



UNIVERSITAS INDONESIA

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI MIKROSFER
MENGUNAKAN EKSIPIEN KOMPLEK POLIELEKTROLIT
ALGINAT - GELATIN**

SKRIPSI

ANONDINI FEBRIAN GANESTIA

0906601765

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



UNIVERSITAS INDONESIA

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI MIKROSFER
MENGUNAKAN EKSIPIEN KOMPLEK POLIELEKTROLIT
ALGINAT - GELATIN**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
sarjana farmasi**

ANONDINI FEBRIAN GANESTIA

0906601765

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

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, Juli 2012



Anondini Febrian Ganestia

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Anondini Febrian G

NPM : 0906601765

Tanda Tangan : 




Tanggal : 13 Juli 2012

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Anondini Febrian Ganestia
NPM : 0906601765
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Preparasi dan Karakterisasi Mikrosfer Menggunakan
Eksipien Komplek Polielektrolit Alginat - Gelatin

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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Prof. Dr. Effionora Anwar ()
Penguji I : Sutriyo, M.Si. ()
Penguji II : Dra. Sabarijah, WE, SKM ()

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : 13. 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, seorang suri tauladan yang menjadi teladan bagi kita semua. 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. Prof. Dr. Effionora Anwar, M.S, selaku pembimbing yang telah memberikan berbagai pengalaman, bimbingan, perhatian, kesabaran dan dedikasinya dalam mulai dari awal masa perkuliahan hingga penulisan skripsi.
2. Prof. Dr. Yahdiana Harahap, M.S, selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian dan menyusun skripsi ini.
3. Dra. Azizahwati, M.S. selaku Ketua Program Sarjana Ekstensi Farmasi Departemen Farmasi FMIPA UI.
4. Dr. Katrin, M.S, 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. Kimia Farma yang telah memberi bantuan bahan untuk memperlancar pengerjaan skripsi.

8. Keluarga tercinta, almarhumah ayah yang sangat saya cintai, ibu, kakak, kakak ipar dan keponakan terimakasih atas kesabarannya, kasih sayang, dukungan, perhatian dan doanya untuk menyelesaikan pendidikan dan penelitian di farmasi dengan sebaik mungkin.
9. Teman-teman ekstensi 2009, kakak – kakak kelas dan adik – adik kelas atas persaudaraan baru di farmasi, terima kasih atas segenap bantuan, pinjaman buku serta diktat kuliah yang sangat membantu penulis selama menempuh studi di farmasi.
10. Sahabat-sahabat seperjuangan teknologi farmasi dan farmasetika yang tidak dapat disebutkan namanya satu per satu yang telah mendukung, menyemangati, dan memberikan pertolongan selama penelitian dan penyelesaian skripsi.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan dengan berlipat ganda. 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
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : Anondini Febrian Ganestia
NPM : 0906601765
Program Studi : Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :
Preparasi dan Karakterisasi Mikrosfer Menggunakan Eksipien Komplek Polielektrolit Alginat - Gelatin

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/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 : 12 Juli 2012

Yang menyatakan



(Anondini Febrian G)

ABSTRAK

Nama : Anondini Febrian Ganestia
Program studi : Farmasi
Judul : Preparasi dan Karakterisasi Mikrosfer Menggunakan Eksipien Komplek Polielektrolit Alginat - Gelatin

Alginat merupakan polimer alam yang bersifat anionik. Sifat anionik tersebut membuat alginat dapat berinteraksi dengan polimer kationik membentuk kompleks polielektrolit (KPE). Dalam penelitian ini, gelatin digunakan sebagai polimer kationik yang berinteraksi secara ionik dengan alginat. Larutan alginat dan gelatin 2% b/v dicampur dengan perbandingan 3 : 7 dan 4 : 7. Kondisi terbaik untuk menghasilkan KPE adalah perbandingan larutan alginat dan gelatin 4 : 7. Perbedaan karakteristik KPE alginat - gelatin dengan polimer asalnya ditunjukkan dengan analisis gugus fungsi, analisis termal, daya mengembang dan kekuatan gel. Selanjutnya KPE digunakan sebagai mikrosfer dengan verapamil HCl sebagai model obat. Mikrosfer dibuat menggunakan metode semprot kering. Pada penelitian ini formulasi dibuat dengan menggunakan perbandingan polimer dan obat. Formulasi dibuat dalam 4 formula terdiri dari formula 1 (2:1) dan formula 2 (3:2), serta formula 3 dan 4 sebagai pembanding yang dibuat dari alginat dan gelatin. Dari hasil penelitian diperoleh diameter rata-rata mikrosfer sebesar 22,95 – 25,46 μm dengan efisiensi penjerapan verapamil HCl berkisar antara 76 - 95%. Hasil uji disolusi selama 8 jam formula 1 dapat menahan pelepasan obat hingga 50% dan formula 2 dapat menahan pelepasan obat hingga 44%. Berdasarkan persamaan Bannakar diperoleh data bahwa mikrosfer formula 1 dapat dikonsumsi untuk 12 jam dan formula 2 dapat dikonsumsi selama 24 jam. Hal ini menunjukkan bahwa mikrosfer kompleks polielektrolit alginat – gelatin berpotensi digunakan sebagai matriks dalam sediaan lepas lambat.

Kata kunci : alginat, gelatin, mikrosfer, kompleks polielektrolit, semprot kering, verapamil HCl.
xvi +79 halaman : 20 gambar; 15 tabel
Daftar Acuan : 24 (1995-2011)

ABSTRACT

Name : Anondini Febrian Ganestia
Program study: Pharmacy
Judul : Preparation and Characterization of Microspheres Using Alginate – Gelatin Polyelectrolyte Complex as Excipient

Alginate is anionic natural polymers. Because of its anionic characteristic, alginate is able to interact with cationic polymer and form polyelectrolyte complex (PEC). In this study, gelatine is used as cationic polymer which interacts ionically with alginate. Alginate liquid and gelatine 2% b/v are mixed with ratio 3:7 and 4:7. The best condition to produce polyelectrolyte complex (PEC) is in ratio 4:7. Different characteristic between PEC and its initial polymers are analyzed using Fourier Transform Infrareds (FT-IR), differential scanning calorimetry (DSC), swelling, and strength gel. Then PEC as microspheres with verapamil HCl is used as drug model. Microspheres are made using dry spray method. In this research, formulations are made by comparing the polymer and the drug. Formulations are prepared in 4 formulas consisting of formula 1 (2: 1) and formula 2 (3: 2), while formula 3 and 4 are the comparisons made from alginate and gelatine. This research results, the average diameter of microspheres approximately 22,95 - 25,46 μm , drug efficiency of verapamil HCl range between 75 - 95 %. Dissolution test for 8 hours shows that formula 1 can hold drug release until 50% and formula 2 can hold drug release until 44%. Based on Bannakar equation, formula 1 can used for 12 hours and formula 2 can use for 24 hours. It shows that alginate – gelatine polyelectrolyte complex microspheres become potential as matrix in drug release system.

Keywords : Alginate, gelatin, microsphere, polyelectrolyte, spray drying, Verapamil HCl
xivi + 79 pages : 20 pictures; 15 tables
Bibliography : 24 (1995-2011)

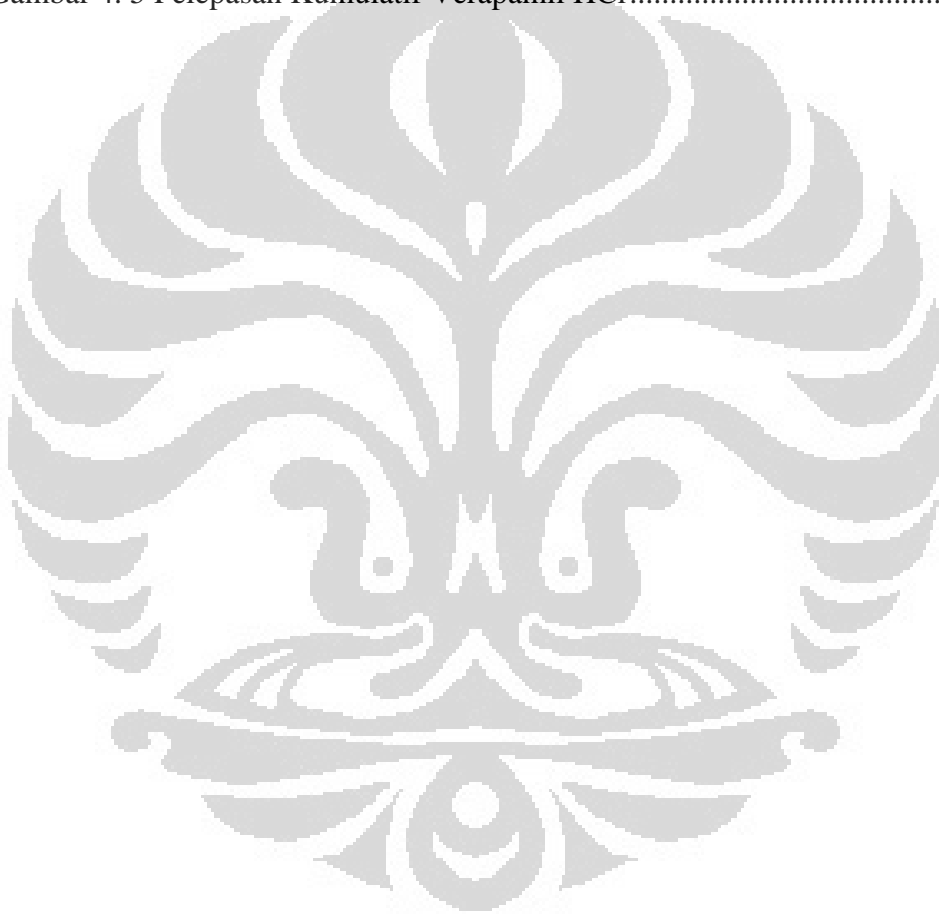
DAFTAR ISI

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
HALAMAN PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR	vi
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI Error! Bookmark not defined.	
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR RUMUS	xv
DAFTAR LAMPIRAN	vi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian.....	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Polielektrolit	4
2.2 Alginat	5
2.3 Gelatin	6
2.4 Mikrosfer	8
2.5 Verapamil HCl	9
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN	11
3.1. Lokasi Penelitian	11
3.2. Alat	11
3.3. Bahan.....	1
3.4. Cara kerja	12
3.4.1. Preparasi kompleks polielektrolit alginat - gelatin	12
3.4.2. Karakterisasi Kimia.....	12
3.4.3. Karakterisasi Fisik.....	13
3.4.4. Karakterisasi Fungsional.....	13
3.4.4.1. Uji Daya Mengembang	13
3.4.4.2. Uji Kekuatan Gel.....	14
3.4.5. Pembuatan Mikrosfer Verapamil	14
3.4.6. Karakterisasi Mikrosfer.....	15
3.4.6.1. Karakterisasi Mikrosfer Secara Organoleptis	15
3.4.6.2. Pemeriksaan Bentuk dan Morfologi Mikrosfer	15
3.4.6.3. Faktor Perolehan Kembali	15
3.4.6.4. Pemeriksaan Kadar Air	16
3.4.6.5. Pembuatan Kurva Kalibrasi Verapamil HCl.....	16
3.4.6.6. Penetapan Kadar Obat dalam Sediaan	17
3.4.6.7. Penentuan Jumlah Obat yang Terjerap dalam Mikrosfer	17
3.4.6.8. Uji Disolusi	18

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	19
4.1. Preparasi Kompleks Polielektrolit Alginat - Gelatin.....	19
4.2. Karaktrisasi Kimia.....	20
4.3. Karaktrisasi Fisik.....	22
4.4. Karaktrisasi Fungsional.....	23
4.4.1. Uji daya Mengembang	23
4.4.2. Kekuatan Gel.....	25
4.5. Pembuatan Mikrosfer	25
4.6. Karakterisasi Mikrosfer.....	26
4.6.1. Karakterisasi Secara Organoleptis	26
4.6.2. Faktor Perolehan kembali	27
4.6.3. Pemeriksaan Kadar Kembali.....	28
4.6.4. Pengamatan Bentuk dan Morfolgi Mikrosfer	29
4.6.5. Distribusi Ukuran Partikel.....	31
4.6.6. Pembuatan Kurva Kalibrasi pada Medium HCl 0,1 N.....	31
4.6.7. Pembuatan Kurva Kalibrasi pada Medium Dapar Fosfat pH 7,4.....	31
4.6.8. Penetapan Kadar.....	32
4.6.9. Efisiensi Penjerapan	32
4.6.10. Uji Disolusi	33
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	36
5.1. Kesimpulan.....	36
5.2. Saran	36
DAFTAR PUSTAKA	37

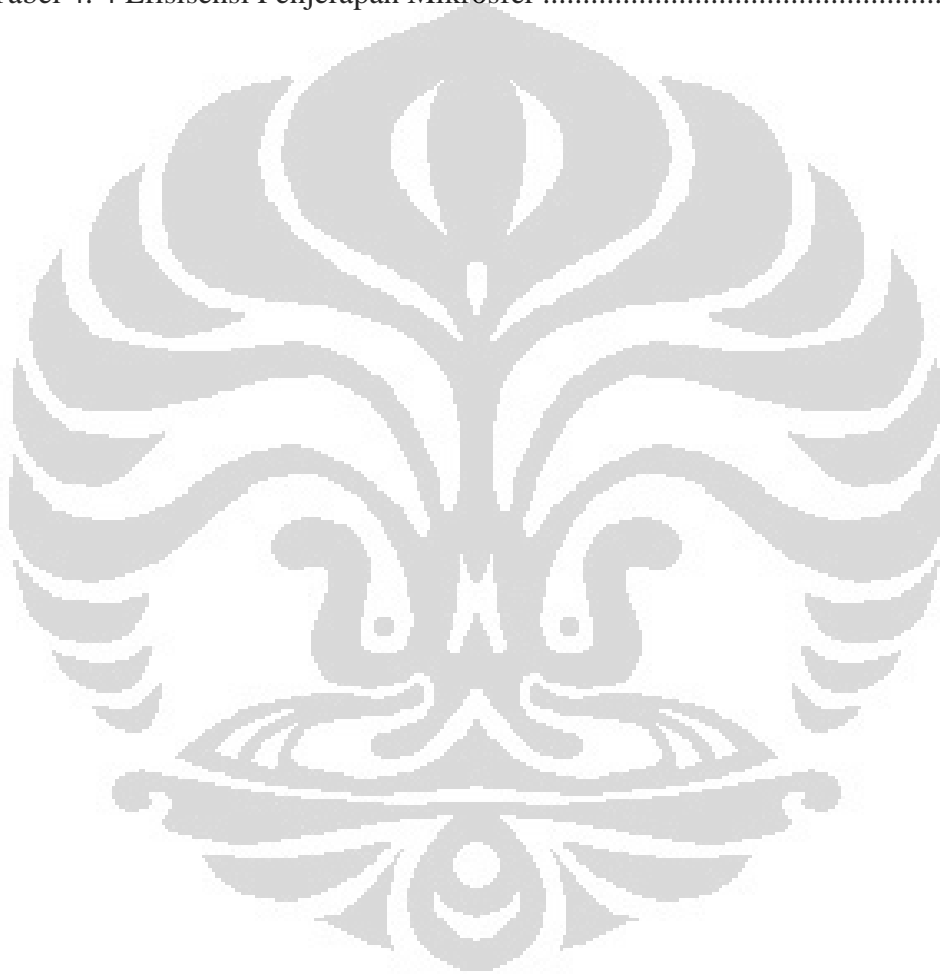
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Rumus Struktur Alginat	6
Gambar 2. 2 Rumus Struktur Gelatin.....	7
Gambar 2. 3 Rumus Struktur Verapamil HCl.....	9
Gambar 4. 1 Spektrum Inframerah.....	21
Gambar 4. 2 Termogram DSC	22
Gambar 4. 3 Serbuk Mikrosfer Berbagai Formula.....	26
Gambar 4. 4 Mikrograf Mikrosfer Berbagai aormula.....	30
Gambar 4. 5 Pelepasan Kumulatif Verapamil HCl.....	33



DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Formulasi Mikrosfer	14
Tabel 4. 1 Karakterisasi Secara Organoleptis Terhadap Mikrosfer	27
Tabel 4. 2 Distribusi Ukuran Mikrosfer	31
Tabel 4. 3 Penetapan Kadar Verapamil HCl dalam Sediaan	32
Tabel 4. 4 Efisiensi Penjerapan Mikrosfer	32



DAFTAR RUMUS

Rumus 3.1 Daya Mengembang	13
Rumus 3.2 Faktor Perolehan Kembali	15
Rumus 3.3 Kadar Obat.....	17
Rumus 3.4 Efisiensi Penjerapan.....	17



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Termogram alginat dengan <i>Differential Scanning Calorimetry</i>	40
Lampiran 2 Termogram gelatin dengan <i>Differential Scanning Calorimetry</i>	41
Lampiran 3 Termogram KPE alginat – gelatin 4:7 dengan <i>Differential Scanning Calorimetry</i>	42
Lampiran 4 Termogram campuran fisik alginat – gelatin 4:7 dengan <i>Differential Scanning Calorimetry</i>	43
Lampiran 5 Daya mengembang berbagai eksipien dalam dapar fosfat pH 7,4	44
Lampiran 6 Daya mengembang berbagai eksipien dalam HCl 0,1 N.....	45
Lampiran 7 Daya mengembang dalam medium HCl 0,1 N.....	46
Lampiran 8 Daya mengembang dalam medium dapar fosfat pH 7,4	47
Lampiran 9 Kurva kalibrasi verapamil HCl dalam HCl 0,1 N	48
Lampiran 10 Kurva kalibrasi verapamil HCl dalam dapar fosfat pH 7,4	48
Lampiran 11 Kurva serapan verapamil HCl dalam HCl 0,1 N.....	49
Lampiran 12 Kurva serapan verapamil HCl dalam dapar fosfat pH 7,4	49
Lampiran 13 Data daya mengembang dalam HCl 0,1 N	50
Lampiran 14 Data daya mengembang dalam dapar fosfat pH 7,4.....	51
Lampiran 15 Data faktor perolehan kembali	51
Lampiran 16 Data distribusi ukuran partikel mikrosfer.....	52
Lampiran 17 Data penetapan kadar verapamil HCl dalam mikrosfer.....	52
Lampiran 18 Data efisiensi penjerapan mikrosfer	53
Lampiran 19 Data kurva kalibrasi verapamil HCl dalam HCl 0,1 N.....	53
Lampiran 20 Data kurva kalibrasi verapamil HCl dalam dapar fosfat pH 7,4	54
Lampiran 21 Data pelepasan kumulatif verapamil HCl dalam mikrosfer	54
Lampiran 22 Data hasil perhitungan kinetika pelepasan verapamil HCl.....	55
Lampiran 23 Data hasil <i>Differential Scanning Calorimetry</i>	55
Lampiran 24 Sertifikat analisis verapamil HCl.....	56
Lampiran 25 Sertifikat analisis alginat	57
Lampiran 26 Distribusi ukuran partikel mikrosfer formula 1	63
Lampiran 27 Distribusi ukuran partikel mikrosfer formula 2.....	67
Lampiran 28 Distribusi ukuran partikel mikrosfer formula 3.....	71
Lampiran 29 Distribusi ukuran partikel mikrosfer formula 4.....	75
Lampiran 10 Perhitungan pelepasan verapamil HCl dari mikrosfer.....	79

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Interaksi antara dua polimer yang memiliki muatan yang berlawanan membentuk suatu kompleks yang disebut kompleks polielektrolit. Kompleks polielektrolit adalah gabungan kompleks yang dibentuk antara partikel yang memiliki muatan yang berlawanan. Pembentukan ini terjadi karena interaksi elektrostatik antara polion yang memiliki muatan yang berlawanan. Hal ini menghindari penggunaan agen taut silang sehingga mengurangi toksisitas dan efek yang tidak diinginkan dari pereaksi (Lankalapalli & Kolapalli, 2009). Dalam penelitian ini, kompleks polielektrolit yang dibentuk dari alginat (bersifat anionik) dan gelatin (bersifat kationik). Gugus karboksilat dari alginat dapat memberikan muatan negatif yang dapat berikatan secara ionik dengan gugus amin dari gelatin yang bermuatan positif.

Alginat merupakan salah satu eksipien yang dihasilkan dari alga coklat (Phaeophyceae). Alginat merupakan polisakarida alami yang bersifat anionik. Alginat adalah polimer linier yang disusun oleh residu asam D – manuronat (M) dan asam L – guluronat (G). Polimer disusun oleh kombinasi residu M – M, G – G, atau kombinasi M – G yang dihubungkan melalui ikatan 1,4. Residu G memiliki peranan dalam struktur alginat karena kemampuannya mengikat ion Ca^{2+} dan H^+ sehingga memberikan alginat kemampuan untuk membentuk gel dengan hadirnya ion. Karena kemampuan alginat tersebut maka alginat dapat dimanfaatkan untuk sistem penghantaran obat (Venugopal, 2009). Alginat terdapat banyak di perairan Indonesia sehingga jumlahnya melimpah akan tetapi sangat disayangkan produksi alginat yang berasal dari suatu pabrik yang telah teruji mutunya belum ada di Indonesia akibatnya harga alginat sangat mahal. Oleh sebab itu perlu diupayakan untuk membuat harganya menjadi lebih rendah yaitu mengkombinasi dengan eksipien lain. Oleh karena itu, gelatin dikombinasi dengan alginat untuk mengatasi hal ini.

Gelatin merupakan polimer alami yang diperoleh dari hidrolisis parsial kolagen yang berasal dari kulit, jaringan ikat, dan tulang hewan. Gelatin memiliki sifat biodegradabilitas dan biokompatibilitas yang baik sehingga dimanfaatkan dalam industri medis dan farmasi sebagai *plasma expander* dan eksipien pada formulasi obat. Kemampuan mengembang gelatin merupakan karakteristik yang penting karena berkaitan dengan disolusi formulasi obat yang menggunakan gelatin sebagai eksipien. Akan tetapi gelatin memiliki intensitas yang rendah dan sangat rapuh sehingga jarang digunakan sendiri dalam formulasi obat (Dong, Zhanfeng *et al*, 2006). Gelatin bersifat amfoter karena adanya gugus asam amino dan ujung gugus amin dan karboksilat yang terbentuk pada saat proses hidrolisis. Pada larutan asam, gelatin bermuatan positif dan dapat bermigrasi sebagai kation dalam medan elektrik. Pada larutan basa, gelatin bermuatan negatif dan bermigrasi sebagai anion (Mark, H. F., 2004). Gelatin telah dimanfaatkan secara luas sehingga harganya menjadi murah. Oleh sebab itu, alginat dikombinasikan dengan dengan gelatin.

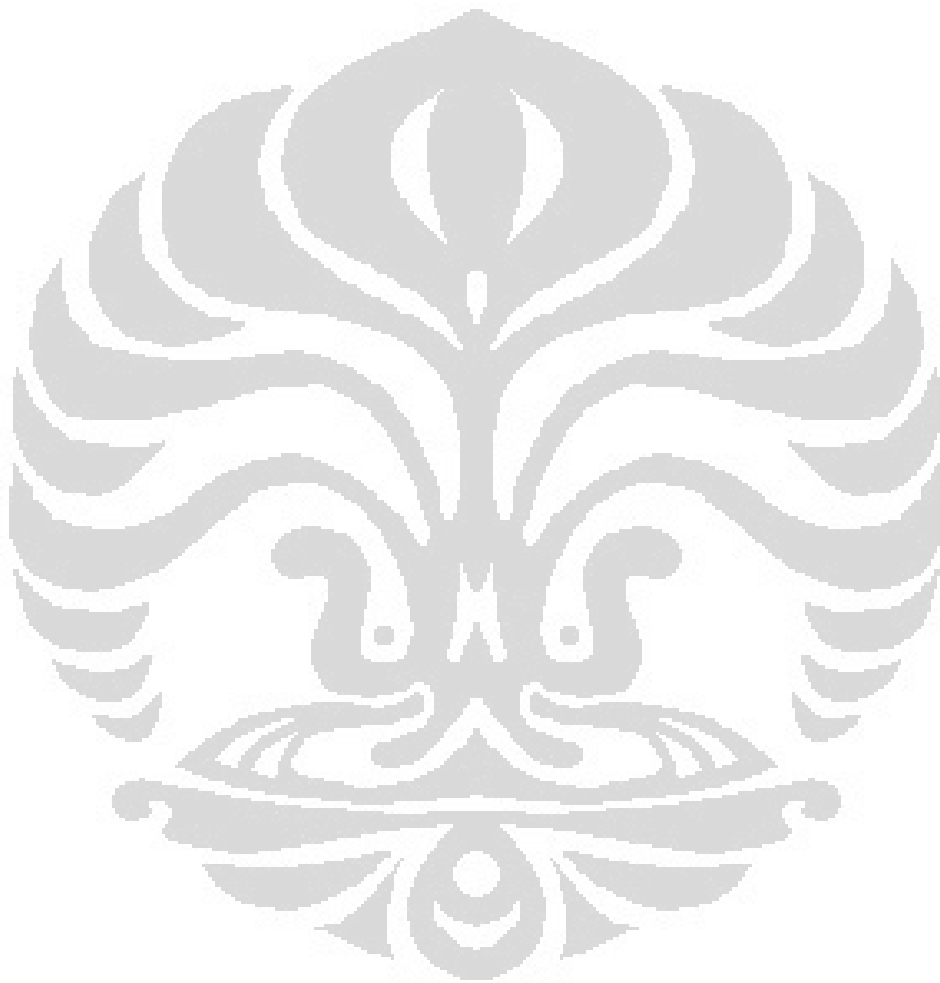
Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan penelitian tentang pembuatan membran kompleks polielektrolit natrium alginat – gelatin untuk keperluan di bidang industri petrokimia. Pada penelitian tersebut, membran kompleks polielektrolit alginat – gelatin dengan cara pencampuran dan dimanfaatkan untuk dehidrasi gas propilen (Yifan Li *et al*, 2011).

Pada penelitian ini alginat direaksikan dengan gelatin untuk membentuk kompleks polielektrolit. Campuran alginat – gelatin dibuat dengan beberapa perbandingan. Dengan melakukan variasi perbandingan komposisi antara alginat dan gelatin dapat diketahui perbandingan komposisi kompleks polielektrolit terbaik yang dapat mengurangi pelepasan obat. Waktu mengembang yang lama dari kompleks polielektrolit dapat memperlambat waktu pelepasan obat. Verapamil HCl digunakan sebagai model obat. Verapamil HCl mempunyai waktu paruh yang pendek. Pada penggunaan oral, verapamil HCl diabsorpsi dan mencapai kadar plasma maksimum dalam waktu 1 – 2 jam. Verapamil HCl dimasukkan dalam kompleks polielektrolit alginat – gelatin dengan harapan agar waktu pelepasan verapamil HCl berkurang. Komplek alginat – gelatin dikarakterisasi dan diaplikasikan sebagai mikrosfer. Karakterisasi mikrosfer

meliputi pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrosfer, Faktor perolehan kembali, penetapan kadar, penjerapan obat, dan uji disolusi pada media asam dan basa.

1.2 Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah membuat dan mengkarakterisasi mikrosfer kompleks polielektrolit alginat – gelatin sebagai suatu sediaan lepas lambat.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Polielektrolit

Kompleks polielektrolit adalah kompleks asosiasi yang terbentuk antara partikel yang memiliki muatan berlawanan (misal, polimer – polimer, polimer – obat, dan polimer – obat – polimer). Kompleks polielektrolit terbentuk karena interaksi elektrostatik antara polion yang memiliki muatan berlawanan. Hal ini menghindari penggunaan agen taut silang sehingga mengurangi toksisitas dan efek yang tidak diinginkan dari pereaksi. Kompleks polielektrolit terbentuk antara poli asam dan poli basa yang sedikit dipengaruhi oleh variasi pH dari media disolusi. (Lankalapalli & Kolapalli, 2009).

Sifat kompleks polielektrolit tidak hanya mempengaruhi komposisi kimia polimer (berat molekul, stereokimia, berat jenis muatan, dsb), tetapi juga kondisi percobaan seperti konsentrasi polielektrolit, rasio campuran, kekuatan ion, urutan pencampuran, dan sebagainya (Dakhara & Anajwala, 2010).

Polielektrolit dikelompokkan menjadi bermacam – macam jenis. Berdasarkan asalnya dikelompokkan menjadi polielektrolit alami, polielektrolit sintesis, dan biopolimer modifikasi kimia. Berdasarkan komposisinya dikelompokkan menjadi homopolimer dan kopolimer. Berdasarkan sifat elektrokimianya dikelompokkan menjadi poliasam/polianion, polibasa/polikation dan poliamfolit (Lankalapalli & Kolapalli, 2009).

Pembentukan polielektrolit dibagi menjadi tiga tahap utama :

- Pembentukan kompleks utama
- Proses pembentukan dalam intrakompleks
- Proses agregasi interkompleks

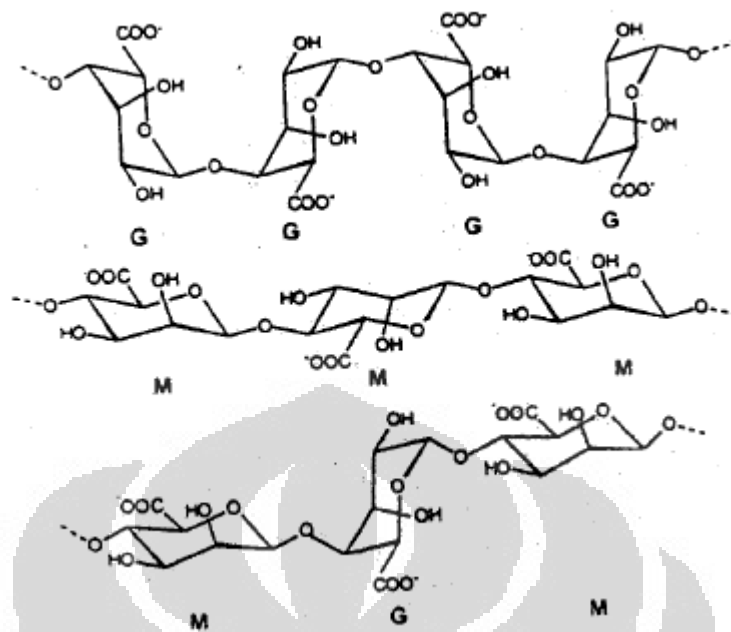
Gaya coulomb sangat penting dalam langkah pertama. Langkah kedua melibatkan pembentukan ikatan baru dan/atau perbaikan rantai polimer yang menyimpang. Tahap ketiga melibatkan agregasi kompleks kedua, terutama interaksi hidrofobik (Dakhara & Anajwala, 2010).

Kompleks polielektrolit telah menarik banyak perhatian beberapa tahun terakhir ini. Kompleks polielektrolit dapat digunakan sebagai membran, penyalut pada film dan jaringan, isolasi asam nukleat, pengikat dalam sediaan farmasi, penunjang untuk katalis, dan sebagai preparat mikrokapsul dalam penghantaran obat (Lankalapalli & Kolapalli, 2009).

2.2 Alginat

Alginat merupakan polimer polisakarida alami yang diperoleh dari alga coklat (Phaeophyceae). Alga diekstraksi menggunakan larutan alkali yang mensolubilisasi asam alginat. Asam alginat dapat diubah menjadi bentuk garam. Natrium alginat merupakan bentuk yang banyak digunakan (Rowe *et al*, 2009).

