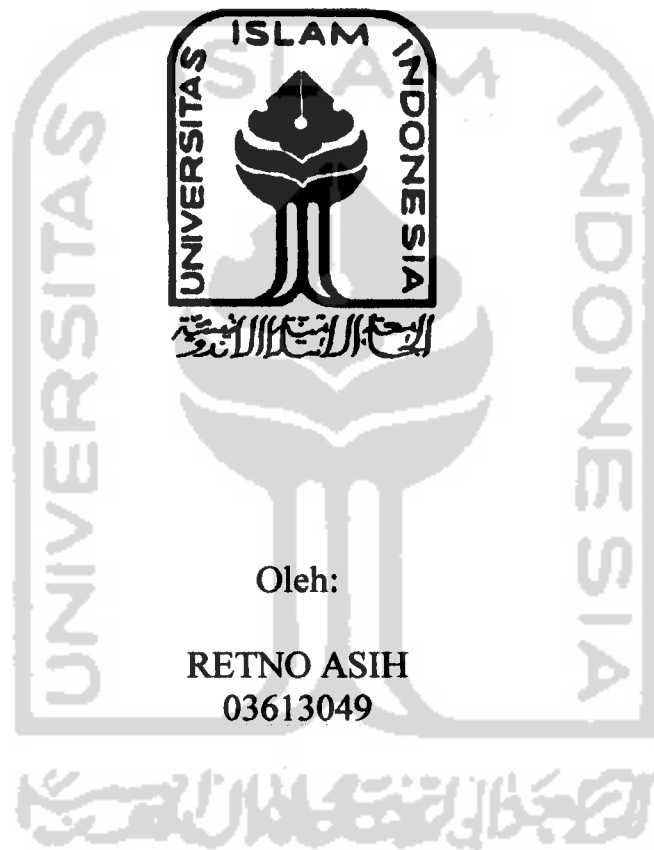


**MIKROENKAPSULASI TEOFILIN MENGGUNAKAN EUDRAGIT L
100[®] DENGAN METODE *SPRAY DRYING***

SKRIPSI



Oleh:

**RETNO ASIH
03613049**

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
OKTOBER 2007**

**MIKROENKAPSULASI TEOFILIN MENGGUNAKAN
EUDRAGIT L 100[®] DENGAN METODE *SPRAY DRYING***

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm.)
Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Yogyakarta**



**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
OKTOBER 2007**

SKRIPSI

MIKROENKAPSULASI TEOFILIN MENGGUNAKAN
EUDRAGIT L 100[®] DENGAN METODE *SPRAY DRYING*



Yang diajukan oleh:

RETNO ASIH

03613049

Telah disetujui oleh:

Pembimbing utama

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Yandi Syukri', written over a horizontal line.

Yandi Syukri, M.Si., Apt

Pembimbing pendamping

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'T.N. Saifullah Sulaiman', written over a horizontal line.

T.N. Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt

SKRIPSI
MIKROENKAPSULASI TEOFILIN MENGGUNAKAN
EUDRAGIT L 100[®] DENGAN METODE *SPRAY DRYING*

oleh:

RETNO ASIH

03613049

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia

Tanggal: 29 Oktober 2007

Ketua Penguji,



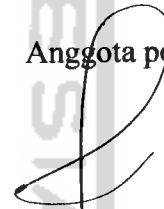
Yandi Syukri, M.Si, Apt

Anggota penguji,



T.N. Saifullah Sulaiman., M.si, Apt

Anggota penguji,

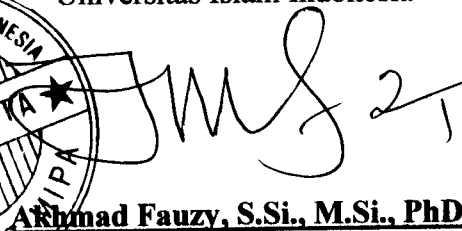


Drs. Mufrod M.Sc., Apt

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia



Akhmad Fauzy, S.Si., M.Si., PhD

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.



Yogyakarta, September 2007

Penulis,

Retno Asih

Sesungguhnya setelah kesulitan itu ada kemudahan, maka apabila kamu telah selesai (dari segala urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh urusan yang lain, dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya kamu berharap (Al-Insyirah: 6-8)

Karya indah ini kupersembahkan dengan penuh syukur:
Kepadamu ya Robby sumber kekuatan, pengharapan dan tujuan bagi episode perjalanan panjang hidupku

Bapak dan Ibu tercinta atas tetesan keringat dan air mata yang mereka kucurkan serta bisikan do'a yang dikirimkan untukku

Bapak Ibu kedua yang kukasih atas dorongan mental, perhatian dan kasih sayangnya

Seseorang yang telah menghiasi isi hatiku dalam suka maupun duka saat ini dan masa depanku nanti

Eyang putriku sayang atas do'a dan cintanya

Adek-adekku tersayang.....Bang, Bel atas canda tawa dan kasih sayang kalian....

Keluarga besar Wiroarjo dan Sumarjo atas bimbingan dan supportnya....

Cit, Rik, Piet untuk segala yang kita hadapi bersama

Da, Tan, Wiek, Mit, Ir, Can untuk persahabatan yang indah dan membuat hari-hariku penuh warna

Temen-temen koz tercinta...Mak Lia...Orien...Dek Dyah yang slalu memberi semangat

Almamater dan masa depanku

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran ALLAH SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “ **Mikroenkapsulasi Teofilin Menggunakan Eudragit L 100[®] dengan Metode *Spray Drying***“ yang di susun guna memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan program S1 dan mendapatkan gelar Sarjana Farmasi. Sholawat dan salam semoga senantiasa dilimpahkan kepada nabi Muhammad SAW yang telah mengajarkan syariat Allah yang agung serta menjadi contoh terbaik bagi umat manusia.

Mudah-mudahan skripsi yang penulis susun dapat menambah pengetahuan dan berguna bagi kita semua, walaupun dengan berbagai keterbatasan dan kekurangan. Kritik dan saran sangat penulis harapkan guna membangun dan mengetahui kekurangan dan kesalahan yang penulis demi kebaikan kita semua. Kepada semua pihak yang baik secara langsung maupun tidak langsung telah membantu demi kesempurnaan dalam pembuatan skripsi ini penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya, Jazakumullah Khairan Khatsiran kepada:

1. Bapak Ahmad Fauzy, Ssi.,M.Si.,PhD, selaku Dekan Fakultas MIPA UII.
2. Bapak Yandi Syukri, M.Si.,Apt, selaku pembimbing utama dan Bapak T.N. Saifullah Sulaiman, M.Si.,Apt, selaku pendamping pendamping yang telah memberikan pengarahan dan bimbingan, serta saran sampai penyusunan skripsi ini selesai dengan baik.
3. Drs. Mufrod, M.Sc.,Apt, selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik dan saran demi kesempurnaan naskah skripsi ini.
4. Segenap dosen Jurusan Farmasi FMIPA UII yang telah membimbing dan memberikan ilmunya selama ini.
5. Seluruh laboran Jurusan Farmasi FMIPA UII yang telah membantu dengan sabar menyelesaikan penelitian.
6. Semua pihak yang telah banyak membantu penulisan skripsi ini yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

Akhirnya penulis mohon maaf dengan segala ketulusan hati seandainya dalam penulisan skripsi ini terdapat kesalahan dalam penulisan gelar dan nama tanpa maksud apa-apa dari penulis.

Akhirnya, segalanya kita kembalikan kepada Allah SWT yang mana ibadah, hidup dan mati kita adalah senantiasa untuk-Nya.

Yogyakarta, September 2007



Retno Asih

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTISARI	xiv
<i>ABSTRACT</i>	xv
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat penelitian	2
BAB II. STUDI PUSTAKA	
A. Tinjauan Pustaka.....	3
1. Sediaan Lepas Lambat	3
2. Mikroenkapsulasi	8
3. Disolusi pada Sediaan Lepas Lambat	13
4. Pengungkapan Hasil Uji Disolusi	16
5. Teofilin	18
6. Eudragit L 100®	20
B. Landasan Teori	22
C. Hipotesis	23
BAB III. METODE PENELITIAN	
A. Bahan dan Alat.....	24
1. Bahan	24
2. Alat	24
B. Cara Penelitian	
1. Skema mikroenkapsulasi	25
2. Skema jalannya penelitian	26
3. Mikroenkapsulasi	26

4. Penetapan kadar teofilin	27
5. Uji disolusi	28
6. Pengukuran partikel serbuk teofilin dan mikroenkapsul teofilin	30
C. Analisis Hasil	30
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil Mikrokapsul Teofilin	32
B. Penetapan Kadar Mikroenkapsul Teofilin	
1. Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum	32
2. Hasil kurva baku teofilin	33
3. Hasil penetapan kadar teofilin dalam mikrokapsul.....	34
C. Uji Disolusi	
1. Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum teofilin.....	35
2. Hasil kurva baku teofilin	36
3. Hasil penetapan kadar zat aktif terdisolusi	37
4. Mekanisme pelepasan teofilin dari zat aktif	42
D. Pengukuran Partikel Serbuk Teofilin dan Mikroenkapsul Teofilin	
1. Hasil <i>scanning</i> mikroskop elektron	43
2. Distribusi ukuran partikel teofilin dan mikroenkapsul teofilin	44
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan	46
B. Saran	46
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN	52

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1. Profil kadar obat dalam plasma, hlm. 3.
- Gambar 2. Proses *spray drying* pada alat mini *spray drier* B-290, hlm. 12.
- Gambar 3. Grafik interpretasi profil disolusi pada jumlah kumulatif obat terlarut, hlm. 17.
- Gambar 4. Struktur teofilin, hlm. 18.
- Gambar 5. Struktur Eudragit L 100[®], hlm. 21.
- Gambar 6. Skema mikroenkapsulasi, hlm. 25.
- Gambar 7. Skema rancangan penelitian, hlm. 26.
- Gambar 8. Gambar mikroenkapsul hasil *spray drying*, hlm. 32.
- Gambar 9. Grafik panjang gelombang serapan maksimum teofilin, hlm. 33.
- Gambar 10. Profil kurva baku teofilin, hlm. 34.
- Gambar 11. Grafik panjang gelombang serapan maksimum teofilin dalam larutan dapar klorida pH 1,2, hlm. 36.
- Gambar 12. Grafik panjang gelombang serapan maksimum teofilin dalam larutan dapar klorida pH 6,0, hlm. 36.
- Gambar 13. Profil kurva baku teofilin dalam larutan dapar klorida pH 1,2, hlm. 37.
- Gambar 14. Profil kurva baku teofilin dalam larutan dapar klorida pH 6,0, hlm. 37.
- Gambar 15. Kurva presentase teofilin dan mikroenkapsul teofilin terdisolusi sebagai fungsi waktu dalam larutan dapar asam klorida pH 1,2, hlm. 38.
- Gambar 16. Kurva presentase teofilin dan mikroenkapsul teofilin terdisolusi sebagai fungsi akar waktu dalam larutan dapar asam klorida pH 1,2, hlm. 39.
- Gambar 17. Kurva presentase teofilin dan mikroenkapsul teofilin terdisolusi sebagai fungsi waktu dalam larutan dapar fosfat pH 6,0, hlm. 41.
- Gambar 18. Kurva presentase teofilin dan mikroenkapsul teofilin terdisolusi sebagai fungsi akar waktu dalam larutan dapar fosfat pH 6,0, hlm. 41.

Gambar 19. Hasil mikroskop elektron, hlm. 45.

Gambar 20. Grafik distribusi ukuran partikel formula dan kontrol, hlm. 45.



DAFTAR TABEL

- Tabel I. Proses mikroenkapsulasi dan ukuran mikrokapsul yang dihasilkan, hlm. 13.
- Tabel II. Formula mikroenkapsul teofilin, hlm. 26.
- Tabel III. Jumlah persentase sediaan *sustained-release* teofilin terdisolusi, hlm. 30.
- Tabel IV. Pengaturan parameter formula I, II, dan III, hlm. 33.
- Tabel V. Hasil penetapan kadar teofilin dalam mikroenkapsul, hlm. 34.
- Tabel VI. Jumlah teofilin terdisolusi (%) dibandingkan persyaratan USP XXIX pada pH 1,2, hlm. 40.
- Tabel VII. Data uji Tukey kecepatan pelepasan obat (mg) sebagai fungsi waktu dari sediaan dengan taraf kepercayaan 95% pada medium dapar asam klorida pH 1,2, hlm. 40.
- Tabel VIII. Jumlah teofilin terdisolusi (%) dibandingkan persyaratan USP XXIX pada pH 6,0, hlm. 42.
- Tabel IX. Data uji Tukey kecepatan pelepasan obat (mg) sebagai fungsi waktu dari sediaan dengan taraf kepercayaan 95% pada medium dapar fosfat pH 6,0, hlm. 42.

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Gambar alat mini *Spray Drier* BUCHI B-290, hlm. 52.
- Lampiran 2. Data panjang gelombang serapan maksimum teofilin, hlm. 53.
- Lampiran 3. Data kurva baku teofilin, hlm. 54.
- Lampiran 4. Data panjang gelombang serapan maksimum teofilin dalam medium dapar klorida pH 1,2, hlm. 55.
- Lampiran 5. Data kurva baku teofilin dalam medium dapar klorida pH 1,2, hlm. 56.
- Lampiran 6. Data panjang gelombang serapan maksimum teofilin dalam medium dapar fosfat pH 6,0, hlm. 57.
- Lampiran 7. Data kurva baku teofilin dalam medium dapar fosfat pH 6,0, hlm. 58.
- Lampiran 8. Data hasil penetapan kadar teofilin dalam mikroenkapsul, hlm. 59.
- Lampiran 9. Jumlah rata-rata teofilin terdisolusi dalam medium dapar klorida pH 1,2 hlm. 60.
- Lampiran 10. Jumlah rata-rata teofilin terdisolusi dalam medium dapar fosfat pH 6,0, hlm. 61.
- Lampiran 11. Contoh perhitungan disolusi, hlm. 62.
- Lampiran 12. Data hasil perhitungan ukuran partikel, hlm. 64.
- Lampiran 13. Data *one way anova* harga konstanta kecepatan (k) pelepasan teofilin dalam medium dapar klorida pH 1,2, hlm. 65.
- Lampiran 14. Data *one way anova* harga konstanta kecepatan (k) pelepasan teofilin dalam medium dapar fosfat pH 6,0, hlm. 67.
- Lampiran 15. Sertifikat analisis Eudragit L 100[®], hlm. 69.

MIKROENKAPSULASI TEOFILIN MENGGUNAKAN EUDRAGIT L 100[®] DENGAN METODE *SPRAY DRYING*

INTISARI

Teofilin adalah bronkhodilator yang memiliki indeks terapi sempit untuk pengobatan asma kronis sehingga cocok didesain sebagai sediaan lepas lambat. Eudragit L 100[®] sebagai penyalut tidak larut dalam air sehingga mampu memperlambat kecepatan pelepasan teofilin. *Spray drying* merupakan teknologi baru untuk produksi dalam jumlah besar dengan kontrol otomatis penuh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan Eudragit L 100[®] sebagai penyalut pada mikroenkapsulasi teofilin menggunakan metode *spray drying* dan mengetahui profil pelepasan teofilin pada pH 1,2 dan pH 6,0. Mikroenkapsul dibuat dengan cara teofilin dicampurkan ke dalam larutan Eudragit L 100[®] dengan perbandingan obat dan penyalut yaitu 1:0,1; 1:0,2, dan 1:0,3. Mikroenkapsul yang dihasilkan dievaluasi ukuran partikel, kandungan obat, serta uji disolusi. Uji disolusi dilakukan dengan metode keranjang berputar. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan standar USP dan anova satu arah. Hasil uji disolusi pola pelepasan teofilin yang dilepaskan linier terhadap waktu dan akar waktu. Mekanisme pelepasan teofilin adalah difusi, dengan kecepatan dalam medium disolusi untuk formula I, II, dan III berturut-turut adalah 0,786; 0,719; 0,460 mg/menit pada pH 1,2 dan 1,356; 1,113; 0,463 mg/menit pada pH 6,0. Semakin banyak jumlah Eudragit L 100[®] yang digunakan, kecepatan pelepasan teofilin dari mikroenkapsul semakin kecil. Faktor penting yang mempengaruhi kelarutan dan stabilitas mikroenkapsul adalah pH medium.

Kata kunci : Mikroenkapsulasi, Teofilin, Eudragit L 100, *Spray drying*.

MICROENCAPSULATION OF THEOPHYLLINE USE EUDRAGIT L 100[®] WITH SPRAY DRYING METHOD

ABSTRACT

Theophylline is a bronchodilator with narrow therapeutic for asma chronis therapy so neede to sustained release desain. Eudragit L 100[®] as coating agent insoluble in water so be able to decreased released rate of theophyllyn. *Spray drying* is a new technology for grown produce with full automatic controller. This study was aimed to find out capability of Eudragit L 100[®] as the coating in mikroencapsulation of theophylline with spray drying method and to find out the profil of theophylline release at pH 1,2 and 6,0. Microcapsule obtained with theophylline mix into Eudragit L 100[®] solution with combine drug and coating 1:0,1; 1:0,2; 1:0,3. The microcapsule resulted were tested particle size, contents of active substance and dissolution tested. The dissolution with rotating basket method. The data were analyzed using standart USP and oneway anova. Out the released pattern of the theophylline was diffusion with release rate in the dissolution medium for I, II, and III formulation are 0,786; 0,719; 0,460 mg/minute at pH 1,2 and 1,356; 1,113; 0,463 mg/minute at pH 6,0. As the amount of Eudragit L 100[®] increased the theophyllyne released rate from microcapsule decreased. Significant factor which influence solubility and stability of microcapsule is pH medium.

Keyword : Microencapsulation, Theophylline, Eudragit L 100[®], *Spray Drying*



BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Pengembangan obat baru dalam dunia perdagangan telah meningkat, seiring dengan pengenalan adanya keuntungan terapi dari sistem penghantaran obat terkendali, perhatian besar difokuskan pada pengembangan sistem penghantaran obat lepas lambat terkendali. Tujuan dari bentuk sistem penghantaran terkendali atau lepas lambat untuk mengurangi frekuensi pemberian atau meningkatkan keefektifan obat dengan aksi lokal, pengurangan kebutuhan dosis, atau penghantaran obat yang seragam (Banker and Rhodes, 1996).

Teofilin merupakan obat pilihan untuk asma kronis, akut dan periodik, juga untuk beberapa bronchospasme. Teofilin merupakan obat dengan indeks terapi sempit, oleh karena itu fluktuasi obat dalam darah dapat terjadi dengan mudah (Siswandono, 2000). Dengan dibuatnya sediaan lepas lambat teofilin diharapkan fluktuasi kadar teofilin dalam darah dapat dikurangi karena adanya laju pelepasan obat yang konstan. Absorpsi teofilin terjadi disepanjang saluran pencernaan dan absorpsinya sangat baik, faktor ini mendukung dibuatnya sediaan lepas lambat teofilin.

Mikroenkapsulasi telah digunakan dalam industri farmasi untuk mengubah bentuk cairan menjadi padat, menutupi rasa obat yang tidak enak, sediaan lepas lambat, pemisahan bahan obat yang tidak cocok, mengurangi iritasi lambung, dan melindungi obat dari kondisi lingkungan agar tetap stabil (Bakan, 1994). Metode *spray drying* telah digunakan untuk menghasilkan mikroenkapsulasi dan formulasi matriks dari beberapa obat termasuk teofilin, asetaminofen, sulfaetilitiazol (Wise, 2000).

Berdasarkan penelitian Ojoe dkk (2005), teofilin dapat dibuat sebagai tablet lepas lambat dengan Eudragit NE 30 D dan RS 30 D. Hasil penelitian tersebut menunjukkan pelepasan teofilin paling bagus pada perbandingan teofilin dengan Eudragit NE 30 D dan RS 30 D yaitu 1:3. Mengacu pada penelitian Ojoe dkk, penulis terdorong untuk melakukan penelitian mikroenkapsulasi teofilin

dengan penyalut dan metode yang berbeda sehingga mampu memberikan profil pelepasan teofilin yang lebih baik.

Penyalut yang digunakan dalam penelitian ini adalah Eudragit L 100[®]. Penyalut ini sebagai pembentuk dinding mikrokapsul yang dapat menghambat pelepasan teofilin dari kapsul. Eudragit L 100[®] larut dalam aseton dan etanol.

B. PERUMUSAN MASALAH

1. Apakah Eudragit L 100[®] dapat digunakan sebagai bahan penyalut sediaan lepas lambat mikrokapsulasi teofilin dengan menggunakan metode *spray drying*?
2. Bagaimana profil pelepasan sediaan lepas lambat Teofilin dengan penyalut Eudragit L 100[®] pada pH 1,2 dan 6,0?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Mengetahui apakah Eudragit L 100[®] dapat digunakan sebagai bahan penyalut pada sediaan lepas lambat mikrokapsulasi teofilin menggunakan metode *spray drying*.
2. Mengetahui profil pelepasan sediaan lepas lambat Teofilin dengan penyalut Eudragit L 100[®] pada pH 1,2 dan 6,0.

D. MANFAAT PENELITIAN

Dengan dilakukannya penelitian ini diharapkan dapat diketahui profil pelepasan mikrokapsulasi teofilin menggunakan Eudragit L 100[®] dengan metode *spray drying*. Penelitian ini juga diharapkan dapat menunjang dalam upaya pengembangan produk baru dalam industri farmasi.

