

adina ✓
- ETHYLCELLULOSE
- ARTIFICIAL CELLS

ADLN-Perpustakaan Universitas Airlangga

SKRIPSI

MAYORINA FANIE GUNAWAN

**PENGARUH PERBEDAAN TIPE ETIL SELULOSA
TERHADAP KARAKTERISTIK MIKROKAPSUL
SALBUTAMOL SULFAT**

(Dibuat dengan Metode Penguapan Pelarut Emulsi Ganda)



FF 31/08

Gun

f

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

2007

Lembar Pengesahan

PENGARUH PERBEDAAN TIPE ETIL SELULOSA TERHADAP KARAKTERISTIK MIKROKAPSUL SALBUTAMOL SULFAT

(Dibuat dengan Metode Penguapan Pelarut Emulsi Ganda)

SKRIPSI

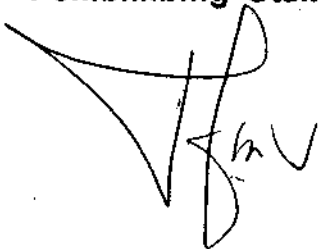
Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2007

Oleh :

MAYORINA FANIE GUNAWAN
NIM : 050312727

Skripsi ini telah disetujui
Tanggal 5 Agustus 2007 oleh :

Pembimbing Utama



Drs. H. Sugiyartono, MS., Apt.
NIP. 130937973

Pembimbing Serta



M. Agus Syamsur R., S.Si., MSi
NIP. 132133959

RINGKASAN

PENGARUH PERBEDAAN TIPE ETIL SELULOSA TERHADAP KARAKTERISTIK MIKROKAPSUL SALBUTAMOL SULFAT (Dibuat dengan Metode Penguapan Pelarut Emulsi Ganda)

Mayorina Fanie Gunawan

Mikroenkapsulasi merupakan suatu proses enkapsulasi suatu bahan dengan polimer tertentu, membentuk suatu mikrokapsul dengan ukuran 1-5000 μm . Dengan makin berkembangnya teknologi, dewasa ini mikroenkapsulasi telah banyak digunakan untuk membuat sediaan obat yang dapat meningkatkan *patient compliance*, karena dengan mikroenkapsulasi rasa bahan obat yang tidak enak dapat ditutupi, selain itu dapat meningkatkan stabilitas dan menghindari inkompatibilitas serta memungkinkan untuk menghasilkan sediaan dengan sistem pelepasan terkendali.

Salbutamol sulfat merupakan obat golongan beta agonis yang selektif pada reseptor β -2, banyak digunakan sebagai bronkodilator oral pada pasien asma akut atau pada pasien dengan obstruksi paru kronis. Dengan waktu paruh sekitar 4-6 jam maka pasien akan mengkonsumsi obat tersebut dengan frekuensi yang cukup sering. Oleh karena itu dikembangkan sediaan lepas lambat, salah satunya mikrokapsul, untuk upaya menurunkan frekuensi penggunaan sehingga dapat meningkatkan kenyamanan pasien.

Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan pengaruh perbedaan tipe etil selulosa sebagai polimer penyalut mikrokapsul terhadap karakteristik mikrokapsul salbutamol sulfat yang dihasilkan, yang meliputi ukuran partikel, bentuk serta efisiensi enkapsulasi.

Pembuatan mikrokapsul salbutamol sulfat dalam penelitian ini dilakukan dengan metode penguapan pelarut emulsi ganda, di mana tipe etil selulosa yang digunakan adalah Ethocel 10 cP dan Ethocel 20 cP *Standart Premium FP*, yang digunakan sebagai polimer penyalut mikrokapsul dalam tiga formula, yaitu mikrokapsul salbutamol sulfat dengan penyalut Ethocel 10 cP, Ethocel 20 cP serta kombinasi keduanya dengan perbandingan 1:1. Hasil mikrokapsul kemudian dievaluasi untuk mengetahui karakteristik mikrokapsul yang terbentuk.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dengan adanya tipe etil selulosa yang berbeda akan menghasilkan mikrokapsul dengan karakteristik yang berbeda pula. Ukuran partikel mikrokapsul dengan penyalut Ethocel 10 cP memiliki distribusi mayoritas pada ukuran 425-710 μm dengan bentuk yang sferis. Sedangkan mikrokapsul dengan penyalut Ethocel 20 cP memiliki distribusi mayoritas pada ukuran di atas 710 μm dengan bentuk mikrokapsul yang kurang sempurna. Sementara itu mikrokapsul dengan penyalut kombinasi kedua tipe etil selulosa tersebut memiliki distribusi ukuran partikel dan bentuk yang hampir sama dengan tipe Ethocel 10 cP. Dari hasil perhitungan efisiensi enkapsulasi diperoleh hasil salbutamol sulfat lebih banyak terenkapsulasi pada mikrokapsul dengan penyalut Ethocel 20 cP ($67,25\% \pm 2,61\%$), sedangkan pada mikrokapsul dengan penyalut Ethocel 10 cP hanya diperoleh $50,51\% \pm 1,941\%$ salbutamol sulfat yang

terenkapsulasi di dalamnya. Sementara itu pada mikrokapsul dengan penyalut kombinasi diperoleh hasil yang sedikit lebih besar dari Ethocel 10 cP namun tidak berbeda bermakna, yaitu $54,02 \% \pm 3,49 \%$.

Dari penelitian ini dapat diperoleh suatu kesimpulan bahwa semakin besar berat molekul etil selulosa, di mana Ethocel 20 cP memiliki berat molekul yang lebih besar daripada Ethocel 10 cP, maka ukuran mikrokapsul dan efisiensi enkapsulasi yang dihasilkan akan semakin meningkat. Sementara kombinasi keduanya dengan konsentrasi yang sama menghasilkan mikrokapsul dengan ukuran partikel, bentuk dan efisiensi enkapsulasi yang hampir sama dengan formula yang menggunakan Ethocel 10 cP. Oleh karena itu dapat dikembangkan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan kondisi yang sesuai dalam pembuatan mikrokapsul salbutamol sulfat menggunakan etil selulosa tipe Ethocel 20 cP karena pada penggunaan Ethocel 20 cP diperoleh efisiensi enkapsulasi yang paling besar namun bentuknya mayoritas tidak sferis.



ABSTRACT

Influence of Ethyl Cellulose Type on Salbutamol Sulphate Microcapsule Characteristic

(Prepared by Solvent Evaporation Double Emulsion Method)

Ethyl Cellulose (EC) microcapsule of Salbutamol Sulphate were prepared by solvent evaporation double emulsion technique. The objective of the study was to investigate the influence of different type of EC and their combination (Ethocel 10 cP and Ethocel 20 cP) with ratio 1:1 on microcapsules characteristics, which include particle size, shape and encapsulation efficiency.

The different type of EC means the different in molecular weight, polymer's chain and viscosity.

The evaluation of particle size showed that microcapsule with Ethocel 20 cP have bigger particle size than Ethocel 10 cP, with less spherical shape.

The evaluation of drug loading to calculate the encapsulation efficiency was measured by UV spectrophotometer. The result showed that the encapsulation efficiency increased as the increased of Ethyl cellelose' molecular weight, but the combination was similar to the low EC molecular weight.

Key words : Salbutamol sulphate, microcapsule, Ethyl Cellulose, Solvent Evaporation, Double emulsion, Molecular Weight.

Suatu Ketika di Hidupku

Aku meminta kekuatan kepada Tuhan agar aku dapat mengatasi segala sesuatunya
Aku diberi kelemahan agar aku belajar merendahkan hati untuk taat...

Aku meminta kesehatan agar aku dapat melakukan hal-hal hebat
Aku diberi penyakit, agar aku dapat melakukan hal-hal lain yang lebih baik...

Aku meminta kekayaan agar aku bahagia
Aku diberi kekurangan agar aku menjadi bijaksana...

Aku meminta kecerdasan agar aku dapat berkarya
Aku diberi miskin pengetahuan agar aku tetap haus untuk belajar...

Aku meminta segala-galanya agar aku dapat menikmati hidup
Aku diberi hidup agar aku dapat menikmati segala-galanya...

Aku meminta kesempurnaan agar segala-galanya berjalan baik
aku diberi kasih karunia agar aku jadi sempurna...

Aku tidak memperoleh satupun yang kuminta—kecuali segala sesuatu yang kuharapkan

Terlepas dari apa yang telah kuminta, doa-doa yang tak terucap telah terjawab.

Kulah, di antara banyak manusia,
orang yang paling diberkati...

Inspired by man after His heart

...my goodness and love — follow me all the days of —
and i will dwell in the house of the Lord forever

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Tuhan Yesus Kristus atas segala rahmat, karunia dan penyertaan-Nya sehingga penyusun dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Pengaruh Perbedaan Tipe Etil Selulosa Terhadap Karakteristik Mikrokapsul Salbutamol Sulfat (Dibuat dengan Metode Penguapan Pelarut Emulsi Ganda)

Setelah melewati berbagai kesulitan yang penyusun hadapi, mengingat keterbatasan kemampuan penyusun, berkat dukungan dan bantuan dari semua pihak maka skripsi ini dapat diselesaikan tepat pada waktunya.

Pada kesempatan ini penyusun sampaikan terimakasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

1. Bapak Drs. H. Sugiyartono, MS. dan Bapak M. Agus Syamsur Rijal, SSI., MSi., selaku dosen pembimbing utama dan dosen pembimbing serta yang telah memberikan bimbingan, dukungan dan pengarahan dengan penuh kesabaran sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
2. Rektor Universitas Airlangga Surabaya Prof. Dr. Fasichul Lisan, Apt. atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti pendidikan program sarjana.
3. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya Prof. Dr. H. Achmad Syahrani, Apt., MS., atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti pendidikan program sarjana.
4. Ibu Dra. Tristiana Erawati, Apt., MSi. dan Bapak Drs. Bambang Widjaja, Apt., MSi., selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik dan saran demi kesempurnaan penyusunan skripsi ini.
5. Bapak Drs. Bambang Widjaja, M.Si., Apt., selaku Kepala Bagian Farmasetika atas kesempatan dan fasilitas yang telah diberikan selama pelaksanaan skripsi.
6. PT Lapi Laboratories, Jakarta, yang telah membantu dalam pengadaan bahan obat salbutamol sulfat yang digunakan dalam pelaksanaan skripsi ini.
7. PT Menjangan Sakti, Surabaya dan Jakarta yang telah membantu dalam pengadaan bahan polimer etil selulosa yang digunakan dalam pelaksanaan skripsi ini.

8. Bapak Dr. Mulya Hadi Santosa, Apt., selaku dosen wali yang telah memberikan semangat, masukan, dorongan, dan bimbingan selama masa pendidikan program sarjana Farmasi.
9. Bapak Harmono, Bapak Pri, dan Ibu Ari, yang sangat membantu dalam kelancaran pengerjaan skripsi.
10. Papa, mama dan adik-adik tercinta, atas dukungan, doa dan kasih sayangnnya selama ini, penulis bersyukur mempunyai kalian.
11. Seluruh staf pengajar dan tenaga pendidikan nondosen atas segala bantuan dan jasa yang telah diberikan selama menempuh pendidikan program sarjana Farmasi.
12. Teman-teman seperjuangan skripsi mikrokapsul Mario, Kelik, dan Pensa yang selalu membantu dan mendukung dalam penyelesaian skripsi ini. Terima kasih untuk kerjasama dan kebersamaannya selama ini
13. Temen-teman kerja lab Farmasetika dan teman-teman angkatan 2003: Grace, Linda, Sylvy, Ary, Restu dan teman-teman yang tidak dapat disebutkan satu persatu, terima kasih atas dukungan dan semangat yang telah diberikan selama ini.
14. Serta semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Semoga kasih karunia-Nya melimpah dan membalas semua kebaikan yang telah diberikan .

Akhir kata, penyusun tetap mengharapkan saran dan kritik yang membangun dari berbagai pihak, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan sediaan mikrokapsul salbutamol sulfat.

Surabaya, Agustus 2007

Penyusun

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
RINGKASAN	v
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Hipotesis	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Mikroenkapsulasi	
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Manfaat	5
2.1.3 Bentuk dan Ukuran	5
2.1.4 Teknik Pembuatan	6
2.1.5 Evaluasi	9
2.2 Tinjauan tentang Emulsi	10
2.3 Tinjauan tentang Bahan	
2.3.1 Tinjauan tentang Salbutamol Sulfat	12
2.3.2 Tinjauan tentang Etil Selulosa	13
2.3.3 Tinjauan tentang Diklorometana	15
2.3.4 Tinjauan tentang Polivinil Alkohol	16
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	17

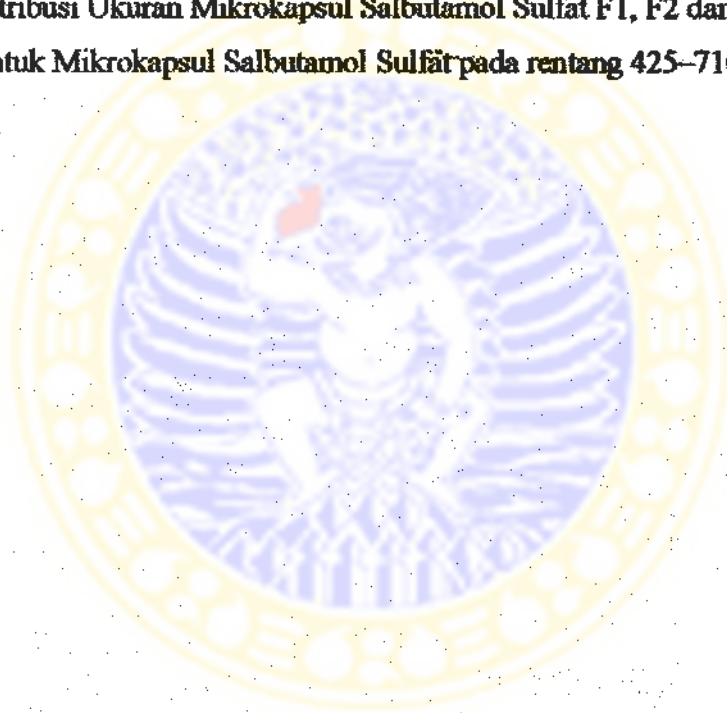
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Bahan dan Alat	
4.1.1 Bahan	20
4.2.2 Alat	20
4.2 Metodologi Penelitian	
4.2.1 Pemeriksaan Bahan Baku	20
4.2.2 Rancangan Formula Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	21
4.2.3 Pembuatan Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	21
4.2.4 Evaluasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	22
4.3 Analisis Data	25
BAB V HASIL PENELITIAN	
5.1 Analisis Kualitatif Bahan Baku	
5.1.1 Analisis Kualitatif Salbutamol Sulfat	27
5.1.2 Analisis Kualitatif Etil Selulosa Ethocel 10 cP dan Ethocel 20 cP <i>Standart Premium FP</i>	27
5.2 Hasil Pembuatan Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	28
5.3 Evaluasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	
5.2.1 Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	29
5.2.2 Bentuk Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	30
5.2.3 Penentuan Efisiensi Enkapsulasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	31
5.2.4 Pengukuran Kadar Lengas	32
5.4 Analisis Data	33
BAB VI PEMBAHASAN	34
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan	38
7.2 Saran	38
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	42

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel	
IV.1 Rancangan Formulasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan Penyalut Etil Selulosa (dalam satu batch)	21
V.1 Analisis Kualitatif Salbutamol Sulfat	27
V.2 Hasil Analisis Kualitatif Ethocel 10 cP <i>Standart Premium FP</i>	28
V.3 Rendemen Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan Penyalut Etil Selulosa (%)	28
V.4 Distribusi Ukuran Mikrokapsul Salbutamol Sulfat F1, F2 dan F3	29
V.5 Efisiensi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat Formula 1, 2 dan 3	32
V.6 Hasil Pengukuran Kadar Lengas Mikrokapsul Salbutamol Sulfat Formula 1, 2 dan 3	32
V.7 Uji Tukey's HSD	33

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar	
2.1. Macam-macam bentuk mikrokapsul _____	6
2.2. Struktur molekul Salbutamol Sulfat	12
2.3. Rumus bangun Etil Selulosa	14
2.4. Struktur molekul Polivinil Alkohol	16
3.1. Bagan Kerangka Konseptuai	19
5.1. Distribusi Ukuran Mikrokapsul Salbutamol Sulfat F1, F2 dan F3	29
5.2. Bentuk Mikrokapsul Salbutamol Sulfat pada rentang 425–710 μm	30



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Spektra Infra Merah Salbutamol Sulfat Standar	42
Lampiran 2. Hasil Pemeriksaan Spektra Infra Merah Ethocel	44
Lampiran 3. Kurva Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	45
Lampiran 4. Penentuan Pengaruh Ethocel Standart Premium FP Terhadap Serapan Salbutamol Sulfat	46
Lampiran 5. Kurva Baku Salbutamol Sulfat dalam Air	47
Lampiran 6. Data dan Hasil Perhitungan Setiap Formula	49
Lampiran 7. Hasil Uji ANAVA Satu Arah	51
Lampiran 8. Foto Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	53
Lampiran 9. Sertifikat Analisis	54



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Dewasa ini di dunia industri kefarmasian telah berkembang berbagai teknologi yang diciptakan oleh manusia untuk mengatasi sejumlah permasalahan yang muncul dalam pembuatan sediaan obat yang terkait dengan sifat fisika kimia obat, antara lain sensitifitas obat terhadap lingkungan, waktu paruh yang terlalu singkat, kelarutan, dan lain sebagainya (Benita,1996). Untuk mengatasi permasalahan-permasalahan tersebut, manusia melakukan beberapa upaya yaitu dengan menciptakan berbagai sistem penghantaran obat seperti transdermal, intranasal dan inplant, serta beberapa teknologi seperti nanopartikel dan mikroenkapsulasi.