Sumber utama alginat adalah *Macrocystis pyrifera*, *Laminaria*, dan *Ascophyllum nodosum*. Alginat memiliki rumus molekul $(C_6H_6O_6)_n$, di mana nilai “n” bervariasi dari 8 – 85. Asam alginat adalah polimer linier yang disusun oleh residu asam D – manuronat (M) dan asam L – guluronat (G). Polimer disusun oleh kombinasi residu M – M, G – G, atau kombinasi M – G yang dihubungkan melalui ikatan 1,4. Residu G memiliki peranan dalam struktur alginat karena kemampuannya mengikat ion Ca^{2+} dan H^+ sehingga memberikan alginat kemampuan untuk membentuk gel dengan hadirnya ion. Sifat biokimia dan biofisika alginat bergantung pada berat molekul perbandingan M : G. Kompleks MG memberikan fleksibilitas pada rantai polisakarida. Perbandingan M dan G pada asam alginat biasanya berada pada rentang 1,45 – 1,85 (Venugopal, V., 2009).



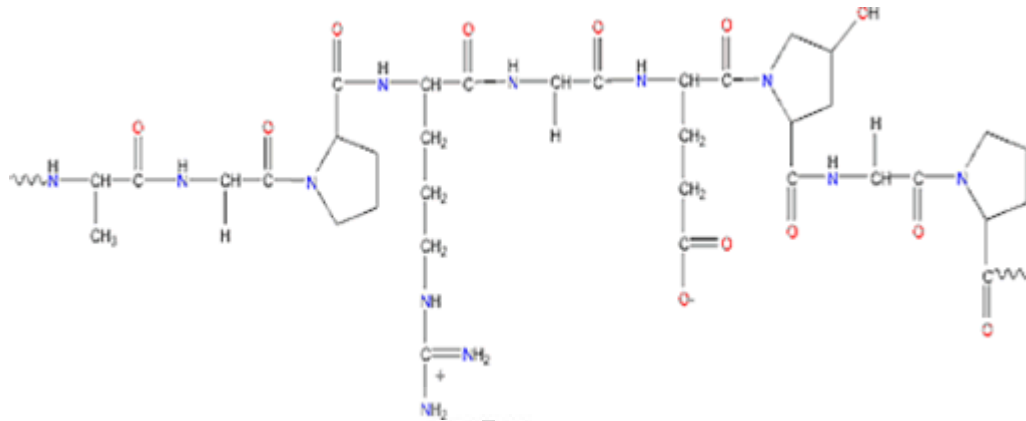
[Sumber : Tønnesen, Hanne Hjorth dan Karlsen, Jan, 2002]

Gambar 2.1. Rumus Struktur Alginat: G = asam guluronat M= asam manuronat

Natrium alginat terdiri garam natrium dari asam alginat. Natrium alginat merupakan serbuk berwarna putih hingga coklat kekuningan, tidak berbau dan tidak berasa. Alginat digunakan secara luas dalam industri farmasetik, kosmetik dan makanan. Dalam industri farmasi alginat digunakan sebagai pengikat dan desintegan (Rowe *et al*, 2009).

2.3 Gelatin

Gelatin adalah suatu zat yang diperoleh dari hidrolisa parsial kolagen dari kulit, jaringan ikat putih dan tulang hewan. Gelatin merupakan polimer alami yang berasal dari kolagen dan biasa digunakan untuk keperluan farmasetik dan medis karena sifat biodegradabilitas dan biokompatibilitasnya. Berdasarkan karakteristik tersebut, gelatin telah digunakan sebagai eksipien pada formulasi obat dan sebagai *plasma expander*. Gelatin bersifat kuat, seragam, jernih, penyalut yang cukup fleksibel yang dapat mengembang dan dapat diserap air sehingga ideal untuk industri film fotografi dan kapsul farmasetik.



[Sumber : www.niroinc.com]

Gambar 2.2. Rumus Struktur Gelatin

Berdasarkan proses pembuatannya, gelatin dibagi menjadi dua jenis yaitu tipe A dan tipe B. Gelatin tipe A dibuat dari proses asam dari bahan mentah kolagen sedangkan tipe B dibuat dari proses basa atau kapur. Proses basa, disebut juga pengapuran, gugus amida dari asparagine dan glutamine dihidrolisis menjadi gugus karboksil, sehingga residu menjadi aspartat dan glutamat. Sedangkan, perlakuan asam sedikit mempengaruhi gugus amida.

Gelatin yang diperoleh dengan perlakuan basa secara elektris berbeda dengan gelatin perlakuan asam. Hal ini karena gelatin yang diproses secara basa memiliki jumlah gugus karboksil yang lebih besar, menyumbangkan muatan negatif dan menurunkan titik isoelektrik dibandingkan gelatin proses asam yang memiliki titik isoelektrik yang mirip dengan kolagen. Gelatin tipe A menunjukkan titik isoelektrik antara pH 7 dan pH 9, gelatin tipe B menunjukkan titik isoelektrik antara pH 4,7 dan pH 5,2 (Young, Simon *et al*, 2005).

Permerian lembaran, kepingan atau potongan, atau serbuk kasar sampai halus; kuning lemah atau coklat terang; warna bervariasi tergantung ukuran partikel. Larutannya berbau lemah seperti kaldu. Jika kering stabil di udara, tetapi mudah terurai oleh mikroba jika lembab atau bentuk larutan (FI IV, 1995).

2.4 Mikrosfer

Mikrosfer merupakan partikel berukuran antara 1 – 1000 μm . Mikrosfer digunakan secara luas dalam industri farmasetik, biomedis, agrikultur, makanan, dan kosmetik. Penggunaan mikrosfer dalam industri farmasetik dan biomedis mencakup menutupi rasa dan bau, melindungi zat aktif dari lingkungan, mengurangi ukuran partikel untuk meningkatkan kelarutan zat aktif yang sukar larut, sistem penghantaran obata yang ditunda atau dikendalikan, dan enkapsulasi sel (Park & Yeo, 2007).

Mikrosfer dapat dibuat dengan beberapa cara. Metode pembuatan mikrosfer akan dijelaskan secara singkat di bawah ini.

1. Koaservasi

Metode ini berdasarkan pemisahan larutan polimer hidrofilik menjadi dua fase yaitu fase polimer dan fase cairan. Koaservasi dibagi menjadi koaservasi sederhana dan kompleks berdasarkan jumlah polimer yang terlibat dalam pembentukan mikrosfer. Koaservasi sederhana melibatkan satu polimer sedangkan koaservasi kompleks melibatkan dua polimer hidrofilik yang memiliki muatan berlawanan.

2. Metode penguapan dan ekstraksi pelarut

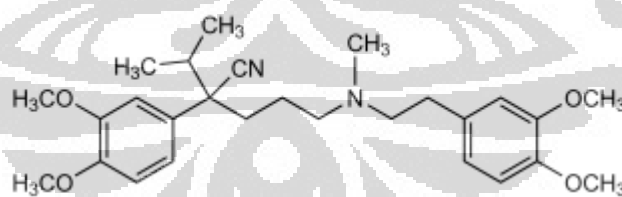
Metode ini berdasarkan penguapan fase internal suatu emulsi dengan agitasi. Polimer dilarutkan dalam pelarut organik yang mudah menguap. Bahan aktif dienkapsulasi kemudian ditaburkan (*dispersed*) atau dilarutkan dalam pelarut organik untuk membentuk suspensi, emulsi atau larutan. Larutan organik menjadi emulsi karena adanya agitasi dalam fase terdispersi yang mengandung polimer tidak larut dalam pelarut organik. Ketika emulsi stabil, agitasi tetap berlangsung dan pelarut menguap setelah berdifusi ke fase lanjutan (*continuous phase*) sehingga diperoleh mikrosfer dalam bentuk padat. Pada tahap akhir proses penguapan pelarut, mikrosfer yang berada dalam bentuk suspensi pada fase lanjutan diperoleh dengan filtrasi atau sentrifugasi kemudian dicuci dan dikeringkan.

Metode penguapan pelarut tergantung pada tekanan uap yang tinggi dari pelarut. Metode ini memerlukan pelarut yang mudah menguap seperti metilen klorida. Proses pemadatan memerlukan waktu lama sehingga menghasilkan morfologi yang tidak beraturan, mikrosfer dengan porositas yang tinggi, atau meningkatnya polidispersitas dari distribusi ukuran. Pelarut tidak mudah menguap dapat dihilangkan dengan ekstraksi pada fase lanjutan sehingga meningkatkan perbedaan konsentrasi antara fase terdispersi dan lanjutan atau menambahkan pelarut ketiga pada fase lanjutan untuk memfasilitasi ekstraksi pelarut.

3. Semprot kering

Semprot kering merupakan proses metode pembuatan mikrosfer dalam ruang tertutup yang dapat diaplikasikan pada berbagai macam bahan. Zat aktif dilarutkan atau disuspensikan dalam pelarut yang mengandung polimer. Larutan atau suspen dibuat menjadi bentuk atom dalam ruangan pengering dan mikropartikel dibentuk dari tetesan atom yang dipanaskan dengan gas pembawa (Benoit & Marchais, 1996).

2.5 Verapamil HCl



[Sumber : Martindale 35th Edition]

Gambar 2.3. Rumus Struktur Verapamil

Verapamil merupakan obat antiangina golongan penghambat kanal kalsium. Penghambat kanal kalsium adalah sekelompok obat yang bekerja dengan menghambat masuknya ion Ca^{2+} melewati *slow channel* yang terdapat pada membran sel (sarkolema). Berdasarkan struktur kimianya, verapamil termasuk golongan difenilalkilamin. Golongan difenilalkilamin menghambat secara selektif

kanal Ca^{2+} (Ganiswarna, 2005). Penggunaan utama dari penghambat kanal kalsium adalah untuk mengobati angina pectoris dan hipertensi, dapat juga digunakan untuk aritmia jantung (Martindale 35th ed).

Efek klinis penting dari penghambat kanal kalsium untuk pengobatan aritmia adalah penekanan potensial aksi yang Ca^{2+} dependent dan perlambatan konduksi di nodus AV. Verapamil, yang merupakan turunan papaverin, menyekat kanal Ca^{2+} di membran otot polos dan otot jantung (Ganiswarna, 2005)

Pada pemberian oral, 90% verapamil HCl diabsorpsi dan mencapai kadar plasma maksimum dalam 1 – 2 jam. Verapamil mengalami metabolisme pertama di hati sehingga memiliki bioavailabilitas yang rendah yaitu 10 – 20% dari dosis oral (Kilicarlan & Baykara, 2003).

Verapamil HCl berupa serbuk hablur, berwarna putih atau hampir putih, praktis tidak berbau dan berasa pahit. Verapamil HCl larut dalam air, mudah larut dalam kloroform, agak sukar larut dalam etanol, dan praktis tidak larut dalam eter (FI IV, 1995).

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Formulasi Tablet, Laboratorium Kimia Farmasi Kuantitatif, dan Laboratorium Farmasetika Departemen Farmasi Fakultas MIPA Universitas Indonesia Depok. Waktu pelaksanaan dimulai dari bulan Februari sampai Juni 2012.

3.2 Alat

Spektrofotometer UV – Vis (Shimadzu, Jepang), timbangan analitik (Shimadzu, Jepang), *particle size analyzer* LQ 100 (Beckman Coulter, Amerika Serikat), *fourier-transform infrared spectrometer* (Shimadzu, Jepang), pH meter (Eutech, Singapura), pengaduk magnetik (Ika, Jerman), mini spray dryer B-290 (Buchi, Swiss), ayakan (Retsch, Jerman), oven (Mettler, Jerman), *scanning electron microscope* JSM-5310 LV dan JSM 6510 (Joel, Jepang), *moisture balance* AMB 50 (Adam, Amerika Serikat), *Thermal Analysis* DSC – 60A (Shimadzu, Jepang), desikator, termometer, dan alat-alat gelas.

3.3 Bahan

Natrium Alginat (Duchefa Biochemie B.V., Belanda), Gelatin, Verapamil HCl (PT Kimia Farma, Indonesia), Akuades, HCl 0,1 N dan Dapar Fosfat pH 7,4.

3.4 Cara Kerja

3.4.1 Preparasi Kompleks Polielektrolit Alginat – Gelatin (Yifan Li, Huiping Jia, Qinglai Cheng, dan Zhongyi Jiang, 2011)

Sebanyak 2 gram natrium alginat dilarutkan dalam 98 ml akuades kemudian diaduk dengan pengadukan konstan (2000 rpm) selama 1,5 jam. Larutan gelatin dibuat dengan melarutkan 2 gram gelatin dalam 98 ml akuades, pelarutan dilakukan dengan memanaskan larutan pada suhu 60 °C selama 1 jam dengan pengadukan konstan (2000 rpm) kemudian didinginkan hingga suhu 40 °C. Larutan natrium alginat dan larutan gelatin yang telah disiapkan dicampur kemudian diaduk menggunakan pengaduk mekanik (2000 rpm) dengan pemanasan pada suhu 40 °C selama 2 jam. Pada pencampuran perlu diperhatikan agar pH campuran berada di bawah titik isoelektrik gelatin yaitu sekitar pH 5,0 dengan menambahkan asam klorida. Campuran larutan alginat dan gelatin tersebut dicampur dengan perbandingan 3 : 7 dan 4 : 7. Larutan campuran alginat – gelatin dikeringkan dengan menggunakan drum dry. Larutan yang telah dikeringkan kemudian digiling dan diayak dengan ayakan 60 mesh hingga diperoleh serbuk kompleks polielektrolit. Serbuk ini kemudian dikarakterisasi.

3.4.2 Karakterisasi Kimia

Karakterisasi kimia dilakukan dengan analisis gugus fungsi menggunakan spektrofotometer infra merah. Sejumlah serbuk kompleks polielektrolit alginat – gelatin ditimbang, dicampur hingga homogen dengan serbuk KBr yang telah dikeringkan, kemudian dilakukan *scanning* pada daerah bilangan gelombang 4000 cm⁻¹ sampai 400 cm⁻¹. Cara tersebut juga dilakukan terhadap alginat dan gelatin. Hasil yang diperoleh kemudian dianalisis.

3.4.3 Karakterisasi Fisik

Karakterisasi fisik dilakukan dengan analisis termal menggunakan alat DSC (*differential scanning calorimeter*). DSC dapat digunakan untuk membedakan polimer murni dengan kompleks polielektrolit yang terbentuk. Caranya, ditimbang 3-6 mg serbuk masukkan dalam silinder aluminium, kemudian dipanaskan pada suhu 25°C hingga 350°C dengan kecepatan pemanasan 10°C/menit. Analisis ini dilakukan pada alginat, gelatin dan campuran kompleks polielektrolit alginat – gelatin.

3.4.4 Karakterisasi Fungsional

3.4.4.1 Uji Daya Mengembang

Ditimbang 200 mg serbuk kompleks polielektrolit alginat - gelatin kemudian dibuat menjadi tablet. Tablet tersebut dicelupkan ke dalam medium larutan HCl 0,1 N dan dapar fosfat pH 7,4 pada suhu 37°C. Tablet ditimbang pada menit ke-15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, dan 480. Serbuk alginat, serbuk gelatin, dan serbuk campuran fisik alginat – gelatin dibuat menjadi tablet. Selanjutnya prosedur yang sama dilakukan terhadap tablet alginat, tablet gelatin, dan tablet campuran fisik alginat – gelatin.

Uji daya mengembang ditentukan berdasarkan persamaan berikut:

$$\text{Daya mengembang} = \frac{W_n - W_0}{W_0} \times 100\% \quad (3.1)$$

W_n = berat tablet terhidrasi

W_0 = berat tablet kering.

3.4.4.2 Uji Kekuatan Gel

Serbuk alginat, gelatin dan kompleks polielektrolit alginat – gelatin masing-masing didispersikan dalam air dengan konsentrasi 10% b/v hingga membentuk gel. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan alat *texture analyzer*. Sediaan gel dimasukkan ke dalam wadah sampel kemudian alat penetrasi diturunkan sampai permukaan gel. Kekuatan gel diukur pada saat gel pecah.

