



UNIVERSITAS INDONESIA

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI *BEADS* ZINK
PEKTINAT MENGANDUNG PENTOKSIFILIN
DENGAN METODE
GELASI IONIK**

SKRIPSI

UTAMI TRI ADININGSIH

0906601714

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI EKSTENSI FARMASI
DEPOK
JULI 2012**



UNIVERSITAS INDONESIA

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI *BEADS* ZINK
PEKTINAT MENDUNG PENTOKSIFILIN
DENGAN METODE
GELASI IONIK**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi

UTAMI TRI ADININGSIH

0906601714


**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI EKSTENSI FARMASI
DEPOK
JULI 2012**

ii


SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

Saya yang bertanda tangan di bawah ini dengan sebenarnya menyatakan bahwa skripsi ini saya susun tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Indonesia.

Jika di kemudian hari ternyata saya melakukan plagiarisme, saya akan bertanggung jawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang dijatuhkan oleh Universitas Indonesia kepada saya.



Depok, ¹⁰..... Juli 2012


Utami Tri Adiningsih

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun yang dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Utami Tri Adiningsih

NPM : 0906601714

Tanda Tangan : 


Tanggal : 10 Juli 2012

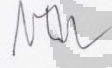
HALAMAN PENGESAHAN


Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Utami Tri Adiningsih
NPM : 0906601714
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Judul Skripsi : Preparasi dan Karakterisasi *Beads* Zink Pektinat
Mengandung Pentoksifilin Dengan Metode Gelasi
Ionik

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Sarjana Ekstensi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Sutriyo, M.Si., Apt. ()

Penguji I : Dr. Nelly D. Leswara, M.Sc., Apt. ()

Penguji II : Dra. Rosmala Dewi, Apt. ()

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : 10 Juli 2012

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Allah SWT karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya mampu menyelesaikan skripsi dengan baik. Sholawat serta salam tercurahkan kepada junjungan nabi Muhammad SAW. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi syarat yang ditetapkan Departemen Farmasi untuk memperoleh gelar sarjana.

Dalam penulisan skripsi ini, saya menyadari bahwa selama penyusunan, pengerjaan, hingga selesai banyak sekali bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan yang terbatas ini saya ingin menyampaikan terima kasih dan rasa hormat kepada:

1. Sutriyo, M.Si., Apt., selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan, perhatian, kesabaran dan dedikasinya selama masa perkuliahan hingga penulisan skripsi.
2. Prof. Dr. Yahdiana Harahap, MS., selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian dan menyusun skripsi ini.
3. Dra. Azizahwati, MS. selaku Ketua Program Sarjana Ekstensi Farmasi Departemen Farmasi FMIPA UI.
4. DR. Katrin, MS., selaku pembimbing akademis yang telah memberikan bimbingan selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI.
5. Seluruh dosen/staf pengajar di Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu dan didikan yang telah diberikan selama ini.
6. Seluruh laboran Departemen Farmasi FMIPA UI yang secara langsung ataupun tidak membantu pengerjaan skripsi.
7. Distributor bahan-bahan kimia, khususnya PT. Kalbe Farma yang telah memberi bantuan bahan untuk memperlancar pengerjaan skripsi.
8. Keluargaku tercinta Papa, Mama, Dewi, Mas Agung, Mbak Dian dan Dika, terima kasih atas kasih sayang, dukungan, kesabaran, perhatian, dan doanya untuk menyelesaikan pendidikan dan penelitian di farmasi.

9. Sahabat-sahabatku, terima kasih atas dukungan dan persahabatan selama ini.
10. Teman-teman ekstensi 2009 dan teman-teman di farmasi terima kasih atas pertemanan dan segenap bantuan selama penulis menempuh studi di farmasi.
11. Teman-teman seperjuangan teknologi farmasi dan farmasetika yang telah saling mendukung, menyemangati, dan memberikan pertolongan selama penelitian dan penyelesaian skripsi.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa akan membalas segala kebaikan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa penelitian dan penyusunan skripsi masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis menerima dengan senang hati semua bentuk kritik dan saran demi perbaikan tulisan ini di masa yang akan datang. Penulis berharap semua yang tertulis di dalam skripsi ini dapat bermanfaat bagi dunia pengetahuan khususnya ilmu farmasi.



Penulis

2012

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA
ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Utami Tri Adiningsih
NPM : 0906601714
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Pengetahuan Alam
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Preparasi dan Karakterisasi *Beads* Zink Pektinat Mengandung Pentoksifilin Dengan Metode Gelasi Ionik

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan), dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 10 Juli 2012

Yang menyatakan



Utami Tri Adiningsih

ABSTRAK

Nama : Utami Tri Adiningsih
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Judul : Preparasi dan Karakterisasi *Beads* Zink-Pektinat Mengandung
Pentoksifilin Dengan Metode Gelasi Ionik

Pektin merupakan polisakarida alami yang dapat digunakan sebagai sistem penghantaran obat spesifik ke kolon. Pektin merupakan polimer anionik yang akan membentuk gel jika berinteraksi dengan kation divalen seperti zink dengan menggunakan metode gelasi ionik. Penelitian ini bertujuan untuk membuat beads zink pektinat mengandung pentoksifilin dan mengetahui karakteristik dan pelepasan obat dari beads. Pada penelitian ini pembuatan beads dilakukan variasi pada lama waktu taut silang yaitu 15 menit, 30 menit dan 45 menit. Karakterisasi beads meliputi bentuk dan morfologi, distribusi ukuran partikel, kadar air, efisiensi penjerapan dan uji pelepasan in vitro. Beads yang dihasilkan berbentuk tidak bulat berwarna keemasan. Kandungan obat pada beads 15, 30 dan 45 yaitu 25,93%, 29,27% dan 27,21%. Uji pelepasan zat aktif dari beads dilakukan pada medium HCl pH 1,2, dapar fosfat pH 7,4 dan dapar fosfat pH 6. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pelepasan pentoksifilin pada medium asam klorida pH 1,2, dapar fosfat pH 7,4 dan dapar fosfat pH 6 berlangsung cepat.

Kata Kunci : pektin, beads, pentoksifilin, zink pektinat, gelasi ionik
xv + 51 halaman : 13 gambar; 2 tabel; 21 lampiran
Daftar acuan : 32 (1979-2011)

ABSTRACT

Name : Utami Tri Adiningsih
Program Study : Extension of Pharmacy
Title : Preparation and Characterization Zinc Pectinate Beads
Containing Pentoxifylline by Ionic Gelation Method

Pectin is a natural polysaccharide that can be used as drug delivery systems specific to the colon. Pectin is an anionic polymer that will form a gel when interacting with divalent cations such as zinc by ionic gelation method. The purpose of this research was preparation beads zinc pectinate containing pentoxifylline and investigate the characteristics of drug release from the beads. Beads zinc pectinate were prepared by ionic gelation method with variation in cross linking time which is 15 minutes, 30 minutes and 45 minutes. All formulations were evaluated for the shape and morphology, particle size distribution, moisture content, encapsulation efficiency and in vitro release test. The resulted beads has not spherical form and has golden color . Drug content in the beads 15, 30 and 45 is 25,93%, 29,27% and 27,21%. Results shows that beads with variation in cross linking time that the drug from the beads released fast in medium HCl pH 1,2, phosphate buffer pH 7,4 and phosphate buffer pH 6.

Key Word : Pectin, pentoxifylline, zinc pectinate, beads, ionic gelation
xv + 51 pages : 13 pictures; 2 table; 21 appendixes
Reference : 32 (1979-2011)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
HALAMAN PENGESAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	viii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	2
2. TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Sistem Penghantaran ke Kolon	3
2.2 <i>Beads</i>	6
2.3 Pektin	6
2.4 Metode Gelasi Ionik	8
2.5 Mekanisme Pelepasan Obat dari <i>Beads</i>	9
2.6 Pentoksifilin	11
2.7 Evaluasi dan Karakterisasi <i>Beads</i>	12
2.7.1 Pemeriksaan bentuk dan morfologi permukaan	12
2.7.2 Uji penetapan kadar air	12
2.7.3 Penentuan kandungan obat	12
2.7.4 Efisiensi penjerapan	13
2.7.5 Uji pelepasan in vitro	13
3. METODE PENELITIAN	14
3.1 Lokasi dan Waktu penelitian	14
3.2 Bahan	14
3.3 Alat	14
3.4 Cara Kerja	
3.4.1 Optimasi konsentrasi pektin pembuatan <i>beads</i> zink pektinat kosong	14
3.4.2 Optimasi konsentrasi zink asetat dihidrat pada pembuatan <i>beads</i> zink pektinat kosong	15
3.4.3 Pembuatan <i>beads</i> zink pektinat mengandung pentoksifilin	16
3.5 Karakterisasi <i>Beads</i>	17
3.5.1 Bentuk dan morfologi <i>beads</i>	17
3.5.2 Distribusi ukuran partikel	17
3.5.3 Penentuan kadar air	17

3.5.4 Uji kandungan obat, efisiensi penyerapan dan pelepasan obat dari <i>beads</i> secara <i>in vitro</i>	18
3.5.4.1 Pembuatan larutan asam klorida 0,1 N pH 1,2	18
3.5.4.2 Pembuatan larutan dapar fosfat pH 6	18
3.5.4.3 Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,4	18
3.5.4.4 Pembuatan spektrum serapan dan penentuan panjang gelombang maksimum pentoksifilin	18
3.5.4.5 Pembuatan kurva kalibrasi pentoksifilin	18
3.5.4.6 Uji kandungan obat dalam <i>beads</i> dan efisiensi penyerapan	19
3.5.4.7 Uji pelepasan secara <i>in vitro</i>	20
4. HASIL DAN PEMBAHASAN	21
4.1 Optimasi Pembuatan <i>Beads</i> Zink Pektinat Kosong Sebagai Uji Pendahuluan	22
4.2 Pembuatan <i>Beads</i> Zink Pektinat Berisi Pentoksifilin	22
4.3 Evaluasi <i>Beads</i>	22
4.3.1 Pemeriksaan bentuk dan morfologi <i>beads</i>	22
4.3.2 Ukuran dan distribusi ukuran partikel	24
4.3.3 Uji kandungan air	25
4.3.4 Uji kandungan obat dan efisiensi penyerapan	25
4.3.4.1 Penentuan panjang gelombang maksimum	25
4.3.4.2 Pembuatan kurva kalibrasi	26
4.3.4.3 Kandungan obat dan efisiensi penyerapan	27
4.3.4.4 Uji pelepasan <i>in vitro</i>	28
5. KESIMPULAN DAN SARAN	31
5.1 Kesimpulan	31
5.2 Saran	31
DAFTAR ACUAN	32

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Anatomi kolon	3
Gambar 2.2.	Struktur kimia pektin	7
Gambar 2.3.	Ikatan antara ion positif zink dengan ion negatif pektin membentuk model <i>egg-box</i>	9
Gambar 2.4.	Mekanisme pelepasan obat dari <i>beads</i>	10
Gambar 2.5.	Struktur kimia pentoksifilin	11
Gambar 4.1.	Hasil SEM <i>beads</i> zink pektinat dengan waktu taut silang 15 menit perbesaran 50 kali	23
Gambar 4.2.	Hasil SEM <i>beads</i> zink pektinat dengan waktu taut silang 30 menit perbesaran 50 kali	23
Gambar 4.3.	Hasil SEM <i>beads</i> zink pektinat dengan waktu taut silang 45 menit perbesaran 50 kali	24
Gambar 4.4.	Grafik distribusi ukuran partikel <i>beads</i> zink pektinat mengandung pentoksifilin	24
Gambar 4.5.	Kurva kalibrasi pentoksifilin (a) dalam medium asam klorida 0,1 N pH 1,2 , (b) dalam medium dapar fosfat pH 6, (c) dalam medium dapar fosfat pH 7,4	27
Gambar 4.6.	Profil pelepasan pentoksifilin dari <i>beads</i> zink pektinat dalam medium asam klorida 0,1 N pH 1,2	28
Gambar 4.7.	Profil pelepasan pentoksifilin dari <i>beads</i> zink pektinat dalam medium dapar fosfat pH 7,4	29
Gambar 4.8.	Profil pelepasan pentoksifilin dari <i>beads</i> zink pektinat dalam medium dapar fosfat pH 6	30

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1.	Formula pembuatan <i>beads</i> zink pektinat mengandung pentoksifilin	16
Tabel 4.1.	Data kandungan air <i>beads</i> zink pektinat mengandung pentoksifilin	25



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	<i>Beads</i> zink pektinat mengandung pentoksifilin basah	35
Lampiran 2.	<i>Beads</i> zink pektinat mengandung pentoksifilin kering	35
Lampiran 3.	Hasil SEM <i>beads</i> zink pektinat dengan waktu taut silang 15 menit perbesaran (a) 200 kali, (b) 1000 kali	36
Lampiran 4.	Hasil SEM <i>beads</i> zink pektinat dengan waktu taut silang 30 menit perbesaran (a) 200 kali, (b) 1000 kali	37
Lampiran 5.	Hasil SEM <i>beads</i> zink pektinat dengan waktu taut silang 45 menit perbesaran (a) 200 kali, (b) 1000 kali	38
Lampiran 6.	Kurva serapan pentoksifilin dalam asam klorida 0,1 N pH 1,2 pada panjang gelombang 273 nm	39
Lampiran 7.	Kurva serapan pentoksifilin dalam dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 274 nm	39
Lampiran 8.	Kurva serapan pentoksifilin dalam dapar fosfat pH 6 pada panjang gelombang 273,80 nm	40
Lampiran 9.	Data distribusi ukuran partikel <i>beads</i>	41
Lampiran 10.	Data kandungan zat aktif dan efisiensi penjerapan	41
Lampiran 11.	Data kurva kalibrasi pentoksifilin dalam medium asam klorida 0,1 N pH 1,2	41
Lampiran 12.	Data kurva kalibrasi pentoksifilin dalam medium dapar fosfat pH 7,4	42
Lampiran 13.	Data kurva kalibrasi pentoksifilin dalam medium dapar fosfat pH 6	42
Lampiran 14.	Data pelepasan obat pada <i>beads</i> zink pektinat mengandung pentoksifilin dalam medium asam klorida 0,1 N pH 1,2	43
Lampiran 15.	Data pelepasan obat pada <i>beads</i> zink pektinat mengandung pentoksifilin dalam medium dapar fosfat pH 7,4	43
Lampiran 16.	Data pelepasan obat pada <i>beads</i> zink pektinat mengandung pentoksifilin dalam medium dapar fosfat pH 6	44
Lampiran 17.	Perhitungan efisiensi penjerapan dan kandungan zat aktif dalam <i>beads</i>	45
Lampiran 18.	Perhitungan disolusi	46
Lampiran 19.	Sertifikat analisis pentoksifilin	48
Lampiran 20.	Sertifikat analisis pektin	49
Lampiran 21.	Sertifikat analisis zink asetat dihidrat	51

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Inflammatory bowel disease (IBD) merupakan inflamasi yang terjadi secara lokal di daerah usus halus dan usus besar (David, 2005). Inflamasi usus terjadi terbatas pada daerah mukosa spesifik. Banyak pasien IBD yang mengalami inflamasi pada bagian kolon, sehingga pengobatan difokuskan pada sistem penghantaran spesifik ke kolon (David, 2005). Satu diantara pengobatan IBD yaitu menggunakan obat anti inflamasi dan penekan daya imun (Ardizzone dan Porro, 2005), misalnya dengan pentoksifilin.

Pentoksifilin adalah derivat xantin yang merupakan analog dari teofilin. Pentoksifilin dan metabolitnya dapat meningkatkan aliran darah dengan cara mengurangi kekentalan darah (Tamizharasi dan Rathi, 2008), serta dapat bekerja sebagai anti inflamasi (Peterson, T., Peterson, M., & Raoul, J., 2011). Pentoksifilin memiliki waktu paruh pendek yaitu 1,6 jam (Sweetman, 2009).