Mikroenkapsulasi adalah proses enkapsulasi atau penjebakan suatu bahan, baik padat, cair ataupun gas menjadi mikrokapsul dengan suatu polimer tertentu yang membentuk dinding melingkupi bahan tersebut, dengan ukuran berkisar antara 1-5000 μm (Birnbbaum, 2003). Teknik mikroenkapsulasi ini banyak digunakan karena memiliki banyak manfaat, salah satunya karena dapat membentuk sediaan lepas lambat sehingga dapat meningkatkan *patient compliance*.

Dalam pembuatan mikrokapsul ada beberapa metode yang biasa digunakan yaitu *Spray Drying*, *Coacervation* dan *Solvent Evaporation*. Metode *Solvent Evaporation* atau penguapan pelarut memiliki beberapa keuntungan dibandingkan metode yang lainnya, yaitu prosesnya relatif sederhana dan reproduibilitasnya tinggi. Ada beberapa teknik dalam metode penguapan pelarut yaitu emulsi tunggal, di antaranya emulsi minyak dalam air (*O/W emulsion*), emulsi minyak dalam minyak (*O/O emulsion*), dan emulsi ganda yaitu emulsi air dalam minyak dalam air (*W/O/W emulsion*), emulsi air dalam minyak dalam minyak dalam minyak (*W/O/O/O emulsion*). Di antara teknik-teknik tersebut, teknik emulsi w/o/w memiliki beberapa keunggulan dibandingkan yang lainnya, yaitu dapat digunakan untuk mengenkapsulasi bahan obat yang larut air, juga dapat mencegah partisi bahan obat ke fase luar (Wise, 2000). Dalam teknik emulsi w/o/w ini

biasanya digunakan polimer yang larut pelarut organik dan *stabilizer agent* seperti Polivinil Alkohol pada fase air luar.

Pada penelitian terdahulu telah diteliti proses mikroenkapsulasi dengan metode penguapan pelarut emulsi w/o/w. Dari hasil yang diperoleh ditemukan permasalahan yang terkait dengan efisiensi penjejakan bahan obat di dalam mikrokapsul serta terjadinya agregasi pada mikrokapsul yang terbentuk (Parikh, *et al.*, 2003). Salah satu penyebabnya adalah adanya ketidakstabilan emulsi pertama, yang merupakan titik kritis dalam proses mikroenkapsulasi dengan metode dan teknik tersebut, yang nantinya akan mempengaruhi karakteristik mikrokapsul yang dihasilkan, yaitu efisiensi enkapsulasi, bentuk, serta ukuran partikel.

Faktor yang berpengaruh pada stabilitas emulsi pertama antara lain tipe polimer yang digunakan sebagai bahan penyalut. Dalam proses mikroenkapsulasi, polimer akan memiliki peran yang sangat penting yaitu sebagai dinding atau barier antara tetesan yang satu dengan tetesan yang lainnya sehingga dapat mencegah terjadinya koalesensi. Suatu polimer dengan tipe yang berbeda akan menghasilkan mikrokapsul dengan karakteristik yang berbeda pula. Hal ini disebabkan karena perbedaan tipe akan memberikan perbedaan berat molekul, panjang rantai dan viskositas. Semakin tinggi viskositas polimer maka makin stabil pula emulsi pertama yang terbentuk. Semakin panjang rantai polimer yang terlibat maka akan terbentuk lapisan yang lebih kuat. Oleh karena itu dapat dihasilkan karakteristik mikrokapsul yang lebih baik, ditinjau dari segi efisiensi enkapsulasi serta bentuknya. Nantinya juga akan diperoleh ukuran partikel yang berbeda pula pada penggunaan tipe polimer yang berbeda (Friebert, 1996).

Berdasarkan uraian di atas maka dilakukan penelitian mengenai pengaruh perbedaan tipe polimer terhadap karakteristik mikrokapsul yang dihasilkan. Pada penelitian yang dilakukan, polimer yang digunakan adalah etil selulosa. Etil selulosa merupakan polimer yang inert, dapat digunakan sebagai bahan penyalut yang akan memperlambat pelepasan bahan obat. Etil selulosa juga larut di dalam pelarut organik, di mana dalam teknik penguapan pelarut dibutuhkan polimer yang larut dalam fase minyak yang menggunakan pelarut organik (Kibbe, 2000). Pada penelitian ini digunakan etil selulosa tipe Ethocel 10 cP *Standart Premium FP* dan Ethocel 20 cP *Standart Premium FP*, di mana kedua tipe etil selulosa ini

memiliki perbedaan spesifikasi dalam hal berat molekul, panjang rantai dan berat molekul. Ethocel 20 cP memiliki berat molekul yang lebih besar, rantai yang lebih panjang serta viskositas yang lebih tinggi daripada Ethocel 10 cP. Kombinasi keduanya dengan jumlah yang sama (1:1) akan membuat bentukan lapisan yang lebih kokoh karena merupakan kombinasi antara rantai panjang dan pendek, sehingga akan menurunkan kemungkinan lolosnya bahan obat ke fase luar saat pembentukan emulsi yang ke dua. Etil selulosa akan digunakan dalam konsentrasi yang sama yaitu 10%, di mana dalam konsentrasi ini etil selulosa dapat digunakan sebagai polimer penyalut dalam mikroenkapsulasi (Kibbe, 2000).

Bahan aktif yang digunakan dalam penelitian ini adalah Salbutamol Sulfat. Salbutamol Sulfat merupakan bentuk garam dari Salbutamol yang merupakan obat golongan beta agonis yang selektif pada reseptor β -2, banyak digunakan sebagai bronkodilator pada pasien asma atau pada pasien dengan penyakit obstruksi paru kronis (The Stationary Office, 2002). Pada umumnya, Salbutamol Sulfat tersedia dalam bentuk inhalasi. Namun Salbutamol Sulfat juga dapat dibuat dalam sediaan per oral dan dikembangkan dalam bentuk mikrokapsul untuk sediaan lepas lambat, khususnya untuk terapi asma kronis. Sifat Salbutamol Sulfat yang sangat mudah larut dalam air sesuai untuk mikroenkapsulasi dengan metode penguapan pelarut teknik emulsi w/o/w (Wise, 2000).

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dibuat suatu rumusan masalah yaitu : bagaimana pengaruh perbedaan tipe etil selulosa Ethocel 10 cP dan 20 cP *Standar Premium* FP serta kombinasi keduanya dalam perbandingan yang sama (1:1) terhadap karakteristik mikrokapsul Salbutamol Sulfat yang terbentuk, yang meliputi ukuran, bentuk serta efisiensi enkapsulasi.

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk menentukan pengaruh perbedaan tipe etil selulosa Ethocel 10 cP dan 20 cP *Standart Premium* FP serta kombinasi keduanya dengan perbandingan yang sama (1:1) terhadap ukuran

partikel, bentuk dan efisiensi enkapsulasi mikrokapsul Salbutamol Sulfat yang dihasilkan.

1.4. Hipotesis

Perbedaan tipe etil selulosa akan menghasilkan mikrokapsul dengan karakteristik yang berbeda pula. Perbedaan berat molekul, viskositas dan panjang rantai akan menghasilkan mikrokapsul dengan ukuran partikel, bentuk dan efisiensi enkapsulasi yang berbeda. Kombinasi kedua tipe etil selulosa akan memberikan ukuran dan bentuk mikrokapsul yang tertentu serta akan berpengaruh terhadap efisiensi enkapsulasi mikrokapsul yang terbentuk.

1.5. Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan dapat ditentukan pengaruh perbedaan tipe etil selulosa yang digunakan terhadap ukuran partikel, bentuk dan efisiensi enkapsulasi mikrokapsul yang terbentuk, sehingga dapat diketahui prospek pengembangan polimer khususnya etil selulosa dalam pembuatan mikrokapsul dengan metode penguapan pelarut teknik emulsi w/o/w

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. TINJAUAN TENTANG MIKROENKAPSULASI

2.1.1. Definisi

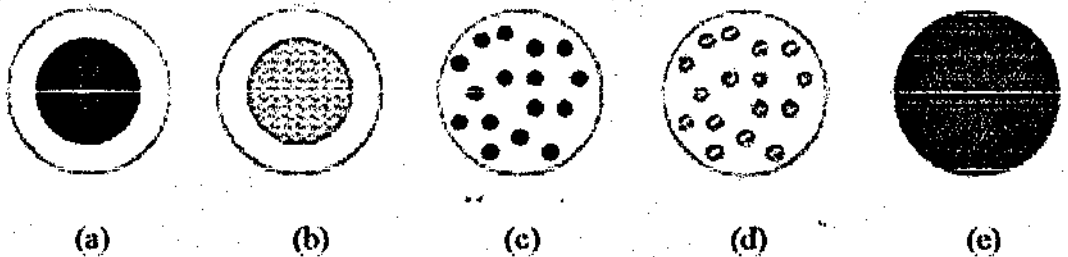
Mikroenkapsulasi adalah suatu proses enkapsulasi atau penjebakan suatu bahan, baik padat, cair ataupun gas menjadi mikrokapsul dengan suatu polimer tertentu yang membentuk dinding melingkupi bahan tersebut (Ansel, 1994). Mikrokapsul adalah partikel kecil yang mengandung bahan aktif yang disebut inti, yang diselimuti dengan polimer alam maupun sintetik yang disebut material dinding, dengan ketebalan tertentu (Wise, 2000). Mikrokapsul dibedakan menjadi dua macam antara lain *micromeritic reservoir system* dan *micromeritic matrix system*.

2.1.2. Manfaat

Mikroenkapsulasi banyak digunakan karena dapat menjaga stabilitas bahan obat, untuk proteksi bahan obat dari lingkungan, mengurangi iritasi lambung yang disebabkan oleh bahan obat tertentu, membentuk sediaan lepas lambat, menutupi rasa dan bau, mengkonversi bahan obat yang berupa cairan maupun gas menjadi sediaan bentuk padat, dapat mengurangi kemungkinan terjadinya inkompatibilitas dalam sediaan padat, mengurangi efek iritasi lambung oleh obat-obat tertentu, untuk melindungi bahan obat sehingga menjamin efektifitas bahan obat, serta dapat meminimalkan efek samping obat (Wise, 2000). Selain itu mikrokapsul akan memberikan luas permukaan yang lebih besar untuk absorpsi bahan obat di saluran pencernaan.

2.1.3. Bentuk dan Ukuran

Ukuran dari mikrokapsul adalah antara 1-5000 μm (Birnbbaum, 2003), dengan struktur yang bervariasi, ada yang sferis dengan daerah inti diselimuti polimer, ada juga yang tak beraturan dengan di dalamnya terdapat tetesan atau partikel-partikel kecil dari materi inti (Benita, 1996).



Gambar 2.1. Macam-macam bentuk mikrokapsul: (a) Mikrokapsul dengan inti padat, (b) Mikrokapsul dengan inti bukan padat, (c) Mikrokapsul dengan mikrodomain/nanodomain padat, (d) Mikrokapsul dengan mikrodomain/nanodomain nonpadat, (e) Mikrosfer dengan campuran molekular bahan yang dienkapsulasi dan matriks (Birnbbaum, 2003)

2.1.4. Teknik Pembuatan

Secara garis besar teknik pembuatan mikrokapsul dibagi menjadi tiga, sebagai berikut :

1. Teknik Pengeringan Semprot (*Spray Drying*)
2. Teknik Koaservasi (*Coaservation*)
3. Teknik Penguapan Pelarut (*Solvent Evaporation*)

di mana ketiga-tiganya memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing. (Wise, 2000)

1. Teknik Pengeringan Semprot

Teknik suspensi udara adalah teknik dimana partikel bahan inti (bahan obat) yang akan disalut oleh penyalut diletakkan dalam suatu aliran udara, sementara proses penyemprotan oleh partikel penyalut yang tersuspensi dalam udara dilakukan. Proses penyalutan dilakukan berulang kali sampai ketebalan yang diinginkan. Proses ini mempunyai kelebihan dapat menggunakan penyalut dalam berbagai bentuk, antara lain larutan pelarut, larutan air, emulsi atau leburan panas. Teknik ini dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain :

- a. Kerapatan, luas permukaan, titik lebur, kelarutan, kerapuhan, penguapan, pengkristalan, dan kemampuan mengembang dari bahan inti
- b. Konsentrasi dan titik lebur bahan penyalut serta konsentrasi yang diperlukan

- c. Laju pemakaian bahan penyalut
- d. Volume udara yang diperlukan untuk menahan dan mencairkan bahan inti
- e. Suhu proses

2. Teknik Koaservasi

Teknik koaservasi merupakan teknik yang secara prinsip berdasarkan pada fenomena pemisahan fase pada sistem koloid, yaitu berhubungan dengan pengendapan atau flokulasi bahan yang terdispersi dalam sistem koloid dimana koaservasi adalah langkah yang diambil tepat sebelum pengendapan itu terjadi (Wise,2000).

Ada dua macam teknik koaservasi, yaitu :

a. Metode Pemisahan Fase Air

Metode ini hanya bisa untuk enkapsulasi bahan-bahan yang tidak larut air. Cara yang digunakan adalah dengan mendispersikan material inti ke dalam fase air yang mengandung penyalut, kemudian dilakukan penurunan suhu, perubahan pH atau dengan menambah garam nonpelarut sehingga menimbulkan kondisi lewat jenuh (*salting out*) dari material inti dengan dilapisi penyalut. Metode ini dibagi menjadi dua yaitu Koaservasi Sederhana dan Koaservasi Bertingkat.

b. Metode Pemisahan Fase Organik

Metode ini merupakan kebalikan dari metode pemisahan dengan fase air, dimana bahan inti larut air sedangkan bahan penyalut bersifat hidrofobik. Prinsipnya adalah dengan melingkupi bahan inti dengan larutan polimer penyalut di dalam fase organik lalu ditambahkan larutan polimer ke dua untuk menginduksi terjadinya pemisahan. Beberapa variabel yang mempengaruhi adalah konsentrasi polimer, jumlah polimer ke dua yang ditambahkan, serta suhu proses.

3. Teknik Penguapan Pelarut

Teknik penguapan pelarut merupakan proses dimana bahan penyalut/polimer dilarutkan ke dalam suatu pelarut yang mudah menguap dan tidak tercampurkan dengan pembawa bahan obat. Larutan polimer dan bahan obat akan diemulsikan, dengan ada atau tidak adanya *emulsifier*

agent. Pelarut polimer tersebut akan diuapkan sehingga didapatkan bentuk mikro kapsul yang sesuai. Faktor yang berperan antara lain stabilitas emulsi bahan obat-polimer. Teknik penguapan pelarut memiliki beberapa metode yaitu :

a. Emulsi tunggal, di antaranya :

- 1) emulsi minyak dalam air (*O/W emulsion*). Metode ini berlaku untuk bahan obat dan polimer yang tidak larut dalam air. Bahan obat dilarutkan dalam pelarut campuran kemudian didispersikan ke dalam larutan polimer dalam pelarut organik membentuk emulsi minyak dalam air. Pelarut kemudian diuapkan dan didapatkan mikropartikel. Kelemahan dari metode ini adalah rendahnya efisiensi enkapsulasi bahan obat yang sedikit larut atau mudah larut dalam air.
- 2) emulsi minyak dalam minyak (*O/O emulsion*), disebut juga emulsi air dalam minyak, digunakan untuk mengenkapsulasi bahan obat yang larut dalam air, dimana bahan obat dan polimer dilarutkan dalam pelarut polar (pelarut organik) kemudian diemulsikan ke dalam fase lipofilik dengan bantuan surfaktan yang larut minyak seperti Span. Kelemahan dari metode ini adalah bentuk mikro kapsul yang tidak beraturan.

b. Emulsi ganda, di antaranya :

- 1) emulsi air dalam minyak dalam air (*W/O/W emulsion*), digunakan untuk mengenkapsulasi bahan obat yang larut air, yang diemulsikan ke dalam larutan polimer dalam pelarut organik, kemudian emulsi tersebut diemulsikan ke dalam fase air yang mengandung *stabilizing agent* sementara dilakukan penguapan pelarut. Polimer berfungsi sebagai barrier antara kedua fase air sehingga dapat mencegah terjadinya difusi bahan obat ke fase luar. Metode ini menghasilkan efisiensi enkapsulasi yang baik.
- 2) emulsi air dalam minyak dalam minyak dalam minyak (*W/O/O/O emulsion*), dengan metode ini dapat dicegah degradasi hidrolitik dari bahan obat maupun polimer. Setelah emulsifikasi, dilakukan liofilisasi untuk menggantikan proses penguapan pelarut.

