

45006 ✓
ADLN-Perpustakaan Universitas Airlangga
SKRIPSI

PENSA RESTA GRAHMIDRI

**PENGARUH KONSENTRASI ETIL SELULOSA 10 cP
SEBAGAI PENYALUT TERHADAP KARAKTERISTIK
MIKROKAPSUL SALBUTAMOL SULFAT
(Dibuat dengan Metode Penguapan Pelarut Emulsi Ganda)**

FF 145/08



**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
BAGIAN FARMASETIKA
SURABAYA
2007**

Lembar Pengetahuan

**PENGARUH KONSENTRASI ETIL SELULOSA 10 cP
SEBAGAI PENYALUT TERHADAP KARAKTERISTIK
MIKROKAPSUL SALBUTAMOL SULFAT
(Dibuat dengan Metode Pengusapan Pelarut Emulsi Ganda)**

SKRIPSI

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

Oleh :

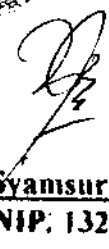
**PENSA RESTA GRAHMIDRI
NIM. 050312781**

Skripsi ini telah disetujui
Tanggal 3 Agustus 2007 oleh:

Pembimbing Utama


Drs. H. Sugivartono, MS
NIP. 130937973

Pembimbing Serta


M. Agus Syamsur Rijal, SSI., MSi.
NIP. 132133959

RINGKASAN

PENGARUH KONSENTRASI ETIL SELULOSA 10 cP SEBAGAI PENYALUT TERHADAP KARAKTERISTIK MIKROKAPSUL SALBUTAMOL SULFAT (Dibuat dengan Metode Penguapan Pelarut Emulsi Ganda)

Pensa Resta Grahmidri

Mikrokapsul adalah partikel kecil dengan ukuran beberapa puluh mikron hingga 5000 μm yang mengandung bahan aktif yang disalut menggunakan polimer alam ataupun sintesis dengan ketebalan tertentu. Salah satu kegunaan mikroenkapsulasi adalah untuk mengendalikan dan memperpanjang pelepasan bahan obat. Salbutamol sulfat memiliki waktu paruh antara 2-7 jam dan dosis pemakaian yang kecil sehingga proses mikroenkapsulasi dari salbutamol sulfat dapat dikembangkan menjadi sediaan lepas lambat.

Mikrokapsul salbutamol sulfat dibuat dengan metode penguapan pelarut emulsi ganda. Masalah yang timbul jika menggunakan metode ini adalah stabilitas emulsi pertama. Viskositas termasuk salah satu faktor yang memengaruhi stabilitas emulsi. Oleh karena itu peningkatan konsentrasi polimer diharapkan dapat mengatasi masalah stabilitas emulsi pertama.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi etil selulosa 10 cP 10%, 12,5%, dan 15% sebagai penyalut terhadap karakteristik mikrokapsul salbutamol sulfat yang dibuat dengan metode penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w). Proses pembuatan diawali dengan pembentukan emulsi pertama yaitu mengemulsikan fase air yang mengandung salbutamol sulfat kedalam diklorometana sebagai fase organik yang mengandung etil selulosa. Kemudian emulsi pertama didispersikan ke dalam fase air yang mengandung PVA untuk membentuk emulsi kedua. Mikrokapsul yang terbentuk di cuci dengan air kemudian dikeringkan dalam oven 50° C selama 2 jam.

Mikrokapsul yang dihasilkan kemudian dievaluasi distribusi ukuran partikel, bentuk, dan efisiensi enkapsulasi mikrokapsul salbutamol sulfat. Dari hasil evaluasi distribusi partikel mikrokapsul diperoleh bahwa mikrokapsul yang dihasilkan pada formula 1 mayoritas memiliki ukuran 425-710 μm , sedangkan untuk formula 2 dan 3 mayoritas memiliki ukuran lebih besar dari 710 μm . Dari hasil evaluasi bentuk mikrokapsul, peningkatan konsentrasi etil selulosa menyebabkan adanya bentuk mikrokapsul yang tidak sferis. Dari hasil evaluasi efisiensi enkapsulasi mikrokapsul didapat efisiensi enkapsulasi untuk formula 1, formula 2, dan formula 3 berturut-turut adalah 50,51 %, 53,33%, dan 52,76%.

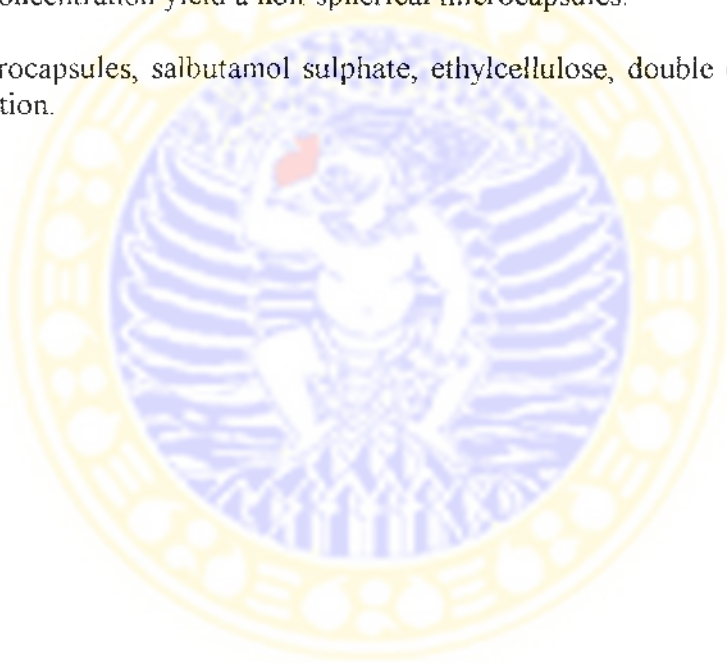
Dari penelitian ini disimpulkan bahwa peningkatan konsentrasi etil selulosa yang digunakan menghasilkan mikrokapsul yang semakin besar dan jumlah mikrokapsul yang berbentuk sferis menurun. Peningkatan konsentrasi etil selulosa yang digunakan tidak memberi pengaruh bermakna terhadap peningkatan efisiensi enkapsulasi mikrokapsul salbutamol sulfat.

ABSTRACT

Effect of Ethylcellulose Concentration on The Characteristic of Salbutamol Sulphate Microcapsules.

The purpose of this study was to investigate the effect of ethylcellulose concentration as polymer on particle size, shape, and encapsulation efficiency of salbutamol sulphate microcapsules. Salbutamol sulphate microcapsules were prepared by double emulsion (w/o/w) solvent evaporation method with concentration of ethylcellulose 10%, 12,5%, and 15% w/v by volume of the organic phase. The results showed that increasing concentration of ethylcellulose yield a larger microcapsule but there was no significant different between change of encapsulation efficiency. The shape evaluation showed that increasing the ethylcellulose concentration yield a non-spherical microcapsules.

Keywords: microcapsules, salbutamol sulphate, ethylcellulose, double emulsion, solvent evaporation.



KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan karuniaNya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

Dengan selesainya skripsi yang berjudul “PENGARUH KONSENTRASI ETIL SELULOSA 10 cP SEBAGAI PENYALUT TERHADAP KARAKTERISTIK MIKROKAPSUL SALBUTAMOL SULFAT (Dibuat dengan Metode Penguapan Pelarut Emulsi Ganda)” ini, perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih dan memberikan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Drs. H. Sugiyartono, MS, Apt sebagai pembimbing utama yang dengan penuh kesabaran dan kebijaksanaan dalam membimbing saya dari awal hingga akhir penyusunan skripsi ini. Terima kasih pula atas segala saran dan dorongan semangat serta waktu yang telah diberikan sehingga saya mampu menyelesaikan skripsi dengan baik.
2. M. Agus Syamsur Rijal, S.Si., M.Si, Apt sebagai dosen pembimbing serta yang telah membimbing saya dengan sabar dan telaten dari awal hingga akhir penyusunan skripsi ini.. Terima kasih pula atas segala saran dan dorongan semangat serta waktu yang telah diberikan sehingga saya mampu menyelesaikan skripsi dengan baik.
3. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya Prof. Dr. H. Achmad Syahrani, MS, Apt.
4. Kedua orang tua (mama dan papa), adik saya beserta seluruh keluarga yang selalu mendukung dan mendoakan saya.
5. Drs. Bambang Widjaja, M.Si, Apt dan Dra. Tristiana Erawati, M.Si, Apt sebagai dosen penguji yang telah banyak memberikan masukan dan bimbingan dalam perbaikan skripsi ini.
6. Kepala Bagian Farmasetika Drs. Bambang Widjaja, M.Si, Apt serta seluruh dosen Bagian Farmasetika yang telah memberikan bantuan dan dorongan semangat untuk menyelesaikan skripsi saya. Pak Har, Pak Pri, dan Bu Ari selaku laboran pada laboratorium Teknologi Farmasi yang

dengan tulus ikhlas telah rela meluangkan waktu untuk membantu penyelesaian skripsi saya.

7. Bambang Subakti Z., S.Si., M.Clin.Pharm, Apt selaku dosen wali yang selama ini memberi dukungan dan semangat dalam menyelesaikan semester demi semester dan dalam penyelesaian skripsi ini.
8. PT. Lapi Laboratories dan PT. Menjangan Sakti yang telah memberikan bantuan yang sangat berharga sehingga penelitian untuk skripsi ini dapat terlaksana.
9. Teman-teman Mikrokapsul yang bersama-sama berjuang dalam menyelesaikan skripsi: Mayo, Kelik, dan Mario. Terima kasih atas segala bantuan, dukungan, dorongan semangat, sehingga skripsi ini bisa terselesaikan.
10. Seluruh anggota Keluarga Ceria Reg A '03. Terima kasih atas semuanya.
11. Semua pihak yang telah ikut membantu menyelesaikan skripsi ini dari awal hingga akhir yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Akhir kata, semoga Allah SWT membalas kebaikan bapak, ibu, serta saudara-saudari sekalian serta senantiasa memberikan rahmat dan hidayahNya bagi kita semua. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi para pembaca.

Surabaya, 30 Juli 2007

Penyusun

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	iii
RINGKASAN	v
ABSTRACT	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Hipotesis	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan Tentang Mikroenkapsulasi	5
2.1.1 Definisi Mikroenkapsulasi	5
2.1.2 Aplikasi Mikroenkapsulasi	6
2.1.3 Metode Pembuatan Mikro kapsul	6
2.1.4 Evaluasi Mikro kapsul	10
2.2 Tinjauan Tentang Emulsi	13
2.2.1 Definisi Emulsi	13
2.2.2 Stabilitas Emulsi	13
2.3 Tinjauan Tentang Bahan	14
2.3.1 Salbutamol Sulfat	14
2.3.2 Etil Selulosa	16
2.3.4 Polivinil Alkohol	18
2.3.5 Diklorometana	18
BAB III. KERANGKA KONSEPTUAL	20
BAB IV. METODE PENELITIAN	

4.1 Bahan dan Alat	22
4.1.1 Bahan	22
4.1.2 Alat	22
4.2 Metode Penelitian	22
4.2.1 Pemeriksaan Bahan Baku	22
4.2.2 Rancangan Formula Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	23
4.2.3 Prosedur Pembuatan Mikrokapsul	23
4.2.4 Evaluasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	24
4.2.5 Analisa Data	27
BAB V. HASIL PENELITIAN	
5.1 Analisa Kualitatif Bahan Baku	28
5.1.1 Hasil Analisa Kualitatif Salbutamol Sulfat	28
5.1.2 Hasil Analisa Kualitatif Etil Selulosa	28
5.2 Hasil Evaluasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	29
5.2.1 Hasil Evaluasi Rendemen Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	29
5.2.2 Hasil Evaluasi Kandungan Lepas Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	30
5.2.3 Hasil Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	30
5.2.4 Hasil Evaluasi Bentuk Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	31
5.2.5 Evaluasi Kandungan Salbutamol Sulfat dalam Mikrokapsul	32
BAB VI. PEMBAHASAN	34
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan	37
7.2 Saran	37
DAFTAR PUSTAKA	38
LAMPIRAN	41

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
IV.1 Rancangan Formula Mikrokapsul Salbutamol Sulfat (Satu <i>Batch</i>).	23
V.1 Hasil Analisa Kualitatif Salbutamol Sulfat	28
V.2 Hasil Analisa Kualitatif Etil Selulosa	29
V.3 Rendemen (%) Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan Penyalut Etil Selulosa	29
V.4 Kandungan Lepas (%) Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan Penyalut Etil Selulosa	30
V.5 Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan Penyalut Etil Selulosa	30
V.6 Hubungan Konsentrasi Larutan Salbutamol Sulfat dalam Air Suling terhadap Absorban yang Diukur pada λ maks 276,1 nm.	32
V.7 Efisiensi Enkapsulasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	33
V.8 Analisa Statistik ANAVA Satu Arah	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Jenis Formulasi Mikrokapsul	5
2.2 Struktur Salbutamol Sulfat	13
2.3 Struktur Etil Selulosa	16
2.4 Struktur PVA	17
3.1 Skema Kerangka Konseptual	21
5.1 Histogram Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul Salbutamol Sulfat-Penyulut Etil Selulosa 10 cP Konsentrasi 10% (F-1), 12,5% (F-2), dan 15% (F-3)	30
5.2 Bentuk Mikrokapsul Salbutamol Sulfat Fraksi Ukuran 425-710 μm dengan Menggunakan Mikroskop Optik Perbesaran 40x	31
5.3 Bentuk Mikrokapsul Salbutamol Sulfat Fraksi Ukuran 425-710 μm dengan Menggunakan Mikroskop Optik Perbesaran 100x	31

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1 Spektra FT-IR Salbutamol Sulfat	41
Lampiran 2 Spektra FT-IR Etil Selulosa	42
Lampiran 3 Sertifikat Analisis Salbutamol Sulfat	43
Lampiran 4 Sertifikat Analisis Etil Selulosa	44
Lampiran 5 Analisis Data Menggunakan Anava Satu Arah	45
Lampiran 6 Kurva Baku Salbutamol Sulfat	46
Lampiran 7 Penentuan Pengaruh Bahan Tambahan terhadap Absorban Salbutamol Sulfat	47
Lampiran 8 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	48
Lampiran 9 Contoh Perhitungan Kandungan Bahan Obat dan Efisiensi Enkapsulasi Mikrokapsul	50
Lampiran 10 Bentuk Mikrokapsul Salbutamol Sulfat Fraksi Ukuran > 710 μM dengan Menggunakan Mikroskop Optik Perbesaran 100X .	51

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Mikroenkapsulasi adalah proses dimana padatan, cairan, atau bahkan gas dienkapsulasi menjadi partikel dengan ukuran mikron melalui pembentukan penyalutan tipis bahan pembentuk dinding pada sekitar / permukaan bahan yang dienkapsulasi (Wise, 2000). Hasil dari proses mikroenkapsulasi disebut mikrokapsul (Yoshizawa, 2004). Mikrokapsul adalah partikel kecil (cairan, padat, larutan, dispersi) yang mengandung bahan aktif yang disalut menggunakan polimer alam ataupun sintesis dengan ketebalan tertentu (Wise, 2000). Ukuran dari mikrokapsul berada dalam rentang beberapa puluh mikron hingga 5000 μm (Bakan, 1989).

Kegunaan teknik mikroenkapsulasi antara lain dapat menaikkan potensi penyerapan obat untuk mikrokapsul yang bersifat mukoadesif (Bakan, 1989), mencegah interaksi bahan obat dengan bahan lain (Yoshizawa, 2004), mengurangi iritasi lambung, mengubah cairan menjadi padatan, menutupi bau dan rasa yang tidak enak, meningkatkan stabilitas bahan obat, serta mengendalikan dan memperpanjang pelepasan bahan obat (Wise, 2000).

Mikrokapsul dapat dibuat dengan tiga macam teknik dasar yaitu penguapan pelarut, pemisahan fase (koaservasi), dan *spray drying*. Keuntungan teknik penguapan pelarut yaitu dapat digunakan untuk senyawa-senyawa yang tidak tahan terhadap pemanasan, hasil mikrokapsul tidak terkontaminasi oleh senyawa-senyawa penginduksi, dapat diperoleh mikrokapsul berukuran nano hingga mikrometer (Freitas et al., 2005) dengan distribusi ukuran partikel mikrokapsul yang sempit (Wise, 2000).

Teknik penguapan pelarut terbagi atas dua kategori yaitu penguapan pelarut emulsi tunggal (o/w, w/o, dan o/o) dan penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w). Teknik penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w) dapat mencegah partisi bahan obat ke dalam fase eksternal, dan diperoleh bentukan mikrokapsul yang sferis (Wise, 2000).

Mikrokapsul terdiri atas bahan inti dan bahan penyalut. Bahan inti adalah bahan spesifik yang akan disalut, dapat berbentuk cairan atau padatan (Bakan, 1989). Bahan inti dapat berupa bahan obat, peptida, protein dan makromolekul lainnya. Bahan penyalut yang digunakan pada proses mikroenkapsulasi dapat berupa polimer alam maupun polimer sintetik (Wise, 2002).

Pada proses mikroenkapsulasi dengan teknik penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w) bahan obat dilarutkan dalam fase air kemudian di emulsikan dengan fase organik (pada umumnya diklorometana) yang mengandung polimer untuk membentuk emulsi pertama (emulsi w/o). Kemudian emulsi pertama tersebut di dispersikan ke dalam fase air yang mengandung penstabil emulsi untuk membentuk emulsi kedua (emulsi w/o/w). Penstabil emulsi yang digunakan pada umumnya adalah polivinil alkohol (PVA) karena efek stabilisasinya yang baik (Benoit et al., 1999).

Masalah yang timbul jika menggunakan teknik ini adalah saat emulsi pertama (emulsi w/o) tidak cukup stabil sehingga menyebabkan tetesan air yang mengandung obat didalamnya memisah dan bergabung dengan fase air bagian luar (Birnbbaum and Peppas, 2003). Masalah ini dapat berakibat pada menurunnya efisiensi enkapsulasi.

Stabilitas emulsi pertama dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, salah satunya adalah konsentrasi polimer. Perbedaan konsentrasi penggunaan polimer akan memberikan perbedaan viskositas pada fase organik dalam proses pembuatan mikrokapsul dengan teknik penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w), semakin tinggi konsentrasi penggunaan polimer maka viskositas dari fase organik akan semakin tinggi. Viskositas termasuk dalam salah satu faktor yang mempengaruhi stabilitas suatu emulsi. Dalam rumus kinetika flokulasi dengan meningkatnya viskositas maka laju flokulasi dari tetesan-tetesan fase terdispersi dalam emulsi akan menurun (Friberg et al., 1996). Dengan kata lain dengan meningkatnya konsentrasi polimer maka stabilitas emulsi akan meningkat, sehingga dapat mempengaruhi efisiensi enkapsulasi mikrokapsul.

Dari penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Halder and Sa (Halder and Sa, 2006), diperoleh hasil bahwa perubahan konsentrasi polimer mengakibatkan perubahan karakteristik mikrokapsul yang dihasilkan termasuk

didalamnya efisiensi enkapsulasi. Peningkatan konsentrasi polimer sebagai penyalut menghasilkan peningkatan efisiensi enkapsulasi mikrokapsul yang dihasilkan (Halder and Sa, 2006).

Polimer yang banyak digunakan sebagai penyalut dalam pembuatan mikrokapsul dengan teknik penguapan pelarut emulsi ganda adalah etil selulosa karena etil selulosa bersifat inert. Konsentrasi penggunaan etil selulosa sebagai penyalut dalam mikroenkapsulasi berada dalam rentang 10%-20% (Kibbe, 2000).

Bahan obat yang dapat digunakan sebagai inti mikrokapsul pada teknik penguapan pelarut emulsi ganda adalah bahan obat tersebut harus dapat larut dalam air (Wise, 2000). Salbutamol sulfat merupakan bahan obat yang dapat larut dalam air. Salbutamol sulfat bekerja untuk menstimulasi reseptor β -adrenergik yang bersifat selektif terhadap reseptor β_2 sehingga banyak digunakan dalam terapi asma (Mc Evoy, 2002). Salbutamol sulfat memiliki waktu paruh antara 2-7 jam (Mc Evoy, 2002) dan dosis pemakaian yang kecil sehingga proses mikroenkapsulasi dari salbutamol sulfat dapat dikembangkan menjadi sediaan lepas lambat.

Dari uraian diatas diteliti pengaruh perbedaan konsentrasi etil selulosa 10 cP terhadap karakteristik mikrokapsul yang dibuat menggunakan metode penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w).

Dalam penelitian ini dibuat mikrokapsul salbutamol sulfat dengan penyalut etil selulosa 10 cP dalam konsentrasi 10%, 12,5%, dan 15% (b/v) menggunakan metode penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w). Kemudian dilakukan evaluasi terhadap karakteristik mikrokapsul yang meliputi ukuran partikel, bentuk, dan efisiensi enkapsulasi.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimanakah pengaruh konsentrasi etil selulosa 10 cP 10%, 12,5%, dan 15% (b/v) sebagai penyalut terhadap karakteristik mikrokapsul salbutamol sulfat yang dibuat menggunakan metode penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w)?

1.3. Tujuan Penelitian

Untuk menentukan pengaruh konsentrasi etil selulosa 10 cP 10%, 12,5%, dan 15% (b/v) sebagai penyalut terhadap karakteristik mikrokapsul yang meliputi ukuran partikel, bentuk, dan efisiensi enkapsulasi dari mikrokapsul salbutamol sulfat yang dibuat menggunakan metode penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w).

1.4. Hipotesis Penelitian

Peningkatan konsentrasi etil selulosa 10 cP akan menghasilkan peningkatan ukuran partikel, dan peningkatan efisiensi enkapsulasi.

1.5. Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini dapat diketahui konsentrasi etil selulosa 10 cP sebagai penyalut untuk mendapatkan karakteristik mikrokapsul salbutamol sulfat yang meliputi ukuran partikel, bentuk, dan efisiensi enkapsulasi yang optimal yang dibuat dengan menggunakan metode penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w), serta dapat digunakan sebagai informasi tambahan dalam pengembangan sediaan lepas lambat dari mikrokapsul salbutamol sulfat.

BAB II

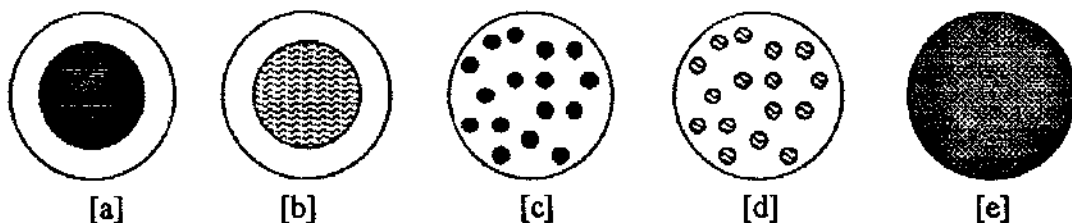
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Mikroenkapsulasi

2.1.1 Definisi Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi adalah proses dimana padatan, cairan, atau bahkan gas dienkapsulasi menjadi partikel dengan ukuran mikron melalui pembentukan penyalutan tipis bahan pembentuk dinding pada sekitar / permukaan bahan yang dienkapsulasi (Wise, 2000). Mikroenkapsulasi meliputi penyalutan partikel dengan dimensi yang berkisar dari per puluhan mikron sampai 5000 mikron dalam ukuran (Bakan, 1989). Hasil dari mikroenkapsulasi disebut mikrokapsul (Yoshizawa, 2004).

Mikrokapsul adalah partikel kecil yang terdiri dari bahan aktif yang dilapisi oleh polimer alami maupun sintetik dengan ketebalan bervariasi (Wise, 2000). Bahan aktif disebut bahan inti dan polimer disebut bahan penyalut (Wise, 2000). Bahan inti dapat berupa padatan maupun cairan (Bakan, 1989). Bahan inti dapat berupa bahan obat, bakteri ataupun virus (vaksin), protein, dan banyak bahan lainnya. Bahan penyalut harus mampu memberikan lapisan tipis yang membentuk suatu ikatan kohesif dengan bahan inti; dapat bercampur secara kimia dan tidak bereaksi dengan bahan inti; dan memberikan sifat penyalutan yang diinginkan, seperti kekuatan, fleksibilitas, impermeabilitas, sifat-sifat optik dan stabilitas. Pemilihan bahan penyalut menentukan resultan sifat fisika dan kimia dari mikrokapsul (Bakan, 1989).



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

2.1.2 Aplikasi Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi digunakan untuk memberi perlindungan terhadap pengaruh lingkungan (melindungi dari cahaya, kelembapan, dan oksidasi), meningkatkan stabilitas obat, mengurangi iritasi lambung, mengubah cairan menjadi padatan, menutupi rasa dan bau, mencegah inkompatibilitas, meminimalisasi atau mengeliminasi efek samping, mengendalikan dan memperpanjang pelepasan bahan aktif (Wise, 2000).

Mikroenkapsulasi dari vitamin-vitamin tertentu untuk mencegah penyusutan yang degradatif telah dipraktikkan selama bertahun-tahun. Sifat retensi dan potensi serta stabilitas suatu mikroenkapsulasi vitamin A palmitat dalam minyak jagung yang dibuat dengan teknik pemisahan fase (koaservasi) lebih baik dibandingkan dengan kontrol vitamin A palmitat yang tidak dienkapsulasi (Bakan, 1989).

Obat kanker seperti 5-Fluorourasil, doksorubisin, mitomisin C, bleomisin, dan 6-merkaptopurin dienkapsulasi menggunakan pemisahan fase organik (koaservasi) menggunakan etil selulosa untuk memperpanjang pelepasan obat dan meminimalkan efek samping obat (Wise, 2000).

2.1.3 Metode Pembuatan Mikrokapsul

Mikrokapsul dapat dibuat dengan berbagai teknik. Ada tiga teknik dasar mikroenkapsulasi yaitu koaservasi, *spray drying*, dan penguapan pelarut.

2.1.3.1 Pemisahan Fase (Koaservasi)

Koaservasi didefinisikan sebagai fenomena pemisahan fase yang terjadi pada sistem koloid (Birnbaum and Peppas, 2003). Secara garis besar, proses koaservasi terdiri dari tiga tahapan yaitu:

(1) Pembentukan Tiga Fase Kimia Tidak Tercampurkan.

Tiga fase kimia tidak tercampurkan terdiri atas fase cairan pembawa, fase bahan inti, dan fase bahan penyalut. Untuk membentuk ketiga fase, bahan inti didispersikan dalam suatu larutan polimer penyalut, pelarut untuk polimer merupakan fase cairan pembawa. Fase bahan penyalut, suatu polimer tidak tercampurkan pada keadaan cair, dibentuk dengan menggunakan salah satu teknik pemisahan fase koaservasi, yaitu dengan mengubah temperatur larutan polimer;

atau dengan penambahan suatu garam, bukan pelarut, atau polimer tidak tercampurkan kedalam larutan polimer; atau dengan menimbulkan suatu interaksi polimer-polimer

(2) Penempatan Penyalut Polimer Cair Pada Bahan Inti.

Ini dikerjakan dengan pencampuran fisik yang terkontrol dari bahan penyalut (selagi cair) dan bahan inti pada cairan pembawa. Penempatan polimer penyalut cair sekeliling bahan inti pada cairan pembawa terjadi jika polime teradsorbsi pada antar muka yang terbentuk antara bahan inti dan fase cairan pembawa, dan fenomena adsorbsi ini merupakan prasyarat untuk penyalutan efektif. Penempatan yang terus-menerus dari bahan penyalut didahului oleh pengurangan dalam seluruh energi bebas antarmuka dari sistem, terjadi dengan pengurangan luas permukaan bahan penyalut selama bersatu dengan butiran-butiran polimer cair.

(3) Pengerasan Penyalut

Pengerasan biasanya dilakukan dengan teknik panas, ikatan silang, atau teknik desolvasi, untuk membentuk suatu mikrokapsul secara perlahan (Bakan, 1989).

Beberapa metode dalam pemisahan fase koaservasi antara lain (1) perubahan temperatur, (2) Penambahan polimer tidak bercampur, (3) Penambahan bahan bukan pelarut, penambahan garam, dan (4) interaksi polimer-polimer (Bakan, 1989).

Dengan teknik koaservasi seringkali hasil dari mikroenkapsulasi terkontaminasi dengan sisa pelarut dan bahan peng-koaservasi serta sulit untuk memproduksi mikrokapsul dalam ukuran yang kecil (Freitas et al., 2005).

2.1.3.2 *Spray Drying*

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

Mikroenkapsulasi dengan *spray drying* dilakukan dengan mendispersikan bahan inti dalam larutan penyalut, dimana substansi penyalut dilarutkan dan bahan inti tidak melarut, dan kemudian dengan mengatomisasi campuran ke dalam aliran udara. Udara, biasanya dipanaskan, menyediakan panas laten penguapan yang diperlukan untuk menghilangkan pelarut dari bahan penyalut, sehingga membentuk produk mikroenkapsulasi. Komponen peralatan *spray drying* meliputi pemanas udara, alat atomisasi, ruang semprot utama, kipas, siklon dan pengumpul produk (Bakan, 1989).

2.1.3.3 Penguapan Pelarut

Teknik penguapan pelarut dilakukan dengan cara mengemulsikan pelarut organik (biasanya diklorometana) yang mengandung polimer yang terlarut dengan air yang mengandung bahan obat yang terlarut dengan tambahan emulgator (Wise, 2000). Penyalut mikrokapsul dilarutkan dalam suatu pelarut yang mudah menguap yang tidak bercampur dengan fase cairan pembawa. Bahan inti yang akan dimikroenkapsulasi dilarutkan atau didispersi dalam larutan penyalut polimer. Dengan pengocokan, campuran bahan inti terdispersi dalam fase cairan pembawa untuk mendapatkan ukuran mikrokapsul yang sesuai. Campuran kemudian dipanaskan (jika perlu) untuk menguapkan pelarut untuk polimer. Bila bahan inti terdispersi dalam larutan polimer, polimer berkumpul disekeliling inti. Bila bahan inti terlarut dalam polimer penyalut akan terbentuk mikrokapsul dengan tipe matriks (Bakan, 1989). Mikropartikel padat dipisahkan dari suspensi dengan filtrasi, sentrifugasi, atau liofilisasi (Wise, 2000).

Teknik penguapan pelarut diklasifikasikan menjadi dua yaitu:

(1) Teknik Penguapan Pelarut Emulsi Tunggal.

Ada dua sistem dasar yaitu emulsi minyak dalam air (o/w) atau emulsi air dalam minyak (w/o) dan emulsi minyak dalam minyak (o/o). Emulsi minyak dalam air (o/w) banyak digunakan karena prosesnya sederhana dan hasil akhir mudah dibersihkan. Teknik emulsi minyak dalam air (o/w) digunakan untuk bahan obat dan polimer yang tidak larut dalam air. Bahan obat dan polimer dilarutkan dalam pelarut organik (fase terdispersi), kemudian diemulsikan dengan fase air yang mengandung emulgator (fase pendispersi). Proses selanjutnya adalah

penguapan pelarut organik yang dapat dilakukan dengan cara vakum dan pemanasan. Pengumpulan hasil dapat dilakukan dengan cara filtrasi, sentrifugasi, dan dekantasi, kemudian mikrokapsul dicuci dan dikeringkan. Problem utama dari teknik emulsi minyak dalam air (o/w) adalah rendahnya efisiensi enkapsulasi dari bahan yang tidak larut dalam air. Obat dapat berdifusi dari fase organik (fase terdispersi) menuju ke fase pendispersi (fase air) sehingga memperkecil penjejakan obat kedalam polimer. Emulsi minyak dalam minyak (o/o) dikembangkan untuk obat yang mempunyai kelarutan tinggi didalam air. Pada teknik ini polimer dan obat dilarutkan kedalam pelarut polar seperti asetonitril, kemudian diemulsikan kedalam fase lipofil yang tidak saling campur, biasanya digunakan minyak mineral, dengan penambahan surfaktan yang larut minyak seperti span. Kemudian minyak dihilangkan dengan menggunakan pelarut organik seperti heksan.

(2) Teknik Penguapan Pelarut Emulsi Ganda (w/o/w).

Teknik Penguapan Pelarut Emulsi Ganda (w/o/w) sangat efisien untuk bahan yang mudah larut dalam air. Polimer dilarutkan dalam pelarut organik dan diemulsikan dengan larutan bahan obat dalam bentuk emulsi air dalam minyak (w/o). Emulsi tersebut kemudian diemulsikan kembali dengan larutan air yang mengandung pengemulsi untuk menghasilkan dispersi ganda (w/o/w). Pelarut diuapkan, mikrokapsul dikumpulkan dengan cara filtrasi, kemudian dicuci dengan air, dan dikeringkan. Fase organik berfungsi sebagai pertahanan diantara dua kompartemen larutan, mencegah difusi bahan aktif kembali menuju fase larutan eksternal (Wise, 2000). Keuntungan teknik penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w) yaitu dapat diperoleh partikel berukuran nano hingga mikrometer (Freitas et al., 2005) dengan distribusi ukuran partikelnya sempit, mencegah partisi bahan obat dalam fase eksternal, dan diperoleh bentukan yang sferis (Wise, 2000). Tetapi teknik penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w) mempunyai kelemahan pada menurunnya efisiensi enkapsulasi akibat emulsi pertama (emulsi w/o) tidak cukup stabil sehingga menyebabkan tetesan air yang mengandung obat didalamnya memisah dan bergabung dengan fase air bagian luar (Birnbbaum and Peppas, 2003). Ada beberapa faktor yang mempengaruhi hasil mikrokapsul yang diperoleh antara lain: bahan obat (sifat dan kelarutan), polimer (konsentrasi, komposisi, dan

berat molekul), *emulsifying agent* (sifat dan konsentrasi), proses emulsifikasi (suhu, kecepatan pengadukan, rasio fase terdispersi dan pendispersi, perbandingan fase terdispersi dan pendispersi) maupun cara penghilangan pelarut (Wise, 2000). Peningkatan konsentrasi polimer yang digunakan menyebabkan peningkatan viskositas fase pendispersi sehingga menyebabkan peningkatan kekuatan yang diperlukan untuk memecah droplet (Freitas et al., 2005) sehingga akan menyebabkan peningkatan ukuran partikel (Benoit et al., 1999). Peningkatan viskositas akan menurunkan laju flokulasi dari tetesan fase terdispersi sehingga stabilitas emulsi akan meningkat dan akan menghalangi migrasi bahan aktif dari fasa air pertama ke fasa air kedua (Benoit et al, 1999; Freitas et al, 2005) sehingga akan meningkatkan efisiensi enkapsulasi (Sutriyo dkk., 2004). Peningkatan konsentrasi polimer yang digunakan juga akan mempercepat proses pematatan polimer sehingga sering menghasilkan mikrokapsul yang berukuran besar (Yeo and Park, 2004).

2.1.4 Evaluasi Mikrokapsul

Evaluasi mikrokapsul dilakukan dengan melihat karakteristik dari mikrokapsul. Pada proses evaluasi dilakukan evaluasi terhadap penentuan distribusi ukuran mikrokapsul, bentuk morfologi mikrokapsul, dan efisiensi enkapsulasi. Penentuan ukuran partikel dilakukan dengan metode pengayakan. Bentuk mikrokapsul dilihat dengan menggunakan *Scanning Electron Microscopy* maupun menggunakan metode mikroskop optik. Efisiensi enkapsulasi diukur dari penetapan kandungan bahan obat dengan menggunakan spektrofotometer ultraviolet dan sinar tampak.

2.1.4.1 Penentuan Ukuran Mikrokapsul Menggunakan Metode Pengayakan

Metode pengayakan menggunakan suatu seri ayakan standar yang terkalibrasi. Ayakan biasanya digunakan untuk memilih partikel-partikel yang lebih kasar. Untuk menguji kehalusan serbuk suatu massa sampel tertentu diletakkan di suatu ayakan yang cocok dan digoyangkan mekanik. Jika diinginkan analisis yang lebih rinci, ayakan bisa disusun mulai dari yang terkasar diatas sampai yang terhalus dibawah. Suatu sampel serbuk yang ditimbang teliti ditempatkan pada ayakan paling atas, dan setelah ayakan tersebut digoyangkan

untuk periode waktu tertentu, serbuk yang tertinggal diatas tiap pengayak ditimbang. Kesalahan pengayakan akan timbul dari sejumlah variabel termasuk beban ayakan dan lama serta intensitas penggoyangan (Martin et al., 1993).

2.1.4.2 Pengamatan Bentuk Mikrokapsul

Pengamatan bentuk mikro kapsul dapat dilakukan dengan menggunakan metode *Scanning Electron Microscopy* dan menggunakan metode mikroskop optik.

2.1.4.2.1 Menggunakan *Scanning Electron Microscopy*

Mikroskop elektron sekarang banyak digunakan untuk mengamati ukuran, bentuk, dan struktur partikel. Mikroskop elektron mampu menghasilkan gambar partikel-partikel secara aktual, bahkan mendekati dimensi molekular. Sumber sinar mikroskop elektron adalah seberkas elektron yang berenergi tinggi dan mempunyai panjang gelombang di daerah $0,1 \text{ \AA}$. Dengan peralatan tersebut, dihasilkan d (jarak terkecil dua objek dipisahkan tapi masih tetap dapat dipisahkan) kira-kira 5 \AA , suatu kekuatan resolusi yang jauh meningkat melebihi mikroskop optik (Martin et al., 1993).

Penentuan morfologi menggunakan *scanning electron microscopy* dapat dilakukan dengan jumlah sampel sedikit 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).

2.1.4.2.2 Menggunakan Mikroskop Optik

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

2.1.4.3 Penetapan Kandungan Bahan Obat Menggunakan Metode Spektrofotometri Ultraviolet-Sinar Tampak

Kandungan bahan obat dalam mikrokapsul ditetapkan dengan menggunakan metode spektrofotometri ultraviolet dan sinar tampak. 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 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).

Untuk berbagai bahan farmasi pengukuran spektrum dalam daerah ultraviolet dan sinar tampak dapat dilakukan dengan ketelitian dan kepekaan yang baik. Spektrum ultraviolet dan sinar tampak suatu zat pada umumnya tidak mempunyai derajat spesifikasi tinggi. Walaupun demikian, spektrum tersebut sesuai untuk pemeriksaan kuantitatif dan untuk berbagai zat spektrum tersebut bermanfaat sebagai tambahan untuk identifikasi (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

Penggunaan utama spektroskopi ultraviolet-sinar tampak adalah dalam analisa kualitatif. Spektroskopi ultraviolet-sinar tampak digunakan untuk penentuan kadar senyawa yang mempunyai struktur kromofor serta mengabsorpsi radiasi ultraviolet-sinar tampak. Senyawa yang tidak mengabsorpsi radiasi ultraviolet-sinar tampak dapat ditentukan apabila ada reaksi kimia yang dapat mengubahnya menjadi kromofor atau disambung dengan pereaksi kromofor. Penentuan kadar dilakukan dengan mengukur absorban pada panjang gelombang absorpsi maksimum agar dapat memberi absorban tertinggi untuk setiap konsentrasi. Penentuan kadar senyawa dilakukan dengan membandingkan absorban sampel terhadap absorban senyawa standar yang konsentrasinya diketahui, diukur pada kondisi larutan sama (Satiadarma dkk., 2004)

2.2 Tinjauan Tentang Emulsi

2.2.1 Definisi Emulsi

Emulsi pada umumnya digambarkan sebagai sistem yang heterogen terdiri dari dua cairan tidak saling campur, satu diantaranya terdispersi merata sebagai suatu tetesan dalam cairan lainnya (Eccleston, 1992). Diameter tetesan pada emulsi kira-kira berada dalam rentang 0.5 – 100 μm (Friberg et al., 1996).

Emulsi secara termodinamika tidak stabil dan mengarah pada pemisahan dua fase oleh penggabungan dari tetesan kecuali jika ada penambahan emulsifier. Fase tetesan kecil disebut dispersi, terdispersi, atau fase internal. Cairan yang mendukung disebut fase eksternal (Eccleston, 1992).

Emulsi dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu emulsi sederhana dan emulsi kompleks. Emulsi sederhana terdiri atas emulsi minyak dalam air (o/w) atau emulsi air dalam minyak (w/o), sedangkan emulsi kompleks terdiri atas emulsi minyak dalam air dalam minyak (o/w/o) dan emulsi air dalam minyak dalam air (w/o/w) (Eccleston, 1992).

2.2.2 Stabilitas Emulsi

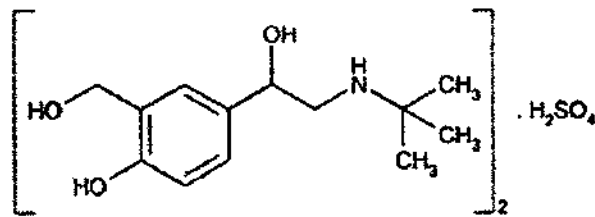
Emulsi secara termodinamik tidak stabil. Pada tahap awal, terjadi pergerakan tetesan karena adanya difusi atau pengadukan, dan jika kekuatan tolak-menolak tidak cukup, maka akan terjadi penggabungan tetesan (terjadi flokulasi). Tetesan tersebut hanya dipisahkan oleh lapisan tipis. Ketebalan lapisan film menurun dengan adanya gaya tarik van der Waals, dan ketika lapisan film hilang maka dua unit tetesan bergabung menjadi satu (terjadi koalesensi). Selanjutnya tetesan dapat memisah ke atas (*creaming*) atau tetesan dapat mengendap ke bawah (sedimentasi) bergantung pada berat jenis fase terdispersi dan fase pendispersi (Friberg and Yang., 1996).

Laju flokulasi dari tetesan-tetesan fase terdispersi berbanding terbalik dengan viskositasnya. Peningkatan dari viskositas akan menyebabkan menurunnya pergerakan dari tetesan fase terdispersi sehingga laju penggabungan tetesan menurun (Friberg et al., 1996). Penurunan dari laju flokulasi akan meningkatkan stabilitas emulsi.

2.3 Tinjauan Tentang Bahan

2.3.1 Salbutamol sulfat

2.3.1.1 Sifat Fisika Kimia



Gambar 2.2 Struktur salbutamol sulfat (Lund, 1994)

Nama kimia salbutamol sulfat yaitu 1-(4-Hidroksi-3-hidroksimetilfenil)-2-(tert-butilamino) etanol. Rumus kimia salbutamol sulfat adalah $(C_{13} H_{21} NO_3)_2 \cdot H_2 SO_4$ dengan berat molekul 576,7.

Salbutamol sulfat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{13} H_{21} NO_3)_2 \cdot H_2 SO_4$ dihitung terhadap zat anhidrat (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

Pemerian salbutamol sulfat berupa serbuk putih atau hampir putih. Salbutamol sulfat larut 1:4 dalam air dan sukar larut dalam etanol, dalam kloroform, dan dalam eter (Lund, 1994).

Larutan Salbutamol sulfat 1% dalam air pada pH 8,8 (temperatur $55^{\circ}C$ hingga $85^{\circ}C$) memiliki energi aktivasi 132 kJ mol. Data kinetik salbutamol sulfat dalam larutan air menunjukkan terjadi degradasi mengikuti kinetika order pertama dan kecepatan degradasi tergantung suhu, pH dan konsentrasi obat. Larutan yang terdekomposisi mengalami perubahan warna dari kuning menjadi coklat-merah, bergantung pada kebasaaan (Lund, 1994).

2.3.1.2 Farmakodinamik

Salbutamol sulfat mestimulasi reseptor β -adrenergik dan tidak mempunyai efek pada reseptor α -adrenergik. Stimulasi reseptor β -adrenergik memproduksi siklik adenosin-3',5'-monofosfat (cAMP) melalui aktivasi enzim adenil siklase. Siklik AMP berfungsi untuk mediasi respon seluler. Peningkatan cAMP intraseluler meningkatkan aktivitas cAMP yang bergantung protein kinase A, sehingga menghambat fosforilasi dari miosin dan penurunan konsentrasi kalsium

intraseluler, menyebabkan relaksasi otot polos. Peningkatan konsentrasi cAMP intraseluler juga terkait dengan hambatan pelepasan mediator dari sel mast (Mc Evoy, 2002).

Salbutamol sulfat mempunyai efek stimulasi yang lebih baik pada reseptor β -adrenergik di *bronchial*, *uterine*, dan otot polos pembuluh darah (reseptor β_2) dari pada reseptor β -adrenergik di jantung (reseptor β_1), sehingga salbutamol sulfat relatif selektif terhadap reseptor β_2 (Mc Evoy, 2002).

Salbutamol sulfat digunakan untuk terapi *bronchospasm* pada pasien yang mengalami penyakit kerusakan saluran nafas dan mencegah agar latihan tidak menginduksi *bronchospasm* (Mc Evoy, 2002).

2.3.1.3 Farmakokinetik

Salbutamol sulfat di absorpsi dengan cepat dan baik pada penggunaan oral. Bronkodilatasi dimulai 30 menit setelah penggunaan oral tablet konvensional, dengan efek puncak pada 2-3 jam, dan bertahan selama 4-6 jam. Untuk salbutamol sulfat pelepasan diperlambat mempunyai masa kerja hingga 12 jam. Waktu paruh tablet salbutamol sulfat konvensional atau tablet salbutamol sulfat *extended-release* yaitu 5-7,2 jam atau 9,3 jam (Mc Evoy, 2002).

Salbutamol sulfat dapat menembus sawar darah otak, dengan konsentrasi dalam otak sekitar 5% dari konsentrasi dalam plasma. Salbutamol sulfat dapat menembus plasenta, tetapi tidak diketahui apakah salbutamol sulfat dapat didistribusikan dalam air susu (Mc Evoy, 2002).

Salbutamol sulfat di metabolisme di hati menjadi salbutamol 4'-O-sulfat yang tidak mempunyai efek stimulasi pada reseptor β -adrenergik dan tidak mempunyai efek menghambat reseptor β -adrenergik. Salbutamol sulfat dan metablolitnya diekskresi melalui urin dan feses. Pada pemakaian oral, salbutamol sulfat pada orang sehat, sekitar 70% obat disekresi melalui urin selama 72 jam dengan sebagian besar dalam bentuk metablolitnya, sedangkan sekitar 4% diekskresi melalui feses (Mc Evoy, 2002).

2.3.1.4 Efek Samping

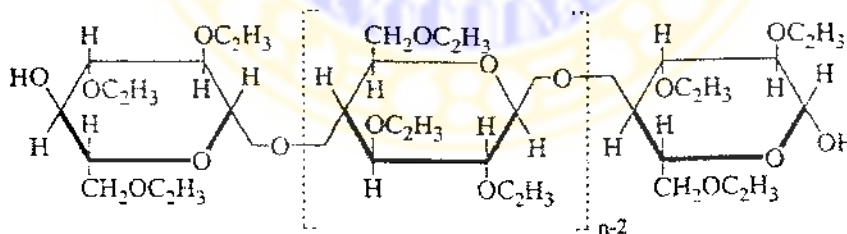
Efek samping salbutamol sulfat antara lain dapat menyebabkan tremor, gelisah, mengantuk, sakit kepala, takikardi, palpitasi, peningkatan atau penurunan tekanan darah, batuk, reaksi alergi. Efek samping tersebut tidak terjadi pada semua pengguna salbutamol sulfat, tetapi hanya sebagian kecil dari pengguna salbutamol sulfat (Mc Evoy,2002).

2.3.1.5 Interaksi Obat

Penggunaan IV dosis tunggal atau penggunaan oral salbutamol sulfat pada orang sehat yang menerima digoksin, menyebabkan penurunan 16-22% konsentrasi digoksin dalam serum. Efek salbutamol sulfat meningkat pada penggunaan dengan penghambat monoamin oksidase atau anti depresan trisiklik. Aksi salbutamol sulfat diantagonis oleh penghambat β -adrenergik seperti propranolol. Penggunaan salbutamol sulfat secara peroral tidak boleh bersamaan dengan agen simpatomimetik karena dapat menyebabkan efek kardiovaskular yang serius (Mc Evoy,2002)

2.3.2 Etil Selulosa

2.3.2.1 Sifat Fisika Kimia



Gambar 2.3 Struktur etil selulosa (Wallace, 1990)

Etil selulosa adalah etil eter dari selulosa, merupakan polimer rantai panjang β -anhidroglukosa yang dihubungkan oleh hubungan asetal. Etil selulosa dibuat dengan mereaksikan etil klorida dengan selulosa alkali (Wallace, 1990).

Etil selulosa adalah serbuk putih atau putih kekuningan atau granul, tidak berbau atau hampir tidak berbau. Etil selulosa praktis tidak larut dalam air, larut dalam diklorometana dan dalam campuran 20 g alkohol dan 80 g toluen, sedikit

larut dalam etil asetat dan metanol, praktis tidak larut dalam gliserol (85%) dan propilenglikol (The Stationary Office, 2002).

Etil selulosa mengandung kurang dari 46,5% gugus etoksi mudah larut dalam kloroform, metil asetat, tetrahidrofuran, dan campuran dari hidrokarbon aromatik dengan etanol (95%). Etil selulosa mengandung tidak kurang dari 46,5% gugus etoksi mudah larut dalam kloroform, etanol (95%), etil asetat, metanol dan toluen (Kibbe, 2000).

Viskositas etil selulosa bervariasi tergantung golongannya. Viskositas larutan etil selulosa meningkat dengan peningkatan konsentrasi etil selulosa. Berat jenis etil selulosa 0,4 g/cm³. Tg etil selulosa 129-133°C. Etil selulosa stabil, sedikit higroskopis. Tahan terhadap alkali dan larutan garam, lebih sensitif terhadap asam dari pada ester dari selulosa. Etil selulosa terdegradasi melalui oksidasi dengan adanya sinar matahari atau UV. Etil selulosa tidak boleh disimpan dekat dengan senyawa peroksida dan senyawa-senyawa pengoksidasi lainnya (Kibbe, 2000).

2.3.2.2 Kegunaan Etil Selulosa

Kegunaan utama etil selulosa pada formulasi oral adalah sebagai penyalut hidrofob untuk tablet atau granul. Etil selulosa digunakan untuk modifikasi pelepasan obat, menutupi rasa tidak enak, meningkatkan stabilitas, dan untuk menghambat oksidasi pada granul yang disalut dengan etil selulosa. Modifikasi pelepasan formulasi tablet dibuat dengan menggunakan etil selulosa sebagai bentukan matriks (Kibbe, 2000).

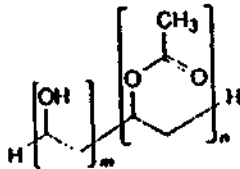
Etil selulosa yang dilarutkan dalam pelarut organik atau campuran pelarut dapat digunakan untuk membuat lapisan tipis yang tidak larut air. Etil selulosa viskositas tinggi cenderung membentuk lapisan tipis yang kuat dan tahan lama. Lapisan tipis etil selulosa dimodifikasi untuk mengubah stabilitas dengan cara penambahan hidroksipropilmetilselulosa atau *plasticizer*. Pelepasan obat yang disalut dengan etil selulosa dapat dikontrol dengan difusi melalui lapisan tipis etil selulosa (Kibbe, 2000)

Etil selulosa viskositas tinggi digunakan untuk mikroenkapsulasi obat. Pelepasan obat dari mikrokapsul etil selulosa adalah suatu fungsi dari ketebalan

dinding mikrokapsul dan luas permukaan. Untuk pembuatan mikrokapsul, konsentrasi etil selulosa yang digunakan yaitu 10,0-20,0% (Kibbe, 2000).

2.3.3 Polivinil Alkohol

2.3.3.1 Sifat Fisika Kimia



Gambar 2.4 Struktur polivinil alkohol
(The Stationary Office, 2002).

Polivinil alkohol adalah polimer sintetik yang larut air dengan rumus empiris $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n$. Polivinil alkohol serbuk putih hingga kekuning-kuningan atau granul tembus cahaya. Polivinil alkohol larut dalam air, sukar larut dalam etanol, dan praktis tidak larut dalam aseton (The Stationary Office, 2002).

Polivinil alkohol stabil jika disimpan dalam wadah tertutup rapat pada tempat kering dan stabil terhadap cahaya. Polivinil alkohol terdegradasi lambat pada suhu 100°C dan cepat terdegradasi pada suhu 200°C . Polivinil alkohol terdekomposisi dalam asam kuat dan asam lemah. Pada konsentrasi tinggi inkompatibel dengan garam inorganik khususnya sulfat dan fosfat (Kibbe, 2000).

2.3.3.2 Kegunaan

Polivinil alkohol digunakan sebagai penstabil emulsi pada konsentrasi 0,25%-3%. Polivinil alkohol juga digunakan untuk meningkatkan viskositas untuk formulasi yang kental. Polivinil alkohol dapat dibuat menjadi mikrosfer ketika dicampur dengan larutan glutaraldehid (Kibbe, 2000).

2.3.4 Diklorometana

2.3.4.1 Sifat Fisika Kimia

Diklorometana merupakan cairan jernih, tidak berwarna, mudah menguap dengan bau seperti kloroform. Berat jenis diklorometana 1,320-1,326.

Diklorometana larut 1:50 dalam air, campur dengan alkohol dan eter (Reynolds, 1982).

2.3.4.2 Kegunaan

Diklorometana pada umumnya digunakan sebagai pelarut dengan pelarut lain dalam industri farmasi. Diklorometana juga digunakan pada industri kosmetik (Reynolds, 1982). Diklorometana merupakan pelarut yang biasa digunakan sebagai fase organik pada mikroenkapsulasi menggunakan metode penguapan pelarut (Wise, 2000).



BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

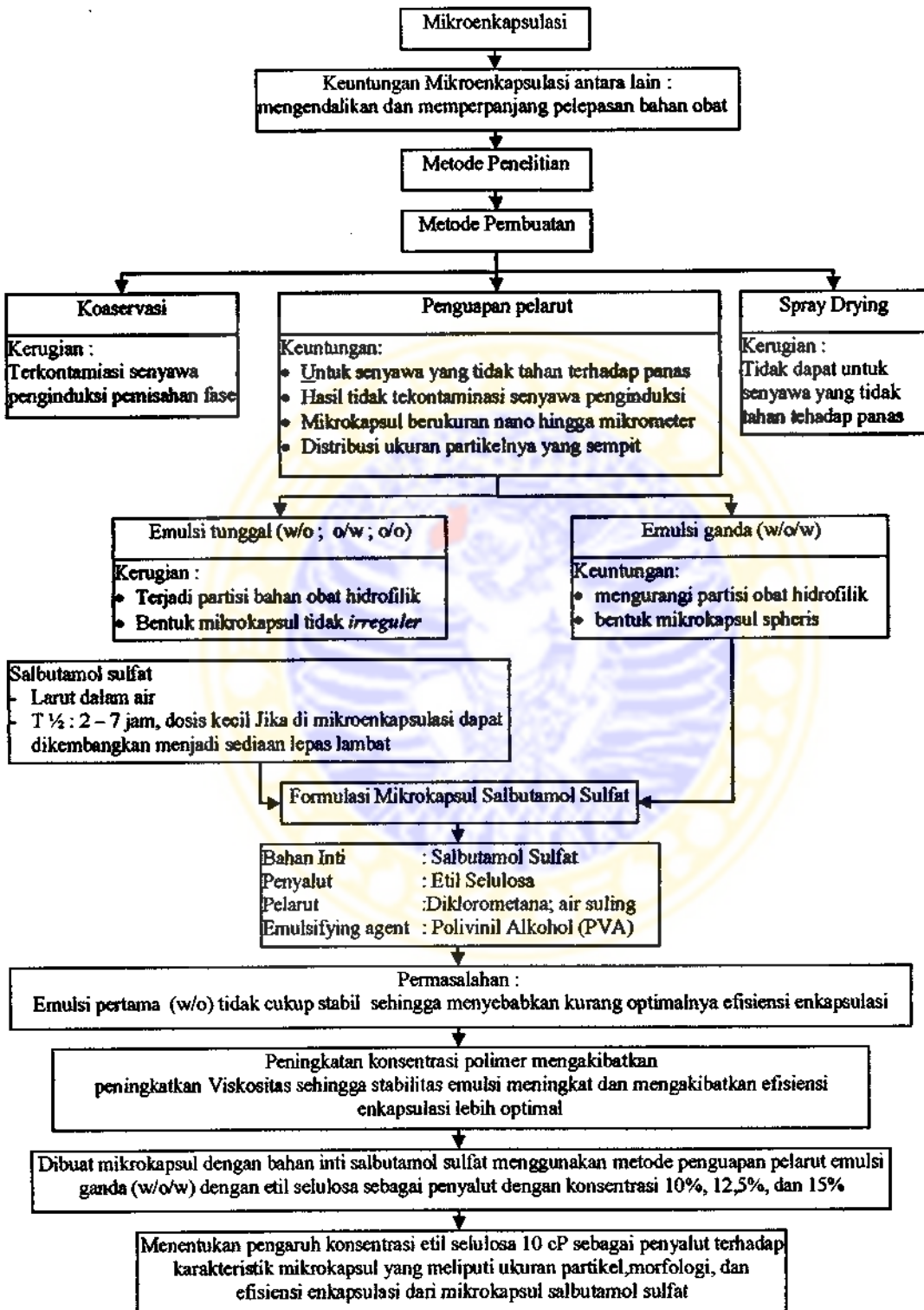
Mikrokapsul dapat dibuat dengan tiga macam teknik dasar yaitu penguapan pelarut, pemisahan fase (koaservasi), dan *spray-drying*. Teknik penguapan pelarut dapat digunakan untuk senyawa-senyawa yang tidak tahan terhadap pemanasan, hasil tidak terkontaminasi oleh senyawa-senyawa penginduksi, dapat diperoleh mikrokapsul berukuran nano hingga mikrometer (Freitas et al., 2005) dengan distribusi ukuran partikelnya yang sempit (Wise, 2000).

Untuk teknik penguapan pelarut terbagi atas dua kategori yaitu penguapan pelarut emulsi tunggal (o/w, w/o, dan o/o) dan penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w). Teknik penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w) mempunyai keuntungan dapat mencegah partisi bahan obat ke dalam fase eksternal, dan diperoleh bentuk yang sferis (Wise, 2000).

Masalah yang timbul jika menggunakan teknik ini adalah saat emulsi pertama (emulsi w/o) tidak cukup stabil sehingga menyebabkan tetesan air yang mengandung obat didalamnya memisah dan bergabung dengan fase air bagian luar (Birnbbaum and Peppas, 2003). Masalah ini dapat berakibat pada menurunnya efisiensi enkapsulasi. Peningkatan viskositas diharapkan dapat memperbaiki stabilitas emulsi pertama. Peningkatan viskositas dicapai dengan peningkatan konsentrasi polimer.

Sebagai inti digunakan salbutamol sulfat yang merupakan bahan obat yang larut dalam air. Selain itu, mikroenkapsulasi salbutamol sulfat dapat dikembangkan menjadi sediaan lepas lambat karena memiliki waktu paruh antara 2-7 jam dan dosis pemakaian yang kecil (Mc Evoy, 2002).

Pada penelitian ini dibuat mikrokapsul dengan bahan inti salbutamol sulfat menggunakan metode penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w) dengan etil selulosa 10 cP sebagai penyalut dalam konsentrasi 10%, 12,5%, dan 15% (b/v). Kemudian dilakukan evaluasi terhadap ukuran partikel, bentuk, dan efisiensi enkapsulasi.



Gambar 3.1 Skema kerangka konseptual

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 BAHAN DAN ALAT

4.1.1 Bahan :

Salbutamol Sulfat *pharmaceutical grade* (Transo Pharm), Diklorometana *pro analisis*, Ethocel 10 cP *Standart Premium FP* (Dow Chemical), Polivinil Alkohol *pro sintesis*, air suling.

4.1.2 Alat :

Neraca analitik *Electronic Balance Chyo*, Mixer Eurostar power-b IKA WERKE, Thermoline Cimarec 2 *Hot Plate*, Seperangkat corong Buchner, Oven Venticell MMM Medcenter, Mikroskop optik "XSZ-107BN", *Ohaus MB-45 Moisture Content Balance*, Spektrofotometer UV-Vis Carry-50, Spektrofotometer serapan inframerah (Jasco FT-IR/ 5300), Mikroskop optik Olympus BX41, Seperangkat alat pengayak Retsch dan Test Sieve Retsch 5657 HAAN W. Germany Mesh 70, 40, 25, dan pan.

4.2 TAHAPAN PENELITIAN

4.2.1 Pemeriksaan Bahan Baku

4.2.1.1 Analisis Kualitatif Salbutamol Sulfat

Identifikasi (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995) :

Organoleptis : Bentuk, warna, bau.

Hasil pemeriksaan organoleptis dibandingkan dengan pustaka.

Pengujian dengan spektrofotometer serapan inframerah :

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

4.2.1.2 Analisis Kualitatif Etil Selulosa

Identifikasi (The Stationary Office, 2002) :

Organoleptis : Bentuk, warna, bau.

Hasil pemeriksaan organoleptis dibandingkan dengan pustaka.

Pengujian dengan spektrofotometer serapan inframerah :

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

4.2.2 Formula Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

Mikrokapsul salbutamol sulfat dibuat dalam 3 formula dengan peningkatan konsentrasi Etil selulosa 10 cP 10%, 12,5%, dan 15% (b/v).

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

No.	Bahan	Fungsi	Jumlah Bahan dalam Formula		
			F-1	F-2	F-3
1	Salbutamol Sulfat	Bahan Obat	50 mg	50 mg	50 mg
2	Etil Selulosa 10 cP	Penyalut	2 g	2,5 g	3 g
3	Diklorometana	Pelarut, fase organik	Ad 20 mL	Ad 20 mL	Ad 20 mL
4	PVA 1% dalam air suling	Emulsifying Agent	100 mL	100 mL	100 mL

4.2.3 Prosedur Pembuatan Mikrokapsul

4.2.3.1 Pembuatan Larutan PVA 1%

Ditimbang PVA sebanyak 1 gram, didispersikan ke dalam 80 mL air suling. Kemudian ditambah air suling hingga 100 mL. Dipanaskan pada suhu 90°C selama 5 menit. Larutan diaduk hingga mencapai suhu kamar, kemudian didiamkan selama 24 jam.

4.2.3.2 Pembuatan Larutan Salbutamol Sulfat 2,5% b/v

Ditimbang Salbutamol sulfat sebanyak 250 mg. Salbutamol sulfat dilarutkan menggunakan air suling dalam labu ukur 10,0 mL.

4.2.3.3 Pembuatan Larutan Etil Selulosa 10 cP

Etil selulosa ditimbang sebanyak 2 gram ; 2,5 gram ; 3 gram, didispersikan kedalam 20 mL diklorometana, kemudian diaduk hingga etil selulosa larut.

4.2.3.4 Pembuatan Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

Larutan salbutamol sulfat 2,5% sebanyak 2 mL diemulsikan kedalam larutan etil selulosa dengan cara diaduk dengan kecepatan 1000 rpm selama 2 menit untuk membentuk emulsi pertama (w/o). Pembuatan emulsi pertama dilakukan dalam *ice bath* dengan suhu 10° C. Emulsi pertama diemulsikan kedalam 100 mL larutan PVA 1% dengan cara diaduk dengan kecepatan 1000 rpm selama 30 menit untuk membentuk emulsi kedua (w/ow). Mikrokapsul yang terbentuk dikumpulkan dengan penyaringan menggunakan corong Buchner. Mikrokapsul dicuci dengan air suling 100 mL sebanyak tiga kali, kemudian dikeringkan dengan menggunakan oven suhu 50° C selama 2 jam.

4.2.4 Evaluasi Mikrokapsul

4.2.4.1 Evaluasi Kandungan Salbutamol Sulfat dalam Mikrokapsul menggunakan Metode Spektofotometri Ultraviolet

4.2.4.1.1 Pembuatan Larutan Baku Induk Salbutamol Sulfat

Dibuat larutan baku induk salbutamol sulfat kadar 1000 mg/L dengan cara ditimbang seksama 25,0 mg salbutamol sulfat kemudian dilarutkan dengan menggunakan 10 mL air suling pada labu ukur 25,0 mL. Setelah terlarut tambahkan air suling sampai garis tanda dan kocok larutan tersebut hingga homogen.

4.2.4.1.2 Pembuatan Larutan Baku Kerja Salbutamol Sulfat

Larutan baku induk diencerkan dengan menggunakan air suling hingga didapat larutan dengan konsentrasi 20 ppm; 40 ppm; 60 ppm; 80 ppm; 100 ppm.

4.2.4.1.3 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Salbutamol Sulfat

Penentuan panjang gelombang maksimum salbutamol sulfat dilakukan dengan mengamati absorban larutan baku salbutamol sulfat dengan kadar 40 ppm dan 80 ppm pada panjang gelombang 200 nm hingga 400 nm dengan spektrofotometer UV-Vis. Diamati absorban yang memberikan absorban maksimum atau dengan cara dibuat grafik absorban dengan panjang gelombang untuk mengetahui panjang gelombang maksimum.

4.2.4.1.5 Pembuatan Kurva Baku Salbutamol Sulfat

Persamaan kurva baku didapatkan dengan cara membuat persamaan regresi linier antara absorban dengan kadar salbutamol sulfat. Diamati absorban larutan baku kerja salbutamol sulfat kadar 20 ppm; 40 ppm; 60 ppm; 80 ppm; 100 ppm pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan sebelumnya. Data yang diperoleh dibuat grafik regresi linier $y = bx + a$ (kadar sebagai absis dan absorban sebagai ordinat).

4.2.4.1.6 Penentuan Pengaruh Bahan Tambahan Terhadap Absorban Salbutamol Sulfat

Dibuat mikrokapsul blanko yang terdiri dari etil selulosa dengan berat 3 gram. Mikrokapsul yang didapat kemudian ditimbang sejumlah 120 mg. Mikrokapsul digerus dan ditambah ± 7 mL air suling, kemudian digerus lagi, dipisahkan sisa dinding mikrokapsul yang tidak larut dengan penyaringan menggunakan membran filter 0,45 μm . Filtrat ditampung dalam labu ukur 25,0 mL. Tahap ini diulang sebanyak tiga kali. Larutan baku salbutamol sulfat 1000 ppm sebanyak 2,0 mL ditambahkan kedalam labu ukur 25,0 mL, kemudian ditambah air suling pada labu terukur 25,0 mL hingga tanda.

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

4.2.4.1.7 Penentuan Kandungan Salbutamol Sulfat dalam Mikrokapsul

Ditimbang mikrokapsul salbutamol sulfat yang mengandung setara dengan 2 mg salbutamol sulfat. Mikrokapsul kemudian digerus dan ditambah ± 7 mL air suling, kemudian digerus lagi, dipisahkan sisa dinding mikrokapsul yang tidak larut dengan penyaringan menggunakan membran filter $0,45 \mu\text{m}$. Filtrat ditampung dalam labu ukur 25,0 mL. Tahap ini diulang sebanyak tiga kali, kemudian ditambah air suling pada labu terukur 25,0 mL hingga tanda. Larutan ini kemudian diukur absorbannya pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan sebelumnya. Nilai absorbansi yang diperoleh dimasukkan kedalam persamaan regresi linier kurva baku sehingga diperoleh kadar salbutamol sulfat.

4.2.4.2 Perhitungan Efisiensi Enkapsulasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

Harga efisiensi enkapsulasi mikrokapsul salbutamol sulfat diperoleh berdasarkan perhitungan menggunakan rumus :

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

4.2.4.3 Perhitungan Rendemen Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

Harga rendemen mikrokapsul salbutamol sulfat diperoleh berdasarkan perhitungan menggunakan rumus :

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

4.2.4.4 Ukuran Partikel Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

Evaluasi ukuran mikrokapsul salbutamol sulfat dilakukan dengan menggunakan metode ayakan. Ayakan yang digunakan berukuran 710, 425, 212 μm dan pan penampung. Masing-masing ayakan ditimbang, kemudian disusun mulai dari yang terkasar (710 μm) diatas sampai yang terhalus dibawah (pan penampung). Ayakan yang telah disusun diletakkan diatas mesin pengayak. Mikrokapsul salbutamol sulfat ditimbang kemudian ditaburkan kedalam ayakan paling atas. Ayakan ditutup dan dieratkan, kemudian digetarkan 20 rpm selama 10 menit. Masing-masing ayakan ditimbang kembali untuk mengetahui berat

mikrokapsul salbutamol sulfat di setiap ayakan. Data yang diperoleh disajikan dalam bentuk kurva hubungan antara ukuran dengan persentase berat mikrokapsul salbutamol sulfat.

4.2.4.5 Bentuk Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

Bentuk mikrokapsul salbutamol sulfat diamati dengan menggunakan mikroskop optik. Mikrokapsul salbutamol sulfat diletakkan diatas obyek glass kemudian dilakukan pengamatan menggunakan mikroskop optik dengan perbesaran tertentu.

4.2.4.6 Pengukuran Kandungan Lengas Salbutamol Sulfat

Kandungan lengas mikrokapsul salbutamol sulfat diukur dengan Moisture Content Balance dengan cara :

Sejumlah tertentu mikrokapsul salbutamol sulfat (500 mg) diletakkan diatas piringan, berat yang ditunjukkan oleh layar digital dicatat (W_1), kemudian alat dinyalakan pada suhu 100°C hingga 10 menit, angka yang ditunjukkan oleh layar digital dicatat (W_2).

Kandungan lengas dihitung dengan rumus :

$$\text{Kandungan lengas} = \frac{\text{berat awal} - \text{berat akhir}}{\text{berat akhir}} \times 100\%$$

4.2.5 Analisa Data

Analisa pengaruh konsentrasi etil selulosa 10 cP terhadap ukuran partikel dilihat dari histogram distribusi ukuran partikel masing-masing formula kemudian dibandingkan, sedangkan bentuk dari mikrokapsul salbutamol sulfat dilihat dari hasil foto masing-masing formula menggunakan mikroskop optik kemudian dibandingkan.

Pengaruh konsentrasi etil selulosa sebagai penyalut terhadap efisiensi enkapsulasi dari mikrokapsul salbutamol sulfat yang dibuat dengan teknik penguapan pelarut emulsi ganda dianalisa menggunakan metode ANAVA satu arah.

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 ANALISA KUALITATIF BAHAN BAKU

5.1.1 Hasil Analisa Kualitatif Salbutamol Sulfat

Hasil analisa kualitatif salbutamol sulfat dapat dilihat pada tabel V.1 dan pada lampiran 1.

Tabel V.1 Hasil Analisa Kualitatif Salbutamol Sulfat

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka
1. Organoleptis	Serbuk kristal hampir putih	Sebuk kristal, putih atau hampir putih (Reynolds, 1982).
2. Spektra FT-IR	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)
- Gugus C=C	1616,60	1600-1700
- Gugus C-C (aril)	1510,87	1450-1600
- Gugus CH ₂	1438,12	± 1450
- Gugus CH ₃	1387,18	± 1375
- Gugus C-O	1029,24	1000-1250
- Gugus C-N	1112,81	1000-1350
- Gugus N-H	839,31	± 800

Hasil analisis kualitatif pada tabel V.1 menunjukkan bahwa salbutamol sulfat yang digunakan dalam penelitian memenuhi spesifikasi yang terdapat pada pustaka.

5.1.2 Hasil Analisa Kualitatif Etil Selulosa

Hasil analisa kualitatif etil selulosa dapat dilihat pada tabel V.2 dan pada lampiran 2.

Tabel V.2 Hasil Analisa Kualitatif Etil Selulosa

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka
1. Organoleptis	Serbuk putih, hampir tidak berbau	Serbuk atau granul berwarna putih atau putih kekuningan, tidak berbau atau hampir tidak berbau (Great Britain The Government of Health, 2002)
2. Spektrum FT-IR	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)
- Gugus OH	3477,32	3300-3600
- Gugus C-H	2927,55; 2975,44	2800-3000
- Gugus C-O eter	1108,6	1050-1260
- Gugus CH ₃	1376,42	± 1375

Hasil analisis kualitatif pada tabel V.2 menunjukkan bahwa etil selulosa yang digunakan dalam penelitian memenuhi spesifikasi yang terdapat pada pustaka.

5.2 HASIL EVALUASI MIKROKAPSUL SALBUTAMOL SULFAT

5.2.1 Hasil Evaluasi Rendemen Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

Rendemen (%) menunjukkan berat total mikrokapsul yang diperoleh dibandingkan dengan berat total mikrokapsul secara teoritis. Hasil rendemen (%) ditunjukkan pada tabel V.3.

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

Formula	Rendemen (%) ± SD
F-1	66,59 ± 1,80
F-2	63,72 ± 2,30
F-3	56,05 ± 5,06

Ket: F-1= Formula mikrokapsul-penyalut etil selulosa 10 cP konsentrasi 10%
 F-2= Formula mikrokapsul-penyalut etil selulosa 10 cP konsentrasi 12,5%
 F-3= Formula mikrokapsul-penyalut etil selulosa 10 cP konsentrasi 15%

5.2.2 Hasil Evaluasi Kandungan Lengas Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

Kandungan lengas diukur menggunakan Moisture Content Balance. Hasil evaluasi kandungan lengas ditunjukkan pada tabel V.4.

Tabel V.4 Kandungan Lengas (%) Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan Penyalut Etil Selulosa

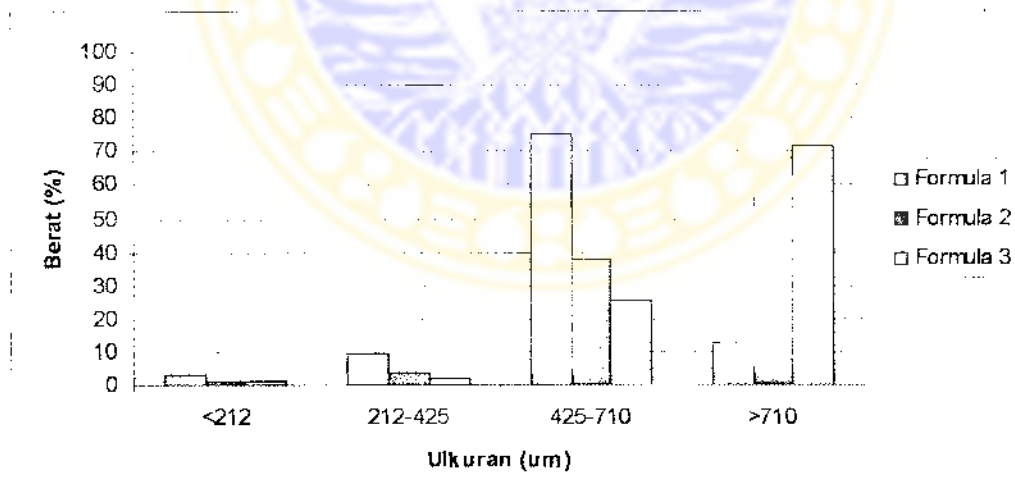
Formula	Kandungan Lengas (%) + SD
F-1	1,57 ± 0,40
F-2	1,37 ± 0,17
F-3	1,91 ± 0,07

5.2.3 Hasil Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

Hasil evaluasi distribusi ukuran partikel mikrokapsul disajikan dalam bentuk tabel V.5 dan dalam bentuk histogram yang dapat dilihat pada gambar 5.1.

Tabel V.5 Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul Salbutamol Sulfat dengan Penyalut Etil Selulosa

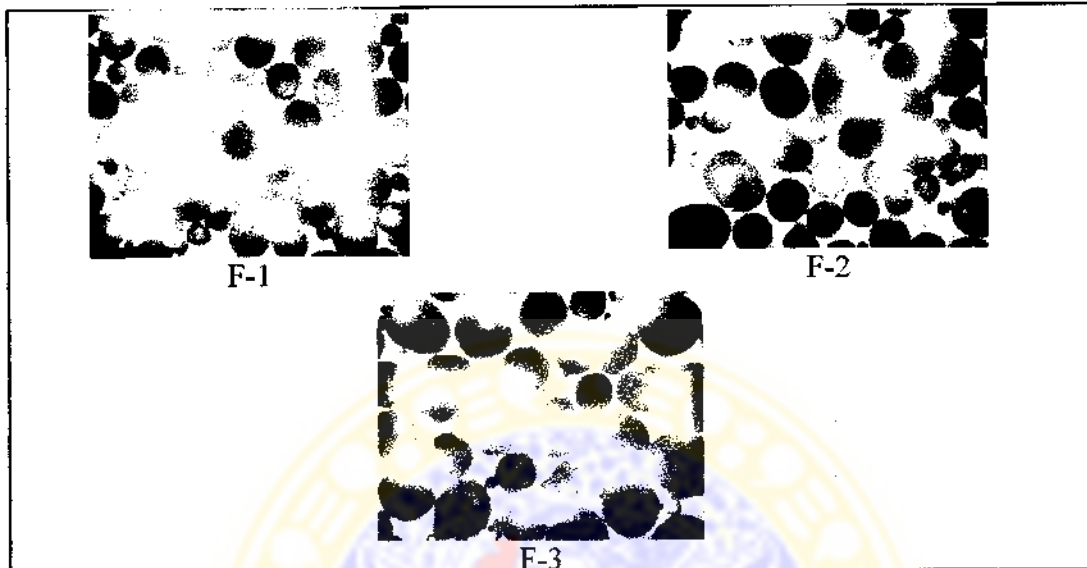
Ukuran (μm)	Berat Mikrokapsul (%)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
<212	3,34	1,16	0,96
212-425	9,13	3,99	2,13
425-710	75,09	38,02	25,7
>710	12,44	56,83	71,21



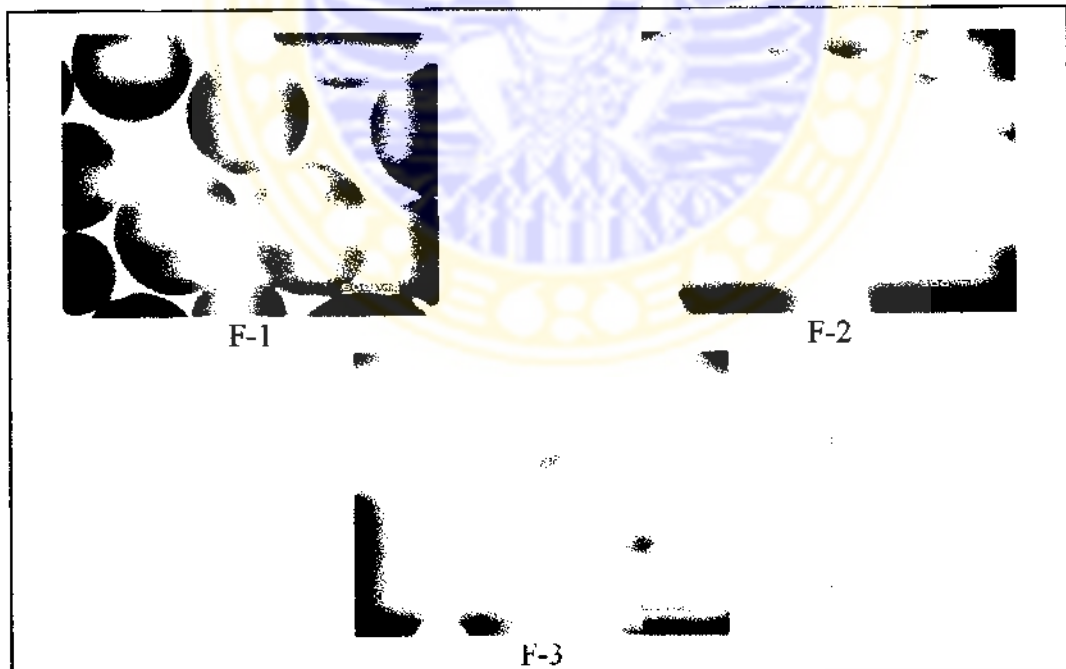
Gambar 5.1 Histogram Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul Salbutamol Sulfat-Penyalut Etil Selulosa 10 cP Konsentrasi 10% (F-1), 12,5% (F-2), dan 15% (F-3)

5.2.4 Hasil Evaluasi Bentuk Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

Hasil evaluasi bentuk mikrokapsul salbutamol sulfat dievaluasi menggunakan mikroskop optik. dapat dilihat pada gambar 5.2 dan 5.3.



Gambar 5.2 Bentuk Mikrokapsul Salbutamol Sulfat Fraksi Ukuran 425-710 μm dengan Menggunakan Mikroskop Optik Perbesaran 40x . F-1 : Formula 1, F-2 : Formula 2; F-3 : Formula 3



Gambar 5.3 Bentuk Mikrokapsul Salbutamol Sulfat Fraksi Ukuran 425-710 μm dengan Menggunakan Mikroskop Optik Perbesaran 100x . F-1 : Formula 1, F-2 : Formula 2; F-3 : Formula 3

5.2.5 Evaluasi Kandungan Salbutamol Sulfat dalam Mikrokapsul

5.2.5.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Salbutamol Sulfat

Hasil pengamatan absorbansi larutan salbutamol sulfat dalam air suling didapatkan panjang gelombang maksimum 276,1 nm. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 8

5.2.5.2 Penentuan Pengaruh Bahan Tambahan Terhadap Absorban Salbutamol Sulfat

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa tidak ada pergeseran panjang gelombang maksimum salbutamol sulfat dan menunjukkan profil spektrum yang sama antara larutan uji (salbutamol sulfat dengan bahan tambahan) dengan larutan baku salbutamol sulfat yang dapat dilihat pada lampiran 7. Sehingga dapat disimpulkan bahwa bahan tambahan yang digunakan tidak mempengaruhi absorban dari salbutamol sulfat.

5.2.5.3 Kurva Baku Salbutamol Sulfat

Persamaan kurva baku diperoleh dengan membuat persamaan regresi linier antara konsentrasi salbutamol sulfat dengan absorbannya. Hubungan konsentrasi salbutamol sulfat dengan absorban pada panjang gelombang maksimum 276,1 nm dapat dilihat pada tabel V.6 dan lampiran 6.

Tabel V.6 Hubungan Konsentrasi Larutan Salbutamol Sulfat dalam Air Suling terhadap Absorban yang Diukur pada λ maks 276,1 nm.

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

Dari data tersebut diperoleh koefisien korelasi (r) 0,9983, harga slope (B) = $5,6051 \times 10^{-3}$, harga intersep (A) = 0,01041, sehingga persamaan kurva regresi linier adalah

$$Y = Bx + A$$

$$Y = (5,6051 \times 10^{-3})X + 0,01041$$

5.2.5.4 Hasil Penentuan Efisiensi Enkapsulasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

Hasil perhitungan efisiensi enkapsulasi mikrokapsul salbutamol sulfat dapat dilihat pada tabel V.7.

Tabel V.7 Efisiensi Enkapsulasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

Formula	Replikasi	Efisiensi Enkapsulasi (%)	Rata-rata Efisiensi Enkapsulasi (%) \pm SD
F-1	1	51,68	50,51 \pm 1,94
	2	51,58	
	3	48,27	
F-2	1	53,52	53,33 \pm 2,39
	2	55,62	
	3	50,84	
F-3	1	49,19	52,76 \pm 3,12
	2	54,93	
	3	54,21	

5.2.5.5 Analisa Data dengan ANAVA satu arah

Data efisiensi enkapsulasi mikrokapsul salbutamol sulfat, kemudian dianalisis secara statistik dengan ANAVA satu arah yang hasilnya dapat dilihat pada tabel V.9 dan lampiran 5.

Tabel V.8 Analisa Statistik ANAVA Satu Arah Pengaruh Etil Selulosa terhadap Efisiensi Enkapsulasi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	13,374	2	6,687	1,040	,409
Within Groups	38,567	6	6,428		
Total	51,941	8			

Dari hasil analisis data diperoleh F hitung = 1,040. Harga F tabel pada derajat kepercayaan (α) = 0,05 adalah 5,14. Harga F hitung lebih kecil dari F tabel, sehingga tidak ada perbedaan bermakna antar formula dengan derajat kepercayaan 95%.

BAB VI

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian mengenai pengaruh konsentrasi etil selulosa 10 cP sebagai penyalut terhadap karakteristik mikrokapsul salbutamol sulfat yang dibuat menggunakan metode penguapan pelarut emulsi ganda. Dalam penelitian ini dibuat mikrokapsul salbutamol sulfat dengan penyalut etil selulosa 10 cP dalam konsentrasi 10%, 12,5%, dan 15%. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi etil selulosa terhadap karakteristik mikrokapsul salbutamol sulfat maka dilakukan evaluasi yang meliputi evaluasi terhadap ukuran partikel, bentuk mikrokapsul, dan efisiensi enkapsulasi dari mikrokapsul salbutamol sulfat, serta beberapa evaluasi lainnya seperti rendemen dan kadar lengas.

Sebelum pembuatan mikrokapsul salbutamol sulfat dilakukan terlebih dahulu analisis kualitatif bahan-bahan penyusun mikrokapsul yang meliputi bahan obat yaitu salbutamol sulfat dan bahan penyalut yaitu etil selulosa.

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

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

Dari evaluasi rendemen (%), metode yang digunakan menghasilkan rendemen antara 56,05% hingga 66,59%. Dari hasil evaluasi kandungan lengas

mikrokapsul didapat bahwa mikrokapsul yang dihasilkan memiliki kandungan lengas antara 1,37 % hingga 1,91 %.

Evaluasi distribusi ukuran partikel mikrokapsul salbutamol sulfat dilakukan menggunakan metode pengayakan. Seri ayakan yang digunakan adalah ayakan dengan ukuran diameter lubang 212 μm , 425 μm , dan 710 μm sehingga diperoleh empat fraksi ukuran mikrokapsul salbutamol sulfat yaitu fraksi ukuran 0-212 μm , 212-425 μm , 425-710 μm , dan lebih besar dari 710 μm . Digunakan tiga seri ayakan karena pada saat optimasi dengan menggunakan 6 seri ayakan yaitu ayakan dengan ukuran diameter lubang 106 μm , 212 μm , 300 μm , 425 μm , 500 μm , dan 710 μm hasil data distribusi yang diperoleh sulit untuk menggambarkan perubahan fraksi mayoritas ukuran mikrokapsul salbutamol sulfat.

Dari hasil evaluasi distribusi ukuran partikel mikrokapsul salbutamol sulfat, diperoleh jumlah mikrokapsul pada fraksi ukuran 425-710 μm untuk formula 1, formula 2, dan formula 3 berturut-turut sebesar 75,09 %, 38,02 %, dan 25,70 %. Dari hasil distribusi ukuran partikel mikrokapsul menunjukkan bahwa dengan peningkatan konsentrasi etil selulosa yang digunakan menyebabkan adanya penurunan jumlah mikrokapsul salbutamol sulfat fraksi ukuran 425-710 μm yang dihasilkan. Hasil distribusi ukuran partikel mikrokapsul pada fraksi ukuran lebih besar dari 710 μm didapat jumlah untuk formula 1, formula 2, dan formula 3 berturut-turut sebesar 12,44 %, 56,83 %, dan 71,21 %. Dari hasil distribusi ukuran partikel mikrokapsul menunjukkan bahwa dengan peningkatan konsentrasi etil selulosa yang digunakan menyebabkan adanya peningkatan jumlah mikrokapsul salbutamol sulfat ukuran lebih besar dari 710 μm yang dihasilkan. Dari hasil distribusi ukuran partikel untuk kedua fraksi ukuran partikel (425-710 μm dan lebih besar dari 710 μm) tersebut dapat dilihat bahwa terjadi perubahan fraksi mayoritas ukuran dari mikrokapsul yang dihasilkan dimana pada formula 1 fraksi mayoritas berada pada ukuran 425-710 μm sedangkan untuk formula 2 dan 3 fraksi mayoritas berada pada ukuran lebih besar dari 710 μm . Hal ini menunjukkan bahwa ada peningkatan ukuran partikel mikrokapsul dengan peningkatan konsentrasi etil selulosa yang digunakan. Peningkatan konsentrasi etil selulosa akan menyebabkan peningkatan viskositas emulsi pertama (w/o). Peningkatan viskositas ini menyebabkan droplet lebih sulit untuk dipecah (Freitas

et al., 2005) sehingga dengan kecepatan pengadukan yang sama akan dihasilkan droplet yang lebih besar dan menyebabkan ukuran mikrokapsul yang dihasilkan juga meningkat atau lebih besar. Selain itu peningkatan konsentrasi polimer menyebabkan jumlah polimer sebagai penyalut yang digunakan semakin banyak sehingga dinding mikrokapsul semakin tebal dan menyebabkan mikrokapsul yang dihasilkan semakin besar (Dubey and Parikh, 2007).

Evaluasi bentuk mikrokapsul dilakukan menggunakan mikroskop optik dengan perbesaran 40x dan 100x. Hasil evaluasi mikrokapsul menggunakan foto mikroskop menunjukkan bahwa dengan meningkatnya konsentrasi etil selulosa mikrokapsul yang berbentuk sferis menurun. Hal ini diakibatkan karena dengan meningkatnya konsentrasi polimer, menyebabkan droplet lebih sulit untuk dipecah (Freitas et al., 2005) sedangkan proses pemadatan polimer semakin cepat sehingga ada droplet yang masih dalam proses pemecahan mengalami pemadatan (Yeo and Park, 2004) sehingga diperoleh mikrokapsul salbutamol sulfat yang berbentuk tidak sferis atau lonjong.

Evaluasi efisiensi enkapsulasi mikrokapsul salbutamol sulfat dilakukan untuk mengetahui persentase salbutamol sulfat yang terjebak dalam mikrokapsul yang dibuat menggunakan metode penguapan pelarut emulsi ganda. Dari hasil perhitungan didapat efisiensi enkapsulasi mikrokapsul untuk formula 1 sebesar $50,51 \pm 1,94\%$, formula 2 sebesar $53,33 \pm 2,39\%$, dan formula 3 sebesar $52,76 \pm 3,12\%$.

Analisa statistik menggunakan ANAVA satu arah dilakukan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi etil selulosa terhadap efisiensi enkapsulasi dari mikrokapsul salbutamol sulfat. Dari hasil perhitungan (Tabel V.8) didapat harga F sebesar 1,040 yang lebih kecil dari F tabel pada derajat kepercayaan (α) = 0,05 adalah 5,14 yang menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna dari peningkatan efisiensi enkapsulasi antara tiap formula. Karena analisis statistik dengan ANAVA tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara peningkatan efisiensi enkapsulasi dari tiap formula, maka tidak dilakukan uji statistik Tukey's HSD.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Konsentrasi etil selulosa berpengaruh pada ukuran partikel mikrokapsul yang dihasilkan. Peningkatan konsentrasi etil selulosa 10 cP 10%, 12,5%, dan 15% sebagai penyalut menghasilkan mikrokapsul dengan ukuran partikel yang lebih besar.
2. Konsentrasi etil selulosa berpengaruh pada bentuk mikrokapsul yang dihasilkan. Peningkatan konsentrasi etil selulosa 10 cP 10%, 12,5%, dan 15% sebagai penyalut menghasilkan lebih banyak mikrokapsul yang tidak sferis.
3. Konsentrasi etil selulosa 10 cP 10%, 12,5%, dan 15% tidak memberi pengaruh bermakna terhadap peningkatan efisiensi enkapsulasi mikrokapsul salbutamol sulfat.

7.2 SARAN

Perlu dilakukan penelitian terhadap kecepatan pengadukan yang lebih tinggi untuk mendapatkan karakteristik mikrokapsul salbutamol sulfat yang meliputi ukuran partikel, morfologi, dan efisiensi enkapsulasi yang optimal yang dibuat dengan menggunakan teknik penguapan pelarut emulsi ganda (w/o/w).

DAFTAR PUSTAKA

Bakan, J.A., 1989. Mikroenkapsulasi. In: L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig (Eds.). **Teori dan Praktek Farmasi Industri**, Jakarta: Universitas Indonesia Press, hal. 860-941.

Benoit, M. A., Baras, B., Gillard, J., 1999. **Preparation and Characterization of Protein-Loaded Poly(ϵ -Caprolactone) Microparticles for Oral Vaccine Delivery**, *International Journal of Pharmaceutics* 184 (73-84).

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

Deasy, B.P, 1984. **Microencapsulation and Related Drug Processes**, New York and Basel: Marcel Dekker Inc., p. 84-87.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. **Farmakope Indonesia**, Edisi IV, Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, hal. 751; 1061-1067.

Dubey, R.R., Parikh, R.H. **Factorial Effect of Process Parameters on Pharmaceutical Characteristics & Stability Study of PLGA Microspheres Containing Water-Soluble Drug**. <http://www.drugdeliverytechnology.com> diakses pada tanggal 15 Juli 2007.

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

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

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

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

Haider, A., Sa, B., 2006. **Preparation and in Vitro Evaluation of Polystyrene-Coated Diltiazem-Resin Complex by Oil-in-Water Emulsion Solvent Evaporation Methods**, *AAPS PharmaSciTech* 7 (2) Article 46. <http://www.aapspharmacitech.org> diakses pada tanggal 10 Oktober 2006

Kibbe, A.H., 2000. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, 3rd ed., London: American Pharmaceutical Assosiation and Pharmaceutical Press, p. 195-199; 424.

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

Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A., 1993. **Physical Pharmacy**, Terjemahan Yoshita, **Fisika Farmasi**, Ed. 3, Jakarta: Universitas Indonesia Press, hal. 1022-1043.

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

Parikh, H.P., Parikh, J.R., Dubey, R.R., and Kapadia, K.N., 2003. **Poly (D,L-Lactide-Co-Glycolide) Microsphere Containing 5-Fluorouracil: Optimization of Process Parameter**, AAPS PharmSciTech, p. 1-8. <http://www.pharmascitech.org> diakses pada tanggal 10 Oktober 2006.

Reynolds, J.E.F., 1982. **Martindale The Extra Pharmacopoeia**, 28th Ed., London: The Pharmaceutical Press., p. 1455.

Satiadarma, K., Mulja, M., Tjahjono, D.H., Kartasasmita, R.E., 2004. **Asas Pengembangan Prosedur Analisis**, Ed. 1, Surabaya: Airlangga University Press, hal. 87-94.

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

The Stationary Office, 2002. **British Pharmacopeia**, London: The Stationary Office, p. 714; 1389.

The United States Pharmacopeial Convention, 2002. **The United States of Pharmacopeia**, 24th Ed. and **The National of Formulary**, 19th Ed., Washington, D.C.: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., p. 2125.

Wallace, J.W., 1990. **Cellulose Derivatives and Natural Products Utilize in Pharmaceutical**. In: J. Swarbrick, J.C. Boylan (Eds.). **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology** Vol. 2, New York: Marcel Dekker Inc., p.331-334.

Walpole, R.E., Myers, R.H., 1995. **Ilmu Peluang dan Statistika untuk Insinyur dan Ilmuwan**, Edisi 4, Bandung: ITB Bandung, hal. 524-550.

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

Yeo, Y., Park, K., 2004. **Characterization of Reservoir Type Microcapsules Made by the Solvent Exchange Method**, AAPS PharmSciTech artikel 52. <http://www.pharmascitech.org> diakses pada tanggal 10 Juli 2007.

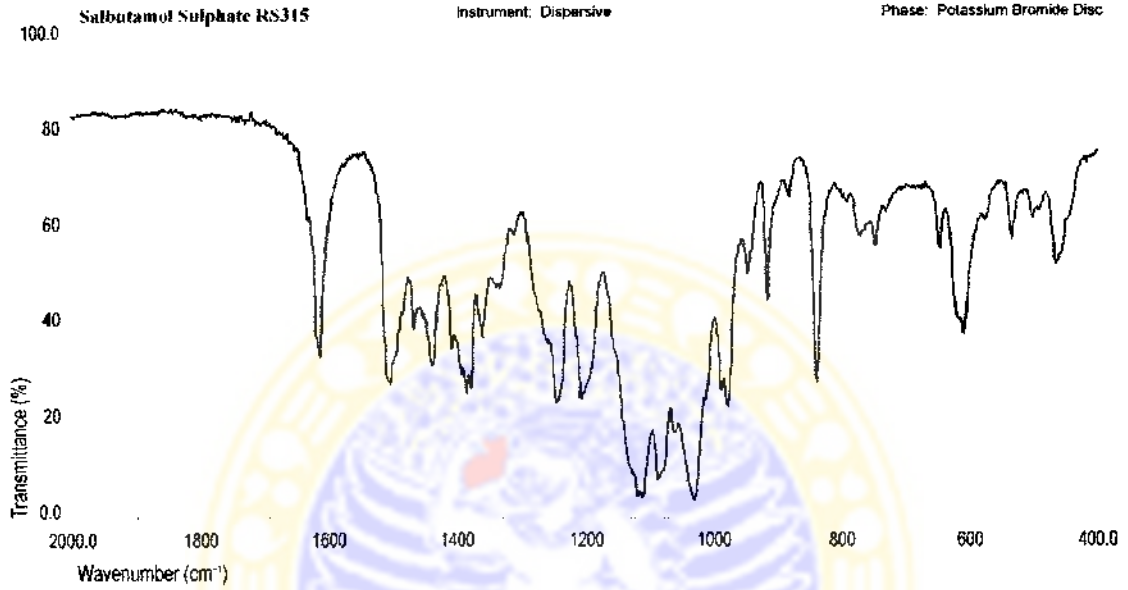
Yoshizawa, Hidekazu, 2004. **Trends in Microencapsulation Research**, Japan: Kona 22, p. 23-30.



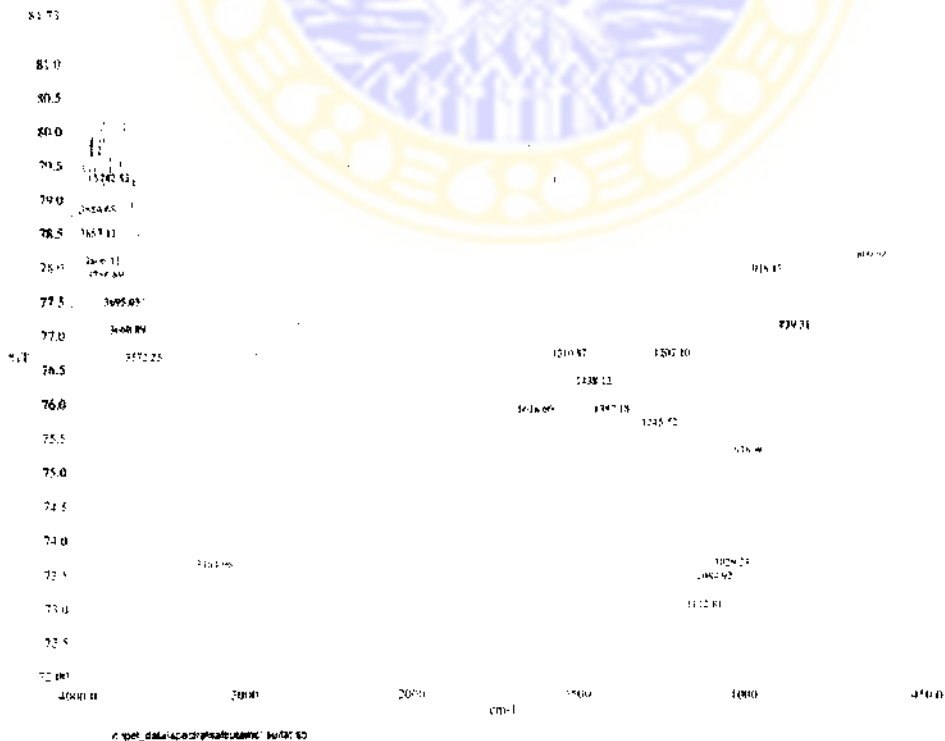
Lampiran 1

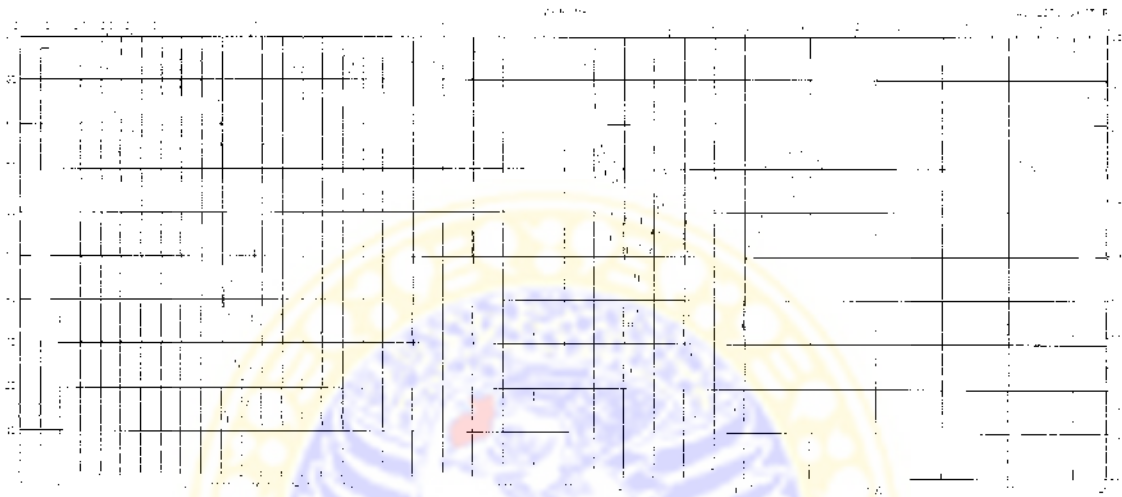
SPEKTRA FT-IR SALBUTAMOL SULFAT

A. Pustaka (The Stationery Office, 2006)



B. Sampel Salbutamol Sulfat (Transo Pharm)



*Lampiran 2***SPEKTRA FT-IR ETIL SELULOSA****A. Pustaka (<http://www.sigmaaldrich.com/spectra/ftir/FTIR002035.PDF>)****B. Sampel Ethocel 10 cP *Standart Premium FP* (Dow Chemical)**