Polisakarida alami seperti pektin, alginat dan kitosan telah digunakan secara luas untuk penghantaran obat ke usus besar. Penggunaan polisakarida alami, didasarkan pada kemampuan mikroflora yang ada di usus besar untuk mendegradasi polisakarida dan perubahan pH sepanjang saluran pencernaan (Vandamme et al., 2002). Polisakarida pada sistem penghantaran obat, antara lain dibuat dalam bentuk unit tunggal seperti tablet salut atau matriks dan bentuk partikulat seperti mikropartikel (Liu et al., 2003).

Pektin memiliki kemampuan untuk membentuk gel dengan cara membentuk kompleks dengan ion logam tertentu seperti kalsium dan zink (Lofgren, Walkenstrom dan Hermansson, 2002). *Beads* pektinat dapat diperoleh dengan metode gelas ionik menggunakan pektin dengan kation divalen seperti ion kalsium atau zink yang menunjukkan dapat digunakan pada sistem

penghantaran obat ke kolon (Atyabi et al., 2005; Chambin et al., 2006; El-Gibaly, 2002; Sriamornsak, 1998).

Telah dilakukan penelitian bahwa zink merupakan penaut silang yang lebih baik untuk pektin dibandingkan dengan kalsium, karena membentuk ikatan yang lebih kuat pada pektin (Das, Ka-Yun dan Ho, 2010). Pada formulasi pembuatan *beads* terdapat beberapa parameter yang mempengaruhi *beads* antara lain pH larutan taut silang, konsentrasi zat taut silang, waktu taut silang, kondisi pengeringan, konsentrasi polimer dan perbandingan polimer dengan zat aktif obat (Das, Ka-Yun dan Ho, 2010)

Dalam penelitian ini, digunakan pektin yang memiliki kemampuan sebagai penghantar obat ke kolon, yang kemudian dibuat menjadi *beads* dengan metode gelasi ionik, zink asetat dihidrat sebagai agen taut silang pada obat pentoksifilin dan dilakukan variasi waktu taut silang, untuk mengetahui pengaruh waktu taut silang pada pembuatan *beads*.

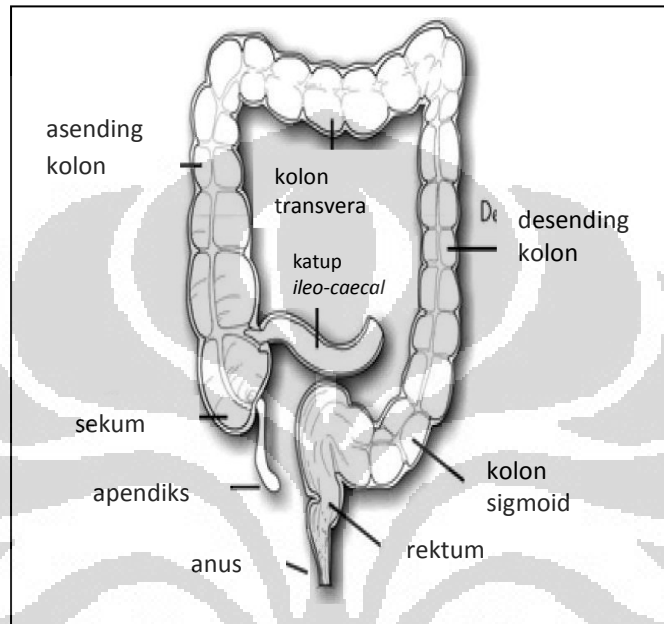
1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk membuat *beads* zink pektinat mengandung pentoksifilin dengan variasi waktu taut silang dan mengetahui karakteristik *beads* dan pelepasan obat dari *beads*.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sistem Penghantaran ke Kolon



[Sumber: Patel et al., 2011, telah diolah kembali]

Gambar 2.1. Anatomi kolon

Sistem pelepasan obat di kolon merupakan sistem penghantaran yang bertujuan untuk pengobatan lokal di kolon seperti infeksi, kanker kolon, ulseratif kolitis dan *Chron's disease*, dimana konsentrasi obat dapat ditingkatkan sehingga efikasi lebih baik dan disisi lain efek samping dapat ditekan. Keuntungan lainnya adalah kolon merupakan tempat penyerapan senyawa obat yang memiliki masalah dengan sistem pencernaan bagian atas terutama untuk obat yang tidak stabil terhadap asam dan enzim-enzim pencernaan (Jain et al., 2007).

Usus besar terdiri dari tiga bagian yaitu sekum, kolon dan rektum. Sekum yaitu kantong tertutup yang menggantung di bawah area katup ileosekal dan terdapat apendiks vermiform yaitu suatu tabung buntu yang sempit berisi jaringan limfoid, menonjol dari ujung sekum. Kolon merupakan bagian terakhir dalam sistem pencernaan.

Kolon adalah bagian terbesar dari usus besar yaitu sekum sampai rektum. Kolon memiliki empat divisi (Sherwood, L, 2001) yaitu:

1. Kolon asenden, merentang dari sekum sampai ke tepi bawah hati sebelah kanan dan membalik secara horizontal pada fleksura hepatica.
2. Kolon transversa, merentang menyilang di bawah hati dan lambung sampai ke tepi lateral ginjal kiri, tempatnya memutar pada fleksura splenik.
3. Kolon desenden, merentang ke bawah pada sisi abdomen.
4. Kolon sigmoid, perpanjangan dari kolon desenden yang membentuk huruf S yang bermuara di rektum

Tiga fungsi utama dari usus besar adalah reabsorpsi air dan pematangan massa dari usus halus menjadi feses, absorpsi vitamin-vitamin penting yang dihasilkan dari bakteri, dan sebagai tempat penyimpanan feses sebelum defekasi (Sherwood, L., 2001).

Pengembangan sediaan lepas di kolon dapat dilakukan dengan tiga pendekatan yaitu pelepasan obat dikendalikan oleh mikroba, pelepasan dikendalikan oleh waktu dan pelepasan dikendalikan oleh pH.

1. Pelepasan dikendalikan oleh mikroba

Lambung dan usus halus mengandung beberapa jenis bakteri. Pada kolon jumlah bakteri sangat tinggi. Rendahnya jenis bakteri di lambung disebabkan oleh faktor-faktor seperti waktu transit yang pendek suatu bahan makanan serta pH lambung yang sangat asam. Hal yang sebaliknya terjadi pada usus besar, waktu transit yang panjang bersamaan dengan banyaknya jenis nutrien. Pada kolon terutama terdapat bakteri anaerobik antara lain *bacteroides*, *enterobacteria*, *bifodobacteria*, *eubacteria*, *clostridia*, *enterococci*, *enterobacteria* dan *ruminococcus* (Philip dan Philip, 2010). Keberadaan mikroba ini dapat

dimanfaatkan untuk tujuan pelepasan obat di kolon, dengan pemilihan eksipien tertentu.

2. Pelepasan dikendalikan oleh waktu

Waktu transit dalam saluran pencernaan telah digunakan untuk membuat formula sediaan yang spesifik untuk pelepasan ke kolon yaitu dengan mendisain waktu pelepasan obat. Pelepasan obat ditahan selama waktu transit antara rongga mulut sampai bagian distal usus halus yaitu ileum dan sesudah itu obat dilepaskan di kolon. Faktor yang mempengaruhi waktu transit suatu sediaan farmasi di berbagai daerah di saluran pencernaan meliputi pergerakan saluran pencernaan, aktivitas fisik seseorang, keadaan berpuasa atau waktu makan seseorang (Philip dan Philip, 2010).

3. Pelepasan dikendalikan oleh pH

Perubahan pH sepanjang saluran pencernaan telah digunakan untuk mengembangkan sediaan dengan target kolon. Prinsip penggunaan polimer pada penghantaran obat ke kolon yang pelepasannya dikendalikan oleh pH adalah berdasarkan perbedaan nilai pH. Polimer yang digunakan tidak larut pada pH rendah namun kelarutan polimer dapat meningkat dengan meningkatnya pH. Lambung memiliki pH 1-2 kemudian meningkat setelah makan. Usus halus memiliki pH 6,5 dan meningkat menjadi 7,5 pada distal ileum. Kolon memiliki pH yang bervariasi dari 5,7 sampai 7 (Philip dan Philip, 2010).

2.2 Beads

Beads merupakan mikrokapsul berbentuk bulat mengandung obat yang terletak di dalam inti *beads* (Kumar et al., 2001). Ukuran *beads* bervariasi mulai dari 50 μm sampai dengan 2 mm. Pembuatan *beads* dapat menggunakan polimer alam yang bersifat *biodegradable*. *Beads* dapat digunakan pada sistem penghantaran obat lepas terkendali dan sistem penghantaran ke saluran pencernaan (Patil et al., 2010).

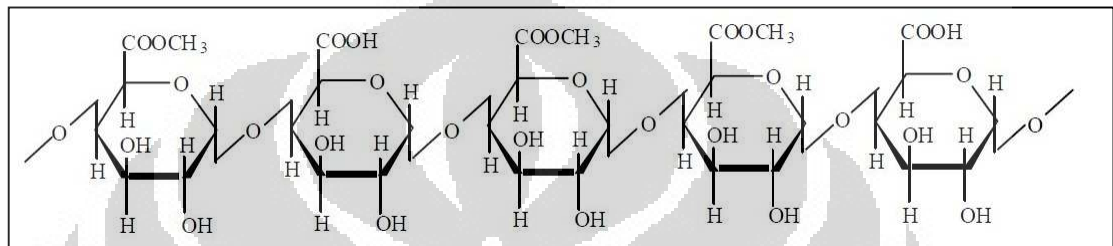
Beberapa metode dapat digunakan untuk membuat mikropartikel. Pemilihan metode tergantung pada faktor-faktor seperti persyaratan ukuran partikel, stabilitas, profil pelepasan, stabilitas produk akhir dan toksisitas terkait dengan produk akhir. Metode tersebut antara lain emulsi taut silang, semprot kering, gelas ionik dan pemisahan fase koaservasi (Agnihotri, Malikarjuna dan Aminabhavi, 2004).

2.3 Pektin

Pektin merupakan satu diantara polisakarida anionik dari alam yang diperoleh dari ekstraksi kulit jeruk dan apel dengan asam mineral encer panas pada $\text{pH} \pm 2$ (Sriamornsak, n.d.). Kulit jeruk mengandung $\pm 10\text{-}15\%$ pektin, sedangkan apel mengandung $20\text{-}30\%$ pektin. Warna pektin yang berasal dari jeruk berwarna lebih cerah dibandingkan pektin yang berasal dari apel memiliki warna yang lebih gelap. Pektin juga dapat diisolasi dari ginseng, biji bunga matahari dan sari buah labu (Ovodov, 2009). Pektin memiliki sifat hidrofilik, sehingga dapat digunakan sebagai matriks hidrofilik yang dapat digunakan untuk sistem penghantaran obat oral dan untuk formulasi yang pelepasannya dimodifikasi (Bhatia et al., 2008).

Pektin tersusun atas ester termetilasi dari asam poligalakturonat. Berdasarkan derajat esterifikasinya, pektin dibagi menjadi dua yaitu *high methoxyl* (HM) dan *low methoxyl* (LM). Nilai derajat esterifikasi pada pektin HM yaitu 60 sampai 70% dan untuk pektin LM 20 sampai 40%. Pektin HM dan LM dapat membentuk gel dengan kondisi yang berbeda-beda. Pektin HM dapat membentuk gel melalui interaksi hidrofobik terutama dengan adanya sukrosa. Pektin LM dapat membentuk gel pada pH yang rendah atau dengan adanya ion

divalen. Kemampuan pektin dalam membentuk gel sangat tergantung dari ukuran molekul, derajat esterifikasi, pH, konsentrasi penaut silang dan suhu, sehingga pektin yang berasal dari sumber yang berbeda tidak mempunyai kemampuan yang sama dalam membentuk gel. Pektin memiliki beberapa sifat yang dapat digunakan sebagai matriks untuk menerangkan dan menghantarkan obat, protein dan sel; sebagai bahan pembentuk gel, sebagai bahan pengental dan sebagai bahan pengemulsi (Ovodov, 2009) .



[Sumber : Racovita, et al., 2009]

Gambar 2.2. Struktur kimia pektin

Struktur dari pektin sangat sulit untuk ditentukan karena pektin dapat berubah selama proses isolasi dari tumbuhan dan penyimpanan. Kandungan utama pektin adalah asam D-galakturonat diikuti oleh ikatan α -(1-4) glikosidik. Pektin terdiri dari ratusan sampai 1000 unit sakarida dalam konfigurasi ikatan rantainya, sehingga hal ini mempengaruhi rata-rata berat molekul dari pektin yaitu sekitar 50.000-150.000 dalton. Pektin praktis tidak larut dalam alkohol atau alkohol encer dan pelarut organik lainnya (Sweetman, 2009).

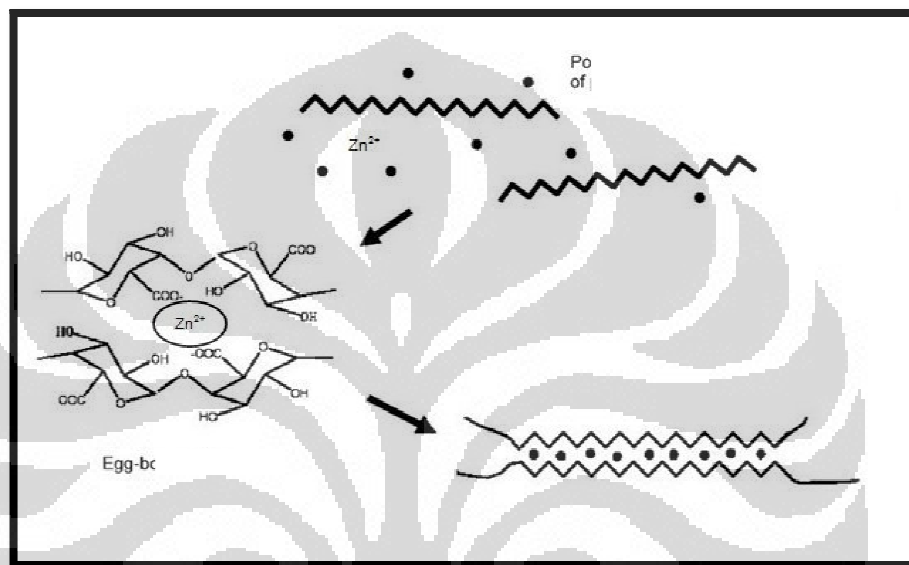
Manfaat dari pektin yang telah diteliti di dalam bidang farmasi yaitu digunakan dalam formulasi tablet sebagai pengikat dan digunakan dalam sediaan lepas terkendali sebagai matriks. Berbagai manfaat pektin yang telah diteliti membuat pektin menjadi salah satu eksipien yang menjajikan dalam industri farmasi untuk saat ini dan masa yang akan mendatang.

2.4 Metode Gelasi Ionik

Gelasi atau pembentukan gel merupakan penggabungan atau pengikatan silang rantai-rantai polimer membentuk jaringan tiga dimensi yang sinambung dan dapat memerangkap air di dalamnya menjadi suatu struktur yang kompak dan kaku (Fardiaz, 1989). Gelasi ion didasarkan pada kemampuan makromolekul untuk bertaut silang dengan adanya ion yang bermuatan berlawanan untuk membentuk hidrogel. Metode gelasi ion telah banyak digunakan pada proses enkapsulasi polisakarida alam seperti alginat, pektin, kitosan, dan karboksimetil selulosa (Patil et al., 2010). Pada pembuatan *beads* dengan metode gelasi ionik, polisakarida dilarutkan dalam pelarut, kemudian diteteskan ke larutan taut silang dengan pengadukan konstan kemudian akan terbentuk *beads* hidrogel. *Beads* yang terbentuk kemudian disaring, lalu dibilas dengan aqua bebas ion selanjutnya dikeringkan. Penaut silang yang digunakan untuk gelasi ionik dapat dibagi menjadi dua macam yaitu penaut silang dengan bobot molekul rendah misalnya CaCl_2 , BaCl_2 , MgCl_2 , zink asetat, pirofosfat, tripolifosfat, tetrapolyphosphat, dan penaut silang bobot molekul tinggi seperti lauril dan setilstearyl sulfat (Racovita et al., 2009).