2.1.5. Evaluasi

Secara umum, evaluasi mikrokapsul dapat dilakukan dengan mengamati mutu fisiknya, yaitu ukuran, morfologi, kandungan lengas dan dengan melihat kandungan bahan obat dalam mikrokapsul untuk menentukan efisiensi enkapsulasinya.

Untuk melihat ukuran mikrokapsul dapat digunakan metode pengayakan, di mana mikrokapsul yang terbentuk akan terdistribusi pada rentang ukuran partikel tertentu setelah melalui proses pengayakan. Metode pengayakan lebih sesuai untuk ukuran partikel lebih besar dari 75 μm atau 80% memiliki ukuran lebih besar dari 75 μm walaupun dapat digunakan untuk ukuran partikel yang lebih kecil dengan validasi metode. Pengayakan merupakan suatu metode pilihan untuk campuran kasar serbuk dengan mengelompokkan berdasarkan ukuran partikel dan analisis dilakukan pada kondisi kering. Metode ini menentukan ukuran berdasarkan penentuan dua dimensi yang bergantung pada lebar dan tebal atau panjang (The United States Pharmacopeial Convention, 2002). Untuk mendapatkan hasil yang lebih optimal dapat digunakan mikroskop elektron, karena mikroskop elektron mampu menghasilkan gambar partikel-partikel secara aktual, bahkan mendekati dimensi molekular sehingga dapat digunakan untuk melihat ukuran, bentuk, dan struktur partikel. (Martin et al., 1993).

Evaluasi bentuk mikrokapsul dapat dilakukan dengan menggunakan mikroskop optik. Mikroskop optik dapat digunakan untuk karakterisasi partikel untuk partikel pada rentang ukuran 0,5 μm dan 100 μm . Mikroskop optik berguna dalam mengamati partikel yang tidak sferis (The United States Pharmacopeial Convention, 2002).

Morfologi mikrokapsul secara tiga dimensi dapat dilihat dengan menggunakan *Scanning Electron Microscopy*, yaitu dengan menganalisis sejumlah sampel berkisar 10^{-11} - 10^{-12} gram. Sampel yang akan dianalisis diletakkan di *chamber* lalu dilakukan scanning menggunakan *electron beam*. Interaksi antara *electron beam* dengan sampel akan menghasilkan fenomena yang kemudian akan dideteksi dan dianalisis (The United States Pharmacopeial Convention, 2002).

Penentuan efisiensi enkapsulasi dapat dilakukan melalui penetapan kandungan bahan obat dengan metode spektrofotometri. Spektrofotometri merupakan pengukuran suatu interaksi antara radiasi elektromagnetik dan molekul atau atom dari suatu zat kimia. Spektrofotometer yang sesuai untuk pengukuran di daerah spektrum ultraviolet dan cahaya tampak terdiri dari suatu sistem optik dengan kemampuan menghasilkan cahaya monokromatis dalam jangkauan 200 nm hingga 800 nm dan suatu alat yang sesuai untuk menentukan serapan (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995). Dengan metode spektrofotometri mikrokapsul dipreparasi terlebih dahulu baru kemudian diukur serapannya. Dari serapan yang diperoleh dapat dihitung kadar bahan obat dalam mikrokapsul yang akan dibandingkan dengan kadar bahan obat yang sebenarnya sehingga dapat ditentukan efisiensi enkapsulasinya. Metode spektrofotometri dapat juga digunakan untuk analisis kualitatif untuk identifikasi bahan obat (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

Kandungan lengas diukur dengan menggunakan Moisture Balance, nantinya akan didapatkan persen kandungan lengas yang menunjukkan kandungan air dalam mikrokapsul (Martin *et al*, 1993).

2.2. TINJAUAN TENTANG EMULSI

Emulsi adalah suatu sistem yang heterogen yang terdiri dari dua macam larutan yang tidak saling campur di mana salah satu larutan akan terdispersi secara merata dalam bentuk tetesan dengan ukuran 0,1-50 μm di dalam larutan lainnya (Benita, 1996). Biasanya dalam emulsi digunakan air dan minyak. Ada beberapa macam bentuk emulsi yaitu emulsi tunggal seperti emulsi minyak dalam air (o/w) atau air dalam minyak (w/o), serta emulsi ganda seperti emulsi minyak dalam air dalam minyak (o/w/o) atau emulsi air dalam minyak dalam air (w/o/w). Dalam pembuatannya, bahan-bahan lain akan dilarutkan dalam pelarut di mana bahan tersebut larut, kemudian barulah kedua fase tersebut dicampur.

Secara termodinamika emulsi tidak stabil dan mempunyai kecenderungan untuk memisah dengan timbulnya koalesensi, yaitu bergabungnya tetesan-tetesan fase dalam menjadi tetesan yang lebih besar sampai akhirnya kedua larutan tersebut akan memisah kembali. Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi

stabilitas emulsi, antara lain : Ukuran tetesan fase terdispersi, suhu pembuatan dan penyimpanan emulsi, ada tidaknya bahan pengemulsi, kecepatan pendinginan, kecepatan terjadinya koalesensi, *creaming* dan flokulasi, gerak brown, serta besar kecilnya barrier energi antara kedua fase. Oleh karena itu dilakukan upaya-upaya untuk meningkatkan stabilitas emulsi yang termanifestasi dalam tiga bentuk teori, yaitu :

- Teori Tegangan Permukaan (*Surface Tension Theory*). Ketidakstabilan emulsi disebabkan karena adanya tegangan permukaan antara cairan yang tidak saling campur sehingga memicu terjadinya pemisahan. Oleh karena itu stabilitas emulsi dapat ditingkatkan dengan menambahkan surfaktan (*surface active agent*) yang dapat menurunkan tegangan antarmuka sehingga menurunkan kecenderungan emulsi untuk memisah.
- *The Oriented-wedge Theory*, mengasumsikan jika lapisan bahan monomolekular dari *emulsifier agent* menyelimuti tetesan-tetesan fase dalam maka stabilitas emulsi dapat terjaga.
- Teori Film Plastik atau Interfasial, suatu lapisan film akan mencegah terjadinya kontak antartetesan fase dalam/fase terdispersi dengan berada pada permukaan antara fase minyak dan fase air. Semakin kuat atau lentur lapisan ini maka semakin stabil emulsi yang dihasilkan.

Jadi dalam peningkatan stabilitas emulsi perlu dilakukan upaya untuk menurunkan tegangan antarmuka antara kedua cairan. Namun, pembentukan lapisan protektif dari molekul atau lapisan film dari *emulsifier* juga penting untuk menjaga kestabilan emulsi (Ansel, 1995).

Stabilitas suatu emulsi juga dapat ditingkatkan dengan menggunakan polimer. Dalam sistem emulsi, polimer akan teradsorpsi pada permukaan tetesan dalam bentuk loop, train dan tail. Semakin panjang loop dan tail (termanifestasi pada semakin panjang rantai polimer) yang teradsorpsi pada permukaan tetesan fase dalam maka akan diperoleh emulsi yang semakin stabil. Semakin panjang rantai suatu polimer maka semakin besar pula berat molekulnya serta semakin kental pula viskositas larutan polimer yang dihasilkan. Adanya peningkatan viskositas akan menurunkan kemungkinan terjadinya koalesensi. Viskositas yang

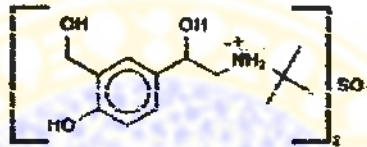
tinggi akan menghasilkan lapisan film yang lebih kuat dan tahan lama (Friberg, Stig E., 1996).

2.3. TINJAUAN TENTANG BAHAN

2.3.1. Tinjauan Tentang Salbutamol Sulfat

2.3.1.1. Sifat Fisika Kimia

Nama kimia Salbutamol Sulfat [*1-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl phenyl)-2-(t-butylamino) ethanol*], dikenal juga dengan nama albuterol dengan rumus kimia $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$.



Gambar 2.2 Struktur molekul Salbutamol Sulfat

Salbutamol Sulfat merupakan serbuk kristalin putih atau kurang putih, sangat mudah larut dalam air, sukar larut dalam alkohol dan eter serta sangat sukar larut dalam diklorometanaa (Reynolds, 1982).

2.3.1.2. Efek Farmakologi

Salbutamol Sulfat merupakan beta agonis yang selektif pada reseptor β -2 dan akan menimbulkan relaksasi otot polos bronkus, uterus dan pembuluh darah otot rangka. Salbutamol sulfat banyak digunakan sebagai bronkodilator pada pasien asma akut atau pada pasien dengan penyakit obstruksi paru kronis. Salbutamol juga dapat menurunkan kontraksi uterine. Salbutamol sulfat tersedia dalam bentuk inhalasi, oral maupun sedianan lepas lambat, di mana untuk sedianan lepas lambat dosis yang digunakan adalah 8 mg sehari 2x. Penggunaan ini dapat meminimkan frekuensi minum obat karena dengan waktu paruh 4-6 jam obat ini harus diminum sekitar 3-4 kali sehari (The Stationary Office, 2002).

2.2.1.3. Farmakokinetika

Salbutamol diabsorpsi di baik dari saluran cerna dan metabolisme lintas pertama di hati. Metabolitnya adalah konjugat sulfat yang tidak aktif.

Eliminasinya melalui ginjal dalam bentuk obat utuh atau metabolitnya. Salbutamol juga diekskresi lewat feses. Salbutamol tidak dimetabolisme di paru-paru. Waktu paruhnya 4-6 jam (Reynolds, 1982)

2.3.1.3. Efek Samping

Salbutamol memiliki efek samping menyebabkan tremor otot rangka, khususnya tangan, palpitasi, takikardi, sakit kepala, vasodilatasi peripheral, kram otot tapi jarang. Penggunaan secara inhalasi memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan secara sistemik. Penggunaan dosis tinggi menyebabkan hipokalemia. Reaksi hipersensitivitas seperti bronkospasme, angioedema, urtikaria, hipotensi dan kolaps.

2.3.1.4. Interaksi Obat

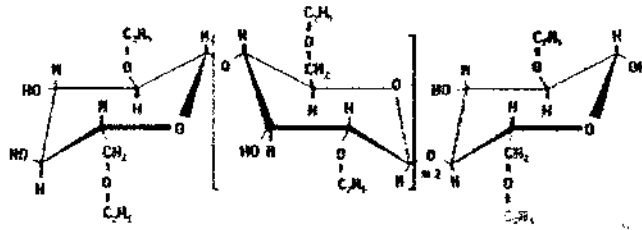
Resiko hipokalemia meningkat bila digunakan bersamaan dengan kortikosteroid karena akan menyebabkan penurunan kadar kalium dalam darah. Efek hipokalemia akan muncul pada penggunaan salbutamol dan teofilin. Salbutamol yang diberikan secara intravena akan meningkatkan blokade neuromuscular yang diproduksi oleh *pancuronium* dan *vecuronium*.

2.3.2. Tinjauan Tentang Etil Selulosa

2.3.2.1. Sifat Fisika Kimia

Etil selulosa merupakan etil eter derivat selulosa, mengandung rantai dengan unit glukosa *anhydrous* dengan lebih dari tiga gugus -OH yang disubstitusi dengan gugus etoksil. Pada umumnya kandungan gugus etoksil berada dalam rentang 44,5% sampai lebih dari 49%.

Pemerian etil selulosa berupa serbuk atau serbuk granul berwarna putih kekuningan, tidak berasa atau hampir tidak berasa. Praktis tidak larut dalam air,



Gambar 2.3. Rumus bangun Etil Selulosa

Karena etil selulosa tersusun atas rantai-rantai dengan gugus etoksil yang berbeda maka ada perbedaan berat molekul antara satu etil selulosa dengan etil selulosa lain. Berat molekul suatu polimer memiliki hubungan yang linier dengan panjang rantai, di mana semakin tinggi berat molekul polimer maka semakin besar jumlah ikatan yang terlibat. Berat molekul juga memiliki hubungan dengan viskositas, yaitu semakin berat molekul maka makin tinggi pula viskositas larutan polimer yang dihasilkan (Zatz, 1996). Perbedaan tipe etil selulosa didasarkan atas perbedaan derajat substitusinya. Pada umumnya etil selulosa tersedia dalam berbagai tipe namun hanya ada dua tipe etil selulosa dalam bentuk "premium" *food* dan *pharmaceutical grade*.

Pada penelitian ini digunakan produk Ethocel dengan kandungan gugus etoksil 48,0%–49,5%. Semakin panjang rantai etil selulosa maka semakin tinggi pula viskositas yang dihasilkan. Ethocel 10 cP memiliki viskositas berkisar antara 9-11 cP, sedangkan Ethocel 20 cP memiliki viskositas berkisar antara 18-22 cP, di mana viskositas ini ditentukan pada larutan 5% Ethocel dalam campuran pelarut toluene (80%) dan etanol (20%) diukur dengan viskometer Ubbelohde pada 25°C (Dow Cellulosics, 2005).

2.3.2.2. Kegunaan

Etil selulosa digunakan sebagai polimer penyalut dan pengikat granul atau tablet, yaitu sebagai pengatur pelepasan obat, untuk menutupi bau dan rasa yang tidak enak, mengurangi kemungkinan terjadinya oksidasi bahan obat. Dengan konsentrasi yang tinggi yaitu sekitar 10% digunakan dalam mikroenkapsulasi, yaitu sebagai bahan penyalut partikel bahan obat, untuk menghindari interaksi, hidrolisis atau oksidasi bahan aktif, dengan membentuk lapisan film. Selain itu

etil selulosa juga dapat digunakan sebagai bahan peningkat viskositas pada sistem alkohol (Kibbe, 2000).

Pelepasan bahan obat dari mikrokapsul adalah fungsi dari ketebalan dinding dan luas permukaan mikrokapsul karena molekul bahan obat akan terjebak dalam bentuk molekular yang terdispersi dalam matriks polimer (Kibbe, 2000). Dan di bawah temperatur T_g , molekul bahan obat tidak dapat berdifusi dalam waktu tertentu karena molekul-molekul bahan obat akan terhalang oleh dinding polimer yang lebih viskus. Ketebalan dinding mikrokapsul bergantung pada tingkat viskositas etil selulosa yang digunakan, semakin tinggi berat molekul etil selulosa yang digunakan maka viskositasnya pun juga akan meningkat dan dinding yang dihasilkan akan makin tebal. Namun jika dalam proses mikroenkapsulasi dengan teknik penguapan pelarut metode emulsi w/o/w emulsi dipanaskan di atas temperatur T_g maka mobilitas rantai polimer akan meningkat sehingga molekul bahan obat akan dapat berdifusi dengan mudah keluar dari matriks polimer. Oleh karena itu, dalam penggunaan etil selulosa perlu diperhatikan suhu yang diberikan kepada sistem (Benita, 1996).

2.3.3. Tinjauan Tentang Diklorometana

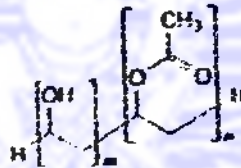
Diklorometana merupakan pelarut organik yang tidak berwarna dan jernih, memiliki bau manis yang ringan. Memiliki rumus kimia CH_2Cl_2 , dengan $BM=84,93$, kelarutan dalam air 1 dalam 50, larut dalam alkohol dan eter (Sweetman, 2005). Memiliki sifat *volatile* atau sangat mudah menguap dengan titik leleh $-96,7^\circ C$, titik didih $39,8^\circ C$, dan *specific gravity* 1,3255. Diklorometana bersifat stabil secara kimia. Diklorometana digunakan sebagai pelarut berbagai bahan yang tidak larut dalam air dan sering digunakan sebagai pelarut dalam mikroenkapsulasi (Reynolds, 1982).

Efek samping yang timbul ketika menghirup uap diklorometana adalah pusing dan rasa ingin muntah. Pada konsentrasi tinggi akan menekan sistem syaraf pusat. Edema pada paru-paru dapat muncul. Cairan ini mengiritasi kulit dan uapnya mengiritasi mata.

2.3.4. Tinjauan Tentang Polivinil Alkohol

Polivinil alkohol merupakan hasil polimerisasi dari vinil asetat, yang diikuti dengan hidrolisis yang dikatalisis oleh alkali atau asam, memiliki rumus molekul $(C_2H_4O)_n$. PVA memiliki BM relatif antara 20.000-200.000, memiliki viskositas 3-70 mPa's dengan derajat hidrolisis tidak lebih dari 280. Pemeriamnya adalah berupa granul jernih atau serbuk putih kekuningan, larut dalam air, agak larut dalam etanol dan praktis tidak larut dalam aseton. Beberapa tipe PVA tersedia berdasarkan perbedaan derajat polimerisasi dan derajat hidrolisis. PVA dapat digunakan sebagai bahan penstabil dalam larutan, sebagai bahan peningkat viskositas, penyalut, lubrikan dan sebagai bahan pengemulsi (Kibbe, 2000).

