

5010  
03  
SKRIPSI

SULPHATES

ADLN-Perpustakaan Universitas Airlangga

**DWIANTO HARRY NUGRAHA**

**PENGARUH *SORBITAN MONOSTEARATE*  
TERHADAP KARAKTERISTIK MIKROKAPSUL  
SALBUTAMOL SULFAT DENGAN PENYALUT  
ETIL SELULOSA**

**(Dibuat dengan Metode Penguapan Pelarut Emulsi Ganda)**



FF 26 58

Nug

P

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA  
BAGIAN FARMASETIKA  
SURABAYA**

**2007**

Skripsi

Pengaruh sorbitan ....

Dwianto Harry Nugraha

**Lembar Pengesahan**

**PENGARUH SORBITAN MONOSTEARATE  
TERHADAP KARAKTERISTIK MIKROKAPSUL  
SALBUTAMOL SULFAT DENGAN PENYALUT  
ETIL SELULOSA  
(Dibuat dengan Metode Penguapan Pelarut Emulsi Ganda)**

**SKRIPSI**

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat  
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada  
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

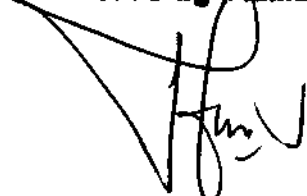
**2007**

**Oleh :**

**DWianto HARRY NUGRAHA  
NIM. 050312725**

**Skripsi ini telah disetujui  
Tanggal 25 September 2007 oleh :**

**Pembimbing Utama**



**Dra. H. Sugivartono, MS  
NIP. 130937973**

**Pembimbing Serta**



**M. Agus Syamsur Rijal, SSI, MSI  
NIP. 132133959**

## RINGKASAN

### PENGARUH *SORBITAN MONOSTEARATE* TERHADAP KARAKTERISTIK MIKROKAPSUL SALBUTAMOL SULFAT DENGAN PENYALUT ETIL SELULOSA (Dibuat dengan Metode Penguapan Pelarut Emulsi Ganda)

Dwianto Harry Nugraha

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses enkapsulasi mikroskopik partikel-partikel obat dengan suatu bahan penyalut yang khusus, yang membuat partikel-partikel obat dalam karakteristik fisika dan kimia yang dikehendaki. Hasil dari mikroenkapsulasi dinamakan mikrokapsul yang memiliki ukuran antara beberapa puluh mikrometer hingga 5000  $\mu\text{m}$ . Salah satu kegunaan dari mikroenkapsulasi adalah untuk mengendalikan pelepasan suatu obat. Salbutamol sulfat memiliki waktu paruh 4,5 jam, ini sesuai untuk dibentuk menjadi sediaan lepas lambat dengan lama kerja untuk 12 hingga 24 jam.

Mikrokapsul salbutamol sulfat dibuat menggunakan metode penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w). Stabilitas emulsi pertama (emulsi w/o) merupakan salah satu masalah yang muncul dalam metode penguapan pelarut emulsi ganda. Penambahan *surfactant* yang larut dalam fase organik sebagai *emulsifying agent* emulsi w/o diharapkan mampu untuk mengatasi masalah terkait dengan stabilitas emulsi ini.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh *sorbitan monostearate* sebagai *emulsifying agent* emulsi w/o terhadap karakteristik mikrokapsul salbutamol sulfat dengan penyalut etil selulosa yang dibuat menggunakan metode penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w). Mikrokapsul salbutamol sulfat dibuat menggunakan konsentrasi *sorbitan monostearate* 1 %, 2 %, dan 3 % kemudian dilakukan evaluasi terhadap karakteristik mikrokapsul yang meliputi ukuran partikel, morfologi, dan efisiensi enkapsulasi serta dibandingkan dengan karakteristik mikrokapsul yang dibuat tanpa penambahan *sorbitan monostearate*.

Dari hasil evaluasi distribusi partikel mikrokapsul didapat bahwa mikrokapsul yang dihasilkan pada formula 1 dan 2 mayoritas memiliki ukuran 425-710  $\mu\text{m}$ , sedangkan untuk formula 3 dan 4 mayoritas memiliki ukuran 212-425  $\mu\text{m}$  dan 425-710  $\mu\text{m}$ . Dari hasil evaluasi bentuk mikrokapsul didapat bahwa dengan adanya penambahan *sorbitan monostearate* akan dihasilkan mikrokapsul yang terbuka. Dari hasil evaluasi efisiensi enkapsulasi mikrokapsul didapat efisiensi enkapsulasi untuk formula 1, formula 2, formula 3, dan formula 4 berturut-turut adalah 50,56 %, 32,71 %, 12,83 %, dan 23,34 %.

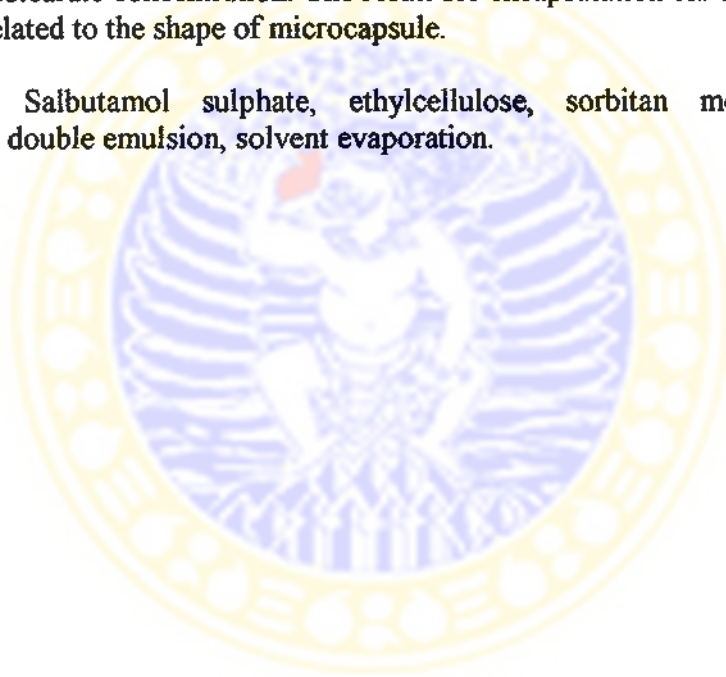
Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa mikrokapsul yang dibuat dengan adanya penambahan *sorbitan monostearate* dalam konsentrasi 1 %, 2 % dan 3 % memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dan efisiensi enkapsulasi yang lebih rendah jika dibandingkan dengan mikrokapsul yang dibuat tanpa adanya penambahan *sorbitan monostearate*. Penggunaan *sorbitan monostearate* dalam konsentrasi 1 %, 2%, dan 3% akan menghasilkan bentuk mikrokapsul yang terbuka.

## ABSTRACT

### **Influence of Sorbitan Monostearate on Characteristics of Salbutamol Sulphate Containing Ethylcellulose Microcapsules (Prepared by Double Emulsion Solvent Evaporation Method)**

Ethylcellulose microcapsule containing salbutamol sulphate was prepared by double emulsion (water-in-oil-in-water) solvent evaporation method. The objective of this study was to investigate the influence of sorbitan monostearate as emulsifier of water-in-oil emulsion (primary emulsion) on the characteristic of microcapsule. Sorbitan monostearate was used on concentration 1-3 % w/v from volume of the oil phase. The particle size of microcapsule decrease with increasing of the sorbitan monostearate concentration. The shape evaluation shown that using sorbitan monostearate as emulsifier on primary emulsion yield an open microcapsule. The encapsulation efficiency decrease with increasing sorbitan monostearate concentration. The result for encapsulation efficiency study seems to be related to the shape of microcapsule.

**Keywords :** Salbutamol sulphate, ethylcellulose, sorbitan monostearate, microcapsule, double emulsion, solvent evaporation.



## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi yang merupakan syarat untuk mencapai gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Dalam kesempatan yang baik ini, saya ingin mengucapkan terima kasih dan rasa hormat kepada semua pihak yang telah membantu dan memberi dukungan kepada saya untuk menyelesaikan skripsi ini, diantaranya :

1. Drs. H. Sugiyartono, MS selaku dosen pembimbing utama yang dengan penuh kesabaran dan kebijaksanaan dalam membimbing saya dari awal hingga akhir penyusunan skripsi ini. Terima kasih pula atas segala saran dan dukungan semangat yang diberikan serta waktu yang diluangkan kapanpun saya membutuhkan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
2. M. Agus Syamsur R, S.Si., MSi sebagai dosen pembimbing serta yang telah memberikan bimbingan kepada saya dengan sabar dan telaten serta selalu memberikan dorongan, semangat, dan juga masukan sehingga skripsi ini dapat saya selesaikan.
3. Prof. Dr. Fasich, Apt. selaku rektor Universitas Airlangga Surabaya
4. Prof. Dr. Achmad Syahrani, MS, Apt selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya
5. Kedua orang tua saya, drh. Abdul Muthalib, M.M. dan Rodliyah S.H, M.H, kakak saya , Iwan Kurniawan H. S.T, M.T., adik saya Tri Widiyanto P.N., atas segala dukungan, bantuan, serta doa yang diberikan.
6. Dra. Noorma Rosita, MSi dan Dwi Setyawan, SSi., MSi. Sebagai dosen penguji yang telah memberi banyak masukan berupa kritik dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
7. Drs. Bambang Widjaja, Msi, Apt. selaku Kepala Bagian Farmasetika yang dengan segala kebijaksanaan dan bantuannya sehingga skripsi ini dapat saya selesaikan.
8. Drs. Bambang Tri Purwanto, MS sebagai dosen wali yang selama ini memberikan dukungan dan dorongan serta semangat bagi penyelesaian skripsi ini.

9. Pak Har, pak Pri, dan bu Ari selaku laboran pada laboratorium Teknologi Farmasi yang telah rela meluangkan waktunya untuk ikut lembur selama proses penelitian.
10. PT. Lapi Laboratories dan PT. Menjangan Sakti yang telah memberikan bantuan yang sangat berharga sehingga penelitian untuk skripsi ini dapat terlaksana.
11. Teman-teman seperjuangan : Mario Sentosa , Mayorina F.G, dan Pensa Resta G
12. Semua pihak yang telah ikut membantu yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Akhir kata, semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada kita semua. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi yang membaca dan bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya ilmu kefarmasian.

Surabaya, 2 Agustus 2007

Penulis,

Dwianto Harry Nugraha

050312725

## DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
RINGKASAN	v
ABSTRACT	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Hipotesis	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
<b>2.1 Tinjauan Tentang Mikroenkapsulasi</b>	<b>5</b>
2.1.1 Definisi Mikroenkapsulasi	5
2.1.2 Aplikasi dan Kegunaan Mikroenkapsulasi	5
2.1.3 Metode Mikroenkapsulasi	6
2.1.4 Evaluasi Mikroenkapsulasi	10
<b>2.2 Tinjauan Tentang Emulsi</b>	<b>11</b>
2.2.1 Definisi Emulsi	11
2.2.2 Stabilitas Emulsi	12
2.2.3 <i>Surface Active Agent</i> (surfaktan)	12
2.2.4 <i>Multiple Emulsion</i>	13
<b>2.3 Tinjauan Tentang Bahan</b>	<b>14</b>
2.3.1 Salbutamol Sulfat	14
2.3.2 Etil Selulosa	16
2.3.3 <i>Sorbitan Monostearate</i>	17
2.3.4 Polivinil Alkohol	17

2.3.5 Diklorometana	18
<b>BAB III. KERANGKA KONSEPTUAL</b>	<b>20</b>
<b>BAB IV. METODE PENELITIAN</b>	
4.1 Bahan dan Alat	23
4.1.1 Bahan	23
4.1.2 Alat	23
4.2 Tahapan Penelitian	23
4.2.1 Pemeriksaan Bahan Baku	23
4.2.2 Rancangan Formula Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	24
4.2.3 Pembuatan Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan Metode Penguapan Pelarut Emulsi Ganda (w/o/w)	25
4.2.4 Evaluasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	26
4.2.5 Rancangan Analisis Data	29
<b>BAB V. HASIL PENELITIAN</b>	
5.1 Analisis Kualitatif Bahan	30
5.1.1 Analisis Kualitatif Salbutamol Sulfat	30
5.1.2 Analisis Kualitatif Etil Selulosa	30
5.1.3 Analisis Kualitatif <i>Sorbitan Monostearate</i>	31
5.2 Evaluasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	30
5.2.1 Rendemen Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	31
5.2.2 <i>Moisture Content</i> Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	31
5.2.3 Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	32
5.2.4 Bentuk Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	33
5.2.5 Penetapan Kandungan Salbutamol Sulfat dalam Mikrokapsul	34
5.2.6 Hasil Penentuan Efisiensi Enkapsulasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	34
5.3 Hasil Analisis Data	35
<b>BAB VI. PEMBAHASAN</b>	<b>36</b>
<b>BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>41</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>42</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>46</b>



**DAFTAR TABEL**

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
Tabel II.1 Variabel Yang Mempengaruhi Produk Akhir	9
Tabel IV.1 Rancangan Formula Mikrokapsul Salbutamol Sulfat (Satu <i>Batch</i> )	24
Tabel V.1 Hasil Analisis Kualitatif Salbutamol Sulfat	30
Tabel V.2 Hasil Analisis Kualitatif Etil Selulosa	30
Tabel V.3 Hasil Analisis Kualitatif <i>Sorbitan Monostearate</i>	31
Tabel V.4 Rendemen Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan penyalut Etil Selulosa (%)	31
Tabel V.5 <i>Moisture Content</i> Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan penyalut Etil Selulosa (%)	31
Tabel V.6 Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan penyalut Etil Selulosa (%)	32
Tabel V.7 Efisiensi Enkapsulasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan penyalut Etil Selulosa (%)	34
Tabel V.8 Hasil analisis data efisiensi enkapsulasi mikrokapsul salbutamol sulfat tiap formula menggunakan ANAVA satu arah	35
Tabel V.9 Hasil analisis data efisiensi enkapsulasi mikrokapsul salbutamol sulfat tiap formula menggunakan uji Tukey's HSD	35

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Jenis mikrokapsul	5
2.2 Struktur Salbutamol Sulfat	14
2.3 Struktur Etil Selulosa	16
2.4 Struktur <i>Sorbitan Monostearate</i>	17
2.5 Struktur PVA	18
3.1 Skema Kerangka Konseptual	22
5.1 Histogram Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	32
5.2 Hasil Foto Mikroskopik Bentuk Mikrokapsul Salbutamol Sulfat fraksi ukuran 425-710 $\mu\text{m}$ perbesaran 40 X	33
5.3 Hasil Foto Mikroskopik Bentuk Mikrokapsul Salbutamol Sulfat fraksi ukuran 425-710 $\mu\text{m}$ perbesaran 100 X	33

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Spektra FT-IR Salbutamol Sulfat	46
2. Spektra FT-IR Etil Selulosa	47
3. Spektra FT-IR <i>Sorbitan Monostearate</i>	48
4. Perhitungán ANAVA	49
5. Sertifikat Analisis Salbutamol Sulfat	51
6. Sertifikat Analisis Etil Selulosa	52
7. Sertifikat Analisis <i>Sorbitan Monostearate</i>	53
8. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Pengaruh Bahan Tambahan	54
9. Kurva Baku Salbutamol Sulfat	56
10. Contoh Perhitungan Kandungan Bahan Obat dan Efisiensi Enkapsulasi Mikrokapsul	57

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses enkapsulasi mikroskopik partikel-partikel obat dengan suatu bahan penyalut yang khusus, yang membuat partikel-partikel obat dalam karakteristik fisika dan kimia yang dikehendaki (Shargel and Yu, 1988). Hasil dari mikroenkapsulasi dinamakan mikrokapsul (Yoshizawa, 2004) yang memiliki ukuran antara beberapa puluh mikrometer hingga 5000  $\mu\text{m}$  (Bakan, 1989). Beberapa kegunaan dari teknik mikroenkapsulasi adalah dapat menutupi rasa dan bau yang tidak enak (Yoshizawa, 2004), meningkatkan stabilitas bahan obat (Youan et al., 2003), mencegah interaksi bahan obat dengan bahan lain, penanganan mudah karena seperti serbuk (Yoshizawa, 2004), mengubah bahan cair menjadi padat (Bakan, 1989), serta dapat digunakan sebagai salah satu upaya dalam mengendalikan pelepasan suatu obat (Sutriyo dkk., 2004).

Beberapa metode mikroenkapsulasi telah banyak dikembangkan, pada umumnya metode-metode tersebut merupakan modifikasi dari tiga metode dasar mikroenkapsulasi yaitu : penguapan pelarut, koaservasi, dan *spray drying* (Freitas et al., 2005). Metode penguapan pelarut pada dasarnya menggunakan suatu proses emulsifikasi dari pelarut organik (biasanya metilena klorida) yang mudah menguap, mengandung polimer yang terlarut dan bahan obat yang terlarut atau terdispersi dalam fase air dengan volume tertentu dengan bantuan emulgator (Wise, 2000). Keuntungan metode penguapan pelarut antara lain dapat digunakan untuk senyawa-senyawa yang tidak tahan terhadap pemanasan, tidak terkontaminasi oleh senyawa-senyawa penginduksi pemisahan fase, dapat diperoleh ukuran mikrokapsul yang kecil (Freitas et al., 2005), serta memiliki reproduktibilitas yang baik untuk produksi skala kecil/laboratorium (Parikh et al., 2003). Metode penguapan pelarut dibagi menjadi dua yaitu penguapan pelarut emulsi tunggal (emulsi o/w, w/o, dan o/o) dan penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w). Untuk metode penguapan pelarut emulsi tunggal, emulsi o/w lebih sering digunakan dari pada emulsi w/o dikarenakan kesederhanaan dari proses dan kemudahan untuk membersihkan produk akhir. Kekurangan teknik emulsi o/w ini

adalah efisiensi enkapsulasi yang rendah dari bahan-bahan aktif yang agak larut dan larut dalam air dikarenakan adanya partisi bahan aktif tersebut pada fase air (cairan pembawa). Teknik emulsi o/o dikembangkan untuk memperbaiki kekurangan tersebut. Dengan teknik emulsi o/o didapat efisiensi enkapsulasi yang baik dari bahan-bahan aktif yang larut dalam air tetapi bentuk dari mikrokapsul yang dihasilkan tidak beraturan (Wise, 2000). Dengan teknik emulsi ganda (w/o/w), fase organik bekerja sebagai barrier antara dua fase air sehingga dapat mencegah difusi bahan aktif menuju fase air bagian luar dan mikrokapsul yang dihasilkan berbentuk sferis.

Proses pembuatan mikrokapsul menggunakan metode penguapan pelarut dengan teknik emulsi ganda (w/o/w) diawali dengan melarutkan bahan aktif dalam air kemudian di emulsikan dengan fase organik yang mengandung polimer membentuk emulsi w/o (emulsi pertama). Salah satu polimer yang dapat digunakan adalah etil selulosa yang merupakan polimer yang larut dalam pelarut organik, inert, dan telah banyak dipakai dalam teknik mikroenkapsulasi. Emulsi yang telah terbentuk sebelumnya kemudian didispersikan dalam fase air yang mengandung *emulsifying agent* (pada umumnya polivinil alkohol) sehingga membentuk emulsi w/o/w (emulsi kedua). Masalah yang timbul dari teknik mikroenkapsulasi dengan penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w) ini adalah saat emulsi pertama (w/o) tidak cukup stabil sehingga menyebabkan fase air yang mengandung bahan obat yang terlarut memisah dan tercampurkan dengan fase air bagian luar (Birnbbaum and Peppas, 2003). Adanya bahan obat yang tidak terenkapsulasi karena lepas dari sistem emulsi pertama (w/o) dapat menyebabkan tidak optimalnya efisiensi enkapsulasi.