Beads yang dibuat dari polimer tipe gel, seperti pektin, dibuat dengan menggunakan larutan polimer dan bahan aktif yang dihomogenkan dalam larutan polimer tersebut, kemudian digunakan alat untuk menghasilkan mikrodroplet. Larutan polimer-bahan aktif tersebut dijatuhkan ke dalam larutan taut silang, yang diaduk secara konstan. Pada pembuatan *beads* dengan menggunakan polimer pektin digunakan taut silang berupa kation divalen, yang akan menyambung silang polimer membentuk *beads* hidrogel.

Pektin memiliki kemampuan untuk membentuk gel dengan penaut silang berupa kation divalen (ion zink atau ion kalsium). Terbentuknya gel terjadi karena adanya ikatan ionik antara gugus karboksil yang bermuatan negatif dari pektin dengan ion divalen zink (Racovita, et al., 2009). Pembentukan gel pektin dengan dua mekanisme yaitu reaksi sambung silang berdasarkan model "egg-box" dan ikatan hidrogen non ionik. (Chambin et al., 2006).



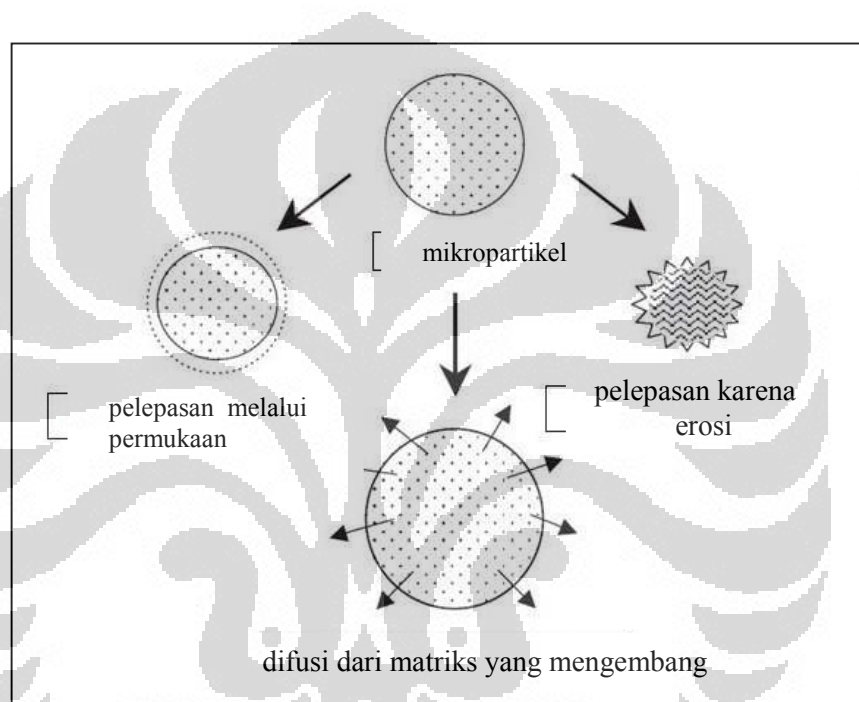
[Sumber: Agnihotri, Malikarjuna dan Aminabhavi, 2004, telah diolah kembali]

Gambar 2.3. Ikatan antara ion positif zink dengan ion negatif pektin membentuk model *egg-box*

2.5 Mekanisme Pelepasan Obat dari *Beads*

Pelepasan obat dari *beads* terdiri dari 3 macam mekanisme : (a) pelepasan melalui permukaan partikel *beads*, (b) difusi melalui matriks gel bead yang mengembang, (c) pelepasan melalui erosi polimer. Pelepasan obat dari *beads* dapat dengan cara lebih dari satu mekanisme. Pada mekanisme obat yang pelepasan melalui permukaan, saat obat telah kontak dengan medium maka obat akan lepas melalui permukaan partikel, obat yang terperangkap di lapisan permukaan partikel juga mengikuti mekanisme ini. Pada pelepasan obat melalui difusi matriks terdiri dari tiga langkah.

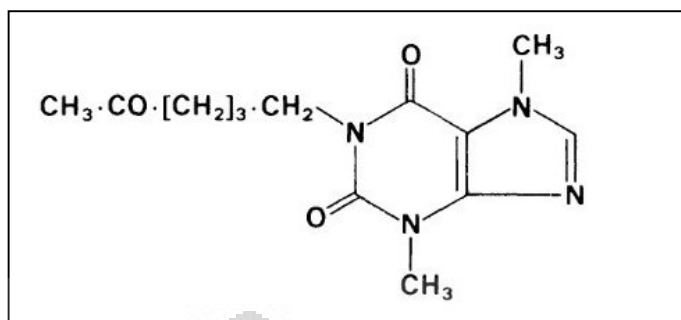
Pertama, air berpenetrasi ke dalam partikel *beads*, yang menyebabkan matriks partikel *beads* mengembang, kedua, konversi polimer ke dalam matriks gel, dan ketiga difusi obat dari matriks gel yang mengembang. Jenis pelepasan difusi ini biasanya pada partikel hidrogel. Pada mekanisme erosi, sediaan terkikis sehingga obat terlepas ketika bersentuhan dengan medium (Agnihotri, Malikarjuna dan Aminabhavi, 2004)



[Sumber : Agnihotri, Malikarjuna dan Aminabhavi., 2004, telah diolah kembali]

Gambar 2.4. Mekanisme pelepasan obat dari *beads*

2.6 Pentoksifilin



[Sumber: Sweetman, 2009]

Gambar 2.5. Struktur kimia pentoksifilin

Nama kimia : 3,7-Dimetil-1-(5-oksohesil) xantin
 BM : 278,3
 Rumus empiris : C₁₃H₁₈N₄O₃

Karakteristik pentoksifilin berupa serbuk putih, tidak berbau dan larut dalam air, etanol dan toluen. Sebagai *hemorrheologic agent*, pentoksifilin mampu meningkatkan aliran darah perifer dengan memperbaiki deformiti eritrosit, menurunkan viskositas darah dan menekan agregasi platelet. Pentoksifilin dapat bekerja sebagai anti inflamasi dengan cara menghambat produksi TNF alfa (Peterson, T., Peterson, M., & Raoul, J., 2011).

Pentoksifilin dapat dengan cepat diabsorpsi pada saluran pencernaan. Waktu paruh pentoksifilin dalam plasma 0,4-0,8 jam dan dari metabolit bervariasi dari 1,0-1,6 jam. Dalam 24 jam sebagian besar dosis telah dieliminasi melalui urin dan 4% melalui feses (Sweetman, 2009).

Dosis awal yang diberikan yaitu 200 mg sehari tiga kali secara oral, ketika kemajuan meningkat, digunakan dosis pemeliharaan 100 mg sehari tiga kali. Pentoksifilin dapat diberikan secara infus intra arteri atau dengan cara injeksi intravena. Dosis awal yang disarankan untuk infus intravena yaitu 100 mg dalam 250-500 mL injeksi natrium klorida atau injeksi dekstrosa, dosis ini dapat ditingkatkan dari 50 mg per hari hingga maksimum 400 mg per hari. Untuk infus intrarteri dosis yang disarankan yaitu 100-300 mg per hari diberikan dalam 20-50

mL injeksi natrium klorida lebih dari 10 sampai 30 menit. Dosis yang disarankan untuk injeksi intravena yaitu 100 mg. Pada penyakit vaskular periferal dosis yang digunakan tablet sediaan lepas terkendali 400 mg sehari tiga kali (Sweetman, 2009).

2.7 Evaluasi dan Karakterisasi *Beads*

Pembuatan suatu produk, termasuk *beads* harus disertai dengan evaluasi untuk mengontrol kualitas produk, mengetahui layak tidaknya produk untuk digunakan dan dipasarkan, serta efisiensi metode yang digunakan. Evaluasi yang dilakukan pada *beads* meliputi :

2.7.1 Pemeriksaan bentuk dan morfologi permukaan

Scanning Electron Microscopy (SEM) digunakan untuk mengetahui bentuk dan karakteristik permukaan *beads*.

2.7.2 Uji penetapan kadar air

Penetapan kadar air pada *beads* diukur menggunakan alat pengukur kadar air (*moisture content*).

2.7.3 Penentuan kandungan obat

Penentuan kandungan obat dalam *beads* dilakukan untuk mengetahui banyaknya zat aktif yang dapat terenkapsulasi. Evaluasi dapat dilakukan dengan metode analisis kuantitatif misalnya dengan spektrofotometri UV-Vis.

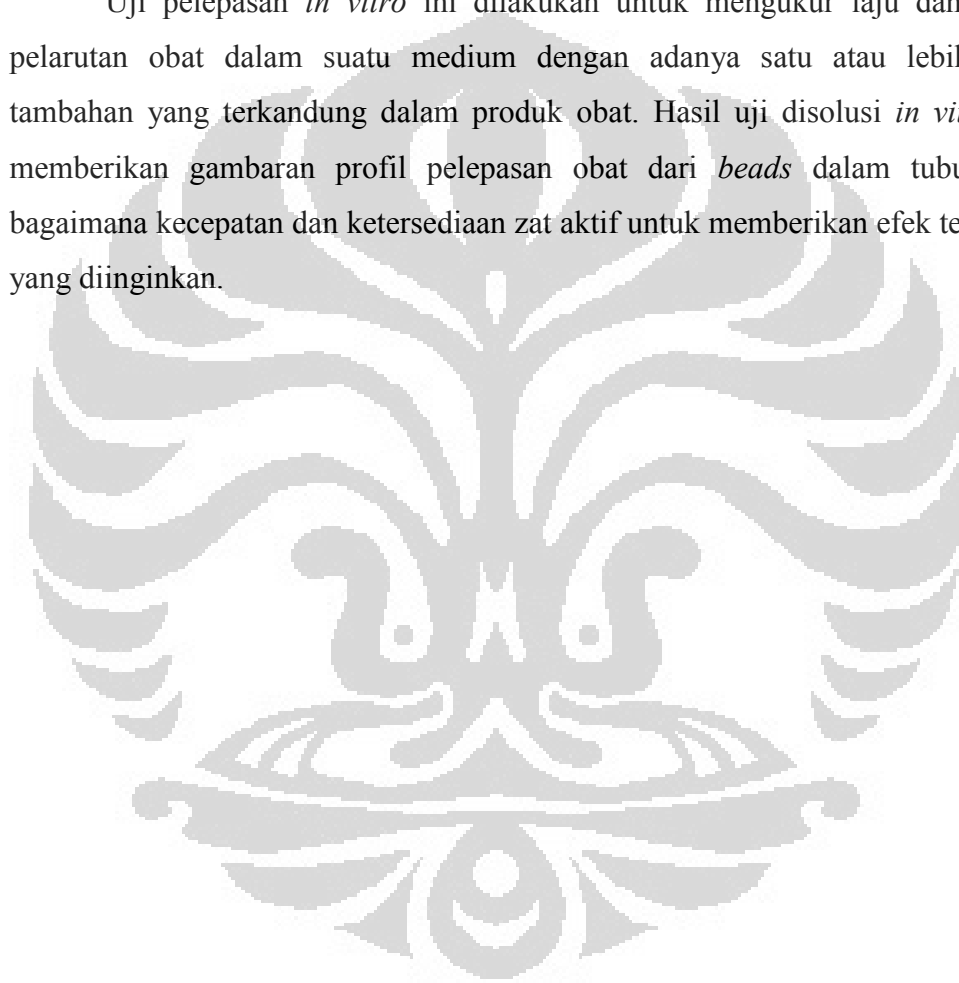
Pelarut yang akan digunakan berdasarkan kelarutan zat aktif atau polimer. Matriks *beads* perlu dirusak agar obat yang terjerap di dalamnya dapat terlepas sehingga dapat diperoleh kadar obat yang terjerap secara akurat. Perusakan matriks *beads* dapat dilakukan dengan penggerusan maupun perendaman pada pelarut yang dapat melarutkan matriks *beads*.

2.7.4 Efisiensi penyerapan

Perhitungan persen penyerapan berguna untuk mengetahui efisiensi metode pembuatan *beads* yang digunakan. Persen penyerapan diperoleh dengan membandingkan jumlah kandungan zat inti yang diperoleh dengan jumlah zat inti teoritis.

2.7.5 Uji pelepasan *in vitro*

Uji pelepasan *in vitro* ini dilakukan untuk mengukur laju dan jumlah pelarutan obat dalam suatu medium dengan adanya satu atau lebih bahan tambahan yang terkandung dalam produk obat. Hasil uji disolusi *in vitro* akan memberikan gambaran profil pelepasan obat dari *beads* dalam tubuh yaitu bagaimana kecepatan dan ketersediaan zat aktif untuk memberikan efek terapeutik yang diinginkan.



BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Formulasi Tablet Departemen Farmasi F-MIPA UI Depok. Waktu Penelitian dilaksanakan dari bulan Oktober 2011 sampai bulan Mei 2012.

3.2 Bahan

Pektin (Danisco, Amerika Serikat), pentoksifilin (Chemagis), zink asetat dihidrat (Merck, Jerman), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), natrium hidroksida (Merck, Jerman), asam klorida 37% (Merck, Jerman), aquadest bebas ion (Brataco, Jakarta).

3.3 Alat

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca analitik (Shimadzu EB-30, Jepang), pH-meter (Eutech Instruments pH 510, Singapura), alat uji disolusi (Electrolab, India), *Scanning Electron Microscope*, spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV 1800, Jepang), *moisture content* AMB 50 (Adam, Amerika Serikat), *syringe needle* (Terumo, Jepang), alat stirer magnetik (C-MAG HS 7 IKA), alat-alat gelas yang umum digunakan dalam laboratorium.

3.4 Cara Kerja

3.4.1 Optimasi konsentrasi pektin pembuatan *beads* zink pektinat kosong (Das, (Ka-Yun dan Ho, 2010; Chambin, et al., 2006)

Pembuatan *beads* zink pektinat kosong dilakukan untuk mendapatkan kondisi optimum pembuatan *beads* dilihat melalui bentuk *beads* kering. Pada pembuatan zink pektinat mula-mula dilakukan optimasi pada konsentrasi larutan pektin.

Pembuatan *beads* dilakukan menggunakan metode gelas ionik. Konsentrasi larutan pektin yang diuji yaitu 3%, 4%, 5% dan 6% (b/v) dalam aqua bebas ion, dengan konsentrasi larutan zink asetat dihidrat 5% (b/v) dalam aqua dest bebas ion. Larutan pektin diteteskan menggunakan *syringe needle* ukuran 26-G pada larutan zink asetat dihidrat konsentrasi 5% (b/v) yang telah diasamkan dengan asam klorida hingga pH 1,6 dengan pengadukan menggunakan pengaduk magnetik dengan kecepatan 200 rpm. Selanjutnya *beads* yang telah terbentuk didiamkan selama 15 menit. Kemudian *bead* disaring lalu dibilas dengan menggunakan aqua bebas ion, selanjutnya dikeringkan pada temperatur kamar (25°C) selama 24 jam. Konsentrasi yang menghasilkan bentuk *beads* kosong yang terbaik, digunakan untuk optimasi *beads* dengan konsentrasi zink asetat dihidrat.

3.4.2 Optimasi konsentrasi zink asetat dihidrat pada pembuatan *beads* zink pektinat kosong (Das, Ka-Yun dan Ho, 2010; Chambin, et al., 2006)

Pembuatan *beads* zink pektinat kosong dilakukan untuk mendapatkan kondisi optimum pembuatan *beads* dilihat melalui bentuk *beads*. Konsentrasi larutan zink asetat dihidrat yang diuji yaitu 2,5% dan 10% (b/v) dalam aqua bebas ion, dengan konsentrasi larutan pektin 5% (b/v) dalam aqua dest bebas ion. Larutan pektin diteteskan menggunakan *syringe needle* ukuran 26-G pada larutan zink asetat dihidrat konsentrasi 2,5% dan 10% yang telah diasamkan dengan asam klorida hingga pH 1,6 dengan pengadukan menggunakan pengaduk magnetik dengan kecepatan 200 rpm. Selanjutnya *beads* yang telah terbentuk pada didiamkan selama 15 menit. Kemudian *beads* disaring lalu dibilas dengan menggunakan aqua bebas ion, selanjutnya dikeringkan pada temperatur kamar (25°C) selama 24 jam. Formula yang menghasilkan bentuk *beads* kosong yang terbaik, digunakan untuk membuat *beads* dengan variasi waktu pendiaman dalam larutan taut silang.

3.4.3 Pembuatan *beads* zink pektinat mengandung pentoksifilin (Das, Ka-Yun dan Ho, 2010; Chambin, et al., 2006)

Pembuatan *beads* zink pektinat menggunakan metode gelas ionik. Larutkan \pm 6,25 gram pektin dalam 125 mL aqua bebas ion dihomogenkan dengan pengaduk magnetik. Kemudian \pm 6,25 gram pentoksifilin didispersikan pada larutan pektin lalu dihomogenkan dengan pengaduk magnetik. Selanjutnya larutkan \pm 6,25 gram zink asetat dihidrat dalam 125 mL aqua bebas ion aduk hingga homogen, kemudian diasamkan dengan asam klorida hingga pH 1,6. Campuran pektin-pentoksifilin diteteskan dengan menggunakan *syringe needle* ukuran 26-G pada larutan zink asetat dihidrat dengan pengadukan menggunakan pengaduk magnetik dengan kecepatan 200 rpm. Selanjutnya *beads* yang telah terbentuk didiamkan dengan waktu pendiaman dalam larutan taut silang yaitu 15, 30 dan 45 menit. Kemudian *beads* disaring lalu dibilas dengan menggunakan aqua bebas ion, selanjutnya dikeringkan pada temperatur kamar (25°C) selama 24 jam.

Tabel 3.1. Formula pembuatan *beads* zink-pektinat mengandung pentoksifilin

Kode Formula	Zink asetat dihidrat (gram)	Pektin (gram)	Pentoksifilin (gram)	pH larutan zink asetat dihidrat	Waktu sambung silang (menit)
<i>Beads</i> 15	6,25	6,25	6,25	1,6	15
<i>Beads</i> 30	6,25	6,25	6,25	1,6	30
<i>Beads</i> 45	6,25	6,25	6,25	1,6	45

3.5 Karakterisasi *Beads*

3.5.1 Bentuk dan morfologi *beads*

Bentuk dan morfologi permukaan dapat diamati dengan menggunakan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM). *Beads* zink pektinat yang mengandung pentoksifilin yang kering disalut dengan logam emas menggunakan *fine coater* di bawah vakum, kemudian sampel diuji dengan SEM.

3.5.2 Distribusi ukuran partikel

Evaluasi distribusi ukuran partikel *beads* dilakukan dengan menggunakan ayakan bertingkat. Digunakan tiga ayakan dengan nomor ayakan 16, 25, 35 dan 45 yang kemudian disusun berdasarkan ukuran lubang ayakan yang paling besar. Sebanyak ± 2 gram *beads* diletakkan dalam ayakan paling atas, selanjutnya mesin pengayak dijalankan selama 10 menit dengan kecepatan getaran 30 rpm. Kemudian masing-masing fraksi dalam ayakan ditimbang.

3.5.3 Penentuan kadar air

Penentuan kadar air dilakukan terhadap *beads* zink-pektinat mengandung pentoksifilin dengan menggunakan alat *moisture content*. Ditimbang ± 1 gram *beads* zink pektinat mengandung pentoksifilin, selanjutnya diletakkan di atas alumunium secara merata di dalam alat. Kemudian alat dinyalakan dan akan berhenti secara otomatis setelah mencapai kadar air yang konstan. Persentase kadar air yang tercatat pada alat kemudian dicatat.

3.5.4 Uji kandungan obat, efisiensi penjerapan dan pelepasan obat dari *beads* secara *in vitro*

3.5.4.1 Pembuatan larutan asam klorida 0,1 N pH 1,2

Larutkan 8,33 mL asam klorida pekat ke dalam aquadest hingga 1000 mL, kocok hingga homogen.

3.5.4.2 Pembuatan larutan dapar fosfat pH 6

Campur 50,0 mL kalium dihidrogenfosfat 0,2 M dengan 5,6 mL natrium hidroksida 0,2 N, lalu encerkan dengan aqua bebas CO₂ hingga 200,0 mL (Depkes, 1979).

3.5.4.3 Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,4

Campur 50,0 mL kalium dihidrogenfosfat 0,2 M dengan 39,1 mL natrium hidroksida 0,2 N, lalu encerkan dengan aqua bebas CO₂ hingga 200,0 mL (Depkes, 1979).

3.5.4.4 Pembuatan spektrum serapan dan penentuan panjang gelombang maksimum pentoksifilin

Membuat larutan pentoksifilin dengan konsentrasi 10 ppm dalam pelarut asam klorida 0,1 N pH 1,2, dapar fosfat pH 6 dan dapar fosfat pH 7,4, kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang 200-400 nm. Kemudian dilihat kurva serapannya.

3.5.4.5 Pembuatan kurva kalibrasi pentoksifilin

Sebanyak 100,0 mg pentoksifilin ditimbang secara seksama, kemudian masukkan ke dalam labu ukur 100,0 mL. Lalu dilarutkan dengan larutan asam klorida 0,1 N secukupnya, dikocok hingga larut sempurna. Tambahkan larutan asam klorida 0,1 N hingga batas labu ukur kemudian homogenkan, didapat larutan pentoksifilin 1000 ppm. Kemudian sebanyak 10,0 mL larutan tersebut dipipet dan dimasukkan dalam labu ukur 100,0 mL. Tambahkan larutan asam klorida 0,1 N hingga batas labu ukur, kemudian kocok hingga homogen, didapat larutan pentoksifilin 100 ppm. Dari larutan

konsentrasi 100 ppm tersebut, dibuat kurva kalibrasi enam titik dengan konsentrasi larutan 6 ppm, 10 ppm, 12 ppm, 16 ppm, 20 ppm dan 22 ppm. Serapan diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari pembuatan spektrum serapan. Setelah didapat data serapan, maka dicari persamaan regresi liniernya. Pembuatan kurva kalibrasi juga dilakukan pada larutan dapar fosfat pH 7,4 dan larutan dapar fosfat pH 6.

3.5.4.6 Uji kandungan obat dalam *beads* dan efisiensi penjerapan (Sankalia, M., Mashru, R., Sankalia, J., & Sutariya V., 2005)

Uji kandungan pentoksifilin dalam *beads* dilakukan dengan cara sejumlah *beads* ditimbang secara seksama, kemudian dilarutkan dalam 15 mL larutan dapar fosfat pH 7,4 dengan bantuan stirer magnetik hingga *beads* hancur. *Beads* yang telah hancur dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 dimasukkan ke dalam tabung sentrifuge, kemudian disentrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 2500 rpm. Setelah disentrifuge, larutan diencerkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 menggunakan labu ukur 25 mL. Serapan pentoksifilin diukur dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari pembuatan spektrum serapan. Kadar pentoksifilin dihitung dengan membandingkan terhadap kurva kalibrasi sehingga jumlah pentoksifilin yang terjerap dapat dihitung.

Perhitungan persen penjerapan berguna untuk mengetahui efisiensi metode pembuatan *beads* yang digunakan. Persen penjerapan (%E) diperoleh dengan membandingkan jumlah kandungan zat inti yang diperoleh dengan membandingkan jumlah kandungan zat inti yang diperoleh dengan jumlah zat inti teoritis menggunakan rumus :

$$\%E = \frac{\text{jumlah zat inti yang terukur}}{\text{jumlah zat inti teoritis}} \times 100\%$$

3.5.4.7 Uji pelepasan obat secara *in vitro*

Uji pelepasan dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe dayung. Disolusi dilakukan dalam medium asam klorida 0,1 N pH 1,2, dapar fosfat pH 7,4 dan dapar fosfat 6. Volume medium yang digunakan sebanyak 900 mL pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Uji disolusi ini dilakukan dengan kecepatan pengadukan 100 rpm. Waktu pelepasan obat pada medium asam klorida 0,1 N pH 1,2 selama 2 jam, pada medium dapar fosfat pH 7,4 diamati selama 3 jam dan pada medium dapar fosfat pH 6 diamati selama 3 jam. Pengambilan sampel sebanyak 10 mL kemudian jumlah cairan yang terambil segera diganti oleh sejumlah yang larutan medium yang sama pada interval waktu tertentu. Sampel kemudian diukur serapannya dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari pembuatan spektrum serapan. Kemudian jumlah obat dalam cairan dan presentase obat yang terlepas dihitung serta dibuat profil pelepasan obat dengan memplot persentase obat yang dilepas terhadap waktu.

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Optimasi pembuatan *beads* zink pektinat kosong sebagai uji pendahuluan

Penelitian ini diawali dengan penentuan kondisi optimum proses pembuatan *beads* zink pektinat kosong, yang mencakup penentuan konsentrasi larutan pektin dan konsentrasi larutan zink asetat dihidrat. Konsentrasi larutan pektin yang digunakan 3%, 4%, 5% dan 6%, sedangkan konsentrasi larutan zink asetat dihidrat yang digunakan 2,5%, 5% dan 10%. Parameter yang digunakan pada optimasi adalah bentuk *beads* dalam keadaan kering. Pada uji pendahuluan hanya dilakukan optimasi pada konsentrasi larutan pektin dan larutan zink asetat dihidrat, sedangkan pada parameter yang lain seperti kecepatan rpm yang dilakukan pada saat pembuatan, pH larutan taut silang, suhu dan lama pengeringan tidak dilakukan optimasi karena pada penelitian sebelumnya telah dilakukan optimasi pada parameter tersebut (Das, Ka-Yun dan Ho, 2010).

Optimasi konsentrasi larutan pektin dilakukan untuk mengetahui bentuk *beads* dalam keadaan kering dan untuk melihat kemampuan larutan pektin agar dapat melewati *syringe needle* 26-G. Optimasi konsentrasi larutan pektin untuk melihat bentuk *beads* dalam keadaan kering yaitu 3%, 4%, 5% dan 6% pada larutan konsentrasi zink asetat dihidrat 5%. Pada konsentrasi larutan pektin 3% dan 4% dihasilkan bentuk yang bulat pada saat *beads* masih basah, namun setelah *beads* kering bentuknya menjadi pipih dan tidak bulat. Sedangkan *beads* yang dibuat dengan konsentrasi larutan pektin 5% dan 6% memberikan hasil bentuk *beads* basah yang bulat dan pada saat *beads* telah kering, bentuk *beads* tetap bulat pada *beads* larutan pektin 5% dan 6%. Viskositas larutan pektin 5% lebih rendah dibandingkan larutan pektin 6% sehingga lebih mudah melewati *syringe needle* 26-G dan dapat menghasilkan *beads* yang berbentuk bulat, sehingga dipilih konsentrasi larutan pektin 5% untuk pembuatan *beads* selanjutnya.

Konsentrasi larutan zink asetat dihidrat akan mempengaruhi bentuk *beads*. Pada optimasi konsentrasi larutan zink asetat dihidrat yang dibandingkan adalah 2,5%, 5% dan 10% dengan larutan pektin konsentrasi 5%. *Beads* yang dihasilkan pada konsentrasi larutan zink asetat dihidrat 2,5% yaitu *beads* basah yang berbentuk bulat, namun setelah *beads* kering berbentuk menjadi kurang bulat. Pada konsentrasi 5% dan 10% zink asetat dihidrat dihasilkan *beads* basah yang berbentuk bulat, namun setelah *beads* kering, pada *beads* yang dibuat dengan larutan zink asetat dihidrat 10% bentuk *beads* menjadi hampir pipih dan kurang bulat. Sehingga digunakan konsentrasi 5% pada pembuatan *beads* karena memberikan bentuk yang paling bulat pada saat *beads* telah kering.

Setelah dilakukan optimasi, *beads* zink pektinat memberikan hasil optimum pada kondisi percobaan menggunakan larutan pektin 5%, larutan zink asetat dihidrat 5%, kecepatan pengadukan 200 rpm, larutan zink asetat dihidrat yang diasamkan hingga pH 1,6 dan pengeringan dilakukan di suhu kamar (25°C).

4.2 Pembuatan *Beads* Zink Pektinat Berisi entoksifilin

Pembuatan *beads* zink pektinat mengandung pentoksifilin dilakukan dengan menggunakan metode gelas ionik. Pada pembuatan *beads* zink pektinat mengandung pentoksifilin, dimasukkan pentoksifilin 5% dengan perbandingan bobot zat aktif dan polimer 1:1. Pada pembuatan *beads* zink pektinat mengandung pentoksifilin dilakukan variasi pada waktu pendiaman dalam larutan taut silang yaitu larutan zink asetat dihidrat 15 menit, 30 menit dan 45 menit. Kemudian dilakukan karakterisasi pada bead yang mengandung pentoksifilin.

4.3 Evaluasi *Beads*

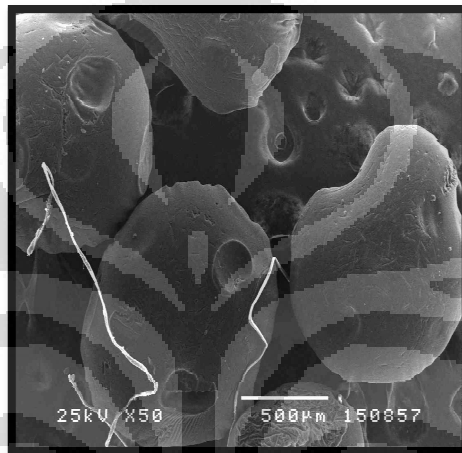
Dilakukan evaluasi pada *beads* secara fisika dan kimia dengan melihat morfologi *beads*, ukuran partikel *beads*, kandungan zat inti, efisiensi penyerapan *beads* dan profil pelepasan *in vitro*.

4.3.1 Pemeriksaan bentuk dan morfologi *beads*

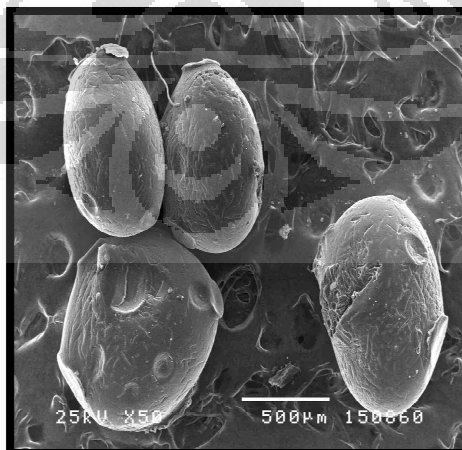
Analisis bentuk dan morfologi *beads* zink-pektinat dilakukan dengan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM). Secara organoleptis *beads* basah

berbentuk bulat dan tidak berwarna, setelah kering *beads* berwarna keemasan dan berbentuk tidak bulat.

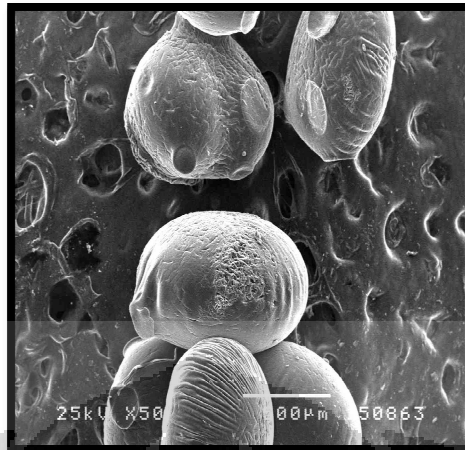
Pada hasil pemeriksaan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM), menunjukkan bahwa *beads* berbentuk tidak bulat dan terdapat permukaan yang terlihat seperti berlubang. Adanya permukaan yang seperti berlubang dapat diakibatkan karena adanya gelembung udara pada larutan pektin yang mengandung pentoksifilin pada saat diteteskan pada larutan taut silang.



Gambar 4.1. Hasil SEM *beads* zink pektinat dengan waktu taut silang 15 menit perbesaran 50 kali



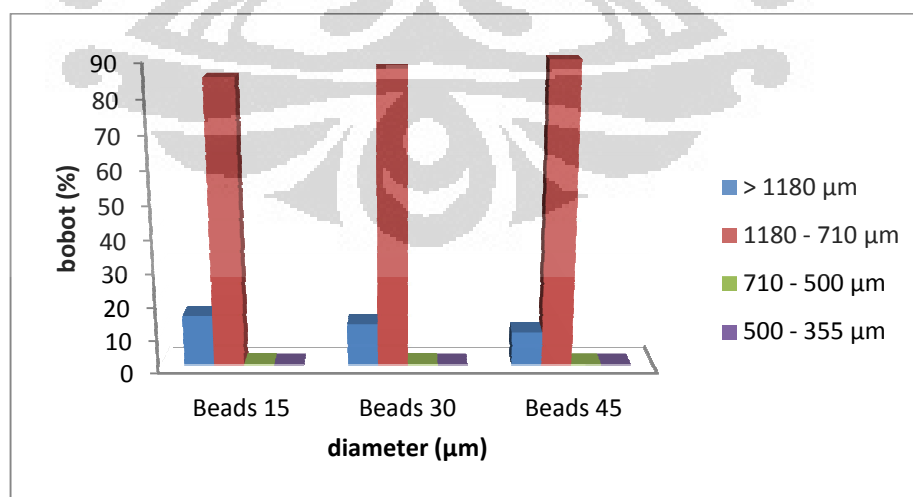
Gambar 4.2. Hasil SEM *beads* zink pektinat dengan waktu taut silang 30 menit perbesaran 50 kali



Gambar 4.3. Hasil SEM *beads* zink pektinat dengan waktu taut silang 45 menit perbesaran 50 kali

4.3.2 Ukuran dan distribusi ukuran partikel

Pada pengukuran partikel dilakukan dengan menggunakan ayakan bertingkat. *Beads* zink pektinat yang mengandung pentoksifilin memiliki distribusi ukuran partikel terbesar pada kisaran 1180 μm - 710 μm , yaitu 84,95% pada *beads* 15, *beads* 30 menit 87,46% dan *beads* 45 menit 89,98%. Pada kisaran > 1180 μm berturut-turut pada *beads* 15, *beads* 30 dan *beads* 45 yaitu 14,99%, 12,49% dan 9,99%.



Gambar. 4.4. Grafik distribusi ukuran partikel *beads* zink pektinat mengandung pentoksifilin

Pada ketiga formula memiliki distribusi ukuran partikel yang hampir sama dilihat melalui persentase distribusi ukuran partikel *beads* tersebut, karena pada pembuatan bead digunakan jarum yang berukuran sama yaitu 26-G, maka dihasilkan bead dengan distribusi ukuran yang hampir sama (Atyabi et al., 2005).

4.3.3 Uji kandungan air

Uji kandungan air pada *beads* dilakukan dengan menggunakan alat *moisture content*. Hasil pengukuran kandungan air pada *beads* berkisar 4% - 7%. Hasil pengukuran kandungan air pada *beads* 6,38%, *beads* 30 4,98% dan *beads* 45 5,40%. Semakin lama waktu pendiaman taut silang maka kandungan air akan semakin besar (Das, Ka-Yun dan Ho, 2010), namun pada hasil percobaan kandungan air pada *beads* menurun, kandungan *beads* 30 dan *beads* 45 lebih kecil dibandingkan dengan *beads* 15 menit, hal dapat dipengaruhi oleh proses pengeringan yang dilakukan pada temperatur ruang dan pada saat penyimpanan *beads*.

Tabel 4.1. Data kandungan air *beads* zink pektinat mengandung pentoksifilin

Formula	Kandungan air rata-rata (%)
<i>Beads</i> 15	6,38 ± 0,31
<i>Beads</i> 30	4,98 ± 0,42
<i>Beads</i> 45	5,40 ± 0,27

4.3.4 Uji kandungan obat dan efisiensi penyerapan

4.3.4.1 Penentuan panjang gelombang maksimum

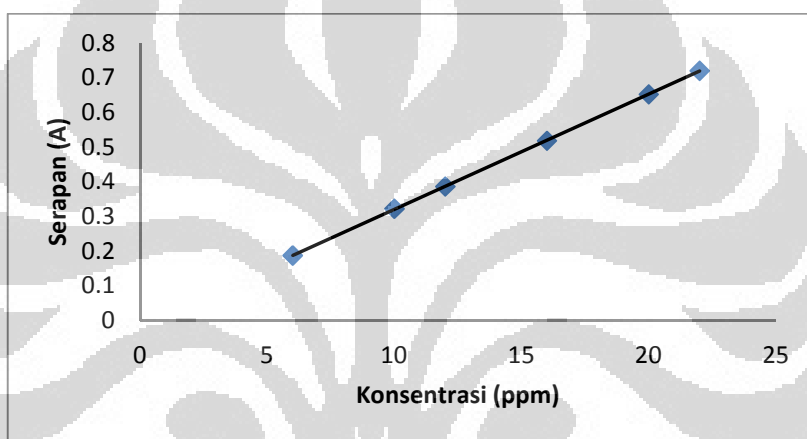
Penentuan panjang gelombang maksimum pentoksifilin dilakukan pada konsentrasi larutan 10 ppm dalam medium asam klorida 0,1 N pH 1,2, medium dapar fosfat pH 7,4 dan dapar fosfat pH 6. Menurut literatur panjang gelombang maksimum pentoksifilin dalam medium asam klorida 0,1 N pH 1,2 adalah 274 nm, sedangkan kurva serapan yang dihasilkan dari percobaan panjang gelombang maksimum pentoksifilin pada medium asam klorida 0,1 N pH 1,2 adalah 273 nm.

Berdasarkan kurva serapan yang dihasilkan dari percobaan, panjang gelombang maksimum pentoksifilin pada dapar fosfat pH 7,4 adalah 274 nm dan pada dapar fosfat pH 6 adalah 273,80 nm.

4.3.4.2 Pembuatan kurva kalibrasi

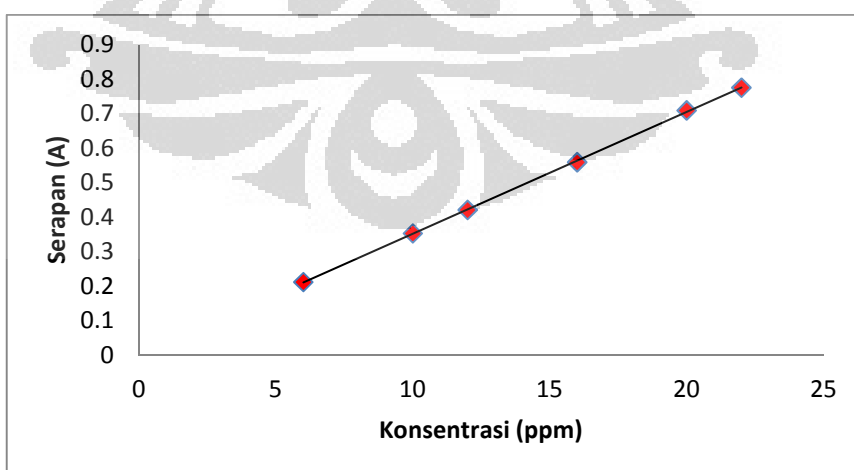
Pembuatan kurva kalibrasi pentoksifilin dalam medium asam klorida 0,1 N pH 1,2, dapar fosfat pH 6 dan dapar fosfat pH 7,4 dengan konsentrasi 6, 10, 12, 16, 20 dan 22 ppm menghasilkan persamaan berikut:

- a. medium asam klorida 0,1 N pH 1,2 $y = -0,01102 + 0,03322x$



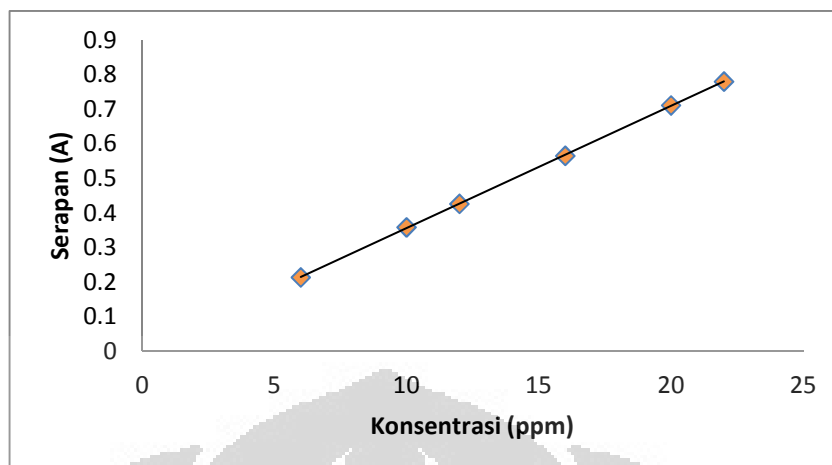
(a)

- b. medium dapar fosfat pH 6 $y = -0,00109 + 0,03529x$



(b)

c. medium dapar fosfat pH 7,4 $y = 0,00253 + 0,03539x$



(c)

Gambar 4.5. Kurva kalibrasi pentoksifilin (a) dalam medium asam klorida 0,1 N pH 1,2 ,(b) dalam medium dapar fosfat pH 6, (c) dalam medium dapar fosfat pH 7,4

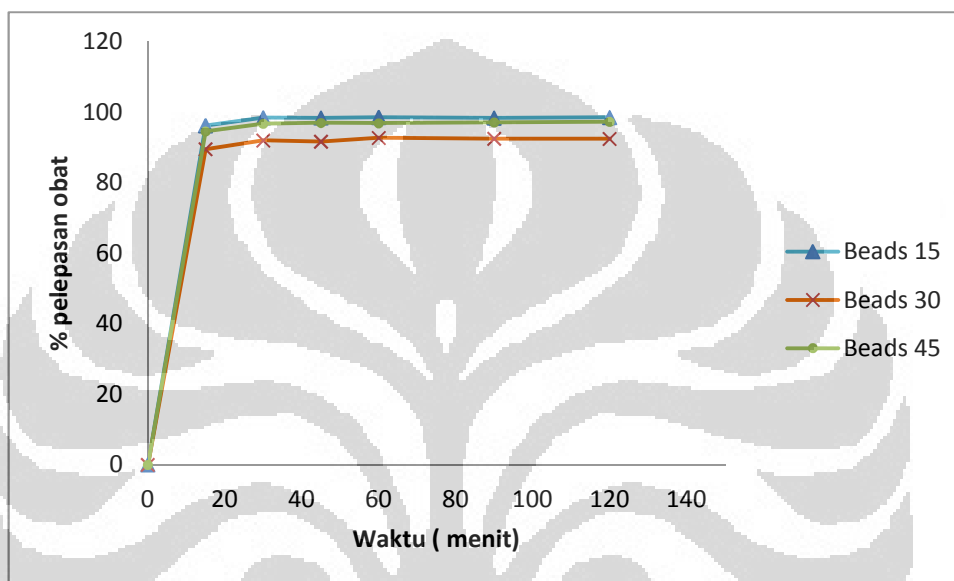
4.3.4.3 Kandungan obat dan efisiensi penyerapan

Kandungan pentoksifilin dalam *beads* berkisar antara 25% sampai 29%. Hasil uji kandungan pentoksifilin pada *beads* 15 25,93%, *beads* 30 29,27% dan *beads* 45 27,21%. Efisiensi penyerapan berturut-turut pada *beads* waktu taut silang 15, 30 dan 45 menit yaitu 77,79%, 87,81% dan 81,63%. Hasil yang didapat menunjukkan bahwa hanya terdapat sedikit perbedaan persentase kandungan obat dan efisiensi penyerapan pada ketiga formula tersebut. Pentoksifilin termasuk obat yang larut dalam air sehingga zat aktif tidak dapat terjerap secara optimal karena sebagian pentoksifilin dapat hilang karena ikut terlarut atau zat aktif berdifusi dari bead pada larutan taut silang selama proses pembuatan bead (Munjeri, O. et. al.,1996, Dhalleine, C. et. al. 2011).

4.3.4.4 Uji pelepasan *in vitro*

Uji pelepasan *in vitro* dilakukan dalam larutan asam klorida 0,1 N pH 1,2 sebagai simulasi pH lambung, dapar fosfat pH 7,4 sebagai simulasi pH usus halus dan dapar fosfat pH 6 sebagai simulasi pH kolon. Pada larutan asam klorida 0,1 N pH 1,2 *beads* zink pektinat yang mengandung pentoksifilin melepaskan obat secara cepat. Pada *beads* 15 pentoksifilin yang terdisolusi pada menit ke 15 yaitu

96,19% dan pada menit ke 120 telah terdisolusi yaitu 98,51%. Pada *beads* 30 pada menit ke 15 pentoksifilin yang terdisolusi mencapai 89,49% dan pada menit ke 120 persentase pentoksifilin yang telah terdisolusi sebesar 92,44%. Pada *beads* 45 pentoksifilin yang terdisolusi mencapai 97,05% pada menit ke 15, jumlah pentoksifilin yang terdisolusi terus meningkat hingga mencapai 99,78% pada menit ke 120.

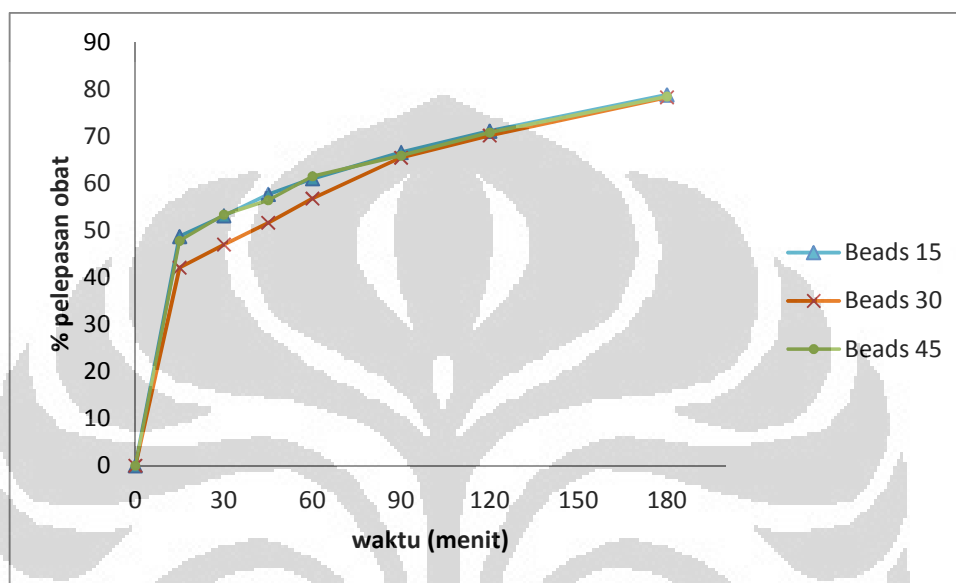


Gambar 4.6. Profil pelepasan pentoksifilin dari *beads* zink pektinat dalam medium asam klorida 0,1 N pH 1,2

Pada medium asam klorida 0,1 N pH 1,2 pelepasan pentoksifilin telah terjadi mulai menit ke 15, hal ini menunjukkan bahwa pektin belum dapat menahan pelepasan pentoksifilin pada kondisi asam di lambung. Dilihat melalui Pada larutan asam klorida 0,1 N pH 1,2 bentuk *beads* tetap atau dalam bentuk struktur yang sferis, sehingga hanya pentoksifilin yang terlarut pada medium asam (Atyabi, F et al., 2005).

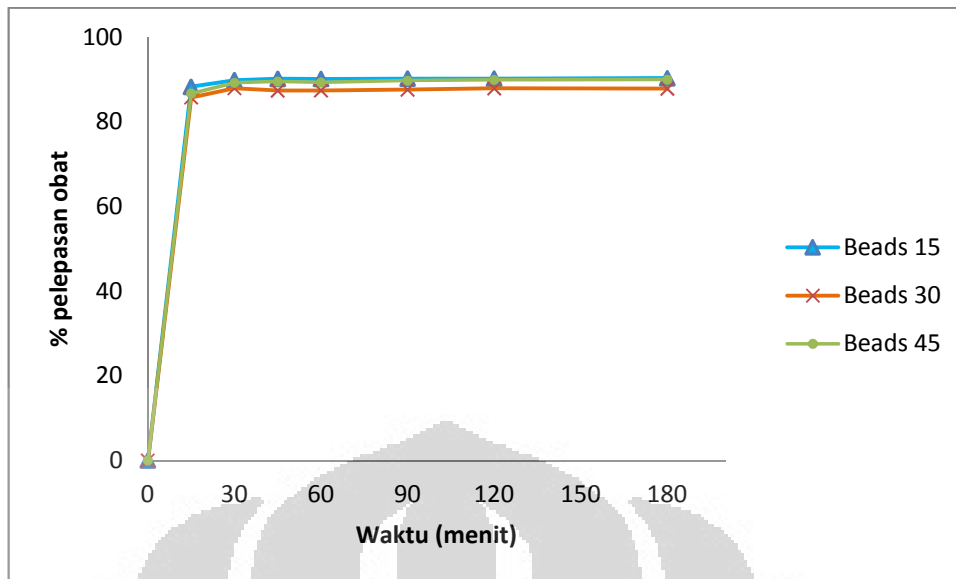
Pada larutan dapar fosfat pH 7,4 diuji pelepasannya selama 3 jam. Pada beads 15 menit pentoksifilin yang terdisolusi pada menit ke 15 yaitu 48,75%, kemudian jumlah pentoksifilin yang terdisolusi terus meningkat mencapai 78,85% pada menit ke 180. Pada beads 30 menit pentoksifilin yang terdisolusi mencapai 42,11% pada menit ke 15, pelepasan pentoksifilin terus meningkat hingga pada menit ke 180 mencapai 78,35%. Pada beads 45 menit pentoksifilin yang

terdisolusi pada menit ke 15 sebesar 47,83%, pelepasan pentoksifilin terus meningkat hingga mencapai 78,53% pada menit ke 180. Pelepasan pentoksifilin pada larutan dapar fosfat pH 7,4 lepas secara bertahap mulai dari 42% hingga 78%, pada larutan dapar pH 7,4 ini *beads* zink pektinat terlarut sebanding dengan larutnya pentoksifilin pada medium tersebut.



Gambar 4.7. Profil pelepasan pentoksifilin dari *beads* zink pektinat dalam medium dapar fosfat pH 7,4

Pada larutan dapar fosfat pH 6 pelepasan pentoksifilin diuji selama 3 jam pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120 dan 180. Pada *beads* 15 pentoksifilin telah terdisolusi mencapai 88,30% pada menit ke 15, pelepasan pentoksifilin meningkat hingga menit ke 180 yaitu 90,33%. Pada *beads* 30 pentoksifilin pada menit ke 15 telah terdisolusi sebesar 85,77%, pelepasan pentoksifilin meningkat hingga 87,84% pada menit ke 120. Pada *beads* 45 pentoksifilin yang terdisolusi mencapai 86,71% pada menit ke 15, selanjutnya pelepasan pentoksifilin meningkat pada menit ke 180 sebesar 89,99%. Pada larutan dapar fosfat pH 6, pada menit ke 15 80% pentoksifilin telah terlepas, kemudian tidak mengalami kenaikan pelepasan yang signifikan.



Gambar 4.8. Profil pelepasan pentoksifilin dari *beads* zink pektinat dalam medium dapar fosfat pH 6

Menurut (El-Gibaly, 2002) pada pembuatan *beads* dengan variasi waktu taut silang dengan meningkatnya waktu taut silang maka pelepasan obat akan berkurang. Hal ini dimungkinkan karena dengan bertambahnya waktu taut silang, maka akan memberi kesempatan untuk terjadinya reaksi antara pektin dengan ion zink sehingga semakin kuat ikatan taut silang antara rantai pektin dengan ion zink. Pada hasil disolusi pada berbagai medium yaitu medium asam klorida 0,1 N pH 1,2, dapar fosfat pH 7,4 dan dapar fosfat pH 6, *beads* 15 menit menunjukkan pelepasan obat yang paling cepat dibandingkan *beads* 30 dan *beads* 45. Pelepasan pentoksifilin dari *beads* dengan variasi waktu taut silang pada asam klorida 0,1 N pH 1,2, dapar fosfat pH 7,4 dan dapar fosfat pH 6 memiliki profil pelepasan obat yang sama, yaitu obat telah lepas 90% dalam medium asam klorida 0,1 N pH 1,2 dan dapar fosfat pH 6 pada menit ke 30, sedangkan dalam dapar fosfat pH 7,4 pada menit ke 30 obat telah lepas 53%. Hal tersebut menunjukkan bahwa pada ketiga formula *beads* zink pektinat dengan variasi waktu taut silang, pelepasan obat berlangsung cepat pada ketiga medium.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Pembuatan *beads* zink pektinat mengandung pentoksifillin dengan menggunakan metode gelasi ionik menghasilkan *beads* berbentuk tidak bulat dan berwarna keemasan. Kandungan obat pada *beads* waktu taut silang 15, 30 dan 45 menit yaitu 25,93%, 29,27% dan 27,21%. Pada uji pelepasan obat secara *in vitro* pada ketiga formula obat telah lepas 90% dalam medium asam klorida 0,1 N pH 1,2 dan dapar fosfat pH 6 pada menit ke 30. Pada formula *beads* 15 dan *beads* 45 pelepasan obat dalam medium dapar fosfat pH 7,4 pada menit ke 30 yaitu 53%, sedangkan pada formula *beads* 30 pada menit ke 30 obat telah lepas 47%. Hal ini dapat disimpulkan bahwa pelepasan pentoksifillin pada formula *beads* 15, *beads* 30 dan *beads* 45 di medium asam klorida pH 1,2, dapar fosfat pH 7,4 dan dapar fosfat pH 6 berlangsung cepat.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut agar *beads* dapat menahan pelepasan pentoksifillin terutama di medium asam.
2. Perlu dilakuan pengadaan alat pembuatan *beads* dengan metode gelasi ionik untuk pembuatan skala besar agar dapat dihasilkan *beads* yang optimal.

DAFTAR ACUAN

- Agnihotri, S.A., Malikarjuna, N.N., & Aminabhavi, T.M. (2004). Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 100, 5-28.
- Ardizzone, S., & Porro, G.B. (2005). Biological therapy for inflammatory bowel disease. *Drugs*, 65, 2253-2286.
- Atyabi, F., Majzoob, S., Iman, M., Salehi, M., Dorkoosh, F. (2005). In vitro evaluation and modification of pectinate gel beads containing trimethyl chitosan, as a multi-particulate system for delivery of water-soluble macromolecules to colon. *Carbohydrate Polymer*, 61, 39-51.
- Bhatia, M.S., Rameswhar, D., Praffula, C., Bhatia, N.M. (2008). Chemical modification of pectins, characterization and evaluation for drug delivery. *Department of Pharmaceutical Chemistry, Bharati Vidyapeeth College of Pharmacy*, 775-784.
- Chambin, O., Dupuis, G., Champion, D., Voilley, A., Pourcelot, Y. (2006). Colon-specific drug delivery: Influence of solution reticulation properties upon pectin beads performance. *International Journal of Pharmaceutics*, 321, 86-93.
- Das, Surajit, Ka-Yun Ng, & Ho, C.P. (2010). Formulation and optimization of zinc-pectinate beads for the controlled delivery of resveratrol. *AAPS PharmSciTech*, Vol. II, No. 2.
- David. (2005). New oral delivery system for treatment of inflammatory bowel disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(2), 247-265.
- Departemen Kesehatan RI. (1979). *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta : Departemen Kesehatan RI. Hal 753-755.
- Dhalleine, C., et al. (2011). Zinc-pectinate beads as an in vivo self-assembling system for pulsatile drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 414, 28-34.
- El-Gibaly, I. (2002). Oral delayed-release system based on Zn-pectinate gel (ZPG) microparticles as an alternative carrier to calcium pectinate beads for colonic delivery. *Int. J. Pharm*, 232, 199-211.

- Fardiaz, S. (1989). *Mikrobiologi Pangan*. Bogor: PAU Pangan dan Gizi IPB.
- Jain, K.S., Jain, A., Gupta, Y., & Ahirwar, M. (2007). Design and development of hydrogel beads for targeted drug delivery to the colon. *AAPS PharmSci Tech* 8
- Jain, A., Gupta, Y., & Jain, S.K. (2007). Prespective of biodegradable natural polysaccharides for site-specific drug delivery to the colon. *J. Pharm. Sci.*, 86-128.
- Kumar, R., Gupta, R.B., & Betageri, G.V. (2001). Formulation, characterization and in vitro release of glyburide from proliposomal beads. *Drug Delivery*, 8, 25-27.
- Liu, L., Fishman, M.L., Kost, J., & Hicks, K.B. (2003). Pectin-based system for colon-specific drug delivery via oral route. *Biomaterials* Vol.24, 3333-3343.
- Lofgren, C., Walkenstrom, P., & Hermansson, A.M. (2002). Microstructure and rheological behavior of pure and mixed pectin gels. *Biomacromolecules*, 3, 1144-1153.
- Munjeri, O., Collett, J.H., & Fell, J.T. (1997). Hydrogel beads based on amidated pectins for colon-specific drug delivery: the role of chitosan in modifying drug release. *Journal of Controlled Release*, 46, 273-278.
- Ovodov, Yu. S. (2009). Current views on pectin substances. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 35(3), 269-284.
- Patil, J.S., Kamalapur, M.V., Marapur, S.C., & Kadam, D.V. (2010). Iontropic gelation and polyelectrolyte complexation: the novel techniques to design hydrogel particulate sustained, modulated drug delivery system: A review. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 5(1), 241-248.
- Patel, A., Bhatt, N., Patel, K.R., Patel, N.M., Patel, M.R. (2011). Colon targeted drug delivery system: A review system. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research*, 1, 37-49.
- Peppas, N.A., & J. Siepmann. (2000). Modelling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48, 139-157.

- Peterson, T., Peterson, M., & Raoul, J. (2011). The effect of pentoxifylline and its metabolite-1 on inflammation and fibrosis in the TNBS model of colitis. *European Journal of Pharmacology*, 662, 47-54.
- Philip, A.K. & Philip, B. (2010). Colon targeted drug delivery systems: A review on primary and novel approaches. *OMJ*, 25, 70-78.
- Racovita, S., Vasiliu, S., Popa, M., & Luca, C. (2009). Polysaccharides based on micro- and nanoparticles obtained by ionic gelation and their applications as drug delivery system. *Revue Roumaine de Chimie*, 54, 709-718.
- Sankalia, M., Mashru, R., Sankalia, J., & Sutariya V. (2005). Papani entrapment in alginate beads for stability improvement and site specific delivery: Physicochemical characterization and factorial optimization using neural network modeling. *AAPS PharmSciTech*.
- Sherwood, L. (2001). *Fisiologi manusia: dari sel ke sistem* (2nd ed.). (Brahm U. Pendit, Trans) Jakarta: EGC. 582-585.
- Sriamornsark, P. (1998). Investigation of pectin as carrier for oral delivery of proteins using calcium pectinate gel beads. *Intl. J. Pharm*, 169, 213-220.
- Sriamornsark, P., & Nunthanid, J. (1998). Calcium pectinate gel beads for controlled release drug delivery: I. Preparation and in vitro release studies. *Intl. J. Pharm*, 160, 207-212.
- Sriamornsark, P. (n.d.). Chemistry of pectin and its pharmaceutical uses: A Review. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 207-228.
- Sweetman, S.C. (2009). *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: Pharmaceutical Press. Electronic Version (Edition 36th), 1372.
- Tamizharasi, S., Rathi, J.C., & Rathi, V. (2008). Formulation and evaluation of pentoxifyllin-loaded poly (ϵ -caprolactone) microsphere. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(3), 333-337.
- Vandamme, Th.F., Lenourry, A., Charrueau, C., Chaumeil, J.-C. (2002). The use of polysaccharides to target drugs to colon. *Carbohydrat Polym*. Vol. 48,219-231.



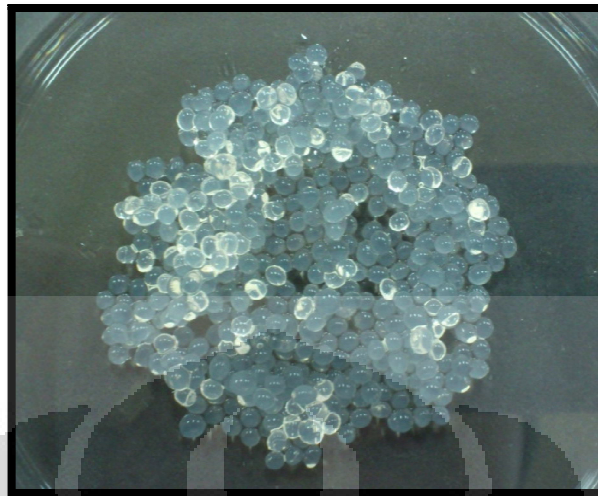
LAMPIRAN



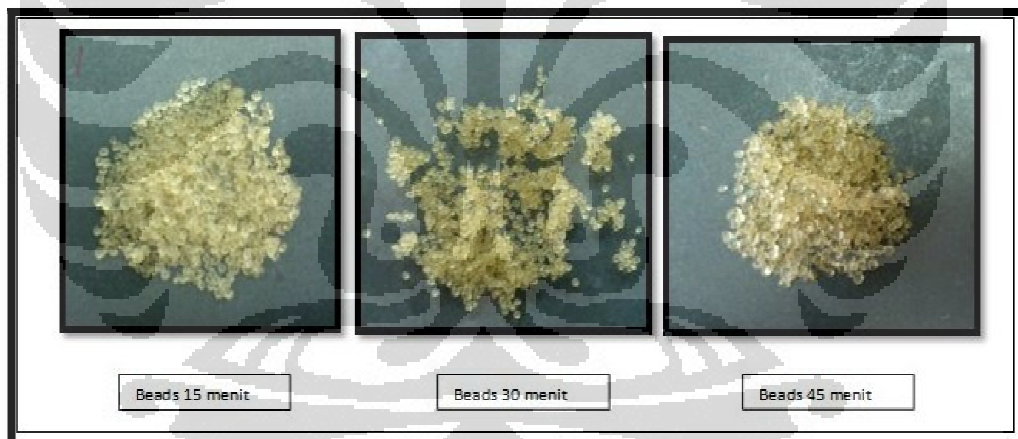
Daftar Lampiran

Jenis lampiran	No
Lampiran gambar	1 – 8
Lampiran tabel	9 - 16
Lampiran perhitungan	17 - 18
Lampiran sertifikat	19 -21

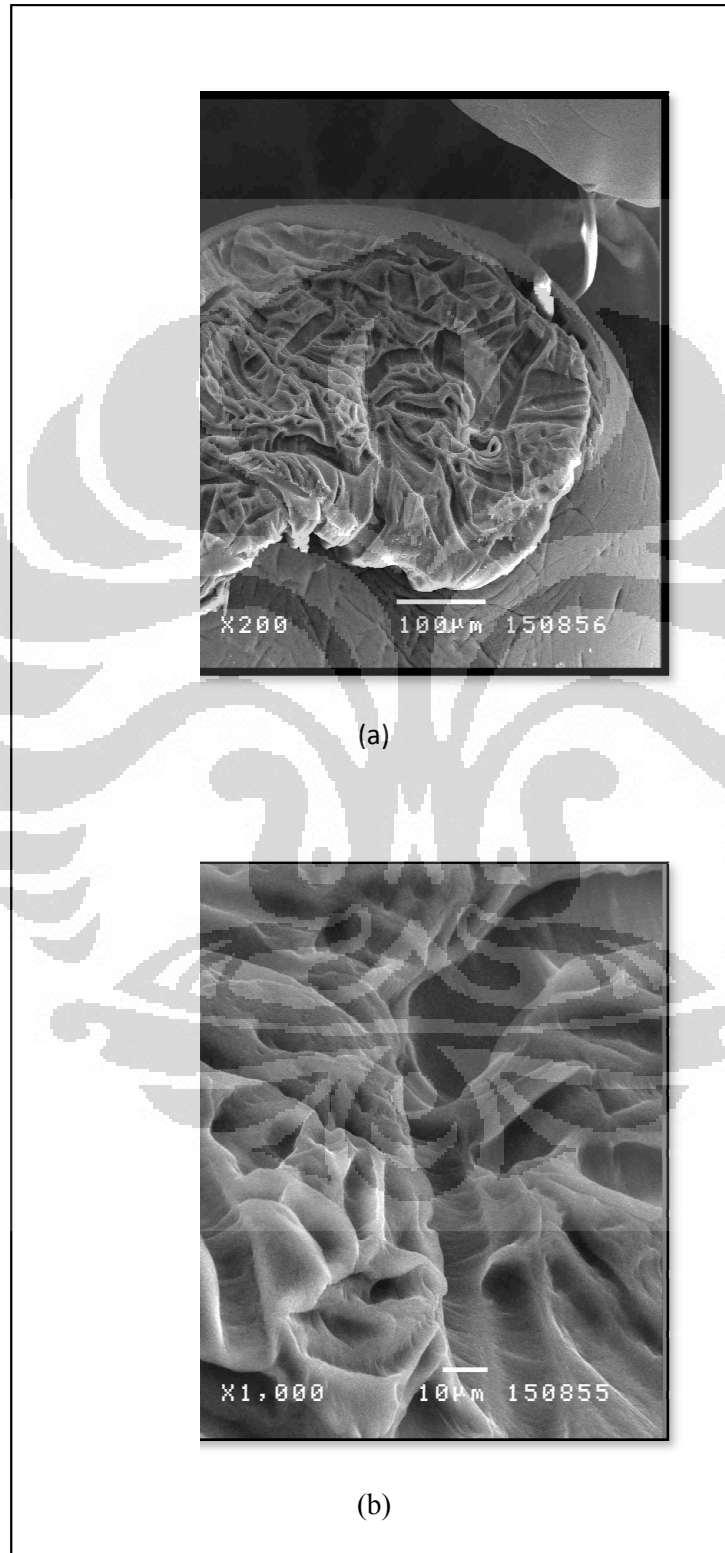
Lampiran 1. *Beads* zink pektinat mengandung pentoksifilin basah



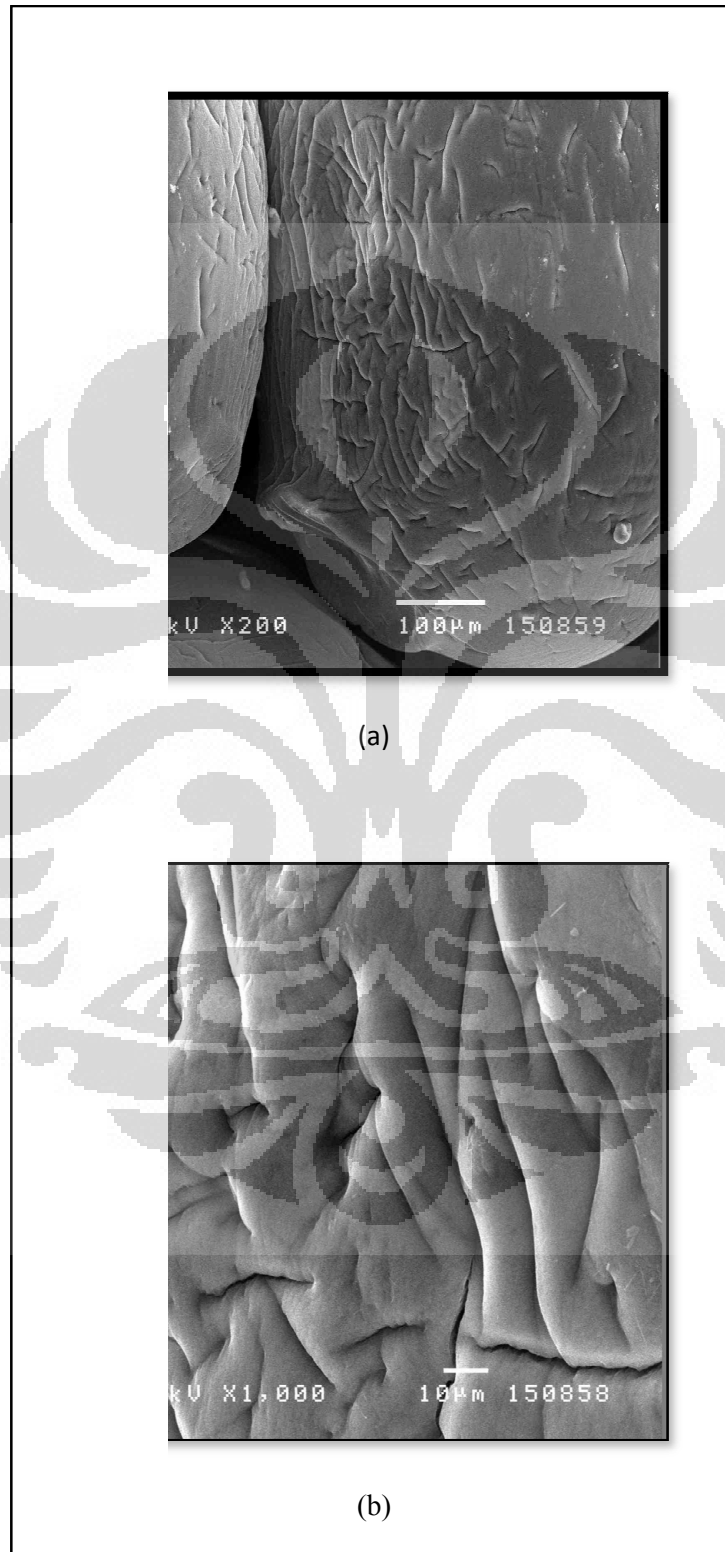
Lampiran 2. *Beads* zink pektinat mengandung pentoksifilin kering



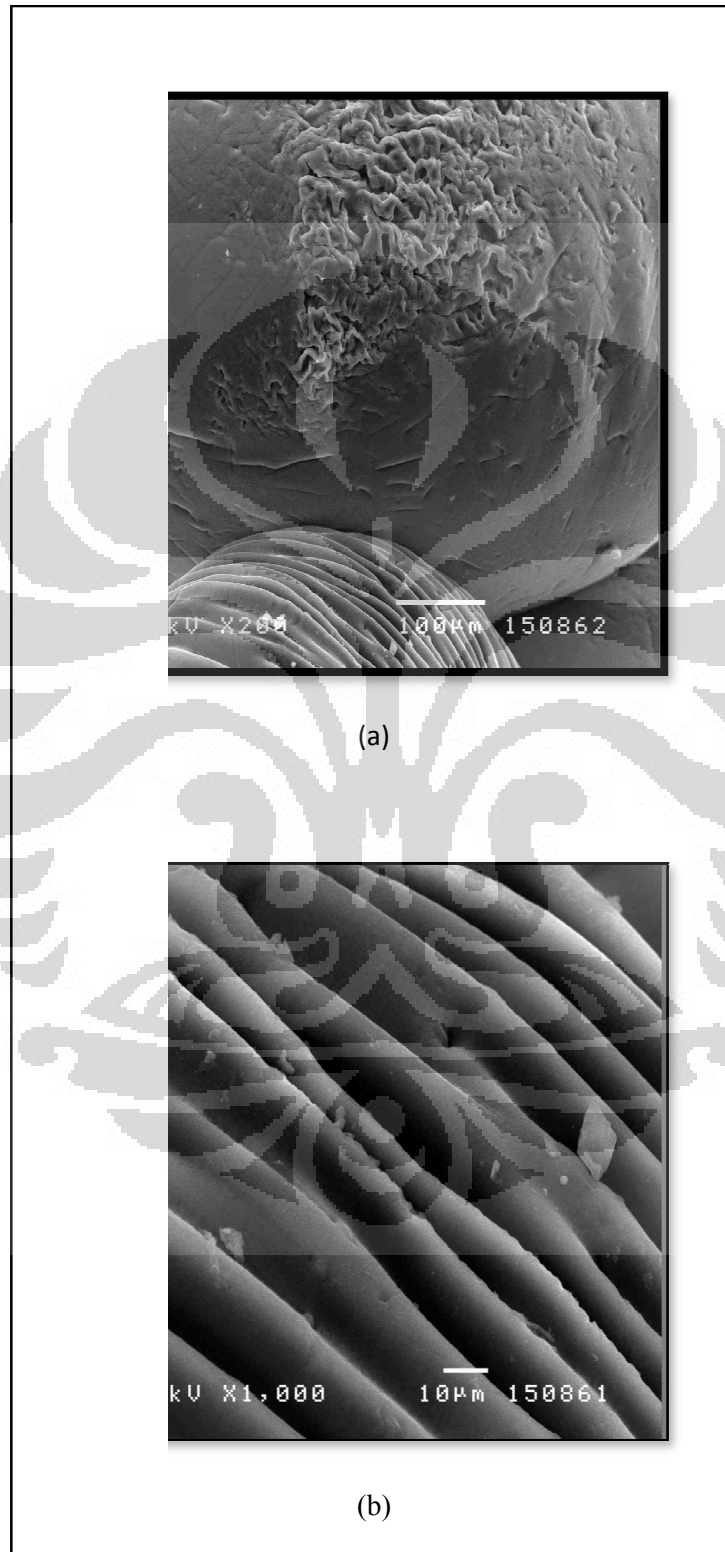
Lampiran 3. Hasil SEM *beads* zink pektinat dengan waktu taut silang 15 menit perbesaran (a) 200 kali, (b) 1000 kali



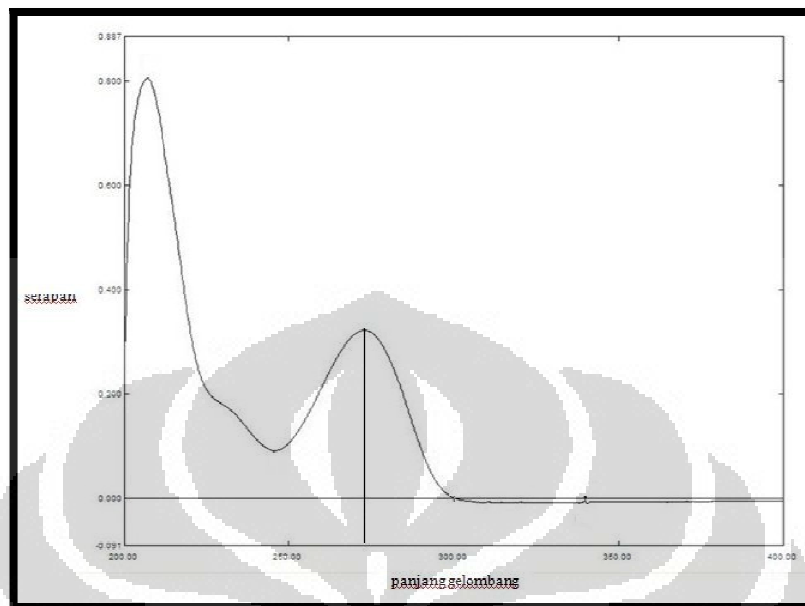
Lampiran 4. Hasil SEM *beads* zink pektinat dengan waktu taut silang 30 menit perbesaran (a) 200 kali, (b) 1000 kali



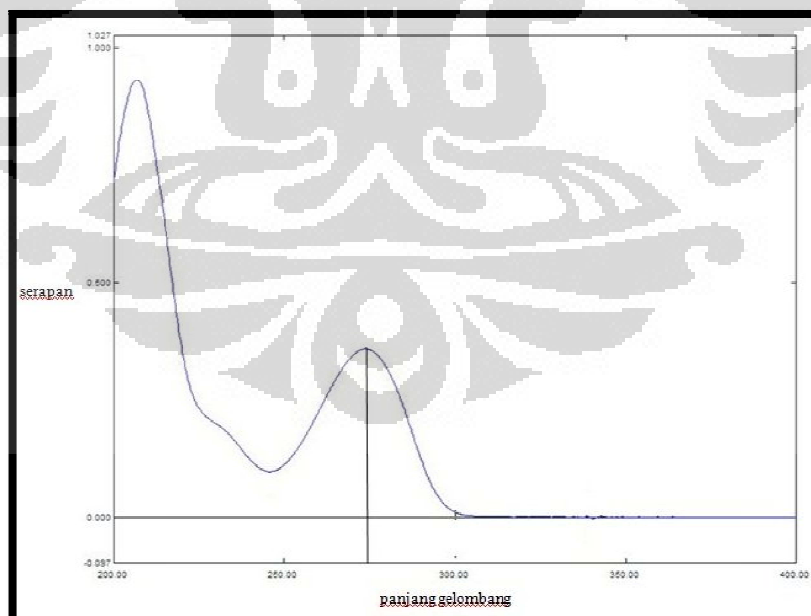
Lampiran 5. Hasil SEM *beads* zink pektinat dengan waktu taut silang 45 menit
perbesaran (a) 200 kali, (b) 1000 kali



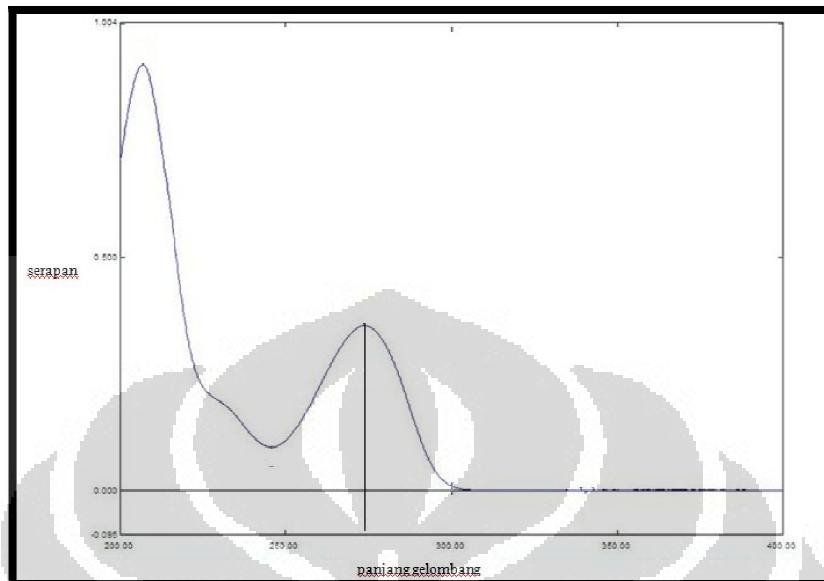
Lampiran 6. Kurva serapan pentoksifilin dalam asam klorida 0,1 N pH 1,2 pada panjang gelombang 273 nm



Lampiran 7. Kurva serapan pentoksifilin dalam dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 274 nm



Lampiran 8. Kurva serapan pentoksifilin dalam dapar fosfat pH 6 pada panjang gelombang 273,80 nm



Lampiran 9. Data distribusi ukuran partikel *beads*

Diameter (μm)	Bobot (%)		
	<i>Beads 15</i>	<i>Beads 30</i>	<i>Beads 45</i>
> 1180	14.99 \pm 0.01	12.49 \pm 2.50	9.99 \pm 0.00
1180 - 710	84.95 \pm 0.02	87.46 \pm 2.51	89.98 \pm 0.01
710 - 500	0.06 \pm 0.01	0.05 \pm 0.01	0.03 \pm 0.00
500 -355	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00

Lampiran 10. Data kandungan zat aktif dan efisiensi penjerapan

Formula	Berat <i>beads</i> yang diperoleh (g)	Berat zat aktif yang terjerap (g)	Kandungan zat aktif (%)	Efisiensi Penjerapan (%)
<i>Beads 15</i>	8,5329	2,2126	25,93	77,79
<i>Beads 30</i>	9,2477	2,7068	29,27	87,81
<i>Beads 45</i>	8,9373	2,4318	27,21	81,63

Lampiran 11. Data kurva kalibrasi pentoksifilin dalam medium asam klorida 0,1 N pH 1,2

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan (A)
6	0.188
10	0.323
12	0.387
16	0.519
20	0.653
22	0.721

$$a = - 0,01102$$

$$b = 0,03322$$

$$r = 0,99998$$

$$\text{persamaan kurva kalibrasi } y = - 0,01102 + 0,03322x$$

Lampiran 12. Data kurva kalibrasi pentoksifilin dalam medium dapar fosfat pH 7,4

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan (A)
6	0.214
10	0.359
12	0.427
16	0.566
20	0.712
22	0.781

$$a = 0,00253$$

$$b = 0,03539$$

$$r = 0,999962$$

$$\text{persamaan kurva kalibrasi } y = 0,00253 + 0,03539x$$

Lampiran 13. Data kurva kalibrasi pentoksifilin dalam medium dapar fosfat pH 6

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan (A)
6	0.212
10	0.353
12	0.421
16	0.559
20	0.709
22	0.775

$$a = - 0,00109$$

$$b = 0,03529$$

$$r = 0,999905$$

$$\text{persamaan kurva kalibrasi } y = - 0,00109 + 0,03529x$$

Lampiran 14. Data pelepasan obat pada *beads* zink pektinat mengandung pentoksifilin dalam medium asam klorida 0,1 N pH 1,2

Waktu (menit)	% pelepasan obat rata-rata		
	<i>Beads 15</i>	<i>Beads 30</i>	<i>Beads 45</i>
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
15	96,19 ± 0,87	89,49 ± 3,04	94,55 ± 0,70
30	98,41 ± 1,32	91,97 ± 3,05	96,73 ± 1,07
45	98,38 ± 1,27	91,66 ± 3,53	96,96 ± 0,96
60	98,55 ± 1,46	92,70 ± 3,23	96,86 ± 0,71
90	98,37 ± 1,08	92,48 ± 2,82	97,10 ± 1,11
120	98,51 ± 0,67	92,44 ± 3,01	97,28 ± 0,99

Lampiran 15. Data pelepasan obat pada *beads* zink pektinat mengandung pentoksifilin dalam medium dapar fosfat pH 7,4

Waktu (menit)	% pelepasan obat rata-rata		
	<i>Beads 15</i>	<i>Beads 30</i>	<i>Beads 45</i>
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
15	48,75 ± 1,35	42,47 ± 2,37	47,83 ± 1,18
30	53,17 ± 1,76	47,03 ± 1,14	53,40 ± 1,33
45	57,71 ± 2,34	51,67 ± 1,80	56,46 ± 1,79
60	61,02 ± 3,98	56,81 ± 1,80	61,55 ± 2,58
90	66,62 ± 4,95	65,51 ± 3,94	65,94 ± 2,83
120	71,18 ± 5,92	70,22 ± 2,06	70,85 ± 1,75
180	78,85 ± 3,87	78,35 ± 2,71	78,53 ± 1,11

Lampiran 16. Data pelepasan obat pada *beads* zink pektinat mengandung pentoksifilin dalam medium dapar fosfat pH 6

Waktu (menit)	% pelepasan obat rata-rata		
	<i>Beads 15</i>	<i>Beads 30</i>	<i>Beads 45</i>
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
15	88,30 ± 3,54	84,98 ± 3,33	86,71 ± 2,53
30	89,83 ± 1,58	87,95 ± 2,07	89,24 ± 1,71
45	90,16 ± 1,36	87,39 ± 1,65	89,53 ± 1,91
60	90,13 ± 1,37	87,44 ± 1,65	89,34 ± 1,38
90	90,23 ± 1,51	87,62 ± 1,76	89,76 ± 1,42
120	90,24 ± 1,51	87,92 ± 1,77	89,94 ± 1,64
180	90,33 ± 1,12	87,84 ± 1,65	89,99 ± 1,75

Lampiran 17. Perhitungan efisiensi penjerapan dan kandungan zat aktif dalam *beads*

Persamaan kurva kalibrasi dalam medium dapar fosfat pH 7,4

$$y = 0,00253 + 0,03539x$$

Berat *beads* = 30,6 mg

Sejumlah *beads* ditimbang \pm 30 mg kemudian ditambahkan 15 ml larutan dapar fosfat 7,4 lalu diaduk dengan magnetik stirer hingga *beads* hancur. Kemudian 15 ml larutan dapar fosfat pH 7,4 dimasukkan ke dalam tabung sentrifugasi, lalu disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 2500 rpm. Setelah itu dipipet sebanyak 1 ml lalu diencerkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur 25 ml, kemudian diukur serapannya.

$$\text{kadar (mg)} = \frac{(y - a) \times fp \times M}{b \times 1000} = \frac{(0,753 - 0,00253) \times 25 \times 15}{0,03539 \times 1000} = 7,95 \text{ mg}$$

Berarti dalam 30,6 mg *beads* terdapat 7,95 mg pentoksifilin

Berat pentoksifilin teoritis 10,20 mg

$$\text{Jadi, Efisiensi penjerapan} = \frac{7,95 \text{ mg}}{10,20 \text{ mg}} \times 100\% = 77,94\%$$

$$\text{kandungan zat aktif dalam } beads = \frac{7,95 \text{ mg}}{30,6 \text{ mg}} \times 100\% = 25,98 \%$$

Lampiran 18. Perhitungan disolusi

Persamaan garis yang diperoleh dari $y = a + bx$

Perhitungan kandungan zat dalam sampel

$$\text{kadar (mg)} = \frac{(y - a) \times fp \times M}{b \times 1000}$$

Jumlah pelepasan pentoksifilin dari *beads*

$$\text{Menit ke 15} = \frac{(y_{15} - a) \times fp \times M}{b \times 1000}$$

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

$$\text{Menit ke 45} = \frac{(y_{45} - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(y_{30} - a) \times fp \times S}{b \times 1000} + \frac{(y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

$$\text{Menit ke } n = \frac{(y_n - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \dots + \frac{(y_{15} - a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

keterangan :

y = serapan pentoksifilin

y_n = serapan pentoksifilin pada menit ke- n

x = konsentrasi pentoksifilin

fp = faktor pengenceran

M = volume medium disolusi

S = volume sampling

a = koefisien intersep

b = slope

Contoh perhitungan :

Persamaan garis linear $y = -0,01102 + 0,03322x$

Diketahui :

$$y_{30} = 0,737 \qquad y_{15} = 0,729 \qquad b = 0,03322$$

$$M = 900 \text{ ml} \qquad fp = 1$$

$$S = 10 \text{ ml} \qquad a = -0,01102$$

Misalnya, untuk disolusi ditimbang 81,1 mg *beads*

Kandungan zat aktif dalam *beads* sebesar 25,93%

Berarti, jumlah zat aktif dalam 81,1 mg *beads* sebanyak :

$$\text{Zat aktif} = \frac{25,93}{100} \times 81,1 \text{ mg} = 21,03 \text{ mg}$$

$$X_{30} = \frac{((0,737) - (-0,01102)) \times 1 \times 900}{0,03322 \times 1000} + \frac{((0,729) - (-0,01102)) \times 1 \times 10}{0,03322 \times 1000}$$

$$= 20,49 \text{ mg}$$

$$\text{Konsentrasi obat yang terlepas} = \frac{20,49 \text{ mg}}{21,03 \text{ mg}} \times 100\% = 97,43\%$$

Lampiran 19. Sertifikat analisis pentoksifilin

www-126

CHEMAGIS
A Subsidiary of **SPERREDO**

S.O. 10110

CERTIFICATE OF ANALYSIS
PENTOXIFYLLINE

Material : 40D3PEXFN1
Batch : PEXFN1F002
Manufacturing Date : 28.09.2010
Expiry Date : 26.09.2015

Test	Specification	Result
Description	White crystalline powder with slight characteristic odor	Complies
Identification	IR is similar to standard	Complies
Solubility	Soluble in water and methanol, Sparingly soluble in ethanol, Freely soluble in dichloromethane	Complies
Melting point	104.0° - 106.0°C	105.8 °C
Color	2% Solution is less colored than standard	Complies
Clarity	2% Solution is clear	Complies
Assay	99.0% - 101.0%	100.0 %
Related substances	Theobromine (hplc) Not more than 0.2% Others (TLC) Each: Not more than 0.2% ✓ Total: Not more than 0.5%	<0.01 % Complies Complies
Loss on drying	Not more than 0.5%	0.0 %
Residue on ignition	Not more than 0.1%	0.0 %
Heavy metals	Not more than 10ppm	Complies
Acidity	To pass test	Complies
Sulfate	Not more than 200ppm	Complies
Chloride	Not more than 100ppm ✓	Complies

Complies with EP specification.
Residual Solvents: only Class 2 solvents (methanol and toluene) are likely to be present.
Both are below ICH option 1 permitted limit.

ABRAE ELENA /
Q.C. LABORATORY
DATE: 21/10/10

Head Office: 29 Lehi St., P.O.Box 2231, Bnei Brak 51200, Tel: 972-3-5773404, Fax 972-3-5773868
Plant: Ramat-Hovav, P.O.Box: 3593, Beer Sheva 84135, Tel: 972-8-6509111, Fax: 972-8-6572221

Lampiran 20. Sertifikat analisis pektin

GUMS & SYSTEMS DIVISION
Pectin
pectin@danisco.com
www.danisco.com
Page 1 / 2
Valid from: November 6, 2009

DANISCO
First you add knowledge...

PRODUCT DESCRIPTION - PD 226265-2.0EN **Material no. 413257**

GRINDSTED® Pectin LA 415

Description	Physical/chemical specifications
GRINDSTED® Pectin LA 415 is a low-ester, amidated, high calcium-reactive pectin standardised with sugars. It is a powder manufactured from citrus peel and has natural colour variation from off-white to golden.	(Methods of analysis available on request) Degree of esterification typically 24 % Degree of amidation typically 23 % pH (1% solution) 4.0-4.8 Loss on drying max. 12 % Acid-insoluble ash max. 1 % Particle size max. 2 % > 60 mesh (ASTM)
Application areas	Microbiological specifications
Fruit glaze, concentrated or single strength.	Total plate count max. 1,000 /g Yeast and mould max. 100 /g Coliforms absent in 1.0 /g Salmonella absent in 25 g
Potential benefits	Heavy metal specifications
<ul style="list-style-type: none"> Strong gels with short texture Excellent melting properties Gels with extreme clarity and neutral colour Fast gelation 	Arsenic (as As) max. 3 mg/kg Lead (Pb) max. 5 mg/kg Heavy metals (as Pb) max. 20 mg/kg
Usage levels	Nutritional data
The following general guidelines can be given: Concentrated fruit glaze 1.2-1.5 % Single strength fruit glaze approx. 0.8 % The optimal dosage for a specific application depends on the pH, soluble solids and calcium content of the fruit system.	(Approximate values for nutrition labelling per 100 g) Energy (kcal) 400 Energy (kJ) 425 Protein 0 g Carbohydrate 25 g - of which sugars 25 g Fat 0 g - of which saturates 0 g Fibre 60 g Sodium < 1 g
Directions for use	Storage
We recommend dissolving GRINDSTED® Pectin LA 415 in water before addition to the final fruit system. Further information on dissolving techniques may be obtained on request.	Store cool and dry. Temperature Max. 25°C, with a Relative Humidity < 60%. Shelf life is 24 months from the date of production.

The information contained in this publication is based on our own research and development work and is to the best of our knowledge reliable. Users should, however, conduct their own tests to determine the suitability of our products for their own specific purposes and the legal status for their intended use of the product. Statements contained herein should not be considered as a warranty of any kind, expressed or implied, and no liability is accepted for the infringement of any patents.

(lanjutan)

GUMS & SYSTEMS DIVISION
Pectin
pectin@danisco.com
www.danisco.com

Page 2 / 2
Valid from: November 5, 2009

DANISCO
First you add knowledge...

PRODUCT DESCRIPTION - PD 226265-2.0EN **Material no. 413257**

GRINDSTED® Pectin LA 415

Packaging
Corrugated, poly-lined cartons of 25 kg (55.1 lbs.)

Purity and legal status
GRINDSTED® Pectin LA 415 meets the specifications laid down by the FAO/WHO, the EU, the Food Chemicals Codex and is covered by EU reference no. E440 and CFR 184.1586.
Local food regulations should always be consulted concerning the status of this product, as legislation regarding its use in food may vary from country to country. Advice regarding the legal status of this product may be obtained on request.

Safety and handling
A Material Safety Data Sheet (MSDS) is available on request.

Country of origin
United States

Kosher status
This product is OU Kosher certified. A Kosher Certificate is available on request.

Halal status
This product is Halal certified under IFANCA's Crescent M Halal symbol. A Halal certificate is available on request.


GMO
This product is standardised to functionality with dextrose. Genetically Modified Technology may be used to produce the dextrose. Based on all applicable EU Regulations, genetically modified labeling information is not required.

Allergens
Below table indicates the presence (as added component) of the following allergens and products thereof.

Yes	No	Allergens	Description of components
	X	Cereals containing gluten	
	X	Crustaceans	
	X	Eggs	
	X	Fish	
	X	Peanuts	
	X	Soybeans	
	X	Milk (including lactose)	
	X	Nuts	
	X	Celery	
	X	Mustard	
	X	Sesame seeds	
	X	Sulphur dioxide and sulphites (> 10 mg/kg)	

The information contained in this publication is based on our own research and development work and is to the best of our knowledge reliable. Users should, however, conduct their own tests to determine the suitability of our products for their own specific purposes and the legal status for their intended use of the product. Statements contained herein should not be considered as a warranty of any kind, expressed or implied, and no liability is accepted for the infringement of any patents.

Lampiran 21. Sertifikat analisis zink asetat dihidrat



Certificate of Analysis

1.08802.1000 Zinc acetate dihydrate GR for analysis
Batch A892402

	Spec. Values	Batch Values
Assay (complexometric)	≥ 99.5 %	101.5 %
Chloride (Cl)	≤ 0.0005 %	≤ 0.0005 %
Sulphate (SO ₄)	≤ 0.005 %	< 0.003 %
Total nitrogen (N)	≤ 0.002 %	< 0.001 %
Ca (Calcium)	≤ 0.001 %	≤ 0.001 %
Cd (Cadmium)	≤ 0.0005 %	≤ 0.0005 %
Cu (Copper)	≤ 0.0005 %	≤ 0.0005 %
Fe (Iron)	≤ 0.0005 %	≤ 0.0005 %
Na (Sodium)	≤ 0.001 %	< 0.001 %
Pb (Lead)	≤ 0.0005 %	≤ 0.0005 %

Test date (DD.MM.YYYY): 15.08.2007
Minimum shelf life (DD.MM.YYYY): 31.08.2012

Dr. Matthias Ohm
 responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt (Germany); +49 6151 72-0
 0A-7 1620905/1086020003000000 V. 002 Date: 15.12.2010

Page 1 of 1