Pelarutan polivinil alkohol memerlukan pendispersian (pembasahan) bentuk padat dalam air pada suhu kamar diikuti pemanasan sampai sekitar $90^{\circ}C$ selama 5 menit. Pengadukan harus terus dilakukan sampai larutan yang dipanaskan mendingin pada suhu kamar (Kibbe, 2000).



Gambar 2.4 Struktur molekul Polivinil Alkohol

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses enkapsulasi bahan obat dengan menggunakan polimer sebagai penyalut, sehingga didapatkan mikrokapsul dengan ukuran 1-5000 μm (Birnbbaum, 2003). Manfaat dari mikroenkapsulasi ini antara lain dapat menutupi rasa bahan obat yang tidak enak, membuat sediaan lepas lambat, serta dapat mencegah inkompatibilitas (Ansel, 1994)

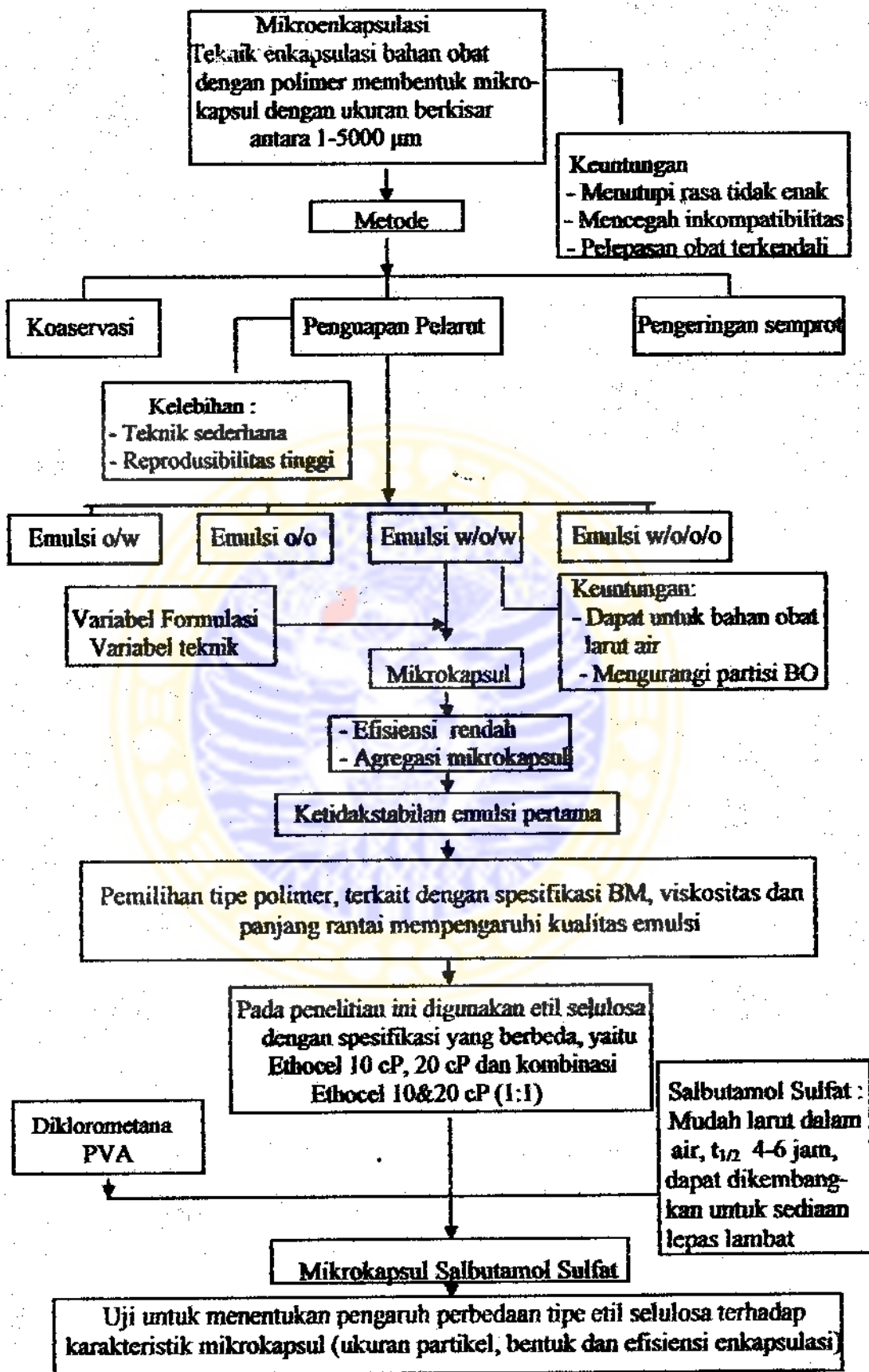
Secara garis besar ada tiga metode utama dalam mikroenkapsulasi yaitu Pengeringan Semprot, Koaservasi dan Penguapan Pelarut, di mana masing-masing memiliki kelebihan dan kekurangan. Kelebihan dari metode penguapan pelarut adalah teknik yang sederhana dan reproduibilitasnya tinggi (Wise, 2000). Metode penguapan pelarut memiliki beberapa macam teknik yaitu emulsi o/w, o/o, w/o/o dan w/o/w. Teknik emulsi w/o/w memiliki beberapa keuntungan antara lain dapat digunakan untuk mengenkapsulasi bahan obat yang larut dalam air dan dapat mencegah partisi bahan obat dari fase dalam ke luar.

Pada penelitian dengan menggunakan teknik w/o/w masih ditemukan bahwa mikrokapsul yang dihasilkan memiliki efisiensi enkapsulasi yang rendah dan terjadi agregasi mikrokapsul (Parikh, et al., 2003). Efisiensi enkapsulasi yang rendah menandakan bahwa dalam proses mikroenkapsulasi bahan obat dari fase dalam pada emulsi pertama berdistribusi ke luar. Hal ini disebabkan karena tidak stabilnya emulsi pertama sehingga larutan bahan obat dan polimer dalam pelarut organik akan cenderung memisah dan bahan obat terpartisi ke fase luar.

Oleh karena itu timbul pemikiran untuk meneliti faktor-faktor yang dapat mempengaruhi stabilitas emulsi pertama dalam pembuatan mikrokapsul. Salah satunya adalah dari jenis polimer yang digunakan. Polimer yang digunakan adalah etil selulosa, di mana dengan adanya perbedaan tipe etil selulosa, mencakup perbedaan viskositas, berat molekul serta panjang rantai akan memberikan perbedaan karakteristik mikrokapsul yang dihasilkan. Semakin panjang rantai yang menyusun etil selulosa maka berat molekulnya akan semakin besar dan viskositas yang dihasilkan juga meningkat.

Dalam pembuatan mikrokapsul, etil selulosa akan dilarutkan di dalam diklorometanaa dan bertindak sebagai fase minyak. Larutan bahan obat akan diemulsikan ke dalam larutan polimer ini membentuk emulsi w/o. Kemudian emulsi pertama ini akan diemulsikan ke dalam larutan Polivinil Alkohol (PVA) yang bertindak sebagai *stabilizer agent* pada fase luar, membentuk emulsi w/o/w. Sciring dengan menguapnya diklorometanaa, etil selulosa akan mengeras membentuk suatu dinding menyelimuti bahan obat di dalamnya, sehingga terbentuklah mikrokapsul (Wise, 2000). Perbedaan tipe etil selulosa akan menghasilkan mikrokapsul yang berbeda dalam hal efisiensi enkapsulasi, bentuk dan ukuran partikel.

Dalam proses mikroenkapsulasi ini bahan obat yang digunakan adalah Salbutamol Sulfat. Salbutamol Sulfat merupakan obat golongan beta agonis yang dapat dikembangkan sebagai suatu sediaan lepas lambat, memiliki waktu paruh 4-6 jam serta sangat mudah larut dalam air, sehingga salbutamol sulfat sesuai untuk digunakan sebagai suatu model obat dalam mikroenkapsulasi dengan teknik penguapan pelarut metode emulsi w/o/w (The Stationary Office, 2002).



Gambar 3.1 Bagan Kerangka Konseptual

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. BAHAN DAN ALAT

4.1.1. Bahan :

Pada penelitian ini bahan-bahan yang digunakan antara lain : Salbutamol Sulfat *BP Pharmaceutical Grade* (Transo Pharm), Ethocel 10 cP dan 20 cP *Standart Premium FP* (Dow Chemical), Diklorometana pro analisis, Polivinil Alkohol pro sintesis, dan air suling.

4.1.2. Alat :

Pada penelitian ini digunakan alat-alat sebagai berikut: Neraca analitik *Electronic Balance Chyo, Denver Instrument Company TR-40* dan *Mettler Toledo AL 204*; *Mixer Eurostar power-b IKA WERKE*; Spektrofotometer UV-Vis *Carry-50*; *Thermoline Cimarec 2 Hot Plate*; Mikroskop optik *XSZ-107BN* dan *Olympus BX41*; Spektrofotometer Infra Merah *Jasco FT-IR/5300*; *Moisture Balance Ohaus MB-45*; *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. METODOLOGI PENELITIAN

4.2.1. Pemeriksaan Bahan Baku

4.2.1.1. Analisis Kualitatif Salbutamol Sulfat

Analisis kualitatif salbutamol sulfat dilakukan melalui beberapa pemeriksaan, antara lain:

- a. Organoleptis : Serbuk kristalin berwarna putih atau kurang putih
- b. Titik Lebur : 155°C, ditentukan dengan alat *Electrothermal Melting Point Apparatus*
- c. Pengukuran menggunakan spektrofotometri infra merah, dibandingkan dengan spektra secara teoritis.

(The Stationary Office, 2002)

4.2.1.2. Analisis Kualitatif Etil Selulosa

Analisis kualitatif etil selulosa dapat dilakukan dengan beberapa pemeriksaan, antara lain:

- Organoleptis : Serbuk atau serbuk granul berwarna putih kekuningan, tidak berasa atau hampir tidak berasa.
- 0,2 gram tidak larut dalam 10 ml air R tetapi larut dalam 10 ml toluene R dan menghasilkan larutan yang jernih.
- Pengukuran menggunakan spektrofotometri infra merah , dibandingkan dengan spektrum secara teoritis.

(The Stationary Office, 2002)

4.2.2. Rancangan Formula Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

Mikrokapsul Salbutamol Sulfat akan dibuat dalam 3 macam formula dengan karakteristik etil selulosa yang berbeda, dalam hal ini diinterpretasikan dalam perbedaan berat molekul, masing-masing formula direplikasi 3 kali. Konsentrasi etil selulosa yang digunakan adalah sebesar 10%.

Tabel 4.1. Rancangan Formulasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan Penyalut Etil Selulosa (dalam satu batch)

Bahan	Fungsi	Formula		
		1	2	3
Salbutamol Sulfat	Bahan Obat	50 mg	50 mg	50 mg
Etil Selulosa: Ethocel 10 cP Ethocel 20 cP	Penyalut	10 % -	5% 5%	- 10 %
PVA 1% (dalam air)	<i>Stabilizing Agent</i>	100 mL	100 mL	100 mL

4.2.3. Pembuatan Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

A. Pembuatan Larutan PVA 1 %

- Menimbang PVA, kemudian didispersikan ke dalam air
- Campuran PVA dan air dipanaskan sampai suhu 90°C sambil diputar dengan *stirrer* kecepatan sedang sampai PVA benar-benar larut
- Larutan PVA yang sudah jadi dibiarkan semalam sebelum digunakan.

B. Pembuatan Larutan Etil Selulosa 10%

1. Menimbang etil selulosa sebanyak 2 gram, kemudian didispersikan ke dalam Diklorometana sebanyak 20 mL.
2. Diputar dengan mekanik *stirrer* sampai seluruh etil selulosa larut.
3. Pada pembuatan larutan etil selulosa kombinasi antara Ethocel 10 cP dan 20 cP, pertama-tama Ethocel 20 cP dilarutkan terlebih dahulu baru kemudian Ethocel 10 cP.

C. Pembuatan Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

1. Menimbang Salbutamol Sulfat sesuai formula kemudian dilarutkan dalam air suling sampai larut.
2. Sebanyak 2 mL (mengandung 50 mg Salbutamol Sulfat) larutan Salbutamol Sulfat diemulsikan dalam larutan etil selulosa dengan pengadukan 1000 rpm selama 2 menit (= Emulsi pertama).
3. Emulsi pertama ditetaskan dengan menggunakan spuit injeksi 20 mL ke dalam larutan PVA 1% sebanyak 100 mL sambil dilakukan pengadukan 1000 rpm selama 30 menit (= Emulsi ke dua, penguapan pelarut).
4. Mikrokapsul yang dihasilkan disaring dengan corong Buchner kemudian dicuci dengan menggunakan air suling sebanyak 100 ml direplikasi 3x.
5. Mikrokapsul dikeringkan dengan oven pada suhu 50 °C selama 2 jam.
6. Setelah kering, mikrokapsul ditimbang untuk memperoleh hasil akhir mikrokapsul yang terbentuk (Sutriyo, 2004)

4.2.4. Evaluasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

4.2.4.1. Evaluasi Ukuran Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

Evaluasi ukuran mikrokapsul salbutamol sulfat dilakukan dengan metode pengayakan, dimana digunakan pengayak Test Sieve Retsch 5657 HAAN W.Germany dengan rentang distribusi ukuran <math><212\mu\text{m}</math>, $212-425\mu\text{m}$, $425-710\mu\text{m}$, dan $>710\mu\text{m}$. Pertama-tama ditimbang kurang lebih 1 gram sampel. Masing-masing pengayak ditimbang dan dicatat beratnya. Sampel disebar di atas pengayak paling atas (dengan no.MESH terkecil atau ukuran $>710\mu\text{m}$). Ayakan digetarkan dengan menggunakan alat

c. Penentuan Pengaruh Bahan Tambahan

Dibuat mikrokapsul blangko, di mana dalam mikrokapsul tersebut tidak mengandung bahan obat, untuk Etil Selulosa Ethocel 10 cP dan 20 cP. Dari masing-masing blangko dilakukan prosedur yang sama seperti penetapan kadar, kemudian di dalamnya ditambahkan 2,0 mL larutan baku Salbutamol Sulfat 1000 ppm baru ditambahkan aqua sampai 25,0 mL (dalam 25,0 mL terkandung 80 ppm Salbutamol Sulfat). Larutan dari mikrokapsul blangko tersebut dipayar dengan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 400-200 nm untuk mendapatkan profil serapannya. Profil tersebut dibandingkan dengan profil serapan larutan Salbutamol Sulfat 80 ppm tanpa matriks mikrokapsul. Jika terdapat perbedaan serapan dapat disimpulkan kalau terdapat pengaruh bahan tambahan (matriks mikrokapsul) terhadap serapan kadar bahan obat dalam mikrokapsul, sehingga perlu dilakukan penetapan serapan bahan tambahan untuk mendapatkan hasil serapan Salbutamol Sulfat yang sesuai.

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 40 ppm; 50 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. Mikrokapsul Salbutamol Sulfat kemudian digerus dalam mortir sampai halus untuk menghancurkan matriksnya. Serbuk mikrokapsul dalam mortir diberi sedikit aqua kemudian diaduk-aduk untuk melarutkan bahan obatnya. Campuran dalam mortir tersebut dituang ke spuit injeksi 10 mL yang telah

disambungkan dengan filter holder dengan membran Selulosa Asetat 0,45 µm. Prosedur ini diulangi sampai mendapatkan volume campuran di dalam spet kurang lebih 10 mL. Campuran dalam spet diteteskan ke dalam labu ukur 25,0 mL. Sebelum habis, campuran dikocok-kocok sebanyak 50x untuk melarutkan bahan obat yang mungkin masih belum larut. Prosedur ini diulangi lagi sehingga dalam labu akan diperoleh kurang lebih 20 mL larutan bahan obat. Ujung spuit dibilas kemudian larutan dalam labu ditambahkan dengan aqua sampai tepat tanda (25,0 mL). Larutan ini kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan sebelumnya, dengan air suling sebagai blanko. 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 Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

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

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

4.2.4.5. Pengukuran Kadar Lengas (Moisture Content)

Sejumlah tertentu mikrokapsul Salbutamol (500 mg) diletakkan di atas piringan, berat yang ditunjukkan oleh layer digital dicatat (W1). Kemudian alat dinyalakan pada suhu 100°C sampai waktu tertentu (10 menit), berat yang ditunjukkan oleh layer digital dicatat (W2).

$$\text{Kadar lengas} = \frac{W1 - W2}{W2} \times 100\%$$

4.3. ANALISIS DATA

Pada penelitian ini analisis data dilakukan secara deskriptif dan dengan menggunakan statistik. Analisis distribusi ukuran partikel dari perbedaan tipe etil

selulosa yang digunakan dapat dilihat dari histogram distribusi ukuran partikel untuk masing-masing formula kemudian dibandingkan.