BAB II

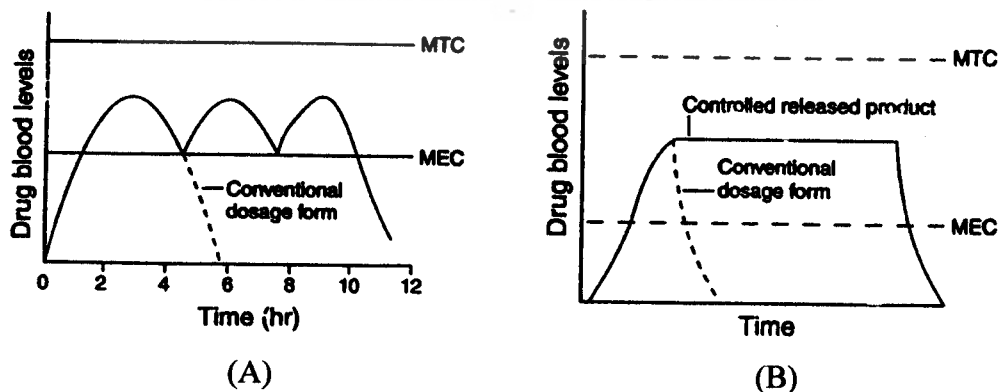
STUDI PUSTAKA

A. TINJAUAN PUSTAKA

1. Sediaan Lepas Lambat

Obat *sustained release* memerlukan satu kali pemberian oral tiap hari untuk memenuhi kadar obat dalam darah. Obat seringkali diberikan dalam bentuk konvensional dengan cara pelepasan cepat, tetapi banyak obat yang tidak beraksi lama dan membutuhkan dosis ganda untuk memenuhi hasil terapeutik yang diinginkan (Ansel *et al.*, 1999).

Secara ideal obat dalam darah dijaga agar berada pada konsentrasi antara *Minimum Effective Concentration* (MEC) dan *Minimum Toxic Concentration* (MTC) untuk jangka waktu tertentu sehingga obat dapat berefek (Ansel *et al.*, 1999). Pada sediaan dengan aksi diperpanjang memberikan ketersediaan hayati yang diinginkan dengan zat aktif dalam jumlah cukup atau berlebih tapi tidak berbahaya dibandingkan jumlah untuk mendapat aksi terapeutik yang sama pada dosis tunggal. Laju pelepasan zat aktif akan meningkat waktu aksinya lebih lama dibandingkan dosis tunggal (Alache *et al.*, 1993). Teknologi lepas lambat tidak berpengaruh terhadap laju absorpsi maupun waktu paruh biologis tetapi menurunkan laju pelepasan bahan aktif dari bentuk sediaan (Simon, 2001).



Gambar 1. Profil kadar obat dalam plasma (A) Sediaan dosis tunggal normal; (B) Sediaan dengan pelepasan terkendali (Ansel *et al.*, 1999).

a. Definisi

Sediaan lepas lambat merupakan bentuk sediaan yang dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh secara perlahan-lahan atau bertahap supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang aksi obat (Sulaiman, 2007). Bentuk sediaan *modified release* menggambarkan produk obat dengan perubahan waktu dan atau kecepatan pelepasan obat. Tujuan dari formulasi sediaan lepas lambat adalah mengurangi frekuensi pemberian obat, mencapai suatu efek terapi yang diperpanjang, dan memperkecil efek samping yang disebabkan oleh fluktuasi kadar obat dalam plasma (Banker and Rhodes, 1996).

Pemanfaatan teknologi sediaan farmasi dengan pelepasan terkendali tujuannya untuk meningkatkan keefektifan terapi. Karakteristik obat yang diformulasikan sebagai produk dengan pelepasan terkendali adalah mempunyai indeks terapi sempit, mempunyai kecepatan absorpsi dan ekskresi yang tidak terlalu cepat maupun lambat, obat diabsorpsi secara homogen di traktus gastrointestinal, obat diberikan dalam dosis kecil dan digunakan untuk pengobatan kronis (Tjandrawinata, 2002).

b. Klasifikasi sistem penghantaran obat

1) *Modified-release*

Menurut FDA bentuk sediaan *extended-release* merupakan salah satu cara pengurangan frekuensi dosis. *Extended-release* berdasarkan kecepatan pelepasan obat atau memperlambat waktu transit di saluran gastrointestinal (Ansel *et al.*, 1999).

2) *Repeat action* (sediaan dengan aksi berulang)

Bentuk sediaan ini biasanya mengandung 2 dosis tunggal, yang pertama untuk *immediate release* dan yang kedua untuk *delayed release*. Biasanya bentuk sediaan obat dalam bentuk tablet dua lapis, lapis pertama untuk *immediate release* dan lapis kedua untuk *delayed release* (Ansel *et al.*, 1999).

3) *Targeted release*

Pelepasan obat secara langsung yang ditujukan pada jaringan, tempat absorpsi atau tempat aksi obat (Ansel *et al.*, 1999).

c. Faktor-faktor penting dalam merancang sediaan lepas lambat

1) Sifat fisika kimia

a) Dosis

Produk oral yang mempunyai dosis lebih besar dari 500 mg sangat sulit untuk dibuat sediaan lepas lambat karena dengan dosis yang lebih besar dihasilkan volume sediaan yang besar yang tidak dapat diterima sediaan oral. Pada bentuk sediaan konvensional kadang-kadang dapat diformulasi dalam bentuk sediaan cair ataupun pemberian yang berulang (Jantzen and Robinson, 1995).

b) Kelarutan

Pada bentuk sediaan konvensional, obat secara umum larut dalam lambung lalu larut dalam pH alkali di usus. Pada bentuk sediaan lepas lambat, obat berada di usus halus dalam bentuk padat. Batas terendah kelarutan obat pada sediaan lepas lambat adalah 0,1 mg/ml. Sistem difusi tidak cocok untuk obat yang kelarutannya rendah. Obat yang kelarutannya tergantung pada pH fisiologis akan menimbulkan masalah karena variasi pH pada saluran pencernaan dapat mempengaruhi kecepatan disolusinya (Jantzen and Robinson, 1995).

c) Koefisien partisi

Secara umum didefinisikan sebagai perbandingan fraksi obat yang larut minyak berbatasan dengan yang larut dalam fase polar. Obat yang mudah larut dalam air kemungkinan tidak mampu menembus membran biologis sehingga obat tidak sampai ke tempat aksi. Sebaliknya, untuk obat yang sangat lipofil akan terikat pada jaringan lemak sehingga obat tidak dapat mencapai sel target. Kedua kasus di atas tidak diinginkan untuk sediaan lepas lambat (Jantzen and Robinson, 1995).

d) Stabilitas obat

Bahan aktif yang tidak stabil terhadap lingkungan yang bervariasi di sepanjang saluran cerna (enzim, pH, usus) sulit untuk diformulasikan menjadi sediaan lepas lambat. Senyawa yang tidak

stabil di usus halus dapat menurunkan ketersediaan hayati ketika diformulasikan dalam bentuk sediaan lepas lambat sedangkan senyawa yang tidak stabil dalam lambung dapat diformulasi dalam bentuk *prolong release* (Jantzen and Robinson, 1995).

e) Ukuran partikel

Molekul obat yang besar menunjukkan koefisien difusi yang kecil dan kemungkinan sulit untuk diformulasikan (Jantzen and Robinson, 1995).

2) Sifat biologis

a) Metabolisme

Obat secara signifikan sebelum diabsorpsi maka dimetabolisme terlebih dahulu sehingga jaringan intestinal dapat menurunkan ketersediaan hayati. Sebagai contoh alprenolol dimetabolisme secara besar-besaran di dinding intestinal ketika bentuk sediaan *sustained release*.

b) Absorpsi

Tujuan sediaan *sustained release* adalah sistem penghantaran yang terkontrol sehingga kecepatan pelepasan obat lebih rendah kecepatan absorpsi obat. Obat yang lambat diabsorpsi atau memiliki kecepatan absorpsi yang bervariasi sulit untuk dibuat sediaan lepas lambat. Batas terendah harga konstanta kecepatan absorpsi untuk sediaan oral adalah sekitar 0,25/jam dengan asumsi waktu transit gastrointestinal 10-12 jam.

c) Volume distribusi

Obat dengan volume distribusi yang benar-benar tinggi dapat mempengaruhi kecepatan eliminasinya sehingga obat tersebut tidak cocok untuk dibuat sediaan lepas lambat.

d) Durasi

Obat dengan waktu paro yang pendek dan dosis yang besar tidak cocok untuk dijadikan sediaan lepas lambat sedang obat dengan waktu paro yang panjang dengan sendirinya akan

mempertahankan kadar obat pada indeks terapetiknya sehingga tidak perlu dibuat sediaan lepas lambat.

e) Indeks terapetik

Obat dengan indeks terapi yang kecil memerlukan kontrol yang teliti terhadap kadar obat yang dilepaskan dalam darah, karena itu sediaan lepas lambat dapat berperan dalam mengontrol pelepasan obat agar tetap dalam indeks terapetiknya (Jantzen and Robinson, 1995).

d. Metode pembuatan sediaan lepas lambat

1) *Coated beads*, Granul, atau *Microspheres*

Dalam sistem ini, obat didistribusikan ke *beads*, pelet-pelet, granul-granul atau sistem partikulat lainnya. Dengan menggunakan teknik *pan-coating* konvensional atau *air-suspension*, larutan dari substansi obat ditempatkan ke selulosa mikrokristalin atau *beads* kecil *nonpareil* yang *inert* terbuat dari gula dan *starch* (Ansel *et al.*, 1999).

2) Obat dengan sistem matriks hidrofilik

Dengan proses ini, substansi obat dikombinasikan dan dibuat menjadi granul dengan bahan tambahan yang pelan-pelan mengikis di dalam cairan tubuh, lalu obat dilepaskan untuk absorpsi (Ansel *et al.*, 1999).

3) Sistem multitablet

Bentuk sferoid kecil mini tablet dengan diameter 3-4 mm disediakan untuk variasi karakteristik pelepasan obat. Minitablet ini kemudian ditempatkan ke dalam cangkang kapsul gelatin untuk mendukung pelepasan obat yang diinginkan. Tiap kapsul dapat berisi 8-10 minitablet, beberapa tidak disalut untuk pelepasan dipercepat dan lainnya disalut untuk pelepasan diperpanjang (Ansel *et al.*, 1999).

4) Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses dimana bentuk padat, cair, atau gas dienkapsulasi menjadi partikel dengan ukuran mikroskopik melalui formasi penyalut tipis atau dinding yang mengelilingi substansi yang dienkapsulasi (Ansel *et al.*, 1999).

- e. Kandidat obat untuk yang cocok untuk dijadikan sediaan lepas lambat
 - 1) Obat mempunyai kecepatan absorpsi tidak terlalu cepat maupun lambat. $t_{1/2}$ kurang dari dua jam tidak cocok untuk *extended-release* karena membutuhkan obat dalam jumlah banyak.
 - 2) Obat mempunyai absorpsi homogen pada saluran gastrointestinal maka obat harus mempunyai kelarutan dalam air yang baik.
 - 3) Obat dengan pemberian dosis kecil dengan tujuan untuk menjaga kadar obat dalam darah, maka dibutuhkan dosis yang lebih besar dan memudahkan dalam menelan.
 - 4) Obat memiliki tingkat keamanan yang baik.
 - 5) Obat digunakan untuk pengobatan kronik (Ansel *et al.*, 1999).
- f. Keuntungan dan kerugian sediaan lepas lambat
 - 1) Keuntungan sediaan lepas lambat
 - a) mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah,
 - b) mengurangi frekuensi minum obat,
 - c) meningkatkan kepatuhan pasien,
 - d) mengurangi efek samping obat, dan
 - e) mengurangi biaya perawatan kesehatan (Ansel *et al.*, 1999).
 - 2) Kerugian dari sistem sediaan lepas lambat
 - (1) kadar obat yang besar dalam satu unit dosis dapat menyebabkan potensi ketoksikan,
 - (2) memerlukan keterampilan formulasi yang lebih ahli, dan
 - (3) lebih mahal untuk di produksi (Ansel *et al.*, 1999).

2. Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi merupakan salah satu cara yang menarik dari suatu sistem penghantaran obat. Metode ini memerlukan pengetahuan tentang polimer, teknologi emulsi, serta stabilitas obat dan protein (Mathiowitz, 1999).

a. Definisi

Mikroenkapsulasi didefinisikan sebagai teknologi pengemasan senyawa inti spesifik yang dapat berupa padatan, cairan, maupun gas dalam ukuran miniatur, oleh suatu kapsul dengan ukuran diameter 1-800

mikrometer yang disebut mikrokapsul (Adamiec and Marciniak, 2004). Mikroenkapsulasi dapat digambarkan sebagai proses penyalutan tipis oleh material polimer yang mengelilingi partikel padat atau *droplets* dari suatu larutan (Bakan, 1994). Mikroenkapsulasi merupakan modifikasi *film coating*, perbedaannya hanya pada ukuran partikel yang disalut dan metode yang digunakan (Anonim, 2000).

Mikrokapsul dapat berbentuk bulat, dengan suatu dinding yang melingkupi inti, beberapa mikrokapsul memiliki bentuk asimetris dan ukuran yang berbeda-beda, dengan jumlah material *droplets* lebih kecil dari material inti yang mengelilingi seluruh mikrokapsul (Anonim, 2005). Kapsul penutupnya adalah material matriks yang berguna untuk melindungi obat atau senyawa yang terkandung didalamnya selama penyimpanan, distribusi, dan penggunaan yang berulang-ulang (Adamiec and Marciniak, 2004).

- b. Tujuan dan keuntungan dari enkapsulasi yang utama adalah:
- 1) Melindungi senyawa aktif dari pengaruh eksternal seperti temperatur, kelembaban, interaksi dengan senyawa yang lain atau dengan radiasi UV,
 - 2) Mengurangi evaporasi atau menurunkan kecepatan pelepasan senyawa aktif dari kapsul terhadap lingkungan (cairan biologis atau medium pembawa),
 - 3) Menutupi karakteristik dari zat aktif (bau, rasa, aktifitas katalitik),
 - 4) Melindungi lingkungan dari kontak dengan senyawa aktif yang memberikan aksi yang tidak terkontrol misal pestisida toksik (Adamiec and Marciniak, 2004), dan
 - 5) Pemberian dosis obat dibagi menjadi unit-unit kecil yang tersebar diseluruh area saluran cerna, dimana dapat meningkatkan absorpsi dengan cara penyusutan konsentrasi obat (Ansel *et al.*, 1999)
- c. Metode pembuatan mikroenkapsulasi secara kimia

- 1) Penguapan pelarut

Penguapan pelarut merupakan teknik paling dikenal untuk membentuk enkapsulasi. Ketika material inti dilarutkan dalam larutan

polimer, polimer menyusut disekitar inti. Dan ketika material inti dilarutkan dalam larutan penyalut polimer, suatu matriks tipe mikrokapsul terbentuk (Bakan, 1994).

2) Kompleks koaservasi

Proses enkapsulasi dengan metode kompleks koaservasi menggunakan interaksi dua polielektrolit beda muatan dalam air untuk membentuk larutan kaya polimer penyalut yang disebut koaservat. Larutan koaservat menelan cairan atau padat menjadi enkapsulasi, dengan demikian membentuk suatu kapsul embrio (Anonim, 1999).

3) Polimerisasi antarmuka

Polimerisasi antarmuka meliputi proses kondensasi dua monomer pada antarmuka fase organik dan polar (Anonim, 1999).

4) *Salting out*

Salting-out meliputi proses penambahan garam ke dalam larutan polimer yang akhirnya menyebabkan fase polimer terpisah dari larutan. Masalah potensial yang timbul dalam proses ini adalah kemungkinan inkorporasi konsentrasi garam yang tinggi dalam dinding kapsul akhir, hal ini dapat menyebabkan efek yang kurang baik untuk pelepasan kapsul (Mathiowitz, 1999).

d. Metode pembuatan mikroenkapsulasi secara fisika

1) *Fluid-bed coating*

Fluid-bed coating merupakan suatu proses dimana partikulat-partikulat tersuspensi dalam kolom udara hangat atau gas inert sementara larutan atau emulsi polimer sebagai material penyalut digunakan untuk menyemprot partikel. *Fluid-bed coating* termasuk proses kompleks yang terdiri dari tiga tahap yaitu fluidisasi, atomisasi, dan pengeringan. (Mathiowitz, 1999).

2) *Air-suspension coating*

Proses *air-suspension* meliputi dispersi material inti padat ke dalam aliran udara dan penyemprotan larutan penyalut polimer. Aliran udara juga membuat material yang dimikroenkapsulasi menjadi kering dan keras (Bakan, 1994). Granul dan pelet sering disalut dengan

menggunakan proses suspensi udara (Donbrow, 1992). Untuk menghasilkan bentuk partikel yang sferis dibutuhkan proses granulasi sebelum dilakukan enkapsulasi (Benita, 1996).

3) *Spray drying*

a) Definisi

Spray drying merupakan suatu proses perubahan material berbentuk cairan menjadi bentuk partikulat kering. Produk yang dihasilkan dapat berupa serbuk, granul, atau partikel aglomerasi, tergantung dari sifat fisika kimia material, desain pengering dan pengoperasiannya (Mathiowitz, 1999).

b) Tahapan *spray drying*

- (1) Emulsi atau dispersi material inti yang dikonsentrasikan (terdiri dari 40-60% b/v) ke dalam larutan material penyalut, larutan inti diatomisasi menjadi bentuk tetesan kecil.
- (2) Tetesan kecil dicampur dengan aliran udara panas, cairan dievaporasi dan dihasilkan padatan kecil.
- (3) Serbuk kering dipisahkan dari aliran gas dan dikumpulkan. Produk akhir biasanya berukuran sama dan bentuknya sebagai tetesan kecil yang diatomisasi (Thies, 1996; Wise, 2000).

c) Proses *spray drying* pada alat *Mini Spray Drier B-290*

Sampel berupa larutan, emulsi atau dispersi produk dipompa dengan pompa peristaltik melewati suatu selang menuju bagian *two fluid nozzle*. Sampel disemprotkan melalui *nozzle* tersebut. Pada tabung pertama sampel akan berubah menjadi bentuk tetesan kecil yang segera mengering karena adanya panas dari tabung. Produk akhir bergerak secara turbulen menuju wadah (Anonim, 2002a).

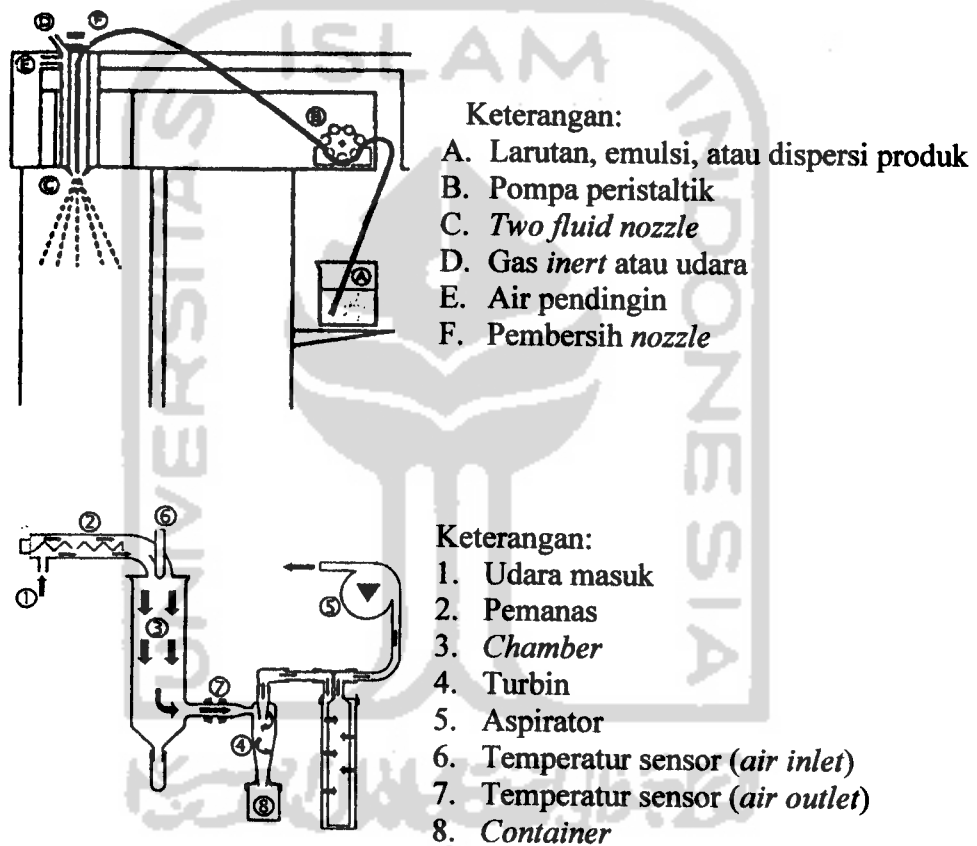
d) Atomisasi pada *spray drying*

Spray drying merupakan proses atomisasi dari material inti ke dalam medium pengering, hasilnya berupa penguapan pelarut dan pembentukan partikel kering. Atomisasi merupakan proses pemecahan atau peruraian larutan dengan tetesan berukuran besar

ke dalam bentuk tetesan kecil yang berjumlah jutaan (Mathiowitz, 1999).

e) Pelarut yang digunakan dalam *spray drying*

Air merupakan pelarut yang paling banyak digunakan untuk enkapsulasi *spray drying*. Beberapa menggunakan medium organik untuk menghasilkan kapsul farmasetik dari polimer yang mudah terdegradasi (Benita, 1996).



Gambar 2. Proses *spray drying* pada alat *Mini Spray Drier B-290* (Anonim, 2002a).

e. Faktor-faktor yang mempengaruhi proses *spray drying*

- 1) Pengaturan alat *spray drier* seperti pengaturan aliran udara, aliran aspirator, dan *inlet temperature* akan mempengaruhi parameter produk seperti *temperature load*, kelembaban akhir, ukuran partikel dan jumlah (Anonim, 2002a).
- 2) Ukuran yang sangat kecil dari larutan yang akan diatomisasi.

- 3) Sejumlah panas ditransfer meningkatkan luas permukaan dari tetesan kecil.
 - 4) *Medium spray drying*
Dalam banyak kasus, udara digunakan sebagai *medium spray drying*, tetapi nitrogen dapat digunakan untuk senyawa yang sensitif terhadap kelembaban.
 - 5) Kontak antara *medium spray drying* dalam bentuk gas dengan alat semprot menentukan sifat tetesan dan efek penting pada produk keringnya (Mathiowitz, 1999).
- f. Keuntungan enkapsulasi metode *spray drying*
- 1) *Spray drying* merupakan teknologi baru, termasuk alat yang siap pakai dan memungkinkan untuk produksi kapsul dalam jumlah besar (Thies, 1996).
 - 2) Proses *spray drying* sangat cepat (Shaw, 1997).
 - 3) *Spray drying* dapat mengeliminasi langkah yang lain seperti kristalisasi, pesipitasi, *centrifuging*, penyaringan dan *grinding*.
 - 4) *Spray drying* dapat diaplikasikan pada senyawa yang resisten atau sensitif terhadap panas.
 - 5) Kontrol secara otomatis penuh.
 - 6) Proses *spray drying* berkelanjutan (Sangkapat, 2004).

Tabel I. Proses mikroenkapsulasi dan ukuran mikrokapsul yang dihasilkan (Anonim, 1994)

Proses	Material inti	Ukuran mikrokapsul (nm)
<i>Air-suspension</i>	Padat	35-5000
Koaservasi-fase separasi	Cair dan padat	1-5000
<i>Multiorifice-centrifugal</i>	Cair dan padat	1-5000
<i>Pan coating</i>	Padat	600-5000
Penguapan pelarut	Cair dan padat	1-5000
<i>Spray drying and congealing</i>	Cair dan padat	5-600

3. Disolusi pada Sediaan Lepas Lambat

Disolusi merupakan proses melarutnya suatu obat dari sediaan padat dalam medium tertentu (Shargel *et al.*, 2005). Mekanisme dengan pelepasan lambat

bahan aktif polimer atau bahan pembawa biasanya secara disolusi, difusi atau kombinasi keduanya. Pelepasan bahan aktif terkendali untuk mekanisme disolusi sediaan lepas lambat yaitu dengan membentuk ikatan kimia atau fisika bahan aktif dengan bahan lain untuk menurunkan laju disolusinya. Pelepasan bahan aktif yang terkendalkan untuk mekanisme difusi misalnya pelepasan obat melalui polimer penyalut tidak larut air (Simon, 2001).

Langkah-langkah disolusi meliputi proses disolusi obat di permukaan partikel padat, hal ini membentuk larutan saturasi di sekeliling partikel. Disolusi obat dalam larutan saturasi dikenal dengan istilah *stagnant layer* yaitu difusi pelarut dari konsentrasi obat yang tinggi ke bagian konsentrasi obat yang rendah. Laju disolusi obat diuraikan oleh persamaan *Noyes-Whitney* adalah sebagai berikut:

$$\frac{dC}{dt} = k_d \cdot A \cdot (C_s - C) = \frac{DA}{h} (C_s - C) \dots \dots \dots (1)$$

dimana dC/dt = laju disolusi obat pada waktu t , k_D = konstanta laju disolusi, D = konstanta laju disolusi, A = luas permukaan partikel, C_s = konsentrasi obat (kelarutan obat) dalam *stagnant layer*, C = konsentrasi obat dalam pelarut, dan h = ketebalan *stagnant layer*. Laju disolusi, dC/dt adalah kecepatan melarutnya suatu obat per waktu yang menunjukkan perubahan konsentrasi dalam medium disolusi (Shargel *et al.*, 2005).

Difusi terkontrol yang melintasi *film* mengikuti hukum *Fick's*:

$$Q = \frac{D}{e} \cdot S \cdot (C_1 - C_2) \cdot t \dots \dots \dots (2)$$

Keterangan :

Q = Jumlah zat aktif yang melintasi penyalut setiap satuan waktu

D = Koefisien difusi obat melintasi membran dengan tebal e

S = Luas daerah difusi

C_1 = Konsentrasi zat aktif disisi dalam dari membran

C_2 = Konsentrasi zat aktif disisi luar membran

t = Waktu

Jika C_2 diasumsikan dapat ditiadakan dan jika kecepatan disolusi obat lebih besar daripada difusi $C_1 \sim C_0$ maka pelepasan obat mengikuti orde nol.

Jika kecepatan disolusi lebih rendah daripada kecepatan difusi karena konsentrasi obat pada bentuk sediaan pada akhir proses akan menurun secara tampak, maka kecepatan pelepasan mengikuti orde 1 (Hogan, 1995).

a. Faktor-faktor yang mempengaruhi proses disolusi pada bentuk sediaan *modified release*

- 1) Perubahan bentuk kristal pada molekul obat.
- 2) Modifikasi permukaan disolusi seperti modifikasi kecepatan difusi.
- 3) Eksipien mengganggu kontak obat dengan medium disolusi sehingga disolusi obat menjadi lebih lambat atau enzim menjadi rusak. Pada akhirnya mempengaruhi kinetika disolusi secara langsung. Sebagai contoh, hidrolisis enzimatis mengikuti kinetika orde 1 maka proses pelepasan obat juga mengikuti orde satu.
- 4) Bentuk polimorfisme obat mengindikasikan perbedaan bentuk kristal. Akibatnya terjadi perubahan tingkatan *lattice-energy*. Energi ini bertanggungjawab pada sifat fisikokimia seperti kelarutan dan kecepatan disolusi.
- 5) Luas permukaan, ukuran partikel, anisotropi permukaan kristal, kelarutan obat, ketebalan lapisan difusi, koefisien difusi, koefisien partisi, viskositas, ukuran molekul, pH medium dan perbedaan gradien konsentrasi (Banakar, 1992).

b. Metode disolusi *rotating basket*

Alat disolusi *rotating basket* terdiri dari keranjang berbentuk silinder dengan pegangan sebuah tangkai motor. Keranjang memegang sampel dan memutarnya mengelilingi labu yang berisi medium disolusi. Seluruh bagian labu dicelupkan dalam medium disolusi yang dengan temperatur yang konstan yaitu pada 37°C. Kecepatan putaran dan posisi dari keranjang harus memenuhi persyaratan spesifik yang seterusnya diatur dalam USP yang edisi terbaru. Standar kalibrasi disolusi digunakan untuk memastikan proses mekanik dan syarat penggunaannya sesuai (Shargel *et al.*, 2005).

Hasil uji disolusi yang dapat dinyatakan adalah konsentrasi obat pada medium disolusi versus waktu, jumlah obat yang dilepaskan dari

bentuk sediaan (mg) versus waktu, jumlah obat yang tetap tinggal (tidak dilepaskan) dari sediaan lawan waktu atau waktu yang dibutuhkan untuk mencapai jumlah tetap obat yang melarut (Gordon *et al.*, 1990).

c. Medium pelarutan

Uji disolusi obat biasanya digunakan volume media yang lebih besar daripada jumlah pelarut yang diperlukan untuk melarutkan obat secara sempurna. Air digunakan sebagai medium disolusi pada berbagai kasus, akan tetapi air tidak dapat digunakan sebagai medium universal karena adanya keterbatasan kelarutan dan perubahan pH ketika obat melarut. PH medium merupakan faktor penting untuk memperoleh kelarutan dan stabilitas yang baik pada kebanyakan obat dan formulasi (Gordon *et al.*, 1990).

4. Pengungkapan Hasil Uji Disolusi

a. Penilaian berdasarkan fungsi aljabar

Penilaian ini merupakan penilaian paling mudah dan dapat dipercaya untuk menentukan kinetika disolusi bentuk sediaan *modified release*. Persamaan $Q = f(t)$, adalah jumlah kumulatif obat terlarut sebagai fungsi waktu (prosentase terdisolusi). Interpretasi grafik profil disolusi pada jumlah kumulatif obat terlarut dapat dibagi menjadi empat

1) Proses disolusi mengikuti kinetika orde nol

Sejumlah obat dari bentuk sediaan menembus larutan secara konstan untuk setiap interval waktu, $Q = kt$. Terjadi pada sebagian bentuk sediaan *sustained release* dan *controlled release*.

2) Proses disolusi mengikuti kinetika orde 1

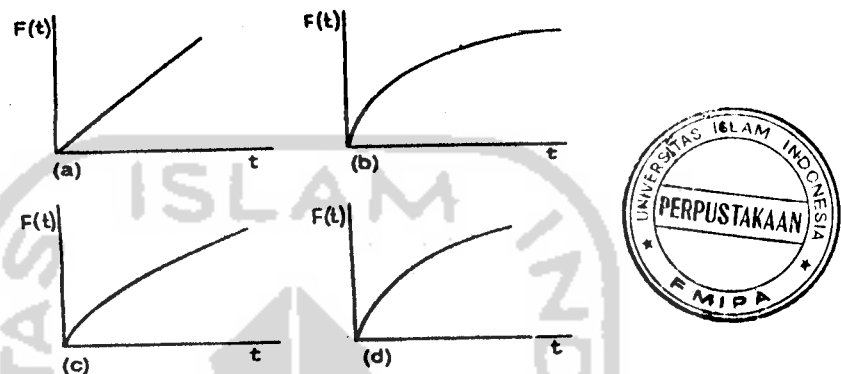
Kebanyakan bentuk sediaan konvensional dan sediaan *modified release* khususnya *prolong release*, mengikuti kinetika disolusi orde 1. Rumus sebagai berikut, $Q = 1 - kt$.

3) Proses disolusi mengikuti persamaan akar pangkat 3

Bentuk sediaan mengandung banyak partikel obat dengan ukuran dan bentuk yang sama atau aglomerat-aglomerat yang kelarutannya sama, $Q = 1 - (1 - kt)^3$.

4) Proses disolusi mengikuti persamaan akar pangkat 2

Proses disolusi yang dikontrol oleh difusi seperti pada sistem matrik mengikuti persamaan $Q = k\sqrt{T}$ (Banakar, 1992).



Gambar 3. Grafik interpretasi profil disolusi pada jumlah kumulatif obat terlarut (Banakar, 1992).

b. *In vivo in vitro correlation (IVIVC)*

In vivo in vitro correlation (IVIVC) menetapkan hubungan antara sifat biologi dari obat (seperti: farmakodinamik atau konsentrasi obat dalam plasma) dan sifat fisikokimia seperti: kecepatan disolusi (Shargel, *et al.*, 2005). Ada empat kategori hubungan *in vivo in vitro* menurut FDA, yaitu:

1) Level A

Korelasi level A biasanya untuk memperkirakan dua prosedur yaitu perbandingan antara fraksi obat yang diabsorpsi dan fraksi obat terlarut. Korelasi tipe ini umumnya linier dan menggambarkan hubungan antar disolusi *in vitro* dan *in vivo*. Contohnya disolusi obat pada suatu sediaan.

2) Level B

Level B IVIVC menggunakan analisis statistik. Rata-rata waktu disolusi *in vitro* dibandingkan dengan rata-rata waktu tetap atau rata-rata waktu disolusi *in vivo*. Hubungan level B, seperti pada level A, menggunakan semua data pada *in vivo* dan *in vitro*, tapi tidak didasarkan pada poin-poin korelasinya.

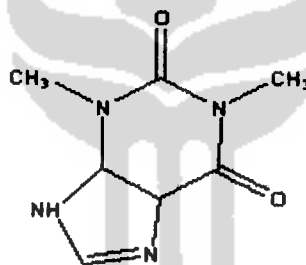
3) Level C

Level C IVIVC merupakan hubungan antara parameter disolusi. Contohnya $t_{50\%}$, persen kelarutan dan parameter farmakokinetik (seperti AUC, C_{max} , T_{max}). Hubungan level C tidak dapat menggambarkan secara lengkap bentuk dari kurva waktu konsentrasi plasma, dimana faktor kritisnya dapat mendefinisikan suatu sediaan obat (Ansel, *et al.*, 1999).

5. Teofilin

a. Definisi

Teofilin merupakan obat asma yang sering digunakan baik secara sendiri maupun kombinasi. Teofilin adalah alkaloid xantin yang termetilasi.



Gambar 4. Struktur teofilin

Teofilin berupa serbuk hablur putih, tidak berbau, pahit, mantap di udara, larut dalam kurang lebih 120 bagian etanol (95%) P, mudah larut dalam larutan alkalin hidroksida dan ammonium encer (Anonim, 1995).

Teofilin ditemukan sebagai alkaloid pada daun teh. Memiliki luas terapetik yang sempit. Untuk efek optimal diperlukan kadar dalam darah 10-20 μ g/ml. Pada kadar 20 μ g/ml dalam darah sudah terjadi efek toksik, klirens teofilin plasma dapat menurun dalam keadaan tertentu, sehingga kadar dalam serum meningkat dan kemungkinan dapat terjadi keracunan. Penurunan klirens teofilin dapat terjadi pada pasien dengan gangguan fungsi hati, pasien dengan usia lebih dari 55 tahun terutama pria yang menderita paru-paru kronik, pasien gagal ginjal, demam tinggi, neonatus, dan bayi usia kurang dari 1 tahun (Tjaya and Rahardja, 2002).

Teofilin digunakan untuk terapi asma baik pemeliharaan maupun akut. Teofilin menyebabkan relaksasi otot polos bronkus. Pada penderita asma diperlukan kadar terapi sedikitnya 5-8 μ g/ml, efek toksiknya mulai terlihat pada kadar 15 μ g/ml (Ganiswara, 1995). Penggunaan teofilin secara terus-menerus pada terapi pemeliharaan efektif mengurangi frekuensi dan serangan asma (Tjay and Raharja, 2002). Sediaan lepas lambat teofilin umumnya cukup untuk memberikan kadar plasma sampai 12 jam setelah pemberian. Bila diberikan dengan dosis tunggal pada malam hari sediaan ini sangat bermanfaat dalam mengontrol asma dan sesak napas.

b. Sifat fisika dan kimia

Teofilin mengandung satu molekul air hidrat atau anhidrat. Mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₇H₈N₄O₂ dihitung terhadap zat yang dikeringkan. Pemerian berupa serbuk hablur, tidak berbau, rasa pahit, stabil di udara. Teofilin sukar larut dalam air, tetapi lebih larut dalam air panas; mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam amonium hidroksida, agak sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter Teofilin memiliki titik lebur 270-274°C (Anonim, 1995).

c. Mekanisme aksi

Teofilin merupakan obat pilihan untuk asma kronis, akut dan periodik, juga untuk beberapa bronchospasme. Teofilin bekerja sebagai bronkodilator dengan menghambat secara kompetitif enzim siklik nukleotida fosfodiesterase menghasilkan kadar cAMP sehingga terjadi relaksasi langsung otot polos bronki (Siswandono, 2000).

d. Dosis

Perbedaan waktu paruh antar pasien sangat penting karena teofilin mempunyai lingkup terapi sempit, yaitu jarak antara dosis terapi dan efek toksik sangat dekat. Pada kebanyakan pasien kadar 10-20mcg/ml dalam plasma diperlukan untuk memberi efek terapi. Walaupun demikian, efek samping dapat timbul pada kadar di bawah 20 kadar mcg/ml, dan efek samping akan semakin berat pada kadar di atas 30-40mcg/ml.

e. Farmakokinetik

Teofilin dimetabolisme di hati, dan waktu paruh eliminasinya telah diketahui menunjukkan variasi yang besar terutama pada perokok, pada pasien dengan gangguan fungsi hati atau gagal jantung, atau bila digunakan dengan obat lain. Waktu paruh eliminasi memanjang dengan adanya gagal jantung, sirosis, infeksi virus, pada orang usia lanjut dan pemberian bersama obat lain seperti simetidin, siprofloksasin, eritromisin, dan kontrasepsi oral.

6. Eudradit L 100

a. Pengertian Eudragit

Disamping turunan selulosa, polimer akrilik adalah pilihan yang sering untuk bentuk sediaan pelepasan terkendali (Mathiowitz, 1999). Eudragit adalah polimerisasi akrilik dan asam metakrilik atau dalam bentuk esternya (Lund *et al.*, 1986).

b. Jenis Eudragit

Jenis penyalut eudragit enterik banyak dihasilkan seperti :

1) Eudragit L 30 D-55

Merupakan dispersi polimer *aqueous* anionik yang tergantung pada pH. Kelarutan pada pH 5,5 untuk penghantaran obat tertarget di duodenum (Anonim, 2002b).

2) Eudragit L 100-55

Merupakan serbuk polimer anionik dari asam metakrilat dan metakrilat yang mengandung gugus karboksilat (Anonim, 2002b). Diperoleh dari *spray drying*, dapat direkonstitusi sebagai formulasi *aqueous* untuk penghantaran obat tertarget di duodenum (Anonim, 2006a).

3) Eudragit L 100

Merupakan serbuk polimer anionik dari asam metakrilat dan metakrilat yang mengandung gugus karboksilat (Anonim, 2002b). Eudragit ini tergantung pada pH. Polimer ini larut pada sekitar pH 6,0 untuk penghantaran obat tertarget di jejunum (Anonim, 2006a).

4) Eudragit L S 100

Merupakan serbuk polimer anionik yang tergantung pada pH, larut sekitar pH 7,0 untuk penghantaran obat tertarget di jejunum (Anonim, 2006a).

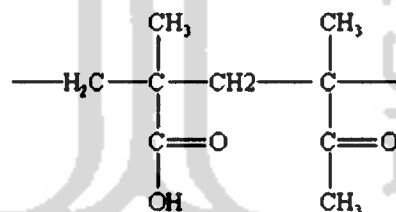
5) Eudragit NE 30 D

Polimer Eudragit NE 30 D digunakan sebagai senyawa penyalut tipis yang mengembang dan permeabel dalam air, dalam cairan gastrointestinal, dapar (Sellassie *et al.*, 1986). Eudragit NE 30 D larut dalam pelarut organik seperti alkohol (etanol, isopropanol), aseton, ester, kloroform; tidak larut dalam petroleum, eter dan saliva; tidak tergantung pH. Pengembangan polimer Eudragit NE 30 D tidak dipengaruhi oleh jenis dapar sebagaimana pada Eudragit RS (Mathiowitz, 1999).

c. Eudragit L 100

1) Deskripsi

Eudragit L 100 adalah serbuk putih dengan bau agak khas. Merupakan kopolimer anionik yang didasarkan pada asam metakrilat dan metal metakrilat. Perbandingan gugus karbonil pada gugus esternya adalah 1:1.



Gambar 5. Eudragit L 100 (Anonim, 2004)

2) Kelarutan

Satu gram eudragit L 100 larut dalam 7 g methanol, etanol, dalam larutan isopropil alkohol dan aseton (mengandung kira-kira 3% air). Hal ini sebanding dengan 1 N NaOH yang memberikan larutan agak keruh. Eudragit ini tidak larut dalam etil asetat, metal kloridaa, potrelium eter dan air (Anonim, 2004).

e. Penggunaan eudragit:

1) Penyalut enterik

a) Eudragit L 100-55 atau L 30 D-55

Penghantaran obat di duodenum (pH > 5,0)

b) Eudragit L 100

Penghantaran obat di jejunum (pH > 6,0)

c) Eudragit S 100

Penghantaran obat di intestinal (pH 6,0-7,0)

d) Eudragit FS 30 D

Penghantaran obat di kolon (pH >7)

2) Penyalut untuk pelepasan terkendali

3) Penutup rasa

4) Sebagai lapisan tipis penghancur (Anonim, 2002b)

B. LANDASAN TEORI

Teofilin digunakan sebagai bronkhodilator (memperlebar saluran pernafasan) bagi penderita asma yang memiliki sejumlah khasiat antara lain berdaya spasmolitik terhadap otot polos, khususnya otot bronchi, menstimulasi jantung (efek inotrop positif) dan mendilatasinya. Konsentrasi terapeutik serum teofilin yang optimal pada umumnya berkisar antara 10-20 µg per ml (55-110 µmol per liter) walaupun beberapa mempertimbangkan dengan range yang lebih rendah (Parfitt, 1999). Pada pengobatan penyakit kronis seperti asma, diperlukan kadar terapi efektif yang konstan sepanjang waktu serta kepatuhan pasien.

Eudragit L 100[®] sebagai pembentuk dinding mikroenkapsul yang dapat menghambat pelepasan teofilin dari mikroenkapsul. Teofilin dapat disalut dengan Eudragit L 100[®] yang terdiri dari pori dapat terdispersi. Eudragit L 100[®] dapat digunakan sebagai penyalut untuk produk *sustained release*. Sifat polimer berfungsi memperlambat pelepasan teofilin supaya kadarnya bisa dipertahankan.

Mikroenkapsulasi merupakan salah satu upaya yang dapat digunakan untuk mengendalikan pelepasan obat. Mikroenkapsulasi adalah suatu proses dimana bahan-bahan padat, cairan gas pun dapat dijadikan kapsul dengan ukuran partikel mikroskopik, dengan membentuk dinding lapisan tipis sekitar bahan yang dijadikan kapsul. Metode *spray drying* telah digunakan untuk menghasilkan mikroenkapsulasi dan formulasi matriks dari beberapa obat termasuk teofilin, asetaminofen, sulfaetilitiazol (Wise, 2000).

Berdasarkan hal ini, maka penelitian dilakukan untuk membuat bentuk sediaan dengan sistem pelepasan terkendali yang dapat digunakan untuk menjaga kadar terapi obat yang terus menerus serta meningkatkan kepatuhan pasien.

C. HIPOTESIS

Eudragit L 100[®] digunakan sebagai penyalut dalam mikroenkapsulasi teofilin dengan menggunakan metode *spray drying*. Peningkatan jumlah Eudragit L 100[®] yang ditambahkan akan memperlambat pelepasan teofilin dari mikroenkapsul.



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat

1. Bahan

Teofilin (Brataco chemika , kualitas farmasetik), Eudragit L 100 (Rohm Pharma Polymers, kualitas farmasetik), Kapsul (Merck), Aseton (Merck, kualitas farmasetik), Etanol (Merck, kualitas farmasetik), KH_2PO_4 (Merck, kualitas pro analisa), NaOH (Merck, kualitas pro analisa), KCl (Merck, kualitas pro analisa), HCl 37,4 % (J.T. Baker, kualitas pro analisa), Aquadestilata.

