polimer dan gula, yang padat pada temperatur kamar tetapi dapat meleleh pada temperatur tertentu, dapat digunakan pada teknik pemadatan semprot (Bakan, 1989).

Pembuatan mikropartikel dari partikel yang relatif besar dapat dilakukan dengan metode penyalutan di dalam panci. Penyalut digunakan sebagai suatu larutan atau sebagai semprotan halus, ke suatu bahan inti padat yang diharapkan, dalam panci penyalut. Untuk memindahkan larutan penyalut, biasanya air hangat digunakan pada bahan-bahan bersalut saat penyalut ada di dalam panci penyalut. Dalam beberapa hal, penghilangan penyalut terakhir dilakukan dalam oven pengering (Bakan, 1989).

Teknik penguapan pelarut dilakukan pada suatu alat pembuat cairan. Penyalut mikropartikel dilarutkan dalam suatu pelarut yang mudah menguap, yang tidak bercampur dengan fase cairan pembawa. Bahan inti yang akan dimikropartikel dilarutkan atau didispersi dalam larutan penyalut polimer. Dengan pengocokan, campuran bahan penyalut inti terdispersi dalam fase cairan pembawa untuk mendapatkan ukuran mikropartikel yang sesuai. Campuran kemudian dipanaskan (jika perlu) untuk menguapkan pelarut untuk polimer. Bila bahan inti terdispersi dalam larutan polimer, polimer berkumpul di sekeliling inti. Bila bahan inti terlarut dalam larutan polimer penyalut, terbentuk mikropartikel dengan tipe matriks. Setelah semua pelarut untuk polimer telah diuapkan, temperatur cairan pembawa diturunkan ke temperatur sekelilingnya (jika diperlukan) dengan pengocokan terus menerus. Pada tahap ini, mikropartikel tersebut dapat digunakan

dalam bentuk suspensi, tersalut pada substrat atau diisolasi sebagai serbuk (Bakan, 1989).

Suatu metode mikropartikel yang relatif baru menggunakan teknik polimerisasi untuk membentuk penyalut pelindung mikropartikel. Metodenya meliputi reaksi dari unit-unit monomer yang bertempat pada antar muka yang terjadi antara substansi bahan inti dan fase kontinu di mana bahan inti terdispersi. Fase kontinu atau fase penyangga bahan inti biasanya berbentuk cairan atau gas, sehingga reaksi polimerisasi terjadi pada antar muka cairan-cairan, cairan-gas, padat-cairan, atau padat-gas (Bakan, 1989).

Proses pembuatan mikropartikel dengan pemisahan fase/koaservasi terdiri dari tiga tahapan yang dilakukan di bawah pengocokan terus-menerus : (1) pembentukan tiga fase kimia yang tidak tercampurkan; (2) penempatan (desposisi) penyalut; dan (3) pengerasan penyalut (Bakan, 1989).

Tahap I dari proses adalah pembentukan tiga fase kimia yang tidak tercampurkan, yaitu fase cairan pembawa, fase bahan inti, dan fase bahan penyalut. Untuk membentuk ketiga fase, bahan inti didispersi dalam suatu larutan polimer penyalut, pelarut untuk polimer merupakan fase cairan pembawa. Fase bahan penyalut, suatu polimer tidak tercampurkan pada keadaan cair, dibentuk dengan menggunakan salah satu metode pemisahan fase koaservasi, yaitu dengan mengubah temperatur larutan polimer; atau dengan penambahan suatu garam, bukan pelarut, atau polimer tidak tercampurkan ke dalam larutan polimer; atau dengan menimbulkan suatu interaksi polimer-polimer.

Tahap II dari proses terdiri dari penempatan penyalut polimer cair pada bahan inti. Hal ini dikerjakan dengan pencampuran fisik yang terkontrol dari bahan penyalut (selagi cair) dan bahan inti pada cairan pembawa. Penempatan polimer penyalut cair di sekeliling bahan inti terjadi jika polimer teradsorpsi pada antar muka yang terbentuk antara bahan inti dan fase cairan pembawa, dan fenomena adsorpsi ini merupakan prasyarat untuk penyalutan efektif. Penempatan yang terus-menerus dari bahan penyalut didahului oleh pengurangan dalam seluruh energi bebas antar muka dari sistem, terjadi dengan pengurangan luas permukaan bahan penyalut selama bersatu dengan butiran-butiran polimer cair.

Tahap III dari proses meliputi pengerasan penyalut, biasanya dengan teknik panas, ikatan silang, atau teknik desolvasi.

Proses pembuatan mikropartikel menggunakan cairan pembawa untuk mendispersikan bahan inti sehingga memerlukan pengeringan. Metode pengeringan yang khas seperti penyemprotan, pembekuan, *fluid bed*, pelarut, dan teknik pengeringan di atas nampan dapat lebih halus pada produk mikropartikel (Bakan, 1989).

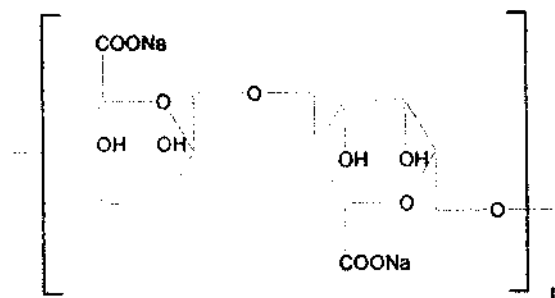
Pemisahan fase/koaservasi dapat dilakukan dengan metode *emulsification-ionic gelation* dan metode *orifice-ionic gelation*. Metode *emulsification-ionic gelation* dilakukan dengan mengemulsikan campuran polimer dan bahan aktif. Emulsi tersebut dimasukkan ke dalam larutan pengeras kemudian diaduk dengan kecepatan tertentu untuk menghasilkan ukuran mikropartikel yang diinginkan. Pembuatan dengan metode ini menghasilkan mikropartikel dengan ukuran yang berbeda (tidak seragam) dan memberikan waktu pelepasan obat yang lebih cepat dibandingkan dengan mikropartikel yang dibuat dengan metode *orifice-ionic gelation* (Chowdary, 2003).

Metode *orifice-ionic gelation* dilakukan dengan meneteskan campuran polimer dengan bahan aktif ke dalam larutan pengeras sehingga terbentuk mikropartikel dengan ukuran tertentu. Teknik pembuatan mikropartikel dengan menggunakan metode *orifice-ionic gelation* menghasilkan mikropartikel dengan ukuran yang seragam. Pelepasan obat lambat sehingga dapat memberikan efek pengobatan yang baik (Chowdary, 2003).

2.4 Tinjauan Tentang Polimer

2.4.1 Sodium Alginat

Sinonim sodium alginat adalah algin; asam alginat, garam sodium; *Kelcosol*; *Keltone*; *Manucol*; *Manugel*; *Pronova*; *Protanal*; *Satialgine-H8*; sodium polimanuronat (Kibbe, 2000), dengan rumus kimia $(C_6H_7O_6Na)_n$ (Ahuja, 1997).



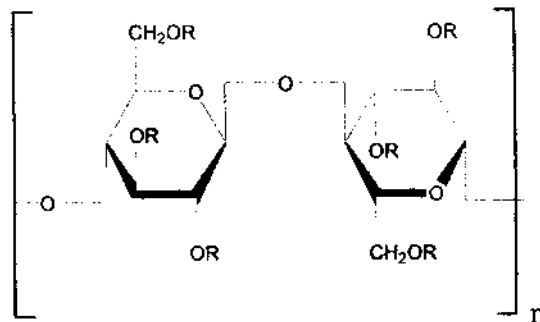
Gambar 2.3 Rumus struktur sodium alginat (Ahuja, 1997).

Sodium alginat berupa serbuk tidak berbau dan tidak berasa, berwarna putih sampai coklat pucat kekuningan. Sodium alginat praktis tidak larut dalam etanol, eter, kloroform, dan campuran etanol dalam air dengan kandungan etanol lebih dari 30%. Sodium alginat juga praktis tidak larut dalam pelarut organik dan larutan asam dengan pH kurang dari 3. Larut perlahan dalam air dan membentuk koloid (Kibbe, 2000).

Sodium alginat merupakan polimer yang dapat digunakan pada pembuatan sediaan lepas lambat. Sodium alginat dapat menunda pelepasan obat dari tablet, kapsul, suspensi, dan mikropartikel (Kibbe, 2000).

2.4.2 Hidroksipropil Metilselulosa

Sinonim dari hidroksipropil metil selulosa adalah selulosa, hidroksipropil metil eter; HPMC; metosel; metilselulosa propilen glikol eter; metil hidroksipropil selulosa; *Metolose*; *Pharmacoat*, dengan nama kimia selulosa, 2-hidroksipropil metil eter. Berat molekul HPMC antara 10 000 – 1 500 000. Pada suhu 190-200°C akan mengering dan pada suhu 225-230°C akan menjadi arang.



Gambar 2.4 Rumus struktur HPMC (Kibbe, 2000)

Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) berupa serbuk granul atau berserat, tidak berbau dan tidak berasa, berwarna putih atau putih kecoklatan. HPMC larut dalam air dingin dan membentuk koloid yang kental; praktis tidak larut dalam kloroform, etanol (95%), dan eter; larut dalam campuran etanol dan diklorometan, campuran metanol dan diklorometan, dan dalam campuran air dan alkohol. HPMC stabil pada pH antara 3-11 (Kibbe, 2000).

Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) digunakan untuk meningkatkan viskositas, sebagai pensuspensi, dan pembentuk film. HPMC juga digunakan sebagai bahan pengikat pada tablet dan bahan pelengket pada salep (Ahuja, 1997).

Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) terdiri dari bermacam-macam tipe berdasarkan pada substitusi gugus metoksi dan gugus hidroksipropoksi. Tipe HPMC yang digunakan dalam sediaan lepas lambat adalah 60SH dan 90SH (Lachman, 1996).

Tabel II. Tipe-tipe Hidroksipropil Metilselulosa

Tipe	Gugus Metoksi (%)	Gugus Hidroksipropoksi (%)	Viskositas (2%, 20°C)	Suhu Termogelasi (2%)
60 SH	28-30	7-12	50, 4000	±60°C
65 SH	27-29	4-7,5	50, 400, 1500, 4000	±65°C
90 SH	19-24	4-12	100, 4000, 15000, 30000	±85°C

Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) tipe 60 SH-50 cps memiliki keuntungan antara lain tidak bereaksi dengan obat baik yang bersifat asam maupun basa dan dalam kontak dengan air secara perlahan-lahan membentuk gel yang stabil (Lachman, 1996).



BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

Atenolol merupakan β_1 -bloker kardioselektif yang memiliki bioavailabilitas rendah karena absorpsi pada saluran cerna hanya 50% dari dosis pemberian. Koefisien partisi kecil dan kelarutan dalam minyak rendah. Atenolol praktis tidak mengalami metabolisme di hati sehingga hampir seluruhnya diekskresi utuh melalui ginjal.

Bioavailabilitas atenolol dapat ditingkatkan dengan memperpanjang waktu tinggal atenolol dalam saluran cerna. Mukoadesif merupakan kemampuan bahan untuk dapat terikat pada mukosa dan mampu mempertahankan ikatan tersebut dalam waktu yang lama. Efektivitas mukoadesif dapat ditingkatkan dengan mikropartikel karena permukaan perlekatan sediaan dengan permukaan mukosa akan menjadi lebih luas.

Mikropartikel merupakan sediaan padat dengan bentuk partikel hampir bulat dan berukuran 1-1000 μm . Mikropartikel digunakan untuk memperlambat pelepasan obat dari sediaan dan memperluas permukaan sediaan.

Mikropartikel dengan polimer mukoadesif dapat memperkuat dan memperpanjang waktu kontak antara polimer yang berisi atenolol dengan permukaan mukosa karena permukaan mikropartikel yang luas sehingga waktu tinggal atenolol di dalam tubuh semakin meningkat.

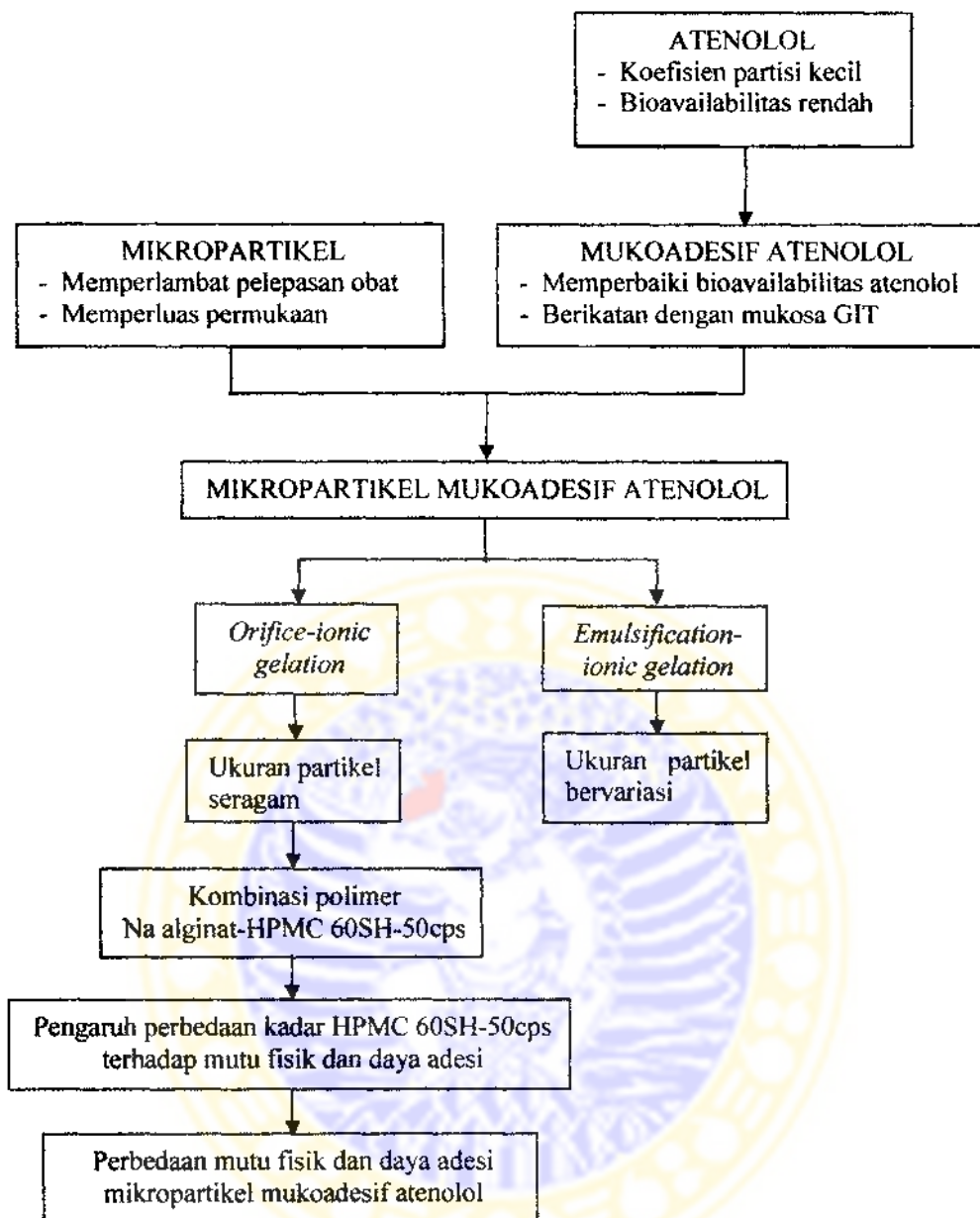
Pelepasan obat dari mikropartikel mukoadesif tergantung pada polimer mukoadesif, perbandingan jumlah bahan obat dan polimer, cara pembuatan mikropartikel, dan ukuran mikropartikel yang dihasilkan. HPMC 60 SH-50 cps merupakan polimer mukoadesif yang memiliki daya lekat yang kuat pada mukosa. Kombinasi polimer sodium alginat dan HPMC 60 SH-50 cps dalam pembuatan mikropartikel mukoadesif menghasilkan mikropartikel yang sferis.

Mikropartikel mukoadesif dengan kombinasi sodium alginat dan HPMC 60 SH-50 cps diharapkan dapat melepaskan atenolol secara lambat dan mencapai target dengan meningkatkan waktu kontak dan memperluas tempat pelepasan atenolol. Mikropartikel dapat dibuat dengan metode *emulcification-ionic gelation* dan *orifice-ionic gelation*. Pembuatan mikropartikel dengan metode

emulsification-ionic gelation menghasilkan mikropartikel dengan berbagai ukuran sedangkan dengan metode *orifice-ionic gelation* dapat menghasilkan mikropartikel dengan ukuran yang seragam.

Oleh karena itu, pada penelitian ini ingin diketahui bagaimana pengaruh perbedaan kadar HPMC 60 SH-50 cps terhadap ukuran dan morfologi mikropartikel, kandungan atenolol dalam mikropartikel, serta daya adesi dari sediaan mikropartikel mukoadesif atenolol yang dibuat dengan menggunakan metode *orifice- ionic gelation*.





Gambar 3.1 Alur kerangka konseptual

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah atenolol *p.g.* dari Ipca Laboratories Limited, India; sodium alginat *p.g.* dan kalsium klorida *p.g.* dari Wako Pure Chemical Industry, Jepang; HPMC 60 SH-50 cps *p.g.* dari Shin-Etsu Chem, Jepang.

4.2 Alat

Alat-alat utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik (Mettler Toledo AG 2004), spektrofotometer UV-Vis (Carry-50), alat uji kandungan lengas (OHAUS MB45 Moisture Analyzer), alat uji waktu hancur tablet (Erweka Friability Tester tipe ZT-501), mikroskop optik, dan spektrofotometer infra merah (Jasco FT/IR-5300).

4.3 Metode Penelitian

4.3.1 Pemeriksaan Bahan Penelitian

1. Atenolol

Atenolol secara organoleptis berupa serbuk putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau. Jarak lebur atenolol $152^{\circ}\text{C} - 155^{\circ}\text{C}$.

Atenolol dapat diidentifikasi dengan spektrum infra merah kemudian dibandingkan dengan absorpsi infra merah pada pustaka (The Stationary Office, 2002).

2. Sodium Alginat

Sodium alginat secara organoleptis berupa serbuk tidak berbau dan tidak berasa, berwarna putih sampai coklat pucat kekuningan (Kibbe, 2000).

Identifikasi sodium alginat dilakukan dengan melarutkan 0,2 g sodium alginat ke dalam 20 ml air dengan pengocokan kemudian ke dalam 5 ml larutan tersebut ditambahkan 1 ml kalsium klorida, akan terbentuk massa gelatin voluminous (The Stationary Office, 2002).

3. Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) 60 SH-50 cps

Hidroksipropil metilselulosa secara organoleptis berupa serbuk granul atau berserat, tidak berbau dan tidak berasa, berwarna putih atau putih kecoklatan (Kibbe, 2000).

Identifikasi HPMC dilakukan dengan menambahkan 1 g HPMC dalam 100 ml air panas, dan campuran diaduk : terbentuk *slurry*, tetapi serbuk tidak larut. *Slurry* didinginkan sampai 20°C, dan diaduk : menghasilkan cairan jernih atau campuran koloid mucilago (The United States Pharmacopoeia, 2002).

4.3.2 Rancangan Formula

Sediaan mikropartikel mukoadesif atenolol dibuat dalam 4 formula dengan kadar HPMC 60 SH-50 cps yang berbeda.

Tabel IV.1 Rancangan Formula Mikropartikel Mukoadesif Atenolol

Bahan	F1	F2	F3	F4
Atenolol	1	1	1	1
Sodium alginat	1	1	1	1
HPMC 60 SH-50 cps	-	0,5	0,75	1
Kalsium klorida 10% b/v	40 ml	40 ml	40 ml	40 ml

4.3.3 Pembuatan Mikropartikel Mukoadesif

Pembuatan mikropartikel mukoadesif dilakukan dengan metode *orifice-ionic gelation*. Tahap-tahap pembuatan mikropartikel dilakukan dengan tahapan sebagai berikut (Chowdary, 2003) :

1. Ditimbang atenolol, sodium alginate, dan HPMC 60SH-50 cps sesuai dengan formula.
2. Sodium alginat dilarutkan dalam air kemudian HPMC 60 SH-50 cps dikembangkan di atas larutan sodium alginat.
3. Atenolol digerus halus dalam mortir dan dicampur dengan larutan polimer sedikit demi sedikit sampai terbentuk dispersi halus yang kental kemudian diultrasonik selama 20 menit.

4. Dispersi yang terbentuk ditetaskan ke dalam kalsium klorida 10% (b/v) sebanyak 40 ml melalui jarum 27G.
5. Tetesan yang sudah masuk ke dalam kalsium klorida dibiarkan selama 15 menit untuk menyempurnakan reaksi dan menghasilkan mikropartikel yang bulat dan keras.
6. Mikropartikel yang terbentuk dikumpulkan dan dipisahkan dengan dicuci dengan air, kemudian dikeringkan dengan oven pada suhu 40 °C selama 16 jam.

4.3.4 Pemeriksaan Mutu Fisik Mikropartikel

Setelah mikropartikel kering, dilakukan pemeriksaan mutu fisik mikropartikel yaitu kandungan lengas, distribusi ukuran partikel dan morfologi mikropartikel.

1 Pemeriksaan kandungan lengas

Pemeriksaan kandungan lengas dilakukan dengan menggunakan Moisture Analyzer. Mikropartikel dengan berat antara 0,5 – 1,0 gram diratakan pada bagian tengah pan. Setelah penutup alat ditutup, catat berat yang tertera pada layar. Kemudian alat dinyalakan untuk memulai proses pengeringan dan pengukuran pada suhu 100°C selama 10 menit. Persentase kandungan lengas yang tertera pada layar dicatat.

2 Pemeriksaan distribusi ukuran partikel

Pemeriksaan distribusi ukuran mikropartikel menggunakan metode mikroskopi dengan alat mikroskop yang dilengkapi dengan mikrometer okuler dan obyektif, dengan urutan kerja sebagai berikut :

a. Kalibrasi skala okuler, dengan cara :

- Pasang mikrometer okuler dan objektif pada tempatnya
- Amati sampai kedua skala terlihat jelas di bawah mikroskop
- Himpitkan garis awal skala okuler dan skala objektif, kemudian tentukan garis yang tepat berhimpit pada kedua skala
- Tentukan harga skala okuler.

b. Letakkan mikropartikel yang akan diamati di atas *objek glass*.

- c. Letakkan *objek glass* pada tempatnya kemudian mulai pengukuran diameter partikel (sebanyak > 300 partikel).
- d. Lakukan pengelompokan : tentukan ukuran partikel terkecil dan terbesar dari seluruh sampel bagilah ke dalam beberapa interval dan kelas.
- e. Buatlah kurva distribusi ukuran partikel.

3 Pemeriksaan morfologi mikropartikel

Pemeriksaan morfologi mikropartikel dilakukan dengan menggunakan mikroskop optik. Sampel diletakkan pada *objek glass*. Foto diambil dengan lensa pembesar 40 kali.

4.3.5 Pemeriksaan Kandungan Atenolol dalam Mikropartikel

Pemeriksaan keseragaman kadar atenolol dalam mikropartikel dilakukan dengan cara sebagai berikut :

1. Pembuatan larutan baku induk atenolol
Ditimbang seksama 100,0 mg atenolol, dilarutkan dengan air hingga 100,0 ml secara kuantitatif. Kemudian dipipet 5,0 ml dan ditambah air hingga 50,0 ml. Pada larutan ini diperoleh kadar 100 mg/L.
2. Pembuatan larutan baku kerja atenolol
Larutan baku induk atenolol diencerkan dengan air hingga diperoleh kadar 5,0; 8,0; 10,0; 20,0; 30,0; dan 40,0 mg/L.
3. Penentuan panjang gelombang maksimum
Diamati serapan dari larutan baku kerja dengan kadar 5,0; 8,0; dan 20,0 mg/L pada panjang gelombang 200 - 400 nm dengan spektrofotometer UV. Dibuat kurva serapan versus panjang gelombang untuk mengetahui panjang gelombang maksimum.
4. Pembuatan kurva baku
Diamati serapan dari larutan baku kerja dengan kadar 5,0; 10,0; 20,0; 30,0; dan 40,0 mg/L. pada panjang gelombang maksimum terhadap blanko air. Data yang diperoleh dibuat dalam bentuk kurva serapan versus kadar dengan persamaan garis $y = bx + a$ (kadar sebagai absis dan serapan sebagai ordinat).