Analisis mengenai pengaruh perbedaan karakteristik etil selulosa terhadap efisiensi mikrokapsul yang terbentuk diuji dengan menggunakan ANAVA satu arah. Kemudian untuk mengetahui rerata nilai efisiensi enkapsulasi dengan perbedaan paling berarti digunakan analisis uji Tukey's HSD.

Dari analisis menggunakan ANAVA, akan diperoleh harga F, yang kemudian akan dibandingkan dengan F tabel. Jika harga F lebih besar daripada harga F tabel maka terdapat perbedaan bermakna minimal satu pasang data efisiensi enkapsulasi dari formula yang diuji. Jika harga F lebih kecil dari harga F tabel maka tidak ada perbedaan bermakna. Untuk menentukan formula mana yang berbeda maka dilanjutkan dengan Uji Tukey's HSD (Sudjana, 1989; Walpole, 1995).



BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1. Analisis Kualitatif Bahan Baku

5.1.1. Analisis Kualitatif Salbutamol Sulfat

Hasil analisis kualitatif Salbutamol Sulfat yaitu pengamatan organoleptis dan spektrum infra merah dapat dilihat pada tabel V.1.

Tabel V.1 Analisis Kualitatif Salbutamol Sulfat

Analisis	Hasil	Pustaka
Organoleptis	Serbuk kristalin berwarna putih	Serbuk kristalin berwarna putih atau kurang putih
Spektrum Infra Merah :	Bilangan Gelombang Spesifik (cm ⁻¹):	Bilangan Gelombang Spesifik (cm ⁻¹):
CH ₃	1387,18	1375
CH ₂	1438,12	1465
C-O	1029,24	1080 – 1300
C-N	1112,18	1000 – 1350
C=C aromatik	1510,87 dan 1616,60	1475 dan 1600
N-H amina	3572,25	3100 – 3500
O-H	3164,96	3200 - 3600

(Sumber : Pavia, Donald L., et al., 1979)

Dari hasil analisis kualitatif Salbutamol Sulfat dengan menggunakan pengamatan organoleptis dan spektrum infra merah dapat disimpulkan kalau Salbutamol Sulfat yang digunakan sudah memenuhi persyaratan pustaka.

5.1.2. Analisis Kualitatif Etil Selulosa Ethocel 10 cP dan Ethocel 20 cP

Standart Premium FP

Hasil analisis kualitatif etil selulosa tipe Ethocel 10 cP dan 20 cP dapat dilihat pada tabel V.2.

Tabel V.2 Hasil Analisis Kualitatif Ethocel 10 cP *Standart Premium FP*

Analisis	Ethocel 10 cP	Ethocel 20 cP	Pustaka
Organoleptis	Serbuk berwarna putih kekuningan, tidak bebas mengalir	Granul berwarna putih kekuningan, bebas mengalir	Serbuk atau serbuk granul berwarna putih kekuningan
Spektrum Infra Merah :	Bilangan Gelombang Spesifik (cm^{-1})	Bilangan Gelombang Spesifik (cm^{-1})	Bilangan Gelombang Spesifik (cm^{-1})
C-O Eter	1108,60	1118,38	1000 – 1300
CH ₃	1376,42	1380,11	1375
C-H	2927,55 & 2975,44	2921,10	2850 – 3000
O-H	3477,32	3431,20	3600-3300

(Sumber : Pavia, Donald L., et al., 1979)

Dari hasil analisis kualitatif etil selulosa tipe Ethocel 10 dan 20 cP dengan menggunakan pengamatan organoleptis dan spektrum infra merah dapat disimpulkan kalau etil selulosa yang digunakan sudah memenuhi persyaratan pustaka.

5.2. Hasil Pembuatan Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

Hasil pembuatan mikrokapsul masing-masing Formula dengan tiga kali replikasi dapat dilihat pada Tabel V.3, di mana F1 merupakan mikrokapsul salbutamol sulfat dengan penyalut etil selulosa Ethocel 10 cP, F2 dengan penyalut kombinasi Ethocel 10&20 cP, dan F3 dengan penyalut Ethocel 20 cP.

Tabel V.3 Rendemen Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan Penyalut Etil Selulosa

	Rendemen (%)
Formula 1	66,59 ± 1,804
Formula 2	73,71 ± 1,540
Formula 3	71,98 ± 1,576

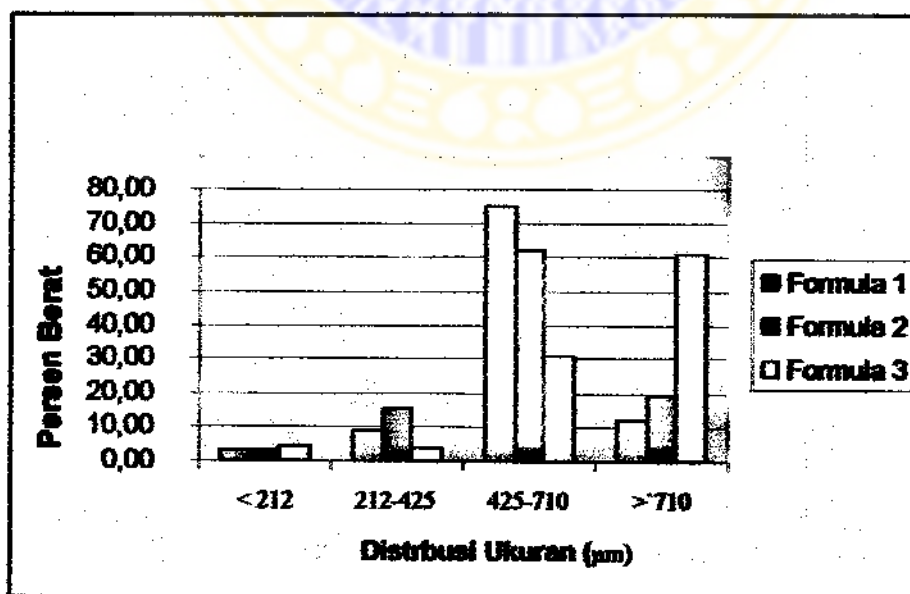
5.3. Evaluasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

5.3.1. Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul

Pengamatan distribusi ukuran partikel mikrokapsul dilakukan dengan metode ayakan, yaitu dengan menentukan distribusi ukuran mikrokapsul dalam rentang tertentu. Dalam penelitian ini digunakan rentang ukuran $>710 \mu\text{m}$, $425-710 \mu\text{m}$, $212-425 \mu\text{m}$, dan $<212 \mu\text{m}$, di mana penggunaan rentang ukuran tersebut ditetapkan setelah melalui proses orientasi. Adapun hasil dari distribusi ukuran mikrokapsul salbutamol sulfat F1 (Ethocel 10 cP), F2 (Kombinasi Ethocel 10 dan 20 cP 1:1) dan F3 (Ethocel 20 cP) dapat dilihat pada tabel V.4.

Tabel V.4 Distribusi Ukuran Mikrokapsul Salbutamol Sulfat F1, F2 dan F3

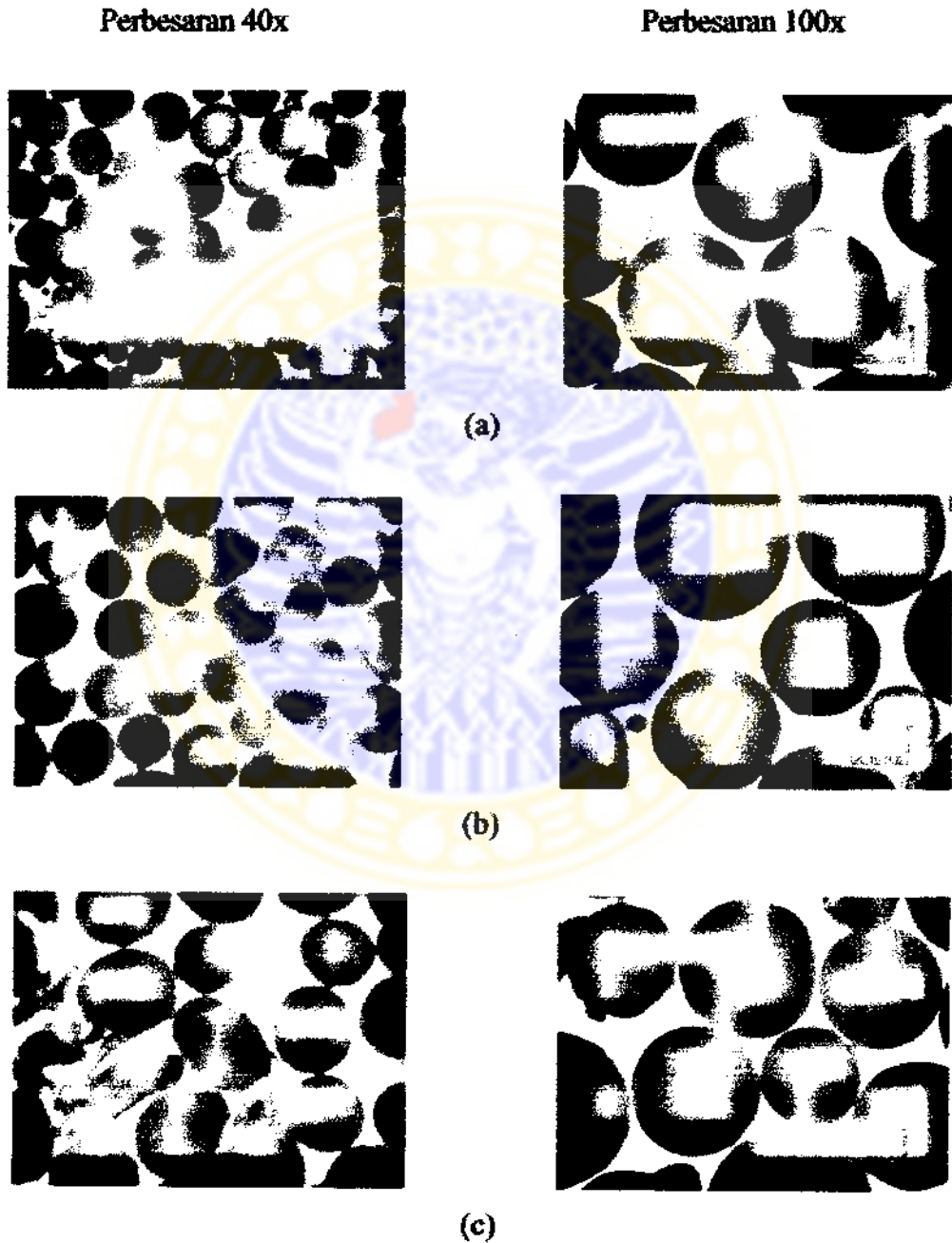
Dist.Ukuran (μm)	Persen Berat (%)		
	F1	F2	F3
<212	3,38	3,03	4,52
212-425	9,27	15,68	3,69
425-710	74,94	62,21	31,01
>710	12,41	19,08	60,77
	100,00	100,00	100,00



Gambar 5.1 Gambar Grafik Distribusi Ukuran Mikrokapsul Salbutamol Sulfat F1, F2 dan F3

5.3.2. Bentuk Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

Evaluasi bentuk mikrokapsul Salbutamol Sulfat dilakukan dengan mikroskop, di mana penampakan mikrokapsul difoto pada rentang ukuran 425-710 μm dan $>710 \mu\text{m}$ untuk masing-masing formula. Foto mikrokapsul salbutamol sulfat pada ukuran 425-710 μm dapat dilihat pada gambar 5.2



Gambar 5.2 Bentuk Mikrokapsul Salbutamol Sulfat pada rentang 425–710 μm :
(a) Formula 1, (b) Formula 2, (c) Formula 3

Dari hasil pengamatan bentuk mikrokapsul masing-masing formula pada rentang 425–710 μm di atas dapat disimpulkan bahwa mikrokapsul pada Formula 1 memiliki bentuk yang paling sferis. Sedangkan pada Formula 2 dan 3 ada beberapa mikrokapsul dengan bentuk tidak sferis.

5.3.3. Penentuan Efisiensi Enkapsulasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

5.3.3.1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Dari hasil pengukuran serapan salbutamol sulfat 80 ppm dalam air didapatkan panjang gelombang maksimum ($\lambda_{\text{maks}} = 276,1 \text{ nm}$)

5.3.3.2. Penentuan Pengaruh Bahan Tambahan

Dari proses penentuan pengaruh bahan tambahan dapat diketahui bahwa matriks Ethocel 10 cP maupun 20 cP tidak memberikan perbedaan serapan dengan perbandingan, sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada pengaruh bahan tambahan terhadap penetapan kadar Salbutamol Sulfat dalam mikrokapsul yang terbentuk.

5.3.3.3. Pembuatan Kurva Baku Salbutamol Sulfat

Pada pembuatan kurva baku salbutamol sulfat pada panjang gelombang maksimum ($\lambda_{\text{maks}} = 276,1 \text{ nm}$) didapatkan slope (B) sebesar $(5,6051 \times 10^{-3})X$ dan koefisien korelasi sebesar $R = 0,9983$, sehingga didapat persamaan regresi linear $Y = (5,6051 \times 10^{-3})X + 0,01041$

5.3.3.4. Penetapan Kandungan Salbutamol Sulfat dalam Mikrokapsul

Penetapan kandungan salbutamol sulfat dalam mikrokapsul dapat dilakukan dengan menggunakan persamaan regresi kurva baku salbutamol sulfat, adapun hasilnya dapat dilihat pada lampiran 6.

5.3.3.5. Efisiensi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan Penyalut Etil

Selulosa

Efisiensi enkapsulasi mikrokapsul salbutamol sulfat dapat dihitung dari hasil penetapan kandungan salbutamol sulfat (5.3.3.4), di mana hasil perhitungan

dapat dilihat pada Tabel V.5, sedangkan hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 6.

Tabel V.5 Efisiensi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan Penyahut Etil Selulosa Formula 1, 2 dan 3

Replikasi	Efisiensi Enkapsulasi (%)		
	F1	F2	F3
1	51,68	53,21	64,26
2	51,58	51,01	68,42
3	48,27	57,84	69,06
Rata-rata	50,51 ± 1,941	54,02 ± 3,49	67,25 ± 2,61

Dari hasil perhitungan di atas dapat disimpulkan bahwa mikrokapsul yang menggunakan Ethocel 20 cP (F3) memiliki efisiensi enkapsulasi yang paling tinggi bila dibandingkan dengan F1 dan F2. Sementara F2 (etil selulosa kombinasi) memiliki rata-rata efisiensi enkapsulasi yang sedikit lebih besar daripada F1 (Ethocel 10 cP).

5.3.4. Pengukuran Kadar Lemas (Moisture Content)

Penentuan kadar lemas dilakukan dengan menggunakan alat *Electronic Moisture Ohaus* MB-45 dan penimbangan sampel minimal 500 mg, dapat dilihat pada tabel V.6.

Tabel V.6 Hasil Pengukuran Kadar Lemas Mikrokapsul Salbutamol Sulfat Formula 1, 2 dan 3

Formula	Persen Kadar Lemas (%)
1	1,57 ± 0,399
2	0,85 ± 0,442
3	1,04 ± 0,127

Mikrokapsul disimpan pada suhu kamar, di mana kondisi kelembaban dijaga dengan menggunakan silika gel. Data di atas digunakan sebagai data pendukung untuk kontrol penyimpanan mikrokapsul yang baik, juga dapat digunakan sebagai data penunjang dalam pengembangan mikrokapsul dengan penyalut etil selulosa dalam bentuk sediaan.

5.4. Analisis Data

Untuk mengetahui adanya pengaruh perbedaan tipe etil selulosa Ethocel 10 cP dan 20 cP *Standar Premium FP* serta kombinasi keduanya dengan perbandingan yang sama (1:1) terhadap efisiensi enkapsulasi mikrokapsul Salbutamol Sulfat maka dilakukan perhitungan statistik ANAVA. Pada analisa ini digunakan istilah 1, 2 dan 3 untuk menunjukkan mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan Ethocel 10 cP (Formula 1), kombinasi Ethocel 10 cP & 20 cP dengan perbandingan yang sama (Formula 2) dan Ethocel 20 cP (Formula 3). Masing-masing formula direplikasi sebanyak tiga kali.

Dari hasil analisis statistik ANAVA satu arah, diperoleh harga F adalah 30,867 serta derajat bebas 2 dan 6 di mana pada tabel harga F dengan derajat bebas tersebut diperoleh harga F sebesar 5,14 sehingga dapat disimpulkan bahwa harga F hitung lebih besar daripada F tabel. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna minimal satu pasang data efisiensi enkapsulasi dari formula yang diuji. Untuk mengetahui formula mana yang memberikan perbedaan bermakna dilakukan Uji Tukey's HSD.