Lampiran 3

SERTIFIKAT ANALISIS SALBUTAMOL SULFAT

TRANSO-PHARM
THE CONNECTING LINK

Transo-Pharm Handel-GmbH • 82204 3 • 25421 36 • Germany

P.T. NARDA TITA
Komplek Puri Niaga 3 Blok M3/No.3C
Jl. Puri Kencana Kembangan Selatan
Jakarta, 11610

INDONESIA

18734/1/11
November 23, 2010

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Test	Specification	Results
Product	SALBUTAMOL SULFATE BP	
Quantity	25 kg net	
Batch-No.	SS-13834	
Mfg. date	July 2006	
Exp. date	June 2011	
Description		almost white crystalline powder
Solubility		complies
Identifications		
A)	59.06	UV absorption N.A. A 1% ICM = N.A.
B)		I.R. spectrum positive
C)		by TLC: N.A.
E)		Test for Sulphate positive
Acidity / Alkalinity	nmt 0.4 ml of 0.01 M HCl	0.3 ml of 0.01 M HCl
Appearance of solution	Solution S is clear and not more intensely coloured than reference solution BY6	complies
Related substances by HPLC		complies
- Impurity D	nmt 0.3%	n.d.
- Impurity G	nmt 0.3%	n.d.
- Impurity F	nmt 0.3%	n.d.
- Impurity I	nmt 0.3%	n.d.
- Unknown impurities	nmt 0.3% of each	0.25%
- Total impurity	nmt 1.0%	0.59%
Impurity J	nmt 0.10	Absorbance at 310 nm = 0.06
Boron	nmt 50 ppm	less than 50 ppm
Loss on drying	nmt 0.5%	0.19%
Sulphated ash	nmt 0.1%	0.03%
Assay	98% - 101% o.d.b.	99.51%
Optical rotation	-0.10° to +0.10°	+ 0.00°

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

Transo-Pharm
Handel-GmbH
D.A. 03/Struve

Lampiran 4

SERTIFIKAT ANALISIS ETIL SELULOSA



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

Page 1 of 2



Certificate of Analysis

Product Name: EC - ETHOCEL 10 CP STD. PREM. PP NP/EP/JPE
 Product Number: 1F11214
 Material Description: EC - ETHOCEL 10 CP STD. PREM. PP NP/EP/JPE
 Lot No: GA154134
 VBN: DC21013T10
 Quantity Supplied: .5 KG
 Ship To: P.T. Menjangan Bakti ID
 Bill To: Universitas Airlangga ID
 Customer Ord NO: TRIN370669
 Date Of Receipt: 15-MAY-06
 Certificate No: 3829007859
 Dated: 22-JAN-07

Compliance Statement: This Product meets all agreed upon specifications

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

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

Ethocel® is a Trademark of the Dow Chemical Company

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

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

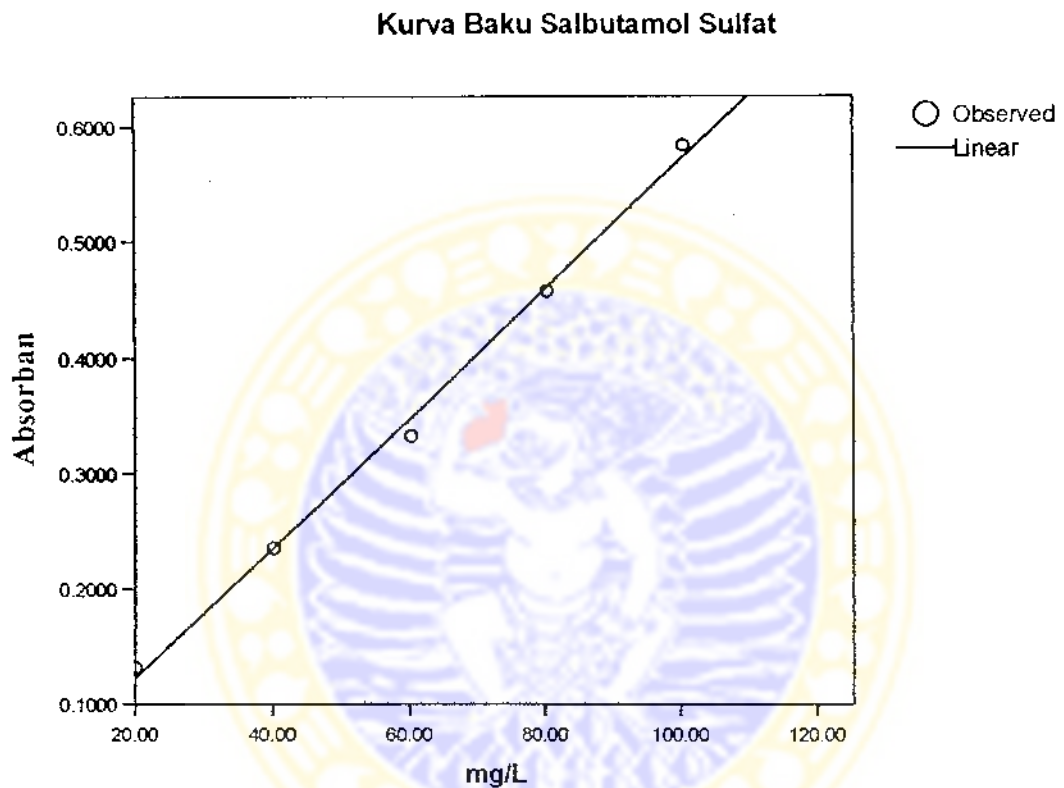
Manufactured By: Dow Chemical Company
 Manufacturing Site: Midland, MI, USA
 Date Of Manufacture: 23-MAR-2006
 Re-evaluation Date: 22-MAR-2009
 Approved By:
 Title: DR. NARTIDRA DONCE
 QA/QC MANAGER
 Date: 22-JAN-2007

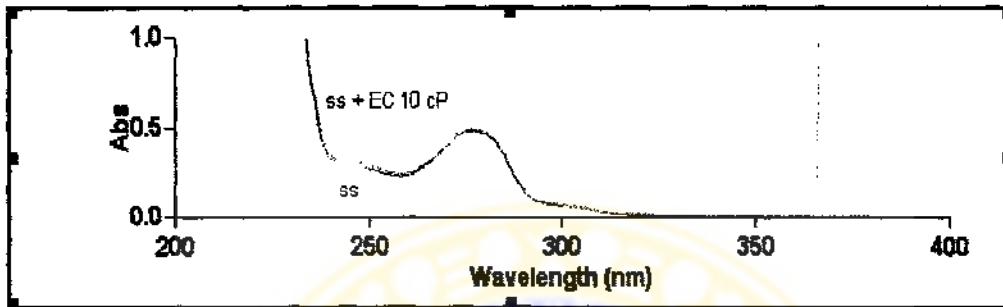
*Lampiran5***ANALISIS DATA MENGGUNAKAN ANAVA SATU ARAH****Oneway****Descriptives****Efisiensi Enkapsulasi**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
F-1	3	50,5100	1,94054	1,12037	45,6894	55,3306	48,27	51,68
F-2	3	53,3267	2,39586	1,38325	47,3750	59,2783	50,84	55,62
F-3	3	52,7767	3,12694	1,80534	45,0089	60,5444	49,19	54,93
Total	9	52,2044	2,54806	,84935	50,2458	54,1631	48,27	55,62

ANOVA**Efisiensi Enkapsulasi**

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	13,374	2	6,687	1,040	,409
Within Groups	38,567	6	6,428		
Total	51,941	8			

*Lampiran 6***KURVA BAKU SALBUTAMOL SULFAT**

*Lampiran 7***PENENTUAN PENGARUH BAHAN TAMBAHAN TERHADAP
SERAPAN SALBUTAMOL SULFAT**

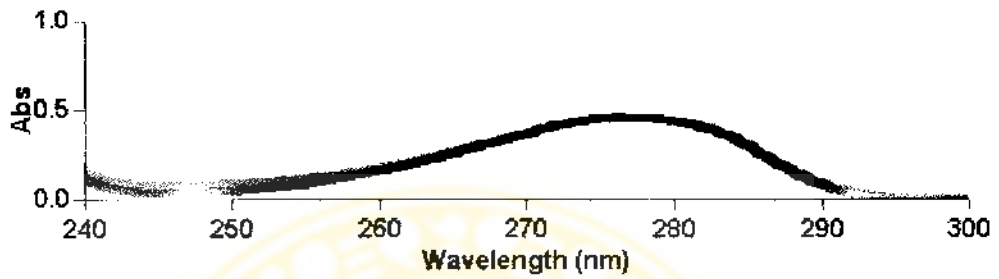
Graph 1 - salbutamol 60ppm

X, Y:

Keterangan: _____ : salbutamol sulfat + bahan tambahan (etil selulosa 10 cP)
_____ : salbutamol sulfat

Lampiran 8

PENENTUAN PANJANG GELOMBANG MAKSIMUM



———— Salbutamol Sulfat dalam air
 - - - - - Salbutamol Sulfat dalam HCl.

Sample Name: AIR-1

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

276.15 0.4585
 228.42 9.9999
 227.79 1.9183
 227.00 1.8720
 224.47 2.0306
 202.49 2.3164

Sample Name: HCL

Collection Time 09/03/07 11:42:08

Peak Table

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

Wavelength (nm) Abs

227.00	9.9999
--------	--------

Peak Table

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

Wavelength (nm) Abs

276.15	0.4609
228.57	1.8554
227.63	2.4983
227.00	9.9999
224.31	2.0551
205.18	2.3538

*Lampiran 9***CONTOH PERHITUNGAN KANDUNGAN BAHAN OBAT DAN EFISIENSI ENKAPSULASI MIKROKAPSUL**

Ditimbang sampel mikrokapsul setara dengan 2 mg bahan obat (salbutamol sulfat)

Penimbangan seharusnya = 82,0 mg

Hasil penimbangan = 82,8 mg

Ditetapkan kandungan salbutamol sulfat dalam mikrokapsul dengan metode spektrofotometri, didapat :

Absorban = 0,2444

Dimasukkan kedalam persamaan kurva baku $y = 5,6121 \cdot 10^{-3}x + 9,8722 \cdot 10^{-3}$

Dimana x = kadar salbutamol sulfat (mg/L)

y = absorban salbutamol sulfat dalam sampel

Sehingga didapat kadar salbutamol sulfat sebesar = 41,7895 mg/L

Jumlah salbutamol sulfat dalam 25 mL = 1,0447 mg

Kandungan salbutamol sulfat dalam mikrokapsul (%)

= $(1,0447 \text{ mg} : 82,8 \text{ mg}) \times 100 \% = 1,26 \%$

Perhitungan efisiensi enkapsulasi mikrokapsul salbutamol sulfat

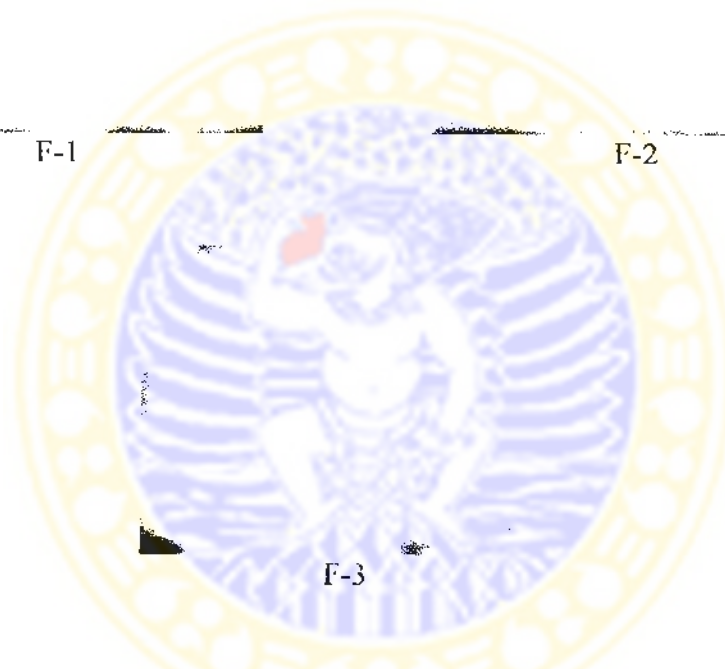
Kandungan = 1,0447 mg dalam 82,8 mg mikrokapsul

Berarti dalam 82,0 mg mikrokapsul mengandung = 1,0346 mg

Jumlah salbutamol sulfat seharusnya dalam 82,0 mg mikrokapsul = 2 mg

Jadi Efisiensi Enkapsulasi Mikrokapsul

= $(1,0346 \text{ mg} : 2,0 \text{ mg}) \times 100 \% = 51,73 \%$

*Lampiran 10***BENTUK MIKROKAPSUL SALBUTAMOL SULFAT FRAKSI UKURAN
> 710 μ M DENGAN MENGGUNAKAN MIKROSKOP OPTIK
PERBESARAN 100X .**

- Ket:
- F-1 Formula mikrokapsul-penyialut etil selulosa 10 cP konsentrasi 10%
 - F-2 Formula mikrokapsul-penyialut etil selulosa 10 cP konsentrasi 12,5%
 - F-3 Formula mikrokapsul-penyialut etil selulosa 10 cP konsentrasi 15%