3.4.5 Pembuatan mikrosfer verapamil (Zhanfeng Dong, Qun Wang, dan Yumin Du, 2006)

Pembuatan mikrosfer verapamil HCl dibuat dengan metode semprot kering dengan menggunakan kompleks polielektrolit natrium alginat – gelatin. Polimer natrium alginat – gelatin dilarutkan dalam akuades. Selanjutnya sejumlah verapamil HCl didispersikan ke dalam larutan alginat – gelatin sambil diaduk menggunakan magnetik stirer dengan kecepatan 300 rpm. Pengadukan dilakukan selama 1 jam dan kemudian campuran dialirkan ke alat semprot kering dengan suhu masuk 185 °C dan suhu keluar 90 °C.

Tabel 3.1. Formulasi Mikrosfer

Bahan	Jumlah Bahan			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
KPE Alginat – Gelatin (g)	8	12	-	-
Alginat (g)	-	-	12	-
Gelatin (g)	-	-	-	12
Verapamil HCl (g)	4	8	8	8
Aquadest	ad 100%	ad 100%	ad 100%	ad 100%

3.4.6 Karakterisasi Mikrosfer

3.4.6.1 Karakterisasi secara organoleptis

Penampilan fisik dari mikrosfer yang telah dibuat dievaluasi, meliputi bentuk, warna, dan bau.

3.4.6.2 Pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrosfer

Sampel mikrosfer ditempatkan pada sampel *holder* kemudian disalut dengan partikel emas menggunakan *fine coater* membentuk lapisan tipis. Sampel kemudian diperiksa dan dilihat morfologinya dengan *Scanning Electron Microscope* pada intensitas 25 kv.

Particle size analyzer digunakan untuk menentukan distribusi ukuran partikel dari mikrosfer. Sejumlah sampel mikrosfer natrium alginat – gelatin dan masing-masing didispersikan. Selanjutnya *Particle size analyzer* dioperasikan. Ukuran partikel dinyatakan menggunakan diameter volume rata-rata.

3.4.6.3 Faktor Perolehan Kembali

Faktor perolehan kembali dilakukan dengan cara membandingkan bobot total mikrosfer kering yang diperoleh terhadap total bahan yang digunakan pada saat pembentuk mikrosfer. Perolehan kembali dapat dihitung dengan rumus:

$$W_p = \frac{W_m}{W_t} \times 100\% \quad (3.2)$$

W_p = bobot faktor perolehan kembali

W_m = bobot mikrosfer yang diperoleh

W_t = bobot bahan pembentuk mikrosfer

3.4.6.4 Pemeriksaan Kadar Air

Kadar air ditentukan dengan menggunakan alat *moisture balance*. Alat dipanaskan terlebih dulu selama kurang lebih 3 menit. Parameter pada alat diatur dan suhu diatur menjadi 105 °C. Mikrosfer ditimbang kurang lebih 1 g dan diletakkan di atas aluminium dalam alat. Alat kemudian dinyalakan dan akan menunjukkan nilai kadar air setelah mencapai nilai kadar air yang konstan.

3.4.6.5 Pembuatan Kurva Kalibrasi Verapamil HCl

a. Penentuan panjang gelombang maksimum verapamil HCl

Uji ini dilakukan untuk menentukan serapan maksimum verapamil HCl dalam HCl 0,1 N dan dapar fosfat pH 7,4 . Dibuat larutan verapamil HCl dengan konsentrasi 20 ppm (optimasi), kemudian diukur serapan maksimumnya. Panjang gelombang maksimum yang diperoleh akan digunakan untuk pengukuran serapan verapamil HCl selanjutnya. Larutan verapamil diukur dengan sesegera mungkin untuk meminimalisir kontaminasi.

b. Pembuatan kurva kalibrasi verapamil HCl

Sebanyak $\pm 100,0$ mg verapamil HCl ditimbang, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml. Larutan HCl 0,1 N ditambahkan ke dalam labu ukur secukupnya, dikocok hingga larut sempurna. Larutan HCl 0,1 N ditambahkan hingga batas labu ukur kemudian dihomogenkan (larutan verapamil HCl 1000 ppm). Sebanyak 25,0 ml larutan tersebut dipipet kemudian dimasukkan dalam labu ukur 250,0 ml. Larutan HCl 0,1 N ditambahkan hingga batas labu ukur, kemudian dikocok hingga homogen (larutan verapamil HCl 100 ppm). Kurva kalibrasi enam titik dibuat dengan konsentrasi larutan 20 ppm, 30 ppm, 36 ppm, 40 ppm, 46 ppm dan 50 ppm. Masing-masing larutan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Kurva kalibrasi verapamil HCl dalam HCl 0,1 N diperoleh dengan memplot serapan terhadap konsentrasi larutan. Prosedur yang sama juga dilakukan untuk memperoleh kurva kalibrasi verapamil HCl dalam larutan dapar fosfat pH 7,4. Serapan diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV - Vis pada panjang gelombang 278 nm.

Setelah didapat data serapan, dicari persamaan regresi liniernya. Hal yang sama dilakukan untuk pembuatan kurva kalibrasi dalam larutan dapar fosfat pH 7,4.

3.4.6.6 Penetapan kadar obat dalam sediaan

Ditimbang mikrosfer sebanyak 50 mg, digerus dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml, kemudian dikocok hingga larut. Larutan disaring kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Perhitungan kadar obat dalam sediaan dihitung dengan rumus sebagai berikut :

$$\text{Kadar obat} = \frac{\text{jumlah zat aktif dalam obat}}{\text{jumlah sediaan}} \times 100\% \quad (3.3)$$

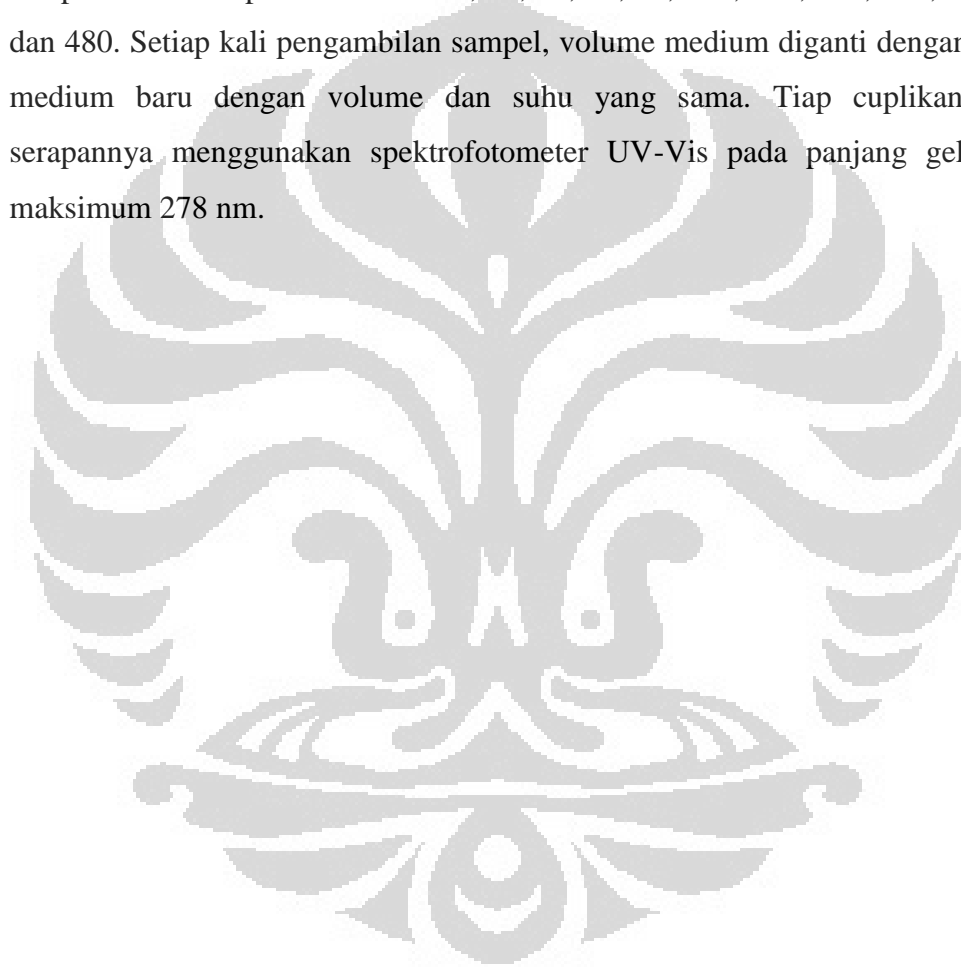
3.4.6.7 Penentuan jumlah obat yang terjerap dalam mikrosfer

Mikrosfer ditimbang sebanyak 50 mg dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml kemudian dilarutkan dalam medium HCl pH 1,2 dibantu dengan pengocokan untuk mengekstraksi obat. Selanjutnya cairan disaring dan filtrat dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang yang telah ditetapkan sebelumnya. Serapan yang diperoleh kemudian digunakan untuk menghitung kadar verapamil HCl dalam mikrosfer menggunakan persamaan regresi linier yang diperoleh dari kurva kalibrasi. Perlakuan yang sama dilakukan dalam medium dapar fosfat pH 7,4.

$$\text{Efisiensi penjerapan (\%)} = \frac{\text{jumlah obat terekstraksi dari mikrosfer}}{\text{jumlah teoritis obat dalam mikrosfer}} \times 100\% \quad (3.4)$$

3.4.6.8 Uji Disolusi

Mikrosfer diuji pelepasannya secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat difusi termodifikasi. Sejumlah mikrosfer dimasukkan pada kertas saring. Disolusi dilakukan dalam medium 250 mL asam klorida pH 1,2 dan 250 mL medium dapar fosfat pH 7,4 yang telah diatur suhunya yaitu 37 °C dengan kecepatan 50 rpm. Waktu disolusi pada medium asam dilakukan selama 2 jam kemudian dilanjutkan dalam medium basa selama 8 jam. Pengambilan sampel dilakukan pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, dan 480. Setiap kali pengambilan sampel, volume medium diganti dengan larutan medium baru dengan volume dan suhu yang sama. Tiap cuplikan diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 278 nm.



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Preparasi Kompleks Polielektrolit Alginat – Gelatin

Proses pertama yang dilakukan dalam penelitian ini adalah pembuatan kompleks polielektrolit (KPE) antara alginat dan gelatin. Untuk memperoleh kondisi terbaik yang menghasilkan KPE terbanyak, dilakukan uji pendahuluan terhadap alginat dan gelatin.

Berdasarkan hasil uji pendahuluan terhadap alginat dan gelatin menunjukkan bahwa keduanya larut dalam air. Alginat didispersikan dalam air lambat laun akan larut dan membentuk larutan koloid yang kental. Gelatin dapat larut dalam air panas, maka pada percobaan ini gelatin dilarutkan pada suhu 60 °C agar dapat larut dengan baik. Pada percobaan ini alginat dan gelatin dibuat dalam konsentrasi 2% b/v. Kedua larutan dicampur dengan perbandingan konsentrasi 3:7 dan 4:7. Variasi dalam komposisi ini bertujuan untuk memperoleh perbandingan kompleks polielektrolit dengan karakteristik yang terbaik sehingga dapat digunakan sebagai sediaan lepas lambat. Selain itu variasi komposisi dilakukan untuk memperoleh kompleks polielektrolit terbanyak.

Kesulitan dalam menentukan bobot molekul polimer menyebabkan konsentrasi larutan ditetapkan menggunakan konsep bobot per volume. Rasio yang digunakan dalam penentuan komposisi larutan alginat dan gelatin adalah rasio bobot. Kondisi pH larutan alginat dan gelatin diusahakan sama sebelum dicampurkan untuk menghindari terjadinya perubahan jumlah gugus yang terion setelah kedua larutan dicampurkan. Hal tersebut berpengaruh terhadap jumlah kompleks polielektrolit yang dihasilkan.

Berdasarkan uji pendahuluan yang dilakukan untuk melihat pengaruh komposisi larutan alginat – gelatin, kondisi yang menghasilkan bobot rendemen terbesar adalah pada komposisi perbandingan larutan alginat dengan gelatin 4:7. Pada kondisi ini diperoleh kompleks polielektrolit 4:7 menghasilkan sebanyak 63,63%, sedangkan 3:7 menghasilkan sebanyak 60%. Berdasarkan data tersebut, perbandingan KPE 4:7 menghasilkan serbuk KPE terbanyak. Selanjutnya

dilakukan karakterisasi terhadap serbuk KPE yang diperoleh untuk mengetahui perbandingan dengan karakteristik terbaik sehingga KPE dapat digunakan sebagai sediaan lepas lambat.

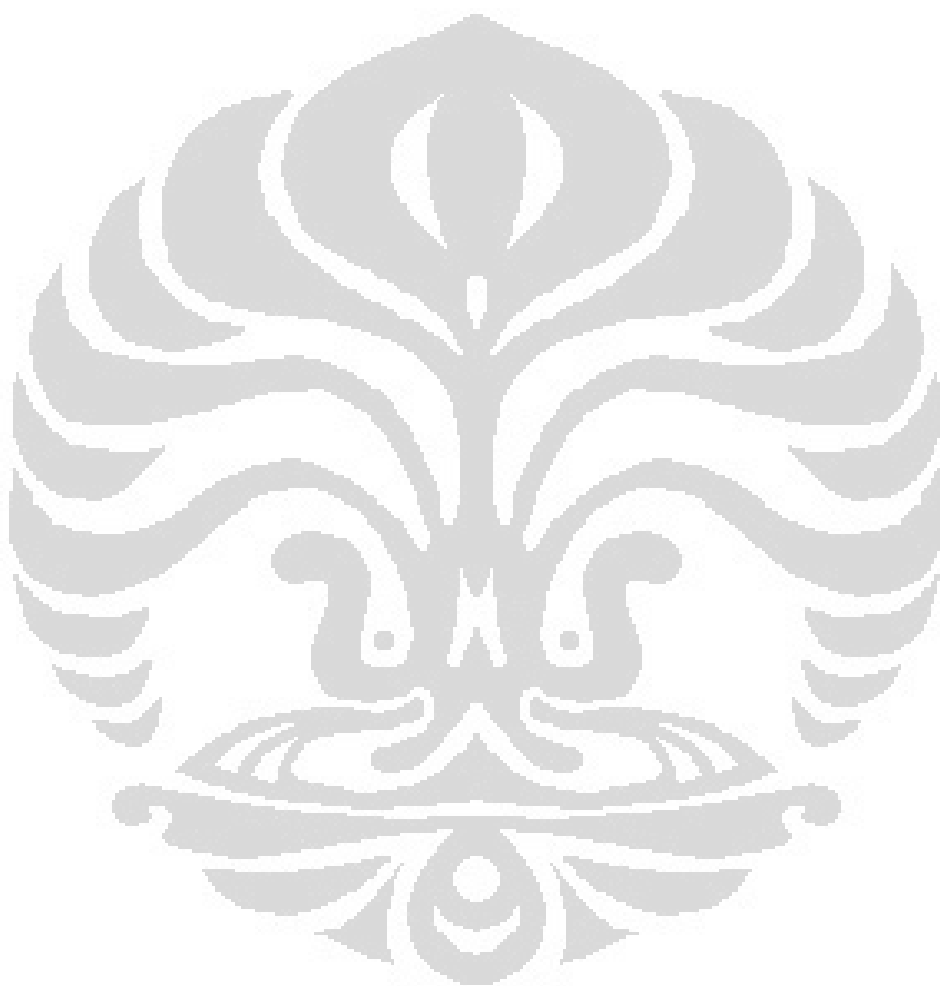
4.2 Karakterisasi Kimia

Karakterisasi kimia dilakukan dengan analisis gugus fungsi menggunakan *fourrier transformation infra red* (FTIR). Spektrum FTIR dari alginat, gelatin dan kompleks polielektrolit alginat – gelatin dapat dilihat pada Gambar 4.1. Spektrum FTIR alginat tampak pada Gambar 4.1 menunjukkan puncak pada $1616,40\text{ cm}^{-1}$ yang menandakan adanya gugus COO^- . Adanya puncak yang lebar pada $2900 - 3600\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus $-\text{OH}$.

Spektrum FTIR gelatin tampak pada gambar 4.1 menunjukkan puncak pada $1653,05\text{ cm}^{-1}$ yang menandakan adanya gugus karbonil amida. Puncak pada bilangan gelombang $1541,18\text{ cm}^{-1}$ menandakan adanya gugus $-\text{NH}$.

Spektrum FTIR kompleks polielektrolit pada Gambar 4.1 menunjukkan $1653,05\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus COO^- dari alginat. Puncak lebar pada bilangan gelombang $2900 - 3600\text{ cm}^{-1}$ menggambarkan adanya gugus $-\text{OH}$. Selain itu terdapat juga puncak pada bilangan gelombang $1539,36\text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan adanya gugus $-\text{NH}$ yang dimiliki oleh gelatin.

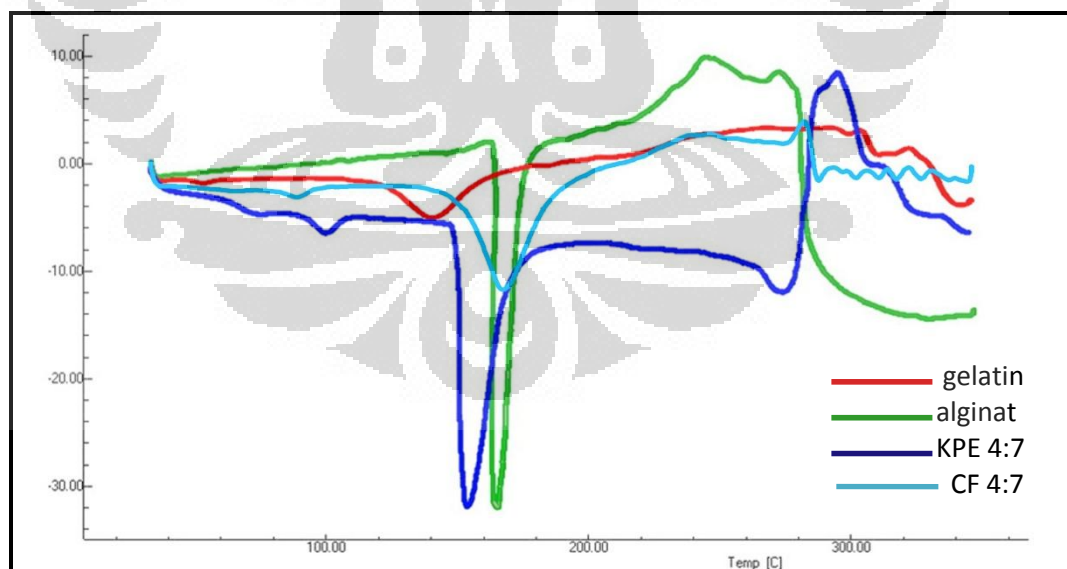
Analisis gugus fungsi ini bertujuan untuk mengetahui apakah kompleks polielektrolit antara alginat dengan gelatin dapat terbentuk. Oleh karena itu, spektrum FTIR dari kompleks polielektrolit dibandingkan dengan spektrum FTIR dari alginat dan gelatin.



4.3 Karakterisasi Fisik

Karakterisasi fisik kompleks polielektrolit alginat – gelatin dilakukan dengan metode *differential scanning calorimetry* (DSC). Analisis polimer dengan metode DSC bertujuan untuk memahami kecenderungan polimer ketika dipanaskan. Analisis ini dilakukan dengan mengukur suhu puncak yang terjadi saat energi atau panas yang diserap atau dibebaskan oleh bahan saat bahan tersebut dipanaskan, didinginkan atau ditahan pada tekanan tetap. Puncak endotermik menunjukkan terjadinya proses peleburan polimer, sedangkan puncak eksotermik menunjukkan terjadinya proses degradasi termal polimer. Pengetahuan tentang puncak – puncak ini penting untuk digunakan dalam proses pengolahan polimer. Hal ini untuk menjaga suhu pengolahan produk agar dapat menghindari dekomposisi yang tidak diinginkan.

Karakteristik fisik dengan DSC dapat dilihat pada Gambar 4.2. Puncak endotermik alginat adalah pada 163,51 °C. Puncak endotermik gelatin adalah pada 153,80 °C. Puncak endotermik KPE alginat – gelatin berada pada 140,56 °C, lebih rendah dari alginat dan gelatin. Puncak endotermik campuran fisik alginat – gelatin (4:7) tidak jauh berbeda dengan alginat yaitu berada pada 167,48 °C.



Gambar 4.2. Termogram DSC alginat, gelatin, dan KPE alginat – gelatin 4:7

DSC dapat digunakan untuk membedakan antara polimer asal dengan kompleks polielektrolit yang terbentuk. Dari hasil analisis, dapat dilihat perbedaan antara puncak endotermik yang dihasilkan oleh KPE alginat – gelatin dengan polimer asalnya yaitu alginat dan gelatin. Hal tersebut menandakan terjadi interaksi kimia antara kitosan dan pektin yang berupa interaksi ionik. Puncak endotermik yang dihasilkan oleh KPE alginat – gelatin juga berbeda dengan yang dihasilkan oleh campuran fisik alginat – gelatin (4:7). Pada campuran fisik alginat – gelatin (4:7), puncak yang dihasilkan menyerupai puncak yang dihasilkan oleh alginat. Hal tersebut disebabkan pada campuran fisik tidak terjadi interaksi kimia antara puncak alginat sendiri dan gelatin sendiri.

4.4 Karakterisasi Fungsional

4.4.1 Uji Daya Mengembang

Kemampuan alginat, gelatin, kompleks polielektrolit, dan campuran fisik alginat – gelatin untuk mengembang diamati dalam dua medium yang berbeda yaitu larutan dapar fosfat pH 7,4 dan larutan HCl 0,1 N pH 1,2 selama 8 jam. Pengamatan daya mengembang kompleks polielektrolit dan campuran fisik alginat – gelatin dilakukan pada perbandingan 3:7 dan 4:7. Larutan HCl 0,1 N pH 1,2 mensimulasikan cairan lambung dan larutan dapar fosfat pH 7,4 mensimulasikan cairan intestinal (Kilicarslan dan Baykara, 2002). Pengujian ini dilakukan terhadap masing – masing polimer yang sebelumnya dicetak dengan bobot 200 mg. Cawan petri digunakan sebagai alat bantu untuk memudahkan proses uji kemampuan mengembang.

Dalam larutan dapar fosfat, kompleks polielektrolit cenderung mengalami kenaikan daya mengembang. Demikian pula dengan polimer-polimer yang lain pada awalnya mengalami kenaikan, tetapi pada akhirnya mengalami penurunan. KPE alginat-gelatin 4:7 mengalami peningkatan hingga menit ke – 180 (148,17%) kemudian mengalami penurunan sedikit demi sedikit hingga menit selanjutnya. KPE alginat – gelatin 3:7 mengalami peningkatan hingga menit ke – 120 (118,66%) kemudian mengalami penurunan pada menit selanjutnya. Daya mengembang alginat mengalami peningkatan hingga menit ke – 180 (371,47%)

kemudian mengalami penurunan pada menit berikutnya dan larut pada menit ke – 480. Daya mengembang gelatin cenderung tidak mengalami peningkatan. Gelatin mengembang hingga menit ke – 15 (42,02%) kemudian mengalami penurunan pada menit berikutnya dan telah larut pada menit ke – 45. Pada campuran fisik alginat – gelatin 4:7, daya mengembang mengalami peningkatan hingga menit ke – 45 (69,31%) kemudian cenderung tidak mengalami peningkatan hingga menit ke – 240 dan larut pada menit berikutnya. Sedangkan pada campuran fisik alginat – gelatin 3:7 mengalami peningkatan hingga menit ke – 120 (134,60%) kemudian mengalami penurunan hingga menit ke – 360 dan larut pada menit ke – 480.

Dalam larutan HCl 0,1 N, kompleks polielektrolit cenderung mengalami kenaikan daya mengembang. Demikian pula dengan polimer-polimer yang lain pada awalnya mengalami kenaikan, tetapi pada akhirnya mengalami penurunan. KPE alginat – gelatin 4:7 mengalami peningkatan hingga menit ke – 180 (111,88%), kemudian mengalami penurunan sedikit demi sedikit hingga menit berikutnya. Sedangkan KPE alginat – gelatin 3:7 mengalami peningkatan hingga menit ke – 240 (101,25%) kemudian mengalami penurunan pada menit berikutnya. Daya mengembang alginat mengalami peningkatan hingga menit ke – 240 (165,56%) kemudian mengalami penurunan hingga menit berikutnya. Daya mengembang gelatin tidak terlalu mengalami peningkatan. Gelatin mengalami peningkatan hingga menit ke – 15 (20,80%) kemudian mengalami cenderung larut pada menit berikutnya. Pada campuran fisik alginat – gelatin 4:7, daya mengembang cenderung meningkat hingga menit ke – 120 (54,35%) kemudian cenderung tidak mengalami peningkatan hingga menit ke – 300 dan cenderung larut pada menit berikutnya. Sedangkan pada campuran fisik alginat – gelatin 3:7 mengalami peningkatan hingga menit ke – 90 (63,60%) kemudian menurun pada menit berikutnya.

Daya mengembang terbesar terbesar dimiliki oleh alginat. Daya mengembang berpengaruh terhadap pelepasan obat. Daya mengembang yang besar dapat mempercepat keluarnya obat dari sediaan. Direaksikannya antara alginat dan gelatin berpengaruh terhadap kemampuan daya mengembang alginat. Daya mengembang alginat yang besar menjadi berkurang setelah direaksi dengan gelatin maka kecepatan pelepasan obat dari sediaan menjadi berkurang.

4.4.2 Kekuatan Gel

Pada uji kekuatan gel yang dilakukan menggunakan alat *texture analyzer*. Alginat, gelatin, kompleks polielektrolit, dan campuran fisik alginat – gelatin (4:7) dilarutkan dalam air.

Hasil uji kekuatan gel menunjukkan bahwa gelatin memiliki kekuatan gel paling besar yaitu 587,5 gf sedangkan alginat memiliki kekuatan gel paling kecil yaitu 14,7 gf. KPE alginat – gelatin memiliki kekuatan gel sebesar 172,3 gf sedangkan campuran fisik alginat – gelatin (4:7) memiliki kekuatan gel sebesar 245,6 gf. Hal tersebut menunjukkan adanya perbedaan kekuatan gel antara kompleks polielektrolit yang terbentuk dengan polimer – polimer penyusunnya.

Kekuatan gel kompleks polielektrolit alginat – gelatin lebih besar dari kekuatan gel alginat dan lebih kecil dari kekuatan gelatin. Berdasarkan kekuatan gel tersebut, kekuatan gel alginat dapat diperbaiki dengan adanya reaksi kompleks polielektrolit dengan gelatin.

4.5 Pembuatan Mikrosfer

Mikrosfer kompleks polielektrolit alginat – gelatin dibuat dengan menggunakan verapamil HCl sebagai model obat dan metode semprot kering. Mikrosfer kompleks polielektrolit dibuat dengan menggunakan rasio perbandingan antara polimer dengan obat. Pada percobaan ini dibuat 2 formulasi mi mikrosfer yaitu formula 1 yang berisi perbandingan polimer dengan obat 2 : 1 dan formula 2 yang berisi perbandingan polimer dengan obat 3 : 2. Variasi perbandingan polimer dengan obat digunakan untuk melihat kemampuan kompleks polielektrolit untuk menahan pelepasan obat. Untuk perbandingan dibuat juga mikrosfer yang dibuat dari alginat (formula 3) dan gelatin (formula 4) yang merupakan penyusun kompleks polielektrolit alginat – gelatin.

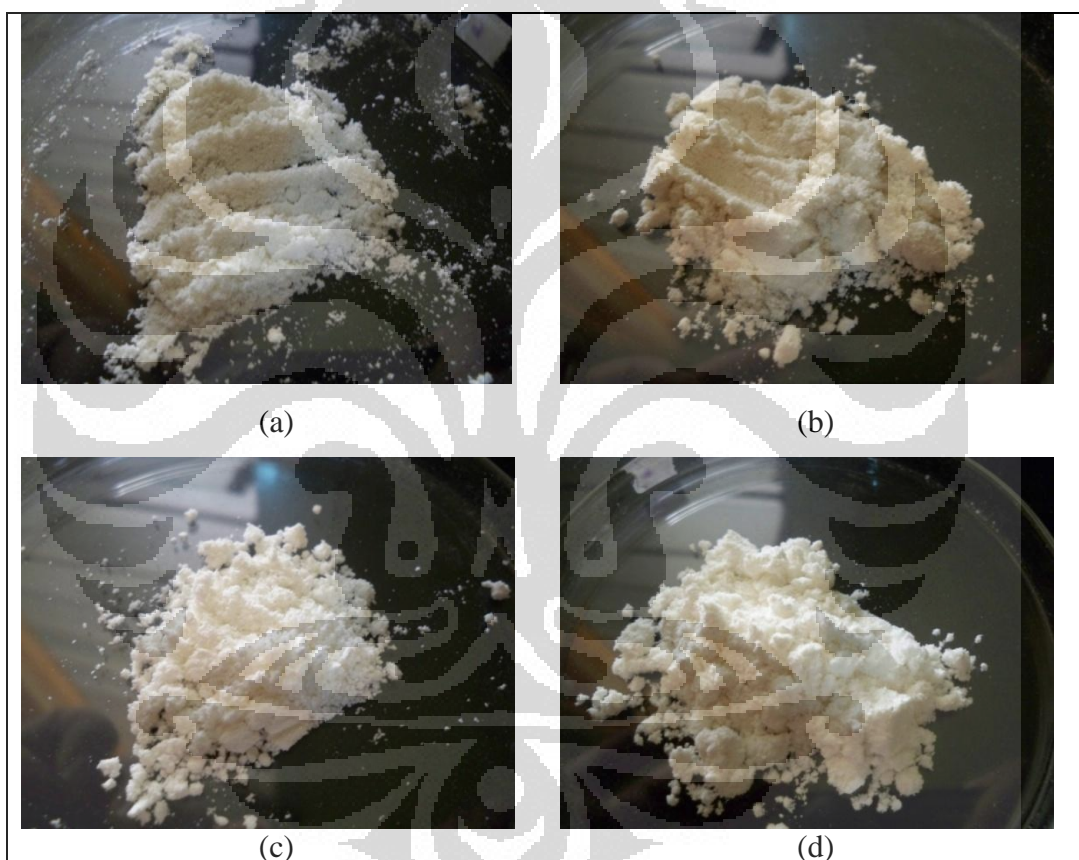
Pada proses pembuatan mikrosfer dengan metode semprot kering, suhu penyemprotan harus diperhatikan agar diperoleh mikrosfer yang kering. Pada percobaan ini dipilih suhu masuk 185 °C dengan suhu keluar 90 °C karena pada suhu ini diperoleh serbuk yang dihasilkan kering. Kecepatan alir yang digunakan pada percobaan ini yaitu 10 ml/menit. Untuk *nozzle* dan tekan digunakan ukuran

nozzle 3 – 20 μ dan tekanan 2 -5 bar. Mikrosfer yang dihasilkan berupa serbuk halus berwarna putih.

4.6 Karakterisasi Mikrosfer

4.6.1 Karakterisasi secara organoleptis

Hasil karakterisasi secara organoleptis terhadap mikrosfer alginat, gelatin, dan kompleks polielektrolit alginat – gelatin yang terbentuk dapat terlihat pada Gambar 4.3 dan Tabel 4.1.



Gambar 4.3. (a) Mikrosfer formula 1, (b) mikrosfer formula 2, (c) mikrosfer formula 3, dan (d) mikrosfer formula 4.