Tabel V.7 Hasil Uji Tukey's HSD

	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Formula 1	-	-	*
Formula 2	-	-	*
Formula 3	*	*	-

Dari hasil analisis menggunakan Uji Tukey's HSD dengan derajat kepercayaan 5%, dapat dilihat pada tabel V.7, diperoleh kesimpulan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara Formula 1 dengan Formula 3, antara Formula 2 dengan 3, sementara antara Formula 1 dan 2 tidak didapati adanya perbedaan yang bermakna. Adanya perbedaan bermakna antar formula dapat dilihat dari adanya tanda bintang (*).

BAB VI

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian pengaruh perbedaan tipe etil selulosa terhadap karakteristik mikrokapsul salbutamol sulfat, dengan menggunakan etil selulosa tipe Ethocel 10 cP dan 20 cP *Standart Premium FP*. Pada mikroenkapsulasi, etil selulosa digunakan sebagai polimer dalam tiga formula yaitu menggunakan Ethocel 10 cP (F1), kombinasi antara kedua tipe etil selulosa tersebut dalam perbandingan konsentrasi yang sama (F2) dan Ethocel 20 cP (F3), di mana dari hasil evaluasi mikrokapsul yang diperoleh terdapat perbedaan dalam hal ukuran partikel, bentuk serta efisiensi enkapsulasi.

Dari hasil pemeriksaan kualitatif salbutamol sulfat dan etil selulosa menyatakan bahwa bahan yang digunakan memenuhi persyaratan sesuai dengan pustaka (Tabel V.1 dan tabel V.2).

Tanap penelitian yang dilakukan pertama-tama adalah pembuatan emulsi air dalam minyak, di mana dalam fase air terkandung salbutamol sulfat sebanyak 2 mg dan fase minyak menggunakan etil selulosa yang dilarutkan dalam pelarut organik diklorometana. Selain sebagai bahan pembentuk dinding mikrokapsul, etil selulosa juga bertindak sebagai bahan penstabil emulsi. Hal ini disebabkan karena etil selulosa menjadi barrier antara tetesan fase dalam yang satu dengan tetesan yang lain sehingga mencegah terjadinya koalesensi dan pemisahan kedua fase (Melzer, E., et al., 2003). Proses berikutnya adalah membentuk emulsi ganda *w/o/w* dengan meneteskan emulsi pertama ke dalam fase air yang mengandung PVA sebagai *stabilizer agent*, dimana fase air tersebut diputar dengan *mixer* dengan kecepatan 1000 rpm. Hal ini dilakukan agar saat emulsi pertama ditetaskan, pengaduk akan langsung membentuk tetesan-tetesan yang lebih kecil yang nantinya akan menjadi mikrokapsul seiring dengan laju penguapan diklorometana dan pengerasan etil selulosa. Mikrokapsul yang terbentuk dicuci dengan air sebanyak 300 mL untuk menghilangkan sisa-sisa diklorometana dan PVA, kemudian dikeringkan dalam lemari pengering pada suhu 50°C selama 2 jam.

Pada mikrokapsul yang sudah kering dilakukan evaluasi ukuran, bentuk dan efisiensi enkapsulasi serta kadar lengas, sehingga dapat diketahui pengaruh perbedaan tipe etil selulosa yang digunakan.

Evaluasi ukuran mikrokapsul dilakukan dengan metode pengayakan untuk mendapatkan rentang distribusi ukuran mikrokapsul yang dihasilkan. Rentang distribusi ukuran yang digunakan adalah ukuran di atas 700 μm , 425-700 μm , 212-425 μm dan ukuran di bawah 212 μm . Dari hasil evaluasi didapatkan pola distribusi ukuran yang berbeda untuk masing-masing formula. Pada F1, mikrokapsul yang terbentuk mayoritas berada pada ukuran 425-710 μm (74,94 %), sementara pada F3 ukuran mikrokapsul mayoritas berada pada ukuran di atas 710 μm , sedangkan pada rentang 425-710 μm , hanya diperoleh ukuran dengan kisaran 31,01 % saja. Hal ini disebabkan karena pada F3 digunakan Ethocel 20 cP dengan berat molekul yang lebih besar daripada Ethocel 10 cp pada F1. Berat molekul yang lebih besar ini akan berpengaruh pada peningkatan viskositas, yang akan berdampak pada ukuran tetesan fase dalam dan pada ukuran mikrokapsul yang terbentuk (Zandi, *M.et.all.*, 1998). Oleh karena itu dengan kecepatan dan lama pengadukan yang sama, pada F3 lebih sulit untuk didapatkan ukuran tetesan yang lebih kecil, sehingga dihasilkan mikrokapsul dengan ukuran yang lebih besar pula. Pada F2, distribusi ukuran mikrokapsul mirip dengan F1 yaitu mayoritas berada pada rentang 425-710 μm hanya saja dengan persentase yang lebih rendah (62,21 %). Hal ini disebabkan karena emulsi pertama pada F3 ini lebih kental daripada F1, sehingga diperoleh ukuran mikrokapsul yang lebih besar. Dari hasil evaluasi ukuran partikel ini, fraksi ukuran 425-710 μm akan diambil sebagai fraksi yang akan dilanjutkan dengan evaluasi penetapan kandungan salbutamol sulfat, karena merupakan fraksi mayoritas yang mencerminkan bentuk mikrokapsul yang sferis. Ukuran mikrokapsul akan berpengaruh pada kecepatan absorpsi salbutamol sulfat, semakin kecil ukuran mikrokapsul maka luas permukaan absorpsi semakin besar sehingga bahan obat akan lebih banyak terabsorpsi (Amperiadou, A., 1994).

Evaluasi bentuk mikrokapsul dilakukan dengan menggunakan foto mikroskop, di mana mikrokapsul dari rentang ukuran 425-710 μm diletakkan di atas gelas obyek lalu dilihat dengan bantuan mikroskop optik yang telah terhubung pada layar. Mikrokapsul difoto pada perbesaran 100x. Dari hasil foto

dapat dibandingkan bentuk mikrokapsul untuk masing-masing formula dan juga dapat dilihat perbedaannya dengan ukuran $>710 \mu\text{m}$ (Lampiran 8). Pada rentang ukuran $425-710 \mu\text{m}$ (Gambar 5.2) diperoleh bentuk mikrokapsul yang sferis sementara pada rentang ukuran $>710 \mu\text{m}$, dihasilkan bentuk mikrokapsul yang berbeda-beda, yaitu berbentuk tidak sferis dan lonjong pada F1 dan F2, sedangkan pada F3 dapat terlihat mikrokapsul dengan bentuk yang kurang sempurna, disebabkan karena emulsi pertama terlalu kental, dimana jumlah pelarut organik lebih sedikit, sehingga proses penguapan pelarut dan pengerasan dinding etil selulosa terjadi lebih cepat daripada proses pemisahan tetesan-tetesan emulsi. Bentuk mikrokapsul yang sferis akan menjamin meratanya waktu pelepasan bahan obat.

Pada penetapan kandungan bahan obat dalam mikrokapsul dilakukan dalam dua tahap, yaitu perusakan matriks mikrokapsul dan pelarutan bahan obat, dilanjutkan dengan penyaringan. Perusakan matriks mikrokapsul bertujuan untuk melepaskan salbutamol sulfat dari matriks mikrokapsul sehingga dapat terlarut seluruhnya dan meminimalkan kemungkinan terjebak dalam matriks sehingga hasil pengukuran dapat mencerminkan hasil yang sesungguhnya. Perusakan matriks dilakukan dengan mortir dan stamper, kemudian ditambahkan air untuk melarutkan salbutamol sulfat, lalu dilanjutkan dengan proses penyaringan. Penyaringan dilakukan dengan menggunakan spuit injeksi yang telah dihubungkan dengan *filter holder* dengan membran filter Cellulose Acetate $0,45 \mu\text{m}$ untuk mendapatkan supernatan dengan salbutamol sulfat yang terlarut di dalamnya. Selanjutnya dilakukan pengukuran kandungan bahan obat dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis sehingga dapat diperoleh kandungan salbutamol sulfat dan dapat diketahui efisiensi enkapsulasi salbutamol sulfat pada masing-masing formula. Pada F1 didapatkan rata-rata efisiensi enkapsulasi sebesar $50,51 \% \pm 1,941 \%$, pada F2 sebesar $54,02 \% \pm 3,49 \%$, dan pada F3 sebesar $67,25 \% \pm 2,61 \%$. Hasil ini dapat dilihat pada Tabel V.5, sementara perhitungannya dapat dilihat pada lampiran 6.

Dari hasil efisiensi enkapsulasi yang diperoleh dilakukan uji statistik ANAVA dan diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan efisiensi enkapsulasi yang bermakna antar formula mikrokapsul salbutamol sulfat yang dipreparasi dengan

tipe etil selulosa yang berbeda. Analisis statistik dilanjutkan dengan Uji Tukey's HSD untuk mengetahui formula mana yang berbeda bermakna, diperoleh hasil yaitu terdapat perbedaan yang bermakna antara F3 dengan F1 dan F2, sementara tidak ada perbedaan yang bermakna antara F1 dan F2.

Pada F3, yaitu formula dengan etil selulosa tipe Ethocel 20 cP didapatkan mikrokapsul dengan efisiensi paling tinggi di antara formula-formula yang lain. Hal ini disebabkan karena Ethocel 20 cP memiliki rantai yang lebih panjang daripada Ethocel 10 cP sehingga menurunkan kemungkinan lolosnya bahan obat ke fase luar pada saat pembentukan emulsi ke dua, sebab semakin panjang rantai etil selulosa yang teradsorpsi pada permukaan tetesan (fase air pada emulsi pertama) maka kemampuan etil selulosa untuk melingkupi tetesan tersebut semakin meningkat, sehingga saat pembentukan emulsi ke dua fase air pada emulsi pertama lebih sulit untuk berdifusi ke luar menyatu dengan fase air pada emulsi ke dua (Friberg, Stig E., 1996). Dengan berat molekul yang lebih tinggi, Ethocel 20 cP menghasilkan viskositas fase organik yang lebih tinggi, berdampak pada diperolehnya emulsi pertama yang lebih kental daripada kedua formula yang lain, dimana pada saat pembentukan emulsi ke dua, akan lebih cepat mengeras membentuk dinding mikrokapsul sehingga menurunkan kemungkinan difusi salbutamol sulfat ke fase luar, oleh karena itu salbutamol sulfat akan lebih banyak terperangkap di dalam mikrokapsul (Porjazoska, A., et al., 2004). Pada F2, digunakan kombinasi kedua tipe etil selulosa dengan perbandingan yang sama, diperoleh hasil efisiensi enkapsulasi yang lebih besar daripada F1 namun secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Oleh karena itu dapat dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai perbandingan yang sesuai antara etil selulosa tipe Ethocel 10 cP dan 20 cP dalam proses mikroenkapsulasi salbutamol sulfat.

Pada penetapan kadar lengas tiap-tiap formula (Tabel V.6) diperoleh hasil untuk formula 1, 2 dan 3 berturut-turut $1,57 \% \pm 0,399 \%$; $0,85 \% \pm 0,442 \%$; dan $1,04 \% \pm 0,127\%$. Kadar lengas yang dihasilkan mencerminkan bahwa proses pengeringan berlangsung dengan optimal, di mana tidak terdapat kadar air berlebih. Data ini digunakan sebagai data pendukung untuk kontrol kondisi penyimpanan mikrokapsul yang baik serta digunakan untuk pengembangan mikrokapsul ke dalam bentuk sediaan seperti tablet maupun kapsul.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Dari penelitian ini diperoleh kesimpulan sebagai berikut :

1. Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan penyalut polimer etil selulosa tipe Ethocel 20 cP memiliki ukuran yang lebih besar daripada mikrokapsul dengan penyalut Ethocel 10 cP maupun kombinasi keduanya dengan perbandingan yang sama (1:1).
2. Bentuk mikrokapsul yang diamati dengan mikroskop optik terlihat sferis pada ukuran 425-710 μm pada setiap formula. Sedangkan pada ukuran >710 μm didapatkan mikrokapsul yang belum terpisah sempurna, khususnya pada Formula 3.
3. Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan penyalut polimer etil selulosa tipe Ethocel 20 cP memiliki efisiensi enkapsulasi yang paling besar (pada rentang ukuran 425-710 μm) dan memiliki perbedaan yang bermakna dengan kedua formula yang lain.

7.2 Saran

Dari penelitian ini disarankan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap kondisi proses pembuatan mikrokapsul dengan menggunakan etil selulosa tipe Ethocel 20 cP *Standart Premium FP* sebagai penyalut, antara lain suhu pembuatan dan kecepatan pengadukan, sehingga dapat diperoleh mikrokapsul dengan bentuk yang sferis namun memiliki efisiensi enkapsulasi yang tinggi. Selain itu dapat pula dilakukan penelitian untuk mencari angka perbandingan yang lain dari kombinasi Ethocel 10 cP dan 20 cP sehingga dapat diperoleh data-data yang dapat digunakan untuk perkembangan formula.

DAFTAR PUSTAKA

- A. Sudjana, M., 1989. **Metode Statistika**, Ed. 5, Bandung: Tarsito, p.299-309.
- Allen Jr., Loyd V., 1994. Peroral Solids, Capsules, Tablets, and Controlled-Release Dosage Forms. In: Howard C. Ansel, **Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**, 6th Ed, USA: Williams&Wilkins, p.213-221.
- Amperiadou, A., and Georgarakis, M., 1995. Controlled released salbutamol sulphate microcapsules prepared by emulsion solvent-evaporation technique and study on the release affected parameters. In: Elsevier, 1994. **Internasional Journal of Pharmaceutics** Vol. 115 p.1-8
- Ansel, Howard C, 1995. **Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems** 6th Ed., USA : Williams&Wilkins, p. 271-272
- Bakan, J.A., 1994. Mikroenkapsulasi. In: L. Lachman, H.A. Liebermann, J.L. Kanig (Eds.), **Teori dan Praktek farmasi Industri**, Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Benita, Simon, 1996. **Mikroencapsulation: Methods and Industrial Applications**. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Billiany, Michael, 2002. Suspensions and Emulsions. In : M.E. Aulton (Eds). **Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design** 2nd Ed, Edinburgh : Churchill Livingstone.
- Birnbaum, D.T., Peppas, L.B., 2003. **Microparticle drug Delivery Systems**, Totowa: Humana Press, Inc., p.117
- Deasy, Patrick B., 1984. **Microencapsulation and Related Drug Processes**. New York: Marcel Dekker, Inc., p.85-86.
- Departemen Kesehatan Replubik Indonesia, 1995. **Farmakope Indonesia**, edisi IV, Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, hal 1062-1067.
- Dow Cellulosics, 2005. Ethocel ; Ethylcellulose Technical Handbook, USA : The Dow Chemical Company.
- Ecclestone, G.M., 1992. Emulsions. In : J. Swarbick, J.C. Boylan (Eds). **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**, Vol. 5, New York: Marcel Dekker, p.157-180.

Freitas, Sergio, et all. 2004. **Microencapsulation by Solvent Extraction/Evaporation: Reviewing The State of The Art of Microsphere Preparation Process Technology**. In: Elsevier B.V., 2004. **Journal of Controlled Released**, Vol. 102, p. 313-332.

Friberg, S E., Quencer, L.G., Hilton, M.L., 1996. **Theory of Emulsion**. In: H.A. Lieberman, et all. **Pharmaceutical Dosage Forms Disperse Systems 2nd Ed**, Vol. 2, New York: Marcel Dekker, Inc, p. 65, 71-72.

Kibbe, H. A., 2000. **Handbook of Pharmaceutical Exipients**, 3rd Ed. London: The Pharmaceutical Press.

Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A., 1993. **Farmasi Fisik, Terjemahan: Yoshita, Ed. Ketiga, Jilid kedua**, Jakarta: Universitas Indonesia Press, p.1036-1037.

Melzer, Eva, et all., 2003. **Ethylcellulose : a new type of emulsion stabilizer**. In Elsevier. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** Vol. 56, p.23-27.

Parikh, R.H., Parikh, J.R., Dubey, R.R., Soni, H.N., Kapadia, K.N., 2002. **Poly(D,L-Lactide-Co-Glycolide) Microsphere Containing 5-Fluorouracil: Optimization of Process Parameters**. **AAPS PharmSciTech** 2003; 4(2) Article 13. (<http://www.pharmscitech.org>)

Reynolds, J.E.F., 1982. **Martindale The Extra Pharmacopoeia**, 28th Ed. London: The Pharmaceutical Press, p.791-794.

Satiadarma, K., Mulja, M., Thahjono, D.H., Kartasamita, R.E., 2004. **Asas Pengembangan prosedur Analisis**, Edisi I, Surabaya: Airlangga University Press, p.87-94.

Pavia, Donald L., et all., 1979. **Introduction to Spectroscopy : A guide for student of Organic Chemistry**. Philadelphia : Saunders Golden Sumburst Serves., p. 13.