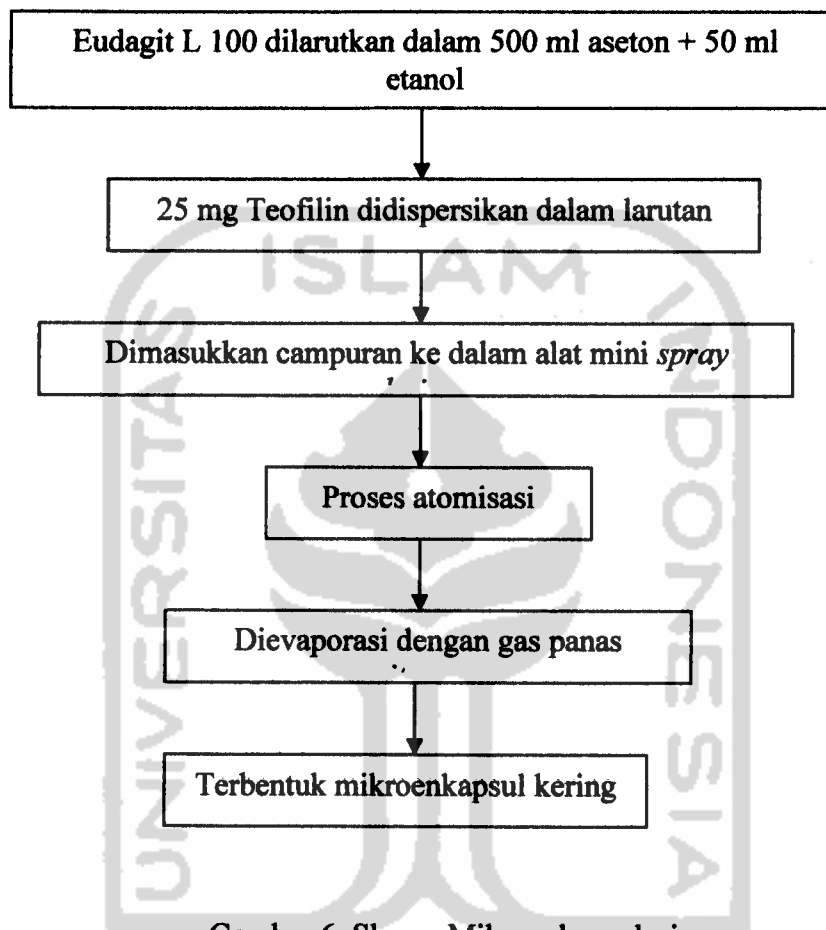
2. Alat

Mini Spray Dryer B-290 (BUCHI Switzerland), *Dissolution tester* (Erweka DT 700), Spektrofotometer (Hitachi tipe U-2810 Spectrophotometer), Mikroskop elektron (Olympus CX 41), Magnetik stirer (Heidolph tipe MR 3001 K), pH meter (WTW tipe PH 315i/SET), Timbangan analitik (Mettler Toledo tipe Dragon 204), alat-alat gelas.

B. Rancangan Penelitian

1. Skema Mikroenkapsulasi

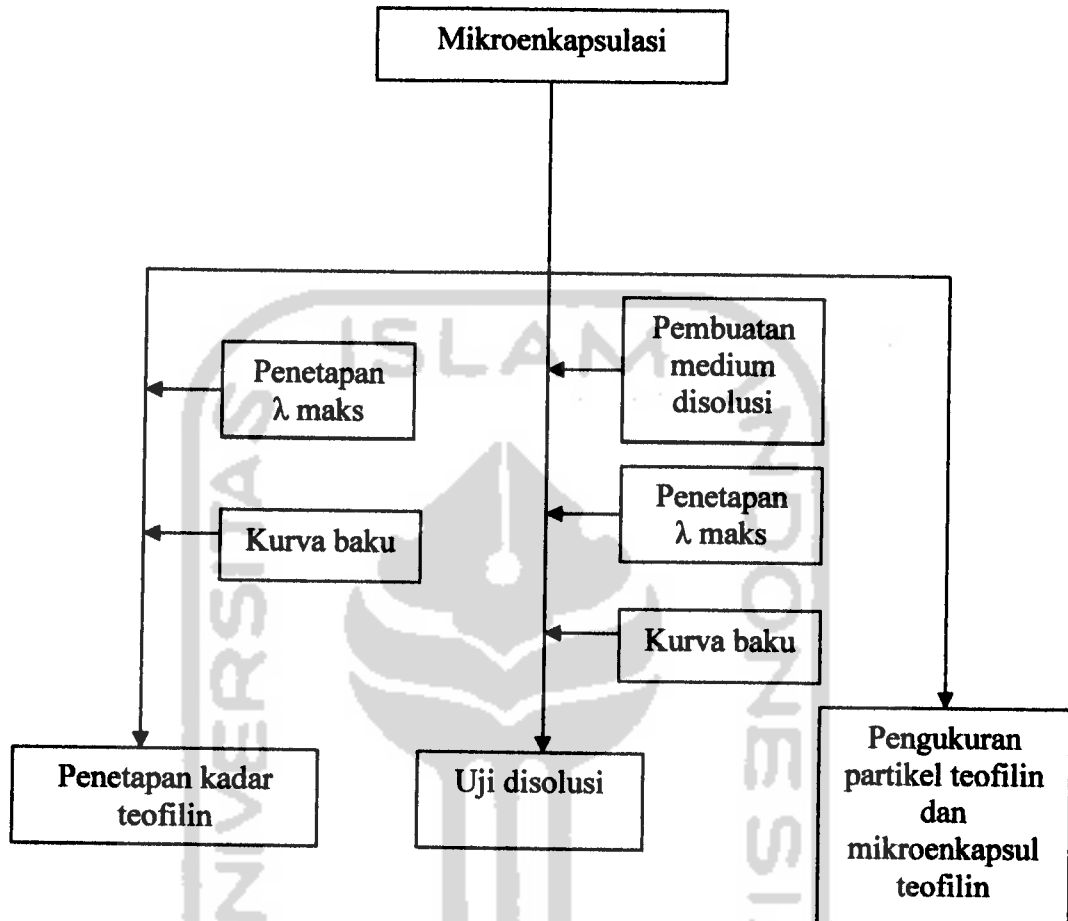
Skema mikroenkapsulasi dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 6. Skema Mikroenkapsulasi

2. Skema Rancangan Penelitian

Skema penelitian dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 7. Skema Rancangan Penelitian

3. Mikroenkapsulasi

Tabel II. Menunjukkan formula yang dibuat pada proses mikroenkapsulasi dan komposisi dari bahan penyusunnya.

Tabel II. Formula mikroenkapsul teofilin.

Komponen (g)	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Teofilin	25 g	25 g	25 g
Eudragit L 100	2,5 g	5 g	7,5 g

Keterangan :

Dosis untuk *sustained-release* teofilin adalah 400 mg.

Konsentrasi penyalut formula 1 : 10 % b/b,

formula 2 : 20% b/b,

formula 3 : 30 % b/b.

Jumlah aseton 500 ml dan etanol 50 ml untuk melarutkan Eudragit L 100 sehingga konsentrasinya 4,55%.

4. Penetapan kadar teofilin

a. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum teofilin

Dibuat suatu larutan stok dengan menimbang 50,0 mg serbuk teofilin dalam aquadest hingga 50,0 ml dengan menggunakan labu takar 50,0 ml (1,0 mg/ml). Diambil 10,0 ml dari larutan tersebut dan dimasukkan ke dalam labu takar 50,0 ml, diencerkan dengan aquadest sampai 50,0 ml. Kadar yang diperoleh dari larutan stok tersebut 0,2 mg/ml. Larutan stok diambil 1,0 ml kemudian diencerkan dengan aquadest hingga 10,0 ml (0,02 mg/ml). Larutan ini dibaca absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang antara 200-300 nm.

b. Pembuatan kurva baku teofilin

Dibuat seri kadar larutan teofilin menggunakan aquadest dengan cara mengambil dari larutan stok kadar 0,2 mg/ml sebanyak 0,1 ml; 0,2 ml; 0,3 ml; 0,4 ml; dan 0,5 ml kemudian diencerkan sampai 10,0 ml menggunakan aquadest sampai dihasilkan seri kadar 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0 µg/ml. Larutan dibaca absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang antara 200-300 nm. Kurva baku dibuat berdasarkan data absorbansi larutan.

c. Penetapan kadar mikroenkapsul

Mikroenkapsul ditimbang setara dengan 400 mg teofilin kemudian digerus sampai halus dan dilarutkan ke dalam aquadest. Bobot 1 dosis mikroenkapsul formula 1 = 440 mg; formula 2 = 480 mg; dan formula 3 = 520 mg. Larutan dibaca serapannya menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 200-300 nm. Teofilin dalam mikroenkapsul dapat ditentukan dengan menggunakan persamaan dari kurva baku teofilin dalam aquadest. Replikasi dilakukan sebanyak 5 kali.

5. Uji disolusi

a. Pembuatan medium disolusi

1) Pembuatan larutan dapar khlorida pH 1,2

Dibuat 250,0 ml KCl 0,2 M ke dalam labu ukur 1000,0 ml, ditambahkan 425,0 ml HCl 0,2 M kemudian ditambahkan aquadest sampai

tanda. KCl 0,2 M dibuat dengan dilarutkan 14,911 g KCl P dalam aquadest dan diencerkan sampai 1000,0 ml. HCl 0,2 M dibuat dengan dilarutkan 7,293 g HCl P dalam aquadest sampai 1000,0 ml.

2) Pembuatan larutan dapar fosfat pH 6,0

Dimasukkan 250,0 ml KH_2PO_4 0,2 M ke dalam labu terukur 1000,0 ml, ditambahkan 28 ml NaOH, kemudian ditambahkan aquadest sampai tanda. KH_2PO_4 0,2 M dibuat dengan dilarutkan 27,22 g KH_2PO_4 P dalam aquadest, dan diencerkan dengan aquadest hingga 1000,0 ml. NaOH 0,2 M dibuat dengan dilarutkan sejumlah 8,001 g NaOH P dalam aquadest hingga 1000,0 ml.

b. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum

1) Penetapan panjang gelombang serapan maksimum teofilin dalam medium dapar klorida pH 1,2

Dibuat suatu larutan stok dengan menimbang secara seksama 100,0 mg serbuk teofilin dilarutkan dengan dapar klorida pH 1,2 sampai 100,0 ml dengan menggunakan labu takar 100,0 ml. Larutan stok tersebut diambil 1,0 ml dan dimasukkan ke dalam labu takar 100,0 ml, diencerkan dengan dapar klorida pH 1,2 sampai tanda. Kadar dari larutan tersebut 10,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Larutan dibaca pada spektrofotometer UV pada kisaran panjang gelombang 200-300 nm.

2) Penetapan panjang gelombang serapan maksimum teofilin dalam medium dapar fosfat pH 6,0

Dibuat suatu larutan stok dengan menimbang secara seksama 100,0 mg serbuk teofilin dilarutkan dengan dapar fosfat pH 6,0 sampai 100,0 ml dengan menggunakan labu takar 100,0 ml. Larutan stok tersebut diambil 1,0 ml dan dimasukkan ke dalam labu takar 100,0 ml, diencerkan dengan dapar fosfat pH 6,0 sampai tanda. Diperoleh kadar 10,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ dari larutan tersebut. Larutan dibaca pada spektrofotometer UV pada kisaran panjang gelombang 200-300 nm.

c. Penetapan kurva baku teofilin

1) Pembuatan kurva baku teofilin dalam medium dapar klorida pH 1,2

Dibuat 7 seri kadar larutan teofilin menggunakan dapar klorida pH 1,2 yaitu dengan mengambil 0,4 ml; 0,6 ml; 0,8 ml; 1,0 ml; 1,2 ml; 1,4 ml; 1,6 ml sehingga didapat seri kadar 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0; 14,0; 16,0 $\mu\text{g/ml}$. Seri kadar diencerkan sampai 10,0 ml dengan larutan dapar klorida pH 1,2. Absorbansinya ditentukan pada panjang gelombang serapan maksimum menggunakan spektrofotometer UV.

2) Pembuatan kurva baku teofilin dalam medium dapar fosfat pH 6,0

Dibuat 7 seri kadar larutan teofilin menggunakan dapar klorida pH 6,0 yaitu dengan mengambil 0,4 ml; 0,6 ml; 0,8 ml; 1,0 ml; 1,2 ml; 1,4 ml; 1,6 ml sehingga didapat seri kadar 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0; 14,0; 16,0 $\mu\text{g/ml}$. Seri kadar diencerkan sampai 10,0 ml dengan larutan dapar klorida pH 6,0. Absorbansinya ditentukan pada panjang gelombang serapan maksimum menggunakan spektrofotometer UV.

d. Penetapan kadar zat aktif terdisolusi

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan metode keranjang dalam medium dapar klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 6,0 dengan volume medium 900,0 ml. Uji disolusi dilakukan selama 6 jam secara terpisah, yaitu 3 jam dilakukan pada pH 1,2 yang menggambarkan pH lambung, dan 3 jam dilakukan pada pH 6,8 yang menggambarkan pH usus.

Alat uji disolusi diputar dengan kecepatan 50 rpm dengan medium disolusi 900 ml, suhu $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Dilakukan sampling larutan sebanyak 5,0 ml pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, dan 180. Setiap kali pengambilan sampling diganti dengan penambahan 5,0 ml larutan disolusi. Absorbansi ditentukan pada panjang gelombang serapan maksimum menggunakan spektrofotometer UV. Kadar teofilin terdisolusi ditetapkan menggunakan kurva baku. Replikasi dilakukan sebanyak 5 kali.

6. Pengukuran partikel serbuk teofilin dan mikroenkapsul teofilin

Pengukuran partikel dilakukan dengan mengambil sedikit serbuk yang akan diamati, kemudian diratakan pada gelas objek. Skala okuler pada mikroskop

dikalibrasi kemudian mikroenkapsul diamati, mikroenkapsul formula I, formula II, formula III, dan kontrol. Pengelompokan dilakukan untuk menentukan ukuran partikel yang terkecil dan terbesar kemudian diukur partikel dan digolongkan ke dalam kelompok yang telah ditentukan diameter rata-ratanya.

C. Analisis Hasil

Hasil pengujian berbagai parameter dianalisis dengan menggunakan 2 cara yaitu:

a. Pendekatan secara teoritis

Tabel di bawah merupakan jumlah persentase terdisolusi *sustained release* teofilin menurut USP 29. Hasil persen terdisolusi dianalisa dengan USP 29. Pertama kali dinilai adalah "Q" yakni persentase terdisolusi dalam waktu tertentu, kemudian dilihat nilai "T" yakni waktu yang dibutuhkan untuk berapa persen obat terlarut dari bentuk sediaan.

Tabel III . Jumlah persentase sediaan *sustained-release* teofilin terdisolusi (Anonim, 2006b)

Waktu (jam)	Jumlah obat yang terlarut
1	3 % - 15 %
2	20 % - 40 %
4	50 % - 75%
6	65 % - 100 %
8	≥ 80 %

Data disolusi tiap formula dibuat kurva hubungan antara kadar terdisolusi (mg) dengan waktu, kemudian akar waktu ($t^{1/2}$) dari hubungan ini dibuat persamaan regresi linier. Harga koefisien korelasi yang paling besar dari kedua hubungan tersebut digunakan untuk menentukan metode pelepasan teofilin dari penyalutnya. Jika harga koefisien korelasi plot hubungan kadar terdisolusi versus waktu lebih besar dari plot hubungan kadar terdisolusi versus akar waktu maka pelepasan teofilin dari penyalutnya mengikuti metode erosi dan jika sebaliknya berarti mengikuti metode difusi. Harga koefisien korelasinya juga digunakan untuk mengetahui pola pelepasan obat dari mikroenkapsul.

b. Pendekatan statistik

Data yang diperoleh dari parameter yang diamati yaitu kecepatan disolusi (k) dianalisis secara statistika dengan anova satu jalan. Jika ada perbedaan bermakna maka dilanjutkan dengan uji tukey dengan taraf kepercayaan 95%.

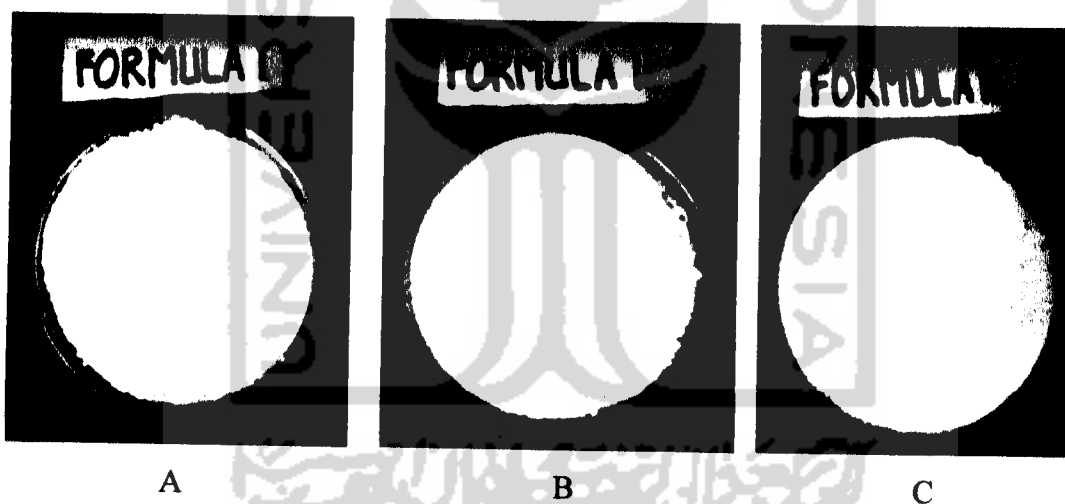


BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Mikroenkapsul Teofilin

Hasil mikroenkapsul teofilin berupa serbuk sangat halus, kering, berwarna putih seperti serbuk susu. Serbuk mikroenkapsul yang dihasilkan cenderung menggabung karena ukuran partikel yang halus dan gaya kohesi antar partikel yang tinggi. Mikroenkapsul kering berukuran halus mengakibatkan gaya gravitasi kecil maka partikel susah turun menuju wadah. Mikroenkapsul yang tertinggal pada siklon maupun yang tertampung pada wadah mempunyai ukuran yang homogen, karena sudah terseleksi melalui gerakan turbulensi partikel pada siklon. Mikroenkapsul hasil *spray drying* dapat dilihat pada gambar 8 sebagai berikut:



Gambar 8. Gambar mikroenkapsul hasil *spray drying*: A. Formula I, B. Formula II, C. Formula III

Pada proses *Spray drying* dilakukan optimasi pada pengaturan parameter sehingga mendapat hasil penyalutan yang baik pada mikroenkapsulasi. Pengaturan parameter dibuat sama sehingga hasilnya tidak berbeda jauh. Kecepatan aspirator yang tinggi akan menghasilkan suhu *outlet* yang tinggi. Medium pengering pada proses *spray drying* adalah nitrogen karena baik digunakan untuk zat aktif yang memiliki kelembaban tinggi.

Tabel pengaturan parameter spray dryer pada mikroenkapsulasi dapat dilihat sebagai berikut:

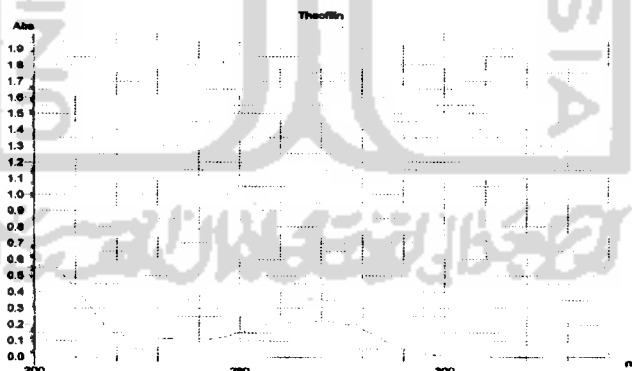
Tabel IV. Pengaturan parameter *spray dryer* untuk formula I, II, dan III

Parameter	Formula I, II, dan III
Suhu <i>inlet</i> (°C)	90
Aspirator (%)	57
<i>Pump</i> (%)	10
<i>Nozzle cleaner</i>	5
Konsentrasi Larutan b/v (%)	4,55
Suhu <i>outlet</i> (°C)	57

B. Hasil Penetapan Kadar Mikroenkapsul Teofilin

1. Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum

Penetapan panjang gelombang serapan maksimum teofilin dilakukan untuk mengetahui kadar teofilin yang larut dalam aquadest. Proses ini dilakukan dengan menggunakan alat spektrofotometer UV. Pengukuran panjang gelombang serapan maksimum dalam aquadest ini menggunakan teofilin yang dilarutkan dalam aquadest dengan kadar 20 µg/ml.

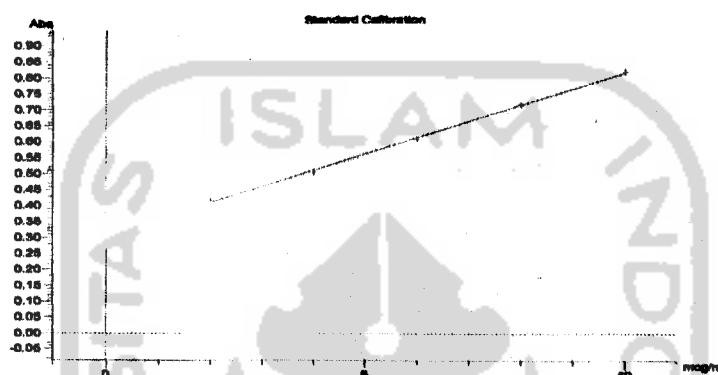


Gambar 9. Grafik panjang gelombang serapan maksimum teofilin

Pengukuran absorbansi pada panjang gelombang ini akan meningkatkan kepekaan karena gangguan serapan dari senyawa lain relatif lebih kecil sehingga diperoleh serapan yang paling baik. Dari penelitian ini dihasilkan panjang gelombang serapan maksimal dalam aquadest adalah 270 nm. Hasil pengukuran panjang gelombang maksimal ini selanjutnya digunakan untuk pembuatan kurva baku dan penentuan kadar teofilin pada penetapan kadar.

2. Hasil kurva baku

Kurva baku diperlukan untuk menentukan kandungan zat aktif teofilin dalam mikroenkapsul. Kurva baku diperoleh dengan mengkorelasikan hubungan antara seri kadar teofilin dengan serapan yang diperoleh. Hasil dari pembuatan kurva baku dapat dilihat pada gambar 10 berikut :



Gambar 10 . Profil kurva baku teofilin

Dari profil kurva baku gambar dapat diketahui bahwa hasil regresi linier kurva baku didapat persamaan $Y = 0,051X + 0,309$ dengan koefisien korelasi (r^2) = 0,998 dimana Y adalah serapan baku teofilin pada panjang gelombang 270 nm sedang X adalah kadar larutan baku teofilin. Nilai koefisien korelasi tersebut dibandingkan dengan r tabel dimana r hitung lebih besar dari r tabel (r tabel = 0,95). Hal ini menunjukkan adanya korelasi yang signifikan antara kadar dan absorbansi. Persamaan regresi linier yang didapat digunakan untuk penetapan kadar teofilin dalam mikroenkapsul.