Stabilitas dari suatu emulsi terkait dengan beberapa faktor salah satunya adalah tegangan antarmuka. Tegangan antarmuka yang tinggi dapat menyebabkan tingginya kecenderungan tetesan-tetesan fase terdispersi untuk bergabung sehingga stabilitas dari emulsi menjadi rendah. Penambahan surfaktan dapat menurunkan tegangan antarmuka dan diharapkan mampu mengatasi permasalahan yang terkait dengan stabilitas emulsi pertama (W/O). Penurunan tegangan antarmuka dapat mempermudah pembentukan tetesan-tetesan fase terdispersi dan mengurangi kecenderungan dari tetesan-tetesan tersebut untuk bergabung kembali (Eccleston,

1992) yang berakibat meningkatnya stabilitas dari emulsi sehingga dapat diperoleh efisiensi enkapsulasi yang optimal.

Beberapa surfaktan yang sesuai sebagai emulsifying agent untuk emulsi pertama (w/o) adalah *sorbitan esters* seperti *sorbitan monostearate*, *glyceryl monoesters* seperti *glyceryl monostearate*, dan *nonyl phenol ethoxylates* (Yeh et al., 1999). *sorbitan monostearate* memiliki keuntungan yaitu merupakan surfaktan non ionik dengan nilai HLB rendah yang tidak toksik dan tidak iritan serta kompatibel dengan bahan-bahan yang lain

Dalam penelitian sebelumnya (Yeh et al., 1999), mikroenkapsulasi menggunakan metode penguapan pelarut emulsi w/o/o dengan polimer *poly(DL-lactide-co-glycolide)* dan ovalbumin (OVA) sebagai bahan obat, konsentrasi penggunaan *sorbitan monostearate* sebagai *emulsifying agent* untuk emulsi pertama (w/o) berpengaruh pada efisiensi enkapsulasi dan ukuran partikel dari mikro kapsul yang dihasilkan. Sebagai *emulsifying agent*, *sorbitan monostearate* digunakan dalam konsentrasi antara 1-15% (Kibbe, 2000) tetapi pada umumnya untuk menstabilkan emulsi, surfaktan digunakan dalam rentang 2-3% (Friberg et al., 1996). Tegangan antarmuka yang terlalu rendah justru menyebabkan ketidakstabilan dari emulsi (Friberg et al., 1996).

Dari uraian diatas, maka telah diteliti pengaruh konsentrasi *sorbitan monostearate* sebagai surfaktan terhadap karakteristik dari mikro kapsul yang dibuat menggunakan metode penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w).

Syarat bahan obat yang dapat digunakan sebagai inti adalah bahan tersebut harus dapat terlarut dalam air dan sesuai dengan kriteria bahan obat untuk pengembangan formulasi mikro kapsul menjadi sediaan farmasi. Salah satu bahan obat yang dapat larut dalam air adalah salbutamol sulfat. Salbutamol sulfat merupakan agonis reseptor  $\beta_2$  yang digunakan dalam terapi pengobatan penyakit asma. Dalam kasus asma akut, salbutamol sulfat diberikan empat kali sehari dalam dosis 2,4 mg secara oral untuk menjaga kadar terapeutik dalam darah. Salbutamol sulfat memiliki waktu paruh 4,5 jam, ini sesuai untuk dibentuk menjadi sediaan lepas lambat dengan lama kerja untuk 12 hingga 24 jam (Murthy et al., 1991). Salah satu kegunaan dari mikroenkapsulasi adalah untuk pengendalian pelepasan bahan obat, sehingga mikroenkapsulasi salbutamol sulfat

dapat dijadikan salah satu upaya pengembangan sediaan lepas lambat salbutamol sulfat.

Dalam penelitian ini akan dibuat mikrokapsul salbutamol sulfat dengan penyalut etil selulosa menggunakan metode penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w) dengan penambahan *sorbitan monostearate* dalam konsentrasi 1%, 2%, dan 3%. Kemudian dilakukan evaluasi terhadap distribusi ukuran partikel, morfologi mikrokapsul, dan efisiensi enkapsulasi.

## 1.2 Rumusan Permasalahan

Bagaimana pengaruh penambahan *sorbitan monostearate* dengan konsentrasi 1 %, 2%, dan 3% terhadap karakteristik mikrokapsul yang meliputi ukuran partikel, bentuk dan efisiensi enkapsulasi dari mikrokapsul salbutamol sulfat yang dibuat dengan penyalut etil selulosa menggunakan teknik penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w)?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui pengaruh penambahan *sorbitan monostearate* dengan konsentrasi 1 %, 2%, dan 3% terhadap karakteristik mikrokapsul yang meliputi ukuran partikel, bentuk dan efisiensi enkapsulasi dari mikrokapsul salbutamol sulfat yang dibuat dengan penyalut etil selulosa menggunakan teknik penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w).

## 1.4 Hipotesis Penelitian

Peningkatan konsentrasi *sorbitan monostearate* akan mengakibatkan penurunan ukuran partikel dan peningkatan efisiensi enkapsulasi dari mikrokapsul salbutamol sulfat yang dibuat dengan penyalut etil selulosa menggunakan teknik penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w).

## 1.5 Manfaat Penelitian

Dapat dijadikan informasi tambahan untuk pengembangan sediaan lepas lambat dari mikrokapsul salbutamol sulfat yang dibuat dengan penyalut etil selulosa menggunakan teknik penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w).

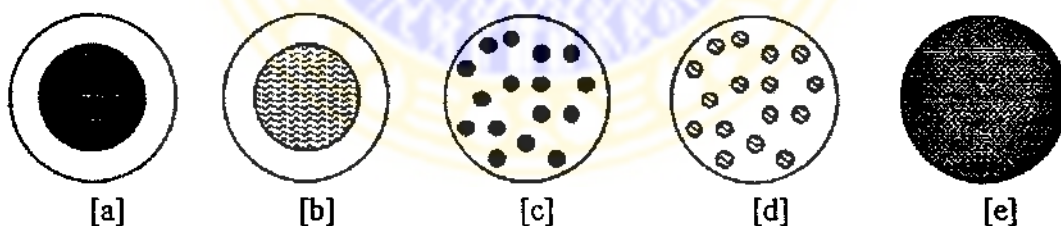
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2. 1 Tinjauan tentang mikroenkapsulasi

##### 2.1.1 Definisi mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses enkapsulasi miroskopik partikel-partikel obat dengan suatu bahan penyalut yang khusus, yang membuat partikel-partikel obat dalam karakteristik fisika dan kimia yang dikehendaki (Sarghel and Yu, 1988). Hasil dari mikroenkapsulasi dinamakan mikro kapsul (Yoshizawa, 2004) yang memiliki ukuran antara beberapa puluh mikrometer hingga 5000  $\mu\text{m}$  (Bakan, 1989). Pada dasarnya bentukan mikro kapsul terdiri atas inti dan lapisan penyalut yang melapisi inti tersebut. Inti dari mikro kapsul dapat berupa bahan obat (padat maupun cair), bakteri ataupun virus (vaksin), protein, dan banyak bahan lainnya. Bahan penyalut harus mampu memberikan suatu lapisan tipis yang kohesif dengan bahan inti; dapat bercampur secara kimia dan tidak bereaksi dengan bahan inti; dan memberikan sifat penyalutan yang diinginkan, seperti kekuatan, fleksibilitas, impermeabilitas, sifat-sifat optik dan stabilitas (Bakan, 1989).



Gambar 2.1 Jenis mikro kapsul. [a] Mikro kapsul inti padat, [b] Mikro kapsul inti cair, [c] Mikro kapsul mikrodomain padat, [d] Mikro kapsul mikrodomain cair, dan [e] Mikrosfer dengan campuran molekular matriks dan bahan terenkapsulasi (Birnbbaum and Peppas, 2003).

##### 2.1.2 Aplikasi dan Kegunaan Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi telah di aplikasikan dalam bidang farmasi untuk beberapa golongan obat antara lain obat antibiotik, antiinflamasi, bronkodilator, obat



turunan sulfa, obat diuretika, antiepilepsi, analgesik, antihipertensi, *anticancerogen*, *tranquilizer*, sedatif hipnotik, vitamin, dan lain-lain (Wise, 2000). Beberapa kegunaan dari teknik mikroenkapsulasi adalah dapat menutupi rasa dan bau yang tidak enak (Yoshizawa, 2004), meningkatkan stabilitas bahan obat (Youan et al., 2003) mencegah interaksi bahan obat dengan bahan lain, penanganan mudah karena seperti serbuk (Yoshizawa, 2004), mengubah bahan cair menjadi padat (Bakan, 1989), serta dapat digunakan sebagai salah satu upaya dalam mengendalikan pelepasan suatu obat (Sutriyo dkk., 2004).

### 2.1.3 Metode Mikroenkapsulasi

Beberapa teknik mikroenkapsulasi telah banyak dikembangkan, pada umumnya teknik-teknik tersebut merupakan modifikasi dari tiga teknik dasar mikroenkapsulasi yaitu : koaservasi, *spray drying*, dan penguapan pelarut (Freitas et al., 2005).

#### 2.1.3.1 Koaservasi

Koaservasi didefinisikan sebagai fenomena pemisahan fase yang terjadi pada sistem koloid (Birnbaum and Peppas, 2003). Beberapa metode dalam pemisahan fase koaservasi antara lain (1) perubahan temperatur, (2) Penambahan polimer tidak bercampur, (3) Penambahan bahan bukan pelarut, penambahan garam, dan (4) interaksi polimer-polimer (Bakan, 1989). Secara garis besar, proses koaservasi terdiri dari tiga tahapan yang dilakukan dibawah pengocokan terus menerus: (1) pembentukan tiga fase kimia yang tidak tercampurkan; (2) penempatan (deposisi) penyalut; dan (3) pengerasan penyalut (Bakan, 1989).

Tahap 1 dari proses adalah pembentukan tiga fase kimia yang tidak tercampurkan. Untuk membentuk ketiga fase itu, bahan inti didispersikan dalam suatu larutan polimer penyalut. Fase bahan penyalut, suatu polimer tidak tercampurkan dalam keadaan cair, dibentuk dengan salah satu metode pemisahan fase koaservasi yang telah disebutkan diatas. Tahap 2 dari proses terdiri dari penempatan penyalut polimer cair pada bahan inti. Penempatan polimer penyalut cair pada sekeliling bahan inti terjadi jika polimer teradsorbsi pada antar muka yang terbentuk antara bahan inti dan fase cairan pembawa. Tahap 3 dari proses meliputi pengerasan penyalut, biasanya dengan teknik panas, ikatan silang, atau

teknik desolvasi, untuk membentuk suatu mikrokapsul penahan sendiri (Bakan, 1989).

### 2.1.3.2 *Spray Drying*

Proses mikroenkapsulasi dengan *spray drying* meliputi pendispersian bahan inti dalam bahan penyalut yang dicairkan, dan menyembrotkan campuran inti-penyalut ke dalam suatu kondisi lingkungan dimana pemadatan relatif cepat (dan pembentukan) dari penyalutan diganggu (Bakan, 1989). Pemadatan dari penyalut dipengaruhi oleh penguapan cepat dari pelarut dimana bahan penyalut dilarutkan (Bakan, 1989). Penghilangan bahan bukan pelarut atau pelarut dari produk tersalut kemudian dilaksanakan dengan teknik peresapan, ekstraksi, atau penguapan.

Dalam praktek, mikroenkapsulasi dengan *spray drying* dilakukan dengan mendispersikan bahan inti dalam larutan penyalut, dimana substansi penyalut dilarutkan dan 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 mikroenkapsulasi. Komponen peralatan *spray drying* meliputi pemanas udara, alat atomisasi, ruang semprot utama, kipas, siklon dan pengumpul produk.

### 2.1.3.3 Penguapan Pelarut

Metode penguapan pelarut melibatkan emulsifikasi dari pelarut organik (biasanya metilen klorida) yang mengandung polimer yang terlarut dan bahan obat yang terlarut atau terdispersi, dalam fase air dengan volume tertentu dengan bantuan *emulsifying agent* (Wise, 2000). Konsentrasi *emulsifying agent* mempengaruhi ukuran dan bentuk partikel. Saat ukuran tetesan emulsi yang diinginkan telah terbentuk, laju pengadukan dikurangi dan penguapan dari pelarut organik terjadi pada tekanan atmosfer atau pada tekanan yang lebih rendah pada suhu yang tepat. Kemudian penguapan pelarut fase terdispersi menghasilkan mikropartikel polimer padat yang menjebak bahan obat. Mikropartikel padat dipisahkan dari suspensi dengan filtrasi, sentrifugasi, atau liofilisasi (Wise, 2000). Metode penguapan pelarut dibagi menjadi dua yaitu penguapan pelarut emulsi tunggal (emulsi o/w, w/o, dan o/o) dan penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w).

### A. Penguapan pelarut emulsi tunggal

Pada dasarnya, teknik penguapan pelarut emulsi tunggal ada 2 sistem yang dapat dipilih yaitu minyak dalam air (o/w) atau air dalam minyak (w/o). Emulsi o/w lebih sering digunakan dari pada emulsi w/o dikarenakan kesederhanaan dari proses dan kemudahan untuk membersihkan produk akhir.

Masalah yang terkait dengan teknik ini adalah efisiensi enkapsulasi dari senyawa aktif yang agak larut air dan larut air. Obat larut air seperti teofilin, kafein dan asam salisilat tidak dapat terjebak. Obat dapat bedifusi dari fase organik terdispersi menuju fase air pendispersi, yang menghasilkan penjebakan obat yang rendah secara efisien dengan menggunakan metode emulsi o/w, dimana obat yang kelarutan rendah dalam air seperti diazepam, hidrokortison, dan progesteron dapat dijebak dalam mikrosfer.

Emulsi minyak dalam minyak (o/o) dikembangkan untuk mengenkapsulasi obat dengan kelarutan tinggi dalam air. Pada teknik ini, obat dan polimer, yang berada dalam pelarut polar seperti asetonitril, diemulsikan ke dalam fase lipofil yang tidak saling campur, pada umumnya digunakan parafin liquidum, dengan adanya surfaktan yang larut dalam minyak seperti span.

### B. Penguapan pelarut emulsi ganda

Penguapan pelarut emulsi ganda atau emulsi air dalam minyak dalam air (w/o/w) tepat digunakan untuk peptida larut air, protein, dan makromolekul. Metode ini memungkinkan enkapsulasi dari obat yang larut air dengan fase luar (pendispersi) air saat dibandingkan dengan metode penguapan pelarut emulsi o/o.

Bahan obat dilarutkan dalam air kemudian di emulsikan dengan fase organik yang mengandung polimer membentuk emulsi w/o. Emulsi ini kemudian di didispersikan dengan fase air yang mengandung *emulsifying agent* sehingga membentuk emulsi w/o/w. Fase organik bekerja sebagai barier antara dua fase air, mencegah difusi bahan aktif menuju fase air bagian luar. Masalah yang timbul dari teknik mikroenkapsulasi dengan penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w) ini adalah saat emulsi pertama tidak cukup mampu untuk menstabilkan fase airnya yang mengandung bahan obat yang terlarut sehingga menyebabkan fase tersebut memisah dan tercampurkan dengan fase air bagian luar (Birnbbaum and Peppas, 2003). Hal ini dapat menyebabkan turunnya efisiensi enkapsulasi dikarenakan

adanya bahan obat yang hilang. Dapat digunakan surfaktan untuk menstabilkan emulsi tetapi terbatas hanya pada bahan yang dapat terlarutkan pada fase organik (Birnbbaum and Peppas, 2003).

Mikroenkapsulasi menggunakan metode penguapan pelarut jika dibandingkan dengan metode spray drying dan koaservasi memiliki beberapa keuntungan yaitu (1) dapat digunakan untuk bahan yang tidak tahan panas, dimana hal ini tidak dapat dilakukan untuk teknik spray drying, (2) tidak terkontaminasi oleh bahan atau senyawa penginduksi pemisahan fase, dimana kontaminasi oleh bahan penginduksi pemisahan fase sering terjadi pada aplikasi teknik koasevasi, (3) kontrol untuk ukuran partikel lebih mudah serta dapat menghasilkan mikrokapsul dalam ukuran yang relatif lebih kecil jika dibandingkan dengan teknik yang lain (Freitas et al., 2005) dan (4) memiliki reproduibilitas yang baik untuk skala laboratorium (Parikh et al., 2003).

Karakteristik produk akhir (mikrokapsul) dari mikroenkapsulasi menggunakan metode penguapan pelarut dipengaruhi utamanya oleh variabel formulasi dan proses (Wise, 2000).

Tabel II.1 Variabel Yang Mempengaruhi Mikrokapsul (Wise, 2000)

1	Polimer	Konsentrasi, komposisi, dan berat molekul
2	Bahan Obat	Sifat dan kelarutan
3	Pelarut	Sifat
4	<i>Emulsifying Agent</i>	Sifat dan konsentrasi
5	Proses Emulsifikasi	Suhu, kecepatan pengadukan, komposisi fase terdispersi dan pendispersi, perbandingan fase terdispersi dan pendispersi
6	Perbandingan Bahan Obat dengan Polimer	
7	Cara penghilangan pelarut	

Peningkatan dalam konsentrasi polimer akan menyebabkan peningkatan ukuran partikel mikrokapsul (Benoit et al., 1999), meningkatkan efisiensi enkapsulasi (Sutriyo dkk., 2004). Komposisi polimer (bagian amorf dan kristalin) mempengaruhi efisiensi enkapsulasi (Benoit et al., 1999). Peningkatan berat molekul dari polimer meningkatkan ukuran partikel dan efisiensi enkapsulasi dari

mikrokapsul yang dihasilkan (Porjazoska et al., 2004). Perbedaan pelarut akan menyebabkan perbedaan morfologi dari mikrokapsul (Wise, 2000). Jenis dan konsentrasi emulsifying agent yang digunakan akan mempengaruhi ukuran partikel dan efisiensi enkapsulasi dari mikrokapsul yang dihasilkan (Benoit et al., 1999). Dalam proses emulsifikasi, peningkatan kecepatan pengadukan akan menurunkan ukuran partikel dari mikrokapsul (Freitas et al., 2005). Dalam mikroenkapsulasi menggunakan metode penguapan pelarut emulsi ganda, peningkatan perbandingan fase dalam emulsi pertama (w/o) dengan fase luar emulsi kedua (w/o/w) akan menurunkan ukuran partikel dan membuat bentuk partikel dari mikrokapsul menjadi lebih sferis serta memberikan pengaruh terhadap efisiensi enkapsulasi (Parikh et al., 2003).

#### **2.1.4 Evaluasi Mikrokapsul**

Evaluasi yang dilakukan pada hasil mikrokapsul yang didapat didalamnya meliputi ukuran partikel menggunakan metode mikroskopi, morfologi permukaan mikrokapsul dengan scanning electron microscopy, dan kandungan obat, serta dilakukan perhitungan persentase efisiensi enkapsulasi dari mikrokapsul yang didapat.