Porjazoska, A., et all., 2004. **Poly (lactide-co-glycolate) microparticles as systems for controlled released of proteins-preparation and characterization**. **Acta Pharm** Vol.54, p.215-229

Sutriyo, Djajadisastra, J. Novitasari, 2004. **Mikroenkapsulasi Propanolol Hidroklorida Dengan Penyalut Etil Selulosa Menggunakan Metoda Penguapan Pelarut**. In: Departemen Farmasi FMIPA UI **Majalah Ilmu Kefarmasian**, No. 2, Vol. I, Agustus 2004, hal 93 – 101.

The Stationary Office, 2002. **British Pharmacopoeia, Vol. 2, International Edition.** London: The Stationary Office, p. 584-585, 714-715, 1389, 1517.

The United States Pharmacopoeia Convention, 2002. **The United State of Pharmacopoeia, 24th Ed. and The Art of Formulary, 19th Ed,** Rockville: The United States Pharmacopoeia, p.2125.

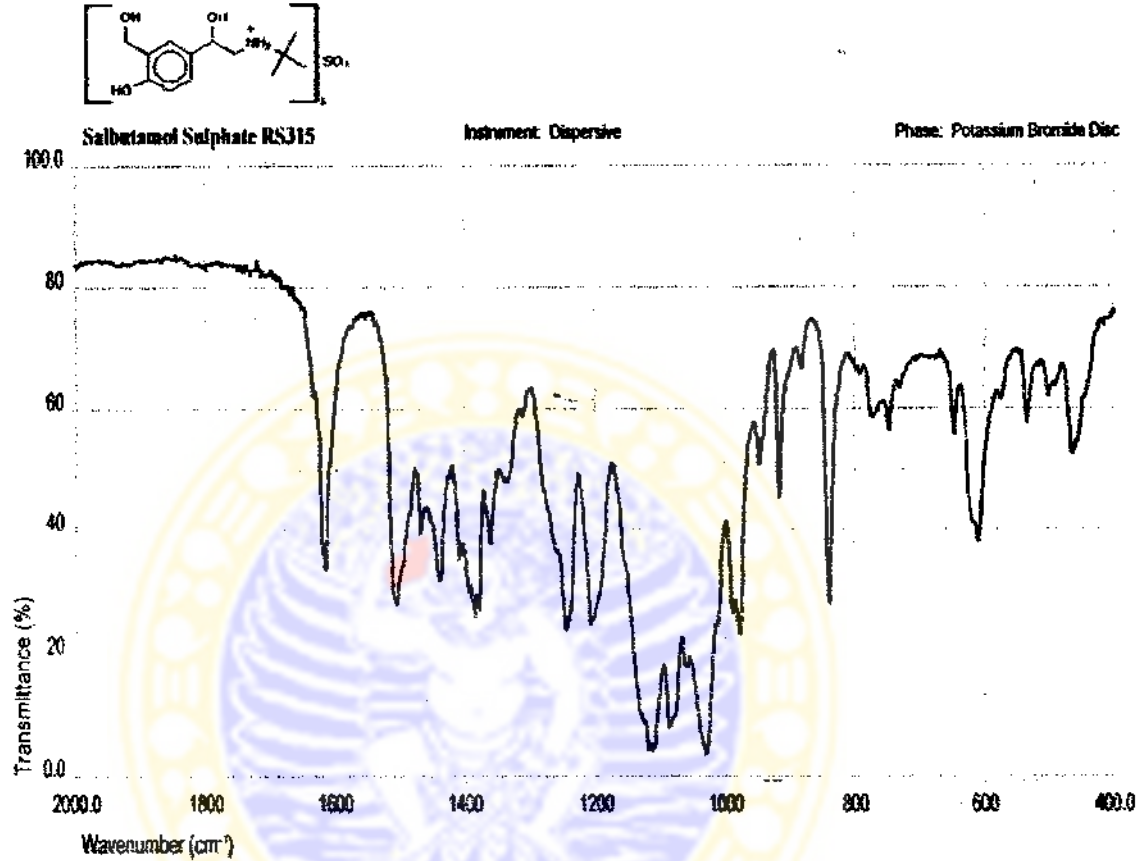
Walpole, R.E., Myers, R.H., 1995. **Ilmu Peluang dan Statistika untuk Insinyur dan Ilmuwan, Terjemahan: R.K. Sembiring, Ed. keempat,** Bandung: Penerbit ITB, 524-550.

Wise, L.D., 2000. **Handbook of Pharmaceutical Controlled Released Technology.** New York: Marcel Dekker, Inc., p. 301-338.

Zandi, M. et all., 1998. Preparation of ethyl cellulose microcapsules containing perphenazine based on acryoyl chloride for physical and chemical studies of drug release control. In **Polymer International** Vol. 47, p.413-418.

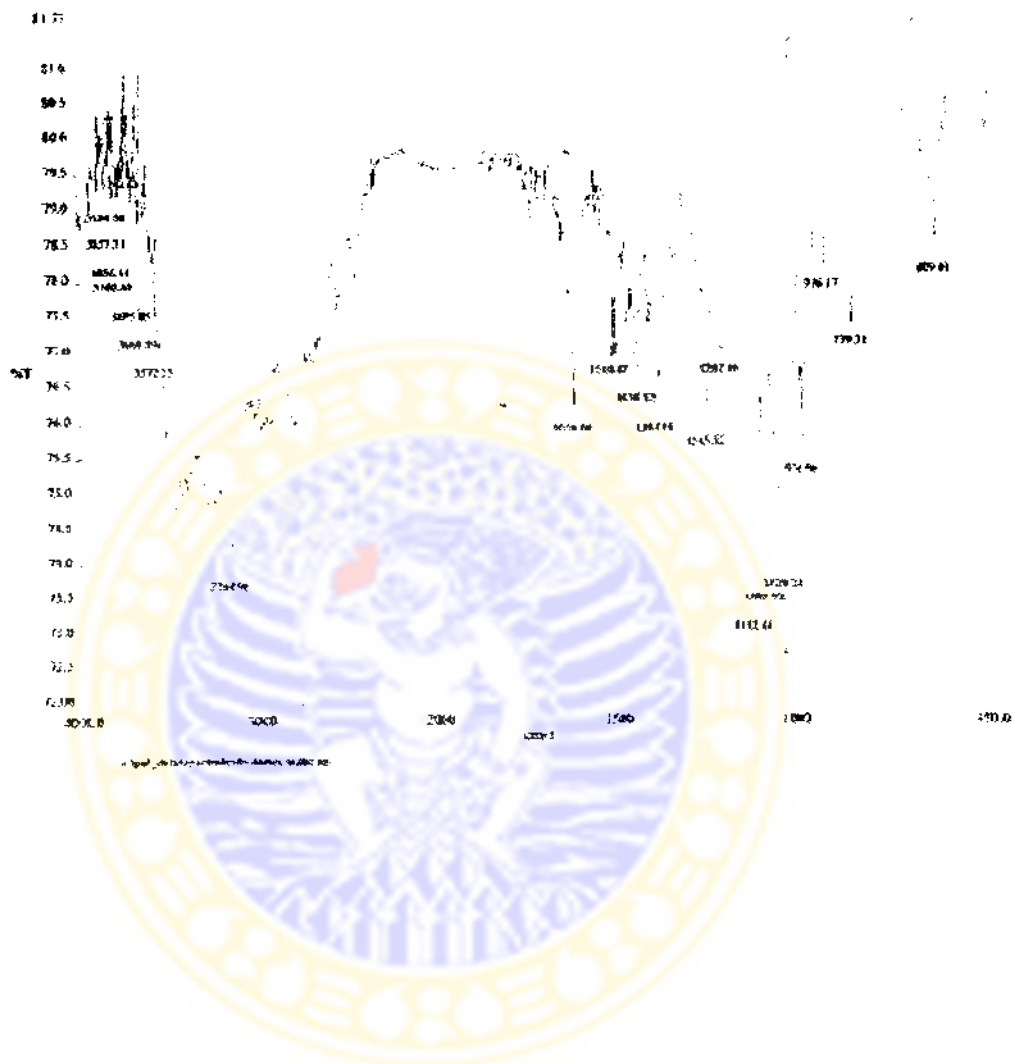
Zar, Jerold H., 1984. **Biostatistical Analysis 2nd ed,** New Jersey: Prentice Hall., p.487.

Zatz, Joel L., 1996. Viscosity-Imparting Agent in Disperse Systems. In: H.A. Liebermann, et all. (Eds). **Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems 2nd Ed, Vol. I,** New York : Marcel Dekker, p. 287-305.

*Lampiran 1***Spektra Infra Merah Salbutamol Sulfat Standar**

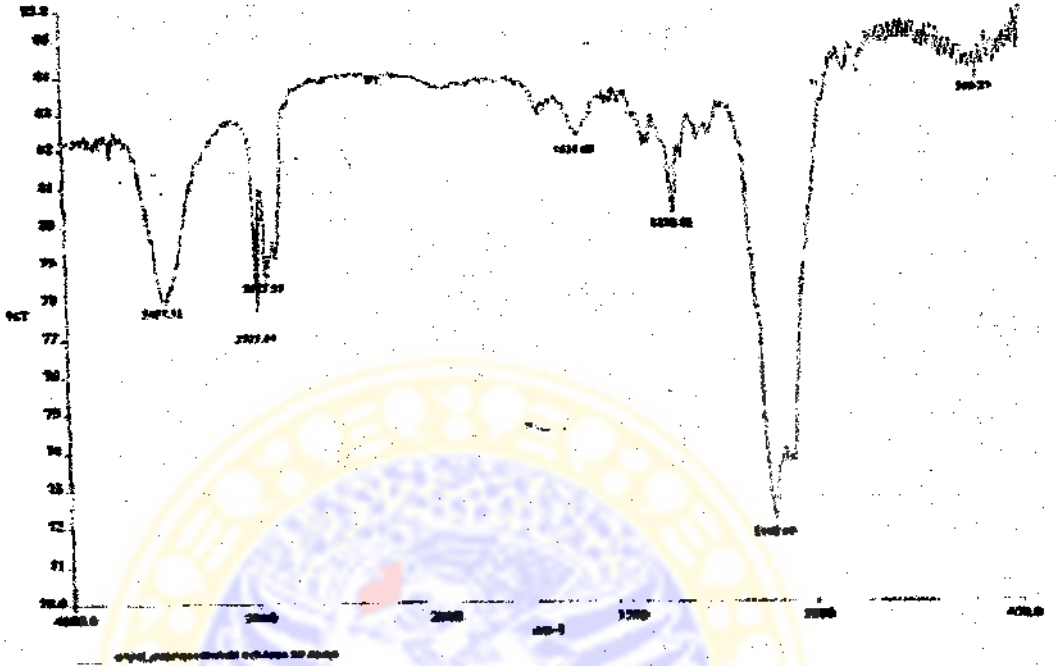
(Sumber Great Britain The Government of Health, 2002. **British Pharmacopeia**, London: The Stationary Office, p. 214-215; 714; 1389; 1593.)

Hasil Pemeriksaan Spektra Infra Merah Salbutamol Sulfat

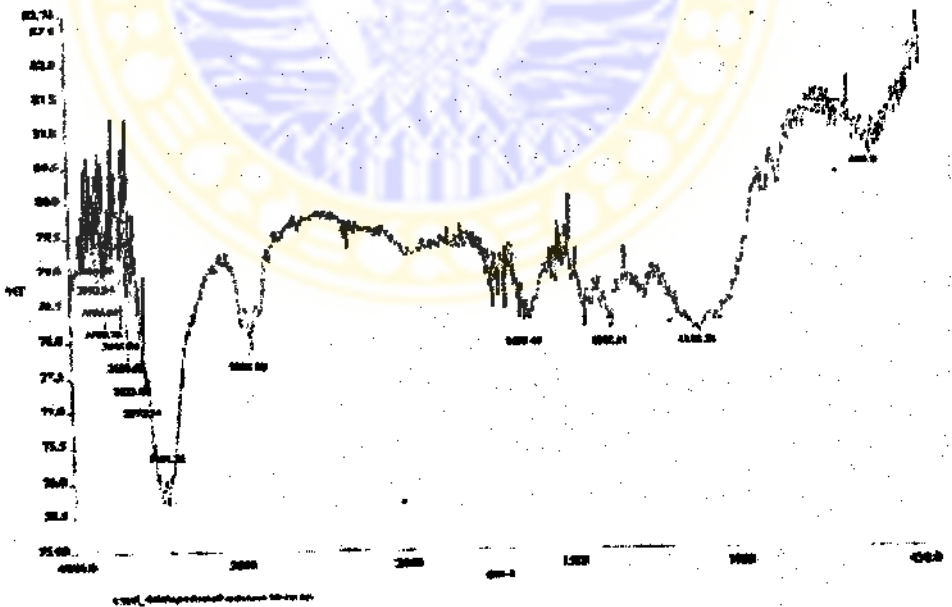


Lampiran 2

Hasil Pemeriksaan Spektra Infra Merah Ethocel 10 cP

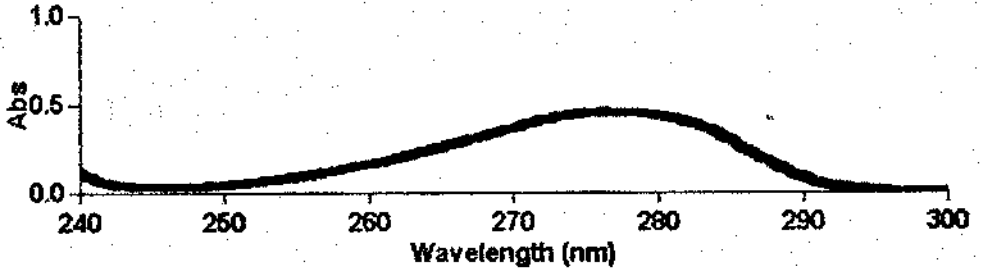


Hasil Pemeriksaan Spektra Infra Merah Ethocel 20



Lampiran 3

Kurva Penentuan Panjang Gelombang Maksimum



Batch:
Software version: 01.00(6)
Operator: Admin

Sample Name: AIR

Collection Time 09/03/07 11:35:49

Peak Table

Peak Type Maximum Peak
Peak Threshold 0.2000
Range 300.01nm to 200.12nm

Wavelength (nm)	Abs
228.42	9.9999

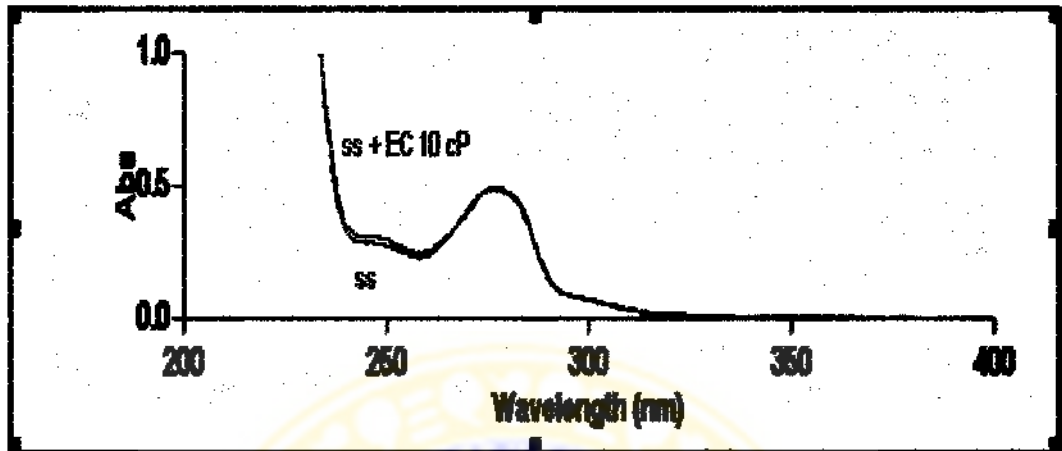
Peak Table

Peak Type Peaks
Peak Threshold 0.2000
Range 300.01nm to 200.12nm

Wavelength (nm)	Abs
275.15	0.4585
228.42	9.9999
227.79	1.9183
227.00	1.8720
224.47	2.0306
202.49	2.3164

Lampiran 4

Penentuan Pengaruh Ethocel 10 cP Standart Premium FP Terhadap Serapan Salbutamol Sulfat