3. Hasil penetapan kadar teofilin dalam mikroenkapsul

Penetapan kadar teofilin dalam mikroenkapsul bertujuan untuk mengetahui kadar teofilin yang terjerat dalam mikroenkapsul. Hasil penetapan kadar teofilin dalam mikroenkapsul dapat dilihat pada tabel V berikut:

Tabel V. Hasil penetapan kadar teofilin dalam mikroenkapsul

Replikasi	Formula		
	Formula 1 (1: 0,1)	Formula 2 (1: 0,2)	Formula 3 (1: 0,3)
Kadar (mg)±SD	391,62±2,02	382,96±3,79	364,72±3,28
Kadar (%)	97,91	95,74	91,18

Kadar yang diperoleh untuk masing-masing formula dinilai dengan ketentuan akurasi kadar sesuai dengan kadar sebenarnya menurut USP 29 tahun 2006. Teofilin dalam bentuk sediaan kapsul *extended release* harus memenuhi jumlah $90 \% \leq X \leq 110 \%$, dimana X adalah nilai persentase kadar zat aktif. Berdasarkan hasil yang didapat maka semua formula mikroenkapsul telah memenuhi syarat penetapan kadar sesuai standar USP 29. Hasil penetapan kadar teofilin pada masing-masing formula menunjukkan adanya perbedaan yaitu FI > FII > FIII, semakin besar perbandingan penyalut yang digunakan maka terdapat penurunan kadar teofilin yang terlepas dari mikroenkapsul. Jumlah Eudragit L 100[®] yang semakin banyak menyebabkan kemampuan menyalut partikel teofilin lebih tinggi sehingga persentase kadar zat aktif sebanding dengan penambahan penyalut. Semakin besar kadar penyalut semakin kecil kadar teofilin yang terlepas dari mikroenkapsul.

C. Hasil Uji Disolusi

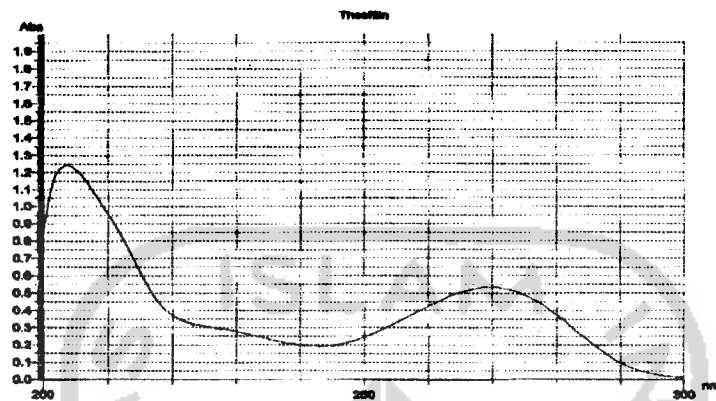
1. Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum teofilin

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dari teofilin dilakukan untuk mengetahui kadar teofilin yang terlepas pada saat uji disolusi. Alat yang digunakan adalah spektrofotometer UV. Pengukuran panjang gelombang serapan maksimum dilakukan dalam larutan dapar klorida pH 1,2. Hal ini dimaksudkan agar diperoleh kepekaan analisis yang maksimal. Pengukuran absorbansi pada panjang gelombang ini akan meningkatkan kepekaan karena gangguan serapan dari senyawa lain relatif lebih kecil sehingga diperoleh serapan yang paling baik. Panjang gelombang serapan maksimum dilakukan dengan *scanning* pada panjang gelombang antara 200–300 nm.

a) Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum teofilin dalam larutan dapar asam klorida pH 1,2

Dari penelitian ini dihasilkan panjang gelombang serapan maksimum dari teofilin dalam larutan dapar klorida pH 1,2 adalah 269,5 nm. Hasil penentuan panjang gelombang ini digunakan untuk pembuatan kurva baku dan penentuan kadar teofilin pada uji disolusi pada pH 1,2. Grafik panjang gelombang serapan

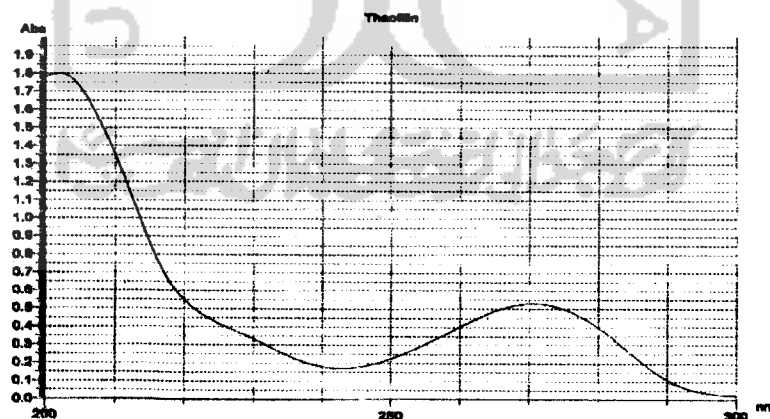
maksimum teofilin dalam larutan dapar klorida pH 1,2 dapat dilihat pada gambar 11 berikut:



Gambar 11. Grafik panjang gelombang serapan maksimum teofilin dalam larutan dapar klorida pH 1,2

b) Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum teofilin dalam larutan dapar fosfat pH 6,0

Dari penelitian ini dihasilkan panjang gelombang serapan maksimum dari teofilin dalam larutan dapar fosfat pH 6,0 adalah 271 nm. Hasil penentuan panjang gelombang ini digunakan untuk pembuatan kurva baku dan penentuan kadar teofilin pada uji disolusi pada pH 6,0.



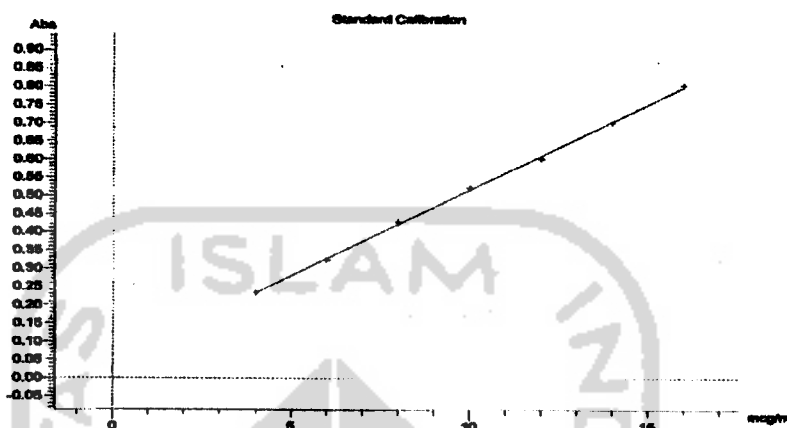
Gambar 12. Grafik panjang gelombang serapan maksimum teofilin dalam larutan dapar fosfat pH 6,0

2. Hasil Kurva Baku Teofilin

a) Hasil kurva baku teofilin dalam larutan dapar klorida pH 1,2

Kurva baku teofilin pada larutan dapar klorida pH 1,2 diperoleh dengan mengkorelasikan hubungan kadar teofilin dengan serapan yang diperoleh. Dari

hasil pengukuran dibuat suatu persamaan kurva baku antara kadar dan absorbansi untuk menentukan kandungan zat aktif teofilin dalam mikroenkapsul. Hasil kurva baku dapat dilihat pada gambar 13 berikut:

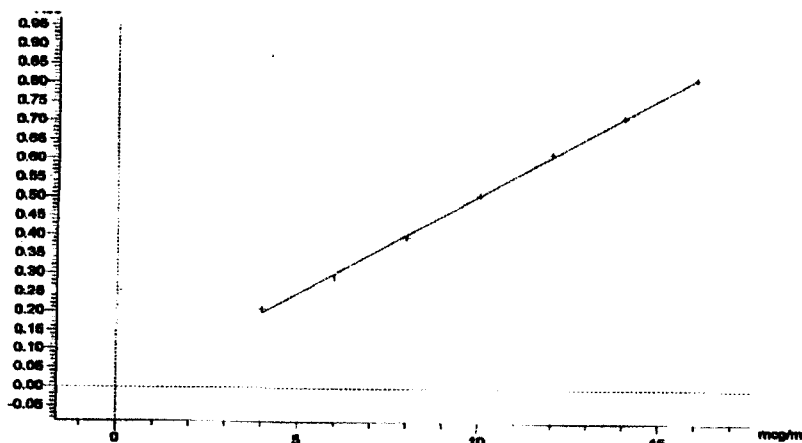


Gambar 13. Profil kurva baku teofilin dalam larutan dapar klorida pH 1,2

Dari hasil regresi linier kurva baku diperoleh persamaan $Y = 0,047X + 0,045$ dengan koefisien korelasi (r^2) = 0,998 dimana Y adalah serapan baku teofilin pada panjang gelombang 269,5 nm sedang X adalah kadar larutan baku teofilin.

b) Hasil kurva baku teofilin dalam larutan dapar fosfat pH 6,0

Kurva baku teofilin pada larutan dapar fosfat pH 6,0 diperoleh dengan mengkorelasikan hubungan kadar teofilin dengan serapan yang diperoleh. Dari hasil pengukuran dibuat suatu persamaan kurva baku antara kadar dan absorbansi untuk menentukan kandungan zat aktif teofilin dalam mikroenkapsul. Hasil kurva baku dapat dilihat pada gambar 14 berikut:



Gambar 14. Profil kurva baku teofilin dalam larutan dapar fosfat pH 6,0

Dari hasil regresi linier kurva baku diperoleh persamaan $Y = 0,052X - 0,0082$ dengan koefisien korelasi (r^2) = 0,998 dimana Y adalah serapan baku teofilin pada panjang gelombang 271 nm sedang X adalah kadar larutan baku teofilin.

3. Hasil Penetapan Kadar Zat Aktif Terdisolusi

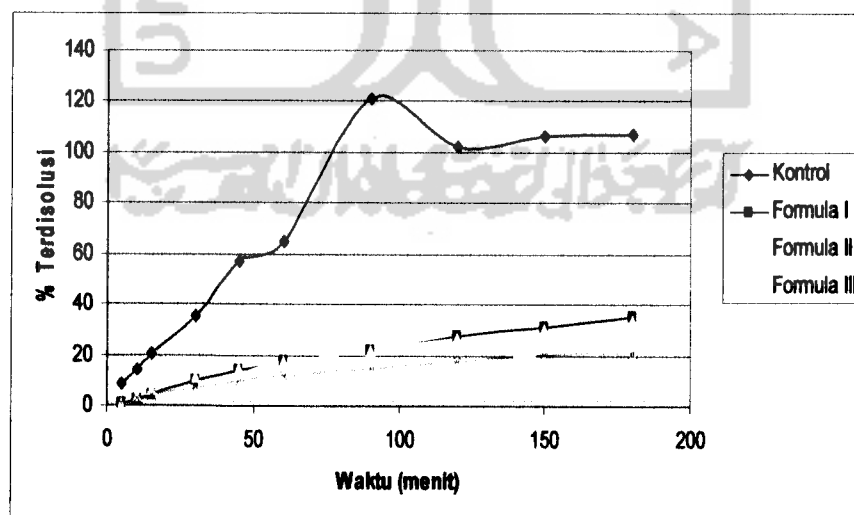
Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan teofilin dari sediaan mikroenkapsul yang menggunakan Eudragit L 100[®] sebagai penyalut. Uji disolusi ini dilakukan selama 3 jam pada larutan dapar klorida pH 1,2 yang menggambarkan cairan pH lambung bagian atas dan 3 jam pada medium dapar fosfat pH 6,0 yang menggambarkan cairan pH usus bagian atas.

a) Profil disolusi dan kecepatan pelepasan obat

Harga kecepatan disolusi dapat diketahui dengan membuat grafik hubungan antara jumlah teofilin terdisolusi sebagai fungsi waktu dan sebagai fungsi akar waktu.

1). Profil disolusi dan kecepatan pelepasan mikroenkapsul teofilin dalam larutan dapar asam klorida pH 1,2

Banyaknya teofilin yang terdisolusi (%) sebagai fungsi waktu dan akar waktu pada pH 1,2 dapat dilihat pada gambar 15 dan 16.

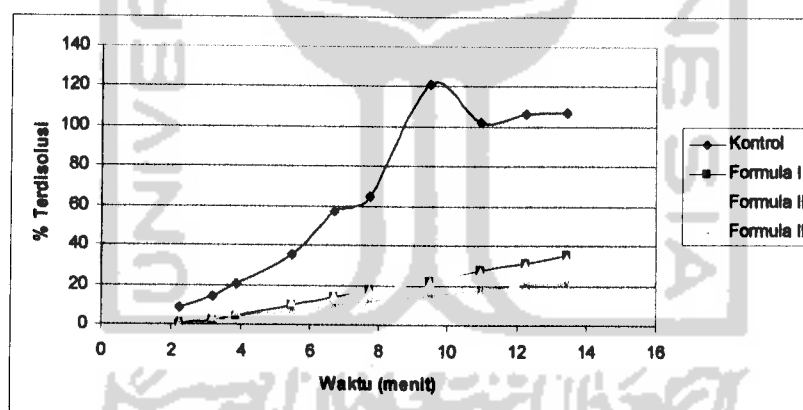


Gambar 15. Kurva persentase teofilin dan mikroenkapsul teofilin terdisolusi sebagai fungsi waktu dalam larutan dapar asam klorida pH 1,2

Dari kurva gambar 15 diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut:

Kontrol	: $Y = 0,621 X + 19,816$	$r = 0,895$
Formula I	: $Y = 0,196 X + 2,694$	$r = 0,982$
Formula II	: $Y = 0,180 X + 4,007$	$r = 0,978$
Formula III	: $Y = 0,115 X + 2,908$	$r = 0,974$

Gambar 15 menunjukkan hubungan antara jumlah teofilin dan mikroenkapsul teofilin terdisolusi dalam larutan dapar asam klorida pH 1,2. Harga kecepatan pelepasan obat (k) untuk masing-masing formula dapat diketahui dengan melihat harga kemiringan kurva (*slope*) yang ditunjukkan oleh harga b . Semakin besar harga b maka kecepatan disolusi semakin besar. Pada kontrol teofilin mengalami kenaikan yang signifikan disebabkan pengenceran yang tinggi dan saat absorbansi belum stabil. Jumlah teofilin terdisolusi (%) sebagai fungsi akar waktu dapat dilihat pada gambar 16 berikut:



Gambar 16. Kurva persentase teofilin dan mikroenkapsul terdisolusi sebagai fungsi akar waktu dalam larutan dapar asam klorida pH 1,2

Dari kurva gambar 16 diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut:

Kontrol	: $Y = 10,365 X - 14,481$	$r = 0,944$
Formula I	: $Y = 3,149 X - 7,241$	$r = 0,999$
Formula II	: $Y = 2,912 X - 5,244$	$r = 0,999$
Formula III	: $Y = 1,868 X - 3,051$	$r = 0,999$

Hasil persamaan regresi linier menunjukkan bahwa semakin besar harga slope maka kecepatan disolusi obat dari sediaan dengan penghalang polimer Eudragit L 100[®] akan semakin besar pula. Jumlah teofilin

terdisolusi (%) pada pH 1,2 dibandingkan persyaratan USP XXIX dapat dilihat pada tabel VI tersebut:

Tabel VI. Jumlah teofilin terdisolusi (%) dibandingkan persyaratan USP XXIX pada pH 1,2 pada pengamatan 3 jam

Waktu (menit)	Teofilin terdisolusi (%)			
	Formula I	Formula II	Formula III	Syarat
60	17,721	17,816	11,691	3%-15%
120	27,511	26,629	17,317	20%-40%
180	35,508	33,557	21,421	40%-50%

Hasil data di atas menunjukkan bahwa jumlah teofilin terdisolusi masing-masing formula pada pH 1,2 tidak ada yang memenuhi persyaratan USP XXIX. Pengaruh perbedaan penyalut Eudragit L 100[®] terhadap kecepatan disolusi antar formula dianalisis secara statistik dengan metode anova satu jalan. Untuk mengetahui pengaruh penambahan jumlah Eudragit L 100[®] terhadap kecepatan pelepasan obat dalam fungsi waktu, dilakukan uji tukey dengan taraf kepercayaan 95 %. Semua syarat anova seperti data berdistribusi normal, homogenitas dan independen telah terpenuhi oleh masing-masing formula dan kontrol pada pH 1,2. Hasil dari uji tukey dapat dilihat pada tabel VII berikut:

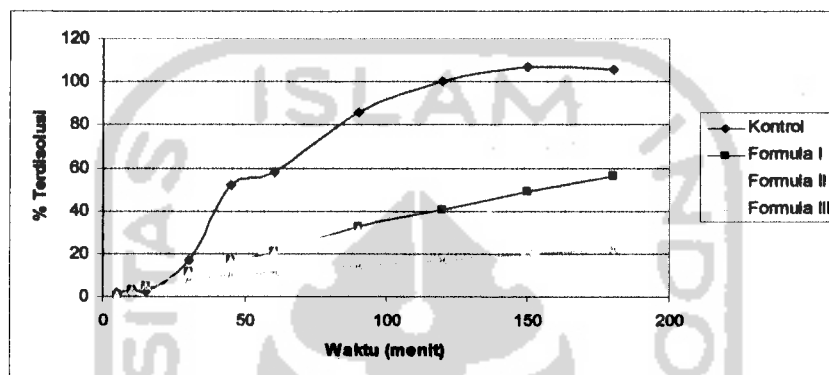
Tabel VII. Data uji Tukey kecepatan pelepasan obat (mg) sebagai fungsi waktu dari sediaan dengan taraf kepercayaan 95 % pada medium dapar asam klorida pH 1,2

Formula	Formula	Signifikansi	Makna
Kontrol	I	0,00	Signifikan
	II	0,00	Signifikan
	III	0,00	Signifikan
I	II	0,90	Tidak signifikan
	III	0,00	Signifikan
II	III	0,06	Tidak signifikan

Dari keseluruhan hasil analisis variansi satu jalan dengan taraf kepercayaan 95% menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna (signifikansi kurang dari 0,05) pada kecepatan pelepasan obat pada pH 1,2. Dari hasil uji Tukey tersebut dapat diketahui bahwa formula memberikan perbedaan kecepatan pelepasan obat yang bermakna (signifikansi < 0,05) kecuali kecepatan pelepasan obat formula I terhadap formula II dan formula III

2). Profil disolusi dan kecepatan pelepasan mikroenkapsul teofilin dalam larutan dapar fosfat pH 6,0

Banyaknya teofilin yang terdisolusi (%) dari kapsul lepas lambat yang diformulasi menggunakan penyalut polimer Eudragit L 100[®] sebagai fungsi waktu dan akar waktu pada pH 6,0 dapat dilihat pada gambar 17 dan 18.



Gambar 17. Kurva persentase teofilin dan mikroenkapsul terdisolusi sebagai fungsi waktu dalam larutan dapar fosfat pH 6,0

Dari kurva gambar 17 diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut:

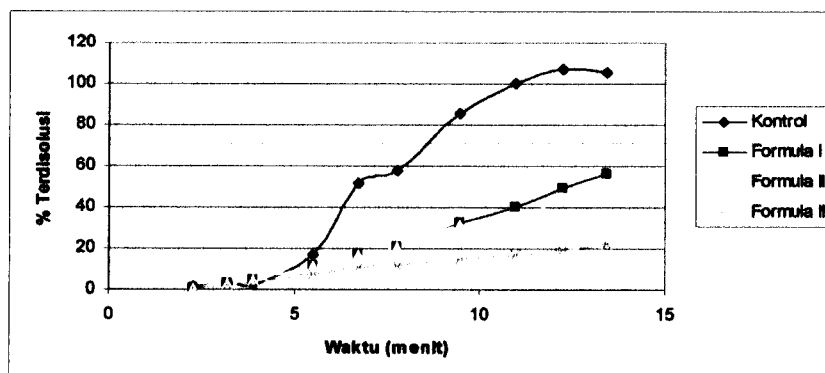
Kontrol : $Y = 0,685 X + 4,975$ $r = 0,949$

Formula I : $Y = 0,321 X + 0,953$ $r = 0,997$

Formula II : $Y = 0,278 X + 2,076$ $r = 0,990$

Formula III : $Y = 0,116 X + 2,792$ $r = 0,975$

Jumlah teofilin terdisolusi (%) sebagai fungsi akar waktu dapat dilihat pada gambar 18 berikut:



Gambar 18. Kurva persentase teofilin dan mikroenkapsul terdisolusi sebagai fungsi akar waktu dalam larutan dapar fosfat pH 6,0

Dari kurva gambar 18 diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut:

$$\text{Kontrol} : Y = 11,186 X - 30,980 \quad r = 0,978$$

$$\text{Formula I} : Y = 5\,057 X - 14,515 \quad r = 0,992$$

$$\text{Formula II} : Y = 4,429 X - 11,664 \quad r = 0,996$$

$$\text{Formula III} : Y = 1,877 X - 3,173 \quad r = 0,997$$

Gambar 18 menunjukkan hubungan jumlah teofilin yang terdisolusi dengan akar waktu untuk masing-masing formula. Jumlah teofilin terdisolusi (%) pada pH 6,0 dibandingkan persyaratan USP XXIX dapat dilihat pada tabel VIII tersebut:

Tabel VIII. Jumlah teofilin terdisolusi (%) dibandingkan persyaratan USP XXIX pada pH 6,0 pada pengamatan 3 jam

Waktu (menit)	Teofilin terdisolusi (%)			
	Formula I	Formula II	Formula III	Syarat
60	21,023	21,023	11,305	3%-15%
120	40,326	34,539	16,646	20%-40%
180	56,371	49,172	22,435	40%-50%

Hasil data di atas menunjukkan bahwa jumlah teofilin terdisolusi pada pH 6,0 paling bagus yaitu formula II yang memenuhi persyaratan USP XXIX.

Tabel IX. Data uji Tukey kecepatan pelepasan obat (mg) sebagai fungsi waktu dari sediaan dengan taraf kepercayaan 95 % pada medium dapar fosfat pH 6, 0

Formula	Formula	Signifikansi	Makna
Kontrol	I	0, 00	Signifikan
	II	0, 00	Signifikan
	III	0, 00	Signifikan
I	II	0, 00	Signifikan
	III	0, 00	Signifikan
II	III	0, 00	Signifikan

Dari keseluruhan hasil analisis variansi satu jalan dengan taraf kepercayaan 95 % menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna (signifikansi < 0,05) pada kecepatan pelepasan obat dari keempat formula dalam pH 6,0. Uji Tukey dilakukan untuk mengetahui secara lebih jelas mengenai pengaruh perbedaan penambahan kadar penyalut Eudragit L 100[®] terhadap kecepatan disolusi antar formula. Dari hasil uji Tukey

tersebut dapat diketahui bahwa semua formula memberikan perbedaan kecepatan pelepasan obat yang bermakna (signifikansi $< 0,05$).

b) Kinetika orde pelepasan obat

Hasil plot antara kadar teofilin terdisolusi terhadap waktu dan akar waktu selanjutnya dapat digunakan untuk menentukan kinetika orde pelepasan teofilin dari mikroenkapsul dengan membandingkan harga koefisien korelasi hasil perhitungan dengan harga koefisien korelasi tabel. Mekanisme pelepasan teofilin juga dapat diketahui dengan membandingkan harga koefisien korelasi yang dihasilkan dari plot antara kadar teofilin terdisolusi terhadap waktu dan akar waktu.

Penentuan kinetika orde pelepasan teofilin dari mikroenkapsul dapat ditentukan dengan membandingkan harga koefisien korelasi hasil perhitungan dengan harga koefisien tabel. Harga koefisien korelasi dari persamaan garis tiap formula bila dibandingkan dengan r tabel, nilai r hitung lebih besar daripada r tabel (r tabel = 0,666) pada 9 titik sampling ($n-1$) disolusi dan taraf kepercayaan 95 % sehingga dapat dikatakan bahwa ada korelasi yang baik atau signifikan antara waktu sampling dan absorbansi. Hal ini menunjukkan pertambahan jumlah obat yang terlepas ke dalam medium, linier terhadap waktu dan akar waktu sehingga kinetika pelepasan teofilin mengikuti kinetika pelepasan orde nol.

4. Mekanisme Pelepasan Teofilin dari Mikroenkapsul

Lapidus dan Lordi (1996) mengatakan bahwa hubungan antara banyaknya obat lepas dan waktu adalah linier bila pelepasan obat itu dikontrol oleh erosi matriks, sedangkan hubungan antara banyaknya obat lepas dan akar waktu adalah linier bila pelepasan obat dikontrol oleh difusi obat melewati matriks. Pada penelitian ini diperoleh nilai r hitung lebih besar dari r tabel (dilihat dari gambar 15, 16, 17, dan 18). Hal tersebut menunjukkan bahwa persamaan garis yang diperoleh merupakan persamaan garis linier terhadap waktu maupun akar waktu. Pelepasan obat dari Eudragit L 100[®] pada penelitian ini dikontrol oleh mekanisme difusi karena nilai r dari grafik hubungan antara jumlah teofilin terhadap akar waktu lebih besar dibandingkan dengan nilai r terhadap waktu. Dalam penelitian ini, Eudragit L 100[®] digunakan sebagai pembentuk dinding mikroenkapsul (*wall former*) yang dapat menghambat pelepasan teofilin dari mikroenkapsul.

Proses pelepasan teofilin dari mikroenkapsul mengikuti metode difusi. Kapsul dikelilingi oleh medium disolusi sehingga terjadi perembesan medium disolusi melintasi membran penyalut dan disertai dengan mengembangnya membran tersebut. Selanjutnya terjadi pelarutan zat aktif di bagian dalam mikroenkapsul kemudian karena adanya perbedaan konsentrasi zat aktif di dalam dan luar membran maka terjadi penembusan zat aktif yang terlarut keluar membran penyalut. Hal ini menyebabkan teofilin terlepas dari mikroenkapsulnya.

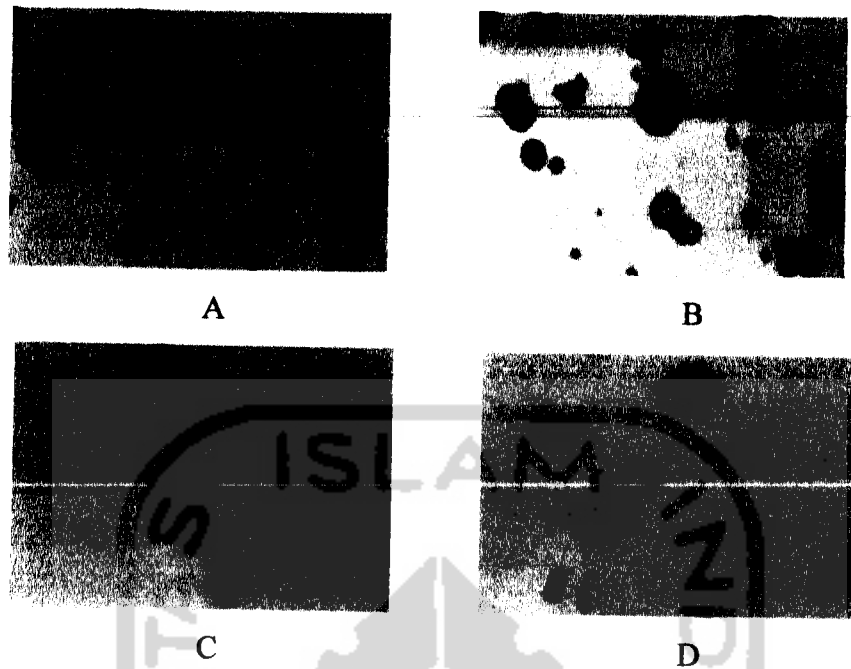
Adanya penyalut yang mengelilingi zat aktif obat merupakan rintangan alami bagi obat untuk dapat dilepaskan sehingga membantu mempertahankan obat dalam bentuk sediaannya sampai semua obat dilepaskan. Penyalut tersebut akan dipertahankan selama beberapa jam sehingga menunda pelepasan obat dalam waktu yang relatif lama.

D. Hasil Pengukuran Partikel Serbuk Teofilin dan Mikroenkapsul Teofilin

1. Hasil mikroskop elektron

Pengukuran partikel dilakukan untuk mengetahui perbedaan ukuran partikel teofilin sebelum dan sesudah disalut dengan Eudragit L 100[®]. Ukuran dan distribusi ukuran partikel dievaluasi menggunakan mikroskop elektron.

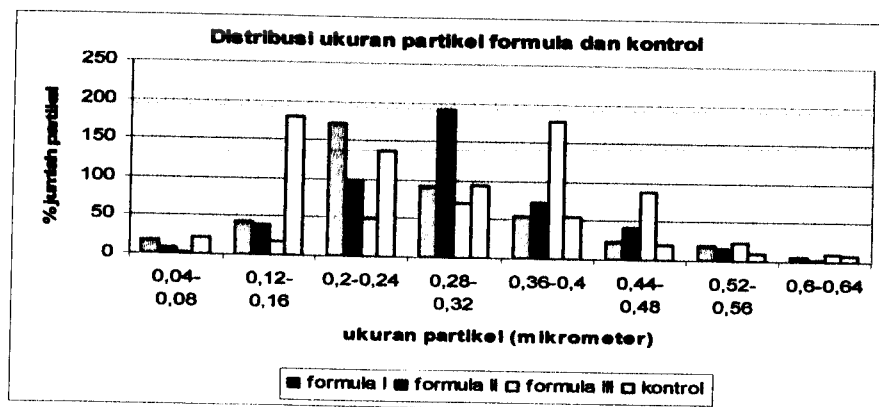
Hasil mikroskop elektron nampak terlihat bahwa teofilin mempunyai bentuk berupa jarum kristal tidak beraturan sedangkan bentuk mikroenkapsul mendekati bulat. Walaupun sebenarnya dengan metode ini tidak dapat mengetahui secara pasti bentuk dimensi partikelnya melainkan hanya ukuran dan distribusi ukuran partikelnya. Pada partikel mikroenkapsul nampak bulatan yang lebih besar yang dikelilingi oleh lapisan luar yang lebih tipis dan gelap. Lapisan ini merupakan dinding mikroenkapsul yang terbentuk dari Eudragit L 100[®] sebagai penyalut zat aktif. Zat aktif diselubungi oleh lapisan penyalut polimer yang tidak larut air sehingga dapat menghambat pelepasan obat dari mikroenkapsul. Mikroskop elektron sesuai untuk pengukuran mikroenkapsul kurang dari 10 μm . Hasil mikroskop elektron dapat dilihat pada gambar 19 di bawah ini:



Gambar 19. Hasil mikroskop elektron; (A) mikroenkapsul formula I, (B). mikroenkapsul formula II, (C), mikroenkapsul formula III, (D) teofilin.

2. Distribusi ukuran partikel teofilin dan mikroenkapsul teofilin

Distribusi ukuran partikel teofilin berada dalam kisaran 0,04 μm sampai 0,64 μm sedangkan mikroenkapsul formula I kisaran ukuran partikel 0,2-0,24 μm , formula II 0,28-0,32 dan formula III 0,36-0,4 μm . Hal ini sesuai dengan teori, ukuran mikroenkapsul yang dibuat dengan cara *spray drying* berkisar antara 0,005 – 0,6 μm . Perbedaan distribusi ukuran partikel ini dipengaruhi oleh jumlah Eudragit L 100[®] yang digunakan sebagai pembentuk dinding mikroenkapsul. Distribusi ukuran partikel dan formula dapat dilihat pada gambar 20 berikut:



Gambar 20. Grafik distribusi ukuran partikel formula dan kontrol.

Dari gambar di atas, diperoleh hasil rata-rata jangkauan ukuran partikel terbanyak pada kontrol $0,12 - 0,16 \mu\text{m}$, formula I $0,2 - 0,24 \mu\text{m}$, formula II $0,28 - 0,32 \mu\text{m}$, dan formula III $0,36 - 0,4 \mu\text{m}$. Dari grafik distribusi yang diperoleh terlihat bahwa semakin banyak jumlah penyalut yang ditambahkan pada tiap formula maka ukuran mikroenkapsulnya menjadi semakin tebal yaitu $F_{III} > F_{II} > F_{I}$. Perbedaan distribusi ukuran partikel ini dipengaruhi oleh jumlah Eudragit L 100[®] yang digunakan sebagai pembentuk dinding mikroenkapsul. Hasil pengukuran partikel berdistribusi normal, hal ini ditunjukkan dengan penambahan perbandingan penyalut pada setiap formula akan memperbesar ukuran mikroenkapsulnya seperti pada grafik yang ditunjukkan pada gambar 20 diatas. Jadi semakin banyak jumlah Eudragit L 100[®] yang digunakan sebagai penyalut maka semakin besar pula ukuran mikroenkapsulnya.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

1. Eudragit L 100[®] dapat digunakan sebagai penyalut sediaan lepas lambat teofilin dengan menggunakan metode *spray drying*.
2. Profil pelepasan teofilin dari sediaan kapsul lepas lambat linier terhadap waktu dan akar waktu sehingga mengikuti kinetika orde nol dan dikontrol oleh mekanisme difusi.

B. SARAN

1. Perlu dilakukan optimasi pengaturan parameter dalam proses *spray drying* sehingga mendapatkan hasil penyalutan yang baik pada mikroenkapsulasi.
2. Perlu dilakukan *scanning electron microscopy* untuk melihat bentuk dan morfologi mikroenkapsul teofilin dengan penyalut Eudragit L 100[®].

DAFTAR PUSTAKA

- Adamiec, J., and Marciniak, E., 2004, *Microencapsulation of Oil/Matrix/Water System During Spray Drying Process*, International Drying Symposium, available at <http://www.feq.unicamp.br/~ids2004/volC/pp%/202043-2050.pdf> (diakses 2 September 2006).
- Alache, J.M, Guet, D.J.Ph., Guyot, A.M., and Herman, 1993, *Farmasetika II dan Biofarmasi*, diterjemahkan oleh Soerono, W., Edisi 20, Airlangga University Press, Surabaya, 328-364.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 709. 1210-1211.
- Anonim, 2000, Coating of Pharmaceutical Dosage Forms, in Porter S.C., *Remington The Science and Practice of Pharmacy*, Twentieth Edition , Lippincott Williams and Wilkins., Philadelphia, 1043-1044.
- Anonim, 2002a, *Training Paper Spray Drying*, Büchi Labortechnik AG, Inggris, 2.6-7.
- Anonim, 2002b, *Methacrylate-Based Coating*, available at <http://www.pformulate.com/methacrylates.htm> (diakses tanggal 6 Agustus 2007).
- Anonim, 2004, *Specifications and Test Methods for Eudragit L 100 and Eudragit S 100*, Degussa, available at www.pharmapolymers.com/.../0/7103_SpecificationEUDRAGITL100_S100_200409.pdf (diakses 23 maret 2007).
- Anonim, 2005, *Microencapsulation*, available at http://www.microteklabs.com/technical_overview.pdf (diakses 28 januari 2007).
- Anonim, 2006a, *Eudragit Enteric Film Coating Systems*, available at <http://www.zhion.com/pharmaceutics/Eudragit.html> (diakses 18 januari 2007).
- Anonim, 2006b, *The United States Pharmacopeia*, 29th Edition, Volume 2, United States Pharmacopeial Conventional Inc., Rockville, 1843-1845.

- Ansel, H.C., Allen, L.V., and Popovich N.G., 1999, *Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems*, Seventh Edition, Lippincott Williams and Wilkins, USA, 230-234.
- Banakar, V.U., 1992, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Marcel Dekker Inc., New York, 299-301.320-323.
- Banker, R., and Rhodes, C.T., 1996, *Modern Pharmaceutics 3rd*, Revised and Expanded vol. 72., Marcell Dekker Inc., New York, 575.
- Benita, S., 1996, *Microencapsulation : Methods and Industrial Application*, Marcel Dekker Inc., New York, 9-32.
- Bakan J.A., 1994, Microencapsulation, in anonim, (Eds.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Volume 9, edited by Boylan J.C., and Swarbrick J., Marcel Dekker Inc., New York, 423-425.
- Donbrow, M., 1992, *Microcapsules and Nanoparticle in Medicine and Pharmacy*, CRC Press., Florida, 7.
- Ganiswara, S.G., 1995, *Farmakologi dan Terapi Bagian Farmakologi*, UI-Press, Jakarta, 227-231.
- Gordon, R.E., Rosanske, T.W., Fonner, D.E., Anderson, N.R., Banker, G.S., 1990, Granulation Technology and Tablet Characterization, in Lieberman, H.A., Lachman, I., Schwartz, J.B., *Pharmaceutical Dosage Form Tablets, volume 2*, second edition, revised and expanded, Marcel Dekker, inc., New York, 332-335.
- Hogan, J.E., 1995, Film Coating Materials and their Properties, In Cole, G., (Eds.), *Pharmaceutical Coating Technology*, Taylor & Francis Inc., New York, 7. 9. 17. 20-25. 27-28. 419-420.
- Jantzen, G.M., and Robinson, J.R., 1995, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery systems*, In Banker, G., and Rhodes, C.T., (Eds.), *Modern Pharmaceutics*, Third Edition, Marçel Dekker, Inc., Basel, 577-583,586-587,589-591.
- Lapidus, H., and Lordi, N.G., 1996, Drug Released from compressed hydrophilic matrices, *J. Pharm Sci*, 57:1292-1301.

- Lund, W., Wade, A., Weir, R.F., and Yates, B.J., 1986, *Handbook of Pharmaceutical Exipients*, The Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 214-215.
- Mathiowitz, 1999, Microencapsulation, in anonim, (Eds.), *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Volume 1, edited by Brannon L., Kreitz M.R., John Wiley and Sons Inc, New York, 493-532.674-677.
- Ojoe, E., Miyauchi, E.M., Viviani, T.C., Consiglieri, V.O., 2005, *Formulation and in vitro evaluation of Theophylline-Eudragit[®] sustained release tablets*, Degussa, available at www.pharma-polymers.com (diakses 3 januari 2007)
- Parfitt, K., 1999, *Martindale The Complete Drug Reference*, Thirty-second Edition, Pharmaceutical Press., London, 765-774.
- Sangkapat, M.S., 2004, *Application of Polyvinyl Acetate Aqueous Dispersion in Preparation of Sustained Release Matrices by Spray Drying Process*, available at <http://cuir.car.chula.ac.th/bitstream/123456789/2087/1/Sirima.pdf> (diakses 1 Februari 2007).
- Sellassie-Ghebre, I., Nesbitt R.U., and Wang J., 1986, *Eudragid Aqueous Dispersions as Pharmaceutical Controlled Release Coatings*, In McGinity, J.W., (Eds.), *Aqueous Polymeric Coating for Pharmaceutical Dosage Forms*, Second Edition, Volume 79, Marcel Dekker Inc., New York, 267-270.
- Shargel, L., Pong, S.W., and Yu, A.,B.,C., 2005, *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*, Fifth Edition, Mc. Graw-hill Companies Inc, Singapore, 414.416. 418-419. 421-422.431.515-516.525.
- Shaw, F.V.,1997, Spray Drying as an Alternative Granulation Technique, In Parikh, D.M., (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, Volume 81, Marcel Dekker Inc., Basel,76.
- Simon, B.H., 2001, *Tablet dan Kapsul Lepas lambat (Sustained release)*, Volume 14, No. 3, Dexa Media, 117-121.
- Siswandono, and Soekardjo, B., 2000, *Kimia Medisinal II*, Airlangga University Press, Surabaya, 211. 267. 402.

Sulaiman, T.N.S., 2007, *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*, Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, 14-15.56-57.

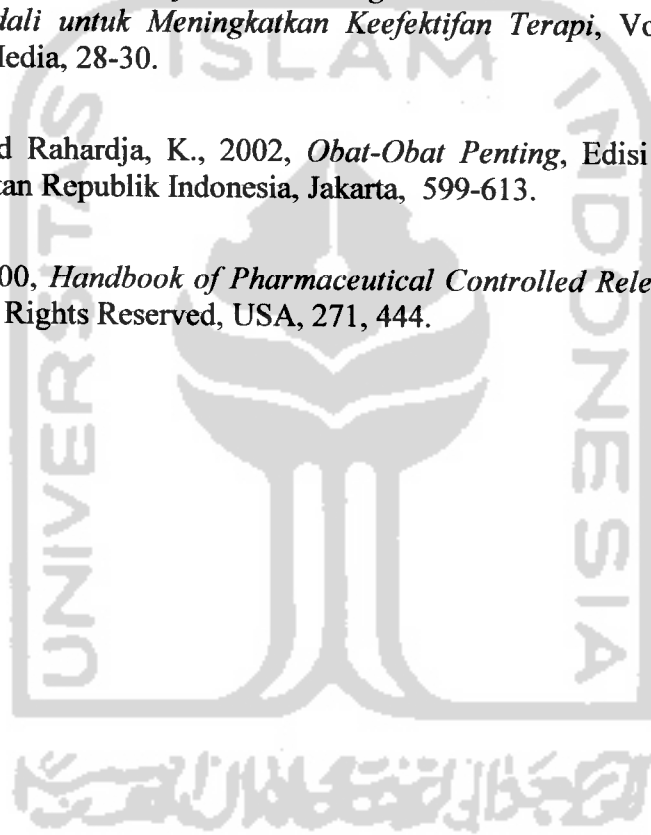
Syukri, Y., *Biofarmasetika*, UII Press., Yogyakarta, 37.

Thies, 1996, A Survey of Microencapsulation Processes, In Benita, S., (Eds.), *Microencapsulation Methods and Industrial Application*, Marcel Dekker Inc., New York, 3.9-17.

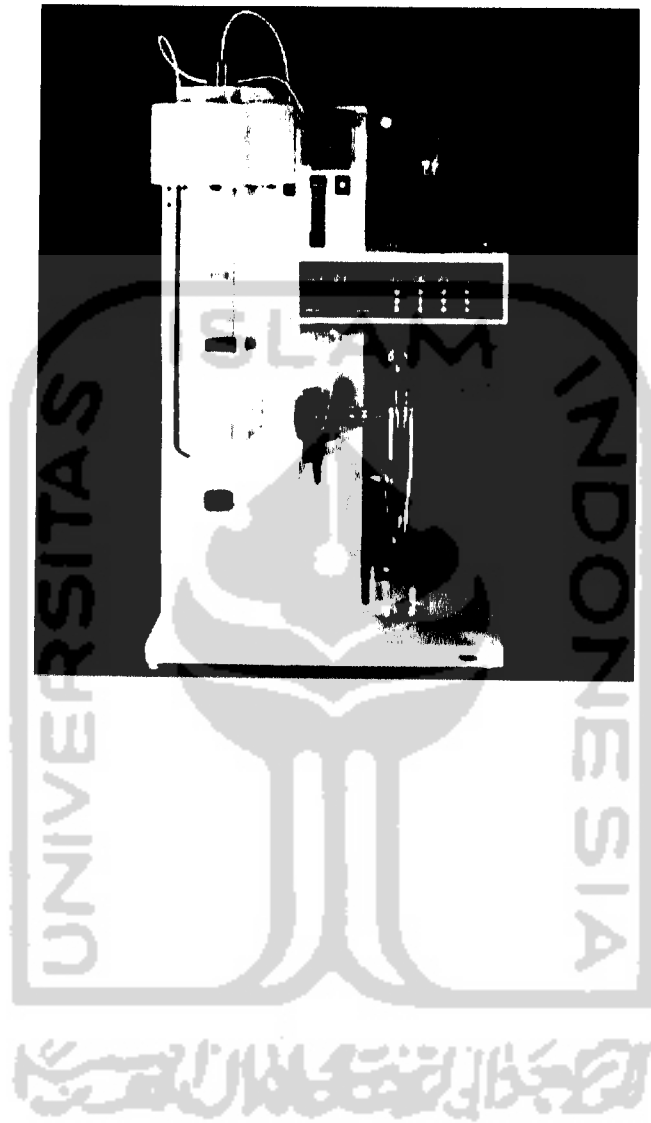
Tjandrawinata, 2002, *Pemanfaatan Teknologi Sediaan Farmasi dengan Pelepasan Terkendali untuk Meningkatkan Keefektifan Terapi*, Volume 15, No.1, Dexa Media, 28-30.

Tjay, H.T., and Rahardja, K., 2002, *Obat-Obat Penting*, Edisi V, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 599-613.

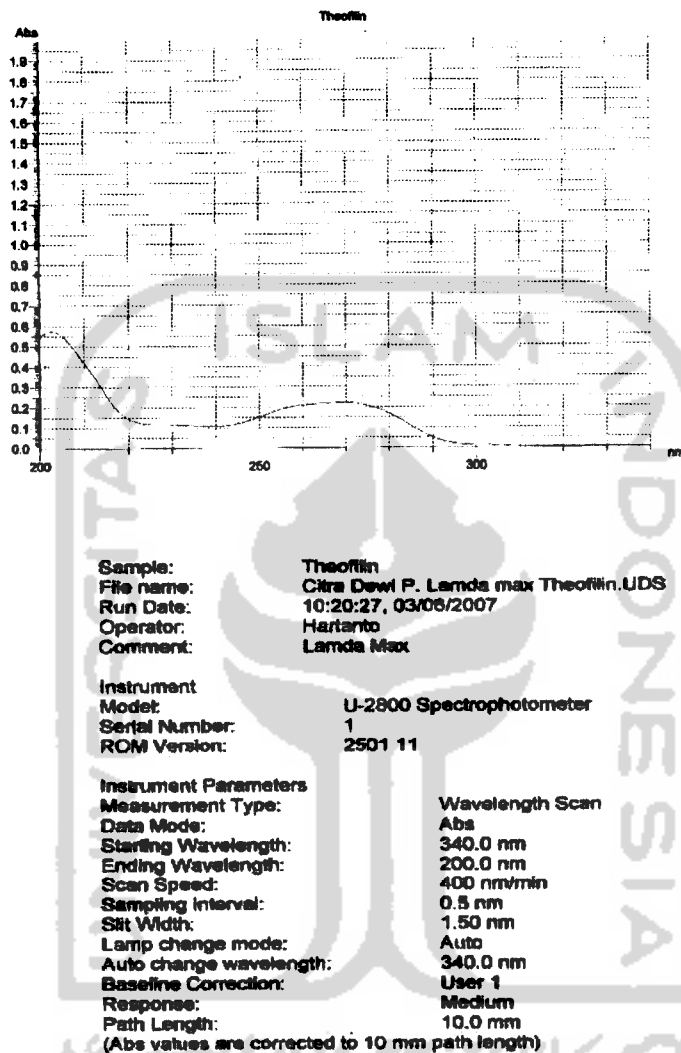
Wise, D.L., 2000, *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Inc. All Rights Reserved, USA, 271, 444.



Lampiran 1. Gambar alat Mini *Spray Dryier* BUCHI B-290



Lampiran 2. Data panjang gelombang serapan maksimum teofilin



Peak Integration

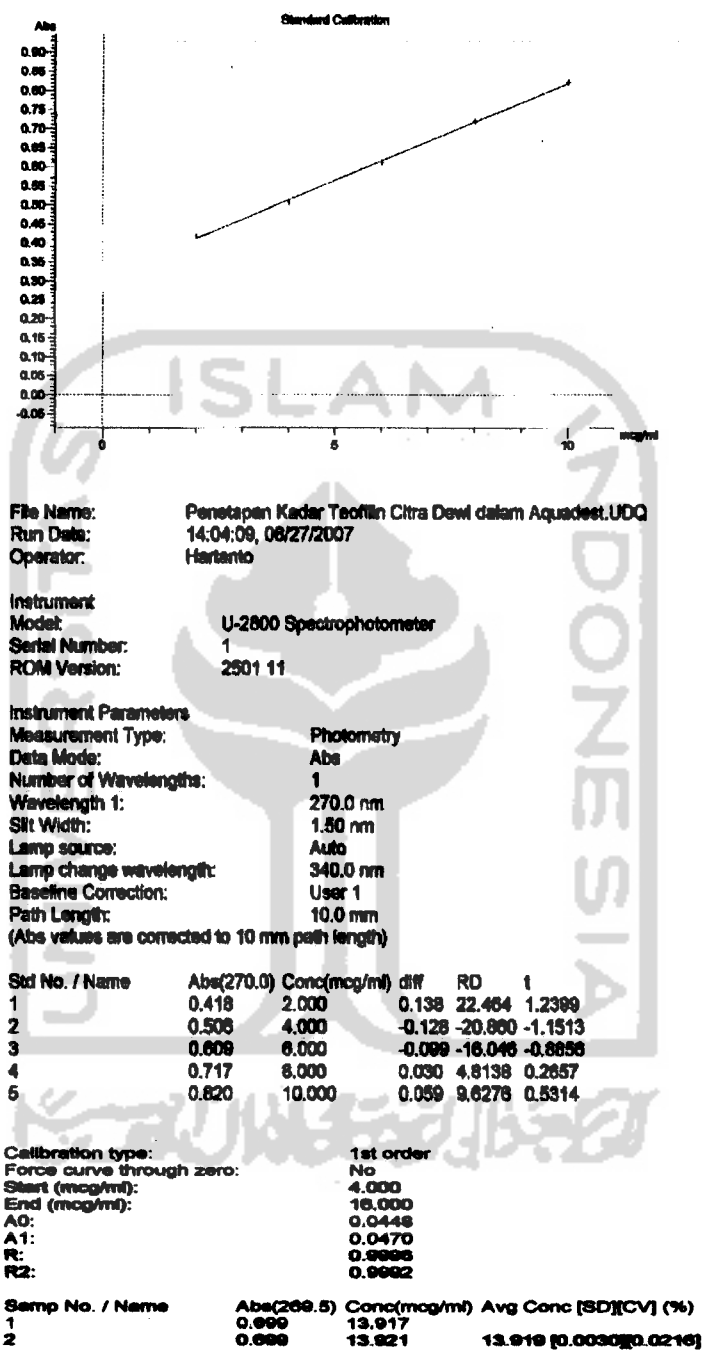
Method: Rectangular
Sensitivity: 1
Threshold: 0.0100

Peaks	Start (nm)	Apex (nm)	End (nm)	Height (Abs)	Area (Abs*nm)	Valley (nm)	Value
1	340.0	270.0	238.5	0.221	8.929	238.5	0.108

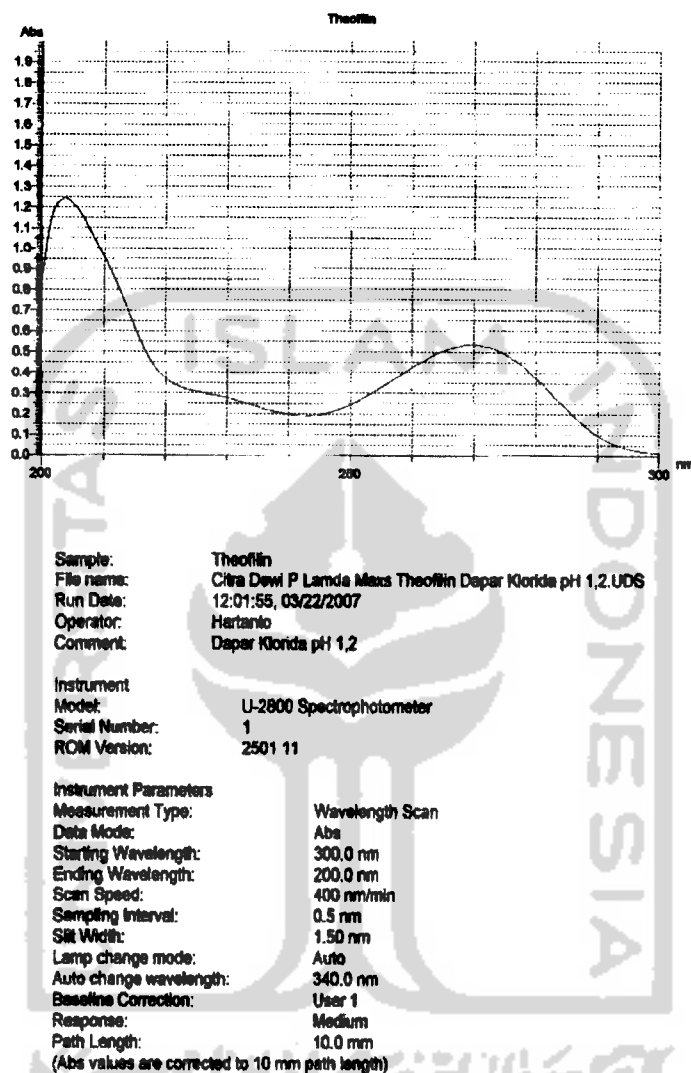
Data Points

nm	Abs	nm	Abs
300.0	0.011	285.0	0.019
290.0	0.049	285.0	0.107
280.0	0.167	275.0	0.207
270.0	0.221	265.0	0.216
260.0	0.209	255.0	0.190
250.0	0.151	245.0	0.120
240.0	0.109	235.0	0.111
230.0	0.116	225.0	0.119
220.0	0.143	215.0	0.257
210.0	0.419	205.0	0.582
200.0	0.551		

Lampiran 3. Data kurva baku teofilin



Lampiran 4. Data panjang gelombang serapan maksimum teofilin dalam medium dapar klorida pH 1,2



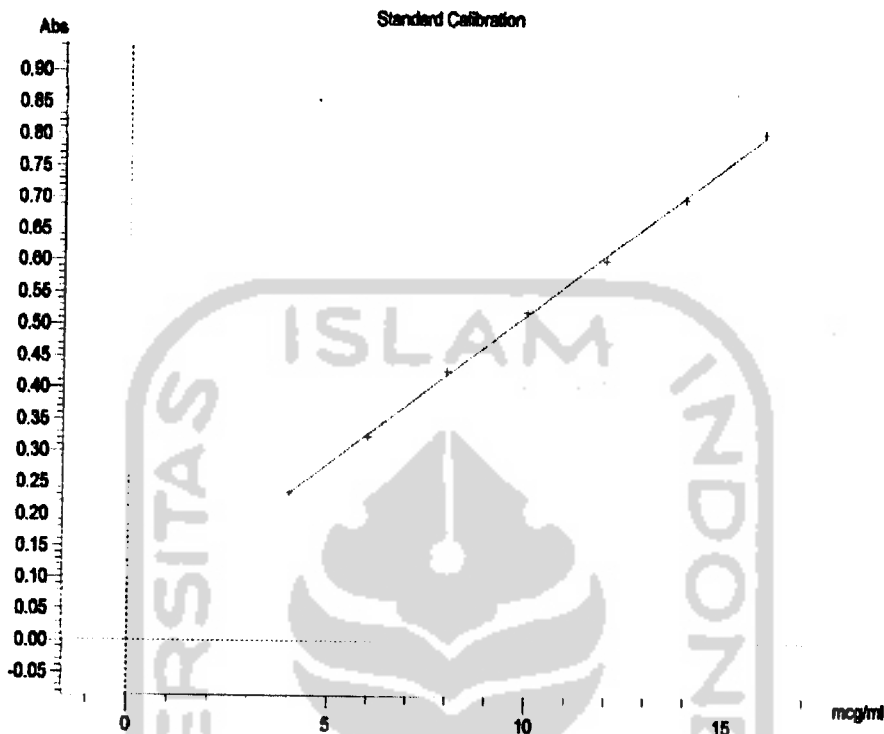
Peak Integration
 Method: Rectangular
 Sensitivity: 1
 Threshold: 0.0100

Peaks	Start (nm)	Apex (nm)	End (nm)	Height (Abs)	Area (Abs*nm)	Valley (nm)	Value
1	300.0	289.5	243.0	0.532	17.237	243.0	0.191
2	243.0	203.5	200.0	1.244	23.482	200.0	0.802

Data Points	nm	Abs	nm	Abs
	300.0	0.014	280.0	0.088
	280.0	0.374	270.0	0.532
	260.0	0.425	250.0	0.244
	240.0	0.199	230.0	0.277
	220.0	0.372	210.0	0.938
	200.0	0.802		

Lampiran 5. Data kurva baku teofilin dalam medium dapar klorida pH 1,2

Report Date: 13:59:12, 09/29/2007



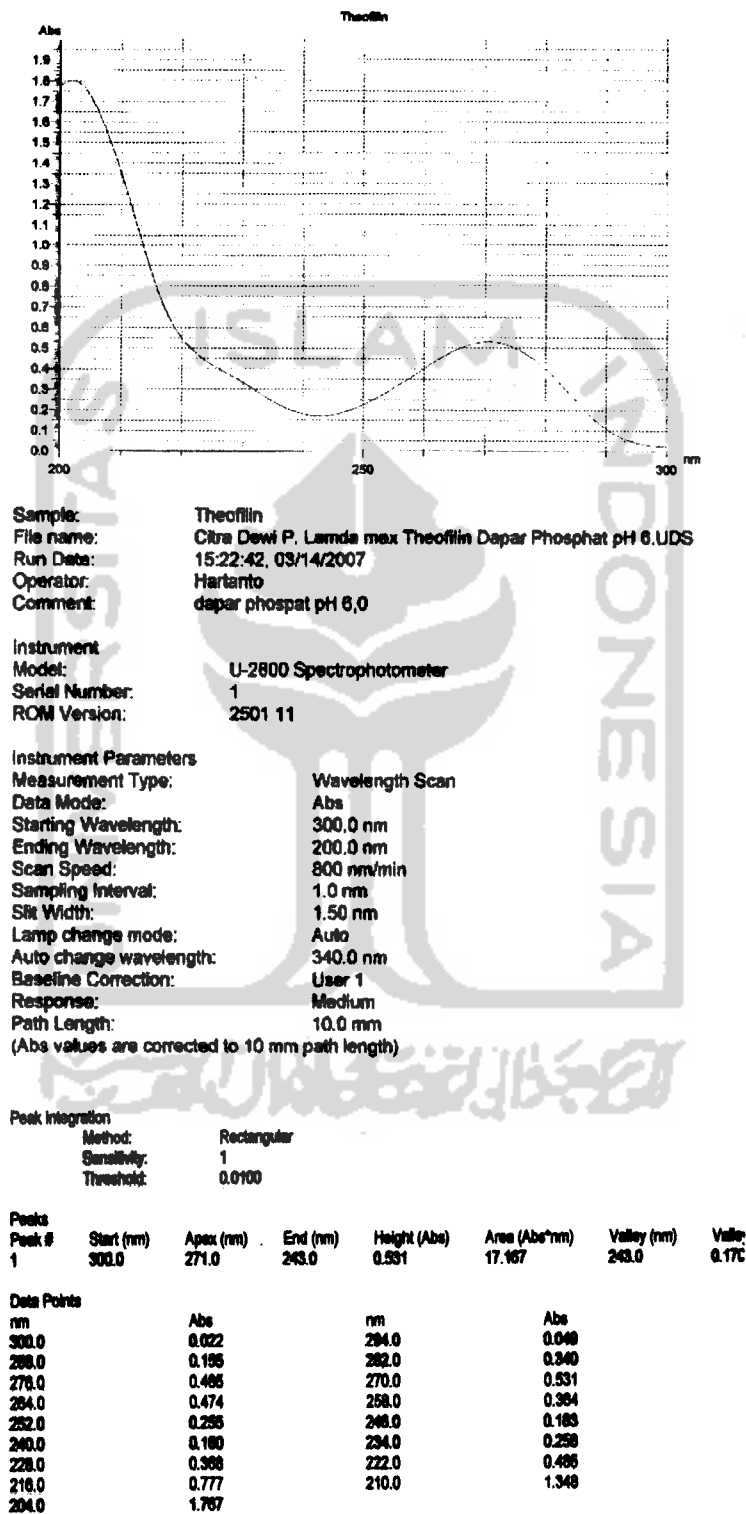
Sample: Theophyllin
 File Name: Citra Dewi P. kurva Standart Theophyllin Dapar Klorida pH 1,2.UDQ
 Run Date: 16:01:09, 03/22/2007
 Operator: Hartanto
 Comment: Dapar Klorida pH 1,2

Instrument Model: U-2800 Spectrophotometer
 Serial Number: 1
 ROM Version: 2501 11

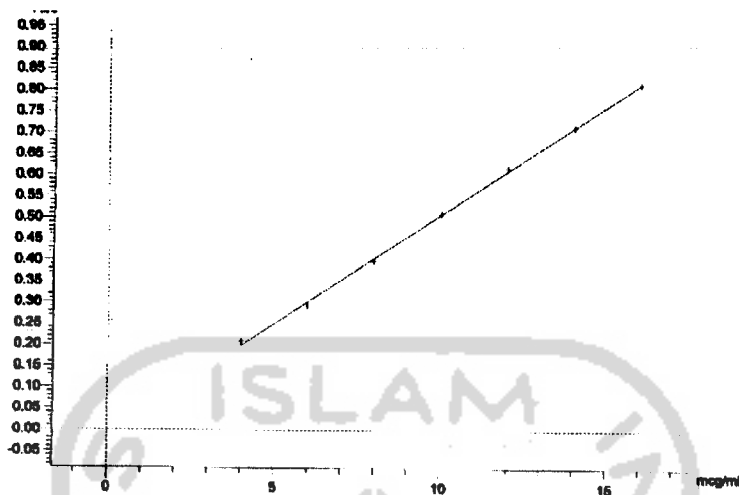
Instrument Parameters
 Measurement Type: Photometry
 Data Mode: Abs
 Number of Wavelengths: 1
 Wavelength 1: 269.5 nm
 Slit Width: 1.50 nm
 Lamp source: Auto
 Lamp change wavelength: 340.0 nm
 Baseline Correction: User 1
 Path Length: 10.0 mm
 (Abs values are corrected to 10 mm path length)

Std No. / Name	Abs(269.5)	Conc(mcg/ml)	diff	RD	t
1 Std 1	0.233	4.000	0.013	2.5544	0.1099
2 Std 2	0.323	6.000	-0.091	-17.630	-0.7584
3 Std 3	0.426	8.000	0.122	23.787	1.0233
4 Std 4	0.520	10.000	0.108	20.967	0.9020
5 Std 5	0.601	12.000	-0.175	-33.948	-1.4603
6 Std 6	0.698	14.000	-0.089	-17.335	-0.7457
7 Std 7	0.802	16.000	0.111	21.602	0.9293

Lampiran 6. Data panjang gelombang serapan maksimum teofilin dalam medium dapar fosfat pH 6,0



Lampiran 7. Data kurva baku teofilin dalam medium dapar fosfat pH 6,0



Sample: Theophyllin
File Name: Citra Dewi kurva Standart Theophyllin Dapar Phospat pH 6.UDQ
Run Date: 15:48:52, 09/14/2007
Operator: Harlanto
Comment: dapar phospat pH 6,0

Instrument Model: U-2800 Spectrophotometer
Serial Number: 1
ROM Version: 2501 11

Instrument Parameters
Measurement Type: Photometry
Data Mode: Abs
Number of Wavelengths: 1
Wavelength 1: 271.0 nm
Slit Width: 1.50 nm
Lamp source: Auto
Lamp change wavelength: 340.0 nm
Baseline Correction: User 1
Path Length: 10.0 mm
 (Abs values are corrected to 10 mm path length)

Std No. / Name	Abs(271.0)	Conc(mcg/ml)	diff	RD	t
1 Std 1	0.209	4.000	0.196	38.559	1.4785
2 Std 2	0.293	6.000	-0.180	-35.311	-1.3521
3 Std 3	0.398	8.000	-0.145	-28.501	-1.0914
4 Std 4	0.510	10.000	0.021	4.1862	0.1603
5 Std 5	0.618	12.000	0.116	22.763	0.8728
6 Std 6	0.716	14.000	0.005	1.0601	0.0406
7 Std 7	0.818	16.000	-0.014	-2.7862	-0.1087

Calibration type: 1st order
Force curve through zero: No
Start (mcg/ml): 4.000
End (mcg/ml): 16.000
A0: -0.0079
A1: 0.0517
R: 0.9995
R2: 0.9991

Samp No. / Name	Abs(271.0)	Conc(mcg/ml)	Avg Conc [SD][CV] (%)
1	0.818	16.001	

Lampiran 8. Data hasil penetapan kadar teofilin dalam mikroenkapsul

Replikasi	Kontrol		F1		F2		F3	
	A	kadar (mg/ml)	A	kadar (mg)	A	kadar (mg)	A	kadar (mg)
1	0,565	5,020	0,565	395,977	0,565	395,977	0,543	361,901
2	0,55	4,725	0,559	386,669	0,553	377,361	0,532	344,942
3	0,567	5,059	0,560	388,247	0,564	394,400	0,542	360,402
4	0,573	5,176	0,566	397,476	0,564	394,400	0,552	375,863
5	0,583	5,373	0,561	389,746	0,537	352,672	0,537	380,517
Rata-rata		5,071		391,623		382,962		364,724
SD				2,02		3,79		3,28

Contoh perhitungan kadar teofilin dalam mikroenkapsul formula I replikasi I

$$\lambda_{\max} = 270 \text{ nm}$$

$$\text{Absorbansi} = 0,565$$

Kadar (X) = kadar hitung formula / kadar rata-rata kontrol

$$Y = 0,051 X + 0,309$$

$$0,565 = 0,051 X + 0,309$$

$$= 5,020 \text{ mg/ml}$$

$$= \frac{5,020 \text{ mg/ml}}{5,071 \text{ mg/ml}} \times 400 \text{ mg}$$

$$= 395,977 \text{ mg}$$

Lampiran 9. Jumlah rata-rata teofilin terdisolusi dalam medium dapar korida pH 1,2

Jumlah rata-rata teofilin terdisolusi (%)

waktu (menit)	akar waktu (menit ⁻¹)	Formula			
		Kontrol	I	II	III
5	2,236	8,530	0,627	1,006	0,606
10	3,162	14,346	2,336	3,563	2,808
15	3,873	20,160	4,065	5,996	4,368
30	5,477	35,287	10,066	11,124	7,164
45	6,708	56,966	14,195	14,704	9,875
60	7,746	64,512	17,721	17,816	11,691
90	9,487	120,806	21,981	21,980	14,757
120	10,954	101,795	27,511	26,629	17,317
150	12,247	106,372	30,725	30,471	20,161
180	13,416	106,950	35,508	33,557	21,421

Jumlah rata-rata teofilin terdisolusi (mg)

waktu (menit)	akar waktu (menit ⁻¹)	Formula			
		Kontrol	I	II	III
5	2,236	34,120	2,413	4,023	2,422
10	3,162	57,384	9,004	14,252	11,233
15	3,873	80,642	15,890	23,985	17,472
30	5,477	141,150	39,945	44,497	28,656
45	6,708	227,865	56,925	58,817	39,500
60	7,746	258,044	71,486	71,263	46,764
90	9,487	483,224	89,230	87,921	59,027
120	10,954	407,182	110,133	106,518	69,270
150	12,247	425,490	123,259	121,883	80,646
180	13,416	427,802	142,215	134,229	85,685

Lampiran 10. Jumlah rata-rata teofilin terdisolusi dalam medium dapar fosfat pH 6,0

Jumlah rata-rata teofilin terdisolusi (%)

waktu (menit)	akar waktu (menit ⁻¹)	Formula			
		Kontrol	I	II	III
5	2,236	1,750	0,481	0,200	0,474
10	3,162	2,725	1,050	0,437	1,199
15	3,873	2,662	2,149	1,361	2,775
30	5,477	16,870	8,411	8,293	8,311
45	6,708	51,886	12,505	11,799	11,412
60	7,746	57,937	15,629	14,819	14,008
90	9,487	85,710	24,594	21,256	17,789
120	10,954	100,312	31,753	31,090	21,137
150	12,247	107,013	37,089	35,291	24,682
180	13,416	105,701	53,666	38,795	27,103

Jumlah rata-rata teofilin terdisolusi (mg)

waktu (menit)	akar waktu (menit ⁻¹)	Formula			
		Kontrol	I	II	III
5	2,236	6,998	1,925	0,801	1,894
10	3,162	10,902	4,199	1,749	4,794
15	3,873	10,649	8,595	5,445	11,098
30	5,477	67,481	33,644	33,172	33,244
45	6,708	207,542	50,020	47,195	45,648
60	7,746	231,748	62,517	59,277	56,032
90	9,487	342,838	98,374	85,022	71,154
120	10,954	401,250	127,012	124,359	84,549
150	12,247	428,053	148,356	141,163	98,729
180	13,416	422,803	214,665	155,180	108,411

Lampiran 11. Contoh perhitungan disolusi

waktu nenit)	A	P	Kadar teofilin terdisolusi							
			mg per 1000 ml	mg/1000ml x P	mg per 900 ml	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi	AUC	mg terdisolusi
5	0,2	1	3,304	3,304	2,974	0	2,974	0,743	1,859	2,974
10	0,621	1	12,262	12,262	11,036	0,017	11,052	2,763	6,908	11,052
15	0,233	5	4,006	20,032	18,029	0,078	18,107	4,527	11,317	18,107
30	0,48	5	9,262	46,309	41,678	0,178	41,856	10,464	26,160	41,856
45	0,626	5	12,368	61,840	55,656	0,410	56,066	14,016	35,041	56,066
60	0,746	5	14,921	74,606	67,146	0,719	67,864	16,966	42,415	67,864
90	0,464	10	8,921	89,213	80,291	1,092	81,383	20,346	50,865	81,383
120	0,609	10	12,006	120,064	108,057	1,538	109,595	27,399	68,497	109,595
150	0,666	10	13,219	132,191	118,972	2,138	121,110	30,278	75,694	121,110
180	0,767	10	15,368	153,681	138,313	3,799	141,112	35,278	88,195	141,112



Lampiran 11. (lanjutan)

Keterangan :

1. Kadar mg/1000 ml diperoleh dengan memasukkan nilai absorbansi yang diperoleh pada persamaan kurva baku.
2. Kadar mg/900 ml diperoleh dengan mengalikan hasil point 1 dengan 0,9 (karena kadar kurva baku dalam mg/1000ml)
3. Sampling dilakukan setiap selang waktu tertentu sebanyak 5 ml mengakibatkan pengurangan volume medium disolusi dan konsentrasi obat di dalamnya. Untuk mengembalikan volume maka ditambahkan medium disolusi yang baru dengan volume dan suhu yang sama. Agar konsentrasinya dianggap sama maka konsentrasi medium pada sampling dijadikan faktor koreksi.

$$\text{Contoh perhitungan, menit ke-45} = \left(\frac{5ml}{900ml} \times 55,656 \right) + 0,410 = 56,066$$

4. Persentase teofilin terdisolusi dihitung berdasarkan perbandingan kadar teofilin terdisolusi dengan kadar awal teofilin.

$$\text{Contoh perhitungan, menit ke-45} = \left(\frac{56,066}{400} \right) \times 100\% = 14,016\%$$

5. Kadar teofilin terdisolusi dihitung dengan membagi persentase terdisolusi teofilin dengan dosis obat (400 mg).

$$\text{Contoh perhitungan, menit ke-45} = \left(\frac{14,016\%}{400mg} \right) = 56,066mg$$

Lampiran 12. Data hasil perhitungan ukuran partikel

Cauan (m)	Formula Kontrol										
	Σ partikel	n%	% frek. kumulatif jumlah	rata- rata	nd	d2	nd2	d3	nd3	%nd3	% frek. kumulatif berat
0,08	3	4,031	4,030	0,06	0,18	0,004	0,011	2×10^{-4}	0,005	0,038	0,038
0,16	45	34,549	38,579	0,14	6,3	0,02	0,882	0,003	0,494	4,161	4,199
0,24	144	26,296	64,875	0,22	31,7	0,048	6,97	0,012	1,459	12,29	16,490
0,32	162	17,85	82,725	0,3	48,6	0,09	14,58	0,027	2,511	21,16	37,646
0,4	97	10,365	93,090	0,38	36,9	0,144	14,01	0,055	2,963	24,97	62,612
0,48	39	3,839	96,928	0,46	17,9	0,212	8,252	0,097	1,947	16,4	79,014
0,52	13	1,727	98,656	0,5	6,5	0,25	3,25	0,125	1,125	9,479	88,492
0,6	8	1,344	100	0,58	4,64	0,336	2,691	0,195	1,366	11,51	100,00



Lampiran 13. Data *one way anova* harga konstanta kecepatan (k) pelepasan teofilin dalam medium dapar klorida pH 1,2

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		DATA
N		20
Normal Parameters(a,b)	Mean	1.33030
	Std. Deviation	.763035
Most Extreme Differences	Absolute	.269
	Positive	.269
	Negative	-.175
Kolmogorov-Smirnov Z		1.205
Asymp. Sig. (2-tailed)		.110

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

DATA	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
					kontrol	5		
formula 1	5	1.43380	.092762	.041484	1.31862	1.54898	1.272	1.503
formula 2	5	.75760	.009503	.004250	.74580	.76940	.744	.768
formula 3	5	.64720	.019460	.008703	.62304	.67136	.618	.668
Total	20	1.33030	.763035	.170620	.97319	1.68741	.618	2.823

Test of Homogeneity of Variances

DATA

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
12.018	3	16	.000

Lampiran 13. (lanjutan)

ANOVA

DATA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	10.666	3	3.555	143.413	.000
Within Groups	.397	16	.025		
Total	11.062	19			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: DATA
Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	formula 1	1.04880(*)	.099579	.000	.76390	1.33370
	formula 2	1.72500(*)	.099579	.000	1.44010	2.00990
	formula 3	1.83540(*)	.099579	.000	1.55050	2.12030
formula 1	kontrol	-1.04880(*)	.099579	.000	-1.33370	-.76390
	formula 2	-.67620(*)	.099579	.000	.39130	.96110
	formula 3	.78660(*)	.099579	.000	.50170	1.07150
formula 2	kontrol	-1.72500(*)	.099579	.000	-2.00990	-1.44010
	formula 1	-.67620(*)	.099579	.000	-.96110	-.39130
	formula 3	.11040	.099579	.690	-.17450	.39530
formula 3	kontrol	-1.83540(*)	.099579	.000	-2.12030	-1.55050
	formula 1	-.78660(*)	.099579	.000	-1.07150	-.50170
	formula 2	-.11040	.099579	.690	-.39530	.17450

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

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	60.000(a)	57	.368
Likelihood Ratio	55.452	57	.533
Linear-by-Linear Association	16.412	1	.000
N of Valid Cases	20		

a 80 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .25.

Lampiran 14. Data one way anova harga konstanta kecepatan (k) pelepasan teofilin dalam medium dapar fosfat pH 6,0

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		DATA
N		20
Normal Parameters(a,b)	Mean	1.38015
	Std. Deviation	.843883
Most Extreme Differences	Absolute	.286
	Positive	.286
	Negative	-.183
Kolmogorov-Smirnov Z		1.279
Asymp. Sig. (2-tailed)		.076

a Test distribution is Normal.

b Calculated from data.

Oneway

Descriptives

DATA

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	5	2.73920	.058900	.026341	2.66607	2.81233	2.645	2.801
formula 1	5	1.23280	.239070	.106915	.93576	1.52944	.991	1.634
formula 2	5	.93680	.051543	.023051	.87280	1.00080	.897	1.025
formula 3	5	.61200	.011045	.004940	.59829	.62571	.596	.626
Total	20	1.38015	.843883	.188698	.98520	1.77510	.596	2.801

Test of Homogeneity of Variances

DATA

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.345	3	16	.046



Lampiran 14. (lanjutan)

ANOVA

DATA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	13.277	3	4.426	279.212	.000
Within Groups	.254	16	.016		
Total	13.531	19			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: DATA
Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	formula 1	1.50660(*)	.079625	.000	1.27879	1.73441
	formula 2	1.80240(*)	.079625	.000	1.57459	2.03021
	formula 3	2.12720(*)	.079625	.000	1.89939	2.35501
formula 1	kontrol	-1.50660(*)	.079625	.000	-1.73441	-1.27879
	formula 2	.29580(*)	.079625	.009	.06799	.52361
	formula 3	.62060(*)	.079625	.000	.39279	.84841
formula 2	kontrol	-1.80240(*)	.079625	.000	-2.03021	-1.57459
	formula 1	-.29580(*)	.079625	.009	-.52361	-.06799
	formula 3	.32480(*)	.079625	.004	.09699	.55261
formula 3	kontrol	-2.12720(*)	.079625	.000	-2.35501	-1.89939
	formula 1	-.62060(*)	.079625	.000	-.84841	-.39279
	formula 2	-.32480(*)	.079625	.004	-.55261	-.09699

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

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	60.000(a)	57	.368
Likelihood Ratio	55.452	57	.533
Linear-by-Linear Association	15.653	1	.000
N of Valid Cases	20		

a 80 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .25.

Lampiran 15. Sertifikat analisis Eudragit L 100®

degussa.

creating essentials

17/06/0883

> MANUFACTURERS CERTIFICATE OF ANALYSIS <

Wörle GmbH & Co. KG, D-64276 Darmstadt

P.T. JJ-Degussa Chemicals
Plaza DM (ex Plaza Mashili),
3rd Fl., Jl Jend Sudiman Kav. 25
JAKARTA 12920
INDONESIA

Röhm Pharma Polymers

Date: 2006-03-06
Customer order item/date: 302022 / 2006-02-28
Delivery item/date: 32783700 000002 / 2006-03-08
Order item/date: 22556559 000002 / 2006-03-01
Invoice number/date: 62712332 / 2006-03-03
Contact person/phone/fax/email: Katja Maul / 06151/18-3551 / 06151/18-3555
katja.maul@degussa.com

Product: EUDRAGIT L 100 / 20 KG
Lot No.: B050903077
Quantity: 140 KG
Manufacturing Date / Production Date: 2005-11 / 2008-11
Stability at least until end of:

Test	Result	Units	Specification			
			INFO 7.3	Ph.Eur.	NF	JPE
Dry substance / Residue on evaporation	97,0	%	min. 95.0	N/A	N/A	N/A
Loss on drying	3,0	%	max. 5.0	max. 5.0	max. 5.0	max. 10.0
Methacrylic acid units, based on DS	49,0	%	46.0-50.8	46.0-50.6	46.0-50.6	38.0-52.0
Acid value	319	mgKOH/gDS	300-330	N/A	N/A	N/A
Viscosity / Apparent viscosity	85	mPa.s	50-200	50-200	50-200	N/A
Viscosity	16	min 2.s	10-24	N/A	N/A	10-24
Monomers	86	ppm	max. 500	max. 0.1 %	max. 0.05 %	N/A
Methyl methacrylate	8	ppm	N/A	N/A	N/A	N/A
Methacrylic acid	58	ppm	N/A	N/A	N/A	N/A

Test methods are as prescribed in Specifications (Degussa (INFO 7.3) or referenced pharmacopoeias). Tests not listed above are performed on selected lots. Relevant data is available on request. The customer is not released from the obligation to conduct careful inspection and testing of incoming products.

Sitz der Gesellschaft Darmstadt
Hansestrasse 10, 6793
USt-Id-Nr.: D081107993
Steuernummer: 507 325 71908
Kontingenznummer:
Rechts-Bevollmächtigter
Sitz der Gesellschaft Darmstadt
Hansestrasse 10, 1193 6411

Geschäftsführer:
Gregor Henzke, Sprecher
Dr. Ineser Foll
Dr. Michael Müller-Kornig

Vorsitzender des Aufsichtsrates:
Dr. Manfred Spilner

Deutsche Bank AG Darmstadt, Kto.: 53-336
BLZ: 250 700 05 Swift-Code: DEUTDE33
IBAN: DE71008700060023022900, D-64233 Darmstadt

Druckerei-Beck AG Darmstadt, Kto.: 1 748 970 00
BLZ: 608 800 00, Swift-Code: DEUTDE33
IBAN: DE43230205001748970000
Commerzbank AG Darmstadt, Kto.: 130 99 10
BLZ: 608 400 06, Swift-Code: COMBDE33
IBAN: DE44608400050130901000

Wörle GmbH & Co. KG
Körnerstrasse

Telefon: +49 (0) 6151/18-01
Telefax: +49 (0) 6151/18-02
Internet: www.plast.de

Lampiran 15. (lanjutan)

degussa.

creating essentials

71206/0883

> MANUFACTURERS CERTIFICATE OF ANALYSIS <

Röhm Pharma Polymers
 Date
 Customer order item/date
 Product:
 Lot No.:

2008-03-06
 302022 / 2006-02-28
 EUDRAGIT L 100 / 20 KG
 B050903077

This Product conforms to:
 Specifications and test methods for EUDRAGIT® L 100 and EUDRAGIT® S 100
 (INFO 7.3/E, 2004/09)
 Methacrylic Acid - Methyl Methacrylate Copolymer (1:1) Ph. Eur.
 Methacrylic Acid Copolymer, Type A NF
 Methacrylic Acid Copolymer L JPE

Manufacturing Site:
 This product is manufactured by:
 Röhm GmbH & Co. KG
 Kirschenallee
 D-64293 Darmstadt, Germany

GMP Compliance:
 This product is manufactured according to current Good Manufacturing Practices for Bulk
 Pharmaceutical Excipients as published in USP < 1078 >.

**Residual Solvents and Organic Volatile Impurities Statement regarding
 Ph. Eur. 5.4 and USP < 467 >:**
 No organic solvents are used in the manufacture, packing and storage
 of this product.

BSE/TSE Confirmation:
 No animal based materials are used in the manufacture of this product.

Genetically Modified Materials:
 This product is manufactured by chemical process. One ingredient,
 Sodium Laurilsulfate Ph. Eur. / NF
 is of natural origin. Our supplier confirmed that genetically modified materials are not used
 in the manufacture of this ingredient.

Other Statements:

Röhm GmbH & Co. KG

Weber (Head of Sales) Dr. Brendel (Head of Quality Assurance)
 (Written by computer and therefore not signed)

DAFTAR PUSTAKA

- Adamiec, J., and Marciniak, E., 2004, *Microencapsulation of Oil/Matrix/Water System During Spray Drying Process*, International Drying Symposium, available at <http://www.feq.unicamp.br/~ids2004/volC/pp%/202043-2050.pdf> (diakses 2 September 2006).
- Alache, J.M, Guet, D.J.Ph., Guyot, A.M., and Herman, 1993, *Farmasetika II dan Biofarmasi*, diterjemahkan oleh Soerono, W., Edisi 20, Airlangga University Press, Surabaya, 328-364.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 709. 1210-1211.
- Anonim, 2000, Coating of Pharmaceutical Dosage Forms, in Porter S.C., *Remington The Science and Practice of Pharmacy*, Twentieth Edition , Lippincott Williams and Wilkins., Philadelphia, 1043-1044.
- Anonim, 2002a, *Training Paper Spray Drying*, Büchi Labortechnik AG, Inggris, 2.6-7.
- Anonim, 2002b, *Methacrylate-Based Coating*, available at <http://www.pformulate.com/methacrylates.htm> (diakses tanggal 6 Agustus 2007).
- Anonim, 2004, *Specifications and Test Methods for Eudragit L 100 and Eudragit S 100*, Degussa, available at www.pharmapolymers.com/.../0/7103_SpecificationEUDRAGITL100_S100_200409.pdf (diakses 23 maret 2007).
- Anonim, 2005, *Microencapsulation*, available at http://www.microteklabs.com/technical_overview.pdf (diakses 28 januari 2007).
- Anonim, 2006a, *Eudragit Enteric Film Coating Systems*, available at <http://www.zhion.com/pharmaceutics/Eudragit.html> (diakses 18 januari 2007).
- Anonim, 2006b, *The United States Pharmacopeia*, 29th Edition, Volume 2, United States Pharmacopeial Conventional Inc., Rockville, 1843-1845.

- Ansel, H.C., Allen, L.V., and Popovich N.G., 1999, *Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems*, Seventh Edition, Lippincott Williams and Wilkins, USA, 230-234.
- Banakar, V.U., 1992, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Marcel Dekker Inc., New York, 299-301.320-323.
- Banker, R., and Rhodes, C.T., 1996, *Modern Pharmaceutics 3rd*, Revised and Expanded vol. 72., Marcell Dekker Inc., New York, 575.
- Benita, S., 1996, *Microencapsulation : Methods and Industrial Application*, Marcel Dekker Inc., New York, 9-32.
- Bakan J.A., 1994, Microencapsulation, in anonim, (Eds.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Volume 9, edited by Boylan J.C., and Swarbrick J., Marcel Dekker Inc., New York, 423-425.
- Donbrow, M., 1992, *Microcapsules and Nanoparticle in Medicine and Pharmacy*, CRC Press., Florida, 7.
- Ganiswara, S.G., 1995, *Farmakologi dan Terapi Bagian Farmakologi*, UI-Press, Jakarta, 227-231.
- Gordon, R.E., Rosanske, T.W., Fonner, D.E., Anderson, N.R., Banker, G.S., 1990, Granulation Technology and Tablet Characterization, in Lieberman, H.A., Lachman, I., Schwartz, J.B., *Pharmaceutical Dosage Form Tablets*, volume 2, second edition, revised and expanded, Marcel Dekker, inc., New York, 332-335.
- Hogan, J.E., 1995, Film Coating Materials and their Properties, In Cole, G., (Eds.), *Pharmaceutical Coating Technology*, Taylor & Francis Inc., New York, 7. 9. 17. 20-25. 27-28. 419-420.
- Jantzen, G.M., and Robinson, J.R., 1995, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery systems*, In Banker, G., and Rhodes, C.T., (Eds.), *Modern Pharmaceutics*, Third Edition, Marcel Dekker, Inc., Basel, 577-583,586-587,589-591.
- Lapidus, H., and Lordi, N.G., 1996, Drug Released from compressed hydrophilic matrices, *J. Pharm Sci*, 57:1292-1301.

- Lund, W., Wade, A., Weir, R.F., and Yates, B.J., 1986, *Handbook of Pharmaceutical Exipients*, The Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 214-215.
- Mathiowitz, 1999, Microencapsulation, in anonim, (Eds.), *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Volume 1, edited by Brannon L., Kreitz M.R., John Wiley and Sons Inc, New York, 493-532.674-677.
- Ojoe, E., Miyauchi, E.M., Viviani, T.C., Consiglieri, V.O., 2005, *Formulation and in vitro evaluation of Theophylline-Eudragit® sustained release tablets*, Degussa, available at www.pharma-polymers.com (diakses 3 januari 2007)
- Parfitt, K., 1999, *Martindale The Complete Drug Reference*, Thirty-second Edition, Pharmaceutical Press., London, 765-774.
- Sangkapat, M.S., 2004, *Application of Polyvinyl Acetate Aqueous Dispersion in Preparation of Sustained Release Matrices by Spray Drying Process*, available at <http://cuir.car.chula.ac.th/bitstream/123456789/2087/1/Sirima.pdf> (diakses 1 Februari 2007).
- Sellassie-Ghebre, I., Nesbitt R.U., and Wang J., 1986, *Eudragid Aqueous Dispersions as Pharmaceutical Controlled Release Coatings*, In McGinity, J.W., (Eds.), *Aqueous Polymeric Coating for Pharmaceutical Dosage Forms*, Second Edition, Volume 79, Marcel Dekker Inc., New York, 267-270.
- Shargel, L., Pong, S.W., and Yu, A.,B.,C., 2005, *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*, Fifth Edition, Mc. Graw-hill Companies Inc, Singapore, 414.416. 418-419. 421-422.431.515-516.525.
- Shaw, F.V.,1997, Spray Drying as an Alternative Granulation Technique, In Parikh, D.M., (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, Volume 81, Marcel Dekker Inc., Basel,76.
- Simon, B.H., 2001, *Tablet dan Kapsul Lepas lambat (Sustained release)*, Volume 14, No. 3, Dexa Media, 117-121.
- Siswandono, and Soekardjo, B., 2000, *Kimia Medisinal II*, Airlangga University Press, Surabaya, 211. 267. 402.

Sulaiman, T.N.S., 2007, *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*, Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, 14-15.56-57.

Syukri, Y., *Biofarmasetika*, UII Press., Yogyakarta, 37.

Thies, 1996, A Survey of Microencapsulation Processes, In Benita, S., (Eds.), *Microencapsulation Methods and Industrial Application*, Marcel Dekker Inc., New York, 3.9-17.

Tjandrawinata, 2002, *Pemanfaatan Teknologi Sediaan Farmasi dengan Pelepasan Terkendali untuk Meningkatkan Keefektifan Terapi*, Volume 15, No.1, Dexa Media, 28-30.

Tjay, H.T., and Rahardja, K., 2002, *Obat-Obat Penting*, Edisi V, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 599-613.

Wise, D.L., 2000, *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Inc. All Rights Reserved, USA, 271, 444.