5. Pemeriksaan pengaruh bahan tambahan mikropartikel
 - a. Pemeriksaan serapan larutan sodium alginat pada panjang gelombang 200 nm – 400 nm
Ditimbang 100,0 mg sodium alginat, dilarutkan dalam 100,0 ml air secara kuantitatif. Kemudian larutan tersebut diencerkan hingga diperoleh kadar 20 mg/L dan diamati serapannya pada panjang gelombang 200 – 400 nm
 - b. Pemeriksaan serapan HPMC 60SH-50 cps pada panjang gelombang 200 - 400 nm
Ditimbang 100,0 mg HPMC 60 SH-50 cps, dilarutkan dalam 100,0 ml air secara kuantitatif. Kemudian larutan tersebut diencerkan hingga diperoleh kadar 20,0 mg/L dan diamati serapannya pada panjang gelombang 200 – 400 nm.
 - c. Pemeriksaan pengaruh sodium alginat dan HPMC 60 SH-50 cps terhadap serapan atenolol
Dipipet 1,0 ml larutan atenolol 100,0 mg/L dan dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml. Kemudian ke dalam larutan tersebut ditambah 1,0 ml larutan sodium alginat 100 mg/L, 1,0 ml larutan HPMC 60 SH-50 cps 100 mg/L, dan ditambah air hingga 10,0 ml. Diamati serapan larutan tersebut pada panjang gelombang 200 – 400 nm.
6. Pemeriksaan kandungan atenolol dalam mikropartikel
Timbang dan serbukkan mikropartikel setara dengan 50,0 mg atenolol, masukkan serbuk ke dalam labu ukur 50,0 ml, tambahkan 20 ml air, diamkan selama 24 jam. Kemudian diultrasonik selama 10 menit. Encerkan dengan air sampai tanda. Selanjutnya larutan tersebut dikocok sampai homogen dan akan diperoleh larutan dengan kadar 1000 mg/L, kemudian larutan tersebut disaring dengan kertas saring. Di pipet 0,5 ml filtrat, dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml lalu ditambah air sampai tanda dan kocok sampai homogen. Ukur serapan larutan dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum dan kadar dihitung dengan persamaan kurva baku atenolol dalam air.

4.3.6 Uji Daya Adesi Mikropartikel Mukoadesif Atenolol

Sifat mukoadesif dari mikropartikel diuji menggunakan metode tes daya adesi in vitro yang dikenal dengan metode *wash-off* (Chowdary & Rao, 2003). Daya adesi mikropartikel mukoadesif atenolol diuji pada lambung dan usus kelinci karena atenolol mengalami absorpsi di saluran gastrointestinal. Uji daya adesi dilakukan dengan cara sebagai berikut :

1. Pembuatan cairan lambung buatan tanpa pepsin pH $1,2 \pm 0,05$

Dilartukan 2,0 gram NaCl dalam 7,0 ml HCl pekat, kemudian ditambah air suling hingga 1000,0 ml. Terbentuk pH larutan $1,2 \pm 0,05$. Jika pH larutan yang diinginkan belum tercapai, dilakukan penyesuaian dengan menambahkan salah satu komponen tersebut (The United States Pharmacopeial Convention, 2000).

2. Pembuatan cairan usus buatan tanpa pankreatin pH $6,8 \pm 0,1$

Dilartukan 6,8 gram KH_2PO_4 dalam 250 ml air suling, campur sampai homogen, kemudian ditambahkan 77,0 ml NaOH 0,2 N dan 500,0 ml air suling. Larutan yang terbentuk, ditambah dengan NaOH 0,2 N atau HCl 0,2 N sampai pH larutan $6,8 \pm 0,1$. Encerkan dengan air suling sampai 1000,0 ml.

3. Uji daya adesi mikropartikel mukoadesif (Chowdary, 2003)

Bagian mukosa usus dan lambung kelinci, sebagai jaringan uji, ditempelkan pada *objek glass* 2 x 8 cm menggunakan lem akrilat. Sejumlah 50 mikropartikel ditempelkan di atas jaringan uji dan segera digantung pada alat uji waktu hancur tablet. Dengan mengoperasikan alat uji waktu hancur tablet, jaringan uji akan bergerak naik turun secara perlahan dalam larutan uji pada suhu $37\text{ }^\circ\text{C}$. Alat dihentikan dan dihitung jumlah mikropartikel yang masih menempel pada jaringan uji setiap 15 menit selama 2 jam. Uji daya adesi mikropartikel mukodesif dilakukan pada cairan lambung buatan tanpa pepsin dan pada cairan usus buatan tanpa pankreatin.

4.4 Penyajian Data

Data hasil penelitian yang diperoleh adalah distribusi ukuran partikel, morfologi mikropartikel, kandungan atenolol dalam mikropartikel, serta daya adesi dari sediaan mikropartikel mukoadesif atenolol. Distribusi ukuran partikel, kandungan atenolol dalam mikropartikel, serta daya adesi dari sediaan mikropartikel mukoadesif atenolol disajikan dalam bentuk diagram. Sedangkan untuk morfologi mikropartikel disajikan dalam bentuk foto. Dengan penyajian data tersebut, maka dapat dilihat perbedaan karakteristik mikropartikel mukoadesif atenolol pada 4 formula yang dibuat.



BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Bahan

5.1.1 Atenolol

Hasil pemeriksaan kualitatif atenolol dapat dilihat pada tabel di bawah ini :

Tabel V.1 Pemeriksaan kualitatif atenolol

Pemeriksaan	Pustaka	Pengamatan
1. Organoleptis	Serbuk putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau (DepKes RI, 1995).	Serbuk putih dan tidak berbau
2. Spektrum infra merah	Bilangan gelombang (cm^{-1})*	Bilangan gelombang (cm^{-1})
- Gugus -CO-NH	3179,20	3169,33 (4)
- Gugus =CH	2966,28	2969,86 (5)
- Gugus -C=O	1638,04	1637,71 (8)
- Gugus -N-C=O	1518,09	1516,19 (10)
- Gugus $\text{H}_2\text{N-CO-}$	1417,29	1415,88 (11)

*) Hasil pengamatan sesuai dengan pustaka dari http://www.aist.go.jp/RIOD3/SDBS/cgi-bin/direct_frame_top.cgi?lang=eng (online 9 Agustus 2006). Spektrum infra merah atenolol dapat dilihat pada lampiran 3.

5.1.2 Sodium Alginat

Hasil pemeriksaan kualitatif sodium alginat dapat dilihat pada tabel berikut ini :

Tabel V.2 Pemeriksaan kualitatif sodium alginat

Pemeriksaan	Pustaka	Pengamatan
1. Organoleptis	Serbuk tidak berbau dan tidak berasa, berwarna putih sampai coklat pucat kekuningan (Kibbe, 2000).	Serbuk tidak berbau dan tidak berasa, berwarna coklat.
2. 5 ml larutan (0,2 g zat dalam 20 ml air) + 1 ml CaCl_2	Terbentuk massa gelatin voluminous (The Stationary Office, 2002)	Terbentuk massa gelatin yang voluminous
3. Spektrofotometer IR	Bilangan gelombang (cm^{-1} *)	Bilangan gelombang (cm^{-1})
- Gugus O-H	3400,00	3460,61 (4)
- Gugus C-O-C	1032,07	1035,87 (8)
- Gugus C-C (aril)	1615,04	1604,92 (6)
- Gugus C-OH	949,53	949,06 (9)

*) Hasil pengamatan sesuai dengan pustaka dari http://www.aist.go.jp/RIOD3/SDBS/cgi-bin/direct_frame_top.cgi?lang=eng (online 9 Agustus 2006). Spektrum infra merah sodium alginat dapat dilihat pada lampiran 4.

5.1.3 Hidroksipropil Metilselulosa 60 SH-50 cps

Hasil pemeriksaan kualitatif hidroksipropil metilselulosa 60 SH-50 cps dapat dilihat pada tabel di bawah ini :

Tabel V.3 Pemeriksaan kualitatif HPMC 60 SH-50 cps

Pemeriksaan	Pustaka	Pengamatan
1. Organoleptis	serbuk granul atau berserat, tidak berbau dan tidak berasa, berwarna putih atau putih kecoklatan (Kibbe, 2000).	Serbuk berserat, tidak berbau dan tidak berasa, berwarna putih.
2. Dilarutkan 1 g zat dalam 100 ml air panas, kemudian <ul style="list-style-type: none"> • campuran diaduk • larutan berkabut didinginkan sampai 20°C, dan diaduk 	<ul style="list-style-type: none"> • terbentuk larutan berkabut, tetapi serbuk tidak larut. • menghasilkan cairan jernih atau campuran koloid mucilago (The United States Pharmacopoeia, 2002). 	<ul style="list-style-type: none"> • terbentuk larutan berkabut, terdapat serbuk yang tidak larut • cairan jernih

5.2 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Mikropartikel Mukoadesif Atenolol

5.2.1 Hasil Pemeriksaan Kandungan Lengas

Hasil pemeriksaan kandungan lengas terlihat pada tabel di bawah ini :

Tabel V.4 Kandungan lengas mikropartikel

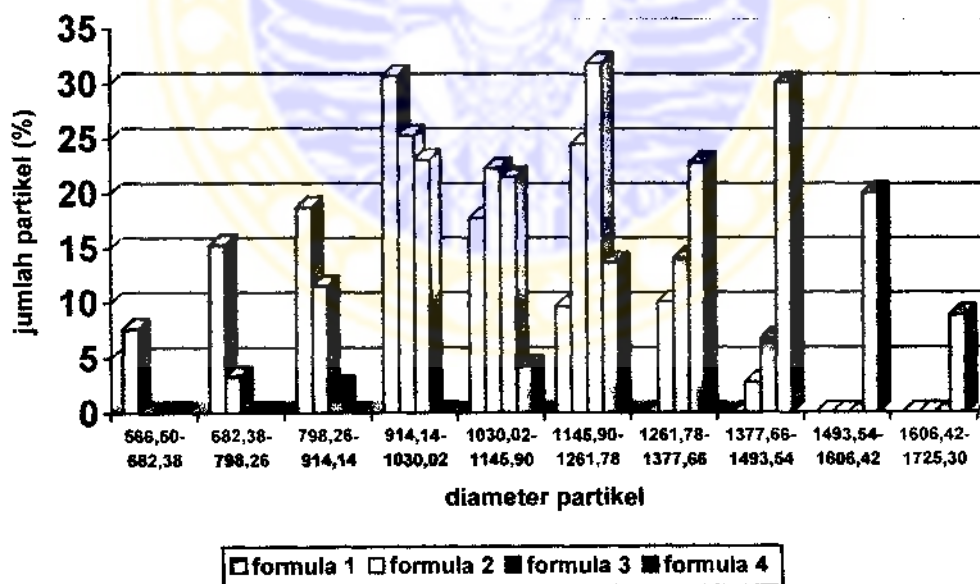
Formula	Kandungan lengas (%)
1	1,20
2	2,17
3	3,10
4	3,54

5.2.2 Hasil Pemeriksaan Distribusi Ukuran Partikel

Hasil pemeriksaan distribusi ukuran partikel terlihat pada tabel di bawah ini :

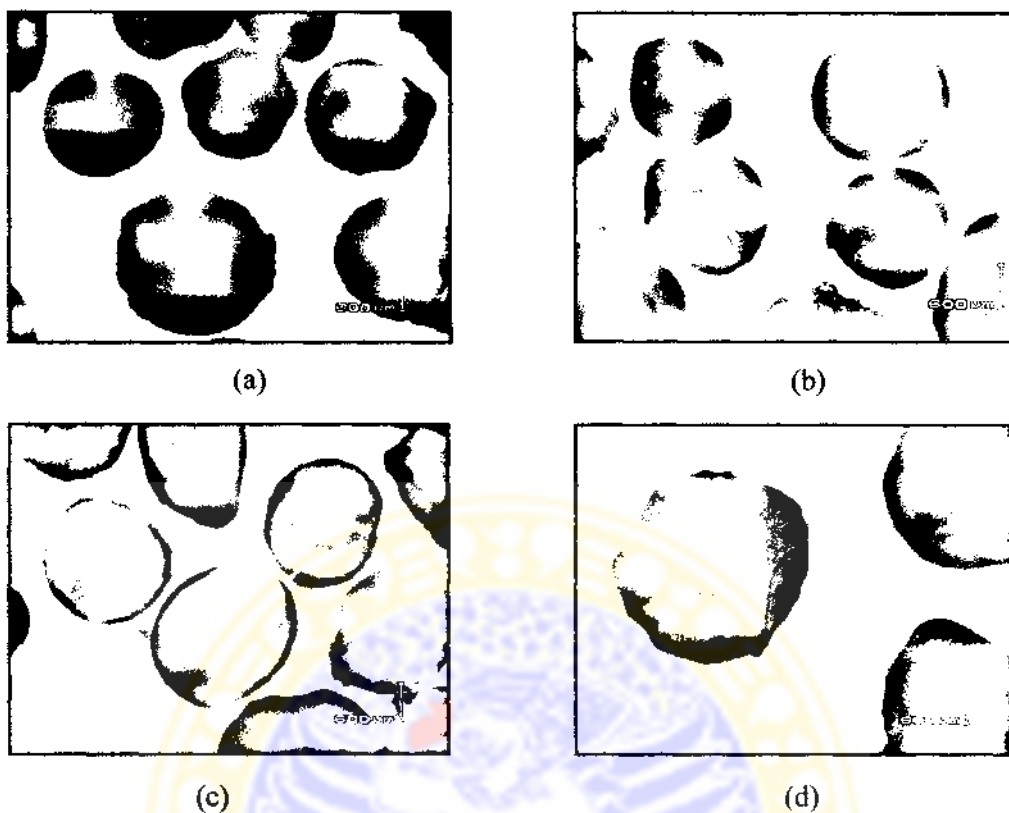
Tabel V.5 Distribusi ukuran partikel mikropartikel

Ukuran Partikel (μm)	% jumlah partikel			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
566,50 – 682,38	7,66	-	-	-
682,38 – 798,26	15,33	3,33	-	-
798,26 – 914,14	18,78	11,56	2,45	-
914,14 – 1030,02	30,78	25,33	23,11	-
1030,02 – 1145,90	17,78	22,33	21,56	4,22
1145,90 – 1261,78	9,67	24,55	32,00	13,66
1261,78 – 1377,66	-	10,11	14,11	22,89
1377,66 – 1493,54	-	2,78	6,78	30,22
1493,54 – 1606,42	-	-	-	20,11
1606,42 – 1725,30	-	-	-	8,89



Gambar 5.1 Diagram distribusi ukuran partikel

5.2.3 Hasil Pemeriksaan Morfologi Mikropartikel



Gambar 5.2 Foto mikropartikel mucoadesif atenolol (a) formula 1; (b) formula 2; (c) formula 3; (d) formula 4; menggunakan mikroskop optik, perbesaran 40 x.

Keterangan :

- Formula 1 : perbandingan polimer Na Alginat dan HPMC 60 SH-50 cps 1 : 0
- Formula 2 : perbandingan polimer Na Alginat dan HPMC 60 SH-50 cps 1 : 0,5
- Formula 3 : perbandingan polimer Na Alginat dan HPMC 60 SH-50 cps 1 : 0,75
- Formula 4 : perbandingan polimer Na Alginat dan HPMC 60 SH-50 cps 1 : 1

5.3 Hasil Pemeriksaan Kandungan Atenolol dalam Mikropartikel

5.3.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Atenolol dalam Air

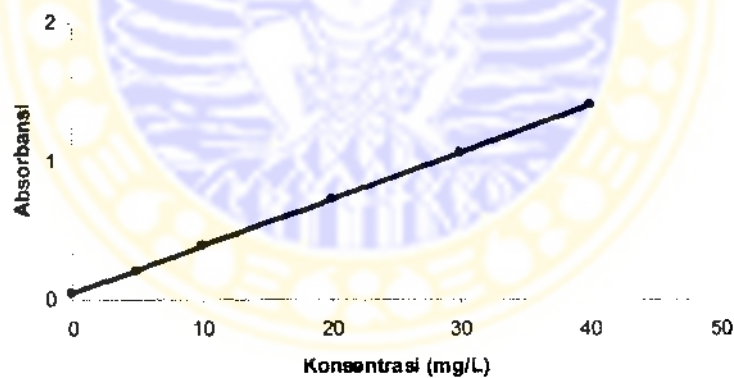
Hasil pengamatan absorbansi atenolol dalam air dapat dilihat pada lampiran 6. Panjang gelombang maksimum (λ max) adalah 224 nm.

5.3.2 Kurva Baku Atenolol dalam Air

Tabel V.6 Hubungan konsentrasi atenolol dengan absorbansi pada λ max 224 nm

Konsentrasi (mg/L)	Absorbansi
5,0	0,2047
10,0	0,3930
20,0	0,7248
30,0	1,0598
40,0	1,4108

Dari pengukuran diperoleh harga slope (b) = 0,03417 dan intersep (a) = 0,04101 sehingga persamaan regresi adalah $y = 0,03417x + 0,04101$ dengan harga koefisien korelasi (r) = 0,99979.



Gambar 5.3 Kurva baku atenolol dalam air

5.3.3 Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan terhadap Serapan Atenolol

Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa sodium alginat dan HPMC tipe 60 SH-50 cps tidak berpengaruh terhadap nilai serapan dan panjang gelombang maksimum larutan atenolol dalam air. Hasil pemeriksaan dapat dilihat pada lampiran 8.

5.3.4 Pemeriksaan Kandungan Atenolol dalam Mikropartikel

Hasil pemeriksaan kandungan atenolol dalam mikropartikel dapat dilihat pada tabel berikut ini :

Tabel V.7 Hasil pemeriksaan kandungan atenolol dalam mikropartikel

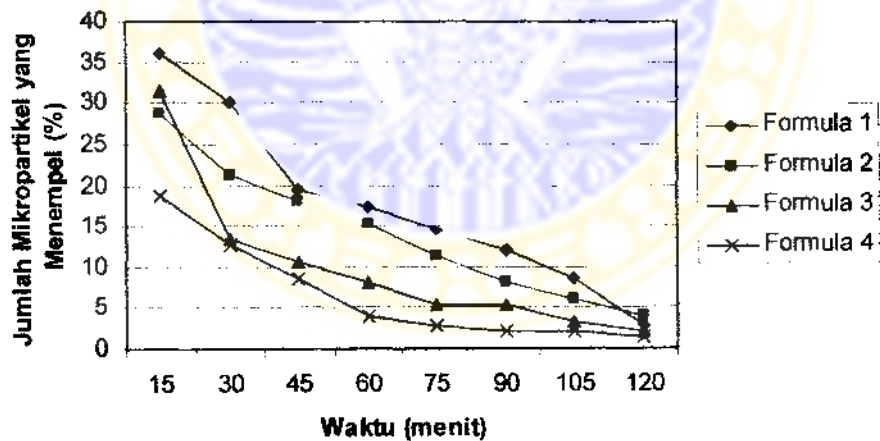
Replikasi	Efisiensi Mikroenkapsulasi (%)			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	11,16	31,50	19,56	17,19
2	11,45	29,24	19,16	17,69
3	11,40	29,18	17,97	17,40
Rata-rata	11,33	29,97	18,90	17,42
SD	0,13	1,08	0,68	0,20
KV	1,11	3,60	3,57	1,18

5.4 Pemeriksaan Daya Adesi Mikropartikel Mukoadesif Atenolol

Hasil pemeriksaan daya adesi mikropartikel mukoadesif atenolol pada lambung dan usus kelinci dapat dilihat pada tabel dan gambar berikut ini :

Tabel V.8 Hasil pemeriksaan daya adesi mikropartikel mukoadesif atenolol pada lambung kelinci (n = 3)

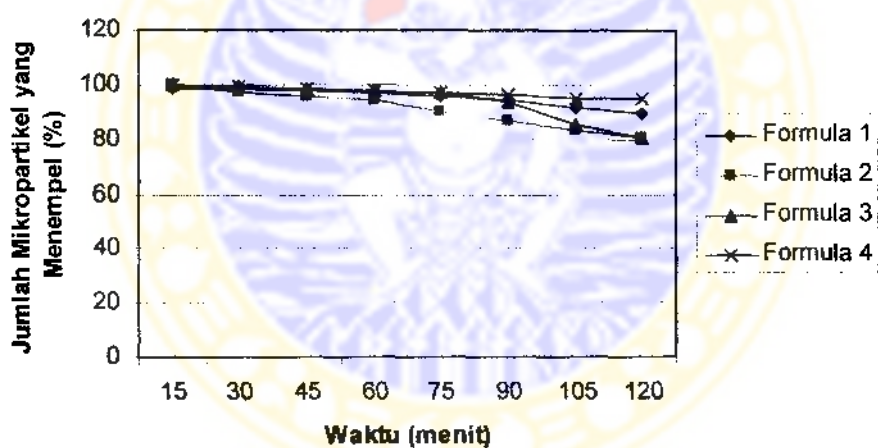
Waktu (menit)	Jumlah mikropartikel yang menempel (%) \pm SD			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
15	36,00 \pm 1,63	28,67 \pm 3,40	31,33 \pm 0,94	18,67 \pm 0,94
30	30,00 \pm 1,63	21,33 \pm 3,40	13,33 \pm 2,49	12,67 \pm 0,94
45	19,33 \pm 3,40	18,00 \pm 1,63	10,67 \pm 0,94	8,67 \pm 0,94
60	17,33 \pm 2,49	15,33 \pm 0,94	8,00 \pm 1,63	4,00 \pm 0,00
75	14,67 \pm 0,94	11,33 \pm 2,49	5,33 \pm 1,89	2,67 \pm 0,94
90	12,00 \pm 1,63	8,00 \pm 1,63	5,33 \pm 1,89	2,00 \pm 0,00
105	8,67 \pm 1,89	6,00 \pm 1,63	3,33 \pm 1,89	2,00 \pm 0,00
120	2,67 \pm 0,94	4,00 \pm 0,00	2,00 \pm 2,83	1,33 \pm 0,94



Gambar 5.4 Diagram pemeriksaan daya adesi pada lambung kelinci

Tabel V.9 Hasil pemeriksaan daya adesi mikropartikel mukoadesif atenolol pada usus kelinci (n = 3)

Waktu (menit)	Jumlah mikropartikel yang menempel (%) \pm SD			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
15	98,67 \pm 0,94	100,00 \pm 0,00	100,00 \pm 0,00	100,00 \pm 0,00
30	98,67 \pm 0,94	97,33 \pm 0,94	99,33 \pm 0,94	99,33 \pm 0,94
45	98,00 \pm 1,63	96,00 \pm 0,00	98,67 \pm 0,94	98,67 \pm 0,94
60	97,33 \pm 0,94	94,00 \pm 1,63	98,00 \pm 1,63	98,00 \pm 0,00
75	96,00 \pm 0,00	90,00 \pm 0,00	97,33 \pm 0,94	97,33 \pm 0,94
90	94,00 \pm 1,63	86,67 \pm 0,94	93,33 \pm 0,94	96,67 \pm 0,94
105	91,33 \pm 0,94	83,33 \pm 2,49	85,33 \pm 0,94	95,33 \pm 0,94
120	89,33 \pm 0,94	80,67 \pm 4,11	80,67 \pm 0,94	95,33 \pm 0,94



Gambar 5.5 Diagram pemeriksaan daya adesi pada usus kelinci

BAB VI

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian mengenai pengaruh kadar hidroksipropil metilselulosa (HPMC) 60 SH-50 cps terhadap mutu fisik dan daya adesi mikropartikel mukoadesif atenolol. Penelitian diawali dengan pemeriksaan bahan baku yang digunakan, yaitu atenolol, sodium alginat, dan HPMC 60 SH-50 cps. Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa bahan baku tersebut memenuhi persyaratan yang sesuai dengan pustaka (tabel V.1, V.2, dan V.3).

Pembuatan mikropartikel mukoadesif atenolol menggunakan kombinasi polimer sodium alginat dan HPMC 60 SH-50 cps dengan perbandingan kadar 1 : 0; 1 : 0,5; 1 : 0,75; dan 1 : 1 dilakukan dengan metode *orifice-ionic gelation*.

Mikropartikel yang dihasilkan diperiksa mutu fisik dan daya adesinya. Pemeriksaan mutu fisik meliputi kandungan lengas, distribusi ukuran partikel, morfologi mikropartikel, dan kandungan atenolol dalam mikropartikel.

Hasil pemeriksaan kandungan lengas (tabel V.4) menunjukkan bahwa peningkatan jumlah HPMC akan meningkatkan kandungan lengas mikropartikel. Hal ini disebabkan oleh HPMC yang mudah menyerap air dari udara. Pada formula 1 yaitu mikropartikel dengan perbandingan sodium alginat dan HPMC 60 SH-50 cps 1 : 0, kandungan lengas mikropartikel 1,20 % karena sodium alginat sendiri memiliki sifat higroskopis, meskipun stabil jika disimpan pada kelembapan rendah dan temperatur yang dingin (Kibbe, 2000).

Pemeriksaan distribusi ukuran partikel (tabel V.5, gambar 5.1) menunjukkan bahwa mikropartikel yang dihasilkan memiliki rentang ukuran antara 566,50-1725,30 μm , dengan rentang masing-masing formula sebagai berikut, F1 = 566,50-1261,78 μm , F2 = 682,38-1493,54 μm , F3 = 798,26-1493,54 μm , dan F4 = 1030,02-1725,30 μm . Dari diagram dapat dilihat bahwa ukuran mikropartikel pada masing-masing formula yang paling banyak adalah berkisar antara 914,14-1030,02 μm untuk F1; 914,14-1261,78 μm untuk F2; 1145,90-1261,78 μm untuk F3; dan 1377,66-1493,54 μm untuk F4. Dari hasil tersebut, dapat terlihat bahwa ukuran partikel meningkat dengan adanya peningkatan jumlah HPMC. Hal ini terjadi karena HPMC memiliki banyak gugus -OR yang dapat membentuk ikatan

yang kuat dengan air sehingga terjadi pengembangan mikropartikel, yang pada proses pembuatannya, HPMC mengalami kontak dengan air dalam waktu yang cukup lama saat pengerasan dinding mikropartikel menggunakan larutan CaCl_2 40 %.

Hasil pemeriksaan morfologi mikropartikel yang dilakukan menggunakan mikroskop optik memperlihatkan bentuk mikropartikel yang sferis atau hampir sferis (Gambar 5.2). Hasil tersebut sesuai dengan yang diharapkan pada pembuatan mikropartikel dengan metode *orifice-ionic gelation*. Dari gambar tersebut juga dapat terlihat bahwa mikropartikel yang dihasilkan merupakan mikro kapsul dengan inti padat. Pada bagian tengah mikropartikel terlihat lebih gelap dibandingkan dengan bagian tepi (Birnbbaum, 2003).

Pemeriksaan kandungan atenolol dalam mikropartikel diawali dengan penentuan panjang gelombang maksimum atenolol yang nantinya akan digunakan sebagai panjang gelombang pengukuran. Penentuan panjang gelombang maksimum atenolol dilakukan dengan memeriksa serapan atenolol pada panjang gelombang 200 – 400 nm. Dari pemeriksaan 3 macam konsentrasi atenolol, yaitu 5,0; 8,0; dan 20,0 ppm (lampiran 6), diperoleh panjang gelombang maksimum atenolol sebesar 224 nm.

Pembuatan kurva baku atenolol dalam air dilakukan menggunakan 5 macam konsentrasi atenolol, yaitu 5,0; 10,0; 20,0; 30,0; dan 40,0 ppm pada panjang gelombang 224 nm (tabel V.6). Dari pengukuran diperoleh persamaan regresi $y = 0,03417x + 0,04101$ dengan harga koefisien korelasi (r) = 0,99979. Harga r pada persamaan lebih besar dari r tabel, hal ini menunjukkan adanya hubungan linear antara konsentrasi dan serapan.

Kemudian dilakukan pemeriksaan pengaruh bahan tambahan sodium alginat dan HPMC 60 SH-50 cps terhadap serapan atenolol pada panjang gelombang 224 nm (lampiran 8). Dari pemeriksaan yang dilakukan, diketahui bahwa serapan sodium alginat dan HPMC 60 SH-50 cps tidak mempengaruhi serapan atenolol pada panjang gelombang pengukuran.

Pemeriksaan kandungan atenolol dalam mikropartikel dilakukan dengan pelarut air karena HPMC sangat mudah mengembang dengan penambahan air sehingga matriks akan lebih mudah dirusak untuk mengeluarkan atenolol yang

ada di dalam mikropartikel (Williams *et al*, 2002). Dari pemeriksaan yang dilakukan pada masing-masing formula, kandungan atenolol dalam mikropartikel yang terukur relatif kecil yaitu antara 11,33 – 29,97 %. (tabel V.7). Hal tersebut terjadi karena atenolol memiliki kelarutan dalam air 1 : 30-100 (DepKes RI, 1995). Kelarutan atenolol dalam air ini dapat menyebabkan adanya atenolol yang ikut terlarut dalam pelarut pengeras (larutan CaCl_2 40 %) maupun cairan pencuci.

Dari pemeriksaan kandungan atenolol dalam mikropartikel ini diperoleh hasil pada F2 yaitu mikropartikel dengan komposisi matriks sodium alginat dan HPMC 60 SH-50 cps 1 : 0,5 memiliki kandungan atenolol yang paling tinggi (29,97 %). Pada komposisi tersebut, dispersi halus yang merupakan campuran dari atenolol, HPMC, dan sodium alginat memiliki viskositas yang dapat dengan mudah melewati jarum 27G sehingga homogenitas atenolol pada setiap tetesan dapat dipertahankan. Sedangkan pada F1 yaitu formula tanpa HPMC, kandungan atenolol sebesar 11,33 % karena viskositas yang rendah menyebabkan atenolol yang terdispersi di dalam larutan sodium alginat cepat mengendap sehingga terjadi penyumbatan pada jarum yang akan memperlama waktu penetesan dan akan menyebabkan atenolol tidak homogen pada setiap tetesan yang keluar melalui jarum. Pada F3 dan F4, kandungan atenolol dalam mikropartikel menurun dengan peningkatan jumlah HPMC. Hal ini disebabkan oleh peningkatan jumlah HPMC akan meningkatkan viskositas karena sifat HPMC yang mudah mengembang dengan adanya air sehingga waktu penetesan menjadi lebih lama dan atenolol mengendap dengan perlahan yang akan menyebabkan homogenitas atenolol sulit untuk dipertahankan.

Uji daya adesi mikropartikel dilakukan menggunakan lambung dan usus kelinci dalam media lambung dan usus buatan dengan metode *wash-off* (Chowdary & Rao, 2003). Bioadesi terjadi jika terdapat kontak yang baik antara suatu bioadesif dengan suatu membran yang disebabkan oleh pembasahan permukaan bioadesif yang baik atau karena pengembangan bioadesif. Setelah terjadi kontak tersebut, maka akan terjadi penetrasi bioadesif ke dalam celah permukaan jaringan atau interpenetrasi rantai dengan mukus. Selanjutnya akan terbentuk ikatan kimia yang lemah (Ahuja, 1997).

Hasil uji *wash-off* pada lambung kelinci memperlihatkan bahwa pada menit ke-120, jumlah mikropartikel yang masih menempel adalah 1,33 - 4,00 % (tabel V.8 dan gambar 5.4). Dari gambar terlihat bahwa terjadi penurunan secara tajam dari jumlah mikropartikel yang menempel pada lambung tiap satuan waktu. Hal tersebut disebabkan oleh adanya pengaruh pH terhadap daya adesi. Pada pH kurang dari 3, HPMC dan sodium alginat kurang mengembang sehingga kontak antara polimer dan mukus tidak dapat bertahan lama pada media lambung buatan (pH $1,2 \pm 0,05$).

Hasil uji *wash-off* pada usus kelinci memperlihatkan bahwa pada menit ke-120, jumlah mikropartikel yang masih menempel adalah 80,67 - 95,33 %. Dari tabel V.9 dan gambar 5.5, dapat dilihat bahwa peningkatan jumlah HPMC sebagai polimer mukoadesif dapat meningkatkan daya adesi mikropartikel. Hal ini terjadi karena salah satu faktor yang menentukan daya adesi adalah konsentrasi polimer mukoadesif yang aktif. Semakin tinggi konsentrasi polimer mukoadesif yang aktif, maka daya adesi akan semakin kuat (Ahuja, 1997). Peningkatan polimer mukoadesif (HPMC) menyebabkan polimer lebih mudah mengembang sehingga dapat membentuk kontak dengan mukus. Pada formula tanpa HPMC (F1), daya adesi mikropartikel terlihat baik (89,33%) karena sodium alginat stabil pada pH 4-10 sehingga dapat mengembang dan mengadakan kontak dengan mukus pada media usus buatan (pH $6,8 \pm 0,1$).

Daya adesi mikropartikel pada usus kelinci lebih besar dibandingkan daya adesi mikropartikel pada lambung kelinci. Hal tersebut disebabkan oleh adanya pengaruh pH terhadap daya adesi. Pada pH kurang dari 3, HPMC dan sodium alginat kurang mengembang, sehingga daya adesi menurun dengan cepat pada media lambung buatan (pH $1,2 \pm 0,05$). Dengan kenaikan pH, kemampuan polimer untuk mengembang semakin meningkat sehingga daya adesi akan meningkat pada media usus buatan (pH $6,8 \pm 0,1$). Pengembangan polimer yang menghasilkan daya adesi maksimum terjadi pada pH 5-6 (Duchene *et al*, 1988).

Faktor lain yang berpengaruh pada mukoadesi adalah kekasaran permukaan jaringan. Jaringan usus memiliki permukaan yang lebih kasar dari permukaan jaringan lambung karena banyaknya filia pada permukaan usus sehingga daya adesi pada usus lebih besar dibandingkan dengan daya adesi pada lambung. Pada

permukaan usus, polimer lebih mudah melakukan interpenetrasi ke dalam celah dan selanjutnya akan terbentuk ikatan yang lemah (Ahuja, 1997).

Ikatan yang terbentuk pada mukoadesi adalah ikatan antara rantai pada polimer HPMC dan sodium alginat dengan mukus. HPMC memiliki gugus $-OR$ yang akan membentuk ikatan yang lemah dengan rantai oligosakarida pada mukus setelah berinterpenetrasi ke dalam celah pada jaringan sehingga dapat terjadi mukoadesi. Pada sodium alginat, yang berperan dalam membentuk ikatan dengan rantai oligosakarida pada jaringan adalah gugus karboksil (Ahuja, 1997).



BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

1. Peningkatan jumlah HPMC 60 SH-50 cps sebagai polimer mukoadesif mempengaruhi ukuran dan morfologi mikropartikel mukoadesif atenolol.
2. Efisiensi mikroenkapsulasi mikropartikel mukoadesif atenolol yang terbaik dari ke-4 formula yang dibuat adalah formula dengan perbandingan sodium alginat dan HPMC 60 SH-50 cps 1 : 0,5.
3. Peningkatan HPMC memberikan daya adesi yang berbeda pada uji *wash-off*; dalam media usus buatan pH $6,8 \pm 0,1$, daya adesi mikropartikel menunjukkan hasil yang lebih besar dibandingkan dalam media lambung dengan pH $1,2 \pm 0,05$.

7.2 Saran

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat disarankan untuk mengganti air pada proses pencucian mikropartikel yang dibuat dengan metode *orifice-ionic gelation* menggunakan polimer sodium alginat dan HPMC. Setelah pengerasan dinding mikropartikel menggunakan larutan CaCl_2 , mikropartikel direndam dalam larutan polilislin (0,02 %, BM 35.000) selama 5 menit untuk membentuk dinding mikropartikel yang semipermeabel. Kemudian dilakukan perendaman dalam larutan salin pH 7,4 untuk menarik ion Ca^{2+} dari mikropartikel.

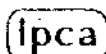
DAFTAR PUSTAKA

- Ahuja, A., Khar, K. R., Ali, J., 1997. Mucoadhesive Drug Delivery System. **Drug Dev. Ind Pharm.** 23 (5), p. 489-575.
- Bakan, J. A., 1989. Mikroenkapsulasi. *In: Lachman, L., Lieberman, H. A., Kanig, J. L., Teori dan Praktek Farmasi Industri*, Jakarta : Universitas Indonesia Press, hal. 860-889.
- Birnbaum, D. T., Brannon-Peppas, L., 2003. **Microparticle Drug Delevery Systems**, Totowa : Humana Press Inc., p.117-133.
- Chary, R. B., Vani, G., Rao, Y. M., 1999. In Vitro and In Vivo Adhesion Testing of Mucoadhesive Drug Delevery Systems, **Entrez PubMed**., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>, 21-9-2005
- Chowdary, K. P. R., Rao S. Y., 2003. **Preparation and Evaluation of Mucoadhesive Microcapsules of Indomethacin**. <http://www.ksu.edu.sa/colleges/pharm/SPJ/110303.pdf>., 3-10-2005
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. **Farmakope Indonesia**, Edisi IV, Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia, hal. 113-115, 1000, 1083.
- Deshpande, A. A., Rhodes, C. T., Shah, N. H., Malick, A. W., 1996. Controlled-Release Drug Delevery System for Prolonged Gastric Residence: An Overview, **Drug Dev. Ind Pharm.** 22 (6), p. 531-539.
- Duchene, D., Touchard, F., Peppas, N. A., 1988. Pharmaceutical and Medical Aspects of Bioadhesive Systems for Drug Administration, **Drug Dev. Ind Pharm.** 14 (2 & 3), p. 283-316
- Gupta, P. K., Leung, S. S., Robinson, J. R., 1990. Bioadhesives/Mucoadhesives in Drug Delivery to Gastrointestinal Tract. *In: Lenaerts, V., Gurny, R., Bioadhesive Drug Delevery Systems*, Florida : CRC Press, Inc., p. 66-85.
- Kas, H. S., Oner, L., 2000. Microencapsulation Using Coacervation/Phase Separation: An Overview of the Technique and Applications. *In: Wise, L. D., Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, New York : Marcel Dekker, Inc., p. 310.

- Kibbe, H. A., 2000. **Handbook of Pharmaceutical Exipients**, 3rd Ed, London : The Pharmaceutical Press, p. 252-254, 465-466.
- Kulkarni, A. R., Soppimath, K. S., Araloguppi, M. I., Aminabhavi, T. M., Rudzinski, W. E., 2000. **Preparation of Cross-Linked Sodium Alginate Microparticles Using Glutaraldehyde in Methanol**, Drug Dev. Ind Pharm., p. 1121-1124.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., Kaning, J. L., 1996. **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**, 3rd Ed, Philadelphia : Lea and Febiger., p. 430-455.
- Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A., 1993. **Farmasi Fisik**, Terjemahan : Yoshita, Edisi Ketiga, Jilid Kedua, Jakarta : Universitas Indonesia Press, hal. 1022
- Mc Evoy, G. K. (Eds.), 1999. **AHFS Drug Information**, Bethesda : American Society of Health-System Pharmasist, Inc., p. 1388-1392
- Peppas, N. A., Little, M. D., Huang, Y., 2000. Bioadhesive Controlled Release Systems. *In*: Wise, L. D., **Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology**, New York : Marcel Dekker, Inc., p. 255.
- Reynolds, J. E. F. (Eds.), 1996. **Martindale The Extra Pharmacopoeia**, 31st Ed., London : The Pharmaceutical Press, p. 827.
- The Stationary Office, 2002. **British Pharmacopeia**, Vol. 1, International Edition, London : The Stationary Office, p. 164-165, 1541-1542.
- The United States Pharmacopeial Convention, 2002. **The United States of Pharmacopeia**, 25th Ed. and The National of Formulary, 20th Ed, Vol. 1, Rockville : The United States Pharmacopeial Convention, Inc., p. 872-873, 2344.
- Williams III, R. O., Reynolds, T. D., Cabelka, T. D., Sykora, M. A., Mahaguna, V., 2002. **Investigation of Exipient Type and Level on Drug Release from Controlled Release Tablets Containing HPMC**, Austin : Pharmaceutical Development and Technology.

Lampiran 1

Sertifikat Analisis Atenolol



Ipca Laboratories Limited

P.O. SEJAVTA 457 002 DIST. HATLAM (M. P.)

TEL : 07412-31445, 31794, 33181
TELEFAX : 07412-31783QUALITY DIVISION
CERTIFICATE OF ANALYSISPRIMA
PT PRIMA MEDIKER UTAMA

NAME OF THE PRODUCT : ATENOLOL BP/Ph.Eur.		
BATCH SIZE	: 550.0 Kgs	BATCH No. : 1014 A2R1
MFG. DATE	: May 2001	A.R. No. : IBD - 01107
EXP. DATE	: Apr. 2006	DATE : 02/06/2001
TESTS	SPECIFICATIONS	RESULTS
CHARACTERS	A white or almost white powder, sparingly soluble in water, soluble in ethanol, slightly soluble in methylene chloride, practically insoluble in ether.	Conforms
IDENTIFICATION	1. Melting Point: 152°C to 155°C as per identification (A) BP/Ph.Eur. 2. Conforms by UV as per identification (B) BP/Ph.Eur. 3. Conforms by IR as per identification (C) BP/Ph.Eur. 4. Conforms by TLC as per identification (D) BP/Ph.Eur.	153.8°C Conforms Conforms Conforms
APPEARANCE OF SOLUTION	Solution S is clear and not more intensely coloured than degree 6 of the range of reference solutions of the most appropriate colour.	Conforms
OPTICAL ROTATION	The angle of optical rotation is +0.10° to - 0.10°	+ 0.000°
RELATED SUBSTANCES	Any secondary peak NMT 0.25% Sum of all secondary peaks NMT 0.5%	0.139% 0.139%
CHLORIDES	Not more than 0.1%	Less than 0.1%
LOSS ON DRYING	Not more than 0.5% w/w	0.33% w/w
SULPHATED ASH	Not more than 0.1% w/w	0.06% w/w
ASSAY	99.0% - 101.0% w/w (odb)	99.7% w/w (odb)
REMARKS : The above sample CONFORMS as per BP/Ph.Eur. Specifications.		

ANALYST
DATE : 02/06/2001MANAGER QUALITY CONTROL
DATE : 02/06/2001

PRIMA

PT PRIMA MEDIKER UTAMA

Lampiran 2

Sertifikat Analisis HPMC 60 SH-50 cps

Shin-Etsu

2005/03/16 (1/1)

Certificate of Analysis

Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.
Maetsu Plant Quality Assurance Department
28-1, Nishifukushima, Kubiki-ku,
Joetsu-shi, Niigata, Japan



Product Name METULOSE
(Hyromellose, USP)
Grade 60SH-50
Substitution Type 2910
Viscosity Type 50 cP
Lot Number 501325
Quantity 200kg
Manufacture Date 2005/01/22
Expiration Date 2008/01/21
Analysis Date 2005/01/24
Issue No. DS120050301952002-1-01
Remark
Monographs <467> Organic Volatile Impurities (OVI) Requirements : meets the requirements.
This product complies with the specifications described in the current USP.
This product is manufactured in accordance with GMP.

Test Item	Unit	Test Result	Specification
Appearance		White to Slightly Off-White Powder	
Identification A		Conforms	Conforms
Identification B		Conforms	Conforms
Identification C		Conforms	Conforms
Apparent Viscosity	cP	48.1	40.0 - 60.0
Loss on Drying	%	1.2	5.0 Max.
Residue on Ignition	%	0.48	1.5 Max.
Heavy Metals	%	Not more than 0.001	Not more than 0.001
Methoxyl Content	%	28.9	28.0 - 30.0
Hydroxypropoxyl Content	%	8.9	7.0 - 12.0

KIYOSHI ARAUME
General Manager, Q. A. Dept.

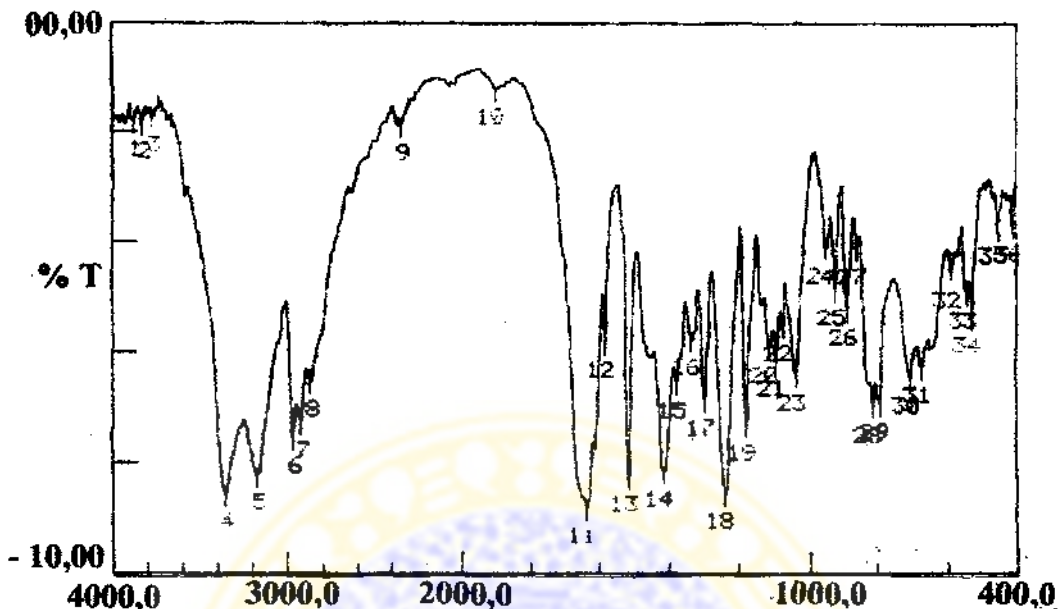
Shin-Etsu No. : 15017141-05-01

Issue:
Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.
Cellulose Division
6-1, Ohtemachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan
TEL 81-3-3246-5261 FAX 81-3-3246-5372

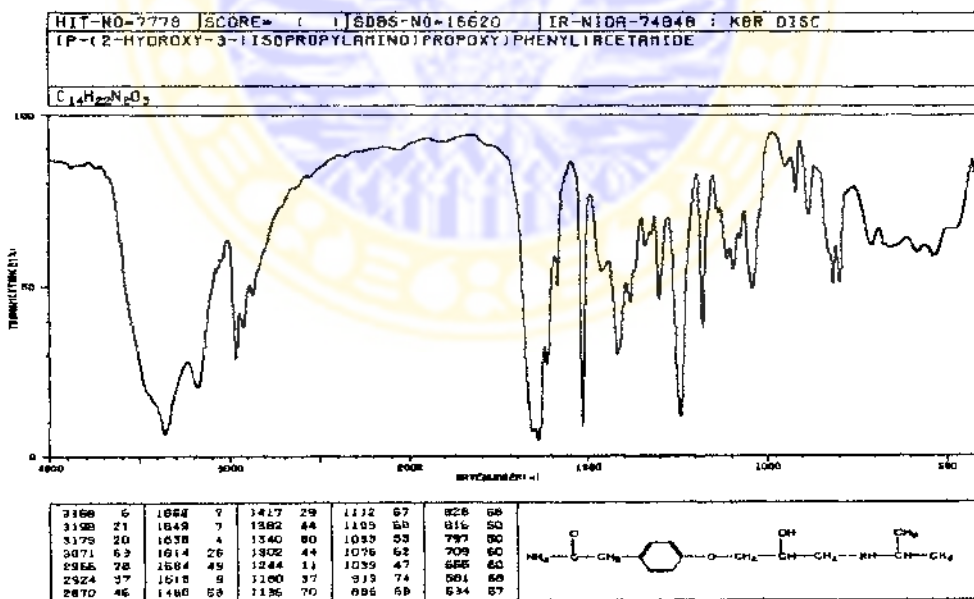
Judgment:
Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.
Maetsu Plant Quality Assurance Department
28-1, Nishifukushima, Kubiki-ku,
Joetsu-shi, Niigata, Japan

Lampiran 3

Analisa Spektrum Infra Merah Atenolol



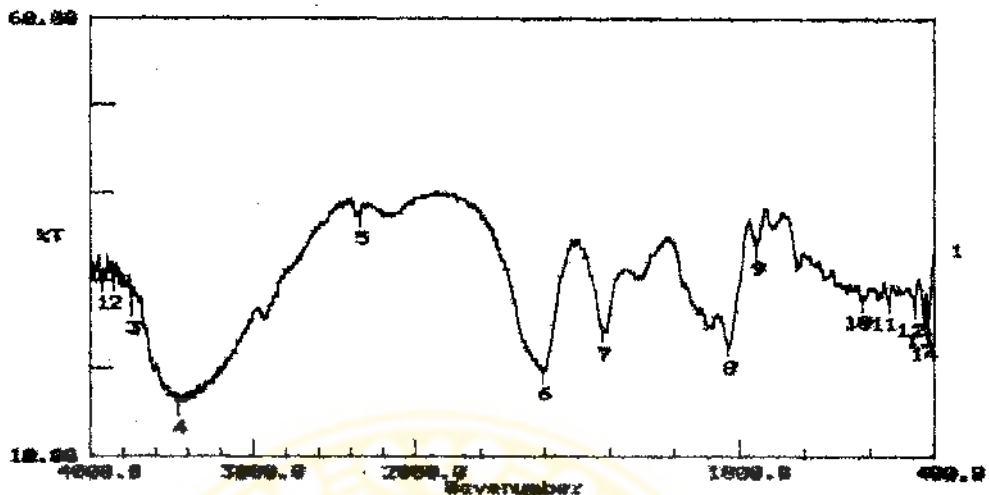
Spektrum infra merah atenolol (pellet KBr) yang digunakan dalam penelitian



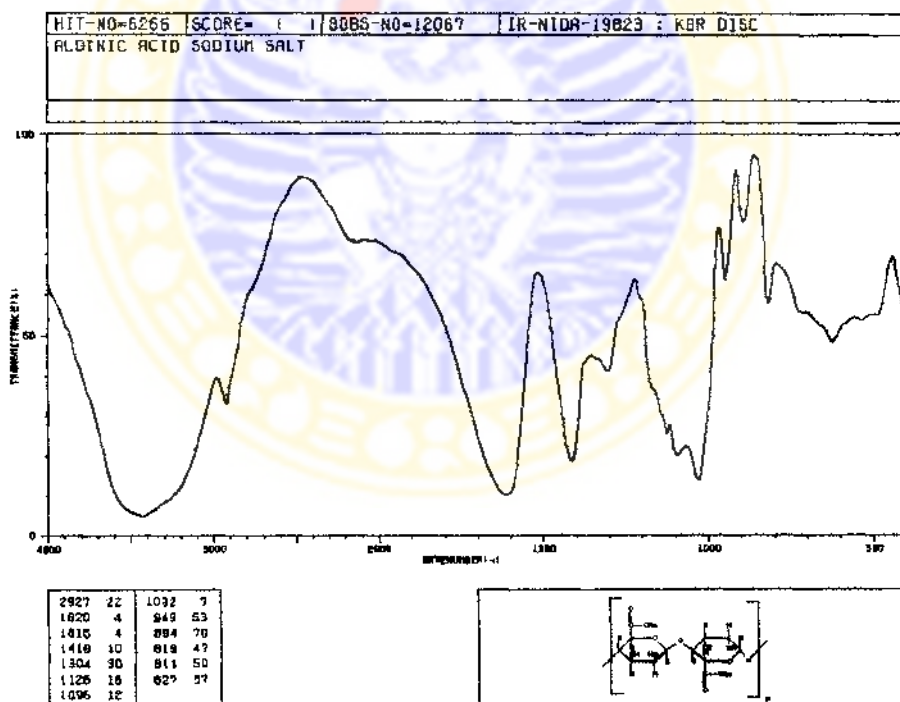
Spektrum infra merah atenolol (pelet KBr) (Spectral Database for Organic Compounds (SDBS), 2006)

Lampiran 4

Analisa Spektrum Infra Merah Sodium Alginat



Spektrum infra merah sodium alginat (pellet Kr) yang digunakan dalam penelitian



Spektrum infra merah sodium alginat (pelet KBr) (Spectral Database for Organic Compounds (SDBS), 2006)

Lampiran 5

Pemeriksaan Distribusi Ukuran Partikel

Hasil pemeriksaan mikropartikel dengan perbandingan sodium alginat dan HPMC
60 SH-%0 cps 1 : 0

Ukuran Partikel (μm)	% jumlah partikel			
	1	2	3	Rata-rata
566,50 – 682,38	7,00	7,33	8,66	7,66
682,38 – 798,26	11,00	21,00	14,00	15,33
798,26 – 914,14	15,33	24,00	17,00	18,78
914,14 – 1030,02	36,33	24,00	32,00	30,78
1030,02 – 1145,90	17,67	15,33	20,33	17,78
1145,90 – 1261,78	12,67	8,33	8,00	9,67

Hasil pemeriksaan mikropartikel dengan perbandingan sodium alginat dan HPMC
60 SH-%0 cps 1 : 0,5

Ukuran Partikel (μm)	% jumlah partikel			
	1	2	3	Rata-rata
682,38 – 798,26	3,33	4,67	2,00	3,33
798,26 – 914,14	11,67	11,33	11,67	11,56
914,14 – 1030,02	25,67	28,00	22,33	25,33
1030,02 – 1145,90	23,00	22,67	21,33	22,33
1145,90 – 1261,78	25,00	20,33	28,33	24,55
1261,78 – 1377,66	8,67	10,67	11,00	10,11
1377,66 – 1493,54	2,67	2,33	3,33	2,78

Hasil pemeriksaan mikropartikel dengan perbandingan sodium alginat dan HPMC
60 SH-%0 cps 1 : 0,75

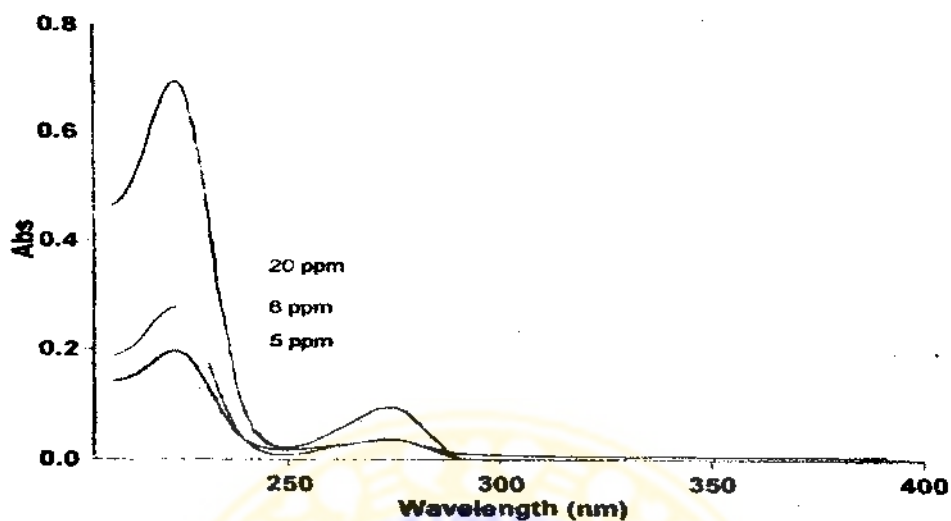
Ukuran Partikel (μm)	% jumlah partikel			
	1	2	3	Rata-rata
798,26 – 914,14	1,67	2,00	3,67	2,45
914,14 – 1030,02	15,33	30,33	23,67	23,11
1030,02 – 1145,90	21,67	20,00	23,00	21,56
1145,90 – 1261,78	32,00	33,33	30,67	32,00
1261,78 – 1377,66	19,67	9,33	13,33	14,11
1377,66 – 1493,54	9,67	5,00	5,67	6,78

Hasil pemeriksaan mikropartikel dengan perbandingan sodium alginat dan HPMC
60 SH-%0 cps 1 : 1

Ukuran Partikel (μm)	% jumlah partikel			
	1	2	3	Rata-rata
1030,02 – 1145,90	4,67	5,00	3,00	4,22
1145,90 – 1261,78	10,33	16,33	14,33	13,66
1261,78 – 1377,66	19,67	24,00	25,00	22,89
1377,66 – 1493,54	32,33	27,00	31,33	30,22
1493,54 – 1606,42	25,33	16,67	18,33	20,11
1606,42 – 1725,30	7,67	11,00	8,00	8,89

Lampiran 6

Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Atenolol



Spektrum serapan maksimum atenolol dalam air pada panjang gelombang 200-400 nm

Sample Name : Atenolol 5 ppm**Peak Table**

Peak Type	Maximum Peak
Peak Threshold	0.0000
Range	208.98nm to 390.98nm

Wavelength (nm)	Abs
223.98	0.1972

Sample Name : Atenolol 8 ppm**Peak Table**

Peak Type	Maximum Peak
Peak Threshold	0.0000
Range	208.98nm to 390.98nm

Wavelength (nm)	Abs
223.98	0.2774

Sample Name : Atenolol 20 ppm**Peak Table**

Peak Type	Maximum Peak
Peak Threshold	0.0000
Range	208.98nm to 390.98nm

Wavelength (nm)	Abs
223.98	0.6922

*Lampiran 7***Hasil Pembuatan Kurva Baku Atenolol dalam Air**

Instrumen "Cary 50 Conc, UV Visible Spectrophotometer"
17/07/06 14:45:05 Page 1 of 1

Concentration Analysis Report

Report time 17/07/06 14:44:54
Batch name
Application concentration 01.00(6)
Operator Admin

Instrument Settings

Instrument Cary 50
Wavelength (nm) 224
Ordinate Mode Abs
Ave Time (sec) 0.1250
Replicates 3
Standard/Sample averaging OFF
Weight and volume corrections OFF
Fit type Linear
Min R² 0.95000
Concentration units mg/L

Comments :

Calibration

Collection time 17/07/06 14 :30 :02

Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	%RSD	Readings
Std 1	5.0		0.2047	0.0012	0.60	0.2061
						0.2043
						0.2038
Std 2	10.0		0.3930	0.0007	0.17	0.3933
						0.3922
						0.3934
Std 3	20.0		0.7248	0.0018	0.24	0.7268
						0.7240
						0.7235
Std 4	30.0		1.0598	0.0010	0.09	1.0595
						1.0590
						1.0609
Std 5	40.0		1.4108	0.0011	0.08	1.4100
						1.4103
						1.4121

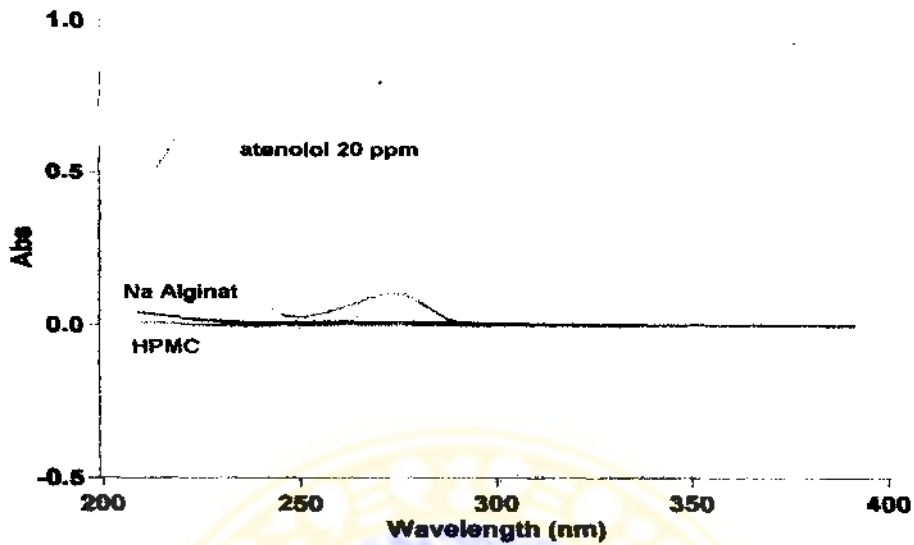
Calibration eqn Abs = 0.03417*Conc +0.04101
Correlation Coefficient 0.99979
Calibration time 17/07/06 14 :44 :55

Result Flags Legend

U = Uncalibrated O = Overrange
N = Not used in calibration

Lampiran 8

Pengaruh Bahan Tambahan



Spektrum serapan sodium alginat dan HPMC 60 SH-50 cps dalam air pada panjang gelombang 200-400 nm

Sample Name : Atenolol 20 ppm**Peak Table**

Peak Type Maximum Peak
 Peak Threshold 0.0000
 Range 208.98nm to 390.98nm

Wavelength (nm)	Abs
223.98	0.6915

Sample Name : Na Alginat**Peak Table**

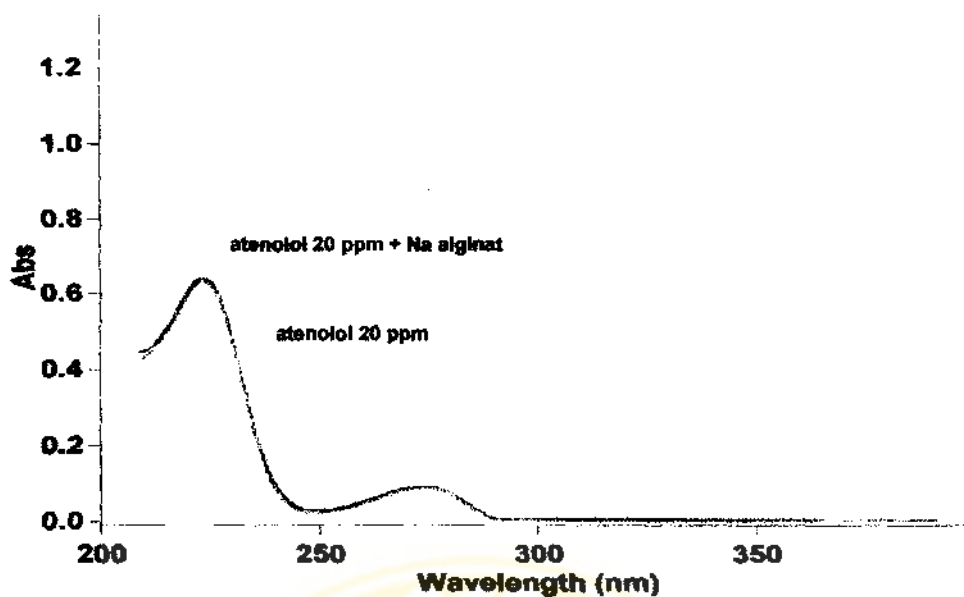
Peak Type Maximum Peak
 Peak Threshold 0.0000
 Range 208.98nm to 390.98nm

Wavelength (nm)	Abs
269.98	0.0104

Sample Name : HPMC**Peak Table**

Peak Type Maximum Peak
 Peak Threshold 0.0000
 Range 208.98nm to 390.98nm

Wavelength (nm)	Abs
212.98	0.0081



Spektrum serapan campuran atenolol dan sodium alginat dalam air pada panjang gelombang 200-400 nm

Sample Name : Atenolol 20 ppm

Peak Table

Peak Type Maximum Peak
 Peak Threshold 0.0000
 Range 208.96nm to 390.96nm

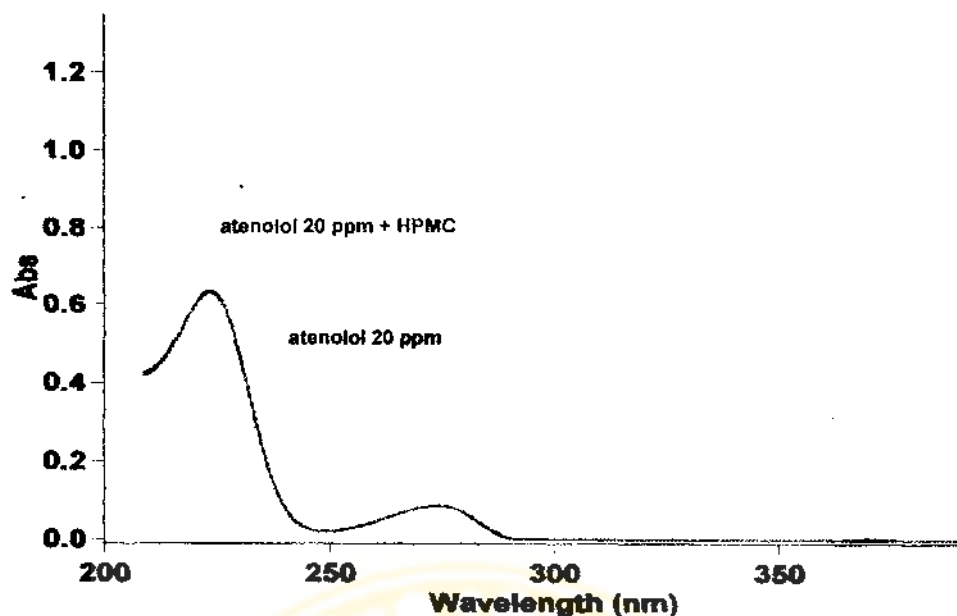
Wavelength (nm)	Abs
223.96	0.6315

Sample Name : Atenolol 20 ppm + Na Alginat

Peak Table

Peak Type Maximum Peak
 Peak Threshold 0.0000
 Range 208.96nm to 390.96nm

Wavelength (nm)	Abs
223.96	0.6413



Spektrum serapan campuran atenolol dan HPMC 60 SH-50 cps dalam air pada panjang gelombang 200-400 nm

Sample Name : Atenolol 20 ppm

Peak Table

Peak Type Maximum Peak
 Peak Threshold 0.0000
 Range 208.96nm to 390.96nm

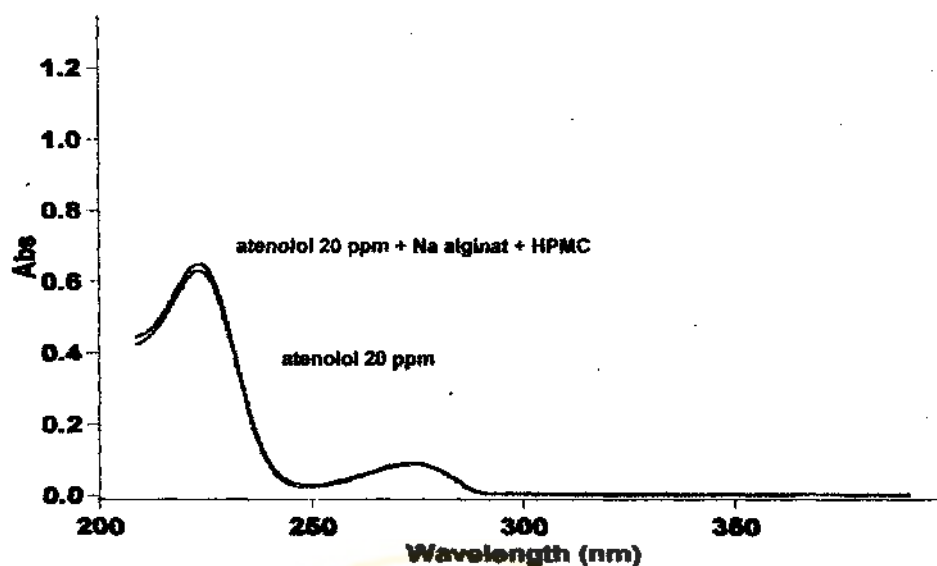
Wavelength (nm)	Abs
223.96	0.6315

Sample Name : Atenolol 20 ppm + HPMC

Peak Table

Peak Type Maximum Peak
 Peak Threshold 0.0000
 Range 208.96nm to 390.96nm

Wavelength (nm)	Abs
223.96	0.6377



Spektrum serapan campuran atenolol, sodium alginat, dan HPMC 60 SH-50 cps dalam air pada panjang gelombang 200-400 nm

Sample Name : Atenolol 20 ppm

Peak Table

Peak Type Maximum Peak
 Peak Threshold 0.0000
 Range 208.96nm to 390.96nm

wavelength (nm)	Abs
223.96	0.6315

Sample Name : Atenolol 20 ppm + Na Alginat + HPMC

Peak Table

Peak Type Maximum Peak
 Peak Threshold 0.0000
 Range 208.96nm to 390.96nm

Wavelength (nm)	Abs
223.96	0.6513

Lampiran 9

**Pemeriksaan Daya Adesi Mikropartikel Mukoadesif Atenolol
pada Lambung dan Usus Kelinci**

Hasil pada Lambung

Hasil pemeriksaan daya adesi mikropartikel dengan perbandingan sodium alginat dan HPMC 60 SH-%0 cps 1 : 0

Waktu (menit)	Jumlah partikel yang menempel (%)				
	1	2	3	Rata-rata	SD
15	34	36	38	36,00	1,63
30	30	32	28	30,00	1,63
45	24	18	16	19,33	3,40
60	20	18	14	17,33	2,49
75	16	14	14	14,67	0,94
90	14	10	12	12,00	1,63
105	10	6	10	8,67	1,89
120	2	2	4	2,67	0,94

Hasil pemeriksaan daya adesi mikropartikel dengan perbandingan sodium alginat dan HPMC 60 SH-%0 cps 1 : 0,5

Waktu (menit)	Jumlah partikel yang menempel (%)				
	1	2	3	Rata-rata	SD
15	32	24	30	28,67	3,40
30	26	20	18	21,33	3,40
45	20	18	16	18,00	1,63
60	16	14	16	15,33	0,94
75	14	8	12	11,33	2,49
90	10	6	8	8,00	1,63
105	8	6	4	6,00	1,63
120	4	4	4	4,00	0,00

Hasil pemeriksaan daya adesi mikropartikel dengan perbandingan sodium alginat dan HPMC 60 SH-%0 cps 1 : 0,75

Waktu (menit)	Jumlah partikel yang menempel (%)				
	1	2	3	Rata-rata	SD
15	32	30	32	31,33	0,94
30	16	14	10	13,33	2,49
45	10	12	10	10,67	0,94
60	8	10	6	8,00	1,63
75	4	8	4	5,33	1,89
90	4	8	4	5,33	1,89
105	2	6	2	3,33	1,89
120	0	6	0	2,00	2,83

Hasil pemeriksaan daya adesi mikropartikel dengan perbandingan sodium alginat dan HPMC 60 SH-%0 cps 1 : 1

Waktu (menit)	Jumlah partikel yang menempel (%)				
	1	2	3	Rata-rata	SD
15	18	18	20	18,67	0,94
30	12	14	12	12,67	0,94
45	8	10	8	8,67	0,94
60	4	4	4	4,00	0,00
75	2	4	2	2,67	0,94
90	2	2	2	2,00	0,00
105	2	2	2	2,00	0,00
120	0	2	2	1,33	0,94

Hasil pada Usus

Hasil pemeriksaan daya adesi mikropartikel dengan perbandingan sodium alginat dan HPMC 60 SH-%0 cps 1 : 0

Waktu (menit)	Jumlah partikel yang menempel (%)				
	1	2	3	Rata-rata	SD
15	100	98	98	98,67	0,94
30	100	98	98	98,67	0,94
45	100	96	98	98,00	1,63
60	98	96	98	97,33	0,94
75	96	96	96	96,00	0,00
90	92	94	96	94,00	1,63
105	92	92	90	91,33	0,94
120	90	90	88	89,33	0,94

Hasil pemeriksaan daya adesi mikropartikel dengan perbandingan sodium alginat dan HPMC 60 SH-%0 cps 1 : 0,5

Waktu (menit)	Jumlah partikel yang menempel (%)				
	1	2	3	Rata-rata	SD
15	100	100	100	100,00	0,00
30	98	96	98	97,33	0,94
45	96	96	96	96,00	0,00
60	92	94	96	94,00	1,63
75	90	90	90	90,00	0,00
90	86	88	86	86,67	0,94
105	80	86	84	83,33	2,49
120	76	86	80	80,67	4,11

Hasil pemeriksaan daya adesi mikropartikel dengan perbandingan sodium alginat dan HPMC 60 SH-%0 cps 1 : 0,75

Waktu (menit)	Jumlah partikel yang menempel (%)				
	1	2	3	Rata-rata	SD
15	100	100	100	100,00	0,00
30	100	100	98	99,33	0,94
45	100	98	98	98,67	0,94
60	100	98	96	98,00	1,63
75	98	98	96	97,33	0,94
90	94	94	92	93,33	0,94
105	86	84	86	85,33	0,94
120	82	80	80	80,67	0,94

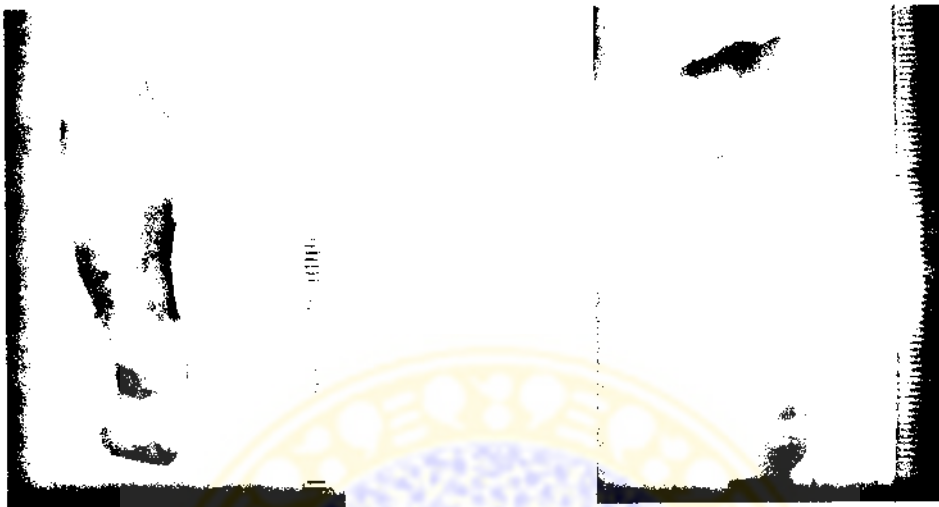
Hasil pemeriksaan daya adesi mikropartikel dengan perbandingan sodium alginat dan HPMC 60 SH-%0 cps 1 : 1

Waktu (menit)	Jumlah partikel yang menempel (%)				
	1	2	3	Rata-rata	SD
15	100	100	100	100,00	0,00
30	98	100	100	99,33	0,94
45	98	100	98	98,67	0,94
60	98	98	98	98,00	0,00
75	96	98	98	97,33	0,94
90	96	96	98	96,67	0,94
105	96	94	96	95,33	0,94
120	96	94	96	95,33	0,94

Lampiran 10

Tabel Koefisien Korelasi (r)

DB \ P	r	
	0,05	0,01
1	0,997	1,000
2	0,960	0,990
3	0,878	0,959
4	0,811	0,917
5	0,754	0,874
6	0,707	0,834
7	0,666	0,798
8	0,632	0,765
9	0,602	0,735
10	0,576	0,708
11	0,553	0,684
12	0,532	0,661
13	0,514	0,641
14	0,497	0,623
15	0,482	0,606
16	0,468	0,590
17	0,456	0,575
18	0,444	0,561
19	0,433	0,549
20	0,423	0,537

*Lampiran 11***Gambar Mikropartikel pada Lambung dan Usus Kelinci**

Lambung kelinci

Usus kelinci