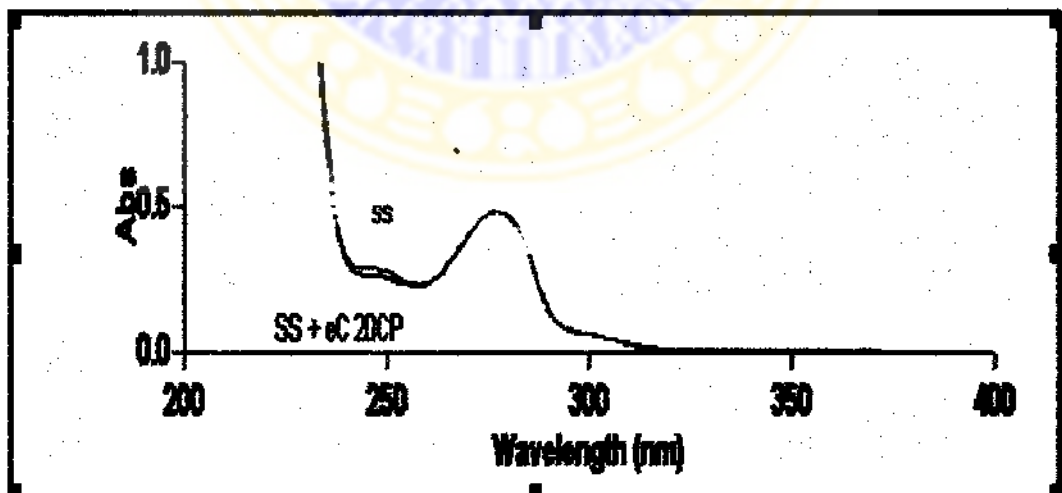
Graph 1 - salbutamol 80ppm

K, E

----- → Serapan Salbutamol Sulfat 80 ppm

————— → Serapan Matriks Ethocel 10 cP + Salbutamol Sulfat 80 ppm

Penentuan Pengaruh Ethocel 20 cP Standart Premium FP Terhadap Serapan Salbutamol Sulfat

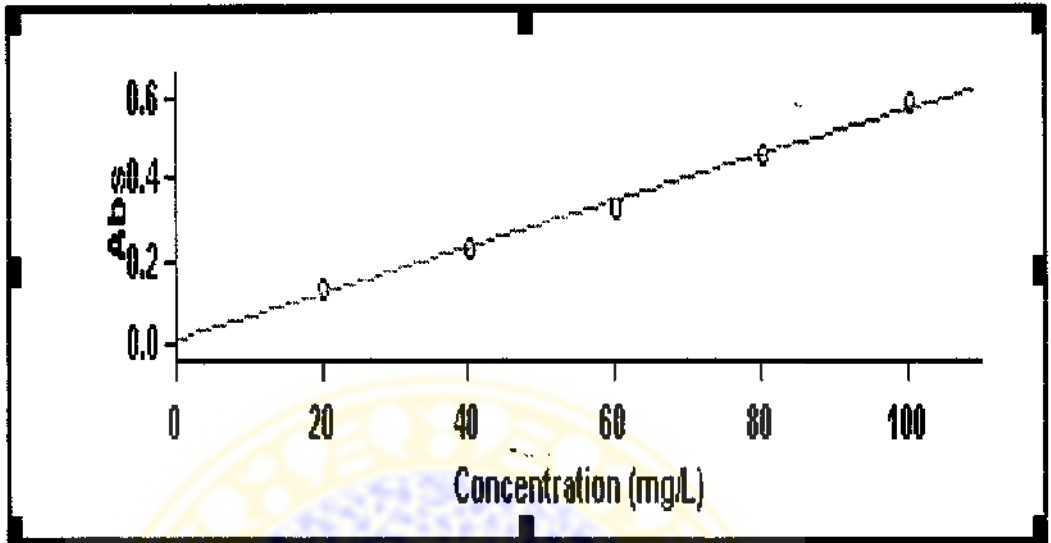


Graph 1 - SS 80 ppm

K, E

----- → Serapan Salbutamol Sulfat 80 ppm

————— → Serapan matriks Ethocel 20 cP + Salbutamol Sulfat 80 ppm

*Lampiran 5***Kurva Baku Salbutamol Sulfat dalam Air**

Standard Graph - Calibration

X, Y:

Instrumen " Carry 50 Conc. UV Visible Spectrophotometer "

 $\lambda = 276,15 \text{ nm}$

Hasil penimbangan Salbutamol Sulfat = 0,0251 gram (1004 ppm)

Concentration Analysis Report

Report time	09/03/07 14:46:57
Batch name	
Application	concentration 01.00(6)
Operator	Admin

Instrument Settings

Instrument	Carry 50
Wavelength (nm)	276.15
Ordinate Mode	Abs
Ave. Time (sec)	0.1000
Replication	3
Standard/sample averaging	OFF
Weight and volume corrections	OFF
Fit type	Linear
Min R ²	0.95000
Concentration units	mg/L

Comments:

Calibration

Collection time

09/03/07 14:47:01

Standard	Concentration mg/L	F	Mean	SD	FRSD	Readings
Std 1						0.1318 0.1319 0.1318
	20.08		0.1318	0.0001	0.05	
Std 2						0.2343 0.2358 0.2357
	40.16		0.2353	0.0008	0.34	
Std 3						0.3329 0.3317 0.3322
	60.24		0.3323	0.0006	0.18	
Std 4						0.4577 0.4574 0.4570
	80.32		0.4574	0.0004	0.08	
Std 5						0.5840 0.5826 0.5837
	100.40		0.5835	0.0007	0.13	

Calibration eqn

Abs = 0.00560*Conc +0.01045

Correlation Coefficient

0.99650

Calibration time

09/03/07 14:57:06

Lampiran 6**Data dan Hasil Perhitungan Setiap Formula dan Replikasinya****Perhitungan Efisiensi Enkapsulasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat**

Dari absorban akan diperoleh kadar (mg/L) mikrokapsul Salbutamol Sulfat, kemudian dicari jumlah Salbutamol Sulfat dalam mikrokapsul sesuai penimbangan teoritis (82,0 mg) sehingga dapat dihitung efisiensi enkapsulasi mikrokapsul Salbutamol Sulfat melalui persamaan :

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

Ket. : Kandungan bahan obat hasil penelitian = Jumlah BO/82 mg mikrokapsul
Kandungan bahan obat teoritis = 2 mg (dalam 82,0 mg mikrokapsul)

Tabel Efisiensi Enkapsulasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

F	R	Absorban	Kadar (ppm)	Jumlah awal (mg)	Jumlah/82 mg (mg)	Efisiensi (%)	Rata-rata Efisiensi
1	1	0,2444	41,7461	1,0437	1,0336	51,68	50,51 % ± 1,941%
	2	0,2445	41,7639	1,0441	1,0315	51,58	
	3	0,2279	38,8023	0,9701	0,9654	48,27	
2	1	0,2491	42,6161	1,0654	1,0641	53,21	54,02 % ± 3,486%
	2	0,2398	40,9554	1,0239	1,0202	51,01	
	3	0,2705	46,4375	1,1609	1,1567	57,84	
3	1	0,2913	50,1518	1,2538	1,2851	64,26	67,25 % ± 2,606%
	2	0,3177	54,8661	1,3717	1,3684	68,42	
	3	0,3206	55,3839	1,3846	1,3812	69,06	

Keterangan :

F = Formula (F1→Ethocel 10 cP, F2→kombinasi Ethocel 10&20 cP 1:1,
F3→Ethocel 20 cP)

R = Replikasi ke-

Tabel Penetapan Kadar Lengas Mikrokapsul Salbutamol Sulfat pada F1,2,3

Formula	Replikasi	Berat Awal	Berat Akhir	% MC
F1	1	0,532 g	0,523 g	1,69 %
	2	0,538 g	0,532 g	1,12 %
	3	0,530 g	0,520 g	1,89 %
F2	1	0,595 g	0,588 g	1,18 %
	2	0,570 g	0,568 g	0,35 %
	3	0,585 g	0,579 g	1,03 %
F3	1	0,503 g	0,498 g	0,99 %
	2	0,509 g	0,503 g	1,18 %
	3	0,533 g	0,528 g	0,94 %

Keterangan:

F1 : Mikrokapsul salbutamol sulfat dengan penyalut Ethocel 10 cP

F2 : Mikrokapsul salbutamol sulfat dengan penyalut kombinasi Ethocel 10&20 cP

F3 : Mikrokapsul salbutamol sulfat dengan penyalut Ethocel 20 cP

Lampiran 7

Anova Satu Arah Pengaruh Perbedaan Tipe Etil Selulosa Terhadap Efisiensi Enkapsulasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

Descriptives

Efisiensi

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1,00	3	50,5100	1,94054	1,12037	45,6894	55,3306	48,27	51,68
2,00	3	54,0200	3,48630	2,01282	45,3595	62,6805	51,01	57,84
3,00	3	67,2467	2,60625	1,50472	60,7724	73,7209	64,26	69,06
Total	9	57,2589	8,00629	2,66876	51,1047	63,4131	48,27	69,06

Test of Homogeneity of Variances

Efisiensi

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,677	2	6	,543

ANOVA

Efisiensi

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	467,381	2	233,690	30,867	,001
Within Groups	45,425	6	7,571		
Total	512,806	8			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Efisiensi

	(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	1,00	2,00	-3,51000	2,24660	,330	-10,4032	3,3832
		3,00	-16,73867(*)	2,24660	,001	-23,6299	-9,8435
	2,00	1,00	3,51000	2,24660	,330	-3,3832	10,4032
		3,00	-13,22667(*)	2,24660	,003	-20,1199	-6,3335
	3,00	1,00	16,73867(*)	2,24660	,001	9,8435	23,6299
		2,00	13,22667(*)	2,24660	,003	6,3335	20,1199

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

Efisiensi

	Formula	N	Subset for alpha = .05	
			1	2
Tukey HSD(a)	1,00	3	50,5100	
	2,00	3	54,0200	
	3,00	3		67,2467
	Sig.			,330

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.
 a Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

Lampiran 8**Foto Mikrokapsul Salbutamol Sulfat**

Perbesaran 40x



Perbesaran 100 x



(a)



(b)



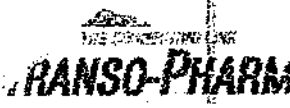
(c)

Keterangan : Bentuk Mikrokapsul Salbutamol Sulfat pada rentang $>710 \mu\text{m}$:

(a) Formula 1, (b) Formula 2, (c) Formula 3

Lampiran 9

Sertifikat Analisis Salbutamol Sulfat



RANSO-PHARM

PT. NARDA TIRTA
 Komplek Puri Niaga 3 Blok 14374x 3C
 Jl. Puri Kencana Kembangan Selatan
 Jakarta, 11610
 INDONESIA

RANSO-Pharm Mendek Gudat
 Komplek Puri Niaga 3 Blok 14374x 3C
 Jl. Puri Kencana Kembangan Selatan
 Jakarta, 11610
 Indonesia
 Telp. (021) 5311111
 Fax. (021) 5311112
 E-mail: info@ranso-pharm.com
 www.ranso-pharm.com

14734, 14735
 November 2010

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product	: SALBUTAMOL SULFATE BP	
Quantity	: 25 kg net	
Batch-No.	: 55-13674	
Mfg. date	: July 2006	
Exp. date	: June 2011	
<u>Test</u>	<u>Specification</u>	<u>Results</u>
Description		almost white crystalline powder
Solubility		complies
Identifications		
A)	: 5910	UV absorption N.A. & 220-300 nm
B)		I.R. spectrum positive to 1142.57 Å
C)		Test for sulphate positive
E)		0.3 ml of 0.01 M HCl
Acidity / Alkalinity	: not 0.3 ml of 0.01 M HCl	
Appearance of solution	: Solution S is clear and not more intensely coloured than reference solution BY6	complies
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 0.1% of each	0.25%
- Total impurity	: not 1.0%	0.59%
Impurity J	: not 0.10	Absorbance at 210 nm < 0.05
Mocon	: not 50 ppm	less than 50 ppm
Loss on drying	: not 0.5%	0.19%
Sulphated ash	: not 0.1%	0.00%
Assay	: 98% - 101% w/w	99.51%
Optical rotation	: -0.10° to +0.10°	+ 6.00°

The a.m. product corresponds to the requirements of IP.
 Analysis as received from our supplier.

RANSO-Pharm
 Mendek Gudat
 Komplek Puri Niaga 3 Blok 14374x 3C
 Jl. Puri Kencana Kembangan Selatan
 Jakarta, 11610

Sertifikat Analisis Ethocel 10 cP Standart Premium FP

Page 1 of 2



Colorcon Asia Private Limited
 Plot No. 16-14 to 16-18, Rama Industrial Estate,
 Vengal Rao Road 722, India
 Tel: 491 832 284434 Fax: 491 832 283640
 Colorcon Website: www.colorcon.com



Certificate of Analysis

Product Name: EC - ETHOCEL 10 cP STD. PREM. FP MF/SP/JES
 Product Number: JF11214
 Material Description: EC - ETHOCEL 10 cP STD. PREM. FP MF/SP/JES
 Lot No: GMS4434
 UOM: G22962739
 Quantity Supplied: 1.5 KG
 Ship To: P.T. Manjungan Sekeloa ID
 Bill To: Universitas Airlangga ID
 Customer Ord NO: T52837616
 Date Of Receipt: 15-MAR-08
 Certificate No: TSLA080252
 Dated: 22-JAN-07

Compliance Statement: This Product meets all agreed upon specifications

Test	Method	Specifications		Result	Analyst
		Minimum	Maximum		
ACETALDEHYDE, PPM	FdEur	0	100	OK	Manufacturer
ACIDITY/ALKALINITY	Subst	PASS		OK	Manufacturer
APPEARANCE	Fine White Powder	PASS		OK	Manufacturer
ARSENIC, PPM	JF	0	2	OK	Manufacturer
ASSAY, %	USP/SP	98.0	99.5	98.7 %	Manufacturer
CHLORIDES, %	ASTM D716	0.00	0.05	0.02 %	Manufacturer
E. COLI	USP/SP	ABSENT		OK	Manufacturer
HEAVY METALS, PPM	POC	0	10	OK	Manufacturer
IDENTIFICATION	USP/SP	PASS		OK	Manufacturer
IDENTIFICATION 2	Subst (S, B)	PASS		OK	Manufacturer
IDENTIFICATION 3	JPE (1, 2)	PASS		OK	Manufacturer
IDENTIFICATION 4	POC	PASS		OK	Manufacturer
LEAD, PPM	POC	0	1	OK	Manufacturer
LOSS ON DRYING, %	USP/SP	0.0	2.0	0.5 %	Manufacturer
MAX. PARTICLE SIZE microns	VENOR	0	140	25 microns	Manufacturer

OK: 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 Bioresearch Preparation 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
 Manufacturing Site: Midland, MI, USA
 Date Of Manufacture: 21-MAR-2006
 Re-evaluation Date: 22-MAR-2009
 Approved By: [Signature]
 Title: [Signature]

Sertifikat Analisis Ethocel 20 cP Standart Premium FP



Certificate of Analysis

Product Name: EC - ETHOCEL 20 cP STD. HIGH. W/EP/SP/PC
 Product Number: 1711224
 Material Description: White to slightly off white powder
 Lot No: GR148797
 VENT: TBM4013T01
 Quantity Supplied: .5 KG
 Ship To: P.T. Menjangan Sekel 1D
 Bill To: Universitas Airlangga 1D
 Customer Ord No: TELK75669

Date Of Receipt: 21-JAN-04
 Certificate No: TEL906110
 Date: 22-JAN-07

Compliance Statement: This Product meets all agreed upon specifications

Test	Method	Specifications		Result	Analyst
		Minimum	Maximum		
ACTIVITY/ AMALINITY	PASLR	PASS		OK	Manufacturer
ARSENIC, PPM	SP	0	2	OK	Manufacturer
CHLORIDES, %	ASTM D914	4.00	9.05	0.02 %	Manufacturer
ETHOXYL, %	USP/NF	48.0	49.5	49.0 %	Manufacturer
HEAVY METALS, PPM	PCC	4	10	OK	Manufacturer
IDENTIFICATION	MP	PASS		OK	Manufacturer
LEAD, PPM	PCC	0	3	OK	Manufacturer
LOSS ON DRYING, %	USP/NF	0.0	2.0	0.5 %	Manufacturer
MICRO BIOBIC UPC, CPU	USP/NF	0	190	OK	Manufacturer
MICRO B. COU/	USP/NF	PASS		OK	Manufacturer
MICRO MAY. CPU	USP/NF	0	190	OK	Manufacturer
MICRO P. ARGENTINA	USP/NF	PASS		OK	Manufacturer
MICRO SALMONELLA IN 15CM	USP/NF	PASS		OK	Manufacturer
MICRO STAPH AUREUS	USP/NF	PASS		OK	Manufacturer
ORGANIC VOLATILE IMPOR	USP/NF	PASS		OK	Manufacturer
RESIDUE ON IGNITION, %	JR/PUSP/NF	0.0	0.4	0.3 %	Manufacturer
VISCOSITY USP, CPS	MP	18.0	22.0	19.9 CPS	Manufacturer

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 Hazardous Waste Identification and Response Act.

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

Manufactured By: Dow Chemical Company
 Manufacturing Site: MIDLAND, MI, USA
 Date Of Manufacture: 04-095-2000
 Re-evaluation Date: 01-ADG-2000
 Date: 22-JAN-2007

Approved By:
 Title: