

**FORMULASI MIKROSFER MUKOADHESIF MENGGUNAKAN
PRAGELATINISASI PATI SINGKONG SUKSINAT**

YUHENDI

0305050698



**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
DEPARTEMEN FARMASI
DEPOK
2009**

**FORMULASI MIKROSFER MUKOADHESIF MENGGUNAKAN
PRAGELATINISASI PATI SINGKONG SUKSINAT**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi**

**Oleh :
YUHENDI
0305050698**



**DEPOK
2009**

**SKRIPSI : FORMULASI MIKROSFER MUKOADHESIF
MENGUNAKAN PRAGELATINISASI PATI SINGKONG
SUKSINAT**

NAMA : YUHENDI

NPM : 0305050698

SKRIPSI INI TELAH DIPERIKSA DAN DISETUJUI

DEPOK, JULI 2009

Dr. SILVIA SURINI, M.Pharm.Sc

Prof. Dr. EFFIONORA ANWAR, MS

PEMBIMBING I

PEMBIMBING II

Tanggal Lulus Ujian Sidang Sarjana : 9 JULI 2009

Penguji I : Dr. Herman Suryadi, MS

Penguji II : Dr. Iskandarsyah, MS

Penguji III : Dr. Arry Yanuar, MS

*Betapapun tinggi prestasi manusia,
Semua itu hanya karena rahmat anugerah Tuhan.
Janganlah seseorang memegahkan dirinya,
Kita semua hanyalah alat yang Kuasa.*



**KARENA TUHANLAH YANG MEMBERIKAN HIKMAT,
DARI MULUT-NYA DATANG PENGETAHUAN DAN
KEPANDAIAN (AMS 2:6).**

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yesus Kristus, atas segala kasih karunia, kemurahan, berkat, dan pertolongan yang tiada hentinya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Dr. Berna Elya, M.Si. selaku koordinator pendidikan dan Ibu Dra. Juheini Amin, M.Si. selaku pembimbing akademik yang telah memberikan banyak perhatian, saran dan bantuannya selama masa pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI.
3. Ibu Dr. Silvia Surini, M. Pharm.Sc. selaku pembimbing I dan Ibu Prof. Dr. Effionora Anwar, MS. selaku pembimbing II yang telah memberi petunjuk, bimbingan dan memberikan banyak masukan selama penelitian hingga tersusunnya skripsi ini.
4. Seluruh dosen/staf pengajar Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu pengetahuan dan didikannya selama ini.

5. Seluruh laboran dan karyawan Departemen Farmasi FMPIA UI atas seluruh waktu dan bantuannya, terutama selama proses penelitian.
6. Ayah, Ibu, kakak dan adik saya atas segala doa, kasih sayang, perhatian dan dukungannya selama ini. Tidak lupa juga kepada Yuliana beserta keluarganya yang selalu mendoakan dan memotivasi saya untuk menyelesaikan penelitian ini dengan sebaik mungkin.
7. Teman-teman KBI Farmasetika terutama Vidya Anggriani, Dewi Komalasari dan teman-teman angkatan 2005.
8. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah memberikan dukungannya selama penelitian dan penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa penelitian dan penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis akan senang hati menerima segala kritik dan saran demi tercapainya hasil yang lebih baik lagi. Tak ada yang penulis harapkan selain sebuah keinginan agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan pada umumnya dan ilmu farmasi pada khususnya.

Penulis

2009

ABSTRAK

Mikrosfer mukoadhesif merupakan salah satu bagian dari sistem penghantaran obat yang dapat mengendalikan pelepasan obat dan dapat memperlama waktu kontak sediaan pada membran absorpsi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan mukoadhesif dari mikrosfer yang terbuat dari prigelatinisasi pati singkong suksinat (PPSS) dan kombinasinya dengan natrium alginat (Na-Alg) atau natrium karboksimetilselulosa (Na-CMC), serta kemampuannya dalam menahan pelepasan obat. Mikrosfer yang mengandung propranolol hidroklorida sebagai model obat dibuat dengan metode semprot kering dan dikarakterisasi meliputi morfologi, uji perolehan kembali, distribusi ukuran partikel, kadar air, kekuatan mukoadhesif, daya mengembang, efisiensi penyerapan dan pelepasan obat dalam medium klorida pH 1,2 dan fosfat pH 7,2. Mikrosfer yang terbuat dari PPSS 4% memberikan kekuatan mukoadhesif yang lebih besar dibandingkan dengan mikrosfer yang terbuat dari kombinasi PPSS dengan Na-Alg atau Na-CMC pada mukosa lambung dan usus tikus. Uji pelepasan obat secara *in vitro* menunjukkan mikrosfer PPSS dan kombinasinya dengan Na-Alg atau Na-CMC dapat berfungsi sebagai matriks hidrofilik dalam sediaan lepas terkendali.

Kata kunci : Mikrosfer, mukoadhesif, pelepasan obat, prigelatinisasi pati singkong suksinat.

xii + 146 hlm.;gamb.;tab.;lamp.

Bibliografi : 66 (1976-2009)

ABSTRACT

Mucoadhesive microspheres constitute a part of drug delivery system that can precisely control the release rates and increase the residence time at the site of absorption. The aim of this study were to recognize the mucoadhesive strength of the microspheres composed of pregelatinized cassava starch succinate (PCSS) and the combinations with sodium alginate (Na-Alg) or sodium carboxymethylcellulose (Na-CMC), as well as to investigated the drug retarding ability. Microspheres containing propranolol hydrochloride as a model drug were prepared by spray-drying method and characterized in terms of morphology, recovery factor, particle size distribution, water content, mucoadhesive strength, swelling capacity, entrapment efficiency, and *in vitro* drug release in chloride medium of pH 1,2 and phosphate medium of pH 7,2. The results showed that mucoadhesive strength on the rat stomach and intestine mucus of PCSS 4% microspheres was greater than microspheres of PCSS:Na-Alg or PCSS:Na-CMC. The results of *in vitro* drug release revealed that microspheres of PCSS and the combination with Na-Alg or Na-CMC can useful as hydrophilic matrice in controlled release drug delivery system.

Keywords : Microspheres, mucoadhesive, drug release, pregelatinized cassava starch succinate.

xii + 146 pages; figs; tabs; appendix

Bibliography : 66 (1976-2009)

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK.....	iii
ABSTRACT.....	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar belakang	1
B. Tujuan penelitian.....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Mikrosfer Mukoadhesif	7
B. Sistem Bioadhesif	12
C. Sediaan Lepas Terkendali	15
D. Kinetika Pelepasan	20
E. Prigelatinisasi Pati Singkong Suksinat.....	22
F. Natrium Alginat.....	24
G. Natrium Karboksimetilselulosa.....	25
H. Propranolol Hidroklorida.....	26

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

A. Alat.....	29
B. Bahan.....	29
C. Cara kerja.....	30
1. Pengukuran viskositas dari formula mikrosfer mukoadhesif propranolol hidroklorida.....	30
2. Pembuatan mikrosfer mukoadhesif propranolol Hidroklorida	31
3. Evaluasi mikrosfer.....	32
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil	39
B. Pembahasan	44
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan.....	71
B. Saran.....	71
DAFTAR ACUAN	73

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Pelepasan obat secara difusi dari <i>reservoir</i>	16
2. Pelepasan obat secara difusi melalui matriks.....	17
3. Pelepasan obat dengan mekanisme difusi terkontrol.....	18
4. Reaksi antara pati singkong dengan suksinat anhidrida.....	23
5. Struktur molekul natrium alginat.....	24
6. Struktur molekul natrium karboksimetilselulosa.....	25
7. Struktur molekul propranolol hidroklorida.....	26
8. Serbuk PPSS.....	81
9. Serbuk propranolol hidroklorida.....	81
10. Mikrosfer mukoadhesif propranolol hidroklorida dari kesembilan formula.....	82
11. Mikrofotograf mikrosfer formula A dengan perbesaran 1000, 2000, 3000 dan 5000 x.....	83
12. Mikrofotograf mikrosfer formula C dengan perbesaran 500, 2000, 5000 dan 7000x.....	84
13. Mikrofotograf mikrosfer formula E dengan perbesaran 500, 2000, 5000 dan 10000x.....	85
14. Mikrofotograf mikrosfer formula G dengan perbesaran 1000, 2000, 5000, dan 7000x.....	86
15. Mikrofotograf mikrosfer formula H dengan perbesaran 1000, 2000, 5000, dan 7000x.....	87
16. Mikrofotograf mikrosfer formula I dengan perbesaran 1000, 2000, 5000, dan 7000x.....	88

17. Nilai perolehan kembali mikrosfer mukoadhesif propranolol hidroklorida.....	89
18. Nilai kadar air mikrosfer mukoadhesif propranolol hidroklorida	89
19. Distribusi ukuran partikel mikrosfer mukoadhesif	90
20. Nilai kekuatan pelekatan mikrosfer mukoadhesif pada mukosa lambung tikus menggunakan alat <i>Texture Analyzer</i>	91
21. Nilai kekuatan pelekatan mikrosfer mukoadhesif pada mukosa usus tikus menggunakan alat <i>Texture Analyzer</i>	91
22. Daya mengembang mikrosfer pada medium klorida pH 1,2 selama 2 jam	92
23. Daya mengembang mikrosfer pada medium klorida pH 1,2 selama 8 jam	92
24. Daya mengembang mikrosfer pada medium klorida pH 7,2 selama 2 jam	93
25. Daya mengembang mikrosfer pada medium klorida pH 7,2 selama 8 jam	93
26. Kurva serapan larutan propranolol hidroklorida konsentrasi 35 ppm dalam medium aquadest pada λ 200-400 nm	94
27. Kurva serapan larutan propranolol hidroklorida konsentrasi 35 ppm dalam medium klorida pH 1,2 pada λ 200-400 nm	94
28. Kurva serapan propranolol hidroklorida konsentrasi 35 ppm dalam medium klorida pH 7,2 pada λ 200-400 nm	95
29. Kurva kalibrasi propranolol hidroklorida pada λ 288 nm dalam medium aquadest	95
30. Kurva kalibrasi propranolol hidroklorida pada λ 288,5 nm dalam medium larutan klorida pH 1,2.....	96
31. Kurva kalibrasi propranolol hidroklorida pada λ 288 nm dalam medium larutan fosfat pH 7,2.....	96
32. Nilai efisiensi penjerapan mikrosfer mukoadhesif propranolol hidroklorida dalam medium aquadest.....	97

33. Profil pelepasan propranolol hidroklorida dari mikrosfer mukoadhesif dalam medium larutan klorida pH 1,2 selama 8 jam.....	98
34. Profil pelepasan propranolol hidroklorida dari mikrosfer mukoadhesif dalam medium larutan fosfat pH 7,2 selama 8 jam.....	99
35. Kurva kinetika pelepasan propranolol hidroklorida dari formula E menurut persamaan Higuchi dalam medium fosfat pH 7,2	100
36. Kurva kinetika pelepasan propranolol hidroklorida dari formula E menurut persamaan orde nol dalam medium fosfat pH 7,2	100
37. Kurva kinetika pelepasan propranolol hidroklorida dari formula E menurut persamaan orde satu dalam medium fosfat pH 7,2	101
38. Kurva kinetika pelepasan propranolol hidroklorida dari formula E menurut persamaan Korsmeyer-Peppas dalam medium fosfat pH 7,2.	101
39. Alat semprot kering	102
40. Alat <i>scanning electron microscope</i> (SEM)	102
41. Alat <i>texture analyzer</i>	102
42. Alat <i>particle size analyzer</i>	102
43. Alat uji difusi termodifikasi.....	103
44. Alat spektrofotometer UV-Vis.....	103
45. Alat viskometer Brookfield.....	103
46. Alat sentrifugasi	103
47. Alat <i>homogenizer</i>	104
48. Alat sonifikasi	104
49. Alat <i>moisture balance</i>	104
50. Alat pH-meter	104

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rumus perhitungan kinetika obat	20
2. Formula mikrosfer mukoadhesif propranolol hidroklorida	32
3. Viskositas masing-masing formula mikrosfer mukoadhesif	107
4. Ringkasan hasil evaluasi mikrosfer mukoadhesif dari kesembilan formula pada berbagai parameter	110
5. Uji perolehan kembali pembuatan mikrosfer mukoadhesif dengan metode semprot kering.....	111
6. Distribusi ukuran partikel mikrosfer mukoadhesif	111
7. Hasil uji kadar air.....	112
8. Hasil daya mengembang dari tiap formula pada pH 1,2 dan pH 7,2	112
9. Hasil uji kekuatan pelekatan mikrosfer mukoadhesif pada lambung tikus menggunakan <i>texture analyzer</i>	113
10. Hasil uji kekuatan pelekatan mikrosfer mukoadhesif pada usus tikus menggunakan <i>texture analyzer</i>	113
11. Data serapan propranolol hidroklorida dalam medium aquadest pada λ 288 nm.....	114
12. Data serapan propranolol hidroklorida dalam larutan klorida pH 1,2 pada λ 288,5 nm.....	115
13. Data serapan propranolol hidroklorida dalam medium larutan fosfat pH 7,2 pada λ 288 nm	116
14. Efisiensi penyerapan mikrosfer mukoadhesif.....	117
15. Pelepasan propranolol hidroklorida secara <i>in vitro</i> dari mikrosfer mukoadhesif dalam medium larutan klorida pH 1,2.....	118

16. Pelepasan propranolol hidroklorida secara <i>in vitro</i> dari mikrosfer mukoadhesif dalam medium larutan fosfat pH 7,2.....	119
17. Kinetika pelepasan propranolol hidroklorida dalam medium klorida pH 1,2.....	120
18. Kinetika pelepasan propranolol hidroklorida dalam medium fosfat pH 7,2.....	121



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Distribusi ukuran partikel formula A.....	125
2. Distribusi ukuran partikel formula B.....	126
3. Distribusi ukuran partikel formula C.....	127
4. Distribusi ukuran partikel formula D.....	128
5. Distribusi ukuran partikel formula E.....	129
6. Distribusi ukuran partikel formula F.....	130
7. Distribusi ukuran partikel formula G.....	131
8. Distribusi ukuran partikel formula H.....	132
9. Distribusi ukuran partikel formula I.....	133
10. Perhitungan pelepasan propranolol hidroklorida dari mikrosfer mukoadhesif.....	134
11. Hasil uji statistik kekuatan mukoadhesif dengan anova satu arah.....	135
12. Hasil uji statistik daya mengembang dengan anova satu arah.....	139
13. Hasil uji statistik efisiensi penyerapan dengan anova satu arah.....	141
14. Hasil uji statistik pelepasan obat dengan anova satu arah.....	142
15. Data karakterisasi PPSS.....	143
16. Sertifikat analisa Na-Alg.....	144
17. Sertifikat analisa Na-CMC.....	145
18. Sertifikat analisa propranolol hidroklorida.....	146

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Salah satu perkembangan terkini dalam teknologi farmasi yaitu telah dirancangnya berbagai bentuk sediaan farmasi dengan waktu dan kecepatan pelepasan zat aktif yang dikendalikan, yang sering disebut sebagai bentuk sediaan lepas terkendali (1). Sediaan lepas terkendali ini dirancang untuk melepaskan obat secara perlahan dan untuk menjaga agar konsentrasi obat tetap dalam batas terapeutik selama 8-12 jam dosis tunggal (2). Sediaan lepas terkendali memiliki beberapa keuntungan bila dibandingkan dengan sediaan konvensional, yaitu dapat memperkecil kemungkinan efek samping dari suatu obat dan dapat dicapainya konsentrasi obat dalam darah yang konstan sehingga dapat mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah. Pengurangan fluktuasi kadar obat dalam darah dapat memungkinkan berkurangnya frekuensi pemberian obat sehingga diharapkan kepatuhan pasien dapat meningkat (3).

Keberhasilan dari sediaan lepas terkendali terbatas oleh waktu tinggalnya pada tempat absorpsi. Oleh karena itu, strategi untuk memperlambat waktu transit obat dapat dilakukan dengan pendekatan farmasetik yaitu salah satunya dengan sistem mukoadhesif (1). Sediaan mukoadhesif dapat menyediakan waktu kontak yang lebih lama antara

sediaan lepas terkendali dengan membran pengabsorpsi (4). Hal ini diperkuat dengan hasil penelitian uji mukoadhesif secara *in vitro* yang menunjukkan sediaan mukoadhesif dapat menempel pada mukosa usus tikus selama lebih dari 8 jam (5). Sediaan mukoadhesif juga telah terbukti dapat tertahan selama lebih dari 10 jam dalam saluran cerna manusia (6).

Berdasarkan hasil penelitian-penelitian tersebut, dapat dipahami bahwa sediaan mukoadhesif akan meningkatkan absorpsi obat dalam tubuh sehingga penghantaran obat menjadi lebih baik. Bentuk sediaan ini juga dapat bekerja terhadap permukaan mukosa lainnya, sehingga sediaan ini dapat dirancang tidak hanya melalui cara pemberian secara oral, tetapi dapat pula diterapkan pada cara lainnya, misalnya pemberian melalui rongga hidung (7).

Salah satu upaya yang dapat digunakan untuk mengendalikan pelepasan obat yaitu dengan menggunakan sistem matriks dengan polimer hidrofilik yang di dalamnya terdapat obat terdispersi secara homogen. Sistem ini dapat dibuat melalui sediaan mikrosfer yang memberikan kelebihan melalui ukurannya yang kecil dan sifat pembawanya yang efisien. Untuk tercapainya tujuan dalam menghantarkan obat secara lepas terkendali dan memperlama waktu kontaknya di dalam tempat absorpsi, maka sifat mukoadhesif dan bentuk mikrosfer dipadukan untuk pengembangan suatu sistem penghantaran obat yang disebut mikrosfer mukoadhesif (4).

Istilah mukoadhesif digunakan secara spesifik ketika mukus yang terlibat berikatan dengan suatu polimer. Oleh karena itu, sediaan mikrosfer

mukoadhesif membutuhkan suatu polimer yang tidak hanya diperlukan dalam proses penyalutan atau mikroenkapsulasi suatu obat, tetapi juga dapat berinteraksi dengan jaringan epitel mukosa di sepanjang saluran cerna atau permukaan mukosa lainnya (8). Selain itu, polimer tersebut juga diharapkan mempunyai kemampuan untuk membentuk lapisan gel yang berfungsi sebagai *barrier* bagi obat untuk berdifusi keluar, sehingga pelepasannya dapat dikendalikan (9).

Pada penelitian ini akan digunakan kombinasi antara polimer alami dan polimer semi sintetik yang diharapkan mempunyai sifat mukoadhesif yang baik. Polimer alami yang digunakan adalah pati singkong termodifikasi secara fisika dan kimia. Dalam hal ini, pati mengalami pragelatinisasi sempurna lalu direaksikan dengan suksinat anhidrida sehingga didapatkan bentuk modifikasinya yang dinamakan pragelatinisasi pati singkong suksinat (PPSS) (10).

Pemilihan PPSS ini didasarkan atas hipotesa bahwa polimer ini memiliki sifat bioadhesif. PPSS terbuat dari pati yang memiliki gugus hidroksil dan karboksil, sehingga PPSS dapat mengembang dan membentuk gel jika kontak dengan air dan membantu terjadinya kontak yang kuat antara mikrosfer dengan lapisan mukus pada permukaan mukosa (10,11). Hal ini didukung pula dengan hasil penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa mikrosfer yang terbuat dari PPSS memiliki tekstur permukaan yang kasar dan tidak rata (10). Karakteristik ini akan berhubungan dengan kemampuan suatu bahan sebagai polimer bioadhesif. Jika tekstur permukaannya

semakin kasar, maka sifat adhesifnya akan meningkat melalui interaksi mekanik dengan permukaan mukosa yang lebih kuat (4).

Untuk meningkatkan sifat bioadhesif dan mengontrol kecepatan pelepasan obatnya, maka dipilih polimer semi sintetik untuk dikombinasi dalam formula yang mengandung PPSS. Polimer semi sintetik yang digunakan adalah natrium alginat (Na-Alg) dan natrium karboksimetilselulosa (Na-CMC). Kedua polimer ini merupakan polimer anionik yang mempunyai gugus hidrofilik yang berperan dalam sifat bioadhesif dan kecepatan pelepasan suatu obat (12). Pada penelitian ini dilakukan formulasi dan evaluasi sediaan mikrosfer mukoadhesif PPSS yang dikombinasi dengan Na-Alg dan Na-CMC. Sediaan mikrosfer yang dihasilkan diharapkan mempunyai sifat mukoadhesif yang baik dan dapat mengendalikan pelepasan obat.

Model obat yang digunakan dalam penelitian ini adalah propranolol hidroklorida. Propranolol hidroklorida merupakan penghambat reseptor β non selektif yang sering digunakan untuk pengobatan hipertensi, angina pectoris, dan penyakit jantung lainnya. Propranolol ini mempunyai waktu paruh yang pendek, yaitu sekitar 3-6 jam (13), sehingga cocok digunakan sebagai model obat dalam bentuk sediaan lepas terkendali.

B. TUJUAN PENELITIAN

1. Mengetahui kemampuan mukoadhesif dari mikrosfer yang mengandung prigelatinisasi pati singkong suksinat.
2. Mengetahui kemampuan mikrosfer yang terbuat dari prigelatinisasi pati singkong suksinat dan kombinasinya dengan polimer lain sebagai matriks hidrofilik dalam sediaan lepas terkendali.





BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. MIKROSFER MUKOADHESIF

Mikrosfer mengandung pengertian suatu bentuk partikel berukuran mikrometer homogen yang mengandung zat aktif dan terdispersi dalam bahan matriks non aktif. Bahan matriks yang digunakan biasanya bersifat *biodegradable*. Mekanisme pelepasan dari zat aktif diperantarai oleh difusi, *swelling* dan degradasi dari matriks (14).

Mikrosfer mukoadhesif adalah mikropartikel dan mikrokapsul yang memiliki diameter 1-1000 μm yang seluruhnya dapat terdiri dari polimer bioadhesif atau memiliki penyalut di bagian luar dari polimer tersebut. Mikrosfer secara umum, mempunyai kegunaan yang potensial untuk digunakan sebagai sistem penghantaran obat lepas terkendali. Namun, menggabungkan sifat mukoadhesif dengan mikrosfer akan memberikan keuntungan yaitu berupa absorpsi yang efisien, meningkatkan bioavailabilitas obat melalui permukaannya yang luas terhadap rasio volumenya, kontak yang lama dengan lapisan mukus dan dapat menghantarkan obat langsung ke tempat sasaran (4).

Metode pembuatan mikrosfer terdiri atas beberapa macam, di antaranya adalah sebagai berikut (4):

1) Penguapan pelarut

Metode ini merupakan metode pembuatan mikrosfer yang pertama. Polimer dan obat harus dapat larut dalam pelarut organik. Larutan yang mengandung polimer dan obat terdispersi dalam fase cair untuk membentuk suatu tetesan. Pengadukan yang terus menerus dan peningkatan suhu akan menjadikan pelarut organik menguap dan meninggalkan partikel padat dari suatu polimer-obat yang tersuspensi di dalam medium cair. Partikel-partikel ini akhirnya disaring dari bentuk suspensinya.

2) Metode penghilangan pelarut

Metode ini adalah metode mikroenkapsulasi tanpa air, yang cocok untuk polimer yang labil dengan adanya air seperti polianhidrat. Dalam metode ini, bahan obat didispersikan atau dilarutkan ke dalam larutan dari polimer terpilih di dalam suatu pelarut organik yang mudah menguap seperti metilen klorida. Campuran ini kemudian disuspensikan dalam minyak silikon yang mengandung span 85 dan metilen klorida. Setelah menambahkan larutan polimer ke dalam minyak silikon, petroleum eter ditambahkan dan diaduk hingga bahan terlarut terekstraksi ke dalam larutan minyak. Mikrosfer yang diperoleh kemudian dapat dikeringkan dengan menggunakan vakum.

3) Mikrosfer hidrogel

Mikrosfer yang dibuat dari polimer berjenis gel seperti alginat dibuat dengan melarutkan polimer di dalam larutan encer, mensuspensikan zat aktif di dalam campuran dan menekannya melalui alat yang tepat sehingga

menghasilkan tetesan mikro yang jatuh kedalam *hardening bath* yang diaduk secara perlahan. *Hardening bath* biasanya mengandung larutan kalsium klorida, ion kalsium divalen akan menyambung silang dengan polimer membentuk mikrosfer tergelatinasi. Permukaan dari mikrosfer ini dapat secara lebih lanjut dimodifikasi melalui penyalutan dengan polimer polikationik.

4) Metode semprot kering

Proses dari metode ini dilakukan dengan cara mendispersikan atau melarutkan bahan inti ke dalam suatu larutan penyalut kemudian disemprot kering. Ukuran dari mikrosfer dapat diatur oleh kecepatan dari penyemprotan, kecepatan pemasukan larutan obat-polimer, ukuran pipa semprot, dan suhu pada tempat pengeringan dan pengumpul. Kualitas dari semprot kering dapat ditingkatkan dengan penambahan *plasticizers* yang mendorong terjadinya pembentukan film dan koalesensi polimer dan meningkatkan permukaan mikrosfer yang halus dan sferis. Metode mikroenkapsulasi ini tidak bergantung terhadap karakteristik kelarutan dari obat dan polimer, kemudian pengerjaannya sederhana dan mudah untuk dibuat skala besar.

5) Sambung silang secara kimia dan dengan pemanasan

Mikrosfer yang berasal dari polimer alami dapat disiapkan dengan proses sambung silang. Polimer-polimer ini adalah gelatin, albumin, pati dan dekstran. Suatu emulsi air dalam minyak disiapkan, fase air adalah larutan dari polimer yang mengandung obat dan fase minyak adalah minyak

tumbuhan atau campuran minyak dengan pelarut organik yang cocok yang mengandung emulgator yang larut air. Setelah emulsi air dalam minyak terbentuk, polimer yang larut air dipadatkan dengan proses sambung silang tertentu. Proses ini meliputi perlakuan panas atau penambahan agen penyambung silang seperti glutaraldehid untuk membentuk sambung silang kimia yang stabil.

Pada prinsipnya ada tiga bahan yang dapat terlibat dalam proses mikroenkapsulasi, yaitu (15):

1. Bahan inti

Inti adalah bahan spesifik yang akan dilapisi, dapat berupa bahan padat atau cair. Komposisi material inti dapat bervariasi, misalnya pada bahan inti cair dapat terdiri dari bahan terdispersi atau terlarut. Sedangkan bahan inti padat dapat berupa zat tunggal atau campuran zat aktif. Bahan inti yang digunakan sebaiknya tidak bereaksi dengan bahan penyalut dan pelarut yang digunakan.

2. Bahan penyalut

Penyalut adalah bahan yang digunakan untuk menyalut inti dengan tujuan tertentu seperti menutupi rasa dan bau yang tidak enak, perlindungan terhadap pengaruh lingkungan, meningkatkan stabilitas dan pencegahan penguapan. Bahan penyalut yang digunakan dapat berupa polimer alam, semi sintetik maupun sintetik.

3. Pelarut

Pelarut adalah bahan yang digunakan untuk melarutkan bahan penyalut dan mendispersikan bahan inti. Pemilihan pelarut biasanya berdasarkan sifat kelarutan dari bahan inti dan bahan penyalut, sehingga pelarut yang digunakan tersebut tidak atau hanya sedikit melarutkan bahan inti tetapi juga dapat melarutkan bahan penyalut.

Karakteristik fisiko kimia yang paling penting yang dapat dikontrol dalam pembuatan mikrosfer adalah distribusi dan ukuran partikel, perbandingan antara obat dengan polimer dan total massa dari obat dan polimer.

Dalam pembuatan mikrosfer dibutuhkan suatu polimer baik yang berasal dari bahan alami atau sintetik. Contoh dari polimer tersebut misalnya poliester, poliprolakton, poliakrilamid, pati dan lain-lain. Dalam rangka mencapai fungsinya sebagai polimer mukoadhesif, molekul dari polimer harus mencapai kontak yang lama dan baik dengan tempat mukosa (5).

Beberapa sifat fisikokimia pada polimer yang berpotensi memberikan sifat adhesif diantaranya adalah (16):

1. Polimer dengan berat molekul besar (lebih dari 100.000 Da) yang diperlukan untuk terlibat dalam proses penetrasi pada membran mukosa.
2. Memiliki molekul hidrofilik yang mengandung sejumlah besar gugus fungsional sehingga dapat membentuk ikatan hidrogen dengan musin.
3. Polielektrolit anionik dengan densitas muatan hidroksil dan karboksil yang tinggi.

4. Polimer-polimer dengan fleksibilitas yang tinggi yang mempunyai mobilitas yang besar guna memfasilitasi terjadinya interpenetrasi dan interdifusi pada rantai polimer.
5. Sifat permukaan yang mirip dengan substrat biologis, agar dapat memberikan energi bebas antarmuka yang rendah antara bahan adhesif dengan substrat.

B. SISTEM BIOADHESIF

Istilah bioadesif dapat diartikan sebagai kondisi dua material, salah satunya adalah jaringan biologi, saling menempel antara satu sama lain untuk beberapa waktu yang disebabkan adanya gaya antar muka. Jika material tersebut berikatan dengan mukosa atau lapisan mukus, maka fenomena ini dikenal sebagai mukoadhesif (17).

Mukus merupakan sekret jernih dan kental yang merekat membentuk lapisan tipis gel kontinyu yang menutupi dan beradhesi pada permukaan epitel mukosa. Mukus diproduksi di mata, hidung, telinga, dan mulut. Mukus juga terdapat di sepanjang jalur sistem pernapasan, pencernaan, dan reproduksi. Fungsi utama mukus adalah melindungi dan membasahi epitel yang berada di bawahnya. Pada lambung manusia, tebal mukus rata-rata 192 μm , sedangkan di usus halus tebalnya antara 10 dan 400 μm (18).

Mukus merupakan suatu molekul besar dengan bobot molekul berkisar antara $0,5 \times 10^6$ g/mol dan 20×10^6 g/mol (19). Komponen utama dari

lapisan mukus adalah glikoprotein, lemak, garam anorganik, dan air. Kandungan air yang terdapat dalam lapisan mukus menjadikan lapisan mukus sebagai suatu sistem yang sangat terhidrasi, sedangkan kandungan glikoproteinnnya membuat lapisan mukus bersifat seperti gel serta berperan penting dalam sifat kohesi dan adhesinya (17).

Glikoprotein dari saluran pencernaan manusia mengandung karbohidrat sebanyak 70-90 % dan 12-17 % protein dalam basis kering. Sub unit dari makromolekul dihubungkan dengan ikatan peptida dan jembatan intramolekuler sistein-sistein disulfide (18).

Secara umum, mekanisme pelekatan diawali dengan adanya kontak antara sediaan dengan mukus, kemudian dilanjutkan dengan adanya interpenetrasi polimer kedalam mukus untuk meningkatkan dan memperlama sifat adhesinya. Agar dapat terjadi penempelan, harus terjadi suatu ikatan kimia antara sediaan dengan mukus. Ikatan-ikatan kimia yang mungkin terjadi adalah sebagai berikut (17):

1. Ikatan ionik: ikatan antara dua muatan yang berbeda. Interaksi ini menghasilkan ikatan yang kuat.
2. Ikatan kovalen: ikatan yang terjadi akibat penggunaan pasangan elektron secara bersama-sama. Ikatan ini menghasilkan ikatan yang kuat.
3. Ikatan hidrogen: ikatan yang terjadi antara atom hidrogen dan atom lain yang bersifat elektronegatif, misalnya oksigen, fluorin, atau nitrogen. Ikatan ini sifatnya lebih lemah dibandingkan dengan ikatan ionik ataupun ikatan kovalen.

4. Ikatan Van-der-Waals: ikatan yang terjadi antara molekul polar dipol-dipol atau dipol-dipol terinduksi. Ikatan ini menghasilkan ikatan yang lemah.

Mekanisme pelekatan sediaan mukoadhesif diterangkan oleh berbagai macam teori. Teori-teori tersebut ialah sebagai berikut (4,17):

1. Teori elektronik.

Teori elektronik didasari oleh anggapan bahwa bahan bioadhesif dan jaringan glikoprotein musin mempunyai struktur elektronik yang berbeda. Berdasarkan asumsi ini, ketika dua bahan saling kontak satu sama lain, pemberian elektron akan terjadi antara satu dengan yang lainnya, dan membentuk lapisan ganda dari elektronik bermuatan pada antar muka.

2. Teori adsorpsi.

Teori ini menyatakan bahwa ikatan bioadhesif dibentuk antara polimer adhesif dan mukosa intestinal melalui interaksi Van Der Walls, ikatan hidrogen, dan ikatan lain yang berhubungan.

3. Teori pembasahan

Teori ini menyatakan bahwa kemampuan polimer bioadhesif atau mukus untuk menyebar secara spontan dan kontak dengan substrat adalah suatu faktor yang penting untuk pembentukan ikatan.

4. Teori difusi

Teori difusi menjelaskan bahwa penggabungan dan pengaitan dari rantai polimer bioadhesif dengan rantai polimer mukus menghasilkan ikatan adhesif semipermanen dan kekuatan ikatannya bergantung pada kedalaman penetrasi dari rantai polimer. Penetrasi dari rantai polimer bioadhesif ke

dalam jaringan mukus bergantung pada gradien konsentrasi dan koefisien difusi.

5. Teori mekanik

Teori ini menjelaskan bahwa adhesi timbul akibat dari *interlocking* cairan adhesif pada permukaan kasar yang tidak beraturan.

6. Teori fraktur

Teori fraktur menjelaskan mengenai kegagalan suatu sediaan untuk melekat pada lapisan mukus. Sediaan dapat mengalami kegagalan pada proses pelekatan akibat terjadinya hidrasi berlebih. Hidrasi berlebih dapat menyebabkan terbentuknya massa gel yang licin sehingga sulit untuk melekat pada permukaan jaringan.

C. SEDIAAN LEPAS TERKENDALI

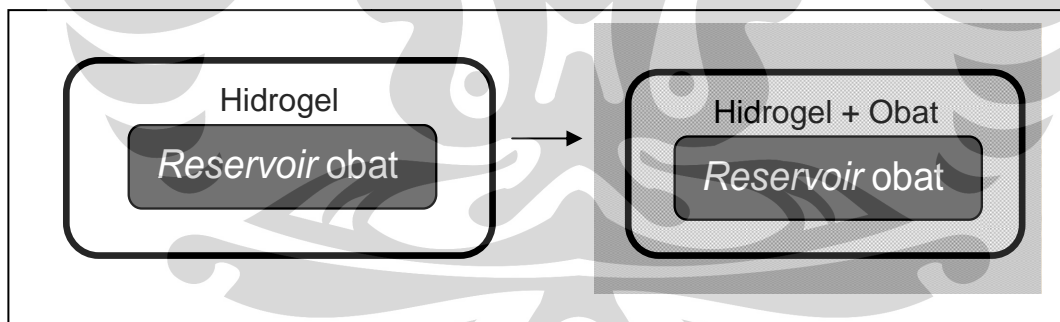
Sediaan lepas terkendali didefinisikan sebagai jenis sediaan yang menghantarkan obat pada kecepatan yang dikontrol oleh sifat pembawanya melampaui kontrol dari kondisi lingkungan seperti pH saluran cerna ataupun waktu tinggal obat melalui saluran tersebut. Agar sediaan lepas terkendali berhasil mencapai tujuannya, obat harus dapat terlepas pada kecepatan yang telah ditentukan, larut dalam saluran cerna, memiliki waktu tinggal yang cukup pada saluran cerna, dan diabsorpsi pada kecepatan yang dapat menghindari obat termetabolisme dan akhirnya mengalami eliminasi. Pada

penggunaan oral, kerja obat dicapai dengan mempengaruhi kecepatan obat dilepaskan atau memperlambat waktu tinggalnya dalam saluran cerna (3).

Sistem penghantaran obat dengan lepas terkendali memiliki macam-macam mekanisme pelepasan yaitu:

1. Sistem pelepasan obat yang dikendalikan secara difusi

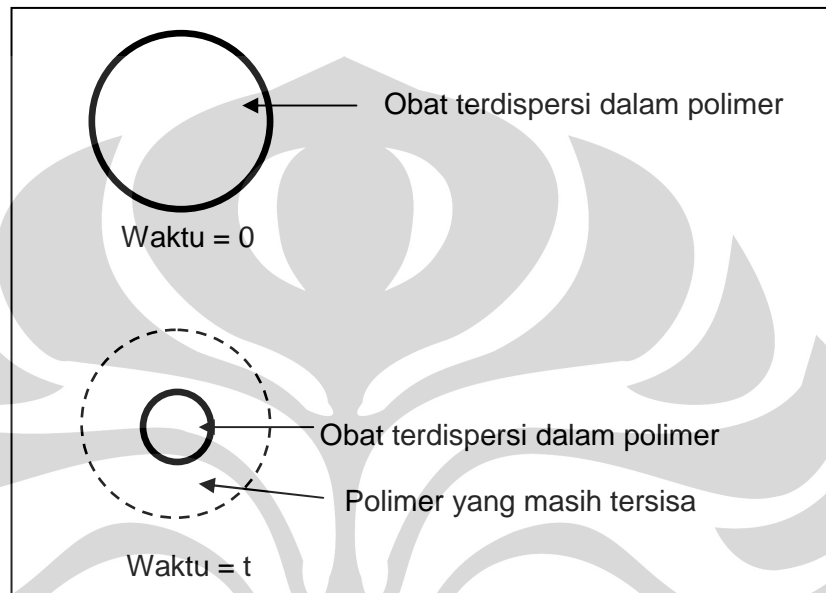
Pada mekanisme ini, obat dapat berdifusi keluar melalui sistem matriks dan *reservoir* (20). Pada sistem *reservoir* (Gambar 1), inti obat dienkapsulasi dalam membran polimer, sehingga difusi obat melalui membran dapat dikendalikan kecepatan pelepasannya. Mekanisme pelepasan obat yang terjadi berawal dari terlarutnya obat di dalam membran dan diikuti oleh difusi dan terlepasnya obat dari permukaan pada sisi lain dari membran (21).



Gambar 1. Pelepasan obat secara difusi dari *reservoir* (21).

Pada sistem matriks, obat secara seragam terlarut dan terdispersi di dalam polimer. Pada sistem ini, pelepasan obat difasilitasi oleh disolusi yang bertahap dari matriks dan dikendalikan oleh kelarutan dan porositas matriks (20). Pada Gambar 2 dapat dilihat bahwa sistem matriks dapat memberikan

pelepasan obat yang tidak konstan, karena dengan meningkatnya jarak difusi menyebabkan molekul obat yang berada di bagian tengah membutuhkan waktu yang lebih lama untuk berdifusi keluar dari matriks (20).

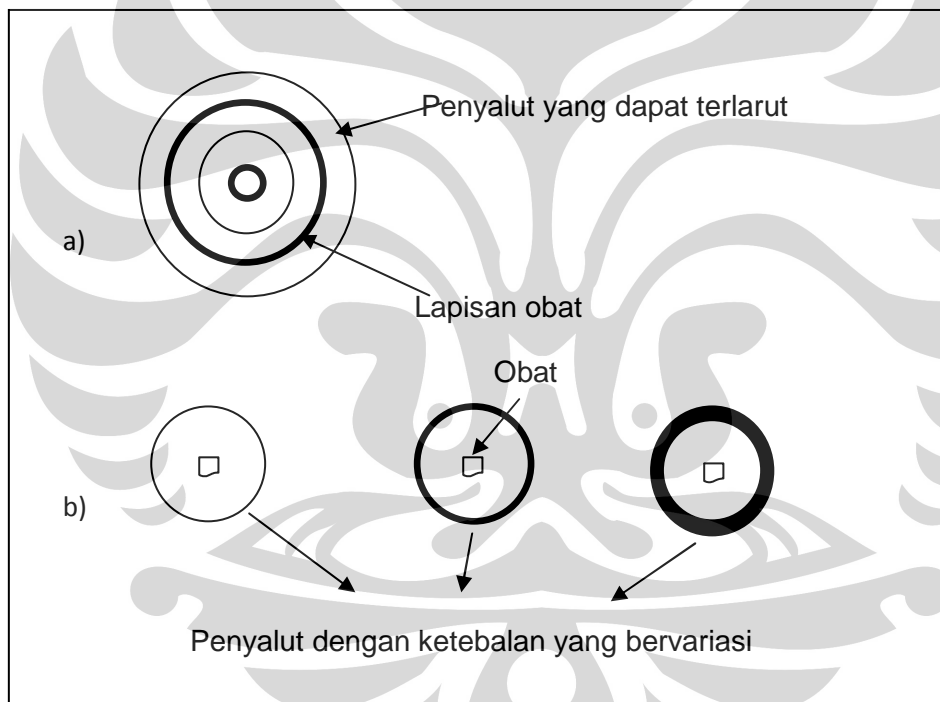


Gambar 2. Pelepasan obat secara difusi melalui matriks (20).

2. Sistem pelepasan obat yang dikendalikan secara disolusi

Pelepasan obat pada sistem ini dikendalikan dengan mengatur kecepatan melarutnya polimer yang digunakan (22). Sistem ini dapat digunakan untuk menahan pelepasan obat melalui cara yang berbeda-beda, misalnya seperti yang terlihat pada Gambar 3 bagian A, yaitu dengan menempatkan lapisan-lapisan obat pada penyalut tunggal yang memiliki kecepatan terlarut yang dapat dikontrol, maka obat dapat dilepaskan secara perlahan. Cara lainnya seperti yang tampak pada Gambar 3 bagian B, yaitu dengan menempatkan partikel-partikel obat ke dalam penyalut yang masing-

masing memiliki ketebalan yang bervariasi, akibatnya pelepasan obat akan terjadi secara bertahap. Partikel obat yang memiliki lapisan penyalut yang paling tipis akan memberikan pelepasan yang segera, sehingga dapat memenuhi konsentrasi obat yang dibutuhkan pada tahap awal pemberian dosis, sedangkan lapisan penyalut yang lebih tebal akan memenuhi kadar obat yang dibutuhkan untuk menjaga agar konsentrasi obat tetap konstan di dalam tubuh (23).



Gambar 3. Skema pelepasan obat dengan mekanisme disolusi terkontrol: (a) Pelepasan secara disolusi dengan penyalut tunggal dan (b) Pelepasan secara disolusi melalui penyalut dengan ketebalan yang bervariasi (23).

3. Sistem pelepasan obat yang dikendalikan melalui proses osmosis

Osmosis didefinisikan sebagai proses berpindahnya air melalui membran semipermeabel ke dalam suatu larutan. Akibat perpindahan air, maka terjadi peningkatan tekanan di dalam larutan, tekanan yang dihasilkan dinamakan tekanan osmotik (20). Pada sistem ini, membran semipermeabel digunakan untuk mengendalikan permeasi dari air, sehingga kecepatan air yang masuk akan mengendalikan kecepatan pelepasan obat. Kecepatan pelepasan obat dapat konstan selama konsentrasi obat melewati membran juga tetap (23).

4. Sistem pelepasan obat yang dikendalikan melalui proses *swelling*

Ketika suatu polimer kontak dengan air, maka terjadi penyerapan air yang menyebabkan polimer dapat mengembang, sehingga obat yang terdispersi di dalam polimer akan berdifusi keluar. Akibatnya, pelepasan obat bergantung pada dua proses kecepatan yang simultan yaitu antara proses berdifusinya air ke dalam polimer dan peregangan rantai polimer. Proses mengembang yang terjadi selanjutnya pada matriks menyebabkan obat berdifusi pada kecepatan yang lebih tinggi. Secara keseluruhan, pelepasan obat dikontrol oleh kecepatan mengembangnya dari jaringan polimer (21).

5. Sistem pelepasan obat melalui proses erosi

Pada sistem ini, polimer pada matriks akan mengalami erosi atau pengikisan karena terbentuk ikatan labil akibat reaksi yang terjadi secara hidrolisis maupun enzimatis. Seiring dengan terkikisnya polimer, maka obat akan dilepaskan ke dalam medium di sekitarnya (21).

6. Sistem pelepasan obat yang dikendalikan berdasarkan respon lingkungan

Mekanisme pelepasan obat yang terjadi didasarkan atas respon yang diberikan akibat terjadi perubahan pada lingkungan luar. Contohnya pelepasan obat dapat dikendalikan dengan adanya perubahan pada pH, kekuatan ionik yang berdampak pada mengembangnya suatu polimer, daya magnet, ultrasonik dan suhu sekitar (20,21).

D. KINETIKA PELEPASAN

Data yang diperoleh dari pelepasan obat untuk sediaan yang pelepasannya dimodifikasi dapat ditunjukkan dengan berbagai persamaan yang berkaitan dengan jumlah kumulatif obat yang terlarut (Q) terhadap waktu. Persamaan tersebut dirumuskan dalam kinetika orde 0, orde 1, Higuchi dan Korsmeyer-Peppas seperti ditunjukkan pada tabel di bawah ini (24).

Tabel 1. Rumus perhitungan kinetika obat.

Persamaan	$y = bx + a$
Orde 0	$Q_t/Q_0 = k_0 t$
Orde 1	$\ln Q_t/Q_0 = k_1 t$
Higuchi	$Q_t/Q_0 = k_H t^{1/2}$
Korsmeyer-Peppas	$\ln Q_t/Q_0 = n \ln t + \ln k$

Q_t/Q_0 = fraksi obat yang terlepas pada waktu t

k_0, k_1, k_H, k = konstanta pelepasan

n = eksponen pelepasan

Persamaan yang mengikuti orde nol jumlah pelepasan obatnya linier terhadap waktu, sedangkan pelepasan dengan orde satu jumlahnya bergantung pada konsentrasi zat aktif. Pelepasan orde nol adalah pelepasan yang diharapkan dalam sediaan lepas terkendali, sementara pelepasan orde satu banyak ditemui pada sediaan konvensional dan beberapa sediaan dengan pelepasan yang dimodifikasi. Ketika suatu obat terlarut di dalam suatu matriks, maka proses pelepasannya dikendalikan oleh difusi seperti yang ditunjukkan oleh persamaan Higuchi. Pelepasan dengan model ini jumlahnya linier terhadap akar waktu (25).

Pelepasan berdasarkan Korsmeyer-Peppas menjelaskan mengenai mekanisme pelepasan obat yang diwakili oleh nilai eksponen pelepasannya (n). Untuk sediaan dengan geometri sferis, pada nilai $n > 0,85$, kecepatan pelepasan obat tidak bergantung terhadap waktu yang mengindikasikan kinetika pelepasan berjalan melalui orde nol dan mekanismenya dinamakan sebagai *Case-II transport*. Jika nilai n berada pada rentang $0,43 < n < 0,85$ maka pelepasannya berjalan melalui dua fenomena yaitu difusi dan relaksasi atau erosi dari polimer yang mekanismenya dinamakan sebagai *Anomalous transport/difusi Non-Fickian*. Namun, jika nilai $n < 0,43$ maka mengindikasikan pelepasan obat berjalan melalui difusi terkendali dan dinamakan sebagai difusi Fickian (24,26).

Untuk sediaan dengan lepas terkendali terdapat aturan untuk menyatakan jumlah obat yang terlarut dengan penggunaan sediaan suatu obat yang dihubungkan melalui frekuensi atau interval pemberian obat (D), yaitu (25):

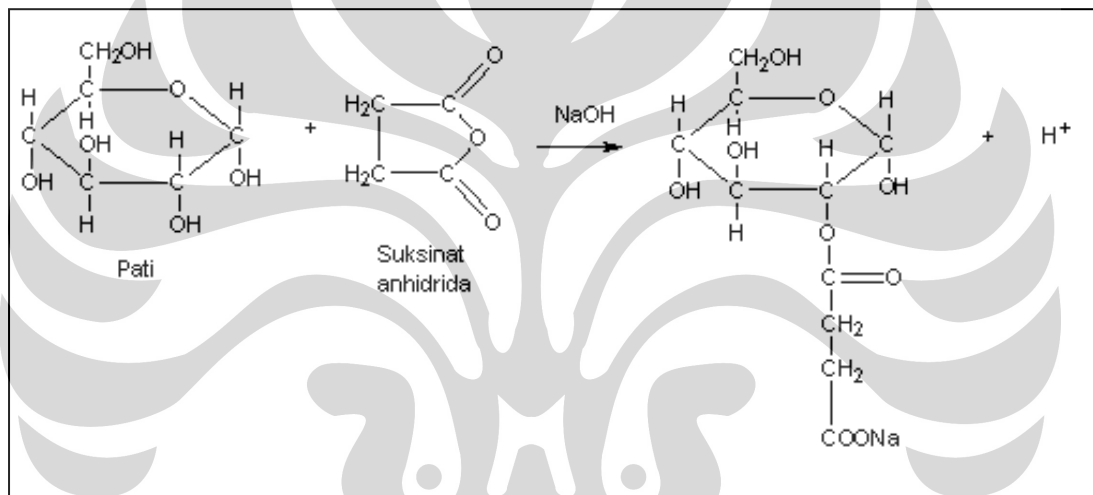
- a. Pada waktu yang sama dengan $0,25 D$: 20-45% terdisolusi ($Q_{0,25}$)
- b. Pada waktu yang sama dengan $0,5 D$: 46-75 % terdisolusi ($Q_{0,5}$)
- c. Pada waktu yang sama dengan $1,0 D$: tidak kurang dari 75% terdisolusi ($Q_{1,0}$).

E. PRAGELATINISASI PATI SINGKONG SUKSINAT

Pragelatinisasi pati singkong suksinat (PPSS) merupakan hasil modifikasi fisika dan kimia dari pati singkong. Modifikasi tersebut dimaksudkan untuk mengubah sifat fungsional pati singkong.

Pati singkong yang dimodifikasi secara fisika akan berubah menjadi pragelatinisasi pati singkong (PPS). Pada proses modifikasi ini, pati mengalami gelatinasi dan pengeringan secara cepat. Setelah melewati suhu gelatinasinya, granul pati akan membesar dan pecah sehingga melepaskan amilosa dan amilopektin. Hal ini disebabkan oleh putusnya ikatan hidrogen (27). Selama pati dipanaskan, viskositas dari pati tersebut meningkat dan secara fisik berubah dari suspensi putih menjadi pasta transparan (28). Berbeda dengan pati yang tidak terpragelatinisasi, pati terpragelatinisasi dapat mengembang dalam air dingin dan membentuk cairan koloidal.

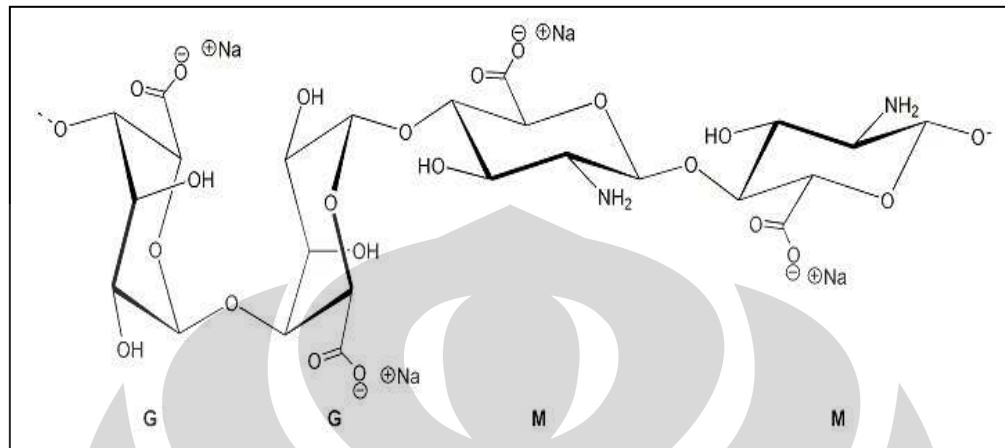
Setelah dilakukan modifikasi fisika, selanjutnya dilakukan modifikasi kimia untuk menghasilkan PPSS. Pragensasi pati singkong direaksikan dengan suksinat anhidrida untuk menghasilkan PPSS (Gambar 4). Modifikasi terjadi karena terbentuknya ikatan kimia antara suksinat anhidrida dengan PPS. Penambahan gugus suksinat ini diharapkan dapat meningkatkan kualitas pati terpragensasi sebagai eksipien sediaan farmasi (29).



Gambar 4. Reaksi antara pati singkong dengan suksinat anhidrida (30).

PPSS yang dihasilkan oleh laboratorium formulasi tablet Farmasi UI berupa serbuk berwarna putih kekuningan dan tidak berbau. PPSS memiliki nilai DS (Derajat Substitusi) sebesar 0,1040. Serbuk PPSS terdistribusi pada partikel berukuran > 355 μm (30).

F. NATRIUM ALGINAT

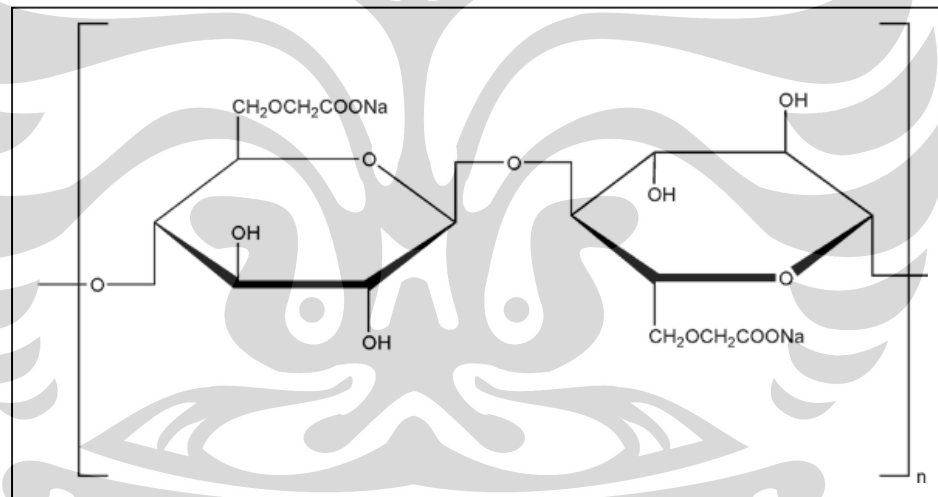


Gambar 5. Struktur molekul natrium alginat (31).

Natrium alginat merupakan salah satu polimer semi sintetik yang dihasilkan dari ganggang cokelat. Natrium alginat ini terdiri dari campuran asam poliuronat dengan komposisi asam D-manuronat dan asam L-guluronat. Natrium alginat berbentuk serbuk yang berwarna putih sampai kuning kecoklatan, tidak berbau, dan tidak berasa. Praktis tidak larut dalam etanol, eter, kloroform, campuran etanol-air yang kandungan etanolnya lebih besar dari 30%, pelarut organik, dan larutan asam dengan pH dibawah 3. Sedikit larut dalam air, membentuk larutan koloidal yang kental. Natrium alginat dengan konsentrasi 1% b/v larutan pada 20°C, menghasilkan viskositas 20-400 mPa (20-400 cP). Nilai viskositas mungkin tergantung konsentrasi, pH, suhu, atau adanya ion logam. Diatas pH 10 nilai viskositas akan turun (31).

Natrium alginat dapat digunakan sebagai matriks sediaan lepas terkendali karena natrium alginat ini dapat menahan kelarutan suatu obat. Natrium alginat merupakan polimer yang sensitif terhadap pH. Dalam asam (lambung) natrium alginat mempunyai efek pelindung terhadap membran mukus di saluran cerna bagian atas dan pada pH basa (usus) natrium alginat mempunyai sifat mengembang yang baik (32).

G. NATRIUM KARBOKSIMETILSELULOSA



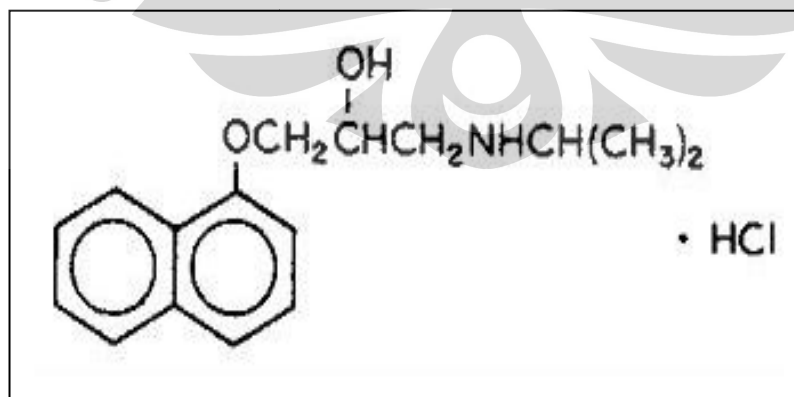
Gambar 6. Struktur molekul natrium karboksimetilselulosa (31)

Natrium karboksimetilselulosa merupakan salah satu polimer semisintetik turunan selulosa yang sering digunakan sebagai formulasi sediaan oral dan topikal untuk meningkatkan sifat kekentalannya. Dengan konsentrasi yang tinggi, biasanya 3-6% dengan tingkat viskositas sedang, sering digunakan untuk basis gel dan pasta (31).

Natrium karboksimetilselulosa berbentuk serbuk yang berwarna putih dan tidak berasa. Natrium karboksimetilselulosa bersifat higroskopis dan mampu menyerap sejumlah air dengan suhu di atas 37°C dan tingkat kelembaban sekitar 80%. Natrium karboksimetilselulosa praktis tidak larut dalam aseton, etanol, eter, dan toluen. Mudah didispersikan dalam air membentuk larutan koloidal. Larutan natrium karboksimetilselulosa stabil pada pH 2-10, dibawah pH 2 dapat menyebabkan terjadinya pengendapan dan diatas pH 10 viskositas dari larutan dapat menurun. Umumnya, larutan mencapai viskositas yang maksimum dan stabil pada pH 7-9 (31).

Natrium karboksimetilselulosa merupakan polimer semisintetik yang dapat mengembang ketika bersentuhan dengan adanya air dan memiliki sifat adhesif terhadap lapisan mukus (33) serta memiliki kemampuan untuk menahan pelepasan obat (12).

H. PROPRANOLOL HIDROKLORIDA



Gambar 7. Struktur molekul propranolol hidroklorida (13)

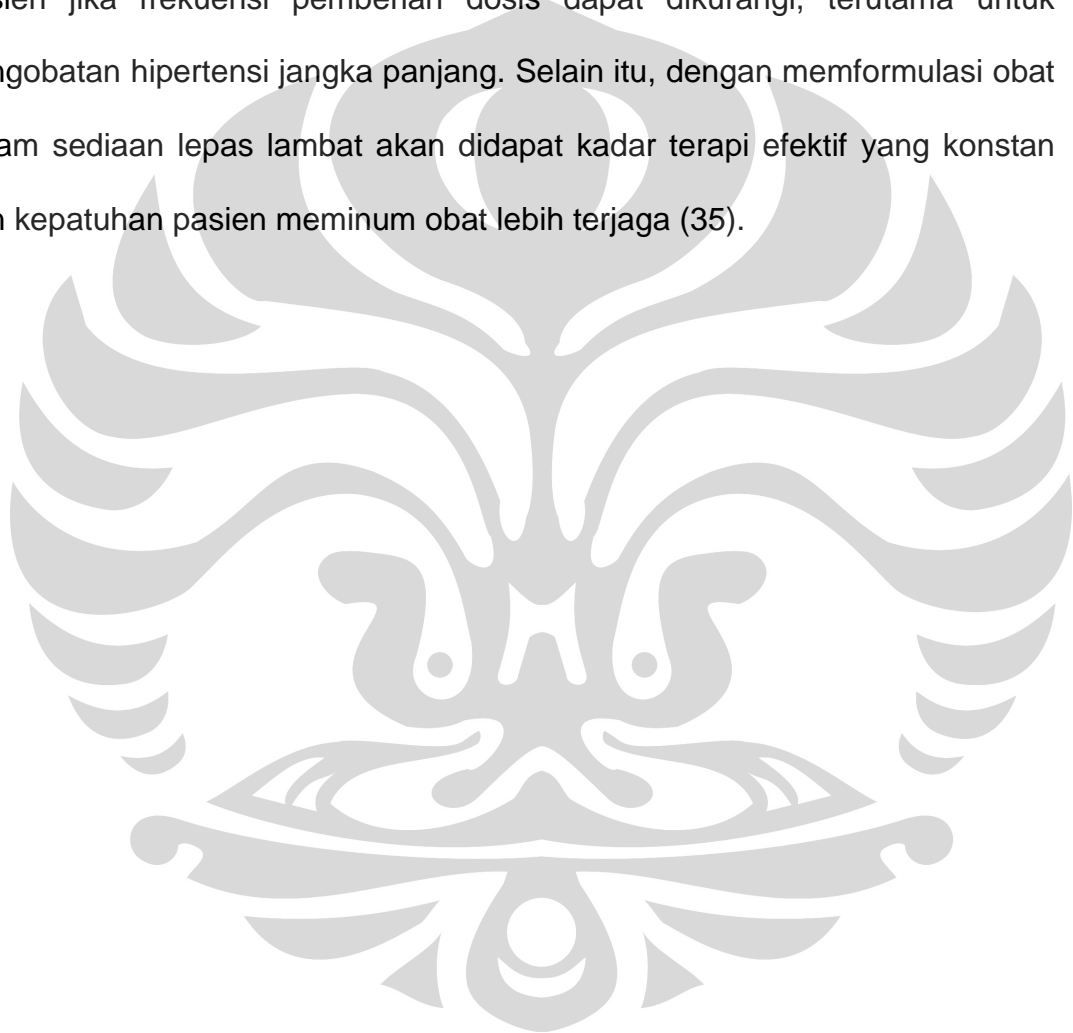
Berbentuk serbuk kristal putih atau hampir putih, tidak berbau, dan berasa pahit. Propranolol HCl larut dalam air dan alkohol, sukar larut dalam kloroform, dan praktis tidak larut dalam eter (13).

Propranolol diabsorpsi melalui saluran gastrointestinal, tetapi propranolol ini mengalami metabolisme lintas pertama di hati. Puncak kadar plasma dicapai setelah 1-2 jam pemberian secara oral. Konsentrasi efektif plasma sekitar 10-100 ng/ml. Kadar plasma ini sangat bervariasi dari tiap individu (13).

Propranolol mudah larut dalam lemak sehingga propranolol ini dapat melewati sawar darah otak dan plasenta. Propranolol berikatan dengan protein plasma sekitar 90%. Propranolol dimetabolisme di hati membentuk metabolit 4-hidroksipr propranolol, bentuk metabolit ini diekskresikan melalui urine. Waktu paruh plasma propranolol sekitar 3-6 jam dan bioavailabilitas oral sekitar 25-30% (13).

Propranolol merupakan penghambat reseptor β non selektif, dimana obat ini akan menghambat kerja dari epinefrin pada reseptor β_1 dan β_2 . Propranolol merupakan antagonis kompetitif dimana secara spesifik harus bersaing dengan reseptor β -adrenergik yang terdapat pada β reseptor. Propranolol dapat menurunkan tekanan darah pada penderita hipertensi, terlibat dalam penurunan denyut jantung, penghambatan pelepasan renin oleh ginjal, dan hambatan pelepasan NE melalui reseptor β_2 prasinaps (34).

Dosis awal untuk pengobatan hipertensi dapat dimulai dengan pemberian 40-80 mg propranolol 2 kali sehari, kemudian dapat ditingkatkan hingga 160-320 mg sehari (13). Dosis rutin yang biasanya diberikan adalah empat kali sehari. Oleh karena itu, akan menguntungkan bagi kenyamanan pasien jika frekuensi pemberian dosis dapat dikurangi, terutama untuk pengobatan hipertensi jangka panjang. Selain itu, dengan memformulasi obat dalam sediaan lepas lambat akan didapat kadar terapi efektif yang konstan dan kepatuhan pasien meminum obat lebih terjaga (35).



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. ALAT

Timbangan analitik EB-330 (Shimadzu, Jepang), *texture analyzer* 3305 (Rheoner, Jerman), *mini spray drier* B-290 (Buchi, Switzerland), pH meter (Eutech, Singapura), *homogenizer* EH2012 (CKL Machinery, Malaysia), spektrofotometer UV-Vis V-530 (Jasco, Jepang), *particle size analyzer* LS_100Q (Beckman coulter, Amerika), *scanning electron microscope* LEO 420i (Oxford, Inggris), *moisture balance* AMB 50 (Adam, Amerika), *viscometer* Brookfield (Brookfield Synchroelectric, Amerika), pengaduk ultrasonik (Branson 3200, Jepang), *hot plate magnetic stirrer* C-MAG – HS 7 (IKA, Jerman), alat-alat bedah dan alat-alat gelas.

B. BAHAN

Pragelatinisasi pati singkong suksinat (Laboratorium Farmasetika Departemen Farmasi, FMIPA UI), natrium karboksimetilselulosa (Dai-Ichi Kogyo Seiyaku, Jepang), natrium alginat (Kimica, Jepang), propranolol hidroklorida (Societa Italiana Medicine, Italia), asam klorida 37% proanalisis (Merck, Jerman), kalium klorida proanalisis (Merck, Jerman), kalium

dihidrogenfosfat proanalisis (Merck, Jerman), natrium hidroksida proanalisis (Merck, Jerman), *cellophane* (Union Carbide Corporation, Chicago), jaringan usus dan lambung yang diisolasi dari tikus putih jantan berumur 8 minggu, galur *Sprague Dawley* berat ± 200 gram.

C. CARA KERJA

1. Pengukuran viskositas dari formula mikrosfer mukoadhesif propranolol hidroklorida (36)

Masing-masing bahan yang dipakai di setiap formula (Tabel 2) didispersikan ke dalam 200 ml aquadest dalam gelas piala 250 ml, dengan jumlah bahan sesuai pada masing-masing formula. Selanjutnya bahan yang telah didispersikan dalam aquadest diaduk merata hingga membentuk cairan hidrokoloid menggunakan alat *homogenizer*. Dispersi dari setiap formula tersebut diukur viskositasnya menggunakan alat *viscometer* Brookfield. Spindel dari alat kemudian dimasukkan ke dalam gelas piala hingga garis tanda. Setelah itu, alat dinyalakan dan diputar pada kecepatan 2, 5, 10 dan 20 rpm. Hasil pembacaan skala dicatat dan digunakan untuk mengukur viskositas.

2. Pembuatan mikrosfer dengan cara semprot kering (37,38)

Pembuatan mikrosfer didasarkan atas beberapa formula seperti yang dicantumkan pada Tabel 2. Pembuatan mikrosfer ini dilakukan dengan metode semprot kering, dengan menggunakan aquadest untuk mendispersikan PPSS dan bahan pembentuk matriks lainnya. Sejumlah PPSS didispersikan dalam aquadest, kemudian diaduk homogen dengan *homogenizer*. Bahan pembentuk matriks lainnya yang telah ditimbang, didispersikan dalam aquadest dan diaduk dengan menggunakan *homogenizer*. Selanjutnya dispersi PPSS dan dispersi pembentuk matriks lainnya dicampurkan dan diaduk homogen dengan *homogenizer*. Bahan inti yaitu propranolol hidroklorida dilarutkan ke dalam aquadest dan dicampurkan dengan dispersi pembentuk matriks diatas, diaduk homogen dengan *homogenizer*. Campuran dispersi propranolol hidroklorida dalam larutan penyalut dialirkan ke alat *spray drier* dengan suhu masuk 195⁰C dan suhu keluar 90⁰C dengan kecepatan pompa 40 rpm, dan tekanan penyemprotan sebesar 4 bar. Mikrosfer propranolol hidroklorida yang terbentuk dikumpulkan dalam wadah yang sesuai.

Tabel 2. Formulasi mikrosfer mukoadhesif

Bahan	Formula								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Propranolol HCl (mg)	400	400	400	400	400	400	400	400	400
PPSS (g)	4	6	4	6	4	6	-	-	-
Na-Alginat (g)	-	-	1	1	-	-	1	-	-
Na-CMC (g)	-	-	-	-	0.5	0.5	-	0.5	-
PPS (g)	-	-	-	-	-	-	-	-	4
Aquadest (ml)	100	100	100	100	100	100	100	100	100

3. Evaluasi dan karakterisasi mikrosfer mukoadhesif propranolol hidroklorida

a. Pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrosfer (37,38)

Sampel mikrosfer ditempatkan pada *sample holder* kemudian disalut dengan partikel emas menggunakan *fine coater*. Sampel kemudian diperiksa dan dilihat morfologinya melalui alat *scanning electron microscope* pada intensitas 12 kv dengan perbesaran 500 sampai dengan 10000 kali bergantung dari ukuran mikrosfernya.

b. Uji perolehan kembali mikrosfer mukoadhesif (38)

Uji perolehan kembali ditentukan dengan membandingkan bobot total mikrosfer yang diperoleh terhadap total bahan-bahan yang digunakan pada pembuatan mikrosfer. Rumus yang digunakan adalah

$$\text{UPK} = \frac{W_m}{W_t} \times 100\%$$

UPK = persentase uji perolehan kembali (%)
 W_m = bobot mikrosfer yang dihasilkan (g)
 W_t = bobot asal bahan mikrosfer (g)

c. Analisis distribusi ukuran partikel mikrosfer (37,38)

Mikrosfer didispersikan pada cairan yang sesuai dan diukur dengan menggunakan *particle size analyzer*. Pada evaluasi ini dapat diketahui diameter partikel serta distribusi ukuran partikelnya.

d. Uji kadar air mikrosfer mukoadhesif (27)

Kadar air ditentukan dengan menggunakan alat *moisture balance*. Alat dipanaskan terlebih dahulu selama kurang lebih 10 menit. Parameter pada alat diatur dan suhu diatur menjadi 105⁰C. Mikrosfer mukoadhesif ditimbang kurang lebih 2 g dan diletakkan di atas alumunium dalam alat. Alat kemudian dinyalakan dan akan menunjukkan nilai kadar air setelah mencapai kadar air yang konstan. Nilai kadar air yang terbaca pada alat dicatat.

e. Uji kekuatan pelekatan mikrosfer mukoadhesif (27,39)

Uji kekuatan pelekatan mikrosfer mukoadhesif dilakukan dengan menggunakan alat *Texture Analyzer* (TA.XT2) yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan *XTRA Dimension Software*. Bagian dari jaringan usus dan lambung dibuka dan dibersihkan dengan NaCl fisiologis. Sejumlah tertentu mikrosfer ditempelkan di atas jaringan tersebut dan dibiarkan kontak selama 20 menit, kemudian direndam dalam medium yang akan digunakan pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Jaringan dilekatkan pada lempeng yang tersedia pada alat dengan posisi mukosa dan mikrosfer menghadap ke luar. Alat dinyalakan dan *probe* diatur agar memberikan tekanan terhadap mikrosfer dengan kekuatan $693,5 \text{ N/m}^2$ ($d = 6 \text{ mm}$) selama 1 menit. Setelah itu *probe* diangkat dengan kecepatan $0,1 \text{ mm/detik}$. Kurva antara waktu dengan besar gaya yang diperlukan akan terekam pada alat hingga mikrosfer terlepas dari permukaan jaringan.

f. Uji daya mengembang (37)

Mikrosfer mukoadhesif ditimbang sebanyak kurang lebih 50 mg kemudian dimasukkan ke dalam tabung *sentrifuge* 10 mL lalu ditimbang. Pada tabung tersebut ditambahkan 5 mL larutan asam klorida pH 1,2 atau larutan fosfat pH 7,2. Tabung disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 2000 rpm dan mikrosfer dibiarkan mengembang selama 2 jam dan 8 jam. Larutan asam klorida pH 1,2 atau larutan fosfat pH 7,2 kemudian

dikeluarkan dan tabung beserta mikrosfer yang telah mengembang selama 2 jam dan 8 jam ditimbang. Persentase daya mengembang dihitung berdasarkan rumus di bawah ini:

$$\% \text{ daya mengembang} = \frac{W_b - W_a}{W_o} \times 100 \%$$

W_b = bobot tabung dan mikrosfer setelah mengembang (g)

W_a = bobot tabung dan mikrosfer sebelum mengembang (g)

W_o = bobot awal mikrosfer (g)

g. Pembuatan larutan klorida pH 1,2 dan fosfat pH 7,2 (40)

- Pembuatan larutan klorida pH 1,2

Larutan klorida pH 1,2 dibuat dengan mencampur 50,0 ml kalium klorida 0,2 M dengan 85,0 ml asam klorida 0,2 N dan diencerkan dengan air bebas karbondioksida hingga 200,0 ml, kemudian diaduk dan diatur pH nya hingga 1,2.

- Pembuatan larutan fosfat pH 7,2

Larutan fosfat pH 7,2 dibuat dengan mencampur 50,0 ml kalium dihidrogenfosfat 0,2 M dengan 34,7 ml natrium hidroksida 0,2 N dan diencerkan dengan air bebas karbondioksida hingga 200,0 ml, kemudian diaduk dan diatur pH-nya hingga 7,2.

h. Penentuan panjang gelombang maksimum propranolol hidroklorida

Penentuan panjang gelombang maksimum propranolol hidroklorida dilakukan pada medium aquadest, larutan klorida pH 1,2, dan larutan fosfat pH 7,2. Larutan propranolol hidroklorida dibuat dengan konsentrasi 35 µg/ml. Selanjutnya larutan tersebut diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200 - 400 nm.

i. Pembuatan kurva kalibrasi propranolol hidroklorida

Kurva kalibrasi dibuat dalam medium aquadest dibuat dalam konsentrasi sebesar 10, 15, 20, 25, 30 dan 35 µg/ml. Pembuatan kurva kalibrasi propranolol hidroklorida dalam larutan fosfat pH 7,2 dan larutan klorida pH 1,2 masing-masing dilakukan dengan cara membuat larutan propranolol hidroklorida dalam larutan klorida pH 1,2 dan larutan fosfat pH 7,2 dengan konsentrasi sebesar 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 dan 40 µg/ml. Larutan tersebut diukur pada panjang gelombang maksimum propranolol hidroklorida yang diperoleh dari kurva serapan pada masing-masing larutan.

j. Penentuan efisiensi penyerapan propranolol hidroklorida dalam mikrosfer mukoadhesif (37)

Sejumlah mikrosfer yang setara dengan $\pm 5,0$ mg propranolol hidroklorida, digerus dan dilarutkan dalam aquadest pada labu takar, kemudian dionifikasi hingga larut. Ketika melarutkan propranolol hidroklorida, sisa dinding mikrosfer yang tidak larut dipisahkan dengan penyaringan. Filtrat yang diperoleh diukur serapannya dengan

spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari kurva serapan propranolol hidroklorida dalam aquadest. Serapan yang diperoleh kemudian digunakan untuk menghitung jumlah propranolol hidroklorida dalam mikrosfer menggunakan persamaan regresi linier yang diperoleh dari kurva kalibrasi.

Efisiensi penjerapan dihitung dengan membandingkan jumlah propranolol hidroklorida yang diperoleh atau yang terjerap dalam mikrosfer dengan jumlah teoritis zat aktif, dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{Efisiensi penjerapan} = \frac{W_b}{W_a} \times 100\%$$

W_b = Jumlah zat aktif terjerap dalam mikrosfer (mg)

W_a = Jumlah teoritis zat aktif dalam mikrosfer (mg)

k. Uji pelepasan obat secara *in vitro* (39)

Uji pelepasan propranolol hidroklorida secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat difusi termodifikasi. Sejumlah mikrosfer yang setara dengan $\pm 5,0$ mg propranolol hidroklorida diletakkan di atas membran *cellophan* untuk melokalisasi mikrosfer. Pengujian dilakukan dalam medium larutan klorida pH 1,2 dan larutan fosfat pH 7,2 pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ di bawah pengadukan yang kontinu dengan kecepatan 100 rpm. Pengambilan cuplikan dilakukan pada 0,25; 0,5; 0,75; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7 dan 8 jam. Tiap 10 ml sampel dianalisa menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang

gelombang maksimum yang diperoleh dari kurva serapan propranolol hidroklorida dalam larutan fosfat pH 7,2 dan larutan klorida pH 1,2.



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL

1. Pengukuran viskositas formula mikrosfer

Viskositas dari kesembilan formula di dalam aquadest menunjukkan hasil yang berbeda - beda yaitu berkisar antara 50-1300 cps. Viskositas dari formula yang hanya terdiri dari satu polimer lebih rendah dari formula kombinasi dua polimer. Hasil viskositas dari seluruh formula ditunjukkan pada Tabel 3.

2. Pembuatan mikrosfer mukoadhesif

Mikrosfer mukoadhesif dibuat dengan menggunakan metode semprot kering. Mikrosfer yang diperoleh berbentuk serbuk halus dengan warna yang bervariasi tergantung dari polimer yang dipakai. Mikrosfer yang terbuat dari PPSS atau kombinasinya dengan natrium alginat dan natrium karboksimetilselulosa berwarna putih krem, sedangkan mikrosfer yang tidak mengandung PPSS berwarna putih. Mikrosfer yang dihasilkan dari kesembilan formula ditampilkan pada Gambar 10.

3. Evaluasi dan karakterisasi mikrosfer mukoadhesif

Data hasil evaluasi dari kesembilan formula mikrosfer mukoadhesif pada berbagai parameter pengujian diringkas pada Tabel 4, kecuali pengujian pemeriksaan bentuk dan morfologi, uji daya mengembang serta uji pelepasan propranolol hidroklorida.

a. Pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrosfer

Hasil SEM mikrosfer dari formula A, C, E, G, H dan I masing-masing ditunjukkan pada Gambar 11, 12, 13, 14, dan 15. Mikrosfer yang dihasilkan berbentuk bulat hingga tidak beraturan. Mikrosfer yang terbuat dari PPSS (formula A) dan PPS (formula I) mempunyai tekstur yang khas yaitu sisi permukaannya cekung.

Mikrosfer yang terbuat dari kombinasi PPSS dan Na-Alg (formula C) serta kombinasi PPSS dan Na-CMC (formula E) memperlihatkan dua bentuk yang berlainan, yaitu bentuk bulat dengan sisi cekung dan bentuk mikrosfer dengan tekstur permukaan rata. Mikrosfer yang terbuat dari Na-Alg (formula G) mempunyai bentuk bulat dengan permukaan tidak rata, sedangkan mikrosfer yang terbuat dari Na-CMC (formula H) mempunyai bentuk bulat dengan sisi cekung.

b. Uji perolehan kembali mikrosfer mukoadhesif (UPK)

Nilai UPK dari serbuk mikrosfer yang dihasilkan memberikan hasil yang cukup baik, kecuali formula F yang hanya memberikan nilai UPK sebesar 21,88%. Hasil uji perolehan kembali ditunjukkan pada Tabel 5 dan Gambar 17.

c. Distribusi ukuran partikel mikrosfer

Distribusi ukuran partikel dari kesembilan formula menunjukkan hasil yang bervariasi. Keseluruhan formula memiliki rata-rata diameter volume kurang dari 20 μm . Hasil distribusi ukuran partikel dari mikrosfer mukoadhesif terdapat pada Tabel 6 dan Gambar 19.

d. Uji kadar air mikrosfer mukoadhesif

Hasil pemeriksaan kadar air mikrosfer mukoadhesif dapat dilihat pada Tabel 7 dan Gambar 18. Keseluruhan formula menunjukkan jumlah kadar air yang tidak lebih dari 5 %.

e. Uji kekuatan pelekatan mikrosfer mukoadhesif

Hasil uji kekuatan pelekatan mikrosfer pada lambung dan usus tikus dapat dilihat pada Tabel 9 dan 10, serta perbandingannya lebih jelas terlihat pada Gambar 20 dan 21. Uji kekuatan mukoadhesif ditunjukkan oleh gaya

yang dibutuhkan pada alat untuk menekan mikrosfer pada mukosa lambung dan usus. Semakin besar gaya yang dibutuhkan untuk melepaskan mikrosfer dari mukosa lambung dan usus, semakin besar kekuatan mukoadhesifnya.

f. Uji daya mengembang mikrosfer mukoadhesif

Hasil uji daya mengembang mikrosfer pada medium klorida pH 1,2 dan medium fosfat pH 7,2 selama 2 jam dan 8 jam dapat dilihat pada Tabel 8, serta perbandingannya yang lebih jelas dapat dilihat pada Gambar 22, 23, 24, dan 25. Secara keseluruhan dari tiap formula memberikan nilai daya mengembang yang lebih besar pada saat 8 jam dibandingkan pada saat 2 jam.

g. Penentuan panjang gelombang maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum propranolol hidroklorida dibuat dalam bentuk larutan propranolol hidroklorida dengan konsentrasi 35 ppm dalam medium aquadest, larutan klorida pH 1,2 dan larutan fosfat pH 7,2. Hasil yang diperoleh untuk medium aquadest dan larutan fosfat pH 7,2 menunjukkan panjang gelombang maksimum 288 nm, sedangkan untuk larutan klorida pH 1,2 menunjukkan panjang gelombang maksimum 288,5 nm. Kurva serapan propranolol hidroklorida dalam ke tiga medium ditampilkan pada Gambar 26, 27, dan 28.

h. Pembuatan kurva kalibrasi

Pembuatan kurva kalibrasi propranolol hidroklorida dalam tiga medium menghasilkan persamaan garis sebagai berikut:

- Medium aquadest

$$y = -0,00671 + 0,01957x \quad r = 0,99992$$

- Medium klorida pH 1,2

$$y = -0,00707 + 0,01956x \quad r = 0,99998$$

- Medium fosfat pH 7,2

$$y = -0,00510 + 0,01992x \quad r = 0,99995$$

Data serapan propranolol hidroklorida pada berbagai konsentrasi dalam ketiga medium ditunjukkan pada Tabel 11, 12, dan 13, sedangkan kurva kalibrasi propranolol hidroklorida dalam masing-masing medium ditampilkan pada Gambar 29, 30, dan 31.

i. Penentuan efisiensi penjerapan dari mikrosfer mukoadhesif

Efisiensi penjerapan dari seluruh formula dalam medium aquadest berkisar antara 83-113 %. Efisiensi penjerapan dari kesembilan formula dapat dilihat pada Tabel 14 dan Gambar 32.

j. Uji pelepasan obat secara *in vitro*

Hasil uji pelepasan propranolol hidroklorida dari mikrosfer dalam medium klorida pH 1,2 dan fosfat pH 7,2 masing - masing ditunjukkan pada Tabel 15 dan 16 serta Gambar 33 dan 34. Jumlah pelepasan obat yang paling tinggi terdapat pada formula B, G, dan H pada medium klorida pH 1,2, sedangkan pada medium fosfat pH 7,2 terdapat pada formula C. Jumlah pelepasan obat paling rendah terdapat pada formula A dalam medium klorida pH 1,2, dan formula B pada medium fosfat pH 7,2.

B. PEMBAHASAN

Evaluasi yang dilakukan pada penelitian ini dilakukan terhadap sembilan formula dan enam diantaranya merupakan formula yang mengandung PPSS. Tiga formula lainnya yaitu mikrosfer dengan polimer natrium karboksimetilselulosa, natrium alginat, dan prigelatinisasi pati singkong (PPS) digunakan sebagai pembanding terhadap formula yang dikombinasi.

1. Pengukuran viskositas formula mikrosfer

Evaluasi viskositas dilakukan dengan *viscometer* Brookfield menggunakan spindel 1 (untuk formula A, B, G, H, dan I) dan spindel 2 (untuk formula C, D, E, dan F), pada variasi kecepatan yang berbeda. Seiring

dengan kenaikan jumlah dan konsentrasi polimer dalam formula maka viskositas yang dihasilkan juga semakin besar. Oleh karena itu, viskositas pada formula yang mengandung kombinasi polimer (formula C, D, E, dan F) lebih besar dari formula A, B, G, H, dan I. Hal ini mengindikasikan bahwa formula dengan kombinasi memungkinkan terjadinya interaksi antar polimer, yang menyebabkan pembentukan dispersi campuran dalam air yang memiliki viskositas yang lebih tinggi (41).

2. Pembuatan mikrosfer mukoadhesif dengan metode semprot kering

Metode semprot kering merupakan metode yang dapat digunakan untuk mendapatkan kandungan obat yang tinggi di dalam mikrosfer (42). Metode semprot kering menggunakan udara panas untuk menguapkan pelarut yang digunakan. Pelarut yang digunakan dalam percobaan ini adalah aquadest karena terkait dengan sifat PPSS yang dapat terdispersi baik di dalam aquadest dibandingkan dengan pelarut lainnya, misalnya pelarut organik yang dipakai dalam metode penguapan pelarut. Metode ini juga mampu mengeringkan bahan secara cepat tanpa merusak sifat dari bahan yang dikeringkan, menghasilkan serbuk berukuran sangat kecil ($<10 \mu\text{m}$) yang menguntungkan bagi aplikasi obat lepas terkendali, dapat diproduksi ulang dan dapat dikerjakan dalam skala besar (38, 43, 44).

Suhu yang dipakai untuk pengeringan dipilih melalui optimasi untuk menghasilkan mikrosfer yang kering dan tidak lembab, karena jika mikrosfer

yang dihasilkan lembab maka serbuk mikrosfer akan saling melekat dan membentuk agregat. Suhu masuk yang dipilih adalah 195°C dan suhu keluarnya 90°C. Pada suhu ini serbuk yang dihasilkan dapat kering dan tidak mengalami aglomerasi. Hal ini dikarenakan proses semprot kering berjalan dengan kecepatan penguapan yang tinggi, sehingga kandungan air pada mikrosfer menjadi rendah dan serbuk tidak akan saling melekat (44).

Proses pembuatan mikrosfer terdiri dari beberapa tahap yang diawali dari preparasi, yaitu pendispersian dan homogenisasi masing-masing penyalut meliputi PPSS, Na-Alg, Na-CMC dan PPS di dalam aquadest dengan jumlah yang sesuai dengan konsentrasi di setiap formula. Propranolol hidroklorida yang digunakan sebagai zat aktif dilarutkan dalam aquadest kemudian didispersikan ke dalam larutan penyalut tersebut. Tahap berikutnya adalah atomisasi, yaitu mengubah larutan penyalut yang berisi zat aktif menjadi tetes-tetes kecil yang kemudian diuapkan dengan udara panas. Serbuk mikrosfer yang telah kering ditampung pada tempat pengumpul.

Mikrosfer yang dihasilkan berupa serbuk sangat halus dengan warna yang bervariasi, dari warna putih pucat hingga putih krem seperti yang terlihat pada Gambar 10. Mikrosfer yang terbuat dari PPSS atau kombinasinya memiliki warna putih krem sesuai dengan warna asli dari serbuk PPSS yang dapat dilihat pada Gambar 8, sedangkan mikrosfer yang terbuat dari Na-Alg (formula G), Na-CMC (formula H), dan PPS (formula I) memiliki warna putih.

3. Evaluasi dan karakterisasi mikrosfer mukoadhesif

a. Pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrosfer

Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan alat *scanning electron microscope*. Bentuk mikrosfer yang dihasilkan berbeda-beda bentuknya dan permukaannya (Gambar 11-16).

Mikrosfer yang terbuat dari PPSS (formula A) dan PPS (formula I) memiliki bentuk bulat dengan permukaan cekung, seperti yang terlihat pada Gambar 11 dan 16. Hal ini disebabkan oleh pengurangan volume air selama proses pengeringan, sehingga struktur seluler dari pati mengalami penyusutan bentuk partikel dan mengakibatkan air yang semula terperangkap dalam matriks meninggalkan bekas yakni berupa permukaan yang cekung (45). Peristiwa kehilangan air terjadi dengan cepat, karena proses semprot kering menggunakan suhu tinggi sehingga akan meningkatkan kecepatan pengeringan. Kondisi ini menyebabkan terbentuk tekanan internal dari dalam mikrosfer yang menyebabkan menyusutnya bahan ke dalam inti dan ditandai oleh bentuk mikrosfer dengan sisi permukaan yang cekung. Variasi pada mekanisme perpindahan air dan tekanan pada bagian luar dari bahan, juga berperan bagi penyusutan mikrosfer (45,46).

Penyusutan partikel dari mikrosfer juga terkait dengan sifat PPSS yang merupakan polisakarida dengan berat molekul gula yang tinggi. Semakin besar berat molekul gulanya maka daya yang dimiliki bahan tersebut sebagai

plasticizer akan berkurang. *Plasticizer* dapat mencegah penyusutan volume suatu partikel sehingga dapat menghasilkan mikrosfer yang bulat dan halus (47).

Mikrosfer yang terbuat dari kombinasi PPSS dan Na-Alg (formula C) memiliki bentuk bulat dan mempunyai dua bentuk permukaan, yaitu permukaan yang cekung dan permukaan yang datar (Gambar 12). Bentuk permukaan mikrosfer yang cekung mirip dengan bentuk permukaan mikrosfer PPSS (Gambar 11) dan PPS (Gambar 16), sedangkan bentuk permukaan mikrosfer yang datar mirip dengan bentuk permukaan mikrosfer Na-Alg (Gambar 14). Seperti yang ditampilkan pada Gambar 14, bentuk mikrosfer Na-Alg memperlihatkan bentuk bulat dengan bentuk permukaan yang datar dan kasar.

Gambar 13 menunjukkan mikrosfer yang terbuat dari kombinasi PPSS dan Na-CMC (formula E) juga memiliki bentuk bulat dengan dua bentuk permukaan, yaitu permukaan yang cekung dan permukaan yang datar. Dua bentuk permukaan ini mirip dengan bentuk permukaan mikrosfer Na-CMC (Gambar 15). Seperti yang terlihat pada Gambar 15, mikrosfer Na-CMC memiliki bentuk bulat dengan bentuk permukaan yang cekung dan datar.

b. Uji perolehan kembali proses (UPK)

Pada Tabel 4 dan 5, dapat dilihat bahwa nilai UPK dari keseluruhan formula berkisar antara 21-50%. Pada formula yang mengandung PPSS

(formula A dan B) memiliki nilai UPK yang lebih rendah dari formula yang mengandung PPS (formula I). Hal ini disebabkan viskositas yang dimiliki oleh formula A dan B lebih tinggi dibandingkan dengan formula I. Viskositas yang lebih tinggi menyebabkan proses pengeringan menjadi lebih sulit dan kecepatannya berjalan lambat sehingga ada sebagian bahan yang melekat dan tertinggal pada alat, yang menyebabkan rendahnya nilai UPK.

Pada formula yang mengandung kombinasi antara PPSS dengan Na-Alg (formula C dan D) memiliki nilai UPK yang lebih rendah dari formula yang hanya mengandung Na-Alg (formula G). Begitupula pada formula yang mengandung kombinasi PPSS dan Na-CMC (formula E dan F) juga memiliki nilai UPK yang lebih rendah dibandingkan formula yang hanya mengandung Na-CMC (formula H). Hal ini disebabkan karena perbedaan nilai viskositas dan perbedaan nilai *glass transition temperature* (T_g). *Glass transition temperature* adalah suhu yang diperlukan untuk mengubah bentuk bahan dari *glassy* menjadi *rubbery* (48).

Pada formula yang mengandung kombinasi PPSS dengan Na-Alg (formula C dan D) atau Na-CMC (formula E dan F) memiliki nilai viskositas yang lebih tinggi dari formula yang hanya mengandung Na-Alg (formula G) atau Na-CMC (formula H). Hal ini menyebabkan proses pengeringan menjadi lebih sulit dan kecepatan pengeringan menjadi lambat sehingga ada sebagian bahan yang melekat dan tertinggal pada alat, yang menyebabkan rendahnya nilai UPK.

Pada saat proses penyemprotan, ada sebagian bahan yang menempel pada alat *spray dryer*. Penempelan ini terjadi ketika suhu tetesan mikrosfer (*drop temperature/T_d*) lebih besar 10-20°C di atas *T_g* dari lapisan permukaan suatu bahan. Nilai *T_d* pada metode semprot kering berkaitan dengan suhu ketika produk dihasilkan, yaitu pada suhu keluar yang dipakai pada alat (49,50). Seperti telah disebutkan, suhu keluar yang dipakai pada penelitian ini adalah 90°C, sedangkan pati singkong, Na-Alg, dan Na-CMC berturut-turut memiliki *T_g* sebesar 50°C, 119°C, 54°C (48,51,52). Nilai *T_g* untuk gabungan polimer berada antara nilai *T_g* masing-masing polimer (51). Oleh karena itu, dapat dipahami formula yang mengandung kombinasi PPSS dengan Na-Alg atau Na-CMC memiliki kecenderungan menempel pada alat yang lebih tinggi dibandingkan dengan formula yang hanya mengandung Na-Alg atau Na-CMC, sehingga nilai UPK yang dihasilkan menjadi lebih rendah.

c. Distribusi ukuran partikel

Evaluasi distribusi ukuran partikel dinyatakan berdasarkan perbedaan diameter volume partikel. Distribusi ukuran partikel diukur menggunakan alat *particle size analyzer*. Preparasinya dikerjakan dengan mendispersikan mikrosfer dalam medium yang sesuai. Banyaknya mikrosfer yang dibutuhkan bergantung dari jumlah partikel yang terdispersi hingga cukup untuk dapat terukur pada alat. Medium yang dipilih adalah yang dapat mendispersikan mikrosfer, bukan melarutkannya. Semua formula baik yang mengandung

kombinasi polimer atau yang tidak kombinasi dapat terdispersi dengan baik dengan medium etanol 96%.

Tabel 4 dan 6 menunjukkan bahwa keseluruhan formula memiliki diameter rata-rata volume partikel yang nilainya berada antara 2,98-10,29 μm . Formula yang hanya mengandung PPSS (formula A dan B) memiliki diameter yang jauh berbeda. Hal yang sama juga terjadi pada formula yang mengandung Na-Alg (formula C, D, dan G) dan formula yang mengandung Na-CMC (formula E, F, dan H). Hal ini terkait dengan jumlah bahan penyalut yang terkandung dalam mikrosfer. Semakin sedikit jumlah penyalut yang digunakan maka viskositas di dalam formula akan menurun.

Viskositas yang rendah dapat mempengaruhi proses pembuatan mikrosfer dengan metode semprot kering yaitu menghasilkan tetesan mikrosfer yang lebih kecil dibandingkan formula dengan viskositas yang lebih tinggi. Hal ini dikarenakan ketika formula dengan viskositas yang lebih rendah atau encer disemprot melalui udara panas, maka bagian yang paling banyak terdapat pada tetesan mikrosfer adalah air. Selama proses pengeringan, tetesan tersebut akan menyusut seiring dengan hilangnya air yang meninggalkan tetesan sehingga menyebabkan ukuran mikrosfer yang dihasilkan menjadi lebih kecil. Sebaliknya, formula dengan viskositas yang lebih tinggi akan mampu untuk mempertahankan bentuknya, sehingga proses kehilangan air yang terjadi tidak diikuti dengan menyusutnya tetesan mikrosfer (7, 43).

d. Pemeriksaan kadar air mikrosfer

Uji pemeriksaan kadar air dilakukan untuk memperkirakan derajat kemudahan suatu mikrosfer ditembus oleh air. Kadar air yang dimiliki suatu sediaan berkaitan dengan tujuan sediaan itu dibuat. Salah satu fungsi dari sediaan mikrosfer adalah menjaga kestabilan zat aktif dari cemaran mikroba atau hidrolisis akibat adanya air yang menyebabkan ketidakstabilan atau peruraian zat aktif. (53)

Kadar air yang melebihi 5% akan menyebabkan mikrosfer yang satu dengan yang lain saling menempel. Oleh sebab itu, sediaan yang memiliki kadar air lebih dari 5% dapat dipertimbangkan untuk mendapatkan pengeringan lebih lanjut setelah melalui proses semprot kering, misalnya melalui pengeringan menggunakan vakum (54).

Pada Tabel 7 dapat dilihat bahwa kadar air dari keseluruhan formula berkisar antara 3-5%. Pada formula C dan D memiliki kadar air yang lebih tinggi dari formula G. Begitupula pada formula E dan F juga memiliki kadar air yang lebih tinggi dari formula H. Hal ini mungkin diakibatkan oleh viskositas yang terlalu tinggi sehingga menyebabkan sulitnya menghilangkan air dari tetesan mikrosfer pada saat penyemprotan. Hal yang sama juga terjadi pada formula A dan B yang memiliki kadar air yang lebih tinggi dari formula I dikarenakan viskositas formula A dan B yang lebih tinggi dari formula I.

e. Kekuatan pelekatan mikrosfer mukoadhesif pada mukosa lambung dan usus tikus

Proses adhesi antara polimer dengan membran mukosa secara garis besar terdiri dari dua tahap yaitu proses pembasahan agar terjadi kontak dengan mukosa dan proses penggabungan melalui interaksi secara fisik maupun kimia. Jika suatu sediaan bertujuan untuk dapat melekat kuat pada permukaan mukosa maka bahan yang digunakan harus mempunyai sifat-sifat yang dibutuhkan dalam proses adhesi tersebut. Karakteristik bahan tersebut adalah yang dapat terhidratasi dan mengembang dengan adanya air, mempunyai gugus fungsional yang mampu membentuk ikatan secara kimia dengan lapisan mukosa dan yang dapat berinteraksi secara mekanik atau fisik melalui kemampuan penetrasi terhadap lapisan mukus (17).

Berdasarkan sifat-sifat yang telah disebutkan tadi, PPSS dan PPS (sebagai pembanding) dipilih sebagai salah satu polimer bioadhesif karena sifatnya yang hidrofilik sehingga mudah terhidratasi dan mengembang ketika kontak dengan lapisan mukus yang berair. PPSS juga mempunyai gugus hidroksil dan karboksil yang dapat berpotensi untuk membentuk ikatan hidrogen dengan asam sialat yang terdapat pada mukus. Berat molekulnya yang tinggi, juga turut mendorong terjadinya interpenetrasi rantai polimer dengan glikoprotein dari mukus (4). Hasil penelitian yang lalu juga menunjukkan mikrosfer PPSS memiliki karakteristik permukaan yang tidak rata, yang mendukung terjadinya *interlocking* antara bahan bioadhesif dengan permukaan mukosa (10,17).

Na-Alg dan Na-CMC merupakan turunan polimer semi sintetik yang bersifat hidrofilik sehingga keduanya dapat mengembang dengan adanya air (17). Mereka juga memiliki gugus fungsional yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan mukosa. Na-Alg dan Na-CMC memiliki gugus karboksil dan hidroksil. Kedua polimer tersebut juga memiliki berat molekul yang tinggi, yaitu 10.000-600.000 untuk Na-Alg dan 90.000-700.000 untuk Na-CMC (31,55). Semakin besar berat molekulnya, semakin tinggi fleksibilitas polimer, karena semakin banyak jumlah rantai untuk berpenetrasi dan melakukan belitan dengan mukosa (17). Berdasarkan sifat dari masing-masing polimer yang telah disebutkan tadi maka diduga polimer-polimer tersebut yaitu PPSS, PPS, Na-Alg dan Na-CMC mempunyai kemampuan untuk menempel pada permukaan mukosa lambung dan usus tikus.

Pada penelitian ini digunakan alat *texture analyzer* untuk menentukan kekuatan pelekatan, dengan mengetahui gaya maksimum yang dibutuhkan untuk memisahkan mikrosfer dari mukosa lambung dan usus setelah diberi tekanan dengan nilai tertentu. Semakin besar gaya yang diperlukan, semakin besar juga kekuatan pelekatannya. Pada uji ini, digunakan tekanan sebesar $693,5 \text{ N/m}^2$ agar tidak terjadi perubahan yang signifikan pada bentuk mukosa. Namun besarnya nilai tekanan tersebut masih dapat memberikan daerah kontak yang cukup antara partikel polimer yang terhidratasi dengan lapisan mukosa (56). Kecepatan *probe* yang digunakan sebesar 1 mm/detik.

Dari data mukoadhesif yang diringkas pada Tabel 4, dan data masing-masing kekuatan mukoadhesif pada mukosa lambung dan usus

(Tabel 9 dan 10), dapat dilihat kekuatan mukoadhesif pada masing-masing formula mikrosfer menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Secara keseluruhan formula mikrosfer mukoadhesif mengandung polimer anionik. Polimer anionik akan mengalami ionisasi pada pH di atas pKanya (17). Hal ini menyebabkan polimer anionik memiliki kemampuan maksimum dalam menyerap air pada pH 7,2 (12). Sekitar 95% kandungan mukus adalah air, sehingga air yang di mukus akan dapat terserap oleh polimer dan mendehidrasi mukus. Proses dehidrasi akan meningkatkan sifat adhesif dari mukus dan memperkuat ikatan adhesif antara polimer anionik dengan mukosa (57). Polimer anionik juga memiliki gugus karboksil yang bila berada pada pH cenderung basa akan mengalami perubahan struktur dari bentuk gulungan menjadi silinder sehingga membuat mereka dapat berdifusi dan berpenetrasi ke dalam lapisan mukosa (58). Oleh karena itu, kekuatan pelekatan secara seluruh formula pada mukosa usus lebih besar dari pada mukosa lambung.

Mikrosfer formula H yang terbuat dari Na-CMC menunjukkan kekuatan mukoadhesif yang paling tinggi pada mukosa lambung dan mukosa usus. Hal ini dapat disebabkan, formula H mempunyai rata-rata diameter partikel yang paling kecil di antara formula lainnya, yaitu sebesar 2,98 μm (Tabel 4 dan 6). Semakin kecil suatu partikel, maka luas permukaan partikel untuk teradsorpsi pada permukaan mukosa menjadi besar, sehingga mikrosfer akan melekat lebih kuat dan gaya yang dibutuhkan untuk melepaskannya dari mukosa juga semakin tinggi (58). Hal ini serupa dengan

formula I yang menunjukkan kekuatan mukoadhesif yang paling rendah pada mukosa lambung dan mukosa usus.

Pada mukosa lambung formula A lebih besar kekuatan pelekatannya dan berbeda secara signifikan dibandingkan dengan formula B dan I ($P < 0,05$). Sedangkan formula B dan I memiliki kekuatan pelekatan yang tidak berbeda secara signifikan ($P > 0,05$). Hal ini mungkin disebabkan karena perbedaan ukuran partikelnya. Pada Tabel 4 dan 6 dapat dilihat bahwa ukuran partikel formula A, B, dan I berturut-turut adalah 5,29; 10,01 dan 10,29. Seperti telah dijelaskan sebelumnya, semakin kecil suatu partikel maka kekuatan mukoadhesifnya akan semakin meningkat.

Pada mukosa usus formula A juga memberikan kekuatan pelekatan yang lebih besar dan berbeda secara signifikan dari formula B dan I ($P < 0,05$). Tetapi formula B kekuatan pelekatannya lebih besar dari formula I dan berbeda secara signifikan ($P < 0,05$). Hal ini disebabkan karena selain adanya perbedaan ukuran partikel, juga mungkin disebabkan karena adanya pengaruh gugus karboksil pada PPSS yang terkandung dalam formula A dan B. Formula I terbuat dari PPS yang tidak memiliki gugus karboksil, sehingga sifat adhesifnya lebih rendah dibandingkan dengan formula A dan B. Seperti telah dijelaskan sebelumnya gugus karboksil akan terionisasi dalam pH 7,2, bentuk ionisasi ini akan menyebabkan air yang berada di dalam mukus terserap sehingga sifat adhesifnya akan meningkat.

Pada mukosa lambung dan usus mikrosfer yang terbuat dari kombinasi PPSS dengan Na-Alg (formula C dan D) atau Na-CMC (formula E

dan F), memiliki kekuatan mukoadhesif yang lebih rendah dan berbeda secara signifikan ($P < 0,05$) dibandingkan dengan mikrosfer yang hanya mengandung Na-Alg (formula G) atau Na-CMC (formula H). Hal itu diduga akibat kemungkinan interaksi antar polimer, yaitu antara PPSS dengan Na-Alg atau Na-CMC. Interaksi yang terjadi mungkin akibat terbentuknya ikatan hidrogen dari gugus fungsional yang dimiliki oleh masing-masing polimer yaitu gugus hidroksil dan gugus karboksil, sehingga fleksibilitas dan elastisitas dari rantai polimer untuk berpenetrasi terhadap mukosa menurun dan menghindari terbentuknya ikatan secara fisik dengan mukosa (4,5,59). Hal ini juga dapat dibuktikan, yaitu pada kedua mukosa formula C lebih rendah kekuatan mukoadhesifnya dan berbeda secara signifikan dibandingkan dengan formula A dan G ($P < 0,05$) atau juga pada kedua mukosa formula E lebih rendah kekuatan mukoadhesifnya dan berbeda secara signifikan dibandingkan dengan formula A dan H ($P < 0,05$).

Secara keseluruhannya, penambahan konsentrasi PPSS pada formula C dan D atau E dan F dapat meningkatkan kekuatan pelekatan pada kedua mukosa. Hal ini disebabkan adanya peningkatan jumlah rantai yang tersedia untuk berpenetrasi dengan mukosa sehingga kemampuan melekatnya juga menjadi lebih kuat ketika dilakukan penambahan konsentrasi polimer (4,58).

Dapat disimpulkan bahwa gabungan PPSS dengan polimer lain dalam satu formula dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya interaksi sehingga menghambat rantai-rantai polimer untuk melakukan relaksasi dan

berpenetrasi atau membentuk ikatan kimia dengan molekul yang ada pada mukus. Namun, pada peningkatan jumlah PPSS pada kombinasi suatu formula dapat meningkatkan kekuatan mukoadhesifnya karena jumlah rantai yang tersedia untuk berpenetrasi dengan mukosa juga akan meningkat.

f. Uji daya mengembang

Evaluasi terhadap daya mengembang dilakukan untuk mengetahui kemampuan suatu mikrosfer dalam menyerap medium disekitarnya dan kemampuan suatu mikrosfer tersebut dalam membentuk massa gel. Metode yang digunakan pada uji daya mengembang dilakukan dengan cara disentrifugasi karena sifat mikrosfer yang ringan sehingga mudah mengapung pada permukaan medium. Kecepatan yang digunakan 2000 rpm dan diputar selama 15 menit karena dengan kecepatan 2000 rpm selama 15 menit sudah dapat menenggelamkan mikrosfer, sehingga diharapkan pengamatannya dapat lebih mudah.

Daya mengembang suatu bahan mempengaruhi kemampuan bahan tersebut dalam mengendalikan pelepasan obat. Ketika suatu bahan mengembang, bahan tersebut akan membentuk suatu massa gel yang akan bertindak sebagai *barrier* pelepasan obat. Berdasarkan data pada Tabel 8, formula yang hanya mengandung PPSS, Na-Alg, Na-CMC dan PPS memiliki daya mengembang yang lebih baik pada medium pH 7,2 dibandingkan dalam medium pH 1,2. Seperti telah dijelaskan sebelumnya, polimer-polimer yang

digunakan dalam seluruh formula merupakan polimer anionik. Polimer anionik akan mengalami ionisasi pada pH basa (pH 7,2), sehingga polimer akan memiliki kemampuan maksimum dalam menyerap air pada pH 7,2 (12). Pada pH basa (pH 7,2) gugus karboksil yang dimiliki polimer juga akan mengubah bentuknya dari bentuk gulungan menjadi silinder, akibatnya air dapat mudah masuk ke dalam bagian polimer dan membuat polimer lebih mudah mengembang (38,56).

Daya mengembang formula yang mengandung kombinasi PPSS dan Na-Alg (formula C dan D) atau Na-CMC (formula E dan F) pada pH basa (pH 7,2) lebih rendah dan berbeda secara signifikan ($P < 0,05$) dibandingkan dengan pH asam (pH 1,2) ketika jam ke-2. Begitupula daya mengembang keempat formula pada jam ke-8 lebih besar pada pH 1,2, kecuali formula D. Pada formula D menunjukkan pola pengembangan yang berbeda, yaitu pada pH 7,2 daya mengembangnya lebih besar dibandingkan dengan pH 1,2 tetapi nilainya tidak berbeda secara signifikan ($P > 0,05$). Kombinasi polimer-polimer yang terdapat pada keempat formula akan menyebabkan terjadinya penambahan gugus hidrofilik yang dapat mengakibatkan mikrosfer mengalami hidrasi yang berlebihan (*overhydrated*) dan membuat mikrosfer mengalami erosi (56). Hidrasi yang berlebihan ini terjadi karena gugus karboksil akan mengalami ionisasi pada pH 7,2 sehingga penyerapan air ke dalam polimer menjadi bertambah.

g. Efisiensi penjerapan

Evaluasi terhadap efisiensi penjerapan dilakukan untuk mengetahui jumlah obat yang dapat dijerap oleh mikrosfer dan mengetahui efisiensi dari metode yang digunakan. Pada data yang ditampilkan pada Tabel 14, dan yang diringkas pada Tabel 4, dapat dilihat bahwa efisiensi penjerapan dari sembilan formula yang dihasilkan cukup tinggi, yaitu berkisar antara 83-113%. Hasil ini menunjukkan semprot kering dapat menjadi salah satu metode yang efisien dalam pembuatan mikrosfer. Tingginya efisiensi penjerapan dengan metode semprot kering adalah akibat penguapan dari fase larutan sehingga serbuk yang tersisa segera menjerap obat dan obat yang berada di luar matriks jumlahnya menjadi kecil (43).

Pada ringkasan dari Tabel 4 dan data lengkap dari Tabel 14, dapat dilihat bahwa formula yang hanya mengandung Na-Alg (formula G) atau Na-CMC (formula H) memiliki efisiensi penjerapan yang lebih rendah dan berbeda secara signifikan ($P < 0,05$) dari formula kombinasi antara PPSS dengan Na-Alg (formula C dan D) atau PPSS dengan Na-CMC (formula E dan F). Formula C dan E juga memberikan nilai efisiensi penjerapan yang lebih rendah dan berbeda secara signifikan dari formula D dan F ($P < 0,05$). Hal ini menandakan efisiensi penjerapan mikrosfer dapat ditingkatkan dengan meningkatkan konsentrasi dan jumlah polimer. Konsentrasi yang tinggi akan membentuk lapisan penyalut yang lebih kuat untuk melindungi partikel obat agar tidak berdifusi keluar dari matriks (43). Mikrosfer yang mengandung

PPSS 4% (formula A) memiliki nilai efisiensi penyerapan yang lebih rendah dan berbeda secara signifikan ($P < 0,05$) dari mikrosfer yang mengandung PPSS 6% (formula B). Hal ini menunjukkan adanya peningkatan konsentrasi polimer dapat meningkatkan nilai efisiensi penyerapannya.

Hal ini sejalan dengan penelitian yang menggunakan polimer hidroksipropilmetilselulosa (HPMC) dan chitosan (CS) untuk menguji nilai efisiensi penyerapannya (43). Penelitian tersebut memberikan hasil yang sama yaitu adanya peningkatan nilai efisiensi penyerapannya ketika jumlah konsentrasi kombinasi HPMC dan CS ditingkatkan.

h. Uji pelepasan obat secara *in vitro*

Tujuan dilakukan uji ini adalah untuk mengetahui ada atau tidaknya pengaruh penambahan polimer lain terhadap laju pelepasan obat dari mikrosfer yang terbuat dari PPSS. Uji pelepasan ini dilakukan dengan alat difusi termodifikasi menggunakan suatu tabung gelas dengan diameter 1,5 cm dan di dasarnya terikat suatu membran. Membran yang dipakai adalah membran *cellophane* yang terbuat dari bahan selulosa. Membran ini bertujuan untuk mencegah terbawanya atau terlepasnya mikrosfer yang ukurannya sangat kecil ketika berada dalam medium difusi, sehingga larutan sampel yang diambil merupakan larutan obat yang terlepas dari mikrosfer. Dengan menggunakan membran ini mikrosfer juga dapat terbasahi melalui proses absorpsi dari medium tanpa menghalangi pelepasan dari obat (60).

Penggunaan membran juga dilakukan pada uji pelepasan *in vitro* sediaan mikrosfer yang dapat menempel pada rongga hidung (61). Tujuan penggunaan membran tersebut adalah untuk menyamakan kondisi pelepasan obat secara *in vivo*, karena di dalam rongga hidung, mikrosfer tidak dapat langsung kontak dengan cairan yang jumlahnya besar, seperti yang terjadi pada pelepasan obat di dalam saluran cerna (60,61). Uji pelepasan obat dalam penelitian ini dilakukan dalam dua medium, yaitu larutan fosfat pH 7,2 dan larutan klorida pH 1,2 dengan waktu pengujian masing-masing selama delapan jam. Suhu di dalam medium dijaga sesuai dengan suhu normal tubuh manusia yaitu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan pengadukan kontinu pada kecepatan 100 rpm.

Pada medium asam, mikrosfer yang mengandung PPSS 4% (formula A) kecepatan pelepasannya lebih lambat dibandingkan dengan mikrosfer yang mengandung kombinasi PPSS 4% dan Na-Alg 1% (formula C). Hal ini mungkin disebabkan adanya perbedaan daya mengembang antara formula A dengan formula C. Seperti yang ditunjukkan pada Tabel 8, formula C memiliki daya mengembang yang lebih besar dibandingkan dengan formula A. Daya mengembang yang besar menyebabkan struktur rantai polimer menjadi merenggang sehingga kecepatan pelepasan obat yang berada dalam polimer menjadi meningkat (62). Akan tetapi mikrosfer yang mengandung kombinasi PPSS 4% dan Na-CMC 0,5% (formula E) yang memiliki daya mengembang lebih besar dari formula A menunjukkan kecepatan pelepasan obat yang hampir sama antara formula A dengan formula E. Hal ini mungkin disebabkan

pada formula E mempunyai kekuatan gel yang kuat sehingga kecepatan pelepasan obatnya dapat ditahan (43).

Dalam medium asam mikrosfer yang mengandung kombinasi PPSS 4% dan Na-Alg 1% (formula C) memiliki kecepatan pelepasan obat yang lebih tinggi dari formula A (PPSS 4%) dan lebih rendah dari formula G (Na-Alg 1%). Pada formula C memiliki daya mengembang yang lebih besar dari pada formula A sehingga kecepatan pelepasannya lebih tinggi. Akan tetapi pada formula G yang memiliki daya mengembang yang lebih kecil daripada formula C menunjukkan kecepatan pelepasan obat yang lebih tinggi, hal ini mungkin disebabkan kekuatan gel yang dimiliki oleh formula G lebih kecil dibandingkan formula C sehingga kecepatan pelepasannya lebih tinggi.

Kombinasi PPSS 4% dan Na-CMC 0,5% (formula E) dalam suasana asam juga menunjukkan kecepatan pelepasan obat yang lebih tinggi dari formula A (PPSS 4%) dan lebih rendah dari formula H (Na-CMC 0,5%). Hal ini disebabkan pada formula E memiliki daya mengembang yang lebih besar dari formula A dan lebih kecil dari formula H. Daya mengembang yang besar akan meningkatkan kecepatan pelepasan obat (62).

Dalam medium asam, mikrosfer yang mengandung PPSS 6% (formula B) memiliki kecepatan pelepasan obat yang lebih tinggi dibandingkan dengan mikrosfer yang mengandung kombinasi PPSS 6% dan Na-Alg 1% (formula D). Tetapi pada formula D menunjukkan kecepatan pelepasan obat yang lebih tinggi dibandingkan mikrosfer yang mengandung kombinasi PPSS 6% dan Na-CMC 0,5% (formula F). Hal ini mungkin

disebabkan adanya perbedaan kekuatan gel dari ketiga formula. Kekuatan gel formula D lebih besar dari formula B dan lebih kecil dari formula F. Kekuatan gel yang besar akan menurunkan kecepatan pelepasan obat (43).

Mikrosfer yang terdiri dari gabungan polimer PPSS 6% dan Na-Alg 1% (formula D) dalam medium asam menunjukkan kecepatan pelepasan yang lebih lambat dibandingkan dengan mikrosfer yang hanya terdiri dari polimer tunggalnya (formula B dan formula G). Begitupula dengan mikrosfer yang mengandung kombinasi polimer PPSS 6% dan Na-CMC 0,5% (formula F), dalam medium asam menunjukkan kecepatan pelepasan obat yang lebih lambat dibandingkan dengan mikrosfer yang hanya mengandung polimer tunggal (formula B dan formula H). Hal ini dikarenakan pada formula yang dikombinasi mengalami interaksi antara polimer yang satu dengan yang lain. Hal yang sama juga ditunjukkan oleh mikrosfer yang mengandung kombinasi PPSS dengan Na-Alg (formula C dan D) atau Na-CMC (formula E dan F). Dalam medium asam, keempat formula tersebut menunjukkan kecepatan pelepasan obat yang lebih lambat dibandingkan formula G (Na-Alg) dan H (Na-CMC). Interaksi antara polimer yang satu dengan yang lain menyebabkan strukturnya menjadi berbelit-belit atau struktur tiga dimensi polimer menjadi lebih rumit, sehingga obat akan lebih terperap dalam polimer dan sulit untuk keluar dari struktur polimer tersebut (63).

Pada jam ke-8 formula D yang terdiri dari kombinasi PPSS 4% dan Na-Alg 1% dalam suasana basa memberikan kecepatan pelepasan obat yang lebih tinggi dan tidak berbeda secara signifikan ($P > 0,05$) dengan

formula B (PPSS 6%), tetapi kecepatan pelepasan formula D lebih rendah dan berbeda secara signifikan ($P < 0,05$) dengan formula G (Na-Alg 1%). Jika dilihat dari kenaikan daya mengembang ketiga formula dari jam kedua hingga jam kedelapan, formula G memberikan kenaikan lebih tinggi dibandingkan dengan formula B dan formula D sehingga daya mengembang yang begitu cepat akan membuat obat yang berada di dalam matriks lebih cepat keluar akibat adanya peregangan rantai-rantai polimer (62).

Mikrosfer yang terdiri dari kombinasi PPSS 4% dan Na-CMC 0,5% (formula E) dalam medium basa pada jam ke-8 memberikan kecepatan pelepasan obat yang lebih rendah dan berbeda secara signifikan ($P < 0,05$) dengan mikrosfer yang hanya terdiri dari polimer tunggal (formula A dan formula H). Seperti telah dijelaskan sebelumnya, mikrosfer yang mengandung kombinasi polimer akan memungkinkan terjadinya interaksi antar polimer. Interaksi polimer ini akan menyebabkan obat yang terjerap di dalam polimer akan sulit untuk keluar dari polimer tersebut akibat terbentuknya struktur tiga dimensi yang rumit.

Pada jam ke-8 formula yang mengandung PPSS (formula A dan B) dan PPS (formula I) memberikan perbedaan profil pelepasannya pada medium asam dan basa. Dalam medium asam formula B (PPSS 6%) memiliki kecepatan pelepasan yang lebih besar dan berbeda secara signifikan dengan ($P < 0,05$) formula A (PPSS 4%) dan formula I (PPS 4%). Dalam medium basa formula B memiliki kecepatan pelepasan yang lebih rendah dan berbeda secara signifikan ($P < 0,05$) dengan formula A dan formula I.

Perbedaan pH medium yang digunakan dapat mempengaruhi nilai viskositas dispersi pati. Pada medium asam, viskositas pati lebih rendah dibandingkan pada medium basa. Padahal viskositas pati ditentukan oleh kandungan amilopektin. Pada formula B yang memiliki jumlah konsentrasi lebih tinggi dibandingkan dengan formula A dan formula I akan memberikan jumlah kandungan amilopektin yang lebih tinggi dari formula A dan I. Kandungan amilopektin yang tinggi dalam medium asam akan menyebabkan viskositas formula B menjadi lebih rendah dibandingkan formula A dan I (64). Viskositas yang rendah mengakibatkan terjadinya peningkatan kecepatan difusi dan rendahnya resistensi untuk terjadi erosi yang akan mempercepat pelepasan obat (41).

Secara keseluruhan, pelepasan obat dari mikrosfer lebih cepat pada medium asam (pH 1,2) dibandingkan medium basa (pH 7,2). Selain karena sifat polimer yang berperan dalam menahan pelepasan obat, hal ini juga dikarenakan adanya perbedaan sifat kelarutan suatu obat dalam perbedaan kondisi medium (63). Propranolol hidroklorida ($pK_a = 9,5$) lebih terionisasi pada suasana asam sehingga kelarutannya lebih baik dalam medium asam daripada medium basa (38). Propranolol hidroklorida juga merupakan obat bersifat kationik, yang dalam medium basa dapat berinteraksi dengan polimer anionik untuk membentuk kompleks yang berpengaruh dalam menghambat pelepasan obat (65).

Untuk mengetahui kinetika pelepasan obat dari masing-masing formula dalam kedua medium, maka dibuat kurva antara jumlah kumulatif

pelepasan propranolol hidroklorida dengan waktu. Selanjutnya hasil pelepasan obat dihubungkan dengan persamaan Higuchi, orde nol, orde satu dan Korsmeyer-Peppas (Tabel 1). Berdasarkan linearitas, yaitu nilai r yang paling mendekati satu, maka dapat diketahui kinetika pelepasan propranolol hidroklorida dari matriks mikrosfer. Contoh grafik kinetika dari keempat persamaan tersebut ditampilkan pada Gambar 35, 36, 37 dan 38.

Pada Tabel 17 terlihat bahwa formula A, B, F dan I dalam medium klorida pH 1,2 cenderung mengikuti pelepasan zat aktif berdasarkan persamaan Higuchi, sedangkan formula C, D, E, G dan H cenderung mengikuti persamaan orde nol. Pada medium fosfat pH 7,2 (Tabel 18), formula A, C, F, G, H dan I cenderung mengikuti pelepasan zat aktif berdasarkan persamaan Higuchi, sedangkan formula B, D dan E cenderung mengikuti persamaan orde nol. Pelepasan zat aktif yang mengikuti persamaan Higuchi menunjukkan bahwa jumlah obat yang terlepas sebanding dengan akar waktu, sedangkan pelepasan zat aktif yang berjalan dengan orde nol memiliki kecepatan pelepasan zat aktif yang konstan terhadap waktu dan tidak dipengaruhi oleh konsentrasi zat aktif (26).

Dapat diamati bahwa formula B, C, G dan H memiliki sifat pelepasan obat yang berbeda pada kedua medium. Hal ini menandakan bahwa penggunaan polimer tunggal (PPSS, Na-Alg, Na-CMC) dan gabungan polimer (PPSS dan Na-Alg) sebagai matriks mikrosfer merupakan matriks polimer dengan sifat yang bergantung pada pH, sehingga perbedaan dalam

pH medium akan turut mempengaruhi pelepasan obat yang terjerap didalamnya.

Mekanisme pelepasan obat secara difusi dapat diketahui berdasarkan persamaan Korsmeyer-Peppas. Analisa mekanisme pelepasannya diperhatikan berdasarkan nilai n atau eksponen pelepasan. Untuk sediaan dengan geometri sferis seperti mikrosfer, jika nilai $n < 0,43$ maka pelepasan zat aktif mengikuti mekanisme difusi Fickian, sedangkan jika nilainya berada dalam rentang $0,43 < n < 0,85$ maka pelepasan zat aktif mengikuti mekanisme difusi non-Fickian (66).

Berdasarkan hasil yang ditampilkan pada Tabel 17 dan 18, diketahui bahwa keseluruhan formula dalam kedua medium mempunyai rentang nilai $n > 0,43$ dan $n < 0,85$. Oleh karena itu, seluruh formula mengikuti mekanisme pelepasan difusi non-Fickian. Pada mekanisme ini, zat aktif akan dilepaskan berdasarkan kombinasi difusi dan erosi. Ketika medium difusi berpenetrasi ke dalam matriks polimer, maka mobilitas dari makromolekul polimer menjadi tinggi. Fenomena ini akan menyebabkan matriks mengembang, sehingga medium yang masuk ke dalam matriks akan mengangkut zat aktif keluar dari pori-pori matriks. Pada saat yang sama rantai polimer juga mengalami erosi sehingga obat yang terjerap di dalamnya dapat keluar dari matriks (66).

Tabel 15 menunjukkan bahwa formula A memberikan jumlah pelepasan obat yang paling rendah dalam medium pH 1,2, sedangkan pada Tabel 16 diperlihatkan oleh formula B yang memberikan jumlah pelepasan obat paling rendah dalam medium pH 7,2. Menurut literatur, terdapat aturan

untuk memprediksikan penggunaan suatu sediaan obat berdasarkan jumlah obat yang terdisolusi pada waktu tertentu (25). Pada medium pH 1,2, formula A yang melepaskan propranolol hidroklorida sebanyak 54,89% pada jam ke delapan telah memenuhi syarat $Q_{0,5}$ yang memiliki range 46-75%. Dengan demikian formula A dalam cairan lambung tanpa enzim (pH 1,2) dapat digunakan untuk sediaan lepas terkendali selama 16 jam. Pada medium pH 1,2 formula E, F dan I juga dapat mempertahankan kadar obat selama 16 jam. Sedangkan formula lainnya hanya dapat mempertahankan kadar obat selama 8 jam sehingga tidak dapat digunakan dalam sediaan lepas terkendali (25).

Pada medium pH 7,2, diketahui bahwa formula B memenuhi syarat $Q_{0,25}$ yang memiliki range 20-45% pada jam ke delapan. Oleh karena itu, formula B dalam medium cairan usus tanpa enzim (pH 7,2) dapat digunakan untuk sediaan lepas terkendali selama 32 jam. Begitupula untuk formula D dan E dapat mempertahankan pelepasan obat selama 32 jam. Formula lainnya dapat digunakan dalam sediaan lepas terkendali selama 16 jam, karena jumlah obat yang dilepaskan memenuhi $Q_{0,5}$ yang memiliki range 46-75% (25).

Berdasarkan hasil uji pelepasan propranolol hidroklorida dari matriks mikrosfer dapat dipahami bahwa mikrosfer yang terbuat dari PPSS dapat menahan pelepasan propranolol hidroklorida selama 16 jam dalam suasana asam atau selama 32 jam dalam suasana basa dengan mekanisme pelepasan mengikuti difusi non-Fickian.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

1. Mikrosfer yang terbuat dari PPSS 4% memberikan kekuatan mukoadhesif yang lebih tinggi dibandingkan dengan mikrosfer yang terbuat dari kombinasi PPSS dengan Na-Alg atau Na-CMC pada mukosa lambung dan usus.
2. Mikrosfer yang terbuat dari PPSS dan kombinasinya dengan Na-Alg atau Na-CMC dapat berfungsi sebagai matriks hidrofilik dalam sediaan lepas terkendali.

B. SARAN

Perlu dilakukan penelitian selanjutnya dengan menggunakan kombinasi polimer lain dan dengan menggunakan metode lain untuk menguji sifat mukoadhesif. Selain itu pemeriksaan secara *in vivo* juga perlu dilakukan untuk mengetahui lamanya sediaan mukoadhesif dapat menempel pada mukosa.



DAFTAR ACUAN

1. Mathiowitz, E., et al. 1999. *Bioadhesive Drug Delivery System*. Dalam: *Encyclopedia Controlled Drug Delivery Volumes 1 & 2*. Wiley Interscience Publication, United States of America: 9-13.
2. Lachman, L. & Joseph, B. 1989. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablet Vol.1*. Marcell Dekker, Inc. New York: 181.
3. Ansel, H.C., Allen, L.V., Popovich, N.G. 1999. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug*. 7th ed. Lippincott William & Willkins, Philadelphia, pp. 229-234.
4. Vasir, J.K., Tambwekar, K., Garg, S. 2003. Bioadhesive Microspheres as a Controlled Drug Delivery System. *Int. J. Pharm.* (255):13-32.
5. Mortazavi, S.A., Moghimi, H.R. 2004. The Effect of Hydroxyl Containing Tablet Excipients on the Adhesive Duration of Some Mucoadhesive Polymers. *DARU*.12: 11-17.
6. Chowdary, K.P.R., et al. 2003. Design and Evaluation of Diltiazem Mucoadhesive Tablet for Oral Controlled Release. *Saudi Pharmaceutical Journal* 11(4):201-205.
7. Yadav, A.V., Mote, H.H. 2008. Development of Biodegradable Starch Microspheres for Intranasal Delivery. *Indian Journal of Pharmaceutical Science*. 70(2): 170-174.
8. Sulistiawati, F. 2005. Evaluasi Karakteristik Sediaan Granul Mukoadhesif Menggunakan Gelatin Ikan Tuna (*Thunnus aalunga*) sebagai Pembawa. Thesis Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
9. Schnurch, Bernkop, A. 2002. *Mucoadhesive Polymers*. In: *Polymeric Biomaterials Second Edition*. Marcel Dekker Inc, New York: 1-5.
10. Saodah, S. 2008. Karakterisasi Mikrosfer yang Terbuat dari Pragelatinasi Pati Singkong Suksinat. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI.
11. Fundueanu, G., et al. 2004. Preparation and Characterization of Starch/Cyclodextrin Bioadhesive Microspheres as Platform for

- Nasal Administration of Gabexate Mesylate (Foy[®]) in Allergic Rhinitis Treatment. *Biomaterials* **25**: 159-170.
12. Schnurch, et al. 2005. Comparison of the Mucoadhesive Properties of Various Polymers. *Advance Drug Delivery Reviews* **57**(11): 1713-1725.
 13. Sweetman, S.C. (ed). 2007. *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: Pharmaceutical Press.
 14. English, P.J., Wenbin, Zhong, Z. 1999. *Fabrication of Controlled Delivery Devices*. Dalam: Encyclopedia of controlled drug delivery Volume 1&2. Wiley Interscience Publication, United States of America: 356.
 15. Dekker, M. 1996. *Microencapsulation Methods and Industrial Applications*, edited by Simon Benita, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel: 1-19.
 16. Berner, B., Shojaei, H.A. 2006. *Gastric Retentive Dosage Forms*. Dalam: Design of Controlled Release Drug Delivery Systems. The McGraw Hill Companies, Inc, United States of America: 191-192.
 17. Smart, J.D. 2005. The Basic and Underlying Mechanisms of Mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Reviews*. **57**: 1556-1568.
 18. Peppas, N.A., Sahlin, J.J. 1995. Hydrogels as Mucoadhesive and Bioadhesive Material: a Review. *Biomaterial* **17**: 1553-1561.
 19. Harding, S.E. et al. 1999. Biopolymer Mucoadhesives. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*. **16**: 41-86.
 20. Hillery, M.A. 1989. *Advanced Drug Delivery and Targetting: An introduction*. Dalam: Drug Delivery and Targetting for Pharmacists and Pharmaceutical Scientists. Taylor and Francis, New York: 65-68.
 21. Peppas, N.A., Khare, A.R. 1993. Preparation, Structure, and Diffusional Behavior of Hydrogels in Controlled Release. *Advanced Drug Delivery Review* **11**: 1-35.
 22. Peppas, N.A., Lowman, A.M. *Hydrogels*. 1999. Dalam: Encyclopedia of Controlled Drug Delivery Volume 1&2. Wiley Interscience Publication, United States of America: 406-407.

23. Jantzen, G.M., Robinson, J.R. 2002. *Sustained-and Controlled Release Drug Delivery System*. Dalam: *Modern Pharmaceutics* Fourth edition, Revised, and Expanded. Marcel Dekker, Inc. New York.
24. Koester, S.L., et al. 2004. Mathematical Evaluation of In Vitro release profiles of HPMC Matrix Tablets Containing Carbamazepine Associated to β -cyclodextrin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*: **58**(1): 177-179.
25. Banakar, U.V. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Marcel Dekker, Inc. New York: 320-322.
26. Peppas, N.A., Siepmann, J. 2000. Modelling of Drug Release from Delivery System based on Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). *Advance Drug Delivery Reviews* **48**:139-157.
27. Dewirani, B. 2008. Formulasi Granul Mukoadhesif Menggunakan Prigelatinasi Pati Singkong Propionat. Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
28. Radley, J.A. (ed). 1976. *Examination and Analysis of Starch and Starch Products*. Applied Science Publisher Ltd. London: 117.
29. Wurzburg, O.B. 1989. *Modified Starches: Properties and Uses*. CRC Press, Florida: 4-66.
30. Rachmawati, A.L. 2007. Pemanfaatan Pregel Pati Singkong Suksinat sebagai Eksiapien dalam Pembuatan Tablet Cepat Hancur. Skripsi sarjana farmasi FMIPA UI Depok.
31. Wade, A., Weller, J.C. (ed). 1994. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 2nd Edition. London: The Pharmaceutical Press. Page 78-81; 428-429.
32. Das, M.K., Senapati, P.J. 2008. Furosemide-loaded Alginate Microspheres Prepared by Ionic Cross-linking Technique: Morphology and Release Characteristic. *Indian J.Pharm.Sci.***70**(1): 77-84.
33. Singh, B., Chakkal, S.K., Ahuja, N. 2006. Formulation and Optimization of Controlled Release Mucoadhesive Tablets of Atenolol Using Response Surface methodology. *AAPS PharmSciTech* 7(1) Article 3.

34. Ganiswarna, S.G. (ed). 1995. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi ke-4. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI: 81-92.
35. Price, J.C., Chiao, C.S.L. 1994. Formulation, Preparation and Dissolution Characteristic of Propranolol Hydrochloride Microspheres. *Journal of Microencapsulation* **11** (2): 153-159.
36. Kurniawan, F. 2008. Penggunaan Prigelatinasi Pati Singkong Propionat sebagai Bahan Penyalut dalam Pembuatan Mikrokapsul dengan Metode Semprot Kering. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
37. Susanti, E.S. 2008. Formulasi dan Karakterisasi Mikrosfer Kitosan sebagai Pembawa Asam Askorbat. Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
38. Harikarnpakdee, S., et al. 2006. Spray-dried Mucoadhesive Microspheres: Preparation and Transport Through Nasal Cell Monolayer. *AAPS PharmSciTech*. Article 12.
39. Dandagi, P.M., et al. 2007. Mucoadhesive Microspheres of Propranolol Hydrochloride for Nasal Delivery. *Indian Journal of Pharmaceutical Science*. **69**(3): 402-407.
40. Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia : 1210.
41. Pringles, E., et al. 2005. Starch/Carbopol Spray Dried Mixtures as Excipients for Oral Sustained Drug Delivery. *Journal of Controlled Release* **103**: 635-641.
42. Vidgren, P., et al. 1992. In vitro evaluation of spray-dried mucoadhesive microspheres for nasal administration. *Drug dev and Ind Pharm*. **18**:5, 581-597.
43. Rathananand, M., et al. 2007. Preparation of Mucoadhesive Microspheres for Nasal Delivery by Spray Drying. *Indian Journal of Pharmaceutical Science*. **69**: 651-657.
44. Gharsallaoui, A., et al. 2007. Applications of Spray-Drying in Microencapsulation of Food Ingredients: An Overview. *Food Research International* **40**: 1107-1121.

45. Rahman, M.S. 2003. *Formation of Pores in Foods during Drying and Frying: A Theoretical Model*. 3rd International Symposium on Food Rheology Structure: 261-265.
46. Mc Minn, W.A., Al-Muhtaseb, A.H., Magee, T.R.A. 2004. *Shrinkage, Density, and Porosity Variations during the Convective Drying Potato Starch Gel*. Proceeding of the 14th International Drying Symposium C: 1604-1611.
47. Loksuwan, J. 2006. Characteristic of Microencapsulated β -Carotene Formed by Spray Drying with Modified Tapioca Starch, Native Tapioca Starch and Maltodextrin. *Food Hydrocolloids* **10**: 3-7.
48. Muller, A.J., et al. 2008. Glass Transition Temperatures and Water Sorption Isotherms of Cassava Starch. *Carbohydrate Polymers*: 1-5.
49. Bhandari, B.R., et al. 2005. A Glass Transition Temperature Approach for the Prediction of the Surface Stickiness of Drying Droplet during Spray Drying. *Powder Technology* **149**: 168-179.
50. Howes, T., Datta, N., Bhandari, B.R. 1997. Problems Associated with Spray Drying of Sugar-Rice Foods. *Drying Technology* **15** (2): 671-684.
51. Naidu, B.V.K., et al. 2005. Thermal, Viscoelastic, Solution and Membrane Properties of Sodium Alginate/Hydroxyethylcellulose Blends. *Carbohydrate Polymer* **61**: 52-60.
52. Picker, K.M. 2003. The Relevance of Glass Transition Temperature for The Process of Tablet Formation. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **73**: 597-605.
53. Herman, J., et al. 1989. Modified Starches as Hydrophilic matrices for controlled oral delivery. *Int. J. Pharm.* **56**: 51-63.
54. Anggriani, Vidya. 2009. Penggunaan Prigelatinisasi Pati singkong Suksinat sebagai Matriks Hidrofilik dalam Mikrosfer Mukoadhesif. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI.
55. Anonim. 1995. Sodium Alginate. <http://www.fao.org/docrep/W6355E/w6355e00.HTM>. Diunduh pada tanggal 8 Desember 2008 pukul 11.50 WIB.

56. Tur, K.M., Hung-Seng, C. 1998. Evaluation of Possible Mechanism(s) of Bioadhesion. *Int.J. Pharm.* **160**: 61-74.
57. Smart, J.D., Mortazavi, S.A. 1993. An Investigation into the Role of Water Movement and Mucus Gel Dehydration in Mucoadhesion. *Journal of Controlled Release* **25**:197-203.
58. Andrews, G.P., Lavery, T.P., Jones, D.S. 2008. Mucoadhesive Polymeric Platforms for Controlled Drug Delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*: 1-13.
59. Hoare, T.R., Kohane, D.S. 2008. Hydrogels in Drug Delivery: Progress and Challenges. *Polymer* **49**: 1993-2007.
60. Ugwoke, M.I., et al. 2005. Nasal Mucoadhesive Drug Delivery: Background, Applications, Trends, and Future Perspectives. *Advanced Drug Delivery Reviews* **57**: 1650-1665.
61. Canan, H., Nursin, G., Nevin, E. 2002. Mucoadhesive Microspheres Containing Gentamicin Sulfate For Nasal Administration: Preparation and In Vitro Characterization. *Il Farmaco* **58**: 11-16.
62. Patel, V.M., et al. 2007. Mucoadhesive Bilayer Tablets of Propranolol Hydrochloride. *AAPS PharmSciTech* 8 (3) Article 77.
63. Reza, S., Quadir, M.A., Haider, S.S. 2003. Comparative Evaluation of Plastics, Hydrophobic, and Hydrophilic Polymers as Matrices for Controlled-release Drug Delivery. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **6** (2): 274-291.
64. Remon, J.P., Herman, J. 1989. Modified Starches as Hydrophilic Matrices for Controlled Oral Delivery I: Production and Characterisation of Thermally Modified Starches. *International Journal of Pharmaceutics* **56**: 51-63.
65. Takka, S., Rajbhandari, S., Sakr, A. 2001. Effect of Anionic Polymers on the Release of Propranolol Hydrochloride from Matrix Tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **52**: 75-82.
66. Mariageraldrajan, N. 2007. Novel Carbopol-Wax Blends for Controlled Release Oral Dosage Forms. A Dissertation the University of Tennessee Health Science Centre: 14-30.





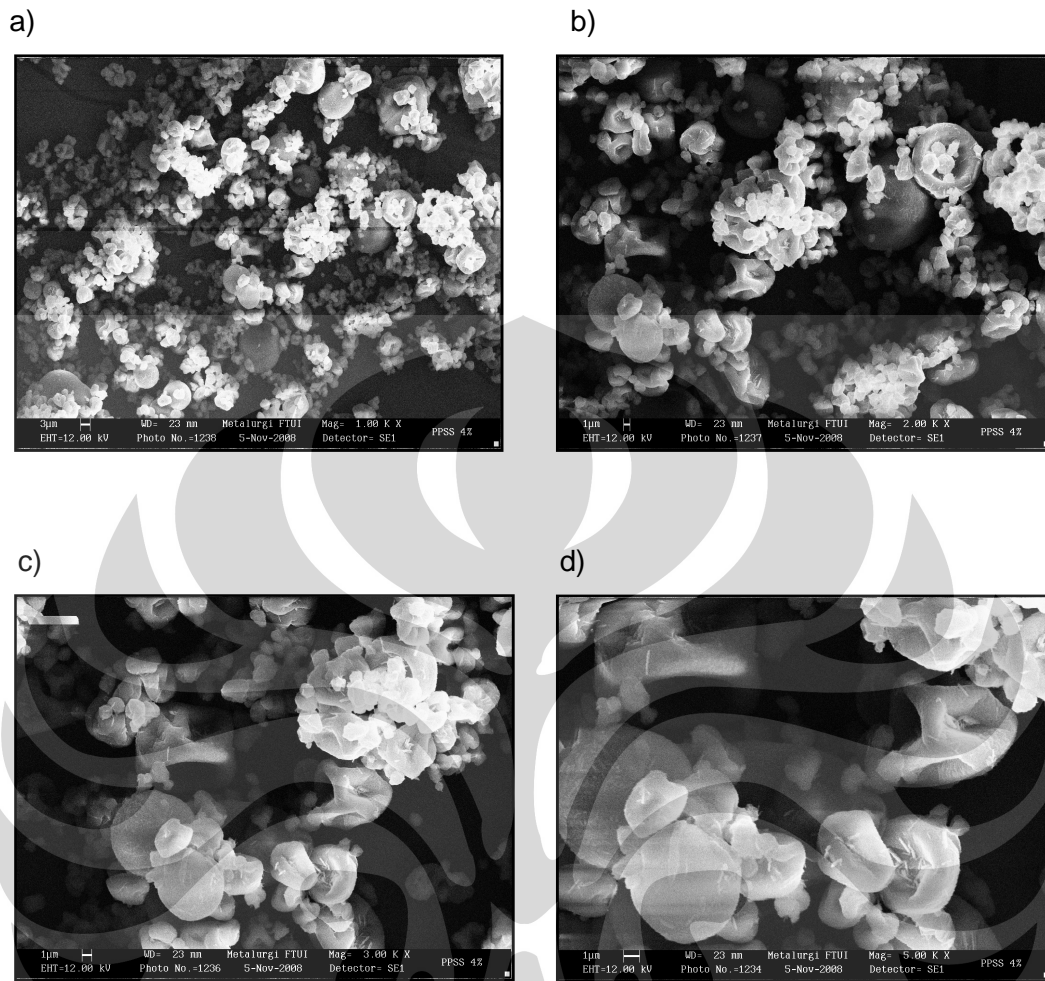
Gambar 8. Serbuk PPSS.



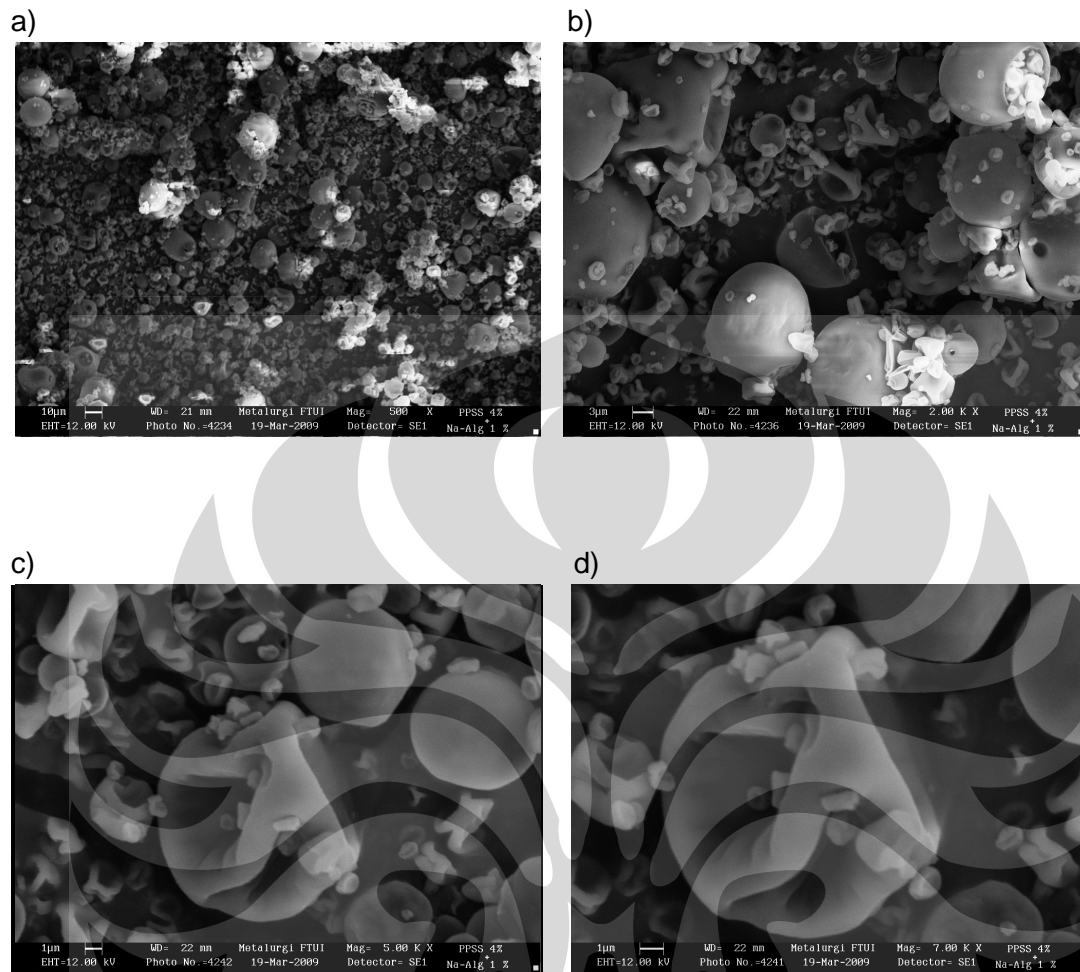
Gambar 9. Serbuk propranolol hidroklorida.



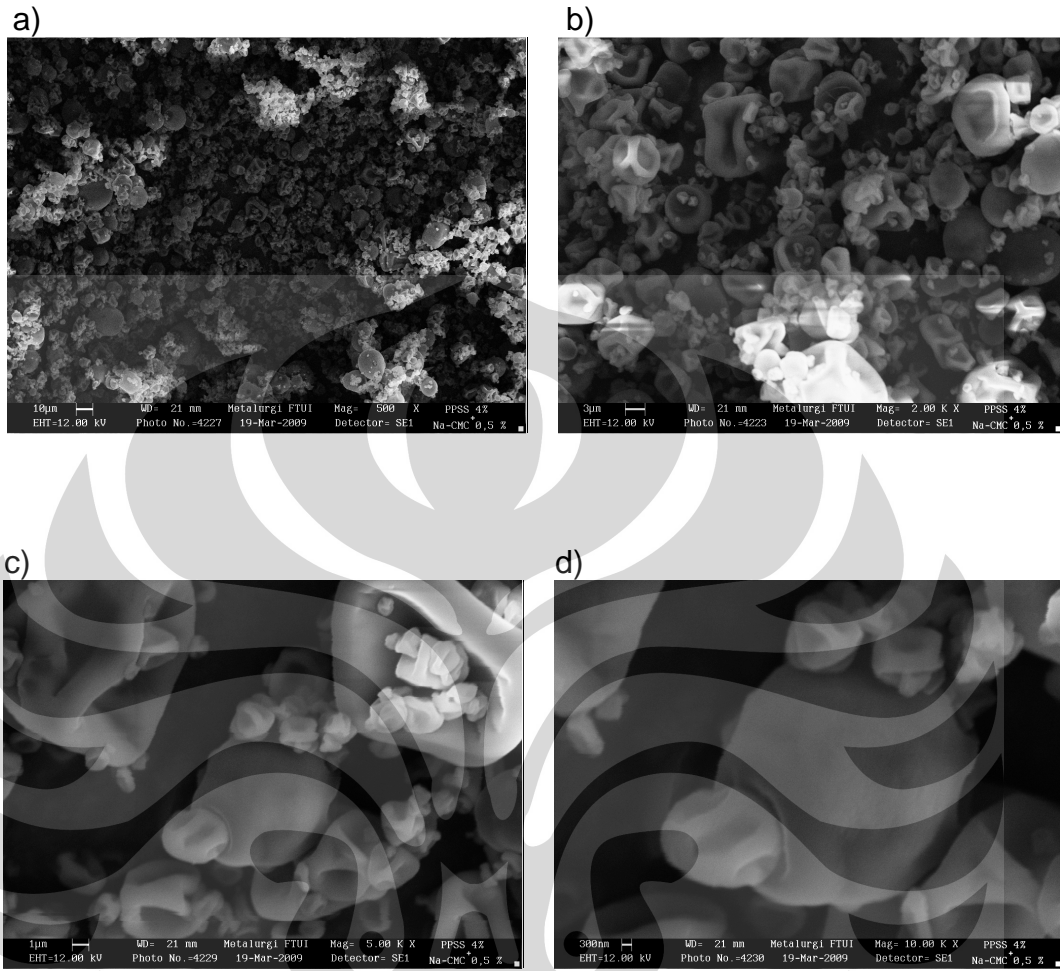
Gambar 10. Mikrosfer mukoadhesif propranolol hidroklorida dari kesembilan formula.



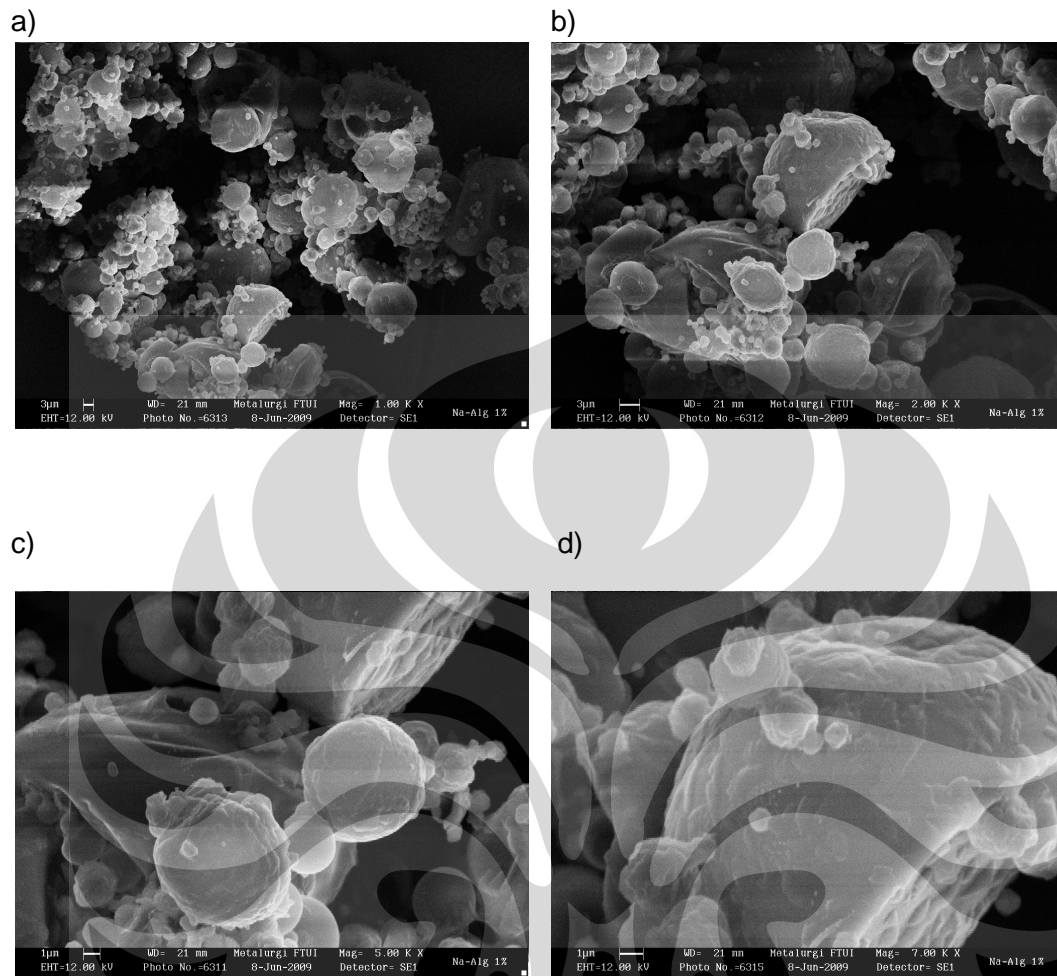
Gambar 11. Mikrofotograf mikrosfer formula A dengan perbesaran; a) 1000 x, b) 2000 x, c) 3000 x dan d) 5000 x.



Gambar 12. Mikrofotograf mikrosfer formula C dengan perbesaran; a) 500x, b) 2000 x, c) 5000 x dan d) 7000 x.

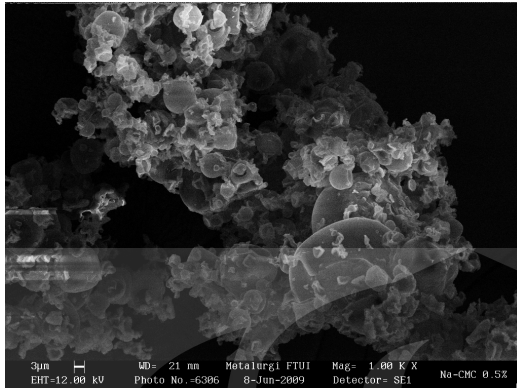


Gambar 13. Mikrofotograf mikrosfer formula E dengan perbesaran; a) 500x, b) 2000 x, c) 5000 x dan d) 10000 x.

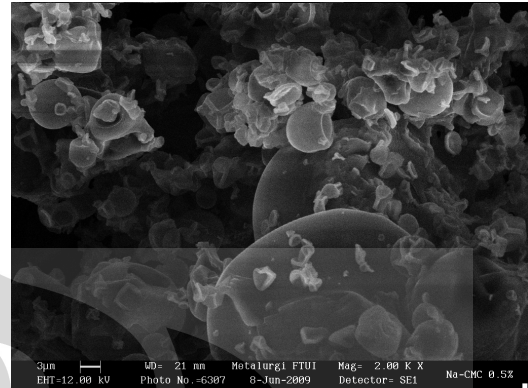


Gambar 14. Mikrofotograf mikrosfer formula G dengan perbesaran; a) 1000x, b) 2000 x, c) 5000 x dan d) 7000 x.

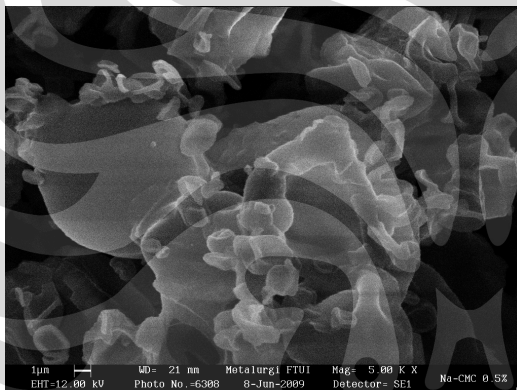
a)



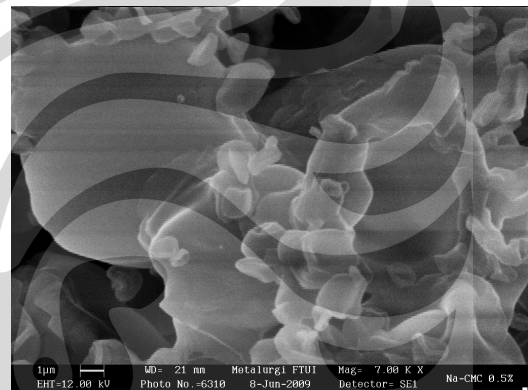
b)



c)

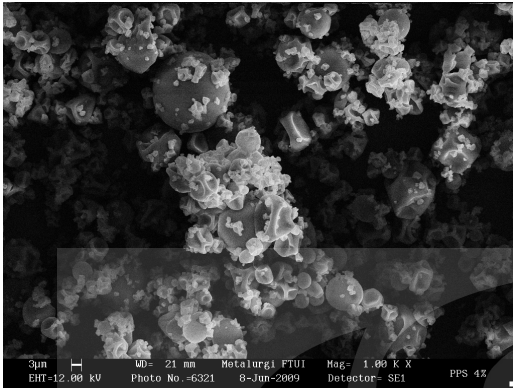


d)

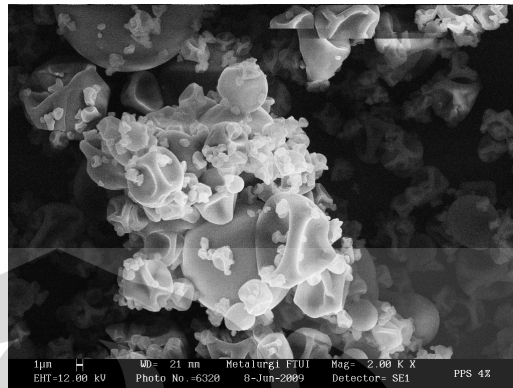


Gambar 15. Mikrofotograf mikrosfer formula H dengan perbesaran; a) 1000x, b) 2000 x, c) 5000 x dan d) 7000 x.

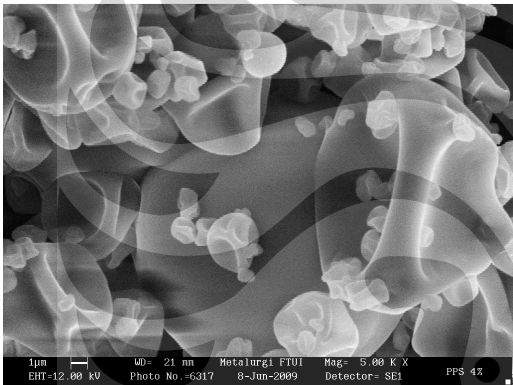
a)



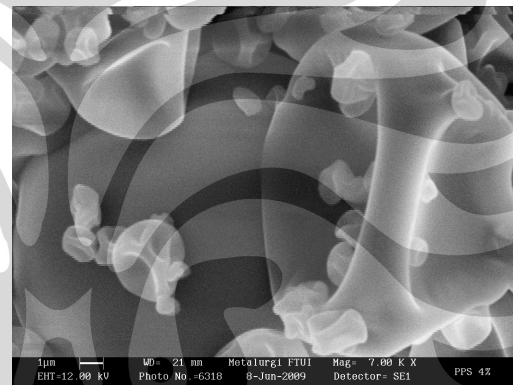
b)



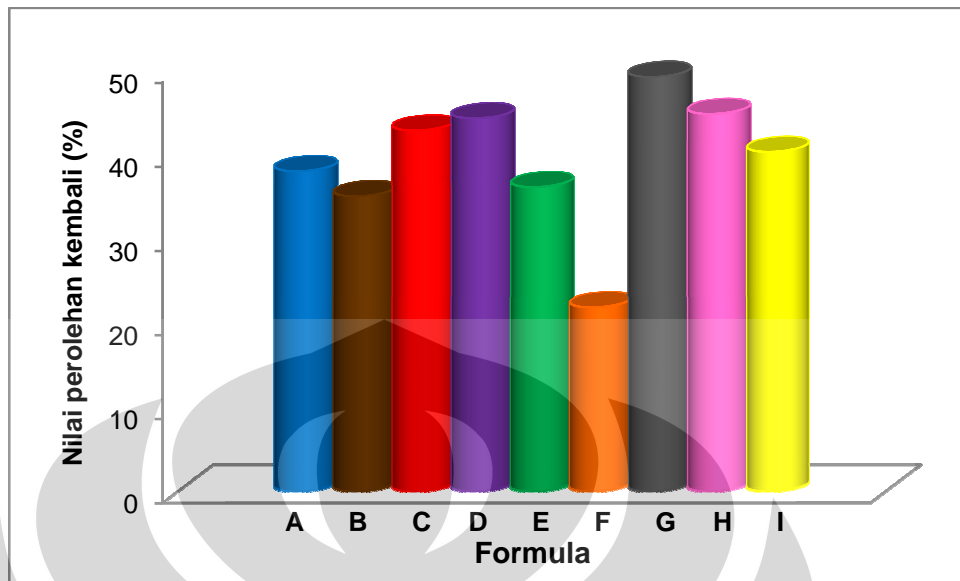
c)



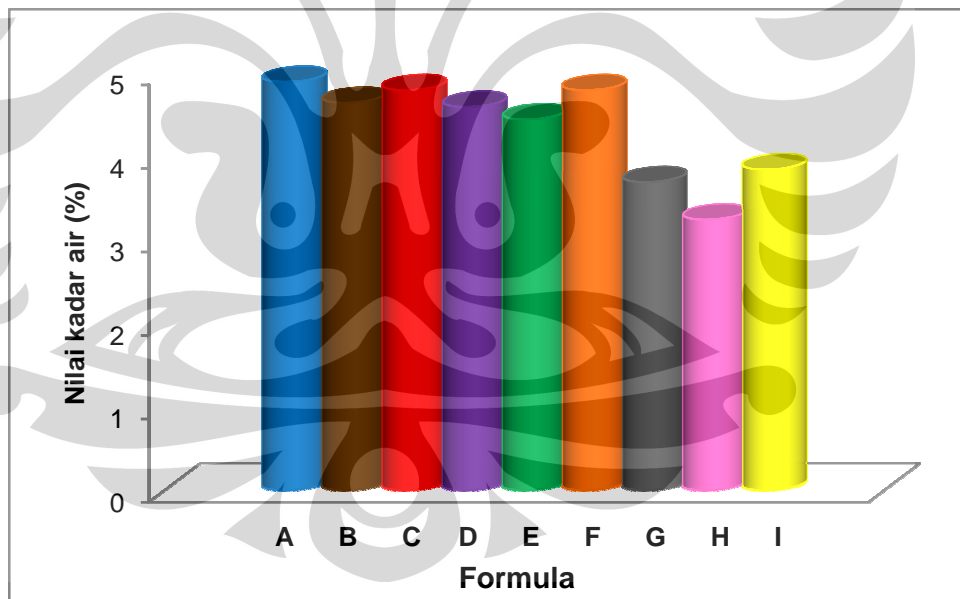
d)



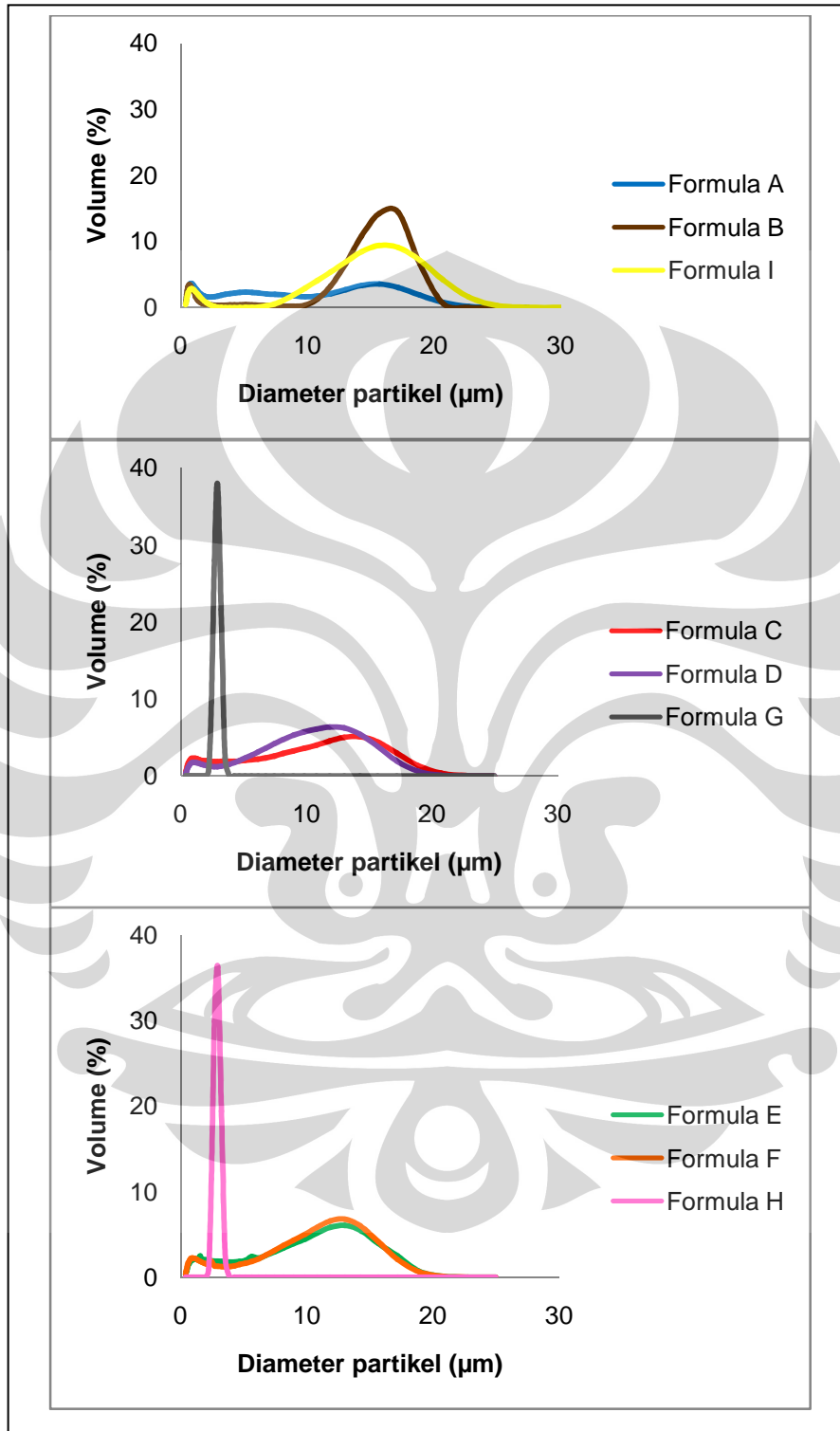
Gambar 16. Mikrofotograf mikrosfer formula I dengan perbesaran; a) 1000x, b) 2000 x, c) 5000 x dan d) 7000 x.



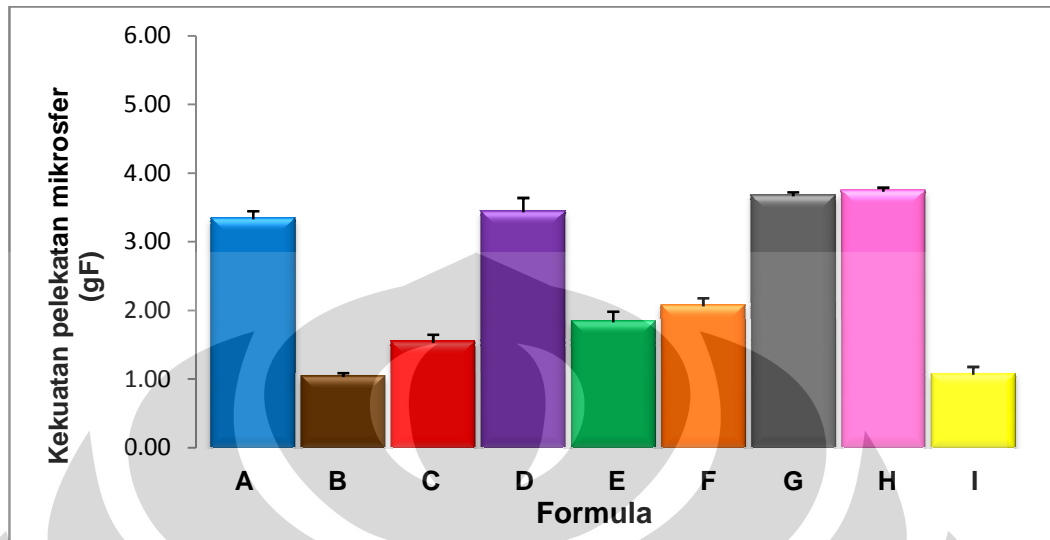
Gambar 17. Nilai perolehan kembali mikrosfer mukoadhesif propranolol hidroklorida dari formula A sampai dengan formula I.



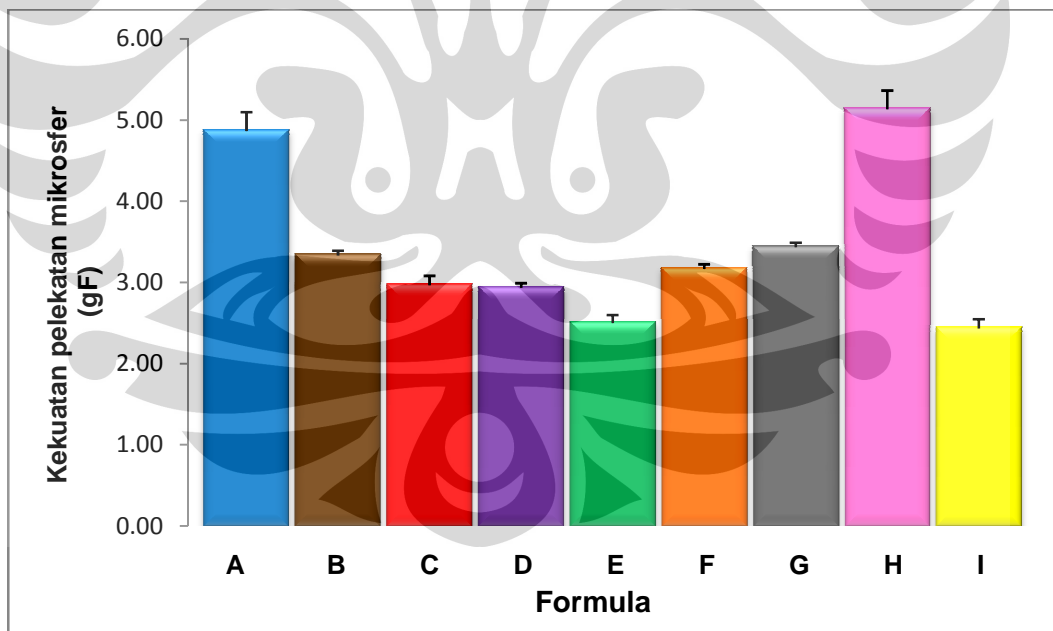
Gambar 18. Nilai kadar air mikrosfer mukoadhesif propranolol hidroklorida dari formula A sampai dengan formula I.



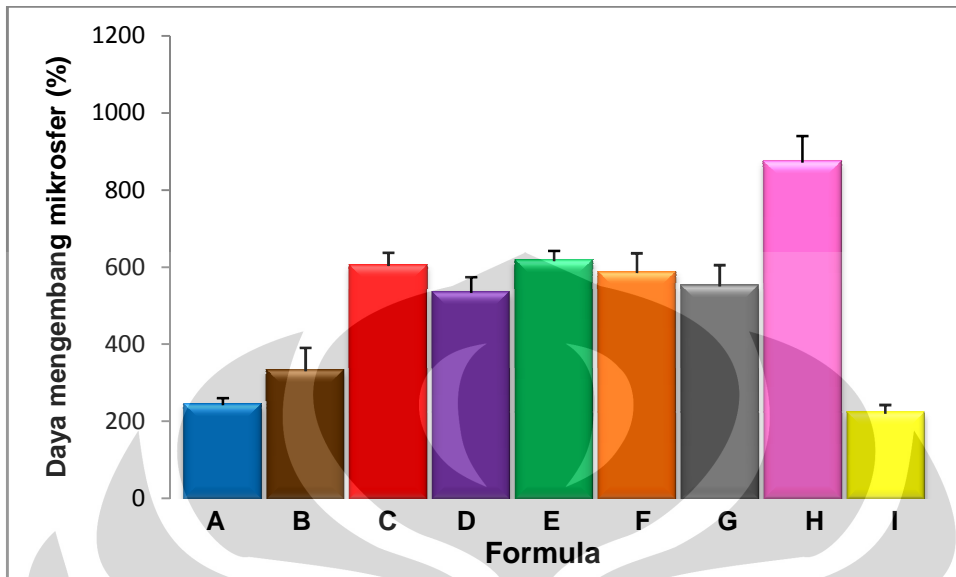
Gambar 19. Distribusi ukuran partikel mikrosfer mukoadhesif.



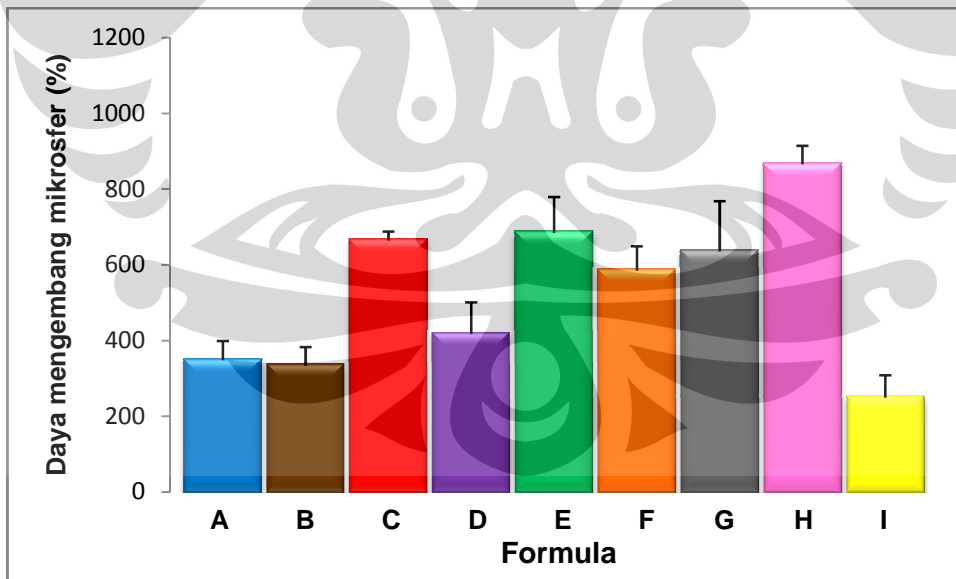
Gambar 20. Nilai kekuatan pelekatan mikrosfer mukoadhesif pada mukosa lambung tikus menggunakan alat *texture analyzer*. Tiap diagram merupakan nilai rata-rata dan SD dari 3 percobaan.



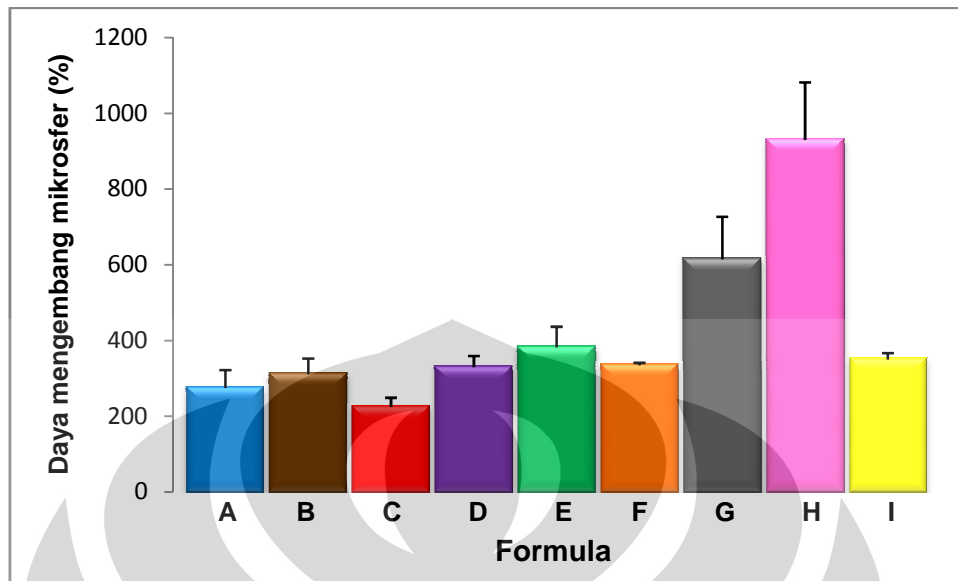
Gambar 21. Nilai kekuatan pelekatan mikrosfer mukoadhesif pada mukosa usus tikus menggunakan alat *texture analyzer*. Tiap diagram merupakan nilai rata-rata dan SD dari 3 percobaan.



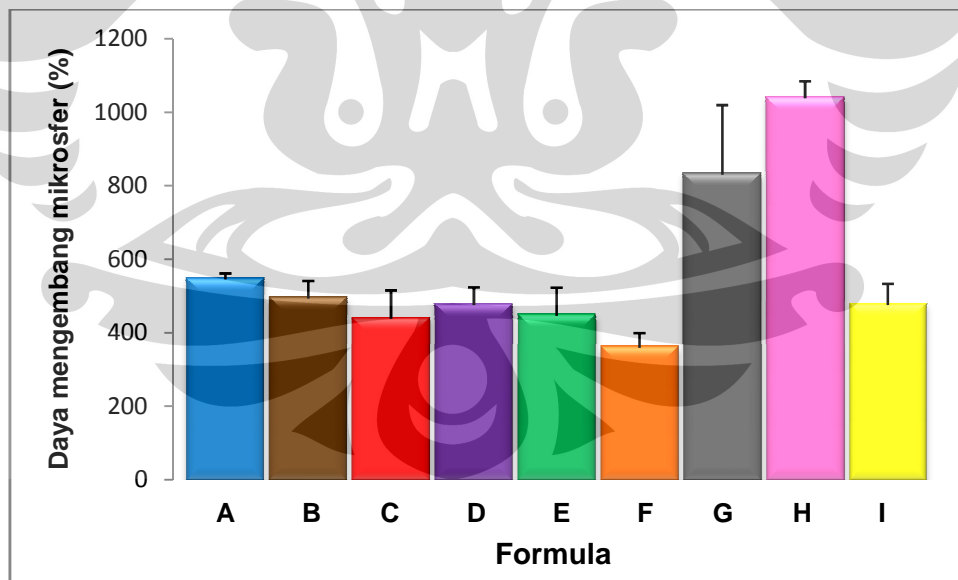
Gambar 22. Daya mengembang mikrosfer pada medium klorida pH 1,2 selama 2 jam. Tiap diagram merupakan nilai rata-rata dan SD dari 3 percobaan.



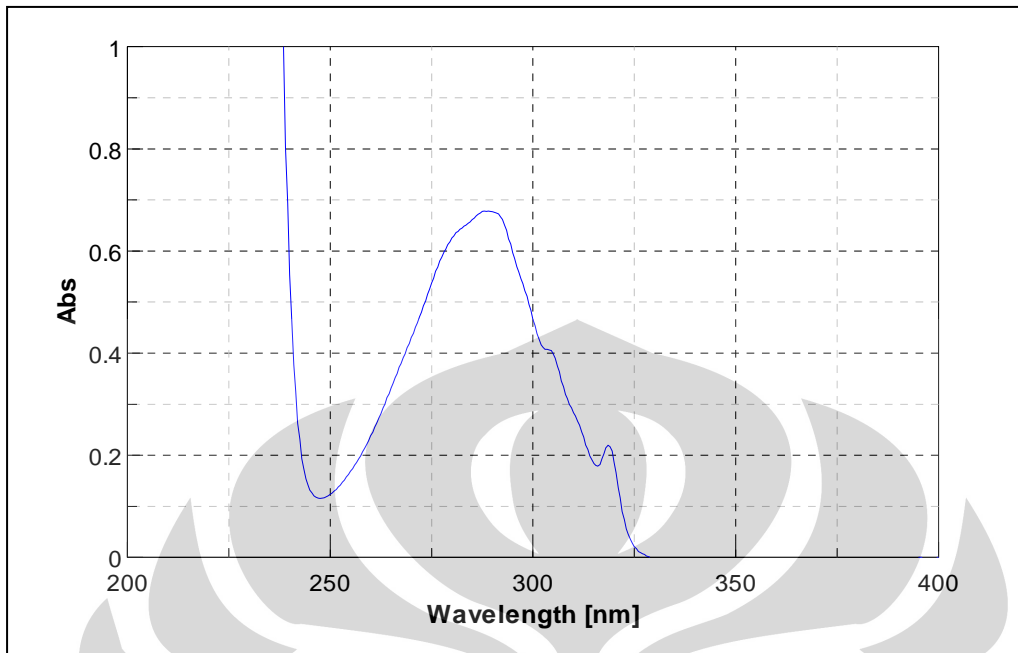
Gambar 23. Daya mengembang mikrosfer pada medium klorida pH 1,2 selama 8 jam. Tiap diagram merupakan nilai rata-rata dan SD dari 3 percobaan.



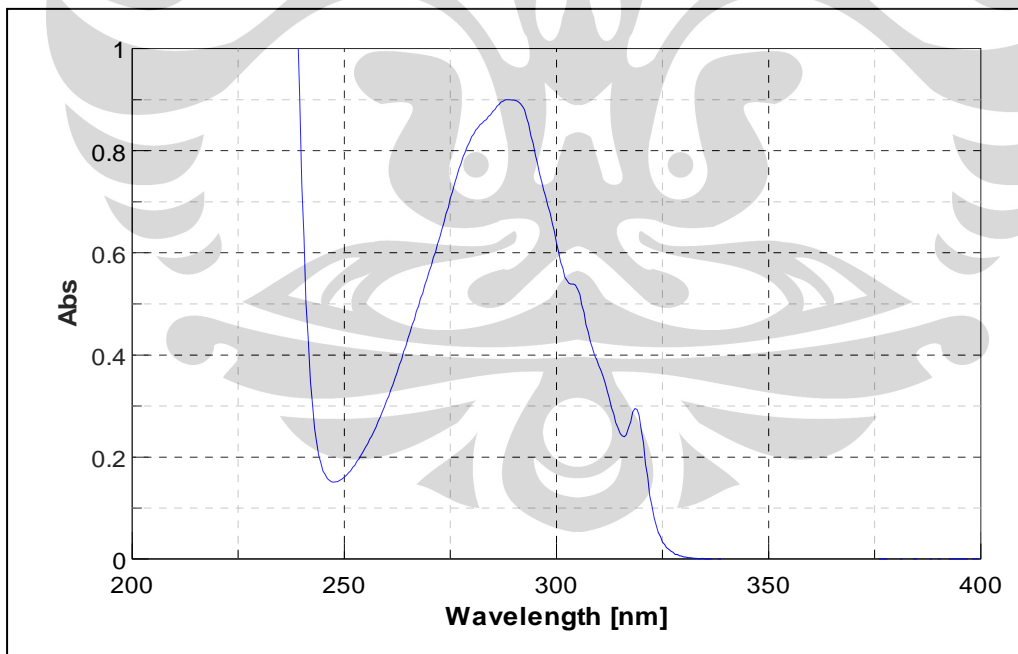
Gambar 24. Daya mengembang mikrosfer pada medium klorida pH 7,2 selama 2 jam. Tiap diagram merupakan nilai rata-rata dan SD dari 3 percobaan.



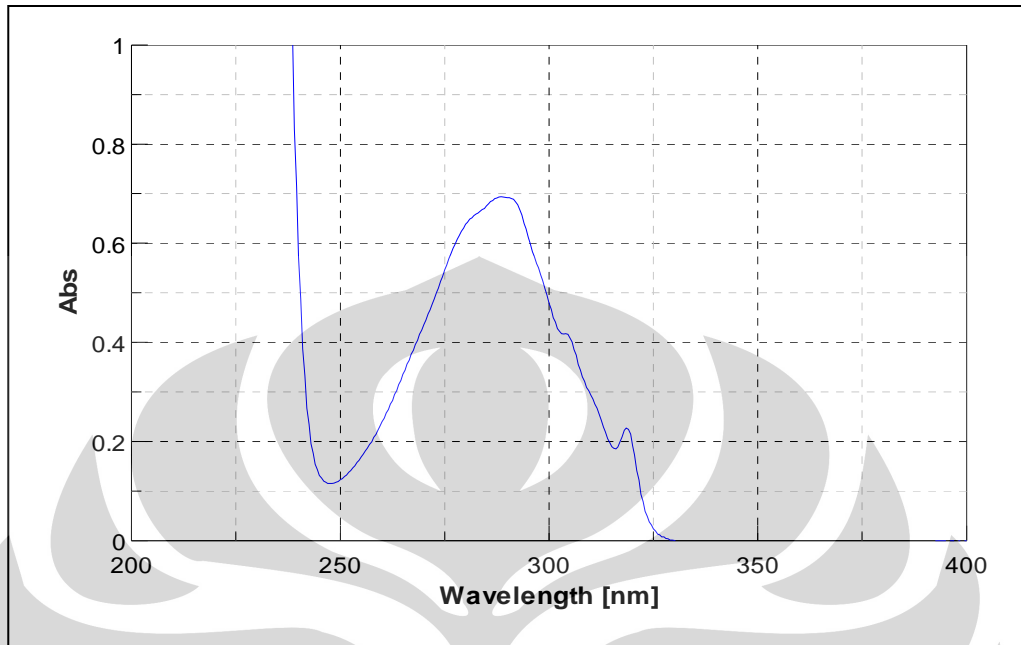
Gambar 25. Daya mengembang mikrosfer pada medium klorida pH 7,2 selama 8 jam. Tiap diagram merupakan nilai rata-rata dan SD dari 3 percobaan.



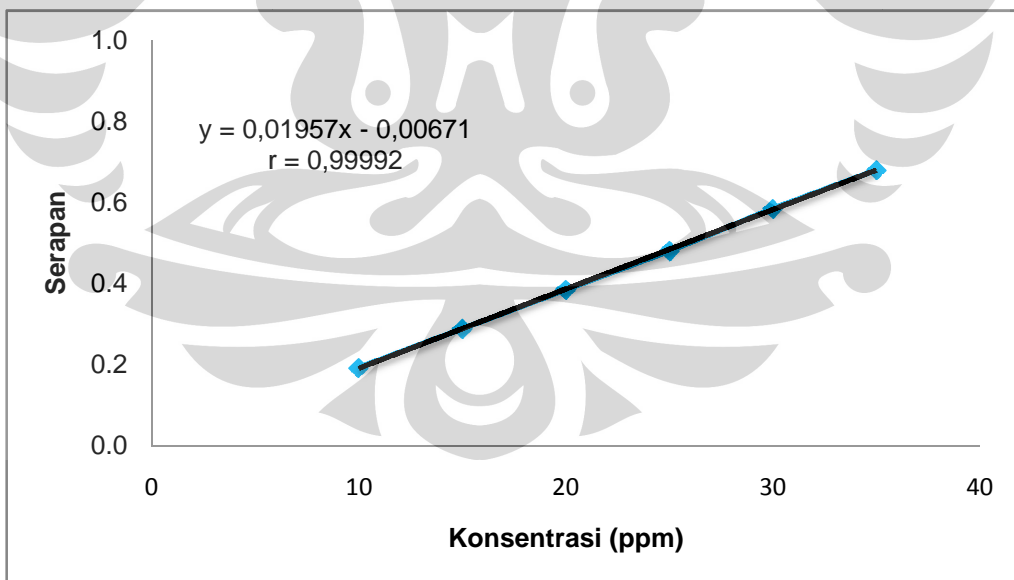
Gambar 26. Kurva serapan larutan propranolol hidroklorida konsentrasi 35 ppm dalam medium aquadest pada λ 200 nm-400 nm.



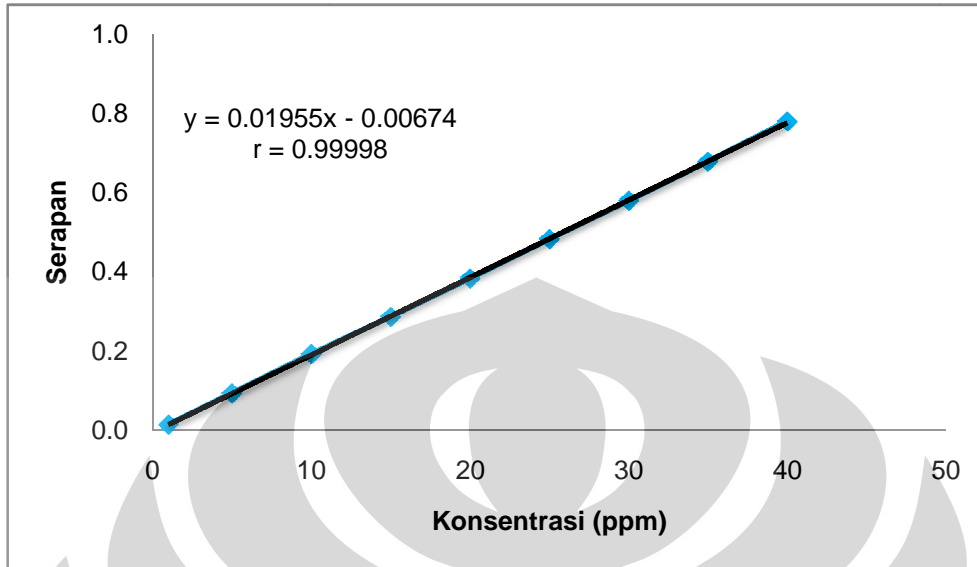
Gambar 27. Kurva serapan larutan propranolol hidroklorida konsentrasi 35 ppm dalam medium klorida pH 1,2 pada λ 200 nm-400 nm.



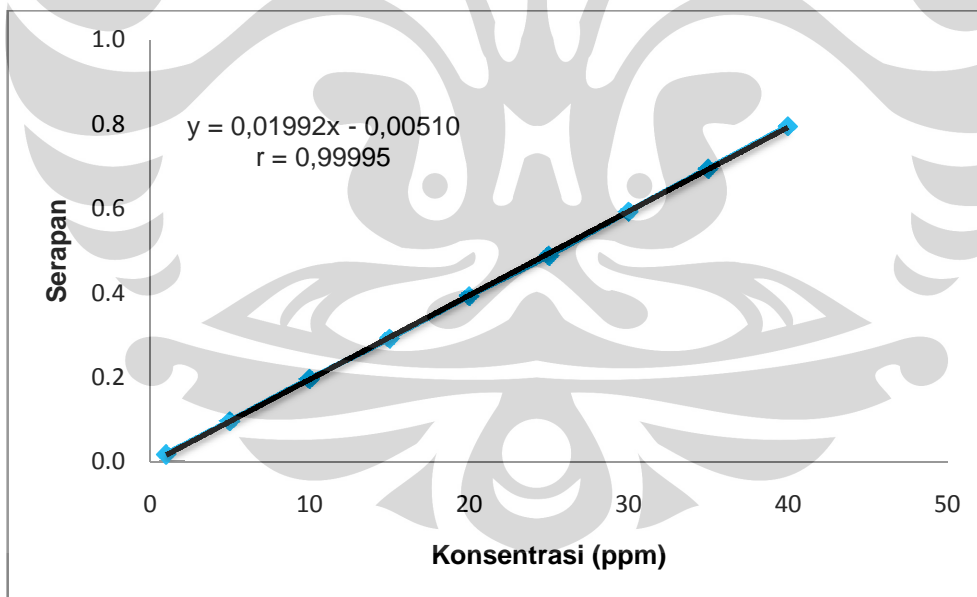
Gambar 28. Kurva serapan larutan propranolol hidroklorida konsentrasi 35 ppm dalam medium fosfat pH 7,2 pada λ 200 nm-400 nm.



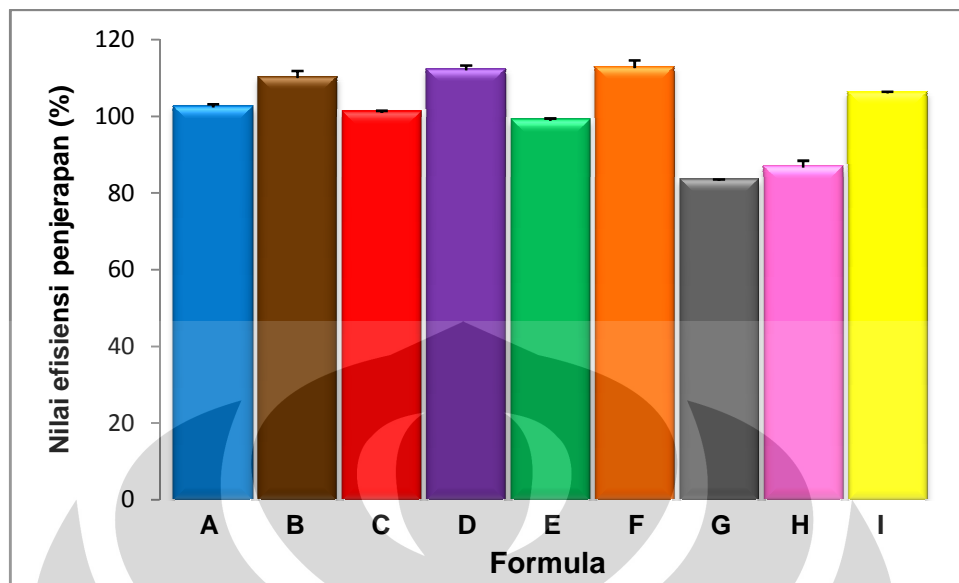
Gambar 29. Kurva kalibrasi propranolol hidroklorida pada λ 288 nm dalam medium aquadest.



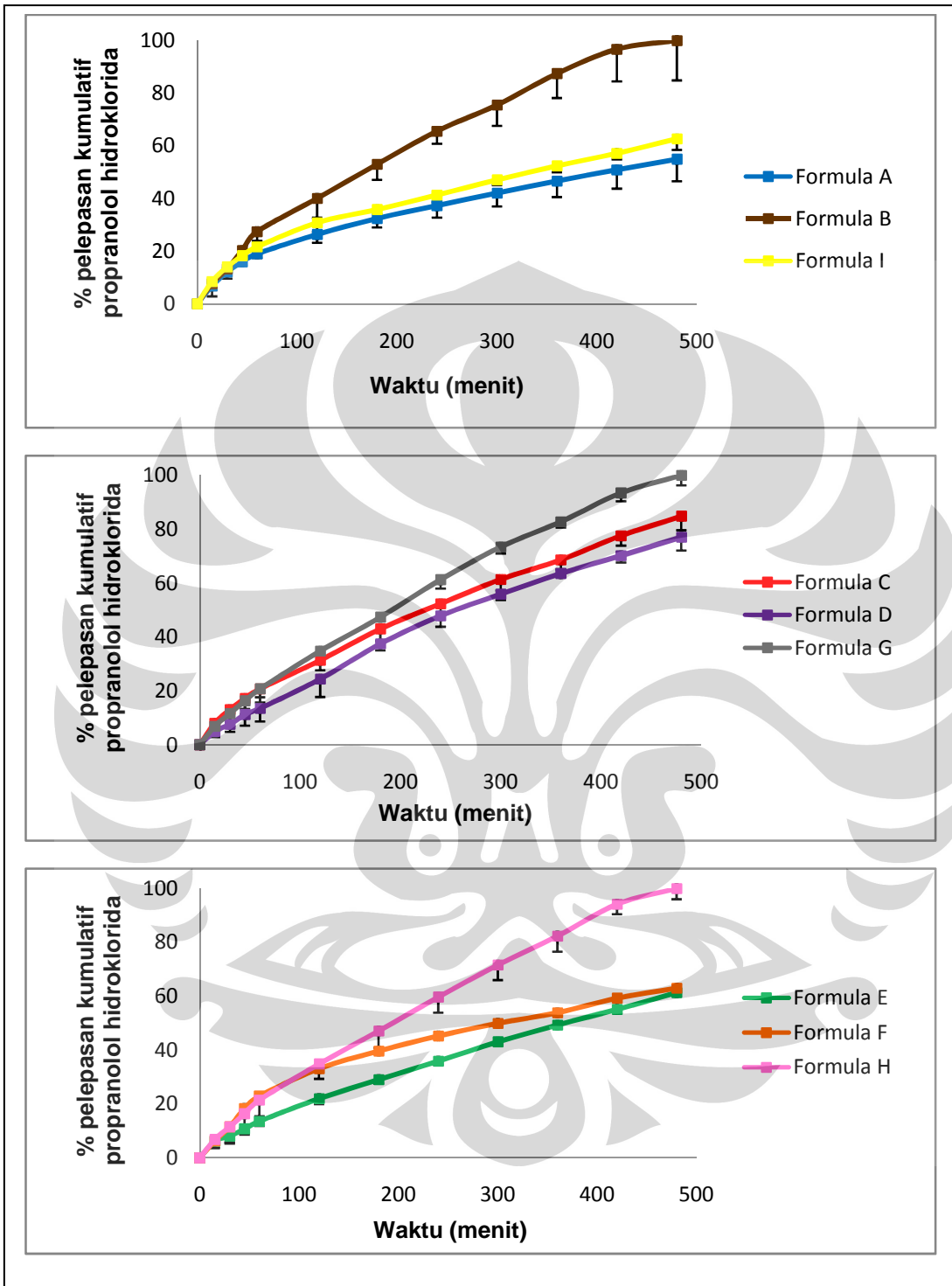
Gambar 30. Kurva kalibrasi propranolol hidroklorida pada λ 288,5 nm dalam medium larutan klorida pH 1,2.



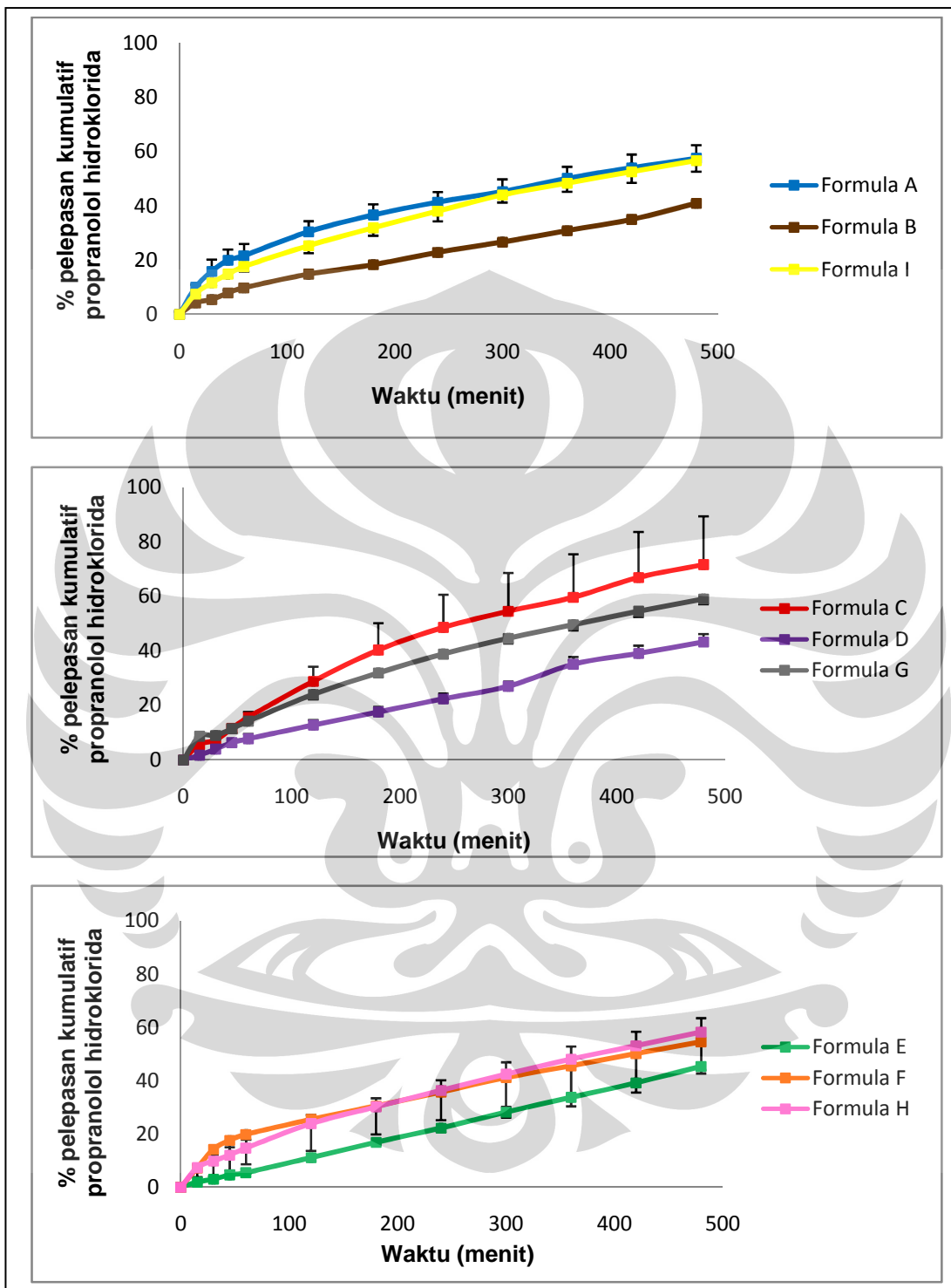
Gambar 31. Kurva kalibrasi propranolol hidroklorida pada λ 288 nm dalam medium larutan fosfat pH 7,2.



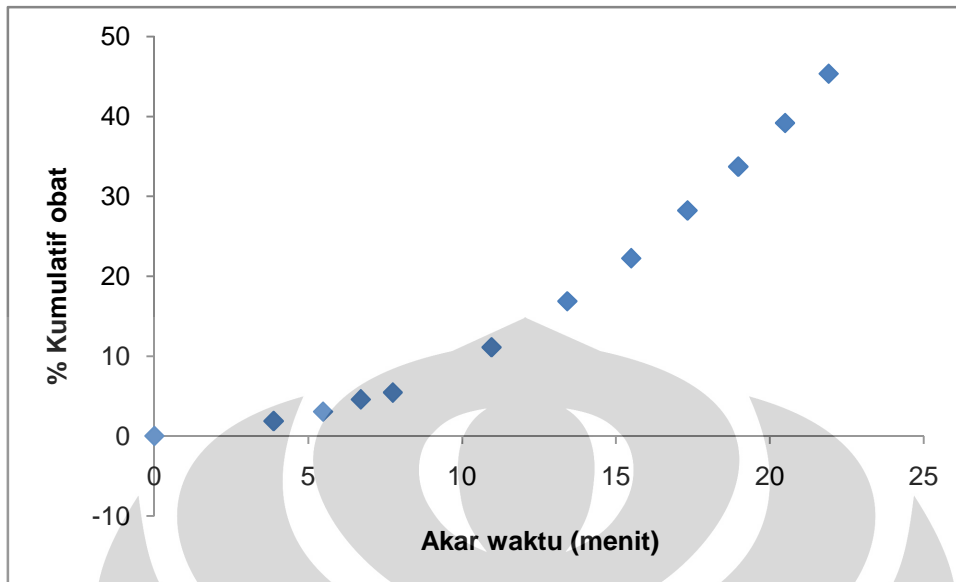
Gambar 32. Nilai efisiensi penyerapan dari kesembilan formula dalam medium aquadest. Tiap diagram merupakan nilai rata-rata dan SD dari 3 percobaan.



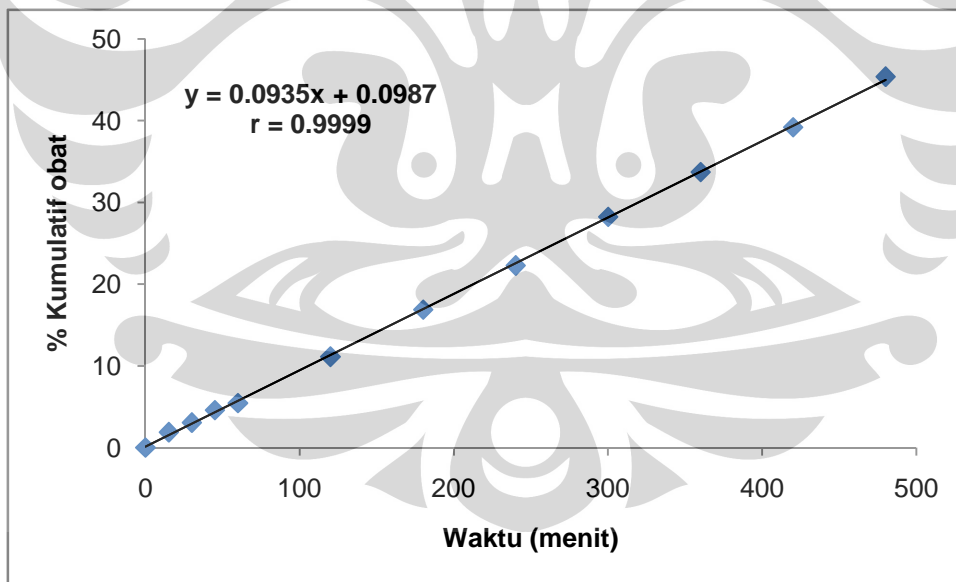
Gambar 33. Profil pelepasan propranolol hidroklorida dari mikrosfer mukoadhesif dalam medium larutan klorida pH 1,2 selama 8 jam. Tiap titik merupakan nilai rata-rata dan SD dari 3 percobaan.



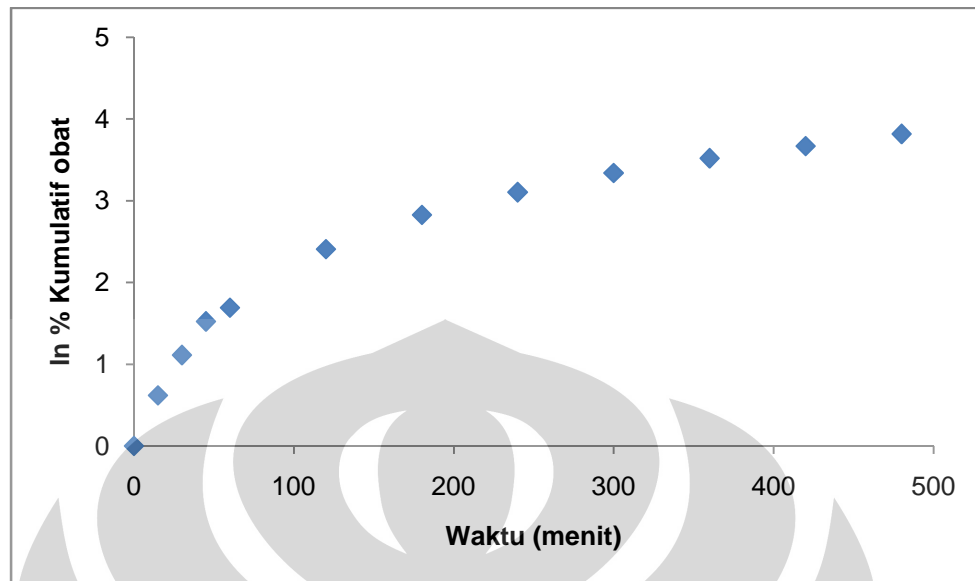
Gambar 34. Profil pelepasan propranolol hidroklorida dari mikrosfer mukoadhesif dalam medium larutan fosfat pH 7,2 selama 8 jam. Tiap titik merupakan nilai rata-rata dan SD dari 3 percobaan.



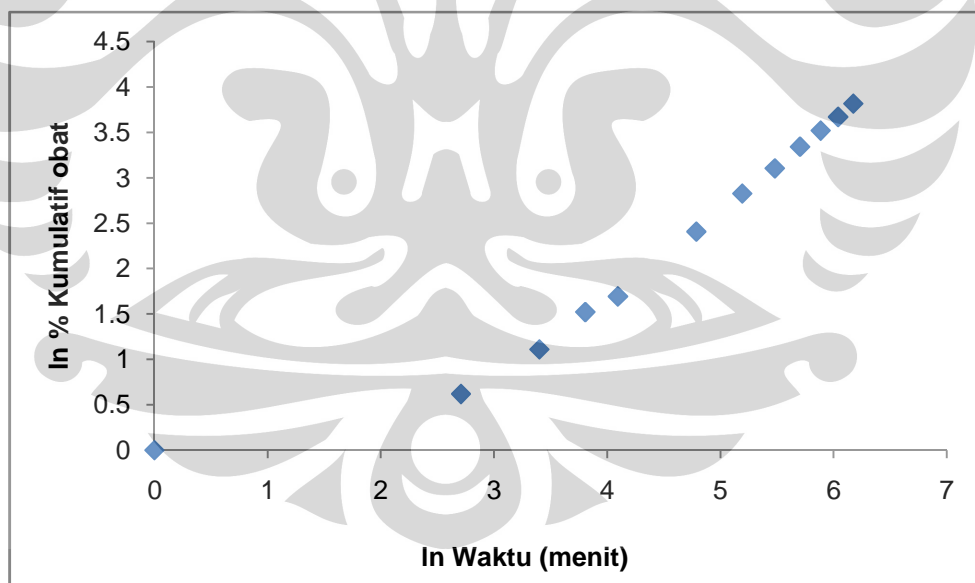
Gambar 35. Kurva kinetika pelepasan propranolol hidroklorida dari formula E menurut persamaan Higuchi dalam medium fosfat pH 7,2.



Gambar 36. Kurva kinetika pelepasan propranolol hidroklorida dari formula E menurut persamaan orde nol dalam medium fosfat pH 7,2.



Gambar 37. Kurva kinetika pelepasan propranolol hidroklorida dari formula E menurut persamaan orde satu dalam medium fosfat pH 7,2.



Gambar 38. Kurva kinetika pelepasan propranolol hidroklorida dari formula E menurut persamaan Korsmeyer-Peppas dalam medium fosfat pH 7,2.



Gambar 39. Alat semprot kering.



Gambar 40. Alat scanning electron microscope.



Gambar 41. Alat texture analyzer.



Gambar 42. Alat particle size analyzer.



Gambar 43. Alat uji difusi termodifikasi.



Gambar 44. Alat spektrofotometer UV-Vis V-530.



Gambar 45. Alat viskometer Brokfield.



Gambar 46. Alat sentrifugasi.



Gambar 47. Alat *homogenizer*.



Gambar 48. Alat sonifikasi.



Gambar 49. Alat *moisture balance*.



Gambar 50. Alat pH-meter.



Tabel 3. Viskositas masing-masing formula mikrosfer mukoadhesif.

Formula	Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor koreksi (Fk)	viskositas (dr x Fk)
A	1	2	0,75	100	75
		5	1,75	40	70
		10	3	20	60
		20	5	10	50
		20	4,5	10	45
		10	2,5	20	50
		5	1,5	40	60
		2	0,75	100	75
B	1	2	1,75	100	175
		5	3,9	40	156
		10	7	20	140
		20	12,5	10	125
		20	12,2	10	122
		10	6,9	20	138
		5	3,75	40	150
		2	1,75	100	175
C	2	2	1,5	400	600
		5	3,25	160	520
		10	6,1	80	488
		20	11,25	40	450
		20	11,25	40	450
		10	6,1	80	488
		5	3,25	160	520
		2	1,5	400	600

Tabel 3. Viskositas masing-masing formula mikrosfer mukoadhesif (lanjutan).

Formula	Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor koreksi (Fk)	viskositas (dr x Fk)
D	2	2	3,25	400	1300
		5	7,25	160	1160
		10	13,25	80	1060
		20	24,2	40	968
		20	23,5	40	940
		10	13	80	1040
		5	7	160	1120
		2	3,2	400	1280
		E	2	2	0,6
5	1,4			160	224
10	2,4			80	192
20	4,4			40	176
20	4,4			40	176
10	2,4			80	192
5	1,4			160	224
2	0,6			400	240
F	2			2	1
		5	2,2	160	336
		10	3,9	80	312
		20	7	40	320
		20	7	40	320
		10	3,9	80	312
		5	2,1	160	352
		2	1	400	400

Tabel 3. Viskositas masing-masing formula mikrosfer mukoadhesif (lanjutan).

Formula	Spindel	Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor koreksi (Fk)	viskositas (dr x Fk)
G	1	2	2,5	100	250
		5	6,1	40	244
		10	11,9	20	238
		20	23,5	10	235
		20	23,5	10	235
		10	12	20	240
		5	6,1	40	244
		2	2,5	100	250
		H	1	2	1
5	2,25			40	90
10	4,25			20	85
20	8			10	80
20	8			10	80
10	4,25			20	85
5	2,25			40	90
2	1			100	100
I	1			2	0,5
		5	0,75	40	30
		10	1,4	20	28
		20	2,5	10	25
		20	2,5	10	25
		10	1,4	20	28
		5	0,75	40	30
		2	0,4	100	40

Tabel 4. Ringkasan hasil evaluasi mikrosfer mukoadhesif dari kesembilan formula pada berbagai parameter.

Formula	Parameter					Rata-rata efisiensi penjerapan (%)
	UPK (%)	Rata-rata diameter ukuran partikel (μm)	Kadar air (%)	Kekuatan pelekatan mikrosfer mukoadhesive (gF)		
				Lambung	Usus	
A	38,07	5,29	4,89	3,33	4,87	102,27
B	35,09	10,01	4,64	1,03	3,33	110,00
C	42,91	6,71	4,79	1,53	2,97	100,87
D	44,35	7,56	4,59	3,43	2,93	111,99
E	36,18	6,93	4,44	1,83	2,50	98,79
F	21,88	7,23	4,79	2,07	3,17	112,59
G	49,28	3,01	3,69	3,67	3,43	83,29
H	44,88	2,98	3,24	3,73	5,13	86,62
I	40,36	10,29	3,84	1,07	2,43	105,98

Tabel 5. Uji perolehan kembali pembuatan mikrosfer mukoadhesif dengan metode semprot kering.

Formula	Wo (g)	Wt (g)	Wp (%)
A	44	16,75	38,07
B	64	22,46	35,09
C	54	23,17	42,91
D	74	32,82	44,35
E	49	17,73	36,18
F	69	15,10	21,88
G	14	6,90	49,28
H	9	4,04	44,88
I	44	17,76	40,36

Tabel 6. Distribusi ukuran partikel mikrosfer mukoadhesif.

Formula	Rentang distribusi berdasarkan diameter volume partikel				
	Rata-rata	Median			
	(μm)	(μm)	< 1 μm	1-10 μm	10-20 μm
A	5,29	2,52	32,2	48,6	18,9
B	10,01	13,59	27,0	15,1	54,8
C	6,71	4,82	15,8	53,5	29,8
D	7,56	7,52	11,4	53,3	35,0
E	6,93	5,80	13,1	54,1	32,4
F	7,23	6,96	15,6	48,3	35,8
G	3,01	3,01	-	100	-
H	2,98	2,98	-	100	-
I	10,29	12,33	20,6	20,7	49,9

Tabel 7. Hasil uji kadar air.

Formula	kadar air (%)
A	4,89
B	4,64
C	4,79
D	4,59
E	4,44
F	4,79
G	3,69
H	3,24
I	3,84

Tabel 8. Hasil uji daya mengembang dari tiap formula pada pH 1,2 dan 7,2.

Formula	% Daya mengembang			
	pH 1,2		pH 7,2	
	2 jam	8 jam	2 jam	8 jam
A	241,78±18,41	348,16±50,92	274,67±47,09	545,24±16,20
B	330,22±60,08	334,16±48,68	310,82±41,49	493,14±48,13
C	602,77±34,42	664,75±23,65	224,39±24,22	437,97±77,28
D	533,03±40,77	417,73±83,88	329,01±29,88	475,34±48,34
E	615,95±26,09	684,80±94,40	381,33±54,93	446,15±76,80
F	584,81±51,14	585,14±64,27	334,56±6,30	359,35±39,95
G	549,66±55,55	635,66±132,95	613,86±112,87	830,22±189,11
H	871,69±68,45	865,19±49,16	929,60±151,73	1037,96±46,09
I	219,85±22,48	249,57±58,98	349,75±16,90	475,90±57,29

Tabel 9. Hasil uji kekuatan pelekatan mikrosfer mukoadhesif pada lambung tikus menggunakan *texture analyzer*.

Formula	Gaya (gF)
	Rata-rata \pm SD
A	3,33 \pm 0,12
B	1,03 \pm 0,06
C	1,53 \pm 0,12
D	3,43 \pm 0,21
E	1,83 \pm 0,15
F	2,07 \pm 0,12
G	3,67 \pm 0,06
H	3,73 \pm 0,06
I	1,07 \pm 0,12

Tabel 10. Hasil uji kekuatan pelekatan mikrosfer mukoadhesif pada usus tikus menggunakan *texture analyzer*.

Formula	Gaya (gF)
	Rata-rata \pm SD
A	4,87 \pm 0,23
B	3,33 \pm 0,06
C	2,97 \pm 0,12
D	2,93 \pm 0,06
E	2,50 \pm 0,10
F	3,17 \pm 0,06
G	3,43 \pm 0,06
H	5,13 \pm 0,23
I	2,43 \pm 0,12

Tabel 11. Data serapan propranolol hidroklorida dalam medium aquadest pada λ 288 nm.

No.	Konsentrasi (ppm)	Serapan
1.	10	0,19070
2.	15	0,28672
3.	20	0,38341
4.	25	0,47857
5.	30	0,58335
6.	35	0,67853

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linier

$$a = - 0,00671$$

$$b = 0,01957$$

$$r = 0,99992$$

Persamaan regresi linier :

$$y = - 0,00671 + 0,01957x$$

Tabel 12. Data serapan propranolol hidroklorida dalam medium larutan klorida pH 1,2 pada λ 288,5 nm.

No.	Konsentrasi (ppm)	Serapan
1.	1	0,01357
2.	5	0,09156
3.	10	0,19089
4.	15	0,28503
5.	20	0,38202
6.	25	0,48080
7.	30	0,57789
8.	35	0,67703
9.	40	0,77838

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linier

$$a = -0,00707$$

$$b = 0,01956$$

$$r = 0,99998$$

Persamaan regresi linier :

$$y = -0,00707 + 0,01956x$$

Tabel 13. Data serapan propranolol hidroklorida dalam medium larutan fosfat pH 7,2 pada λ 288 nm.

No.	Konsentrasi (ppm)	Serapan
1.	1	0,01688
2.	5	0,09562
3.	10	0,19520
4.	15	0,29138
5.	20	0,39225
6.	25	0,48730
7.	30	0,59220
8.	35	0,69362
9.	40	0,79470

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linier

$$a = - 0,00510$$

$$b = 0,01992$$

$$r = 0,99995$$

Persamaan regresi linier :

$$y = - 0,00510 + 0,01992x$$

Tabel 14. Efisiensi penyerapan mikrosfer mukoadhesif.

Formula	Jumlah mikrosfer yang ditimbang (mg)	Jumlah propranolol hidroklorida terjerap dalam mikrosfer (mg)	Fraksi Teoritis	Jumlah propranolol hidroklorida teoritis (mg)	Efisiensi penyerapan (%)	Rata-rata \pm SD (%)
A	50,7	4,76	0,0909	4,61	103,23	102,27
	50,7	4,70		4,61	102,05	\pm
	50,3	4,64		4,57	101,52	0,88
B	81,5	5,69	0,0625	5,09	111,61	110
	80,8	5,57		5,05	110,38	\pm
	81,0	5,47		5,06	108,02	1,83
C	68,0	5,11	0,0741	5,04	101,35	100,87
	68,8	5,15		5,10	101,01	\pm
	67,8	5,04		5,02	100,26	0,56
D	91,1	5,47	0,0540	4,92	111,24	111,99
	91,1	5,47		4,92	111,29	\pm
	91,4	5,60		4,94	113,43	1,25
E	62,9	5,07	0,0816	5,13	98,83	98,79
	63,0	5,11		5,14	99,41	\pm
	62,5	5,01		5,10	98,14	0,64
F	85,2	5,64	0,0580	4,94	114,06	112,59
	85,4	5,47		4,95	110,38	\pm
	85,0	5,59		4,93	113,33	1,95
G	17,8	4,25	0,2857	5,09	83,50	83,29
	18,0	4,28		5,14	83,32	\pm
	17,4	4,13		4,97	83,04	0,24
H	11,1	4,34	0,4444	4,93	88,00	86,62
	10,5	4,07		4,67	87,26	\pm
	10,8	4,06		4,80	84,60	1,79
I	50,5	4,88	0,0909	4,59	106,35	105,98
	50,5	4,85		4,59	105,57	\pm
	50,5	4,87		4,59	106,03	0,39

Tabel 15. Pelepasan propranolol hidroklorida secara *in vitro* dari mikrosfer mukoadhesif dalam medium larutan klorida pH 1,2.

Pelepasan kumulatif propranolol hidroklorida dari mikrosfer (% w/w) dalam pH 1,2										
Formula										
A	B	C	D	E	F	G	H	I		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	6,89±1,55	7,67±4,77	8,05±3,66	4,89±1,95	6,27±2,49	6,32±0,69	6,90±1,83	6,85±3,11	8,53±0,75	
30	12,11±1,2	13,34±3,65	13,11±6,12	7,61±2,72	8,08±2,27	11,50±1,44	11,68±2,54	11,52±6,11	14,03±2,28	
45	15,99±1,24	20,30±3,76	17,28±5,92	11,20±4,01	10,78±2,07	18,44±2,79	16,27±2,88	16,37±5,37	18,28±2,43	
60	19,05±1,49	27,47±3,52	20,80±5,03	13,56±4,84	13,63±1,76	22,92±3,10	20,74±3,04	21,51±6,01	21,68±2,84	
120	26,35±3,07	40,10±7,37	31,38±3,68	24,45±6,65	22,04±2,00	33,11±1,98	34,83±1,55	34,85±5,46	30,82±3,45	
180	32,28±3,28	53,02±5,92	42,95±4,37	37,50±2,41	29,12±1,54	39,69±0,85	47,33±1,44	47,16±6,28	35,80±3,23	
240	37,28±4,48	65,60±4,79	52,33±4,09	47,90±4,02	35,98±1,40	45,29±0,37	61,24±3,18	59,67±5,75	41,36±2,65	
300	42,08±5,04	75,52±7,88	61,35±4,04	55,83±2,02	43,07±1,32	49,95±0,93	73,44±2,45	71,63±5,63	47,06±1,94	
360	46,64±6,03	87,41±9,20	68,61±3,46	63,49±0,17	49,32±0,22	53,88±1,41	82,73±2,10	82,36±5,82	52,36±2,36	
420	50,89±7,09	96,67±12,19	77,56±3,58	70,19±2,49	55,17±0,36	59,25±1,90	93,39±2,96	94,18±3,75	57,18±2,28	
480	54,89±8,29	100,00±15,12	84,78±5,11	77,06±4,94	61,38±0,52	63,07±1,95	100,00±3,70	100,00±4,00	62,69±4,17	

Tabel 16. Pelepasan propranolol hidroklorida secara *in vitro* dari mikrosfer mukoadhesif dalam medium larutan klorida pH 7,2.

Waktu (menit)	Pelepasan kumulatif propranolol hidroklorida dari mikrosfer (% w/w) dalam pH 7,2									
	Formula									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	9,95±1,03	4,21±0,40	5,66±1,49	1,72±0,08	1,86±0,10	7,24±3,42	8,65±0,33	7,32±1,21	7,52±0,49	
30	15,86±4,35	5,50±0,11	7,23±1,34	3,98±1,56	3,03±0,22	14,25±10,26	8,99±1,14	9,85±2,30	11,65±1,09	
45	19,95±3,96	7,92±0,70	11,53±1,27	6,30±1,26	4,58±0,36	17,60±11,26	11,44±1,57	12,10±2,95	14,78±1,25	
60	21,63±4,36	9,77±0,63	15,64±1,99	7,76±1,75	5,43±0,20	19,83±11,17	14,18±1,26	14,65±3,16	17,56±1,76	
120	30,46±3,90	14,78±0,69	28,85±5,38	12,77±1,85	11,09±0,44	25,43±11,79	24,06±1,83	23,86±3,24	25,31±2,72	
180	36,58±3,98	18,34±0,92	40,30±9,84	17,56±1,88	16,87±0,83	30,52±10,69	31,97±1,41	30,14±3,25	31,84±2,82	
240	41,36±3,73	22,84±1,40	48,56±12,01	22,46±1,89	22,25±1,44	35,75±10,56	38,92±1,68	36,36±3,77	38,08±3,76	
300	45,28±4,51	26,69±1,47	54,58±14,02	26,97±1,82	28,22±2,12	41,16±10,93	44,63±1,88	42,38±4,52	44,00±2,77	
360	50,04±4,37	30,86±1,21	59,65±15,75	35,05±2,70	33,71±3,35	45,58±11,01	49,67±2,19	48,07±4,78	48,38±3,16	
420	54,04±4,90	34,95±1,06	66,93±16,68	39,08±2,85	39,19±3,64	50,20±10,43	54,52±2,09	53,15±5,22	52,55±4,08	
480	57,46±4,88	40,92±1,35	71,59±17,79	43,34±2,80	45,35±2,64	54,62±10,59	59,07±1,97	58,24±5,21	56,70±4,11	



Tabel 17. Kinetika pelepasan propranolol hidroklorida dalam medium klorida pH 1,2.

Formula	Parameter	Higuchi	Orde 0	Orde 1	Peppas
A	r	0,9991	0,9728	0,7611	0,9949
	a	-1,3183	9,2302	2,0428	0,1953
	b	2,5313	0,1039	0,0051	$n = 0,6323$
B	r	0,9930	0,9869	0,7933	0,9985
	a	-10,1135	9,8319	2,2112	0,0558
	b	4,9766	0,2085	0,0063	$n = 0,7527$
C	r	0,9923	0,9934	0,7999	0,9992
	a	-7,7031	-11,8128	2,1133	0,0960
	b	4,0083	7,9482	0,0060	$n = 0,7075$
D	r	0,9854	0,9939	0,8567	0,9945
	a	-10,8724	3,9987	1,7504	-0,2598
	b	3,8223	0,1625	0,0067	$n = 0,7361$
E	r	0,9886	0,9949	0,8385	0,9984
	a	-6,3681	4,9237	1,7860	-0,0619
	b	2,8888	0,1226	0,0059	$n = 0,6663$
F	r	0,9965	0,9618	0,7563	0,9934
	a	-1,9702	10,7322	2,1065	0,1389
	b	2,9997	0,1221	0,0054	$n = 0,6717$
G	r	0,9876	0,9942	0,8253	0,9997
	a	-12,7447	6,5034	2,0576	-0,0657
	b	4,9274	0,2091	0,0066	$n = 0,7579$
H	r	0,9870	0,9949	0,8246	0,9996
	a	-12,6543	6,4444	2,0583	-0,0625
	b	4,9026	0,2083	0,0066	$n = 0,7566$
I	r	0,9986	0,9734	0,7469	0,9918
	a	-1,1114	10,6659	2,1664	0,2779
	b	2,8316	0,1164	0,0051	$n = 0,6411$

Persamaan linier yang digunakan adalah $y = bx + a$.

Keterangan: r = koefisien korelasi

a = *intersep*

b = *slope*

Tabel 18. Kinetika pelepasan propranolol hidroklorida dalam medium fosfat pH 7,2.

Formulasi	Parameter	Higuchi	Orde 0	Orde 1	Peppas
A	r	0,9990	0,9602	0,7165	0,9841
	a	1,1577	12,2070	2,2425	0,3893
	b	2,5899	0,1049	0,0048	$n = 0,6187$
B	r	0,9866	0,9940	0,8581	0,9961
	a	-3,6253	3,5035	1,4883	-0,1548
	b	1,8283	0,0777	0,0055	$n = 0,6018$
C	r	0,9912	0,9890	0,8331	0,9952
	a	-8,4183	-11,9546	1,8338	-0,1752
	b	3,5934	7,1026	0,0064	$n = 0,7229$
D	r	0,9753	0,9980	0,8943	0,9679
	a	-6,5008	1,3220	1,1534	-0,5984
	b	2,0721	0,0894	0,0066	$n = 0,6721$
E	r	0,9676	0,9999	0,9254	0,9558
	a	-7,8319	0,0987	0,9846	-0,7420
	b	2,1463	0,0935	0,0070	$n = 0,6855$
F	r	0,9970	0,9725	0,7446	0,9894
	a	-0,3151	9,7784	2,0928	0,2733
	b	2,4301	0,0999	0,0049	$n = 0,6175$
G	r	0,9933	0,9871	0,8121	0,9954
	a	-4,6887	6,6413	1,9085	0,0741
	b	2,8263	0,1184	0,0056	$n = 0,6502$
H	r	0,9941	0,9895	0,8100	0,9987
	a	-4,3384	6,5556	1,9008	0,0721
	b	2,7266	0,1144	0,0055	$n = 0,6460$
I	r	0,9984	0,9803	0,7776	0,9970
	a	-2,4501	8,4366	2,0161	0,1728
	b	2,6535	0,1098	0,0053	$n = 0,6373$

Persamaan linier yang digunakan adalah $y = bx + a$.

Keterangan: r = koefisien korelasi

a = *intersep*

b = *slope*





Lampiran 1. Distribusi ukuran partikel formula A.

LS Particle Size Analyzer

8 Nov 2008 15:28

LS 4 %_Farmasi_Erfan Handoko_31 Oc...

Channel Number	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
1	0.375	0.62	2.43	8.28
2	0.412	1.10	3.93	11.1
3	0.452	1.60	5.21	12.2
4	0.496	2.24	6.65	12.9
5	0.545	2.73	7.38	11.9
6	0.598	3.09	7.62	10.2
7	0.656	3.36	7.54	8.37
8	0.721	3.56	7.27	6.70
9	0.791	3.64	6.79	5.19
10	0.868	3.60	6.11	3.88
11	0.953	3.45	5.33	2.81
12	1.047	3.23	4.54	1.99
13	1.149	2.98	3.82	1.38
14	1.261	2.70	3.15	0.95
15	1.384	2.41	2.57	0.64
16	1.520	2.14	2.07	0.43
17	1.668	1.92	1.70	0.29
18	1.832	1.76	1.42	0.20
19	2.011	1.65	1.21	0.14
20	2.207	1.59	1.06	0.10
21	2.423	1.58	0.96	0.078
22	2.660	1.63	0.90	0.061
23	2.920	1.73	0.87	0.049
24	3.205	1.86	0.86	0.040
25	3.519	1.99	0.83	0.032
26	3.863	2.10	0.80	0.026
27	4.240	2.20	0.77	0.020
28	4.655	2.29	0.73	0.016
29	5.110	2.33	0.67	0.012
30	5.610	2.28	0.60	0.0091
31	6.158	2.17	0.52	0.0066
32	6.760	2.06	0.45	0.0047
33	7.421	1.98	0.39	0.0034
34	8.147	1.86	0.34	0.0025
35	8.943	1.76	0.29	0.0017
36	9.818	1.65	0.25	0.0012
37	10.78	1.71	0.23	0.00096
38	11.83	2.07	0.26	0.00082
39	12.99	2.70	0.31	0.00087
40	14.28	2.55	0.25	0.00082
41	15.65	3.55	0.33	0.00065
42	17.12	3.03	0.25	0.00043
43	18.66	1.85	0.15	0.00020
44	20.31	0.74	0.053	0.000050
45	22.73	0.14	0.0094	0.000009
46	25.85	0.011	0.00056	4.07E-7
47	27.39	0	0	0
48	30.07	0	0	0
49	33.01	0	0	0
50	36.24	0	0	0
51	39.78	0	0	0
52	42.67	0	0	0
53	47.94	0	0	0
54	50.63	0	0	0
55	57.77	0	0	0
56	63.43	0	0	0
57	69.61	0	0	0
58	76.42	0	0	0
59	83.89	0	0	0
60	92.09	0	0	0

Lampiran 2. Distribusi ukuran partikel formula B.



LS Particle Size Analyzer

18 Apr 2009 11:12

PPSS 6%. \$is

Channel Number	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
1	0.375	0.64	2.99	8.32
2	0.412	1.20	5.10	11.8
3	0.452	1.95	7.57	14.5
4	0.496	2.57	9.08	14.4
5	0.545	3.04	9.78	12.9
6	0.598	3.34	9.80	10.7
7	0.656	3.47	9.26	8.42
8	0.721	3.42	8.32	6.26
9	0.791	3.22	7.13	4.46
10	0.868	2.89	5.84	3.03
11	0.953	2.49	4.57	1.97
12	1.047	2.05	3.43	1.23
13	1.149	1.64	2.49	0.74
14	1.261	1.27	1.77	0.44
15	1.384	0.99	1.25	0.26
16	1.520	0.78	0.90	0.15
17	1.668	0.63	0.66	0.094
18	1.832	0.54	0.51	0.060
19	2.011	0.47	0.41	0.040
20	2.207	0.42	0.33	0.027
21	2.423	0.38	0.27	0.018
22	2.660	0.35	0.23	0.013
23	2.920	0.33	0.20	0.0091
24	3.205	0.33	0.18	0.0068
25	3.519	0.35	0.17	0.0055
26	3.863	0.37	0.17	0.0044
27	4.240	0.40	0.16	0.0036
28	4.655	0.41	0.16	0.0028
29	5.110	0.42	0.14	0.0021
30	5.610	0.40	0.13	0.0016
31	6.158	0.36	0.10	0.0011
32	6.760	0.32	0.082	0.00071
33	7.421	0.22	0.053	0.00037
34	8.147	0.19	0.041	0.00024
35	8.943	0.19	0.037	0.00018
36	9.818	0.35	0.062	0.00025
37	10.78	1.27	0.21	0.00070
38	11.83	3.26	0.48	0.0014
39	12.99	6.58	0.89	0.0021
40	14.26	10.8	1.32	0.0025
41	15.65	14.2	1.59	0.0025
42	17.18	14.4	1.47	0.0019
43	18.86	6.61	0.61	0.00068
44	20.71	0.58	0.049	0.000045
45	22.73	0	0	0
46	24.95	0	0	0
47	27.39	0	0	0
48	30.07	0	0	0
49	33.01	0	0	0
50	36.24	0	0	0
51	39.78	0	0	0
52	43.67	0	0	0
53	47.94	0	0	0
54	52.62	0	0	0
55	57.77	0	0	0
56	63.41	0	0	0
57	69.61	0	0	0
58	76.42	0	0	0
59	83.89	0	0	0
60	92.09	0	0	0

Lampiran 3. Distribusi ukuran partikel formula C.



LS Particle Size Analyzer

18 Apr 2009 11:04

PPSS 4%+Na Alginat 1 %.\$ls

Channel Number	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
1	0.375	0.33	1.60	7.60
2	0.412	0.58	2.90	10.2
3	0.452	0.85	3.87	11.3
4	0.496	1.20	4.99	12.1
5	0.545	1.49	5.62	11.3
6	0.598	1.72	5.92	9.86
7	0.656	1.91	6.00	8.29
8	0.721	2.08	5.96	6.83
9	0.791	2.21	5.77	5.49
10	0.868	2.29	5.43	4.29
11	0.953	2.31	5.00	3.27
12	1.047	2.30	4.53	2.46
13	1.149	2.28	4.09	1.84
14	1.261	2.24	3.65	1.37
15	1.384	2.18	3.24	1.01
16	1.520	2.11	2.86	0.74
17	1.668	2.04	2.53	0.54
18	1.832	2.00	2.25	0.40
19	2.011	1.97	2.02	0.30
20	2.207	1.93	1.81	0.22
21	2.423	1.90	1.62	0.16
22	2.660	1.88	1.46	0.12
23	2.920	1.88	1.33	0.093
24	3.205	1.90	1.22	0.071
25	3.519	1.90	1.11	0.054
26	3.863	1.90	1.01	0.040
27	4.240	1.91	0.93	0.031
28	4.655	1.95	0.87	0.024
29	5.110	2.03	0.82	0.019
30	5.610	2.10	0.77	0.015
31	6.158	2.19	0.73	0.012
32	6.760	2.33	0.71	0.0093
33	7.421	2.59	0.72	0.0078
34	8.147	2.91	0.74	0.0066
35	8.943	3.25	0.75	0.0056
36	9.818	3.59	0.75	0.0047
37	10.78	4.01	0.77	0.0039
38	11.83	4.54	0.79	0.0034
39	12.99	5.01	0.80	0.0028
40	14.26	5.08	0.73	0.0022
41	15.65	4.41	0.58	0.0014
42	17.18	2.95	0.35	0.00071
43	18.86	1.37	0.15	0.00025
44	20.71	0.35	0.035	0.000049
45	22.73	0.043	0.0039	0.000004
46	24.95	0.00075	0.000062	5.94E-8
47	27.39	0	0	0
48	30.07	0	0	0
49	33.01	0	0	0
50	36.24	0	0	0
51	39.78	0	0	0
52	43.67	0	0	0
53	47.94	0	0	0
54	52.62	0	0	0
55	57.77	0	0	0
56	63.41	0	0	0
57	69.61	0	0	0
58	76.42	0	0	0
59	83.89	0	0	0
60	92.09	0	0	0

Lampiran 4. Distribusi Ukuran Partikel Formula D.



LS Particle Size Analyzer

18 Apr 2009 11:15

PPSS 6%+Na Alginat 1%. \$ls

Channel Number	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
1	0.375	0.22	1.55	7.29
2	0.412	0.39	2.51	9.80
3	0.452	0.58	3.36	10.9
4	0.496	0.83	4.37	11.8
5	0.545	1.03	4.07	11.1
6	0.598	1.21	5.30	9.82
7	0.656	1.37	5.44	8.37
8	0.721	1.51	5.48	6.99
9	0.791	1.63	6.38	6.70
10	0.868	1.71	5.15	4.52
11	0.953	1.75	4.81	3.51
12	1.047	1.76	4.41	2.67
13	1.149	1.75	4.00	2.01
14	1.261	1.72	3.57	1.49
15	1.384	1.67	3.15	1.09
16	1.520	1.58	2.73	0.78
17	1.668	1.50	2.35	0.56
18	1.832	1.42	2.02	0.40
19	2.011	1.35	1.75	0.29
20	2.207	1.28	1.51	0.21
21	2.423	1.22	1.31	0.15
22	2.660	1.19	1.17	0.11
23	2.920	1.20	1.08	0.084
24	3.205	1.27	1.04	0.067
25	3.519	1.37	1.02	0.054
26	3.863	1.50	1.02	0.045
27	4.240	1.69	1.04	0.038
28	4.655	1.98	1.11	0.034
29	5.110	2.33	1.19	0.030
30	5.610	2.71	1.26	0.027
31	6.158	3.11	1.32	0.023
32	6.760	3.60	1.39	0.020
33	7.421	4.17	1.47	0.018
34	8.147	4.76	1.53	0.015
35	8.943	5.28	1.54	0.013
36	9.818	5.70	1.52	0.010
37	10.78	6.10	1.48	0.0085
38	11.83	6.36	1.41	0.0067
39	12.99	6.25	1.26	0.0049
40	14.26	5.43	1.00	0.0032
41	15.65	3.83	0.64	0.0017
42	17.18	1.96	0.30	0.00067
43	18.86	0.62	0.086	0.00016
44	20.71	0.098	0.012	0.000019
45	22.73	0.0047	0.00054	0.000001
46	24.95	0	0	0
47	27.39	0	0	0
48	30.07	0	0	0
49	33.01	0	0	0
50	36.24	0	0	0
51	39.78	0	0	0
52	43.67	0	0	0
53	47.94	0	0	0
54	52.62	0	0	0
55	57.77	0	0	0
56	63.41	0	0	0
57	69.61	0	0	0
58	76.42	0	0	0
59	83.89	0	0	0
60	92.09	0	0	0

Lampiran 5. Distribusi ukuran partikel formula E.



LS Particle Size Analyzer

18 Apr 2009 11:07

PPSS 4%+Na CMC 0,5 %,\$is

Channel Number	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
1	0.375	0.26	1.57	7.29
2	0.412	0.46	2.54	9.75
3	0.452	0.67	3.40	10.8
4	0.496	0.96	4.42	11.7
5	0.545	1.20	5.01	11.0
6	0.598	1.40	5.32	9.69
7	0.656	1.57	5.45	8.24
8	0.721	1.74	5.50	6.90
9	0.791	1.88	5.41	5.63
10	0.868	1.97	5.18	4.48
11	0.953	2.03	4.87	3.49
12	1.047	2.08	4.52	2.69
13	1.149	2.11	4.19	2.07
14	1.261	2.12	3.83	1.57
15	1.384	2.11	3.47	1.18
16	1.520	2.08	3.12	0.88
17	1.668	2.06	2.81	0.66
18	1.832	2.04	2.54	0.49
19	2.011	2.01	2.28	0.37
20	2.207	1.96	2.03	0.27
21	2.423	1.91	1.80	0.20
22	2.660	1.88	1.61	0.15
23	2.920	1.86	1.45	0.11
24	3.205	1.83	1.30	0.082
25	3.519	1.78	1.15	0.061
26	3.863	1.76	1.04	0.045
27	4.240	1.78	0.96	0.035
28	4.655	1.85	0.91	0.027
29	5.110	1.94	0.86	0.022
30	5.610	2.04	0.83	0.017
31	6.158	2.22	0.82	0.014
32	6.760	2.53	0.85	0.012
33	7.421	2.95	0.91	0.011
34	8.147	3.41	0.96	0.0094
35	8.943	3.89	0.99	0.0081
36	9.818	4.43	1.03	0.0070
37	10.78	5.13	1.09	0.0061
38	11.83	5.80	1.12	0.0052
39	12.99	6.05	1.06	0.0041
40	14.26	5.44	0.87	0.0028
41	15.65	3.94	0.57	0.0015
42	17.18	2.07	0.27	0.00061
43	18.86	0.69	0.083	0.00015
44	20.71	0.11	0.012	0.000019
45	22.73	0.0062	0.00063	0.000001
46	24.95	0	0	0
47	27.39	0	0	0
48	30.07	0	0	0
49	33.01	0	0	0
50	36.24	0	0	0
51	39.78	0	0	0
52	43.67	0	0	0
53	47.94	0	0	0
54	52.62	0	0	0
55	57.77	0	0	0
56	63.41	0	0	0
57	69.61	0	0	0
58	76.42	0	0	0
59	83.89	0	0	0
60	92.09	0	0	0

Lampiran 6. Distribusi ukuran partikel formula F.



LS Particle Size Analyzer

18 Apr 2009 11:17

PPSS 6%+Na CMC 0,5 %.\$1s

Channel Number	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
1	0.375	0.33	1.89	7.69
2	0.412	0.58	3.04	10.3
3	0.452	0.85	4.07	11.4
4	0.496	1.20	5.26	12.3
5	0.545	1.48	5.91	11.4
6	0.598	1.70	6.20	9.95
7	0.656	1.89	6.27	8.35
8	0.721	2.06	6.22	6.88
9	0.791	2.18	5.99	5.50
10	0.868	2.23	5.60	4.26
11	0.953	2.23	5.10	3.22
12	1.047	2.20	4.58	2.40
13	1.149	2.15	4.08	1.77
14	1.261	2.07	3.57	1.29
15	1.384	1.96	3.08	0.92
16	1.520	1.84	2.63	0.65
17	1.668	1.73	2.26	0.47
18	1.832	1.63	1.94	0.33
19	2.011	1.54	1.66	0.24
20	2.207	1.43	1.41	0.17
21	2.423	1.34	1.20	0.12
22	2.660	1.29	1.05	0.085
23	2.920	1.26	0.94	0.063
24	3.205	1.24	0.84	0.047
25	3.519	1.21	0.75	0.035
26	3.863	1.23	0.69	0.027
27	4.240	1.31	0.67	0.021
28	4.655	1.47	0.69	0.018
29	5.110	1.64	0.70	0.015
30	5.610	1.84	0.71	0.013
31	6.158	2.12	0.75	0.011
32	6.760	2.57	0.83	0.010
33	7.421	3.13	0.92	0.0096
34	8.147	3.73	1.00	0.0086
35	8.943	4.33	1.05	0.0076
36	9.818	5.00	1.11	0.0066
37	10.78	5.82	1.18	0.0058
38	11.83	6.56	1.21	0.0049
39	12.99	6.77	1.13	0.0039
40	14.26	5.96	0.91	0.0026
41	15.65	4.15	0.58	0.0014
42	17.18	2.06	0.26	0.00051
43	18.86	0.62	0.071	0.00012
44	20.71	0.091	0.0096	0.000013
45	22.73	0.0037	0.00035	3.93E-7
46	24.95	0	0	0
47	27.39	0	0	0
48	30.07	0	0	0
49	33.01	0	0	0
50	36.24	0	0	0
51	39.78	0	0	0
52	43.67	0	0	0
53	47.94	0	0	0
54	52.62	0	0	0
55	57.77	0	0	0
56	63.41	0	0	0
57	69.61	0	0	0
58	76.42	0	0	0
59	83.89	0	0	0
60	92.09	0	0	0

Lampiran 7. Distribusi ukuran partikel formula G.



LS Particle Size Analyzer

18 Apr 2009 10:54

Na-Alginat 1%. \$Is

Channel Number	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
1	0.375	0	0	0
2	0.412	0	0	0
3	0.452	0	0	0
4	0.496	0	0	0
5	0.545	0	0	0
6	0.598	0	0	0
7	0.656	0	0	0
8	0.721	0	0	0
9	0.791	0	0	0
10	0.868	0	0	0
11	0.953	0	0	0
12	1.047	0	0	0
13	1.149	0	0	0
14	1.261	0	0	0
15	1.384	0	0	0
16	1.520	0	0	0
17	1.668	0	0	0
18	1.832	0	0	0
19	2.011	0	0	0
20	2.207	0.70	0.90	1.46
21	2.423	9.59	11.3	15.1
22	2.660	28.0	29.9	33.4
23	2.920	37.9	36.9	34.1
24	3.205	21.6	19.2	14.7
25	3.519	2.31	1.87	1.19
26	3.863	0	0	0
27	4.240	0	0	0
28	4.655	0	0	0
29	5.110	0	0	0
30	5.610	0	0	0
31	6.158	0	0	0
32	6.760	0	0	0
33	7.421	0	0	0
34	8.147	0	0	0
35	8.943	0	0	0
36	9.818	0	0	0
37	10.78	0	0	0
38	11.83	0	0	0
39	12.99	0	0	0
40	14.26	0	0	0
41	15.65	0	0	0
42	17.18	0	0	0
43	18.86	0	0	0
44	20.71	0	0	0
45	22.73	0	0	0
46	24.95	0	0	0
47	27.39	0	0	0
48	30.07	0	0	0
49	33.01	0	0	0
50	36.24	0	0	0
51	39.78	0	0	0
52	43.67	0	0	0
53	47.94	0	0	0
54	52.62	0	0	0
55	57.77	0	0	0
56	63.41	0	0	0
57	69.61	0	0	0
58	76.42	0	0	0
59	83.89	0	0	0
60	92.09	0	0	0

Lampiran 8. Distribusi ukuran partikel formula H.



LS Particle Size Analyzer

18 Apr 2009 10:57

Na-CMC 0,5 %.\$is

Channel Number	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
1	0.375	0	0	0
2	0.412	0	0	0
3	0.452	0	0	0
4	0.496	0	0	0
5	0.545	0	0	0
6	0.598	0	0	0
7	0.656	0	0	0
8	0.721	0	0	0
9	0.791	0	0	0
10	0.868	0	0	0
11	0.953	0	0	0
12	1.047	0	0	0
13	1.149	0	0	0
14	1.261	0	0	0
15	1.384	0	0	0
16	1.520	0	0	0
17	1.668	0	0	0
18	1.832	0	0	0
19	2.011	0	0	0
20	2.207	0.91	1.16	1.85
21	2.423	11.5	13.4	17.7
22	2.660	29.9	31.8	34.8
23	2.920	36.2	35.0	31.8
24	3.205	19.4	17.1	12.9
25	3.519	2.04	1.64	1.02
26	3.863	0	0	0
27	4.240	0	0	0
28	4.655	0	0	0
29	5.110	0	0	0
30	5.610	0	0	0
31	6.158	0	0	0
32	6.760	0	0	0
33	7.421	0	0	0
34	8.147	0	0	0
35	8.943	0	0	0
36	9.818	0	0	0
37	10.78	0	0	0
38	11.83	0	0	0
39	12.99	0	0	0
40	14.26	0	0	0
41	15.65	0	0	0
42	17.18	0	0	0
43	18.86	0	0	0
44	20.71	0	0	0
45	22.73	0	0	0
46	24.95	0	0	0
47	27.39	0	0	0
48	30.07	0	0	0
49	33.01	0	0	0
50	36.24	0	0	0
51	39.78	0	0	0
52	43.67	0	0	0
53	47.94	0	0	0
54	52.62	0	0	0
55	57.77	0	0	0
56	63.41	0	0	0
57	69.61	0	0	0
58	76.42	0	0	0
59	83.89	0	0	0
60	92.09	0	0	0

Lampiran 9. Distribusi ukuran partikel formula I.



LS Particle Size Analyzer

18 Apr 2009 11:01

PPS 4%. \$is

Channel Number	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
1	0.375	0.44	2.40	7.99
2	0.412	0.79	3.89	10.8
3	0.452	1.16	5.20	11.9
4	0.496	1.64	6.69	12.7
5	0.545	2.00	7.47	11.8
6	0.598	2.30	7.80	10.2
7	0.656	2.53	7.83	8.52
8	0.721	2.72	7.67	6.93
9	0.791	2.83	7.26	5.44
10	0.868	2.84	6.63	4.13
11	0.953	2.76	5.89	3.04
12	1.047	2.62	5.08	2.18
13	1.149	2.43	4.29	1.53
14	1.261	2.18	3.51	1.03
15	1.384	1.89	2.78	0.68
16	1.520	1.59	2.13	0.43
17	1.668	1.30	1.58	0.27
18	1.832	1.01	1.12	0.16
19	2.011	0.75	0.75	0.087
20	2.207	0.51	0.47	0.045
21	2.423	0.30	0.26	0.020
22	2.660	0.14	0.11	0.0072
23	2.920	0.041	0.023	0.0016
24	3.205	0.0059	0.0037	0.00017
25	3.519	0.00021	0.00012	0.000005
26	3.863	0	0	0
27	4.240	0	0	0
28	4.655	0	0	0
29	5.110	0.0011	0.00043	0.000008
30	5.610	0.015	0.0055	0.000082
31	6.158	0.080	0.025	0.00033
32	6.760	0.24	0.072	0.00074
33	7.421	0.55	0.15	0.0013
34	8.147	1.11	0.28	0.0020
35	8.943	1.93	0.44	0.0026
36	9.818	2.94	0.61	0.0030
37	10.78	4.06	0.75	0.0031
38	11.83	5.34	0.92	0.0031
39	12.99	6.88	1.08	0.0030
40	14.26	8.43	1.20	0.0028
41	15.65	9.39	1.22	0.0023
42	17.18	9.06	1.07	0.0017
43	18.86	7.15	0.77	0.0010
44	20.71	4.15	0.41	0.00045
45	22.73	1.58	0.14	0.00013
46	24.95	0.30	0.024	0.000018
47	27.39	0.021	0.0016	0.000001
48	30.07	0	0	0
49	33.01	0	0	0
50	36.24	0	0	0
51	39.78	0	0	0
52	43.67	0	0	0
53	47.94	0	0	0
54	52.62	0	0	0
55	57.77	0	0	0
56	63.41	0	0	0
57	69.61	0	0	0
58	76.42	0	0	0
59	83.89	0	0	0
60	92.09	0	0	0

Lampiran 10. Perhitungan pelepasan propranolol hidroklorida dari mikrosfer mukoadhesif.

Jumlah pelepasan propranolol hidroklorida dari mikrosfer (mg):

$$\text{a. menit ke- 15} = \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times M}{b \times 1000}$$

$$\text{b. menit ke- 30} = \frac{(Y_{30} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

$$\text{c. menit ke- 45} = \frac{(Y_{45} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{30} - a) \times fp \times S}{b \times 1000} + \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

$$\text{d. menit ke- 480} = \frac{(Y_{480} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \dots + \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

Keterangan

- Y = serapan propranolol hidroklorida
 Yz = serapan propranolol hidroklorida pada jam ke-
 fp = faktor pengenceran
 M = volume medium yang digunakan
 S = volume pengambilan sampel
 a = koefisien intersep
 b = slope

Lampiran 11. Hasil uji statistik kekuatan mukoadhesif dengan anova satu arah.

a. Hipotesis:

Ho: Tidak ada perbedaan bermakna antara kekuatan mukoadhesif dari tiap formula.

Ha: Terdapat perbedaan bermakna antara kekuatan mukoadhesif dari tiap formula.

b. Taraf nyata = α : 5%

c. Kriteria: Jika signifikansi $\alpha < 5\%$, maka Ho ditolak dan Ha diterima.

Jika signifikansi $\alpha > 5\%$, maka Ho diterima dan Ha ditolak.

d. Hasil:

1. lambung: A vs D

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.0150	0.0150	0.53	0.507
Error	4	0.1133	0.0283		
Total	5	0.1283			

2. lambung: A vs B

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	7.93500	7.93500	952.20	0.000
Error	4	0.03333	0.00833		
Total	5	7.96833			

3. lambung: A vs I

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	7.7067	7.7067	578.00	0.000
Error	4	0.0533	0.0133		
Total	5	7.7600			

4. lambung: B vs I

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.00167	0.00167	0.20	0.678
Error	4	0.03333	0.00833		
Total	5	0.03500			

5. lambung: C vs A,G

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	2	7.9022	3.9511	395.11	0.000
Error	6	0.0600	0.0100		
Total	8	7.9622			

6. lambung: C vs G

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	6.82667	6.82667	819.20	0.000
Error	4	0.03333	0.00833		
Total	5	6.86000			

7. lambung: D vs G

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.0817	0.0817	3.50	0.135
Error	4	0.0933	0.0233		
Total	5	0.1750			

8. lambung: E vs A,H

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	2	6.0200	3.0100	225.75	0.000
Error	6	0.0800	0.0133		
Total	8	6.1000			

9. lambung: E vs H

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	5.4150	5.4150	406.13	0.000
Error	4	0.0533	0.0133		
Total	5	5.4683			

10. lambung: F vs H

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	4.16667	4.16667	500.00	0.000
Error	4	0.03333	0.00833		
Total	5	4.20000			

11. usus: A vs B

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	3.5267	3.5267	124.47	0.000
Error	4	0.1133	0.0283		
Total	5	3.6400			

12. usus: A vs I

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	8.8817	8.8817	266.45	0.000
Error	4	0.1333	0.0333		
Total	5	9.0150			

13. usus: B vs I

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	1.21500	1.21500	145.80	0.000
Error	4	0.03333	0.00833		
Total	5	1.24833			

14. usus: C vs A,G

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	2	5.8822	2.9411	126.05	0.000
Error	6	0.1400	0.0233		
Total	8	6.0222			

14. usus: C vs G

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.32667	0.32667	39.20	0.003
Error	4	0.03333	0.00833		
Total	5	0.36000			

15. usus: D vs G

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.37500	0.37500	112.50	0.000
Error	4	0.01333	0.00333		
Total	5	0.38833			

16. usus: E vs A,H

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	2	12.6067	6.3033	162.09	0.000
Error	6	0.2333	0.0389		
Total	8	12.8400			

17. usus: E vs H

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	10.4017	10.4017	328.47	0.000
Error	4	0.1267	0.0317		
Total	5	10.5283			

18. usus: F vs H

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	5.8017	5.8017	204.76	0.000
Error	4	0.1133	0.0283		
Total	5	5.9150			

19. lambung vs usus: A

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	3.5267	3.5267	105.80	0.001
Error	4	0.1333	0.0333		
Total	5	3.6600			

20. lambung vs usus: B

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	7.93500	7.93500	2380.50	0.000
Error	4	0.01333	0.00333		
Total	5	7.94833			

21. lambung vs usus: C

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	3.0817	3.0817	231.12	0.000
Error	4	0.0533	0.0133		
Total	5	3.1350			

22. lambung vs usus: D

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.3750	0.3750	16.07	0.016
Error	4	0.0933	0.0233		
Total	5	0.4683			

23. lambung vs usus: E

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.6667	0.6667	40.00	0.003
Error	4	0.0667	0.0167		
Total	5	0.7333			

24. lambung vs usus: F

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	1.81500	1.81500	217.80	0.000
Error	4	0.03333	0.00833		
Total	5	1.84833			

25. lambung vs usus: G

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.08167	0.08167	24.50	0.008
Error	4	0.01333	0.00333		
Total	5	0.09500			

26. lambung vs usus: H

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	2.9400	2.9400	103.76	0.001
Error	4	0.1133	0.0283		
Total	5	3.0533			

27. lambung vs usus: I

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	2.8017	2.8017	210.12	0.000
Error	4	0.0533	0.0133		
Total	5	2.8550			



Lampiran 11. Hasil uji statistik daya mengembang dengan anova satu arah.

a. Hipotesis:

Ho: Tidak ada perbedaan bermakna antara daya mengembang dari tiap formula.

Ha: Terdapat perbedaan bermakna antara daya mengembang dari tiap formula.

b. Taraf nyata = α : 5%

c. Kriteria: Jika signifikansi $\alpha < 5\%$, maka Ho ditolak dan Ha diterima.

Jika signifikansi $\alpha > 5\%$, maka Ho diterima dan Ha ditolak.

d. Hasil:

1. pH 1,2 dan pH 7,2 (2 jam): C

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	214755	214755	242.45	0.000
Error	4	3543	886		
Total	5	218298			

2. pH 1,2 dan pH 7,2 (2 jam): D

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	62433	62433	48.87	0.002
Error	4	5110	1278		
Total	5	67544			

3. pH 1,2 dan pH 7,2 (2 jam): E

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	82569	82569	44.66	0.003
Error	4	7396	1849		
Total	5	89965			

4. pH 1,2 dan pH 7,2 (2 jam): F

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	93941	93941	70.76	0.001
Error	4	5310	1328		
Total	5	99251			

5. pH 1,2 dan pH 7,2 (8 jam): C

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	77147	77147	23.62	0.008
Error	4	13064	3266		
Total	5	90210			

6. pH 1,2 dan pH 7,2 (8 jam): D

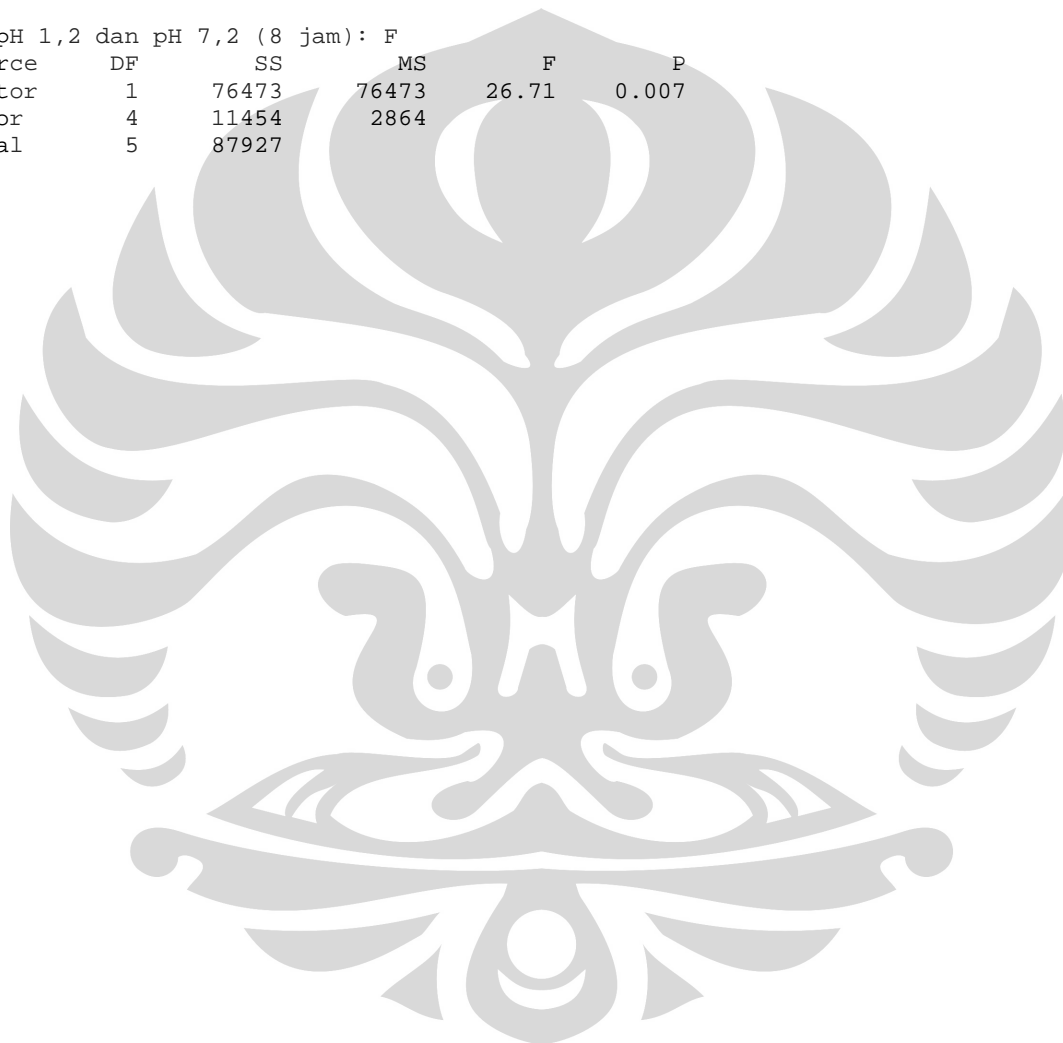
Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	4978	4978	1.06	0.361
Error	4	18744	4686		
Total	5	23722			

7. pH 1,2 dan pH 7,2 (8 jam): E

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	85434	85434	11.54	0.027
Error	4	29621	7405		
Total	5	115055			

8. pH 1,2 dan pH 7,2 (8 jam): F

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	76473	76473	26.71	0.007
Error	4	11454	2864		
Total	5	87927			



Lampiran 13. Hasil uji statistik efisiensi penjerapan dengan anova satu arah.

a. Hipotesis:

Ho: Tidak ada perbedaan bermakna antara efisiensi penjerapan dari tiap formula.

Ha: Terdapat perbedaan bermakna antara efisiensi penjerapan dari tiap formula.

b. Taraf nyata = α : 5%

c. Kriteria: Jika signifikansi $\alpha < 5\%$, maka Ho ditolak dan Ha diterima.

Jika signifikansi $\alpha > 5\%$, maka Ho diterima dan Ha ditolak.

d. Hasil:

1. A vs B

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	89.09	89.09	45.08	0.003
Error	4	7.91	1.98		
Total	5	96.99			

2. G vs C,D

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	2	1249.941	624.970	982.64	0.000
Error	6	3.816	0.636		
Total	8	1253.757			

3. H vs E,F

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	2	1026.96	513.48	201.50	0.000
Error	6	15.29	2.55		
Total	8	1042.25			

4. C vs D

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	182.161	182.161	196.70	0.000
Error	4	3.704	0.926		
Total	5	185.865			

5. E vs F

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	294.00	294.00	132.34	0.000
Error	4	8.89	2.22		
Total	5	302.89			

Lampiran 14. Hasil uji statistik pelepasan obat dengan anova satu arah.

a. Hipotesis:

Ho: Tidak ada perbedaan bermakna antara pelepasan obat dari tiap formula.

Ha: Terdapat perbedaan bermakna antara pelepasan obat dari tiap formula.

b. Taraf nyata = α : 5%

c. Kriteria: Jika signifikansi $\alpha < 5\%$, maka Ho ditolak dan Ha diterima.

Jika signifikansi $\alpha > 5\%$, maka Ho diterima dan Ha ditolak.

d. Hasil:

pH 7,2 : D vs B

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	8.79	8.79	1.82	0.249
Error	4	19.31	4.83		
Total	5	28.10			

pH 7,2 : D vs G

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	371.47	371.47	63.39	0.001
Error	4	23.44	5.86		
Total	5	394.91			

pH 7,2 : E vs A,H

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	2	313.5	156.8	8.12	0.020
Error	6	115.9	19.3		
Total	8	429.4			

pH 7,2 : B vs A,I

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	2	523.4	261.7	18.45	0.003
Error	6	85.1	14.2		
Total	8	608.5			

pH 1,2 : B vs A,I

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	2	4698	2349	22.39	0.002
Error	6	630	105		
Total	8	5328			

Lampiran 15. Data karakterisasi PPSS [Sumber: Rachmawati, A.L. 2007: 72].

Karakteristik	Hasil
1. Pemerian dan kelarutan	Serbuk berwarna krem kecoklatan; larut dalam air dingin dan tidak larut dalam alkohol
2. Kimia	
a. Sisa pemijaran (%)	$0,12 \pm 0,009$
b. pH	$5,99 \pm 0,013$
c. Derajat substitusi	$0,1040 \pm 0,005$
3. Fisika	
a. Susut pengeringan (%)	$4,37 \pm 0,084$
b. Densitas bulk (g/cm^3)	$0,2857 \pm 0,00$
c. Densitas mampat (g/cm^3)	$0,3657 \pm 0,003$
d. Distribusi ukuran partikel (μm)	> 355
4. Fungsional	
a. Indeks kompresibilitas (%)	$21,87 \pm 0,641$
b. Laju alir (g/detik)	$5,0 \pm 0,356$
c. Sudut istirahat ($^\circ$)	$20,51 \pm 0,497$

Lampiran 16. Sertifikat analisa Na-Alg.

1-1-1, CHIYODA-KU, TOKYO, 101-0047 JAPAN
 TEL: 81-3-3252-8704
 1-1-1, CHIBA PREF. 293-0001 JAPAN
 FAX: 81-439-87-3613

4/01 : 10680



Date : Feb. 23, 2006

To: IWAKI & CO., LTD.

SPECIFICATION & COA
KIMICA ALGIN I-3F

(Sodium Alginate)

(Code No. 01291)

Lot No. : 6B10063

Quantity : [500 kg]

ITEMS	SPECIFICATION	RESULTS	METHOD
Description	Conforms to FCC	Conforms to FCC	KTM 39-1
Loss on Drying	15.0% max.	11.8 %	KTM 2
Viscosity (1% solution)	300~400 mPa·s	380 mPa·s	KTM 1-1
pH (1% solution)	6.0~8.0	6.8	KTM 3
Particle Size	95.0% min. thru 180 μ m (83Ms)	99.9%	KTM 6
Arsenic (as As)	3ppm max.	3ppm max.	KTM 34-3
Lead	5ppm max.	5ppm max.	KTM 43-1
Heavy Metals (Pb)	20ppm max.	20ppm max.	KTM 33-3
Coliform	Negative	Negative	KTM 41-1
Total Bacteria Count	1,000 c.f.u./g max.	1,000 c.f.u./g max.	KTM 41-2

Marks:

PT. INDOFARMA
 JAKARTA
 INVOICE NO. 602006-1
 SODIUM ALGINATE
 (KIMICA ALGIN I-3F)
 NO. 1/10
 MADE IN JAPAN

KIMICA corporation

Authorized Signature

Lampiran 17. Sertifikat analisa Na-CMC.

DAI-ICHI KOGYO SEIYAKU CO.,LTD.
2-2-24 Higashi-shinagawa Shinagawa-ku,Tokyo 140-0002
Telephone: (03)5463-3578 Facsimile:(03)5463-5171

Tokyo, 16-Apr-2008

To whom it may concern :

Certificate of Analysis

Commodity: **CELLOGEN F-SH**

Order No. **21E17224**

Lot No.	Quantity(kgs)	Moisture(%)	NaCl(%)	D.S.	Viscosity (mPa.s) (1% aq. Soln.)	pH (1% aq. Soln.)	Manufacturing Date (Expiry Date)
453372	540	6.1	0.60	0.60	400	6.6	MAR.20,2008 (MAR.19,2009)
453373	1,800	6.0	0.57	0.61	414	6.6	MAR.20,2008 (MAR.19,2009)
453374	2,040	6.2	0.60	0.61	448	6.6	MAR.20,2008 (MAR.19,2009)
453375 ✓	1,900	6.3	0.61	0.61	495	6.6	MAR.21,2008 (MAR.20,2009)
453376 ✓	1,940	6	0.62	0.61	466	6.6	MAR.21,2008 (MAR.20,2009)
453378	1,880	6.5	0.66	0.62	407	6.6	MAR.21,2008 (MAR.20,2009)
453379	900	6.4	0.60	0.60	448	6.6	MAR.21,2008 (MAR.20,2009)

We hereby certify that the analysis outcome of above
meets the standard specification for export at our laboratory.

Up - Bag Gudang
PT. Indofarma

DAI-ICHI KOGYOSEIYAKU CO.,LTD.
Uw

Lampiran 18. Sertifikat analisa propranolol hidroklorida.

kimia farma

Plant Jakarta
 Jl. Rawagelam V No. 1 Kawasan Industri Pulogadung
 Telp. +62 21 4609354, 4603144 Fax. + 62 21 4603143
 e.mail : dpi@cbn.net.id
 Jakarta Timur 13930

No. Pemeriksaan : 80365/BB/08
 Tgl. Permalahan : 27 Februari 2008
 Tgl. Pemeriksaan : 06 Maret 2008
 C A : Ada

13 MAR 2008

HASIL PEMERIKSAAN BAHAN BAKU

NAMA BAHAN BAKU : PROPRANLOL HCL (1000302) TGL PEMBUATAN : September 2007
 PROPRANLOL HCL KADALWARSA : September 2012
 NEREK/PRODUSEN : Societa Italiana Medicine Sordica Italy PEMASOK : PT. Mengangan Sakti
 UMLAH KEMASAN : 2 vat @ 25 kg = 50 kg No BATCH : 027 082
 JMLAH CONTOH : 2 x 10 g (1 - 2)

Pemeriksaan	Hasil	Syarat	Metode
emerahan	1-2 = Serbuk berwarna putih tidak berbau	Serbuk berwarna putih atau hampir putih	BP. 2003
identifikasi	1-2 = benar (1R)		BP. 2003
ejemihan dan warna larutan (2 gram dalam 10 ml Methanol)	1-2 = Memenuhi Pengujian		NPK0002
usut pengeringan (105°C konstan)	1 = 0,11 % 2 = 0,00 %	Max 0,5 %	BP. 2003
adar	1 = 99,06 % 2 = 100,04 %		BP. 2003
adar terhadap zat asing	1 = 99,19 % 2 = 100,04 %	99,0 % - 101,0 %	BP. 2003

kesimpulan : DILULUSKAN/DIFORAK-
 atatan : bagian Pengudangan
 diperiksa ulang
 gl. 10 Maret 2008

Geta

Apoteker Penanggung Jawab PM
 Drs. Agung Sisworo

Jakarta, 10 Maret 2008
 Asman Lab. Pengujian
 Dra. Tri-Mutianingsih