##### **2.1.4.1 Penentuan Ukuran Partikel Menggunakan Metode Pengayakan**

Penentuan ukuran partikel menggunakan ayakan melibatkan suatu seri ayakan standar yang dikalibrasi oleh *The National Bureau of Standards*. Ayakan biasanya digunakan untuk memilih partikel-partikel yang lebih kasar. Jika diinginkan analisis yang lebih rinci, ayakan bisa disusun mulai dari yang terkasar diatas sampai yang terhalus dibawah. Suatu sampel serbuk yang ditimbang teliti ditempatkan pada ayakan paling atas, dan setelah ayakan tersebut digoyangkan untuk periode waktu tertentu, serbuk yang tertinggal diatas tiap pengayak ditimbang. Kesalahan pengayakan akan timbul dari sejumlah variabel termasuk beban ayakan dan lama serta intensitas penggoyangan (Martin et al., 1993).

##### **2.1.4.2 Penentuan Bentuk Mikrokapsul**

###### **A. Menggunakan *Scanning Electron Microscopy***

Penentuan morfologi menggunakan *scanning electron microscopy* (SEM) dapat dilakukan dengan jumlah sampel yang sedikit yaitu berkisar antara  $10^{-10}$  –  $10^{-12}$  gram. Sampel yang akan dianalisis diletakkan dalam chamber lalu dilakukan

*scanning* menggunakan *electron beam*. Interaksi antara *electron beam* dengan sampel akan menghasilkan fenomena-fenomena yang selanjutnya dideteksi dan dianalisis (The United States Pharmacopeial Convention, 2002).

## B. Menggunakan Mikroskop Optik

Mikroskop optik dapat digunakan untuk mengamati partikel dengan rentang ukuran 0,2  $\mu\text{m}$  hingga 100  $\mu\text{m}$  (Martin et al., 1993) Sampel yang akan diamati bentuknya diletakkan diatas obyek glass kemudian diamati menggunakan perbesaran optik yang sesuai.

### 2.1.4.3 Penentuan Kandungan Bahan Obat

Kandungan bahan obat dalam mikrokapsul ditentukan dengan menggunakan metode metode spektrofotometri ultraviolet dan cahaya tampak (UV-Vis). Spektrofotometri ultraviolet dan cahaya tampak (UV-Vis) digunakan untuk senyawa-senyawa yang mengandung gugus kromofor dan auksokrom dan analisisnya menggunakan instrumen yang disebut spektrofotometer. Spektrofotometer yang sesuai untuk pengukuran didaerah spektrum ultraviolet dan cahaya tampak terdiri dari suatu sistem optik dengan kemampuan menghasilkan cahaya monokromatik dalam jangkauan 200 nm hingga 800 nm dan suatu alat yang sesuai untuk menetapkan serapan (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995). Hasil penentuan kandungan bahan obat nantinya akan digunakan dalam perhitungan efisiensi enkapsulasi dari mikrokapsul yang dihasilkan.

## 2.2 Tinjauan Tentang Emulsi.

### 2.2.1 Definisi Emulsi

Emulsi didefinisikan sebagai suatu dispersi makroskopik dari tetesan suatu cairan dalam cairan yang lain, dengan diameter tetesan kira-kira berada dalam rentang 0,5 – 100  $\mu\text{m}$  (Friberg et al., 1996). Emulsi juga dapat digambarkan sebagai suatu sistem heterogen terdiri dari dua cairan yang tidak saling campur, satu diantaranya terdispersi merata sebagai suatu tetesan dalam cairan lainnya (Eccleston, 1992). Emulsi secara termodinamika tidak stabil dan mengarah pada pemisahan dua fase oleh penggabungan atau *coalescence* dari tetesan kecuali ada penambahan *emulsifying agent*. Emulsi dapat diklasifikasikan menjadi emulsi

sederhana seperti emulsi o/w atau emulsi w/o dan emulsi kompleks seperti emulsi o/w/o atau emulsi w/o/w.

### 2.2.2 Stabilitas emulsi

Emulsi tidak stabil secara termodinamika, pada umumnya akan kembali pada keadaan awalnya yaitu 2 cairan yang terpisah. Keadaan ini terjadi melalui beberapa proses, ada bersifat reversible seperti flokulasi, sementara ada juga yang bersifat irreversible seperti *coalescence* (Friberg and Yang., 1996).

Flokulasi digambarkan sebagai suatu asosiasi yang lemah yang bersifat reversible dari tetesan-tetesan fase terdispersi dalam emulsi yang masih dibatasi atau terpisahkan dengan adanya lapisan tipis dari fase pendispersi. Asosiasi dari tetesan-tetesan tersebut muncul dari interaksi gaya tarik menarik dan tolak-menolak antara tetesan-tetesan tersebut dan bersifat reversible dalam artian dispersi dari tetesan-tetesan tersebut dapat diperoleh lagi dengan pengocokan yang sederhana. Flokulasi pada umumnya dianggap sebagai prekursor dari proses yang irreversible yaitu *coalescence*. *Coalescence* adalah keadaan dimana fase terdispersi bersatu membentuk tetesan yang lebih besar. Hal ini dapat terjadi karena lapisan tipis dari fase pendispersi yang menjadi batas pemisah saat flokulasi telah hilang sehingga memungkinkan bergabungnya tetesan-tetesan fase terdispersi menjadi tetesan yang lebih besar. Adanya penambahan *emulsifying agent* dapat berpengaruh pada tahapan yang berbeda-beda pada proses destabilisasi emulsi (Friberg and Yang., 1996).

### 2.2.3 Surface Active Agent (Surfaktan)

Surfaktan adalah salah satu *emulsifying agent* yang memiliki mekanisme utama menurunkan tegangan antarmuka saat proses emulsifikasi sehingga menyebabkan pembentukan tetesan-tetesan yang lebih mudah dan mengurangi kecenderungan tetesan-tetesan tersebut untuk bergabung kembali (Friberg et al., 1996).

Tegangan antarmuka ( $\gamma$ ) berhubungan dengan energi bebas ( $\Delta G$ ) permukaan yang dibutuhkan untuk membentuk suatu permukaan antara dua fase cairan yang tidak saling campur. Hubungan tersebut dinyatakan dalam rumus :  $\Delta G = \gamma \Delta A$ . Dengan semakin tinggi luas permukaan ( $\Delta A$ ) kontak antara dua fase cairan yang tidak saling campur (dengan memperkecil ukuran tetesan-tetesan fase terdispersi)



maka energi bebas yang diperlukan untuk menstabilkan sistem tersebut akan semakin besar. Dengan adanya penambahan surfaktan maka dapat memperkecil energi yang dibutuhkan karena surfaktan menurunkan tegangan antarmuka.

Surfaktan dibagi menjadi dua yaitu surfaktan ionik dan surfaktan non ionik. Suatu surfaktan ionik pada umumnya digunakan sendiri untuk menstabilkan emulsi o/w. Prinsipnya, penstabilan emulsi oleh surfaktan ionik dikarenakan adanya ionisasi dari bagian hidrofilik dari surfaktan sehingga membentuk suatu *electrical double layers* yang dapat menimbulkan suatu gaya tolak-menolak antar sesama tetesan sehingga mencegah penggabungan tetesan-tetesan fase tersebut (Friberg et al., 1996). Sodium lauryl sulfat dan cetrimide adalah beberapa contoh dari surfaktan ionik (Kibbe, 2000).

Surfaktan non ionik pada umumnya digunakan untuk menstabilkan emulsi o/w atau w/o, yang bergantung pada bagian hidrofilik dan hidrofobik dari surfaktan itu sendiri yang digambarkan dengan harga HLB (*hidrophile-lipophile balance*). Pada umumnya emulsi w/o distabilkan menggunakan surfaktan dengan harga HLB yang rendah dimana surfaktan tersebut memiliki kelarutan yang rendah dalam air. Sedangkan untuk emulsi o/w pada umumnya distabilkan oleh surfaktan dengan harga HLB yang tinggi dimana surfaktan tersebut memiliki kelarutan yang tinggi dalam air. Surfaktan dapat membentuk agregat pada konsentrasi tertentu dalam suatu pelarut yang dinamakan dengan *micelle* jika dalam pelarut air (polar) atau *reverse micelle* jika dalam pelarut bukan air (non polar).

Prinsip penstabilan emulsi oleh surfaktan non ionik didasarkan pada adanya bagian dari surfaktan yang teradsorpsi pada antarmuka kedua cairan tidak saling campur dan membentuk lapisan kuat yang mencegah terjadinya *coalescence* dan bagian dari surfaktan yang berada pada fase pendispersi membentuk suatu halangan sterik sehingga dapat mencegah bergabungnya tetesan-tetesan fase terdispersi (Friberg et al., 1996). Span dan tween adalah beberapa contoh dari surfaktan non ionik (Kibbe, 2000).

#### **2.2.4 Multiple Emulsion**

Multiple emulsion diartikan sebagai suatu emulsi yang dimana fase terdispersinya mengandung tetesan-tetesan dari fase pendispersi. Emulsi ini dapat



berupa emulsi air dalam minyak dalam air (w/o/w) atau emulsi minyak dalam air dalam minyak (o/w/o). Pada umumnya pembentukan emulsi ini melalui dua tahap homogenisasi, pertama membuat emulsi w/o, kemudian mendispersikan emulsi ini pada fase air hingga membentuk emulsi w/o/w, atau sebaliknya untuk membentuk emulsi o/w/o. Selain itu emulsi ini dapat juga dibentuk menggunakan metode *Phase Inversion Technique* (PIT) (Malmsten, 2002).

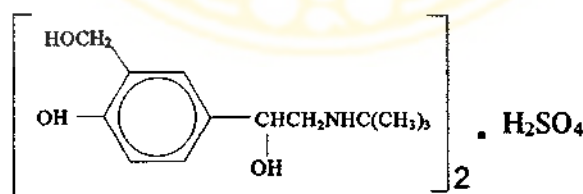
*Multiple emulsion* tidak stabil dan cepat atau lambat berubah menjadi emulsi sederhana (Malmsten, 2002). Mekanisme yang dapat menyebabkan pecahnya sistem *multiple emulsion* (W/O/W) adalah koagulasi dari *multiple drops* dan *multiple drop breakdown* (Csoka and Eros, 1997).

Pelepasan bahan yang larut air yang berada pada fasa air dalam ( $W_1$ ) dalam sistem emulsi W/O/W melalui dua mekanisme utama yaitu (1) Transport melewati fasa minyak (O) yang difasilitasi oleh surfaktan yang bersifat lipofil dan (2) Fenomena *Sweling-Breakdown* dikarenakan aliran air dari fasa air luar ke fasa air dalam (Jeger-Lezer et al, 1997).

## 2.3 Tinjauan Tentang Bahan

### 2.3.1 Salbutamol Sulfat

Nama kimia dari salbutamol sulfat adalah garam  $\alpha'$ - [(tert-butilamino) metil] - 4 hidroksi-m-xilena- $\alpha$ ,  $\alpha'$ -diol sulfat (2:1) dengan rumus molekul  $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$  dan berat molekul 576.70. Dengan struktur molekul :



Gambar 2.2 Struktur Salbutamol Sulfat

Salbutamol sulfat merupakan serbuk putih atau hampir putih, tidak berbau, dan yang rasa sedikit pahit. Salbutamol larut dalam empat bagian air, sukar larut dalam alkohol, kloroform, dan ether (Reynolds, 1982).

Salbutamol menstimulasi reseptor adrenergik- $\beta$  dan memiliki sedikit efek atau tidak sama sekali pada reseptor adrenergik- $\alpha$ . Salbutamol relatif selektif reseptor adrenergik- $\beta_2$ . Stimulasi reseptor  $\beta_2$  menyebabkan produksi dari cAMP

melalui aktivasi enzim adenyl cyclase. Peningkatan cAMP intrasel menyebabkan peningkatan aktivitas cAMP-dependent protein kinase A, yang menghambat fosforilasi miosin dan menurunkan konsentrasi kalsium intrasel, yang menghasilkan relaksasi otot polos (Mc Evoy, 2002).

Salbutamol sulfat diabsorpsi cepat dan baik setelah penggunaan secara oral (Mc Evoy, 2002). Bioavailabilitas dari tablet salbutamol yaitu sekitar 61% (Lund, 1994). Efek bronkoldilatasi timbul setelah 30 menit setelah penggunaan secara peroral, dengan fek puncak setelah 2 – 3 jam, dan dapat bertahan hingga 4 – 6 jam. Tablet *extended-release* memiliki efek hingga 12 jam (Mc Evoy, 2002).

Salbutamol dapat menembus sawar darah otak dan kadarnya dalam plasma dapat mencapai hingga 5%. Di dalam kelenjar lain diluar sawar darah otak, konsentrasi salbutamol dapat mencapai 100 kali dari salbutamol dalam seluruh otak, selain itu salbutamol juga dapat melewati plasenta. Penelitian pada tikus yang mengandung, memperlihatkan bahwa 10% dari dosis salbutamol masuk kedalam janin (Mc Evoy, 2002).

$T_{1/2}$  dari salbutamol yaitu 4,5 jam (Murthy et al., 1991). Salbutamol termetabolisme di hati, kemudian dieksresi dalam urin dan feses. Setelah penggunaan peroral, 75% dari dosis salbutamol sulfat dieksresi melalui urin setelah 72 jam dengan sebagian besar dalam bentuk metabolitnya, dan 4% diekskresi melalui feses (Mc Evoy, 2002).

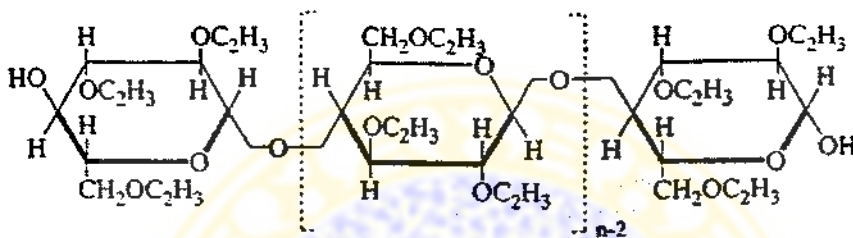
Salbutamol sulfat dapat menyebabkan tremor otot skletal, palpitasi, dan kram pada otot. Takikardi, sakit kepala, vasodilatasi perifer dapat timbul setelah penggunaan dosis tinggi (Reynolds, 1982). Selain itu salbutamol dapat juga menyebabkan hipokalemia, insomnia, hiperaktifitas, mual, muntah, diare, dispepsia, bronkospasme, batuk, bronkitis, epistaxis, dysphonia, reaksi alergi, dan retensi urin (Mc Evoy, 2002).

Salbutamol jika digunakan bersamaan dengan obat simpatomimetik dapat menimbulkan efek samping pada jantung yang serius. Pemakaian salbutamol bersamaan dengan digoxin dapat menurunkan konsentrasi serum digoxin hingga 16 – 22%. Karena salbutamol dapat menurunkan konsentrasi serum kalium maka jika digunakan bersamaan dengan obat yang dapat menurunkan konsentrasi serum kalium seperti diuretika kuat dan golongan tiazid, maka perlu dilakukan suatu

monitoring karena dapat terjadi penjumlahan efek hipokalemia. Penggunaan monoamine oksidase dan antidepresan trisiklik dapat meningkatkan (potensiasi) dari efek salbutamol. Obat  $\beta$ -bloker dapat menyebabkan bronkospasme saat digunakan bersamaan dengan salbutamol (Mc Evoy, 2002).

### 2.3.2 Etil Selulosa

Etil selulosa adalah eter dari selulosa yang dibuat dengan mereaksikan etil klorida dengan selulosa alkali. Struktur dari etil selulosa adalah:



Gambar 2.3 Struktur Etil Selulosa (Wallace, 1990)

Etil selulosa adalah serbuk putih atau putih kekuningan atau granul, tidak berbau atau hampir tidak berbau. Kelarutan etil selulosa dalam air praktis tidak larut, larut dalam metilen klorida dan dalam campuran 20 g alkohol dan 80 g toluen, sedikit larut dalam etil asetat dan metanol, praktis tidak larut dalam gliserol (85%) dan propilenglikol (Great Britain The Government of Health, 2002).

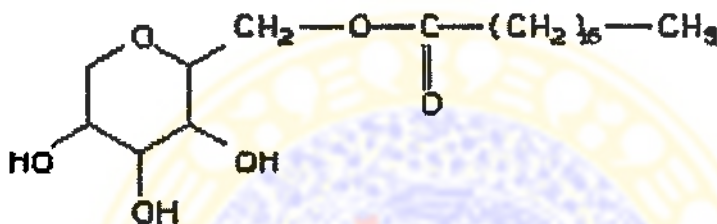
Etil selulosa stabil, sedikit higroskopik. Secara kimia resisten terhadap suasana basa. Lebih sensitif terhadap senyawa asam dari pada ester selulosa. Etil selulosa terdegradasi melalui oksidasi dengan adanya sinar matahari atau UV, Etil selulosa sebaiknya tidak disimpan pada temperatur lebih dari 32°C ditempat kering yang jauh dari sumber panas. Tidak boleh disimpan dekat dengan senyawa peroksida dan senyawa-senyawa pengoksidasi lainnya. Etil selulosa incompatible dengan parafin wax dan microcrystalline wax (Kibbe, 2000).

Etil selulosa telah digunakan secara luas dalam formulasi sediaan oral dan topikal. Fungsi utama etil selulosa dalam formulasi sediaan oral adalah sebagai bahan penyalut hidrofobik untuk tablet dan granul. Penyalutan dengan etil selulosa ditujukan untuk memodifikasi pelepasan obat, menutupi rasa, meningkatkan stabilitas dimana granul yang disalut oleh etil selulosa untuk mencegah oksidasi. Formulasi tablet yang pelepasannya termodifikasi juga dapat

diproduksi menggunakan etil selulosa sebagai pembentuk matriksnya. Etil selulosa dengan viskositas tinggi telah digunakan dalam mikroenkapsulasi bahan obat, dengan konsentrasi 10 – 20%. Dalam memformulasi tablet, etil selulosa dapat digunakan sebagai binder yang dapat menghasilkan tablet yang keras dan kerupuhnya rendah (Kibbe, 2000).

### 2.3.3 Sorbitan Monostearate

*Sorbitan monosterate* merupakan campuran yang didapat dari proses esterifikasi sorbitol dengan asam stearat. Rumus molekul *sorbitan monosterate* adalah :



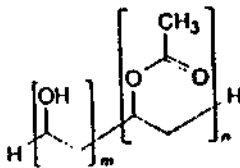
Gambar 2.4 Struktur *Sorbitan Monosterate* (SDBS, 2007)

*Sorbitan monosterate* berbentuk padatan seperti lilin yang berwarna kuning pucat. *Sorbitan monosterate* praktis tidak larut dalam air, tetapi dapat terdispersi dalam air, dan sukar larut dalam alkohol. Memiliki titik lebur dalam rentang 50-60°C (Great Britain The Government of Health, 2002). Nilai HLB *sorbitan monosterate* adalah 4.7. Ester dari sorbitan stabil dalam suasana asam atau basa lemah, dengan adanya asam atau basa kuat maka secara bertahap akan membentuk sabun (Kibbe, 2000).

*Sorbitan monosterate* telah digunakan secara luas dalam formulasi kosmetik, bahan makanan, dan dalam sediaan farmasi sebagai suatu surfaktan non ionik. Saat digunakan sendiri, *sorbitan monosterate* menghasilkan emulsi w/o yang stabil. Kegunaan *sorbitan monosterate* antara lain sebagai *emulsifying agent*, non-ionik surfaktan, solubilizing agent, pembasah, dan pendispersi atau bahan pensuspensi (Kibbe, 2000).

### 2.3.4 Polivinil Alkohol

Polivinil alkohol (PVA) didapat dari polimerisasi vinil asetat diikuti oleh hidrolisis dari polivinil asetat dengan adanya katalis oleh alkali dan asam mineral. Rumus molekul dari polivinil alkohol adalah :



Gambar 2.5 Struktur PVA (Great Britain The Government of Health, 2002)

Harga relatif rata-rata berat molekul PVA berkisar antara 20.000 hingga 150.000 dengan viskositas antara 3 hingga 70 mPas. Polivinil alkohol merupakan serbuk putih kekuningan atau granul yang tembus cahaya. PVA larut dalam air, sukar larut dalam etanol, dan praktis tidak larut dalam aseton (Great Britain The Government of Health, 2002). PVA stabil dalam penyimpanan pada tempat yang kering dan sejuk. Pada suhu  $100^\circ\text{C}$  terjadi degradasi lambat pada PVA, sedangkan pada suhu  $200^\circ\text{C}$  PVA terdegradasi secara cepat (Kibbe, 2000).

Polivinil alkohol (PVA) utamanya digunakan dalam formulasi topikal dan ophthalmik. PVA digunakan sebagai stabilizing agent untuk emulsi. PVA juga merupakan agen peningkat viskositas yang digunakan untuk sediaan yang diinginkan kental seperti sediaan tetes mata. PVA dapat dibentuk menjadi mikrosfer saat dicampur dengan glutaraldehid (Kibbe, 2000). Dalam mikroenkapsulasi dengan metode penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w), PVA pada umumnya digunakan sebagai *emulsifying agent* untuk membentuk emulsi (w/o)/w dan stabilisasi oleh PVA menghasilkan mikrokapsul yang lebih baik jika dibandingkan dengan stabilisasi oleh tween 80 dan sodium dodecyl sulphate (SDS) (Benoit et al., 1999).

### 2.3.5 Diklorometana (Metilena Klorida)

Diklorometana adalah larutan yang tidak berwarna dan mudah menguap. Rumus molekul diklorometana  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dengan berat molekul 84,9. Diklorometana sukar larut dalam air, dapat bercampur dengan etanol absolut, dengan eter, dengan minyak mudah menguap dan dengan pelarut organik lainnya (Great Britain The Government of Health, 2002).

Diklorometana pada umumnya digunakan sebagai pelarut bersamaan dengan pelarut lain dalam industri farmasi. Digunakan umumnya untuk formulasi kosmetik. Untuk bahan tambahan pada makanan maksimum digunakan hingga 5

ppm (Reynolds, 1982). Diklorometana merupakan salah satu pelarut yang biasa digunakan dalam mikroenkapsulasi dengan metode penguapan pelarut (Wise, 2000).

Menghirup uap diklorometana dapat menyebabkan sakit kepala dan mual; pada konsentrasi tinggi dapat mendepresi sistem saraf pusat. Dapat terjadi edema paru, hemolisis, parastesia, dan peningkatan carboksihemoglobin (Reynolds, 1982).



### BAB III

#### KERANGKA KONSEPTUAL

Mikroenkapsulasi memiliki beberapa kegunaan dan keuntungan antara lain menutupi rasa dan bau yang tidak enak; meningkatkan stabilitas bahan obat dan dapat digunakan sebagai salah satu upaya dalam mengendalikan pelepasan suatu obat. Ada beberapa metode mikroenkapsulasi, dalam penelitian ini digunakan metode penguapan pelarut emulsi ganda. Metode penguapan pelarut dengan teknik emulsi ganda (w/o/w) dapat mencegah difusi bahan aktif yg larut air dan mikrokapsul yang dihasilkan berbentuk sferis. Masalah yang timbul dari teknik mikroenkapsulasi dengan penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w) ini adalah saat emulsi pertama (w/o) tidak cukup stabil sehingga dapat menyebabkan tidak optimalnya enkapsulasi bahan obat.

Stabilitas dari suatu emulsi terkait dengan beberapa faktor salah satunya adalah tegangan antarmuka. Penambahan surfaktan diharapkan mampu untuk mengatasi permasalahan yang terkait dengan stabilitas emulsi pertama (w/o) oleh karena surfaktan bekerja dengan cara menurunkan tegangan antarmuka sehingga dapat mempermudah pembentukan tetesan-tetesan fase terdispersi dan mengurangi kecenderungan dari tetesan-tetesan tersebut untuk bergabung kembali (Eccleston, 1992). *Sorbitan monostearate* dipilih sebagai surfaktan yang ditambahkan karena *sorbitan monostearate* adalah suatu surfaktan non ionik dengan nilai HLB rendah, tidak toksik dan tidak iritan serta kompatibel dengan bahan-bahan yang lain.

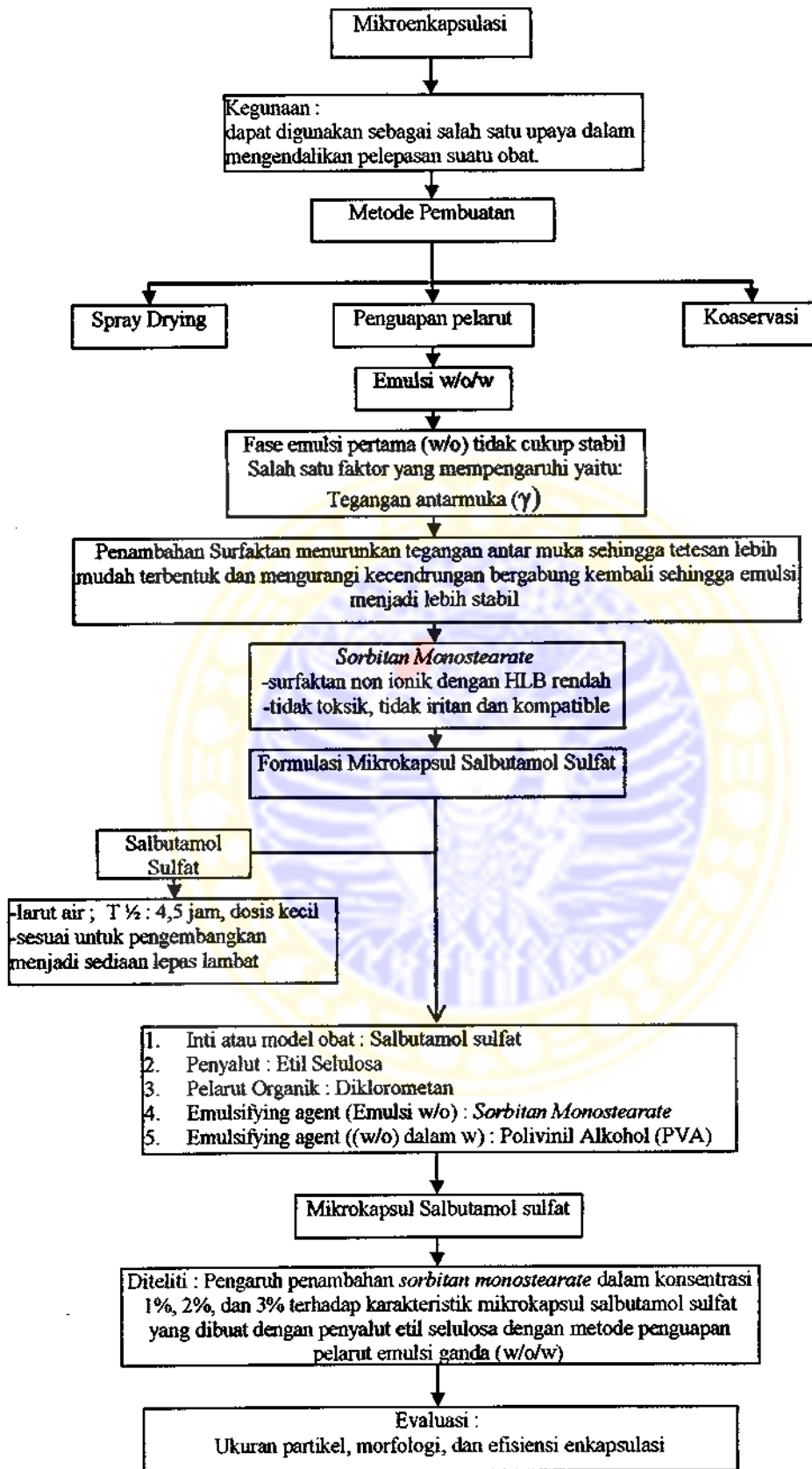
Sebagai model bahan obat digunakan salbutamol sulfat yang merupakan bahan obat yang larut dalam air. Salbutamol sulfat merupakan agonis reseptor  $\beta_2$  yang digunakan dalam terapi pengobatan penyakit asma. Salbutamol sulfat diberikan empat kali sehari dalam dosis 2,4 mg secara oral dan memiliki waktu paruh 4,5 jam, ini sesuai untuk dibentuk menjadi sediaan lepas lambat sehingga jika dimikroenkapsulasi maka dapat dijadikan salah satu upaya pengembangan sediaan lepas lambat salbutamol sulfat. Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah etil selulosa yang merupakan polimer yang inert, mudah didapat, dan telah banyak dipakai dalam teknik mikroenkapsulasi. Kemudian *emulsifying agent*

yang digunakan adalah polivinil alkohol (PVA) karena pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Benoit et al. memperlihatkan bahwa stabilisasi oleh PVA jika dibandingkan dengan tween 80 dan sodium dodecyl sulphate (SDS) memberikan hasil mikrokapsul yang lebih baik.

Dalam penelitian ini akan dibuat mikrokapsul salbutamol sulfat dengan penyalut etil selulosa menggunakan metode penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w) dengan penambahan *sorbitan monostearate* dalam konsentrasi 1%, 2%, dan 3%. Kemudian dilihat bagaimanakah pengaruh penambahan *sorbitan monostearate* terhadap karakteristik dari mikrokapsul salbutamol sulfat meliputi evaluasi terhadap ukuran partikel, morfologi, dan efisiensi enkapsulasi







Gambar 3.1 Skema Kerangka Konseptual

## BAB IV

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Bahan Dan Alat

##### 4.1.1. Bahan :

Salbutamol Sulfat *BP* (Transo Pharm), Ethocel 10 cP *Standart Premium FP* (Dow Chemical), Sorbitan Monostearate (Crill 3), Diklorometana pro analisis, Polivinil Alkohol pro sintesis, Air suling

##### 4.1.2. Alat :

Neraca analitik "Electronic Balance Chyo", "Denver Instrument Company TR-403", "Mettler Toledo AL 204", *Mixer Eurostar power-b IKA WERKE*, Spektrofotometer UV-Vis Carry-50, Thermoline Cimarec 2 *Hot Plate*, Mikroskop optik "XSZ-107BN", Spektrofotometer Infra Merah Jasco FT-IR/5300, Moisture Balance Ohaus MB-45, Mikroskop optik Olympus BX41, Oven Venticell MMM Medcenter, Seperangkat alat pengayak Retsch dan Test Sieve Retsch 5657 HAAN W. Germany Mesh 70, 40, 25, dan pan, Seperangkat corong Buchner, Mortir dan stamper, Alat-alat gelas

#### 4.2 Tahapan Penelitian

##### 4.2.1 Pemeriksaan Bahan Baku

###### 4.2.1.1 Analisa Kualitatif Salbutamol Sulfat

- a. Organoleptis : Serbuk putih atau hampir putih
- b. Pengujian dengan spektrofotometer serapan inframerah

Sebanyak 5 mg Salbutamol sulfat dan 95 mg KBr digerus sampai homogen, kemudian dimasukkan kedalam pengering hampa udara, selanjutnya dicetak dengan penekan hidrolik sampai diperoleh cakram yang transparan. Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan spektrum inframerah salbutamo sulfat pembanding.

###### 4.2.1.2 Analisa Kualitatif Etil Selulosa

- a. Organoleptis : Serbuk putih atau putih kekuningan atau granul, tidak berbau atau hampir tidak berbau

- b. Pengujian dengan spektrofotometer serapan inframerah  
Sebanyak 5 mg etil selulosa dan 95 mg KBr digerus sampai homogen, kemudian dimasukkan kedalam pengering hampa udara, selanjutnya dicetak dengan penekan hidrolik sampai diperoleh cakram yang transparan. Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan spektrum inframerah etil selulosa pembanding.

#### 4.2.1.3 Analisa Kualitatif *Sorbitan Monostearate*

- a. Organoleptis : Kuning pucat, padatan seperti lilin  
b. Pengujian dengan spektrofotometer serapan inframerah  
Sebanyak 5 mg *sorbitan monostearate* dan 95 mg KBr digerus sampai homogen, kemudian dimasukkan kedalam pengering hampa udara, selanjutnya dicetak dengan penekan hidrolik sampai diperoleh cakram yang transparan. Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan spektrum inframerah *sorbitan monostearate* pembanding.

#### 4.2.2 Rancangan Formula Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

Mikrokapsul Salbutamol sulfat dibuat dalam empat formula dengan penambahan *sorbitan monostearate* masing-masing 0%, 1%, 2%, dan 3%.

Tabel IV.1 Rancangan Formula Mikrokapsul Salbutamol Sulfat (Satu Batch)

No.	Bahan	Fungsi	Formula			
			F-1	F-2	F-3	F-4
1	Salbutamol sulfat	Bahan Obat	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
2	Etil Selulosa (dalam 20 mL Diklorometana)	Penyalut	2 g	2 g	2 g	2 g
3	<i>Sorbitan Monostearate</i>	Emulsifying Agent (emulsi w/o)	-	200 mg	400 mg	600 mg
4	Polivinil Alkohol (dalam 100 mL air)	Emulsifying Agent (emulsi (w/o)/w)	1 g	1 g	1 g	1 g

Keterangan : Pembuatan emulsi pertama (w/o) pada *ice bath* (10-12 °C)  
Pembuatan emulsi kedua pada suhu kamar (25 – 30° C)

### **4.2.3 Pembuatan Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan metode Penguapan Pelarut Emulsi Ganda (w/o/w)**

#### **4.2.3.1 Pembuatan Larutan PVA 1 %**

Ditimbang PVA sebanyak 1 g, didispersikan dalam 80 mL air suling di beaker glass. Kemudian ditambahkan air suling hingga volume 100 mL dan dipanaskan pada suhu 90° C selama 5 menit. Larutan diaduk hingga suhu larutan sama dengan suhu kamar kemudian didiamkan selama 24 jam.

#### **4.2.3.2 Pembuatan Larutan Etil Selulosa 10%**

Ditimbang etil selulosa sebanyak 2 g. Didispersikan dalam 15 mL diklorometana di beaker glass kemudian diaduk hingga etil selulosa larut. Setelah itu ditambahkan diklorometana hingga volume 20 mL dan diaduk hingga homogen.

#### **4.2.3.3 Pembuatan Larutan Etil Selulosa 10% yang mengandung *Sorbitan Monostearate***

Ditimbang etil selulosa sebanyak 2 g. Didispersikan dalam 15 mL diklorometana di beaker glass kemudian diaduk hingga etil selulosa larut. Ditimbang *sorbitan monostearate* sebanyak 200 mg; 400 mg; 600 mg kemudian dilarutkan dalam larutan etil selulosa. Setelah itu ditambahkan diklorometan hingga volume 20 mL dan diaduk hingga homogen.

#### **4.2.3.4 Pembuatan Larutan Salbutamol Sulfat 2,5% b/v**

Ditimbang salbutamol sulfat sebanyak 250 mg kemudian dilarutkan dalam labu ukur 10 mL menggunakan air suling.

#### **4.2.3.5 Pembuatan Mikrokapsul Salbutamol Sulfat**

Diambil 2 mL larutan salbutamol sulfat 2,5 %, kemudian diemulsikan ke dalam larutan etil selulosa 10 % dengan kecepatan 1000 rpm selama 2 menit untuk membentuk emulsi pertama (w/o). Emulsi pertama ini kemudian diemulsikan kembali ke dalam 100 mL larutan PVA 1 % dengan kecepatan 1000 rpm selama 30 menit untuk membentuk emulsi kedua (w/o/w) dan untuk proses penguapan pelarut. Mikrokapsul yang terbentuk kemudian dikumpulkan dengan penyaringan menggunakan corong buchner dan dilakukan pencucian dengan 100 mL air suling

sebanyak tiga kali. Mikrokapsul kemudian dikeringkan menggunakan oven dengan suhu 50°C selama 2 jam.

#### 4.2.4 Evaluasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

##### 4.2.4.1 Penentuan Rendemen dari Proses

Persentase perolehan kembali dari proses dihitung dengan menggunakan rumus :

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{\text{Berat total mikrokapsul yang diperoleh}}{\text{Berat total mikrokapsul secara teoritis}} \times 100\%$$

##### 4.2.4.2 Ukuran dan Bentuk Mikokapsul Salbutamol Sulfat

###### a. Ukuran Partikel Mikrokapsul

Evaluasi ukuran mikrokapsul salbutamol sulfat dilakukan dengan menggunakan metode pengayakan. Diambil ayakan dengan ukuran masing-masing 710, 425, 212  $\mu\text{m}$  dan pan penampung. Ditimbang masing-masing berat ayakan dan pan kemudian disusun diatas mesin pengayak. Ditimbang berat mikrokapsul dan taburkan pada ayakan paling atas kemudian ayakan ditutup dan dieratkan. Mikrokapsul kemudian diayak dengan kekuatan 20 rpm selama 10 menit. Setelah itu tiap ayakan dan pan ditimbang kembali untuk mengetahui berat mikrokapsul tiap ayakannya. Data disajikan dalam bentuk kurva hubungan antara ukuran dengan persentase berat.

###### b. Bentuk Mikrokapsul

Bentuk permukaan mikrokapsul diamati dengan menggunakan mikroskop optik yang telah dilengkapi dengan alat yang dapat mengambil gambar yang teramati pada mikroskop optik. Mikrokapsul diletakkan diatas obyek glass kemudian dilakukan pengamatan menggunakan mikroskop optik dan gambar yang teramati diambil menggunakan alat yang telah tersedia

##### 4.2.4.3 Penetapan Kandungan Salbutamol Sulfat dalam Mikrokapsul

###### a. Pembuatan Larutan Baku Induk Salbutamol Sulfat

Dibuat larutan baku induk salbutamol sulfat dalam air suling dengan kadar 1000 mg/ L (1000 ppm) dengan menimbang teliti 25 mg salbutamol sulfat kemudian dilarutkan dengan menggunakan air suling

10 mL pada labu terukur 25 mL. Setelah terlarut, tambahkan air suling hingga tanda. Dari larutan baku induk salbutamol sulfat ini selanjutnya dibuat pengenceran dengan menggunakan air suling hingga didapat larutan dengan kadar 20 ppm; 40 ppm; 60 ppm; 80 ppm; dan 100 ppm.

**b. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum**

Panjang gelombang maksimum salbutamol sulfat ditentukan dengan mengamati serapan larutan baku salbutamol sulfat dengan kadar 40 ppm dan 80 ppm dengan air suling sebagai blanko pada panjang gelombang 200 nm sampai 400 nm.

**c. Penentuan Pengaruh Bahan Tambahan terhadap Serapan Salbutamol Sulfat**

Dibuat blanko mikrokapsul yaitu mikrokapsul yang hanya tersusun atas penyalut (etil selulosa) dan surfaktan (*sorbitan monostearate*) dengan berat masing-masing 2 g dan 0,6 g. Mikrokapsul yang didapat kemudian ditimbang sejumlah 104 mg. Gerus mikrokapsul dan tambahkan 7 mL air suling, gerus lagi, kemudian pisahkan sisa dinding mikrokapsul yang tidak larut dengan penyaringan menggunakan membran filter 0,45  $\mu\text{m}$ . Filtrat ditampung dalam labu terukur 25 mL. Ulangi tahapan ini tiga kali. Tambahkan 2 mL larutan baku salbutamol sulfat 1000 ppm kemudian air suling pada labu terukur 25 mL hingga tanda.

Larutan ini kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang 200 hingga 400 nm dan dibandingkan profil serapannya serta panjang gelombang maksimumnya dengan profil serapan dan panjang gelombang maksimum dari larutan baku salbutamol sulfat 80 ppm

**d. Pembuatan Kurva Baku Salbutamol Sulfat**

Pembuatan kurva baku digunakan untuk menghitung kadar salbutamol sulfat yang dianalisis dengan memasukkan harga serapan yang diperoleh dari pengamatan ke dalam persamaan kurva baku. Persamaan kurva baku diperoleh dengan cara membuat persamaan regresi linear antara serapan dengan kadar dari salbutamol sulfat.

Kadar larutan baku yang dipakai pada penelitian ini adalah 20 ppm; 40 ppm; 60 ppm; 80 ppm; 100 ppm. Serapan diamati pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan sebelumnya.

**e. Penentuan Kandungan Salbutamol Sulfat dalam Mikrokapsul**

Ditimbang mikrokapsul salbutamol sulfat yang mengandung setara dengan 2 mg salbutamol sulfat. Gerus mikrokapsul salbutamol sulfat dan tambahkan 7 mL air suling, gerus lagi, kemudian pisahkan sisa dinding mikrokapsul yang tidak larut dengan penyaringan menggunakan membran filter 0,45  $\mu\text{m}$ . Filtrat ditampung dalam labu terukur 25 mL. Ulangi tahapan ini tiga kali. Tambahkan air suling pada labu terukur 25 mL hingga tanda.

Larutan ini kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan sebelumnya, dengan air suling sebagai blangko. Harga serapan yang didapat kemudian dimasukkan dalam persamaan regresi linear kurva baku sehingga didapat kadar salbutamol sulfat dalam larutan yang dianalisis.

**4.2.4.4 Perhitungan Efisiensi Enkapsulasi**

Setelah mendapatkan harga kandungan bahan obat dalam mikrokapsul salbutamol sulfat dapat ditentukan harga efisiensi enkapsulasi yang dihitung menggunakan rumus :

$$\text{Efisiensi Enkapsulasi} = \frac{\text{Kandungan bahan obat hasil penentuan kandungan}}{\text{Kandungan bahan obat teoritis}} \times 100\%$$

**4.2.4.5 Pengukuran Kadar Lengas (*Moisture Content*)**

Sejumlah tertentu mikrokapsul salbutamol sulfat ( $\pm 500$  mg) diletakkan diatas piringan, berat yang ditunjukkan oleh layar digital dicatat ( $W_1$ ), kemudian alat dinyalakan pada suhu  $100^\circ\text{C}$  selama 10 menit, berat akhir yang ditunjukkan oleh layar digital dicatat ( $W_2$ ).

Kadar lengas dihitung sebagai berikut :

$$\text{Kadar lengas} = \frac{W_1 - W_2}{W_2} \times 100\%$$

#### 4. 2. 5. Rancangan Analisis Data

Analisis dilakukan untuk mengetahui pengaruh *sorbitan monostearate* terhadap karakteristik mikrokapsul yang meliputi morfologi, ukuran partikel dan efisiensi enkapsulasi.

##### A. Bentuk Mikrokapsul

Analisis pengaruh *sorbitan monstearate* terhadap morfologi mikrokapsul dilakukan dengan membandingkan secara deskriptif hasil foto mikroskop antar formula.

##### B. Ukuran Partikel Mikrokapsul

Analisis pengaruh *sorbitan monstearate* terhadap ukuran partikel mikrokapsul dilakukan dengan membandingkan profil histogram distribusi ukuran partikel antar formula.

##### C. Efisiensi Enkapsulasi

Pengaruh *sorbitan monstearate* terhadap efisiensi enkapsulasi mikrokapsul dianalisis menggunakan ANAVA satu arah yang dilanjutkan dengan uji Tukey's HSD menggunakan program statistik SPSS 14.



**BAB V****HASIL PENELITIAN****5.1 ANALISIS KUALITATIF BAHAN****5.1.1 Analisis Kualitatif Salbutamol Sulfat**

Hasil analisis kualitatif salbutamol sulfat dapat dilihat pada tabel V.1

Tabel V.1 Hasil Analisis Kualitatif Salbutamol Sulfat

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka
1. Organoleptis	Serbuk kristal hampir putih	Serbuk kristal, putih atau hampir putih (Reynolds, 1982)
2. Spektra FT-IR	Bilangan Gelombang (cm <sup>-1</sup> )	Bilangan Gelombang (cm <sup>-1</sup> ) (Pavia et al, 1979)
- Gugus C-O	1029,24	1000-1250
- Gugus C-N	1112,81	1000-1350
- Gugus N-H	839,31	± 800
- Gugus CH <sub>3</sub>	1387,18	± 1375
- Gugus CH <sub>2</sub>	1438,12	± 1450
- Gugus C=C (aromatik)	1510,87 & 1616,60	± 1475 & ±1600

**5.1.2 Analisis Kualitatif Etil Selulosa**

Hasil analisis kualitatif etil selulosa dapat dilihat pada tabel V.2

Tabel V.2 Hasil Analisis Kualitatif Etil Selulosa

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka
1. Organoleptis	Serbuk putih, hampir tidak berbau	Serbuk atau granul berwarna putih atau putih kekuningan, tidak berbau atau hampir tidak berbau (Great Britain The Government of Health, 2002)
2. Spektrum FT-IR	Bilangan Gelombang (cm <sup>-1</sup> )	Bilangan Gelombang (cm <sup>-1</sup> ) (SDBS, 2007)
- Gugus C-Oeter	1108,6	1280
- Gugus CH <sub>3</sub>	1376,42	1378
- Gugus C-H	2927,55; 2975,44	2932;2976

### 5.1.3 Analisis Kualitatif *Sorbitan Monostearate*

Hasil analisis kualitatif *sorbitan monostearate* dapat dilihat pada tabel V.3

Tabel V.3 Hasil Analisis Kualitatif *Sorbitan Monostearate*

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka
1. Organoleptis	Padat, kuning pucat	Kuning pucat, padatan seperti lilin (Great Britain The Government of Health, 2002)
2. Spektra FT-IR	Bilangan Gelombang (cm <sup>-1</sup> )	Bilangan Gelombang (cm <sup>-1</sup> ) (SDBS, 2007)
- Gugus OH	3424,01	3412
- Gugus ester	1734,09	1738
- Gugus CH <sub>2</sub>	1467,33	1466
- Gugus CH <sub>3</sub>	1383,86	1380

## 5.2 EVALUASI MIKROKAPSUL SALBUTAMOL SULFAT

### 5.2.1 Rendemen Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

Rendemen mikrokapsul salbutamol sulfat disajikan pada tabel V.4

Tabel V.4 Rendemen Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan penyalut Etil Selulosa (%)

Formula	Rendemen
1	66,59 ± 1,80
2	69,87 ± 1,40
3	68,47 ± 2,48
4	63,11 ± 3,34

### 5.2.2 *Moisture Content* Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

*Moisture content* mikrokapsul salbutamol sulfat dapat dilihat pada tabel V.5

Tabel V.5 *Moisture Content* Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan penyalut Etil Selulosa (%)

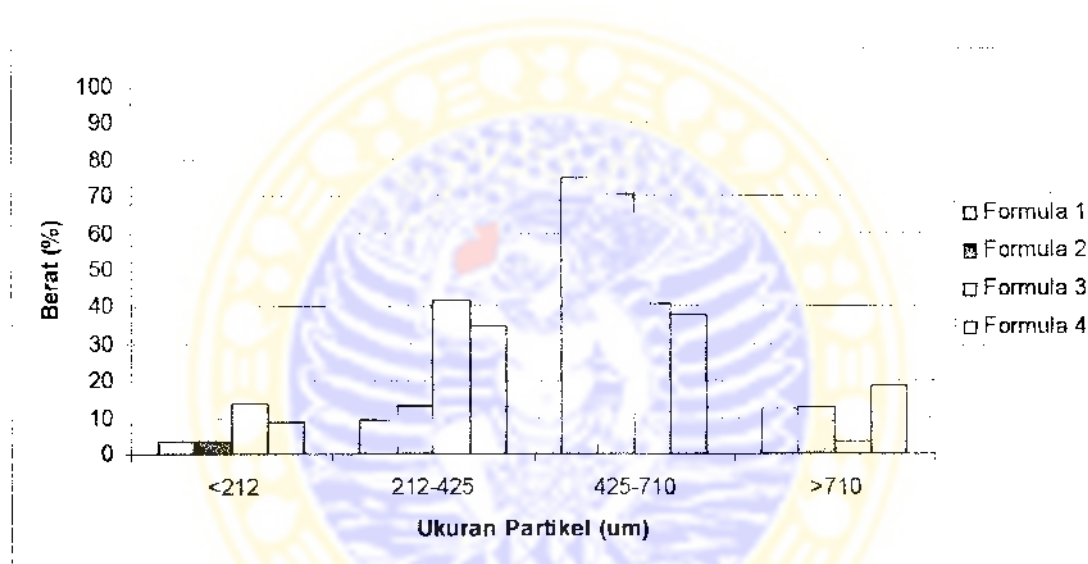
Formula	<i>Moisture Content</i>
1	1,57 ± 0,40
2	1,40 ± 0,43
3	0,97 ± 0,12
4	1,02 ± 0,19

### 5.2.3 Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

Distribusi ukuran partikel mikrokapsul disajikan dalam bentuk tabel dan histogram

Tabel V.6 Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan penyalut Etil Selulosa (%)

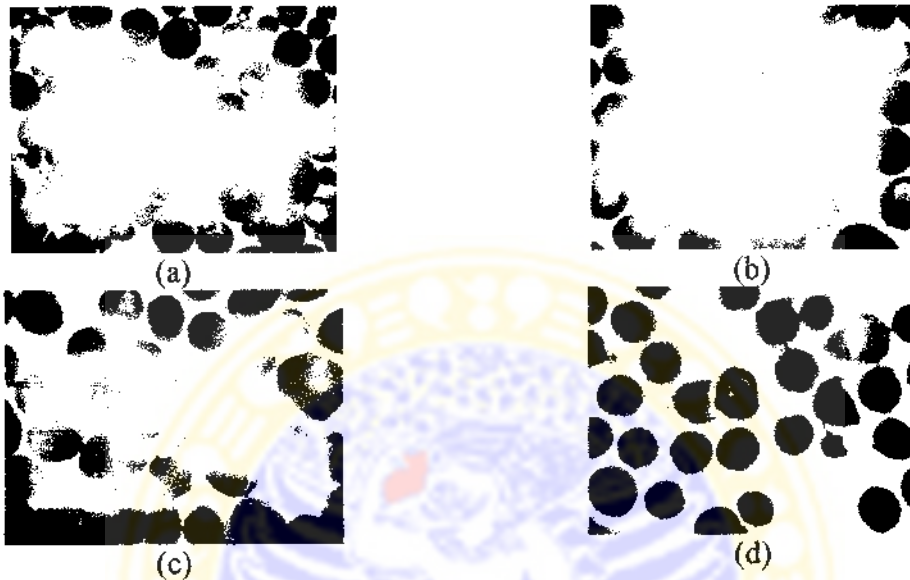
Ukuran ( $\mu\text{m}$ )	Berat (%)			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
<212	$3,34 \pm 1,25$	$3,23 \pm 1,81$	$13,83 \pm 1,93$	$9,06 \pm 2,64$
212-425	$9,13 \pm 5,17$	$13,47 \pm 0,98$	$41,87 \pm 4,58$	$34,92 \pm 9,75$
425-710	$75,09 \pm 5,43$	$70,61 \pm 3,46$	$40,66 \pm 4,20$	$37,63 \pm 4,39$
>710	$12,44 \pm 0,67$	$12,69 \pm 3,57$	$3,64 \pm 1,46$	$18,39 \pm 10,09$



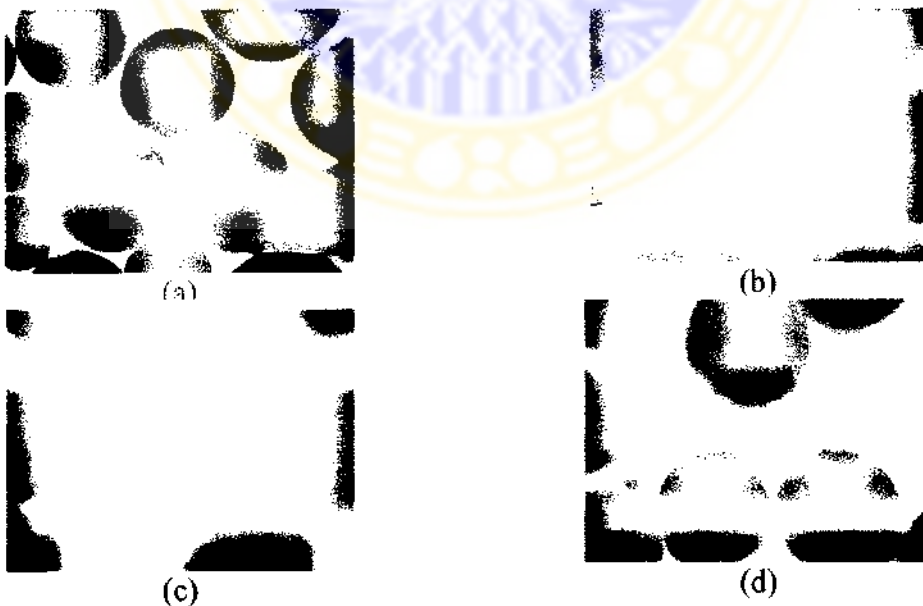
Gambar 5.1 Histogram Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

### 5.2.4 Bentuk Mikro kapsul Salbutamol Sulfat

Bentuk mikro kapsul salbutamol sulfat dilihat menggunakan mikroskop optik. Hasil pemeriksaan dari masing-masing formula mikro kapsul salbutamol sulfat dapat dilihat pada gambar 5.2 dan 5.3



Gambar 5.2 Hasil foto mikroskopik bentuk mikro kapsul salbutamol sulfat fraksi ukuran 425-710  $\mu\text{m}$  dengan perbesaran 40X. (a) Formula 1, (b) Formula 2, (c) Formula 3, (d) Formula 4



Gambar 5.3 Hasil Foto mikroskopik bentuk mikro kapsul salbutamol sulfat fraksi ukuran 425-710  $\mu\text{m}$  dengan perbesaran 100X. (a) Formula 1, (b) Formula 2, (c) Formula 3, (d) Formula 4

## 5.2.5 Penetapan Kandungan Salbutamol Sulfat dalam Mikro kapsul

### 5.2.5.1 Panjang Gelombang Maksimum

Dari hasil pengamatan (lampiran 8) diketahui bahwa panjang gelombang maksimum dari salbutamol sulfat dalam air yaitu 276,1 nm

### 5.2.5.2 Pengaruh Bahan Tambahan

Dari hasil pengamatan (lampiran 8) diketahui bahwa tidak ada pengaruh bahan tambahan terhadap serapan salbutamol sulfat.

### 5.2.5.3 Kurva Baku Salbutamol Sulfat

Dari hasil perhitungan didapat persamaan kurva baku salbutamol sulfat yaitu :  $y = 5,6121 \cdot 10^{-3}x + 9,8722 \cdot 10^{-3}$  dengan harga koefisien korelasi (r) sebesar 0,9988. Gambar kurva baku salbutamol sulfat dapat dilihat pada lampiran 9.

### 5.2.5.4 Kandungan Salbutamol Sulfat dalam Mikro kapsul

Hasil perhitungan kandungan salbutamol sulfat dalam mikro kapsul dapat dilihat pada lampiran 10.

## 5.2.6 Hasil Penentuan Efisiensi Enkapsulasi Mikro kapsul Salbutamol Sulfat

Hasil perhitungan efisiensi enkapsulasi mikro kapsul salbutamol sulfat dapat dilihat pada table V.7

Tabel V.7 Efisiensi Enkapsulasi Mikro kapsul Salbutamol Sulfat dengan penyalut Etil Selulosa (%)

No	Formula	Rep	Efisiensi Enkapsulasi (%)	Rata
1	Formula 1	1	51,73	50,56 % ± 1,93
		2	51,63	
		3	48,33	
2	Formula 2	1	28,29	32,71 % ± 5,13
		2	31,49	
		3	38,34	
3	Formula 3	1	15,73	12,83 % ± 3,97
		2	14,45	
		3	8,31	
4	Formula 4	1	23,73	23,34 % ± 6,56
		2	29,70	
		3	16,60	

### 5.3 Hasil Analisis Data

Hasil analisis data dengan menggunakan ANAVA satu arah dapat dilihat pada tabel V.8

Tabel V.8 Hasil analisis data efisiensi enkapsulasi mikrokapsul salbutamol sulfat tiap formula menggunakan ANAVA satu arah

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2307,658	3	769,219	34,630	,000
Within Groups	177,702	8	22,213		
Total	2485,360	11			

Dari hasil analisis menggunakan ANAVA satu arah didapat harga F hitung sebesar 34,630 dan lebih besar dari harga F tabel ( $F_{0,05}(3,8)$ ) sebesar 4,07 sehingga dapat dikatakan rata-rata efisiensi enkapsulasi dari keempat formula berbeda bermakna.

Untuk mengetahui formula yang memberikan perbedaan yang bermakna, maka setelah analisis statistik menggunakan ANAVA satu arah dilanjutkan dengan analisis statistik Tukey's HSD. Hasil analisis statistik menggunakan Tukey's HSD dapat dilihat pada tabel V.9

Tabel V. 9 Hasil analisis data efisiensi enkapsulasi mikrokapsul salbutamol sulfat tiap formula menggunakan uji Tukey's HSD

Konsentrasi Span	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
Formula 1	-	*	*	*
Formula 2	*	-	*	X
Formula 3	*	*	-	X
Formula 4	*	X	X	-

Keterangan : \* : ada perbedaan bermakna

X: tidak ada perbedaan bermakna

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian mengenai pengaruh *sorbitan monostearate* terhadap karakteristik mikrokapsul salbutamol sulfat dengan penyalut etil selulosa yang dibuat menggunakan metode penguapan pelarut emulsi ganda. Untuk mengetahui pengaruh *sorbitan monostearate* terhadap karakteristik mikrokapsul salbutamol sulfat maka dilakukan evaluasi yang meliputi evaluasi terhadap distribusi ukuran partikel, morfologi mikrokapsul, dan efisiensi enkapsulasi dari mikrokapsul salbutamol sulfat, serta beberapa evaluasi lainnya seperti persentase randemen dan kadar lengas.

Tahap awal penelitian ini diawali dengan analisis kualitatif bahan-bahan penyusun mikrokapsul yang meliputi bahan obat yaitu salbutamol sulfat, bahan penyalut yaitu etil selulosa, dan bahan yang diteliti pengaruhnya yaitu *sorbitan monostearate*.

Dari hasil analisis kualitatif salbutamol sulfat secara organoleptis diketahui bahwa salbutamol sulfat yang digunakan berbentuk serbuk kristal dan berwarna hampir putih yang sesuai dengan spesifikasi yang terdapat pada pustaka (Reynolds, 1982). Dari analisis kualitatif menggunakan spektra FT-IR diketahui bahwa spektra FT-IR bahan salbutamol sulfat serupa dengan spektra FT-IR pustaka salbutamol sulfat (Lampiran 1) serta menunjukkan puncak-puncak serapan yang menggambarkan karakteristik salbutamol sulfat (Tabel V.1).

Dari hasil analisis kualitatif etil selulosa secara organoleptis diketahui bahwa etil selulosa yang digunakan berbentuk serbuk putih dan hampir tidak berbau sesuai dengan spesifikasi yang terdapat dalam pustaka (Great Britain The Government of Health, 2002). Dari hasil analisis kualitatif menggunakan spektra FT-IR diketahui bahwa spektra FT-IR bahan etil selulosa serupa dengan spektra FT-IR pustaka etil selulosa (Lampiran 2) serta menunjukkan puncak-puncak serapan yang menggambarkan karakteristik etil selulosa (Tabel V.2).

Dari hasil analisis kualitatif *sorbitan monostearate* secara organoleptis diketahui bahwa *sorbitan monostearate* yang digunakan berbentuk padatan dan berwarna kuning pucat sesuai dengan spesifikasi yang terdapat dalam pustaka

(Great Britain The Government of Health, 2002). Dari hasil analisis kualitatif menggunakan spektra FT-IR diketahui bahwa spektra FT-IR bahan *sorbitan monosterate* serupa dengan spektra FT-IR pustaka *sorbitan monosterate* (Lampiran 3) serta menunjukkan puncak-puncak serapan yang menggambarkan karakteristik *sorbitan monosterate* (Tabel V.3).

Hasil evaluasi persentase rendemen dan *moisture content* menunjukkan bahwa metode yang digunakan dalam penelitian ini menghasilkan mikrokapsul sebanyak 63,11-69,87 % dari berat total bahan penyusun mikrokapsul yang ditimbang awal (Tabel V.4) dan mikrokapsul yang dihasilkan memiliki *moisture content* 0,97-1,57 (Tabel V.5).

Evaluasi distribusi ukuran partikel dilakukan menggunakan metode pengayakan. Metode ini dipilih karena saat optimasi menggunakan metode mikroskop data distribusi ukuran partikel dari dua kali pengambilan sampel sampel (300 partikel) tidak didapat distribusi ukuran partikel mikrokapsul yang sama atau mirip. Evaluasi distribusi ukuran partikel menggunakan tiga seri ayakan yaitu pengayak dengan ukuran lubang 212  $\mu\text{m}$ , 425  $\mu\text{m}$ , 710  $\mu\text{m}$  sehingga nantinya didapat empat fraksi ukuran mikrokapsul yaitu fraksi ukuran 0-212  $\mu\text{m}$ , 212-425  $\mu\text{m}$ , 425-710  $\mu\text{m}$ , dan lebih besar dari 710 $\mu\text{m}$ . Digunakan tiga seri ayakan dikarenakan saat optimasi menggunakan enam seri ayakan, data distribusi ukuran partikel yang diperoleh lebih sulit untuk ditentukan pergeseran fraksi ukuran mayoritas dari mikrokapsul yang diamati.

Dari hasil evaluasi distribusi ukuran partikel mikrokapsul, didapat distribusi ukuran partikel mikrokapsul untuk formula 1 yaitu fraksi ukuran <212  $\mu\text{m}$  sebesar 3,34 %, fraksi ukuran 212-425  $\mu\text{m}$  sebesar 9,13 %, fraksi ukuran 425-710  $\mu\text{m}$  sebesar 75,09 %, dan fraksi ukuran lebih besar dari 710  $\mu\text{m}$  sebesar 12,44 %, hasil ini menunjukkan bahwa untuk formula 1 fraksi ukuran yang mayoritas berada pada fraksi ukuran 425-710  $\mu\text{m}$ ; distribusi ukuran partikel mikrokapsul untuk formula 2 yaitu fraksi ukuran <212  $\mu\text{m}$  sebesar 3,23 %, fraksi ukuran 212-425  $\mu\text{m}$  sebesar 13,47 %, fraksi ukuran 425-710  $\mu\text{m}$  sebesar 70,61 %, dan fraksi ukuran lebih besar dari 710  $\mu\text{m}$  sebesar 12,69 %, hasil ini menunjukkan bahwa untuk formula 2 fraksi ukuran yang mayoritas berada pada fraksi ukuran 425-710  $\mu\text{m}$ ; distribusi ukuran partikel mikrokapsul untuk formula 3 yaitu fraksi ukuran <212



$\mu\text{m}$  sebesar 13,83 %, fraksi ukuran 212-425  $\mu\text{m}$  sebesar 41,87 %, fraksi ukuran 425-710  $\mu\text{m}$  sebesar 40,66 %, dan fraksi ukuran lebih besar dari 710  $\mu\text{m}$  sebesar 3,64 %, hasil ini menunjukkan bahwa untuk formula 3 fraksi ukuran yang mayoritas berada pada fraksi ukuran 212-425  $\mu\text{m}$  dan 425-710  $\mu\text{m}$ ; distribusi ukuran partikel mikrokapsul untuk formula 4 yaitu fraksi ukuran <212  $\mu\text{m}$  sebesar 9,06 %, fraksi ukuran 212-425  $\mu\text{m}$  sebesar 34,92 %, fraksi ukuran 425-710  $\mu\text{m}$  sebesar 37,63 %, dan fraksi ukuran lebih besar dari 710  $\mu\text{m}$  sebesar 18,39 %, hasil ini menunjukkan bahwa untuk formula 4 fraksi ukuran yang mayoritas berada pada fraksi ukuran 212-425  $\mu\text{m}$  dan 425-710  $\mu\text{m}$ . Secara keseluruhan hasil evaluasi distribusi ukuran partikel menunjukkan adanya penurunan ukuran partikel mikrokapsul salbutamol sulfat dengan meningkatnya konsentrasi *sorbitan monostearate* yang digunakan dilihat dengan adanya pergeseran fraksi ukuran mayoritas yang didapat dimana pada formula 1 dan 2 fraksi mayoritas mikrokapsul berada pada ukuran 425-710  $\mu\text{m}$  tetapi untuk formula 3 dan 4 berada pada ukuran 212-425  $\mu\text{m}$  dan 425-710  $\mu\text{m}$ . Penurunan ukuran partikel dari mikrokapsul ini kemungkinan diakibatkan karena adanya molekul *sorbitan monostearate* yang bermigrasi dari antarmuka fasa air dalam-diklorometana ( $W_1/O$ ) ke antarmuka fase diklorometana-air luar ( $O/W_2$ ). Dengan adanya surfaktan pada antarmuka  $O/W_2$  akan memfasilitasi pembentukan tetesan emulsi pertama ( $W_1/O$ ) yang lebih kecil sehingga menurunkan ukuran partikel mikrokapsul yang didapat (Dinarvand et al., 2005). Mekanisme surfaktan dalam memfasilitasi pembentukan tetesan emulsi pertama yang lebih kecil ini melalui efek menurunkan tegangan antarmuka  $O/W_2$  sehingga akan mempermudah pembentukan tetesan emulsi pertama pada fase air luar dan mencegah kecenderungan tetesan emulsi pertama untuk bergabung.

Hasil evaluasi mikrokapsul menggunakan foto secara mikroskopik menunjukkan bahwa mikrokapsul yang dihasilkan berbentuk spheris untuk formula 1 tetapi untuk formula 2, 3, dan 4 menunjukkan adanya bentukan mikrokapsul yang “terbuka”. Hal ini akibat dari adanya efek dari *sorbitan monostearate* yang dapat menurunkan laju penguapan dari diklorometana (Mainz, 2007) sehingga sistem dari emulsi  $W/O/W$  lebih lama dalam bentuk larutan yang berakibat jumlah air yang bergerak dari fasa air luar ke fasa air dalam karena proses osmosis

menjadi lebih banyak dan adanya surfaktan yang larut dalam minyak dapat meningkatkan laju perpindahan air dalam emulsi W/O/W melalui mekanisme surfaktan terhidrasi, *reverse micelle*, atau *lamellae* (Wen & Papadopoulos, 2000). Kedua hal ini dapat berakibat pada pembesaran ukuran diameter tetesan fasa air dalam. Diameter tetesan fase air dalam yang mendekati diameter tetesan emulsi pertama (W<sub>1</sub>/O) menyebabkan kandungan polimer tidak cukup untuk membentuk lapisan penghalang disekitar tetesan fasa air dalam, kemudian lapisan ini pecah saat proses penguapan pelarut membentuk mikrokapsul “terbuka” dengan dinding yang tipis (Rosca et al, 2004).

Evaluasi selanjutnya yang dilakukan adalah evaluasi efisiensi enkapsulasi dari mikrokapsul salbutamol sulfat. Untuk mengetahui efisiensi enkapsulasi dari mikrokapsul salbutamol sulfat maka telah ditentukan terlebih dahulu kandungan salbutamol sulfat dalam mikrokapsul. Penentuan kandungan salbutamol dilakukan menggunakan metode spektrofotometer ultraviolet. Pertama, dibuat seri larutan baku salbutamol sulfat kemudian ditentukan panjang gelombang maksimum dari larutan salbutamol sulfat dan diukur serapan dari seri larutan baku salbutamol sulfat pada panjang gelombang maksimum tersebut sehingga dapat dihitung persamaan kurva baku (regresi linear). Dari hasil pengamatan diperoleh panjang gelombang maksimum dari salbutamol sulfat yaitu 276,1 nm, kemudian dari hasil perhitungan didapat persamaan kurva baku larutan salbutamol sulfat yaitu :  $y = 5,6121 \cdot 10^{-3}x + 9,8722 \cdot 10^{-3}$  dengan harga koefisien korelasi (r) sebesar 0,9988. Mikrokapsul kemudian ditentukan kandungan bahan obatnya dan dihitung efisiensi enkapsulasi mikrokapsul dengan membandingkan kandungan salbutamol sulfat dalam mikrokapsul yang didapat dengan kandungan mikrokapsul teoritis. Dari hasil perhitungan didapat efisiensi enkapsulasi mikrokapsul untuk formula 1 sebesar 50,56 %, formula 2 sebesar 32,71 %, formula 3 sebesar 12,83 %, dan formula 4 sebesar 23,34 %. Hasil evaluasi efisiensi enkapsulasi mikrokapsul salbutamol sulfat ini menunjukkan terjadinya penurunan efisiensi enkapsulasi mikrokapsul dari formula 1 hingga formula 3 kecuali pada formula 4 dimana pada formula 4 terjadi peningkatan efisiensi enkapsulasi jika dibandingkan dengan formula 3. Efisiensi enkapsulasi dari mikrokapsul salbutamol sulfat berhubungan dengan morfologi atau bentukan mikrokapsul yang diperoleh

dimana profil efisiensi enkapsulasi dari tiap formula ini mirip dengan profil morfologi mikrokapsul yang dihasilkan dari tiap formula yang ditunjukkan dengan penurunan efisiensi enkapsulasi yang diiringi dengan terbentuknya mikrokapsul terbuka, dan untuk formula 4 dimana terjadi peningkatan efisiensi enkapsulasi jika dibandingkan dengan formula 3 juga diiringi dengan perbaikan morfologi dari mikrokapsul dimana pada formula 4 mikrokapsul yang terbuka dihasilkan lebih sedikit jika dibandingkan dengan formula 3. Dari hasil ini, penurunan efisiensi enkapsulasi dari mikrokapsul salbutamol sulfat diakibatkan karena dengan adanya surfaktan yang menyebabkan terbentuknya mikrokapsul yang terbuka sehingga memungkinkan bahan obat yang berada didalamnya keluar pada fase air luar. Selain itu, penurunan efisiensi enkapsulasi ini juga diakibatkan dengan adanya surfaktan pada fasa minyak dapat memfasilitasi transport bahan obat dari fase air dalam menuju fase air luar (Jeger-Lezer et al, 1997) akibat dari *reverse micelle* yang dibentuk oleh molekul surfaktan yang dapat melarutkan senyawa larut air pada fase minyak (Benichou et al, 2004) sehingga akan meningkatkan jumlah salbutamol sulfat yang keluar ke fase air luar. Peningkatan efisiensi enkapsulasi dan perbaikan morfologi pada formula 4 jika dibandingkan dengan formula 3 kemungkinan dapat diakibatkan oleh proses seperti peningkatan viskositas karena peningkatan konsentrasi surfaktan yang dapat menurunkan laju pergerakan molekul air (Wen & Papadopoulos, 2000) dan nonionik surfaktan pada antarmuka  $O/W_2$  dapat berinteraksi dengan makromolekul (PVA) yang memperkuat membran pada antarmuka  $O/W_2$  dan mencegah keluarnya bahan obat (Dinarvand et al., 2005).

Dari hasil analisis statistik menggunakan ANAVA satu arah didapat bahwa harga F hitung sebesar 34,63 dan lebih besar dari harga F tabel sebesar 4,07 sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada efisiensi enkapsulasi dengan adanya pemberian *sorbitan monostearate*. Kemudian dari hasil uji Tukey's HSD diketahui bahwa formula 1 berbeda bermakna dengan tiap formula yang lain, formula 2 berbeda bermakna dengan formula 1 dan 3, formula 3 berbeda bermakna dengan formula 1 dan 2, sedangkan untuk formula 4 hanya berbeda bermakna dengan formula 1.

## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Penggunaan *sorbitan monostearate* dengan konsentrasi 1 %, 2%, dan 3 % menghasilkan mikrokapsul dengan ukuran yang lebih kecil jika dibandingkan dengan mikrokapsul yang dibuat tanpa penambahan *sorbitan monostearate*.
2. Penggunaan *sorbitan monostearate* dengan konsentrasi 1 %, 2 %, dan 3 % menghasilkan bentukan mikrokapsul yang terbuka.
3. Penambahan *sorbitan monostearate* dengan konsentrasi 1 %, 2 %, dan 3 % menghasilkan mikrokapsul dengan efisiensi enkapsulasi yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan mikrokapsul tanpa penambahan *sorbitan monostearate*.

#### 7.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk penggunaan *sorbitan monostearate* dalam konsentrasi yang lebih kecil dari 1 %, 2%, dan 3 %.
2. Perlu dilakukan penelitian tentang penambahan garam pada fasa air luar untuk metode penguapan pelarut emulsi ganda dengan tujuan mengurangi laju osmosis dan memperbaiki efisiensi enkapsulasi
3. Perlu dilakukan pengujian kadar diklorometana yang tersisa pada mikrokapsul dengan adanya penggunaan *sorbitan monostearate*.

## DAFTAR PUSTAKA

Benoit, M. A., Baras, B., Gillard, J., 1999. Preparation and Characterization of Protein-Loaded Poly( $\epsilon$ -Caprolactone) Microparticles for Oral Vaccine Delivery. *Int. J. Pharm.* 184, p. 73-84

Bakan, J.A., 1994. Mikroenkapsulasi. In: L. Lachman, H. A. Lieberman, J. L. Kanig (Eds.). **Teori dan Praktek Farmasi Industri**, Jakarta: Universitas Indonesia Press.

Benichou, A., Aserin A., Garti, N., 2004. Double emulsions stabilized with hybrids of natural polymers for entrapment and slow release of active matters. *Adv. Colloid Interface Sci.* 108-109, p. 29-41.

Birnbaum, D.T., Peppas, L.B., 2003. **Microparticle Drug Delivery System**, Totowa: Humana Press Inc., p. 117.

Cheng, J., Chen, J-F., Zhao, M., Luo, Q., Wen, L-X., Papadopoulos, K.D., 2007. Transport of ions through the oil phase of  $W_1/O/W_2$  double emulsions. *J. Colloid Interface Sci.* 305, p.175-182

Csoka, I., Eros, I., 1997. Stability of Multiple Emulsion : I. Determination of Factor Influencing Multiple Drop Breakdown. *Int. J. Pharm.* 156, p.119-123.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. **Farmakope Indonesia**, edisi IV, Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Hal. 974; 1002; 1061-1067.

Dinarvand, R., Moghadam, S.H., Sheikhi, A., Atyabi, F., 2005. Effect of Surfactant HLB and Different Formulation Variables on The Properties of Poly-D,L-Lactide Microspheres of Naltrexone Prepared by Double Emulsion Technique. *J. Microencapsulation* 22 (2), p.139-151.

Eccleston, G.M., 1992. Emulsions. In: J. Swarbrick, J. C. Boylan (Eds.). **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Vol. 5**, New York: Marcel Dekker Inc. p. 136-187

Friberg, S.E., Quencer, L.G., Hilton, M.L., 1996. Theory of Emulsions. In: H.A Liebermann (Eds.). **Pharmaceutical Dosage Forms : Disperse Systems Vol. 1**, 2<sup>nd</sup> Ed., New York: Marcel Dekker Inc., p. 53.

Friberg, S.E., Yang, J., 1996. Emulsion Stability. In J. Sjoblom (Eds.). **Emulsion and Emulsion Stability**, New York: Marcel Dekker Inc, p. 1-3.

Freitas, S., Merkle, H.P., Gander, B., 2005. Microencapsulaton by Solvent Extraction/Evaporation: Reviewing The State of The Art of Microsphere Preparation Process Technology, **J Control. Release** 102, p. 313-332.

Ganiswarna, S.G., 1995. **Farmakologi dan Terapi**, edisi 4, Jakarta: Fakultas Kedokteran-Universitas Indonesia, hal. 81-91.

Great Britain The Government of Health, 2002. **British Pharmacopeia**, London: The Stationary Office, p. 214-215; 714; 1389; 1593.

Jeger-Lezer, N., Terrisse, I., Bruneau, F., Tokgoz, S., Ferreira, L., Clause, D., Seiller, M., Grossiord, J-L., 1997. Influence of Lipophilic Surfactant on Release Kinetics of Water Soluble Molecules Entraped in W/O/W Multiple Emulsion. **J. Control. Release** 45, p. 1-13.

Jiao, J., Burgess, D.J., 2003. Rheology and Stability of Water-in-Oil-in-Water Multiple Emulsions Containing Span 83 and Tween 80. **AAPS PharmSci Tech** 5 (1) Article 7.

Kibbe, A.H., 2000. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, 3<sup>rd</sup> ed., London: American Pharmaceutical Assosiation and Pharmaceutical Press, p. 195-199; 424-425; 511-514.

Lund, Walter, 1994. **The Pharmaceutical Codex Principles and Practice of Pharmaceutical**, 12<sup>th</sup> ed., London: The Pharmaceutical Press, p.1041-1043

Mainz, E.L. An Investigation of the Reduction of Methylene Chloride Volatility in Paint Strippers. [www.p2pays.org/ref/01/00633.pdf](http://www.p2pays.org/ref/01/00633.pdf) , 23-07-2007.

Malmsten, Martin, 2002. **Surfactant and Polymer in Drug Delivery**, New York : Marcel Dekker, p. 179-180.

Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A., 1993. **Farmasi Fisik**, Terjemahan : Yoshita, Edisi Ketiga, Jilid Kedua, Jakarta : Universitas Indonesia Press, Hal. 1037-1038.

Mc Evoy, G. K., 2002. **AHFS Drug Information**, United States of America : American Society of Health System Pharmacists, p. 1246 – 1256.

Murthy, R.S.R., Malhotra, M., Miglani, B.D., 1991. Sustained Release Formulation of Salbutamol Sulphate, **Drug Dev. Ind. Pharm.**, 17(10), p. 1373-1380.

Parikh, R.H., Parikh, J.R., Dubey, R.R., Soni, H.N., Kapadia, K.N., 2003. Poly (D,L-Lactide-Co-Glycolide) Microsphere Containing 5-Fluorouracil: Optimization of Process Parameter, **AAPS PharmSciTech** 4(2), Article 13

Pavia, D.L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., 1979. **Intoduction to Spectroscopy : A Guide for Student of Organic Chemistry**. Philadelphia : Saunders College Publishing West Washington Square. p. 13-73.

Porjazoska, A., Goracinova, K., Mladenovska, K., Glavas, M., Simonovska, M., Janjevic, E.I., Cvetkovska, M., 2004. Poly(Lactide-co-Glycolide) Microparticles as Systems for Controlled Release of Proteins – Preparation and Characterization. **Acta Pharm.** 54, p. 215-229

Reynolds, J. E. F., 1982. **Martindale The Extra Pharmacopoeia**, 28<sup>th</sup> Ed., London: The Pharmaceutical Press, p. 29-31; 1455.

SDBS, 2007. Spectral Database for Organic Compound in : [www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi?lang=eng](http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/cgi-bin/direct_frame_top.cgi?lang=eng).

Shargel, L., Yu, A.B.C., 1988. **Biofarmasetika dan Farakokinetika Terapan**. Terjemahan : Fasich, Siti Sjamsiah, Edisi Kedua, Surabaya : Airlangga University Press, Hal. 473.

Sutriyo, Djajadisastra, J., Novitasari, A., 2004. Mikroenkapsulasi Propranolol Hidroklorida Dengan Penyalut Etil Selulosa Menggunakan Metode Pengapan Pelarut. **Majalah Ilmu Kefarmasian** 1(2), hal. 93-101

The United States Pharmacopeial Convention, 2002. **The United States of Pharmacopeia**, 24<sup>th</sup> Ed. And The National of Formulary, 19<sup>th</sup> Ed., Rockville : The United States Pharmacopeial Convention, Inc, p. 2125

Wallace, J.W., 1990. Cellulose Derivative and Natural Products Utilize. In J. Swarbrick, J. C. Boylan (Eds.). **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology** Vol. 2, New York: Marcel Dekker Inc. p. 319

Walpole, R.E., Myers, R.H., 1995. **Ilmu Peluang dan Statistika Untuk Insinyur dan Ilmuwan**, Terjemahan : R. K. Sembiring, Edisi Keempat, Bandung : Penerbit ITB, Hal. 524-550.

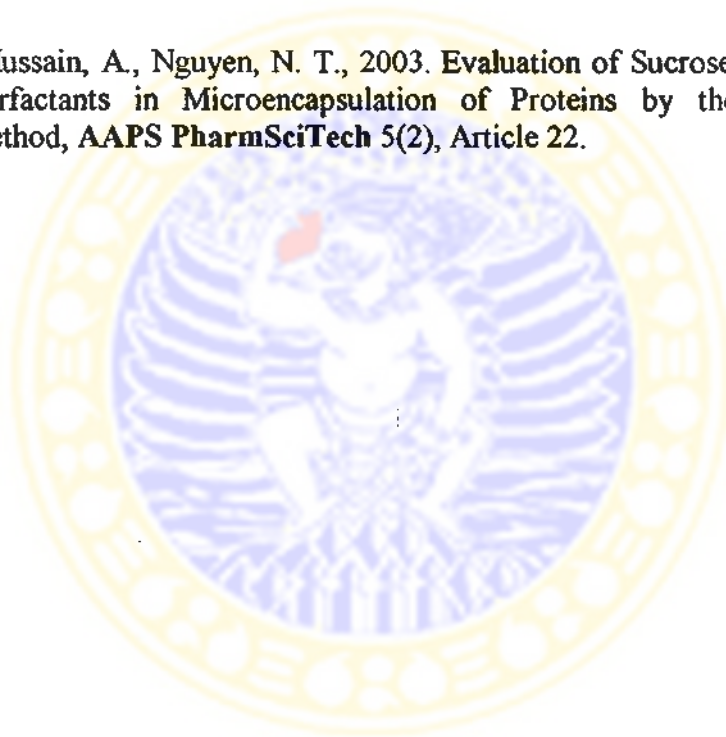
Wen, L., Papadopoulos, K.D., 2000. Effects of Surfactants on Water Transport in W1/O/W2 Emulsions, *Langmuir* 16 (20), p. 7612-7617.

Wise, L.D., 2000. **Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology**, New York: Marcel Dekker Inc., p. 301-339.

Yeh, M.K., Coombes, A.G., Jenkins, P.G., Davis, S.S., 1999. **Polymer Microparticles for Drug Delivery**, [http://www.freepatentsonline.com/5869103\\_25-01-2007](http://www.freepatentsonline.com/5869103_25-01-2007).

Yoshizawa, Hidekazu, 2004. **Trends in Microencapsulation Research**, Japan: Kona 22, p. 23-30.

Youan, B.C., Hussain, A., Nguyen, N. T., 2003. Evaluation of Sucrose Esters as Alternative Surfactants in Microencapsulation of Proteins by the Solvent Evaporation Method, *AAPS PharmSciTech* 5(2), Article 22.

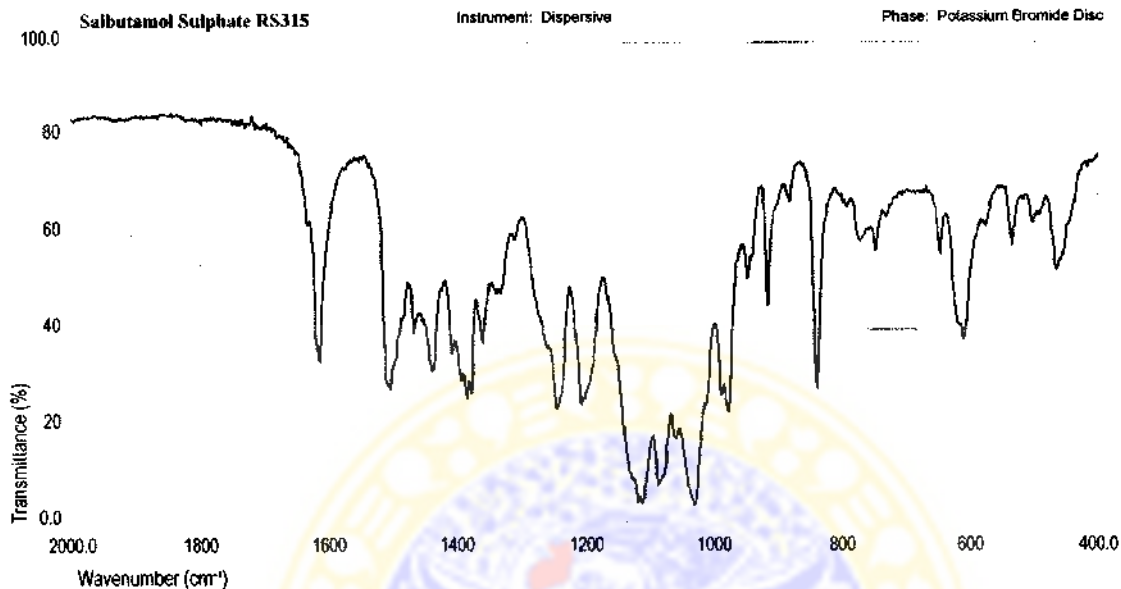




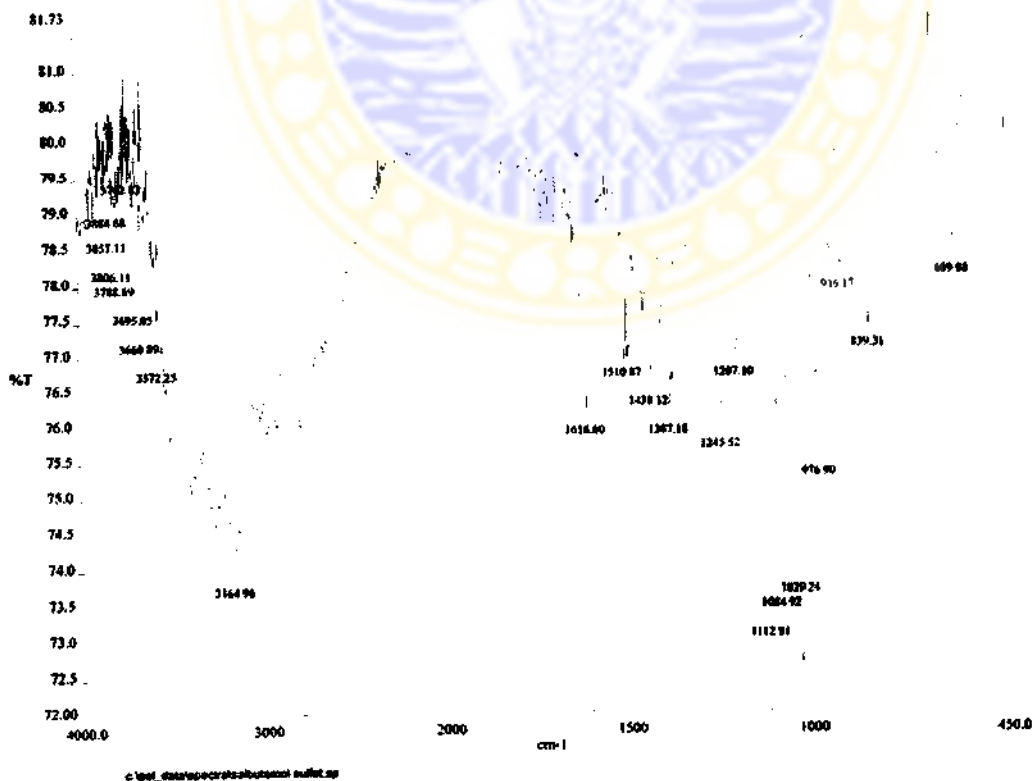
Lampiran 1

SPEKTRA FT-IR SALBURAMOL SULFAT

A. Pustaka



B. Sampel

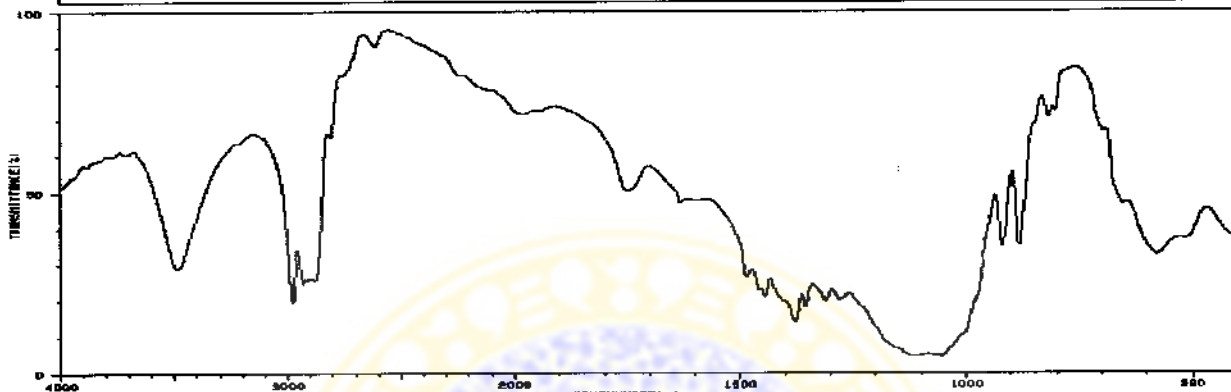


Lampiran 2

Spektra FT-IR ETIL SELULOSA

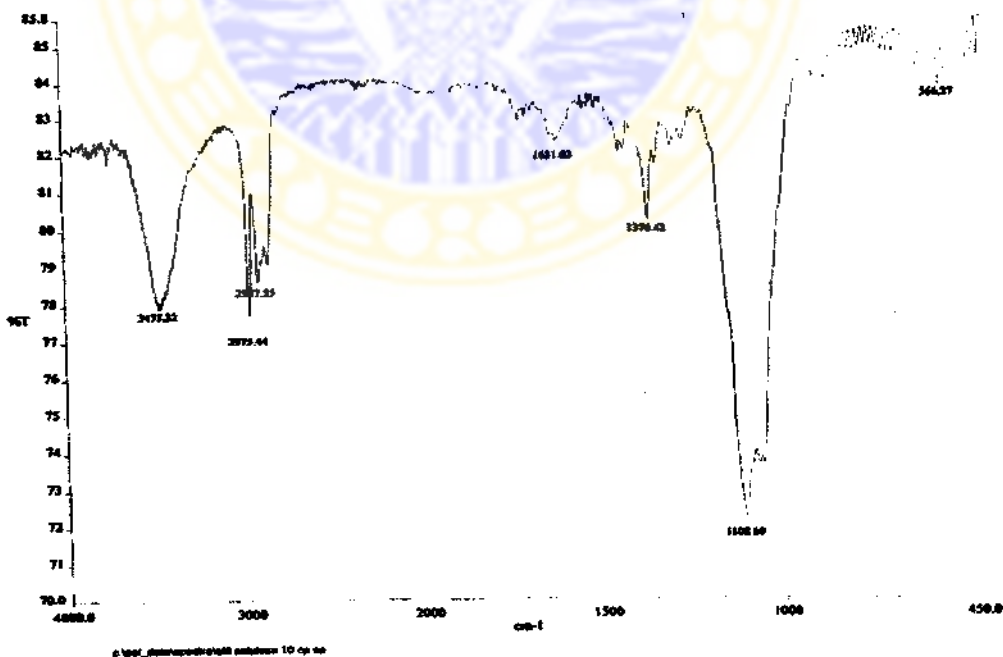
A. Pustaka

HIT-NO=9249	SCORE=	SDBS-NO=21694	IR-NIDA-60587 : KBR D18C
ETHYL CELLULOSE			



3484	14	1632	30	1280	8	802	58
2975	8	1455	12	919	19	577	17
2932	11	1458	10	813	23		
2917	12	1448	8	699	19		
2900	12	1378	4	875	27		
2810	80	1558	7	817	87		
1746	34	1312	8	609	80		

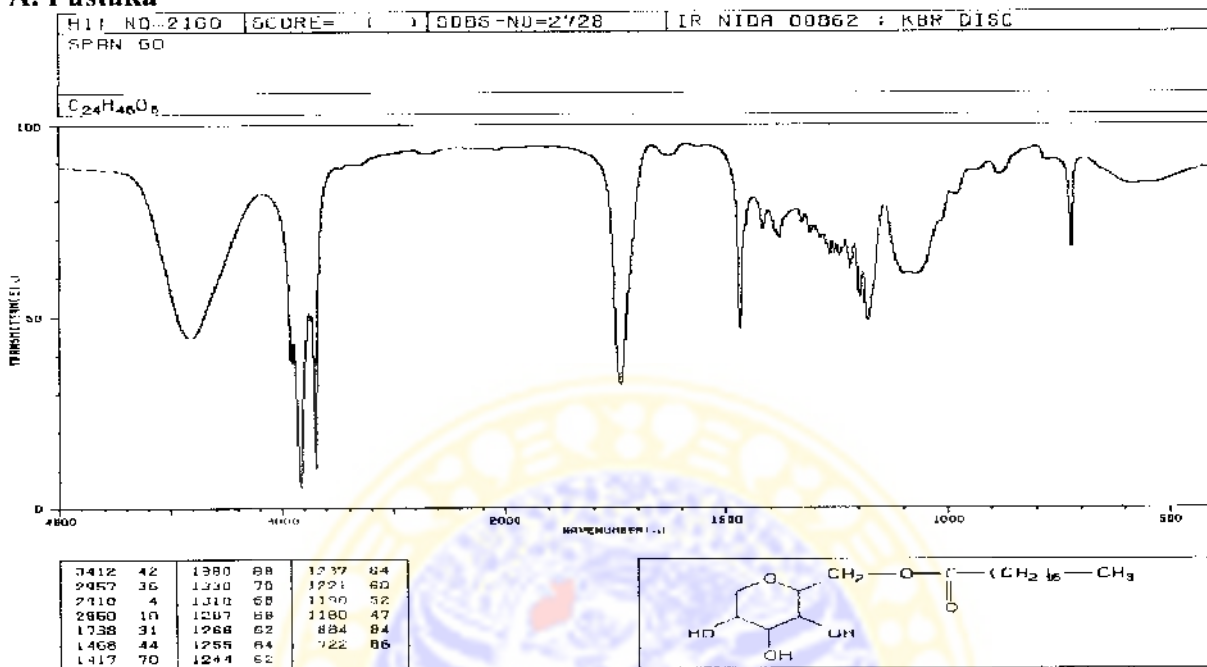
B. Sampel



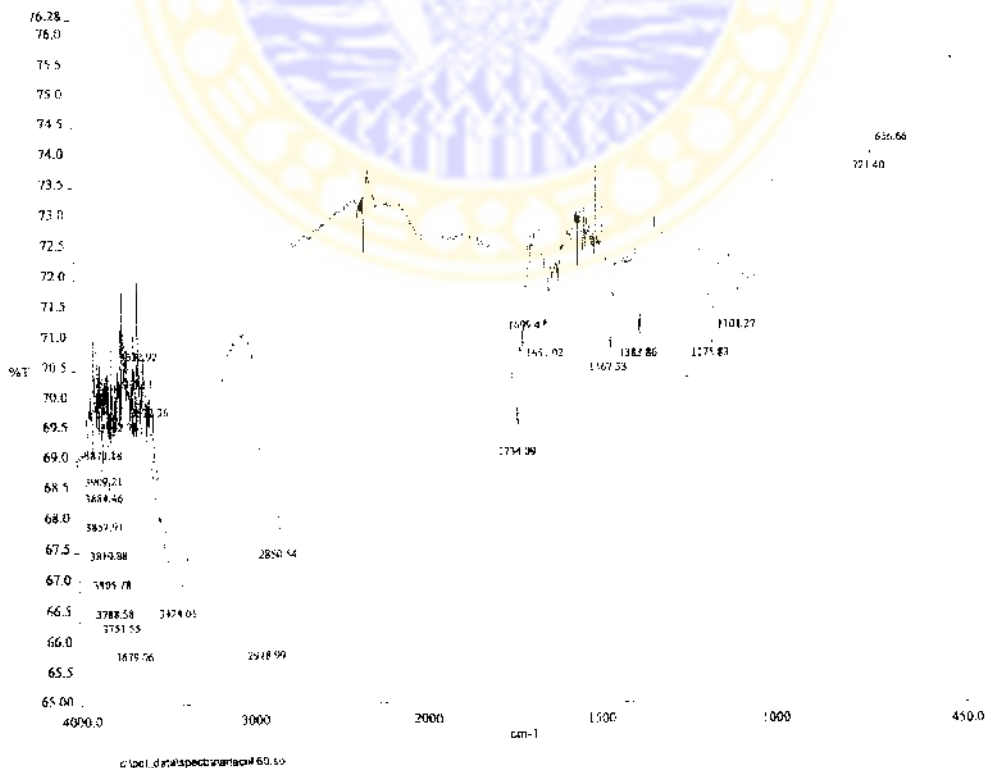
Lampiran 3

**Spektra FT-IR Sorbitan Monostearate**

**A. Pustaka**



**B. Sampel**



## Lampiran 4

## PERHITUNGAN ANOVA

## Oneway

[DataSet0]

## Descriptives

Efisiensi

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Span 0 %	3	50,5633	1,93477	1,11704	45,7571	55,3696	48,33	51,73
Span 1%	3	32,7067	5,13428	2,96428	19,9524	45,4609	28,29	38,34
Span 2%	3	12,8300	3,96641	2,29001	2,9769	22,6831	8,31	15,73
Span 3 %	3	23,3433	6,55855	3,78658	7,0510	39,6357	16,60	29,70
Total	12	29,8608	15,03136	4,33918	20,3104	39,4113	8,31	51,73

## Test of Homogeneity of Variances

Efisiensi

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,969	3	8	,454

## ANOVA

Efisiensi

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2307,658	3	769,219	34,630	,000
Within Groups	177,702	8	22,213		
Total	2485,360	11			

## Post Hoc Tests

## Multiple Comparisons

Dependent Variable: Efisiensi

Tukey HSD

(I) Kosentrasi	(J) Kosentrasi	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Span 0 %	Span 1%	17,85667(*)	3,84819	,007	5,5334	30,1799
	Span 2%	37,73333(*)	3,84819	,000	25,4101	50,0566
	Span 3 %	27,22000(*)	3,84819	,000	14,8968	39,5432
Span 1%	Span 0 %	-17,85667(*)	3,84819	,007	-30,1799	-5,5334
	Span 2%	19,87667(*)	3,84819	,004	7,5534	32,1999

Skripsi

Pengaruh Sorbitan ....

Dwiarto Harry Nugroho

Span 2%	Span 3 %	9,36333	3,84819	,147	-2,9599	21,6866
	Span O %	-37,73333(*)	3,84819	,000	-50,0566	-25,4101
	Span 1%	-19,87667(*)	3,84819	,004	-32,1999	-7,5534
Span 3 %	Span 3 %	-10,51333	3,84819	,097	-22,8366	1,8099
	Span O %	-27,22000(*)	3,84819	,000	-39,5432	-14,8968
	Span 1%	-9,36333	3,84819	,147	-21,6866	2,9599
	Span 2%	10,51333	3,84819	,097	-1,8099	22,8366

\* The mean difference is significant at the .05 level.

## Homogeneous Subsets

### Efisiensi

#### Tukey HSD

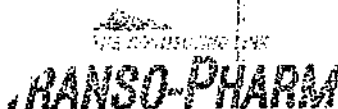
Kosentrasi	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
Span 2%	3	12,8300		
Span 3 %	3	23,3433	23,3433	
Span 1%	3		32,7067	
Span O %	3			50,5633
Sig.		,097	,147	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

Lampiran 5

SERTIFIKAT ANALISIS SALBUTAMOL SULFAT



Transo-Pharm Handels GmbH • Mittel 5 • 22623 Sier • Germany

P.T. NARDA TITA  
Komplek Puri Niaga 3 Blok M8/No.3C  
Jl. Puri Kencana Kembangan Selatan  
Jakarta, 11610

INDONESIA

Transo-Pharm Handels GmbH  
Mittel 5  
22623 Sier  
Germany  
Tel: +49 (0) 410 30 20 00  
Fax: +49 (0) 410 30 20 01  
E-Mail: info@transo-pharm.de  
www.transo-pharm.de  
Transo-Pharm Handels GmbH  
Mittel 5  
22623 Sier  
Germany  
Tel: +49 (0) 410 30 20 00  
Fax: +49 (0) 410 30 20 01  
E-Mail: info@transo-pharm.de  
www.transo-pharm.de

14734/1/11  
November 23, 2011

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product : SALBUTAMOL SULFATE BP  
Quantity : 25 kg net  
Batch-No. : SS-13834

Mfg. date : July 2006  
Exp. date : June 2011

Test	Specification	Results
Description		almost white crystalline powder
Solubility		complies
Identifications		
A)	59.00	UV absorption N.A. A 1% 1CM = N.A.
B)		I.R. spectrum positive
C)		by TLC: N.A.
E)		Test for Sulphate: positive
Acidity / Alkalinity	not 0.4 ml of 0.01 M HCl	0.3 ml of 0.01 M HCl
Appearance of solution	Solution S is clear and not more intensely coloured than reference solution BY6	
Related substances by HPLC		complies
- Impurity D	not 0.3%	n.d.
- Impurity G	not 0.3%	n.d.
- Impurity F	not 0.3%	n.d.
- Impurity I	not 0.3%	n.d.
- Unknown impurities	not 0.3% of each	0.25%
- Total impurity	not 1.0%	0.50%
Impurity J	not 0.10	Absorbance at 330 nm = 0.06
Boron	not 50 ppm	less than 50 ppm
Loss on drying	not 0.5%	0.19%
Sulphated ash	not 0.1%	0.03%
Assay	98% - 101% n.d.b.	99.51%
Optical rotation	-0.10° to +0.10°	+0.06°

The a.n. product corresponds to the requirements of BP.  
Analysis as received from our supplier.

Transo-Pharm  
Handels GmbH  
Mittel 5  
22623 Sier  
Germany

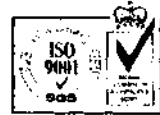
## Lampiran 6

## SERTIFIKAT ANALISIS ETIL SELULOSA



Colorcon Asia Private Limited  
Plot No. M-14 to M-16, Verna Industrial Estate,  
Verna, Goa 403 722, India  
Tel: +91 832 2883434 Fax: +91 832 2883440  
Colorcon Website: www.colorcon.com

Page 1 of 2



## Certificate of Analysis

Product Name: EC - ETHOCEL 10 cP STD. PREM. FP NF/EP/JPS  
Product Number: IP11214  
Material Description: EC - ETHOCEL 10 cP STD. PREM. FP NF/EP/JPE  
Lot No: GA154134  
VBN: UC23013T10  
Quantity Supplied: .5 KG  
Ship To: P.T. Menjangan Sakti ID  
BNI To: Universitas Airlangga ID  
Customer Ord NO: TSIN370669

Date Of Receipt: 15-MAY-06  
Certificate No: TNL9007859  
Dated: 22-JAN-07

Compliance Statement: This Product meets all agreed upon specifications

Test	Method	Specifications		Result	Analyst
		Minimum	Maximum		
ACETALDEHYDE, PPM	PhEur	0	100	GM	Manufacturer
ACIDITY/ ALKALINITY	PhEur	PASS		GM	Manufacturer
APPEARANCE	Fine White Powder	PASS		GM	Manufacturer
ARSENIC, PPM	JP	0	2	GM	Manufacturer
ASSAY, %	USP/NF	48.0	49.5	48.9 %	Manufacturer
CHLORIDES, %	ASTM D914	0.00	0.05	0.02 %	Manufacturer
E. COLI	USP/NF	ABSENT		GM	Manufacturer
HEAVY METALS, PPM	PCC	0	10	GM	Manufacturer
IDENTIFICATION	USP/NF	PASS		GM	Manufacturer
IDENTIFICATION 2	PhEur (A, B)	PASS		GM	Manufacturer
IDENTIFICATION 3	JPE (1, 2)	PASS		GM	Manufacturer
IDENTIFICATION 4	PCC	PASS		GM	Manufacturer
LEAD, PPM	PCC	0	3	GM	Manufacturer
LOSS ON DRYING, %	USP/NF	0.0	2.0	0.5 %	Manufacturer
MAX. PARTICLE SIZE, microns	VENDOR	0	100	16 microns	Manufacturer

GM: Manufacturer guarantees compliance based on process knowledge and audit testing.

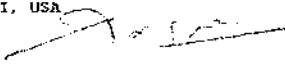
Ethocel® is a Trademark of the Dow Chemical Company

This Product was manufactured in a facility that is registered with the United States FDA under the provisions of the Bioterrorism Preparedness and Response Act.

The information contained in this document is proprietary to Colorcon and may not be used or disseminated inappropriately

Manufactured By: Dow Chemical Company Date Of Manufacture: 23-MAR-2006

Manufacturing Site: Midland, MI, USA Re-evaluation Date: 22-MAR-2009

Approved By:  Date: 22-JAN-2007

Title:

## Lampiran 7

## SERTIFIKAT ANALISIS SORBITAN MONOSTEARATE

Certificate of Analysis

SPAN 60

Singapore Pte Ltd  
 Selegie Avenue  
 Singapore 627884  
 Tel (65) 6551 9600 Fax (65) 6551 9550  
 GST No M2-0095978-2  
 Reg No. 198901361W

A quality management system registered to the international standard  
 ISO 9001 was used to manufacture and test this material  
 The name printed at the end of this document is an electronic signature

## Customer details

P T Tritunggal Arthamakmur  
 Komplek Graha Kencana, Block AB,  
 Jl. Perjuangan No 88, Kebon Jeruk  
 11530 JAKARTA  
 INDONESIA

Customer Ref. F06/061  
 Inspection Lot 040000119893  
 C of A Printed. 14.11.2006  
 Croda Order No. 369764  
 Croda Del. No. 80404824  
 Quantity. 640 KG  
 QA Contact. Juliana  
 Fax No. 21 53677182

## Batch Details

Product Name: (K) CRILL 3 (POWDER)  
 Product Code: SD83864/0020/8C02  
 Cust. Product Name:  
 Cust. Product Code:  
 Batch No. 14296  
 Date of Test: 30.10.2006  
 Specification: REV. 05 05.01.2005  
 Manufactured at: SINGAPORE  
 Date of Manufacture: 27.10.2006

## Quality Control Results

Analytical Test Method No.	Characteristic	Specification Limit		Value	Unit	Status
		Lower	Upper			
	Addendum 00	Pass or Fail		Pass	-	P
AS039010	APPEARANCE @ 25°C (COLOUR)	BUFF YELLOW		Pass	-	P
AS039010	APPEARANCE @ 25°C (STATE)	SOLID		Pass	-	P
AS001010	ACID VALUE	0.0	10.0	5.9	mgKOH/g	P
AS006010	COLOUR (GARDNER)	0.0	7.0	4.5		P
ES010010	HYDROXYL VALUE	235.0	260.0	241.8	mgKOH/g	P
ES011010	IODINE VALUE	0.0	2.0	0.0	gI2/100g	P
ES014030	PEROXIDE VALUE (PH E'JR)	0.0	5.0	0.1	meqO2/kg	P
FS012010	MELTING POINT	51.0	56.0	53.6	°C	P
ESC18010	SAPONIFICATION VALUE	147.0	157.0	150.7	mgKOH/g	P
ES019010	SOAP CONTENT	0.0	2.0	0.5	%	P
FS022010	WATER CONTENT	0.00	1.50	0.83	%	P
LS023010	ARSENIC CONTENT*	3.0PPM MAX		Pass	-	P
LS024010	HEAVY METAL (AS PB)	10 PPM MAX		Pass	-	P
FS004010	ASH CONTENT TOTAL	0.3% MAX		Pass	-	P

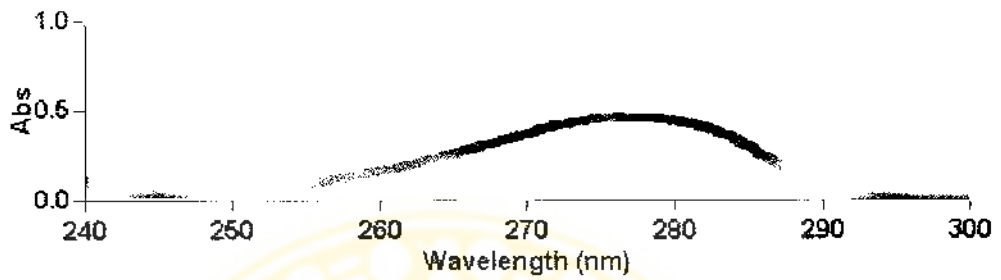
Page 1 of 2



## Lampiran 8

## Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Pengaruh Bahan Tambahan

## A. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum



— SS : Salbutamol Sulfat dalam air

- - - SS : Salbutamol Sulfat dalam HCL

Sample Name: AIR-1

Collection Date:

Collection Time:

## Peak Table

Peak  
Number

Wavelength (nm)

Peak Name

Peak Height

## Peak Table

Peak  
Number

Wavelength (nm)

Peak Name

Peak Height

Sample Name: HCL

Concentration: 1000

Wavelength: 210-400

## Peak Table

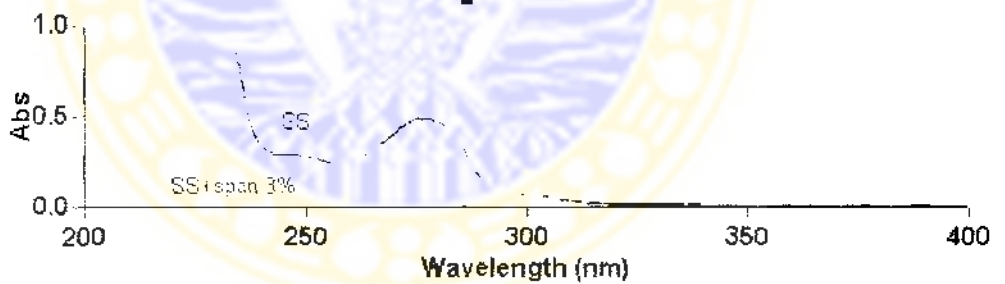
Wavelength (nm)

Absorbance


## Peak Table


Wavelength (nm)

Absorbance

**B. Penentuan Pengaruh Bahan Tambahan**

Keterangan :

 SS : Salbutamol Sulfat

 SS + Span 3% : Salbutamol Sulfat + *Sorbitan Monostearate*

## Lampiran 9

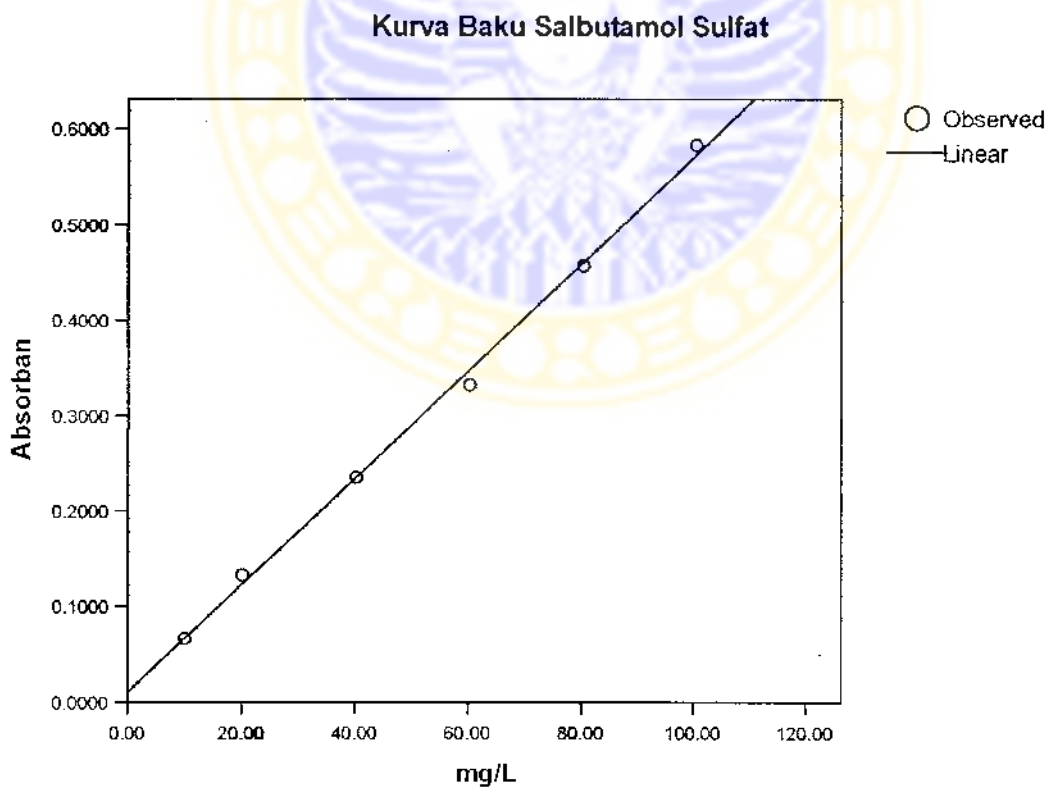
## Kurva Baku Salbutamol Sulfat

## A. Seri Larutan Baku Salbutamol Sulfat

Konsentrasi (mg/L)	Serapan
10,12	0,0661
20,08	0,1318
40,16	0,2353
60,24	0,3323
80,32	0,4574
100,4	0,5835

## B. Kurva Baku Salbutamol Sulfat

Persamaan Kurva Baku :  $y = 5,6121 \cdot 10^{-3}x + 9,8722 \cdot 10^{-3}$   
 $r = 0,9988$



*Lampiran 10***Contoh Perhitungan Kandungan Bahan Obat dan Efisiensi Enkapsulasi Mikro kapsul**

- Ditimbang sampel mikro kapsul setara dengan 2 mg bahan obat (salbutamol sulfat)  
 Penimbangan seharusnya = 82,0 mg (setara dengan 2 mg bahan obat)  
 Hasil penimbangan = 82,8 mg (setara dengan 2,02 mg bahan obat)
- Ditetapkan kandungan salbutamol sulfat dalam mikro kapsul dengan metode spektrofotometri, didapat :  
 Absorban = 0,2444  
 Dimasukkan kedalam persamaan kurva baku  $y = 5,6121 \cdot 10^{-3}x + 9,8722 \cdot 10^{-3}$   
 Dimana  $x$  = kadar salbutamol sulfat (mg/L)  
 $y$  = absorban salbutamol sulfat dalam sampel  
 Sehingga didapat kadar salbutamol sulfat sebesar = 41,7895 mg/L  
 Jumlah salbutamol sulfat dalam 25 mL = 1,0447 mg  
 Kandungan salbutamol sulfat dalam mikro kapsul (%)  
 $= (1,0447 \text{ mg} : 82,8 \text{ mg}) \times 100 \% = 1,27 \%$
- Perhitungan efisiensi enkapsulasi mikro kapsul salbutamol sulfat  
**Efisiensi Enkapsulasi Mikro kapsul**  
 $= (1,0447 \text{ mg} : 2,02 \text{ mg}) \times 100 \% = 51,73 \%$

**Hasil Perhitungan Kandungan Salbutamol Sulfat Dan Efisiensi Enkapsulasi**

Formula	Rep	Absorb an	Kadar (ppm)	Kandungan salbutamol Sulfat (mg)	Kandungan salbutamol Sulfat (%)	Efisiensi Enkapsulasi (%)	Rata-rata Efisiensi Enkapsulasi (%)
1	1	0,2444	41,7895	1,0447	1,27	51,73	50,56 % ± 1,9348
	2	0,2445	41,8073	1,0452	1,27	51,63	
	3	0,2279	38,8494	0,9712	1,18	48,33	
2	1	0,1373	22,7058	0,5676	0,63	28,29	32,71 % ± 5,1343
	2	0,1514	25,2182	0,6305	0,70	31,49	
	3	0,1820	30,6707	0,7668	0,85	38,34	
3	1	0,0808	12,6383	0,3160	0,32	15,73	12,83 % ± 3,9664
	2	0,0750	11,6048	0,2901	0,30	14,45	
	3	0,0472	6,6513	0,1663	0,17	8,31	
4	1	0,1158	18,8748	0,4719	0,45	23,73	23,34 % ± 6,5586
	2	0,1436	23,8284	0,5957	0,56	29,70	
	3	0,0840	13,2085	0,3302	0,31	16,60	