Tabel 4.1. Data hasil karakterisasi secara organoleptis terhadap mikrosfer

No	Parameter	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	Bentuk	Serbuk halus	Serbuk halus	Serbuk halus	Serbuk halus
2	Warna	Putih	Putih	Putih	Putih
3	Bau	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau

4.6.2 Faktor perolehan kembali

Faktor perolehan kembali dihitung dengan membandingkan bobot awal keseluruhan bahan yang digunakan dalam pembuatan mikrosfer dengan bobot mikrosfer kering yang diperoleh. Hasil uji perolehan kembali terhadap mikrosfer dalam penelitian ini yaitu mikrosfer formula 1 sebesar 52,97% lebih besar dibandingkan mikrosfer formula 2 sebesar 50,62%. Untuk mikrosfer formula 3 diperoleh perolehan kembali sebesar 66,66% dan untuk formula 4 sebesar 61,13%.

Perolehan kembali ini menunjukkan hasil yang kurang baik karena <80%. Mikrosfer yang dihasilkan memiliki perolehan kembali yang relatif rendah karena banyaknya bahan yang menempel pada alat dan sukar mengalir untuk disemprot. Aliran penyemprotan mempengaruhi sangat berpengaruh dalam menentukan perolehan kembali. Aliran yang terlalu tinggi dapat menyebabkan cairan tidak tersempot sehingga cairan lolos menuju tabung penampung terbawa arah aliran udara ke bawah. Oleh karena itu diperlukan pengontrolan terhadap kecepatan aliran. Semakin rendah kecepatan aliran, cairan yang melewati selang akan sedikit demi sedikit tersempot maka semakin banyak serbuk yang terbawa arah aliran udara sehingga tidak banyak serbuk yang menempel pada alat.

4.6.3 Pemeriksaan kadar air

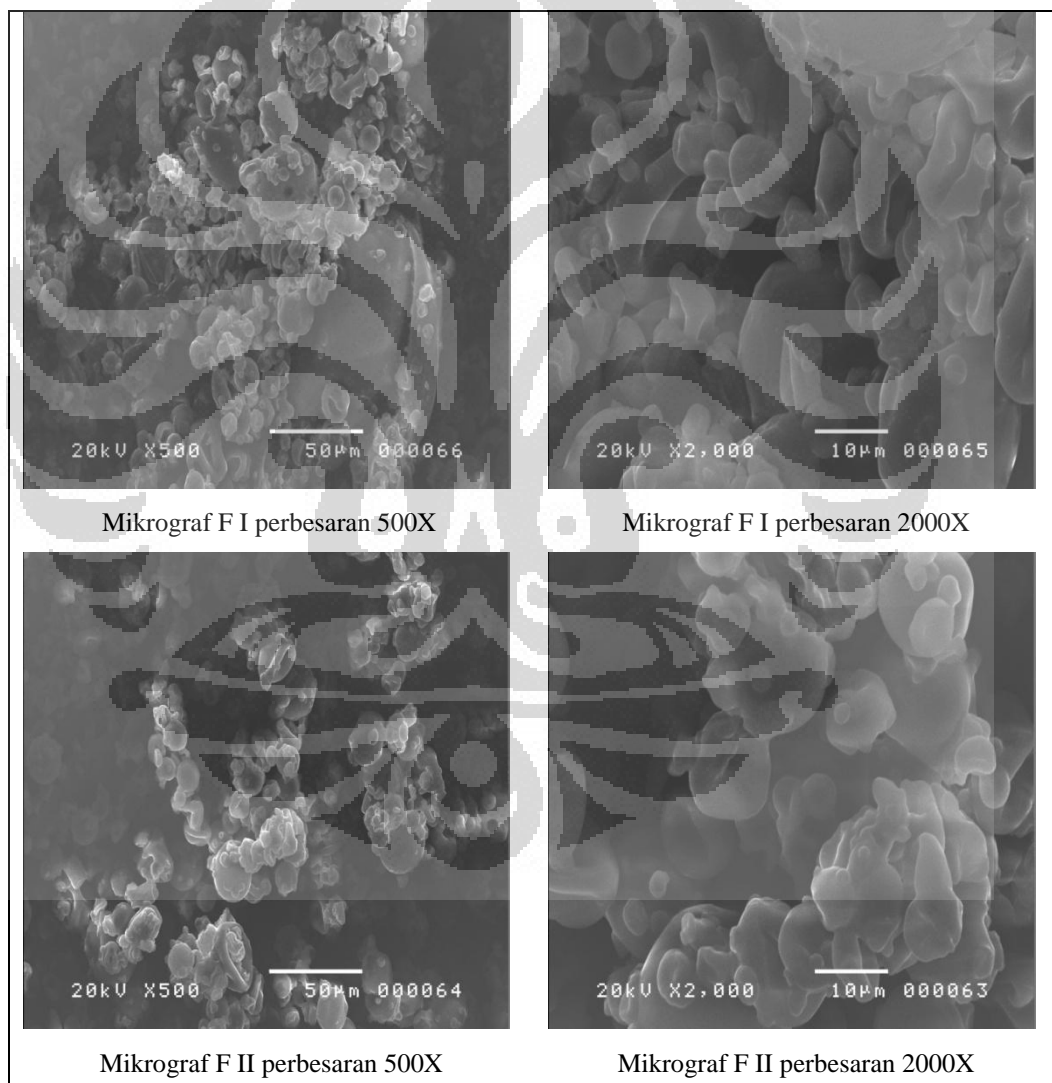
Hasil pemeriksaan kadar air dari keempat mikrosfer menunjukkan jumlah kadar air yang terkandung yaitu antara 6 – 13,05%. Mikrosfer formula 1 (F I) mengandung kadar air sebanyak 9,28% sedangkan mikrosfer formula 2 (F II) mengandung kadar air sebanyak 8,59%. Untuk mikrosfer formula 3 (F III) dan 4 (F IV) masing – masing mengandung kadar air sebesar 13,05% dan 6,10%. Dari hasil pemeriksaan kadar air dapat dilihat bahwa kadar air formula 1 dan 2 berada di antara kisaran kadar air formula 3 dan 4 yang merupakan mikrosfer pembanding.

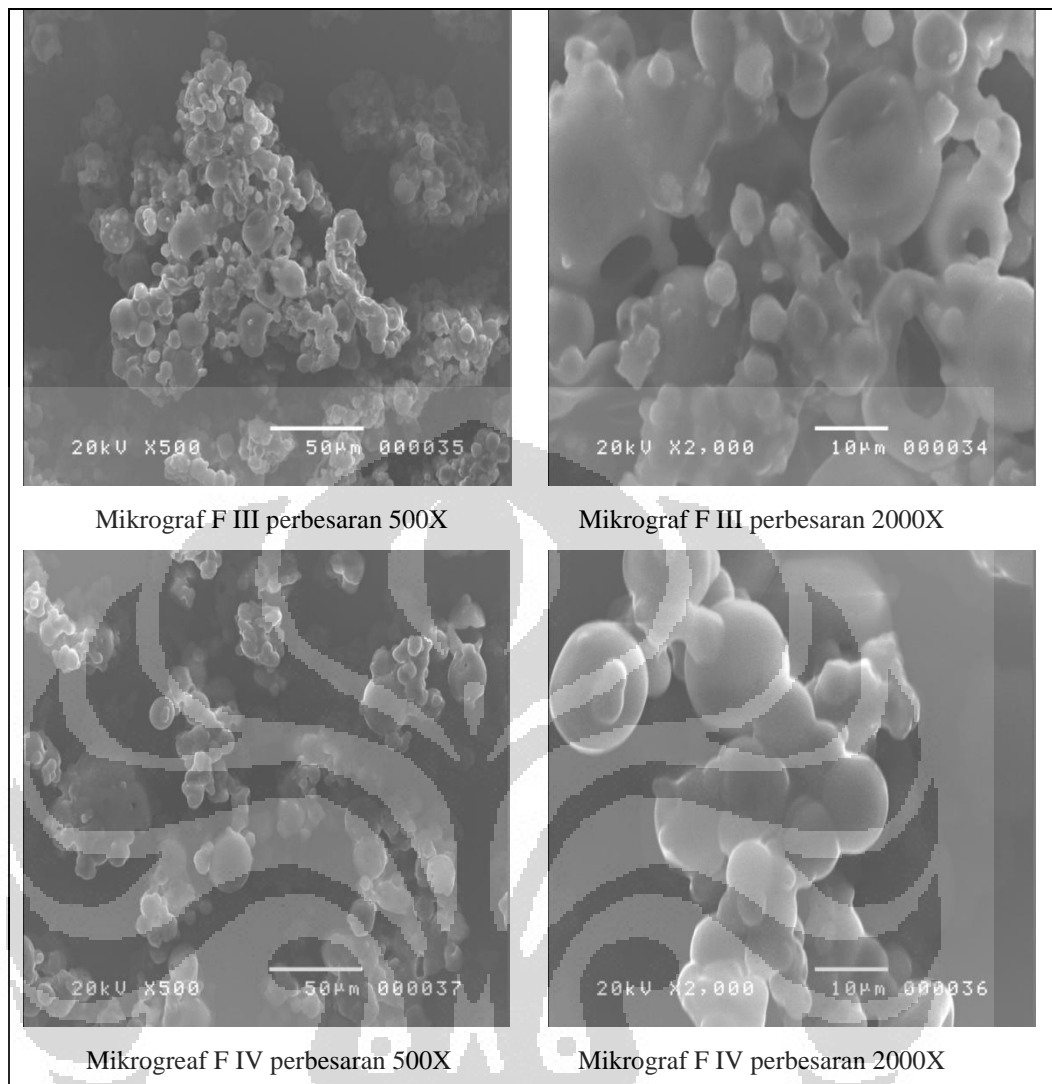
Kandungan air dalam mikrosfer dipengaruhi antara lain dipengaruhi oleh proses pengeringan dan penyimpanan mikrosfer. Proses pengeringan dengan metode semprot kering sangat ditentukan oleh suhu masuk dan keluar. Suhu yang kurang sesuai akan membuat mikrosfer yang terbentuk masih mengandung kadar air dalam jumlah yang tinggi maka sebaiknya dilakukan optimasi suhu terlebih dahulu agar dihasilkan mikrosfer yang kadar airnya rendah. Penyimpanan mikrosfer sebaiknya dalam desikator atau wadah berisi silika gel agar kondisi penyimpanan terjaga kelembapannya yang akan berpengaruh terhadap kadar air mikrosfer.

Pengujian terhadap kandungan air dalam mikrosfer ini bertujuan untuk menentukan kemudahan sediaan dibasahi oleh air. Kadar air yang rendah dalam suatu mikrosfer diharapkan dapat melindungi zat aktif di dalamnya dari kelembaban. Nilai kadar air juga akan berpengaruh terhadap laju alir dan indeks kompresibilitas serbuk mikrosfer yang akan dicetak menjadi tablet. Kadar air yang rendah dari suatu mikrosfer diharapkan dapat melindungi zat aktif dari kelembaban dan juga akan memudahkan pencetakan mikrosfer menjadi tablet.

4.6.4 Pengamatan Bentuk dan Morfologi Mikrosfer Menggunakan *Scanning Electron Microsphere (SEM)*.

Bentuk dan morfologi permukaan mikrosfer alginat, gelatin, dan kompleks polielektrolit alginat – gelatin diamati dengan menggunakan *Scanning Electron Microscope (SEM)*. Hasil SEM keempat mikrosfer dapat dilihat pada Gambar 5. Pada umumnya keempat mikrosfer tersebut berbentuk bulat. Mikrosfer formula 1, 2, dan 3 memiliki sisi permukaan yang berkerut. Mikrosfer formula 4 memiliki bentuk bulat dan tidak mengkerut. Hasil SEM keempat mikrosfer dapat dilihat pada Gambar 4.4





Gambar 4.4. Mikrograf mikrosfer berbagai formula

Permukaan mikrosfer yang cekung dapat disebabkan beberapa faktor di antaranya adalah kecepatan pengadukan pengadukan dan proses pengeringan. Pada percobaan ini, mikrosfer dihomogenkan dengan menggunakan magnetic stirrer yang berkecepatan 300 rpm. Kecepatan pengadukan yang tinggi akan mempengaruhi bentuk mikrosfer karena dapat menurunkan stabilitas dinding sehingga diperoleh mikrosfer dengan bentuk tidak beraturan. Proses pengeringan juga mempengaruhi bentuk mikrosfer. Pada saat pembentukan mikrosfer, bahan yang terkena uap panas akan mengental dan membentuk serbuk pada saat bertemu udara dingin (Patrick D, 1984). Proses pengentalan dan pembentukan serbuk ini

akan mempengaruhi bentuk morfologi mikrosfer sehingga diperoleh bentuk mikrosfer yang cekung.

4.6.5 Distribusi Ukuran Partikel

Distribusi ukuran partikel mikrosfer diukur menggunakan alat *particle size analyzer*. Dari keempat formula menunjukkan hasil data pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2. Distribusi ukuran mikrosfer berdasarkan diameter volume partikel

Formula	Rata-rata (μm)	Median (μm)
Formula 1	24,75	25,99
Formula 2	22,95	25,08
Formula 3	25,46	28,20
Formula 4	24,11	26,92

Pada penelitian ini rata – rata diameter partikel dari mikrosfer formula 1 hingga formula 4 berkisar antara 22,95 – 25,46 μm . Ukuran *nozzle* yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 3 – 20 μm sehingga ukuran partikel yang dihasilkan dalam kisaran tersebut.

4.6.6 Pembuatan Kurva Kalibrasi pada Medium HCl 0,1 N

Kurva kalibrasi verapamil HCl yang dibuat dalam medium HCl 0,1 N menghasilkan persamaan garis : $y = 0,0274 + 0,0116 x$

4.6.7 Pembuatan Kurva Kalibrasi pada Medium Dapar Fosfat pH 7,4

Kurva kalibrasi verapamil HCl yang dibuat dalam medium dapar fosfat pH 7,4 menghasilkan persamaan garis : $y = 0,0125 + 8,6037 \times 10^{-3} x$

4.6.8 Penetapan kadar

Penetapan kadar dilakukan untuk mengetahui banyaknya kandungan zat aktif yang terdapat dalam mikrosfer. Pada penelitian ini penetapan kadar yang diperoleh berkisar antara 30 – 38%. Data dari penetapan kadar pada masing – masing formula dapat dilihat dalam tabel 4.3 berikut

Tabel 4.3. Penetapan kadar verapamil HCl dalam mikrosfer

Formula	Rata-rata±SD
Formula 1	30,96% ±0 ,14
Formula 2	37,37% ± 0,47
Formula 3	30,58% ± 0,09
Formula 4	38,07% ± 0,14

4.6.9 Efisiensi Penjerapan

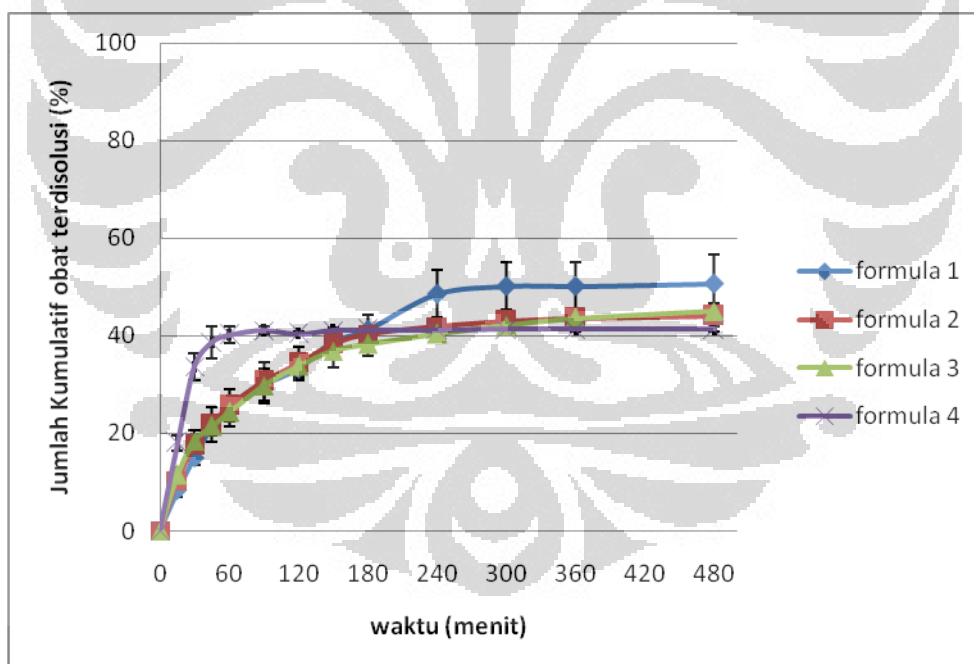
Uji efisiensi penjerapan dilakukan untuk mengetahui banyaknya obat yang terjerap dalam mikrosfer. Pada penelitian ini efisiensi yang didapat dari metode semprot kering yaitu berkisar antara 76 – 95%. Dari hasil ini menunjukkan bahwa metode semprot kering merupakan teknik mikroenkapsulai yang baik dalam menjerap obat. Semakin besar perbandingan polimer maka efisiensi penjerapan pada mikrosfer menjadi lebih besar.

Tabel 4.4. Efisiensi penjerapan mikrosfer

Formula	Rata-rata±SD
Formula 1	92,89%±0,35
Formula 2	92,81%±1,18
Formula 3	76,43%±0,32
Formula 4	95,19%±0,34

4.6.10 Uji Disolusi

Pelepasan zat aktif secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat difusi termodifikasi. Peralatan yang digunakan yaitu *beaker glass* ukuran 250 ml dengan pengaduk magnetik, juga digunakan kertas saring untuk menghindari terbawanya mikrosfer pada saat sampling. Setelah mikrosfer ditimbang lalu dimasukkan ke dalam kertas saring dan diikat. Alat disolusi ini dirancang sehingga mirip dengan alat disolusi sesungguhnya. Pengaduk magnetik diatur kecepatan putarannya sebesar 50 rpm dan medium disolusi juga diatur suhunya hingga 37°C. Pada penelitian ini hasil uji pelepasan obat dalam medium asam klorida pH 1,2 selama 2 jam dan dalam medium fosfat pH 7,4 selama 6 jam. Disolusi ini dilakukan selama 8 jam dengan pengambilan sample sebanyak 13 kali pada interval waktu tertentu. Pola pelepasan kumulatif verapamil HCl dapat dilihat pada Gambar 4.10.



Gambar 4.5. Pelepasan kumulatif verapamil HCl secara *in vitro* dari keempat formula dalam medium HCl pH 1,2 dan medium dapar fosfat pH 7,4

Pelepasan kumulatif verapamil HCL dari mikrosfer formula 1 sebanyak 50,61%, mikrosfer formula 2 sebanyak 44,09%, mikrosfer formula 3 sebanyak 44,96, dan mikrosfer formula 4 sebanyak 41,32% pada medium asam dan medium basa selama 8 jam. Dengan demikian, pelepasan obat terbanyak terjadi pada formula 1.

Disolusi dilakukan selama 2 jam dalam medium asam. Pelepasan kumulatif verapamil HCl selama 2 jam pada mikrosfer formula 1 sebesar 33,16% dan mikrosfer formula 2 sebesar 34,31%. Kemudian disolusi dilanjutkan dalam medium basa selama 6 jam. Pelepasan kumulatif verapamil HCl selama 6 jam pada mikrosfer formula 1 sebesar 50,61% dan mikrosfer formula 2 sebesar 44,09%. Pada medium asam pelepasan obat dari mikrosfer masih kecil karena dalam medium asam gelatin akan terhidrasi membentuk lapisan gel sedangkan alginat akan menjadi tidak larut dan bertindak sebagai *barrier* terhadap pelepasan obat. Seiring meningkatnya pH maka alginat akan terhidrasi dan mengembang sehingga terjadi pelepasan obat (Tiwari dan Rajabi-Siahboomi, 2008). Perbedaan dari profil pelepasan obat alginat dan gelatin dapat dilihat dari disolusi formula 3 dan 4. Pada formula 3, pelepasan kumulatif selama 2 jam pada medium asam sebesar 33,88% dan selama 6 jam pada medium basa sebesar 44,96%. Pada formula 4, pelepasan kumulatif selama 2 jam pada medium asam sebesar 40,45% dan selama 6 jam pada medium basa sebesar 41,32%. Pelepasan obat dalam medium asam pada formula 4 lebih besar dibandingkan formula. Dengan demikian adanya alginat dalam mikrosfer yang menggunakan eksipien kompleks polielektrolit alginat gelatin dapat memperbaiki pelepasan obat yang cepat dari gelatin sehingga mikrosfer kompleks polielektrolit alginat – gelatin berpotensi digunakan untuk sediaan lepas lambat.

Profil pelepasan obat dari mikrosfer merupakan evaluasi paling penting yang harus dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan obat dari mikrosfer yang dibuat. Profil pelepasan obat dari mikrosfer dianalisis dengan mencocokkannya terhadap beberapa persamaan kinetika pelepasan obat seperti kinetika orde nol, orde satu dan Higuchi. Sedangkan untuk mengetahui mekanisme pelepasan obat digunakan persamaan Korsmeyer – Peppas. Dari persamaan kinetika yang dicocokkan, diperoleh nilai konstanta pelepasan obat (k),

koefisien korelasi (r), dan nilai difusi pelepas (n). Berdasarkan tabel 4.11., dengan melihat koefisien relasi yang didapat, formula 1 dan 2 mengikuti kinetika Higuchi, demikian pula formula 3 dan 4 yang merupakan mikrosfer pembanding juga mengikuti kinetika Higuchi.

Mekanisme pelepasan obat dapat diketahui berdasarkan Kosmeyer – Peppas. Analisis mekanisme pelepasannya diperhatikan berdasarkan nilai n atau eksponen pelepasan. Untuk sediaan spheres seperti mikrosfer, jika nilai $n > 0,43$ maka pelepasan zat aktif mengikuti mekanisme difusi Fickian, sedangkan untuk nilai $0,43 < n < 0,85$ maka pelepasan zat aktif mengikuti mekanisme difusi non – Fickian (Siepmann dan Peppas, 2000). Berdasarkan tabel 4.11, formula 1 memiliki nilai n sebesar 0,515 sehingga mekanisme pelepasan mengikuti pelepasan difusi non – Fickian yang berarti pelepasan zat dipengaruhi oleh difusi dan erosi. Sedangkan pada formula 2 nilai n sebesar 0,409 sehingga mekanisme pelepasan mengikuti pelepasan difusi Fickian yang berarti pelepasan zat dipengaruhi oleh difusi. Berdasarkan data tersebut diketahui bahwa perbedaan jumlah perbandingan mempengaruhi profil pelepasan zat dari mikrosfer.

Berdasarkan persamaan Banakar, terdapat aturan untuk menaksirkan penggunaan suatu sediaan obat berdasarkan jumlah obat yang terdisolusi pada waktu tertentu. Pada formula 1 disolusi selama 8 jam menghasilkan pelepasan kumulatif sebesar 50,61%. Sedangkan pada formula 2 disolusi selama 8 jam menghasilkan pelepasan kumulatif sebesar 44,09%. Berdasarkan data tersebut maka formula 1 dapat digunakan untuk konsumsi selama 12 jam sedangkan formula 2 dapat digunakan untuk konsumsi selama 24 jam. Dengan demikian, formula 2 memiliki potensi sebagai sediaan lepas lambat.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Mikrosfer yang diperoleh dari hasil reaksi kompleks polielektrolit antara alginat dan gelatin menggunakan metode semprot kering, menghasilkan suatu mikrosfer yang berbentuk bulat, dengan diameter partikel rata-rata sebesar 22,95 – 25,46 μm dan efisiensi penjerapan verapamil HCl berkisar antara 76 - 95%,
2. Dari hasil penelitian, pelepasan verapamil HCl selama 8 jam dari mikrosfer formula 1 sebesar 50,61% dan mikrosfer formula 2 sebesar 44,09%. Berdasarkan persamaan Bannakar, formula 1 dapat dikonsumsi selama 12 jam dan formula 2 dapat dikonsumsi selama 24 jam. Dengan demikian mikrosfer kompleks polielektrolit alginat – gelatin berpotensi digunakan sebagai sediaan lepas lambat.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian selanjutnya mengenai pemanfaatan mikrosfer kompleks polielektrolit alginat – gelatin sebagai suatu sediaan farmasetika, seperti tablet.
2. Pembuatan mikrosfer dapat dilakukan dengan metode yang berbeda, untuk menghasilkan UPK yang lebih besar.

DAFTAR PUSTAKA

- Banakar, U.V. (1992). *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Benoit, J. P. dan Marchais, H. (1996). Biodegradable Microspheres : Advances in Production Technology. *Microencapsulation : Methods and Industrial Application*. (Simon Benita, Editor). New York : Marcel Dekker Inc. 35 – 63.
- Berger, J., Reist, M., Mayer, J. M., Felt, O., dan Gurny, R. (2004) Structure and Interactions in Chitosan Hydrogels Formed by Complexation or Aggregation for Biomedical Applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 35 – 52.
- Brabander, C. D., Vervaet, C., Van Bortel, L., dan Remon, J. P.. (2004). Bioavailability of Ibuprofen from Hot – Melt Extruded Mini Matrices. *International Journal of Pharmaceutics*. 77 – 84.
- Dakhara, S. L. dan Anajwala, C. C. (2010). Polyelectrolyte Complex : A Pharmaceutical Review. *Systematic Review in Pharmacy Volume 1*. 121 – 127.
- Depkes RI. (1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta.
- Ganiswarna, S. G. (2005). *Farmakologi dan Terapi Edisi 4*. Jakarta : Gaya Baru. 312 – 314
- Harmita. (1998). *Buku Ajar Analisis Fisikokimia.*: Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia. Depok, 40-68.

Sæther, H. V., Holme, H. K., Maurstad, G., Smidsrød, O., dan Stokke, B. J. (2008). Polyelectrolyte Complex Formation Using Alginate and Chitosan. *Carbohydrate Polymer*.

Kilicarlan, Muge dan Tamer Baykara. (2003). The Effect of The Drug/Polymer Ratio on The Properties of The Properties Verapamil HCl Loaded Microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*. 99 – 109

Lankalapalli, S dan Kolapalli, V. R. M. (2009). Polyelectrolyte Complexes : A Review of their Applicability in Drug Delivery Technology. *Indian Journal of Pharmaceutical*. 481 – 485.

Mark, H. F. (2004). *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*. New York : John wiley & Sons. 311 – 320.

Park Kinam dan Yeo Yoon. (2007). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition*. (James Swarbick, editor). New York : Informa Healthcare USA Inc. 2315 – 2325.

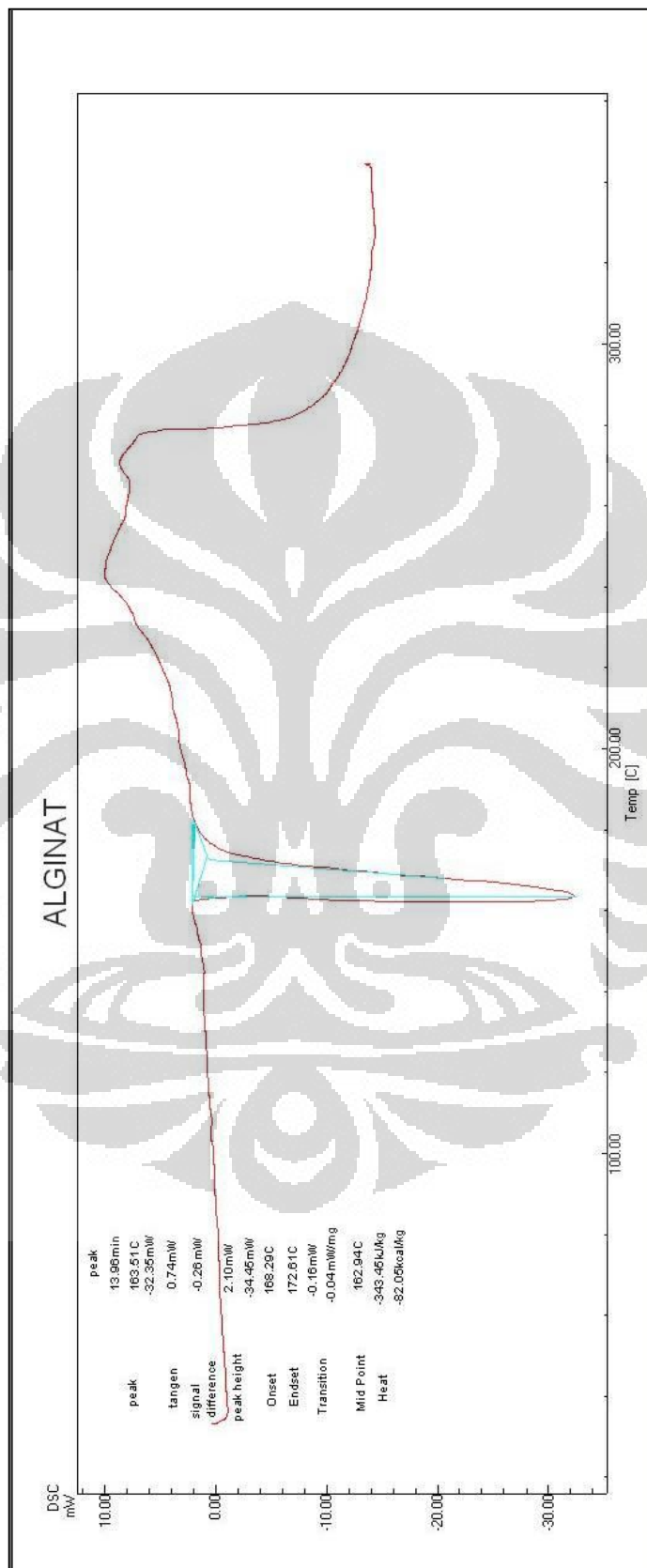
Rowe, C. R., Sheskey, P.J, dan Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. London : Pharmaceutical Press. 278 – 281, 622 – 624.

Setiawati, A dan Suyatna, F. D. (1995). *Farmakologi dan Terapi Edisi 4*. (Sulistia G. Ganiswarna, Editor). Jakarta : Gaya Baru. 351 – 359.

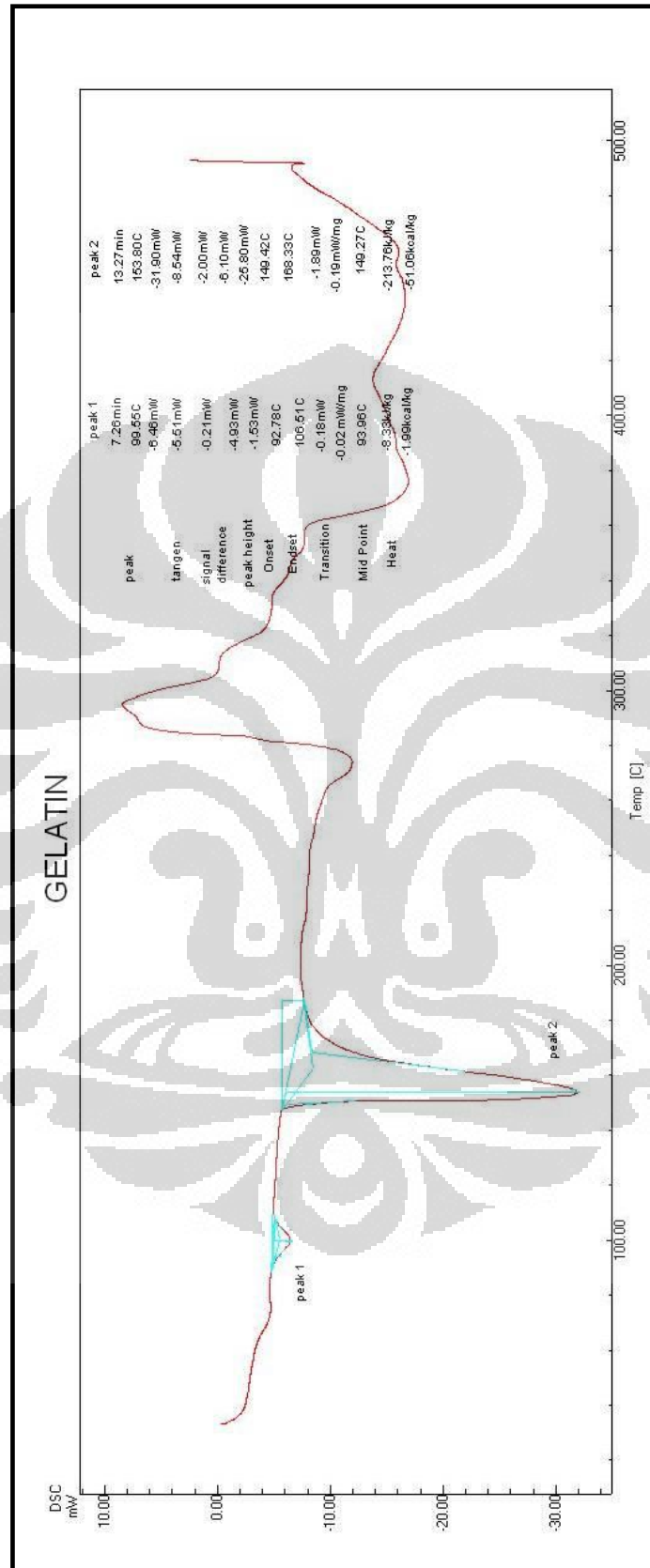
Siepmann, J. Dan Peppas, N.A. (2000). Modeling of Drug Release From Delivery Systems Based on Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*. 139 – 157.

- Sriamornsak, P., Thirawong, N., dan Korkerd, Kingkarn. (2006). Swelling, Erosion and Release Behavior of Alginate – Based Matrix Tablets. *European Journal of Pharmaceutical Biopharmaceutics*. 435 – 450.
- Tiwari, S. B, dan Rajabi – Siahboomi, A.R. (2008, September). Extended Release Improving Formulation of HPMC Matrices. *Advancing Process Solution Pharmaceutical Technology*.
- Tønnessen, H. H. dan Karlsten. J. (2002). *Alginate in Drug Delivery Systems*. New York : Marcel Dekker, Inc. 621 – 630
- United States Pharmacopeial Convention. (2009). *USP 32 – NF 27*.
- Venugopal, Vazhiyil. (2009). *Marine Products for Healthcare : Functional and Bioactive Nutraceutical Compounds From The Ocean*. CRC Press
- Yifan Li, Huiping Jia, Qinglai Cheng, Fusheng Pan, & Zhongyi Jiang. (2011). Sodium Alginate – Gelatin Polyelectrolyte Complex Membranes with both High Water Vapor Permeance and High Permselectivity. *Journal of Membrane Science*. 304 – 312.
- Young, S., Wong, M. , Tabata, Y., dan Mikos, A. G. (2005). Gelatin as A Delivery Vehicle for The Controlled Release of Bioactive Molecul. *Journal of Controlled Release*. 256 – 274
- Zhanfeng Dong, Qun Wang & Yumin Du. (2006). Alginate/Gelatin Blend Films and their Properties for Drug Controlled Release. *Journal of Membrane Science*. 37 – 44.

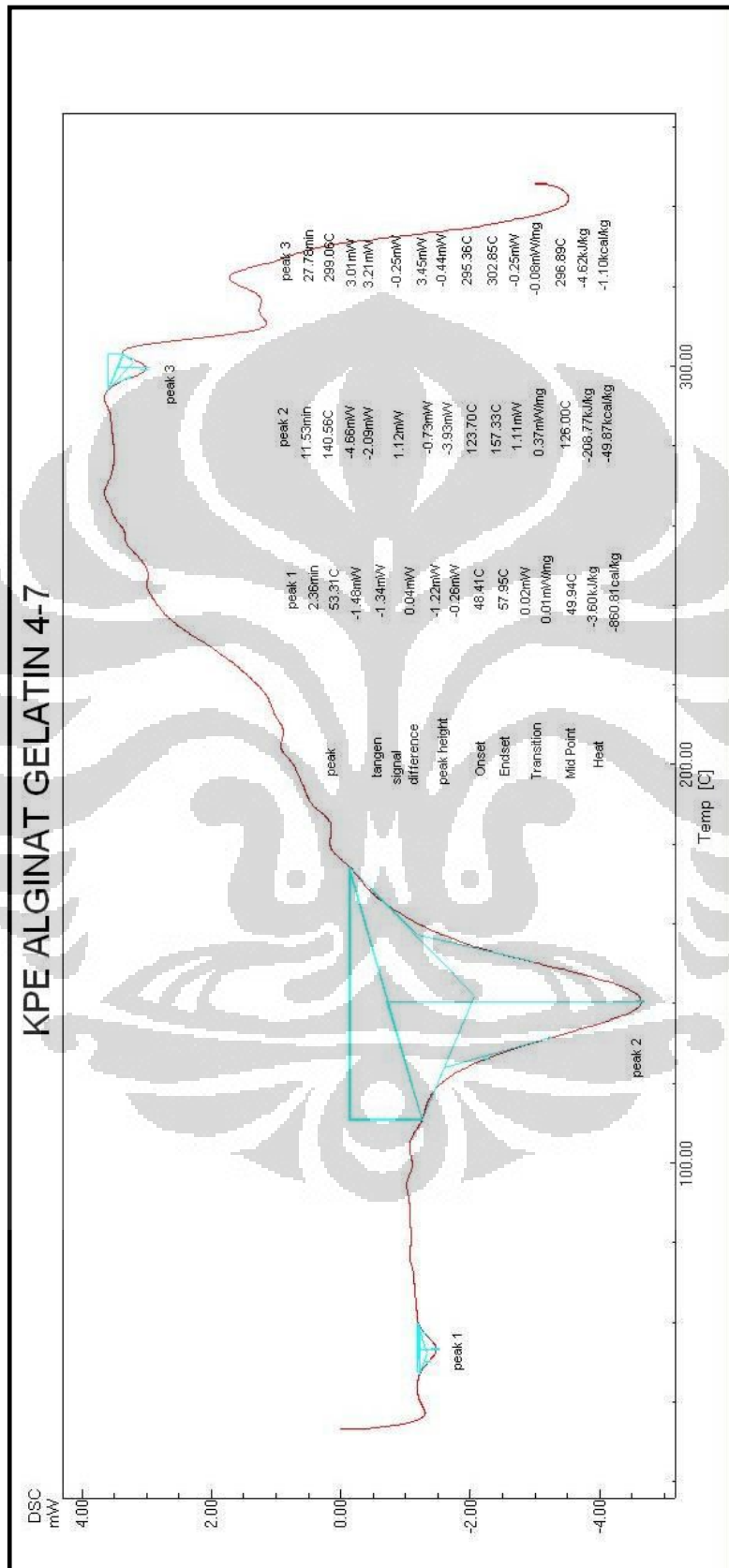
Lampiran 1. Termogram alginat dengan *Differential Scanning Calorimetry*



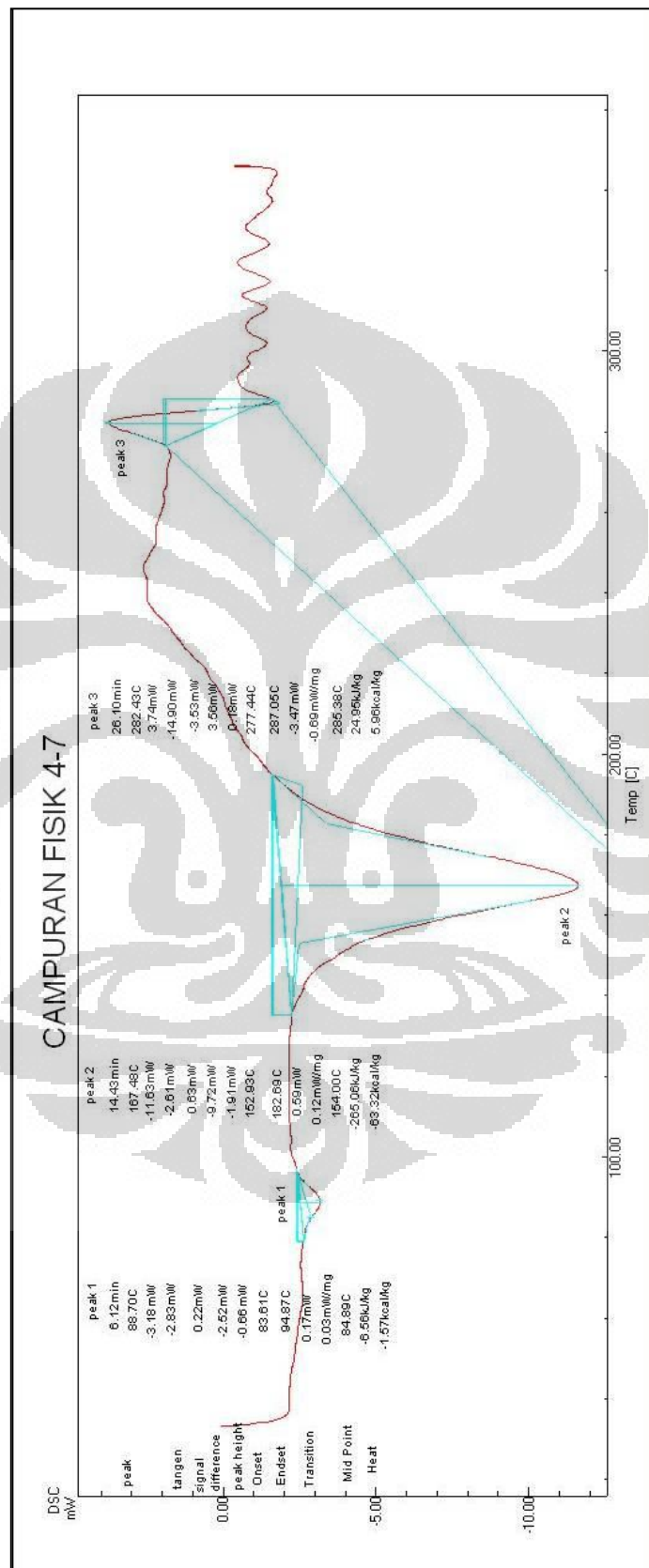
Lampiran 2. Termogram gelatin dengan *Differential Scanning Calorimetry*



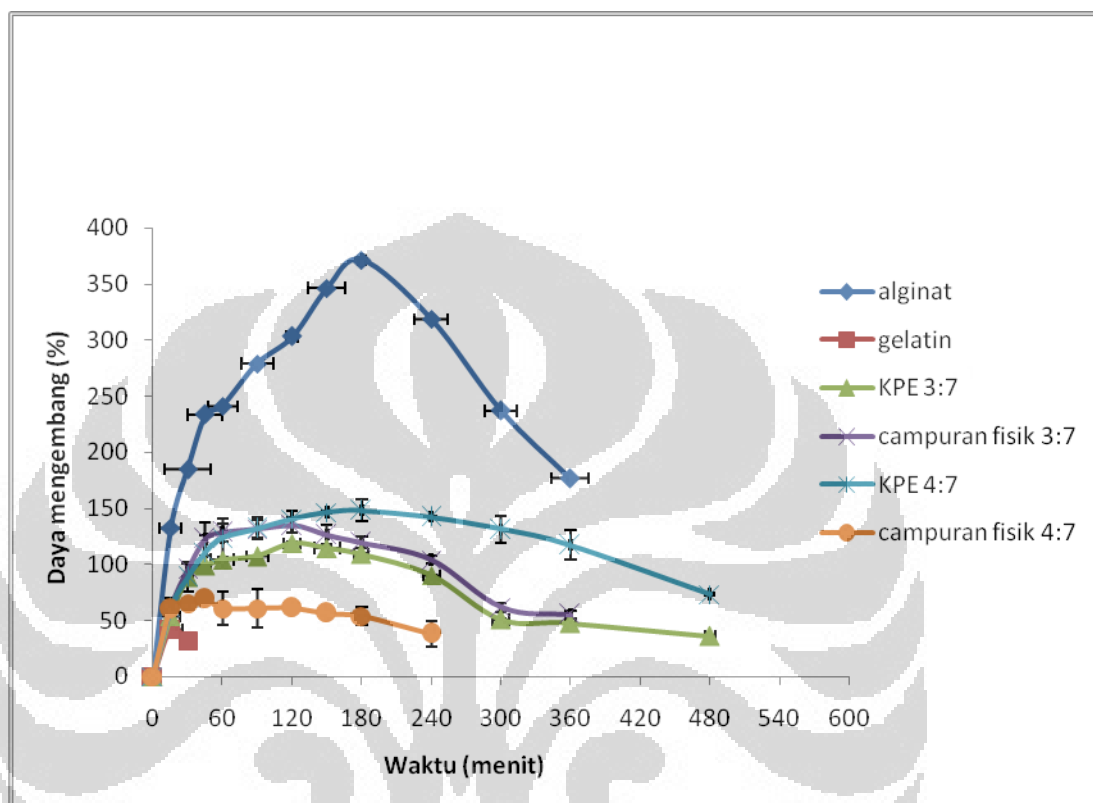
Lampiran 3. Termogram kompleks polielektrolit alginat – gelatin 4:7 dengan Differential Scanning Calorimetry



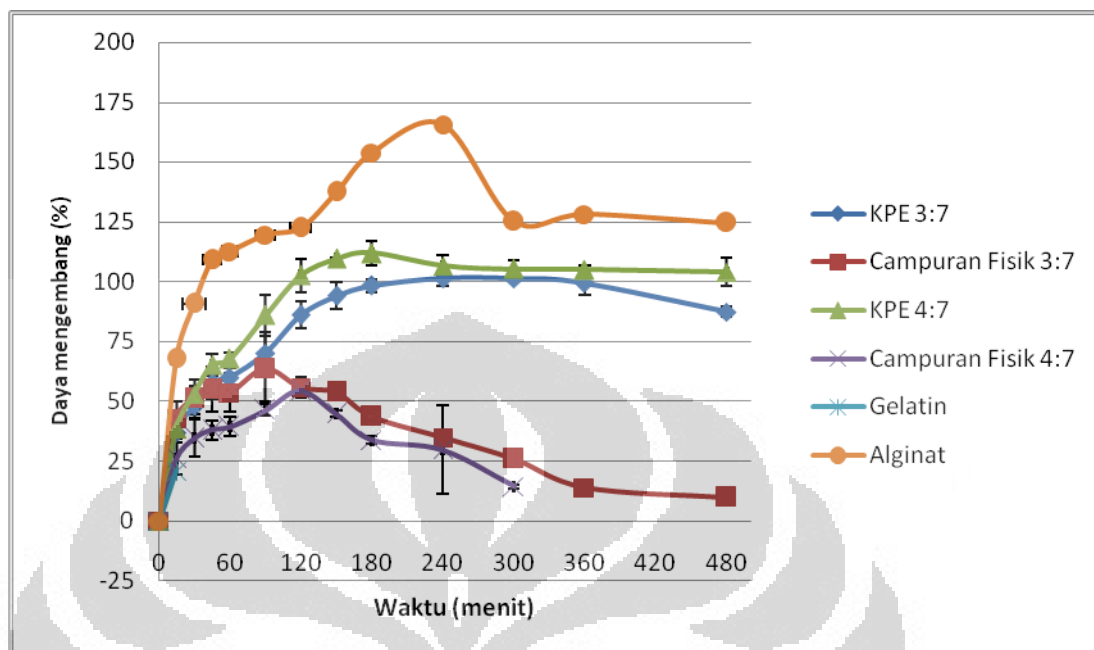
Lampiran 4. Termogram campuran fisik alginat – gelatin 4:7 dengan *Differential Scanning Calorimetry*

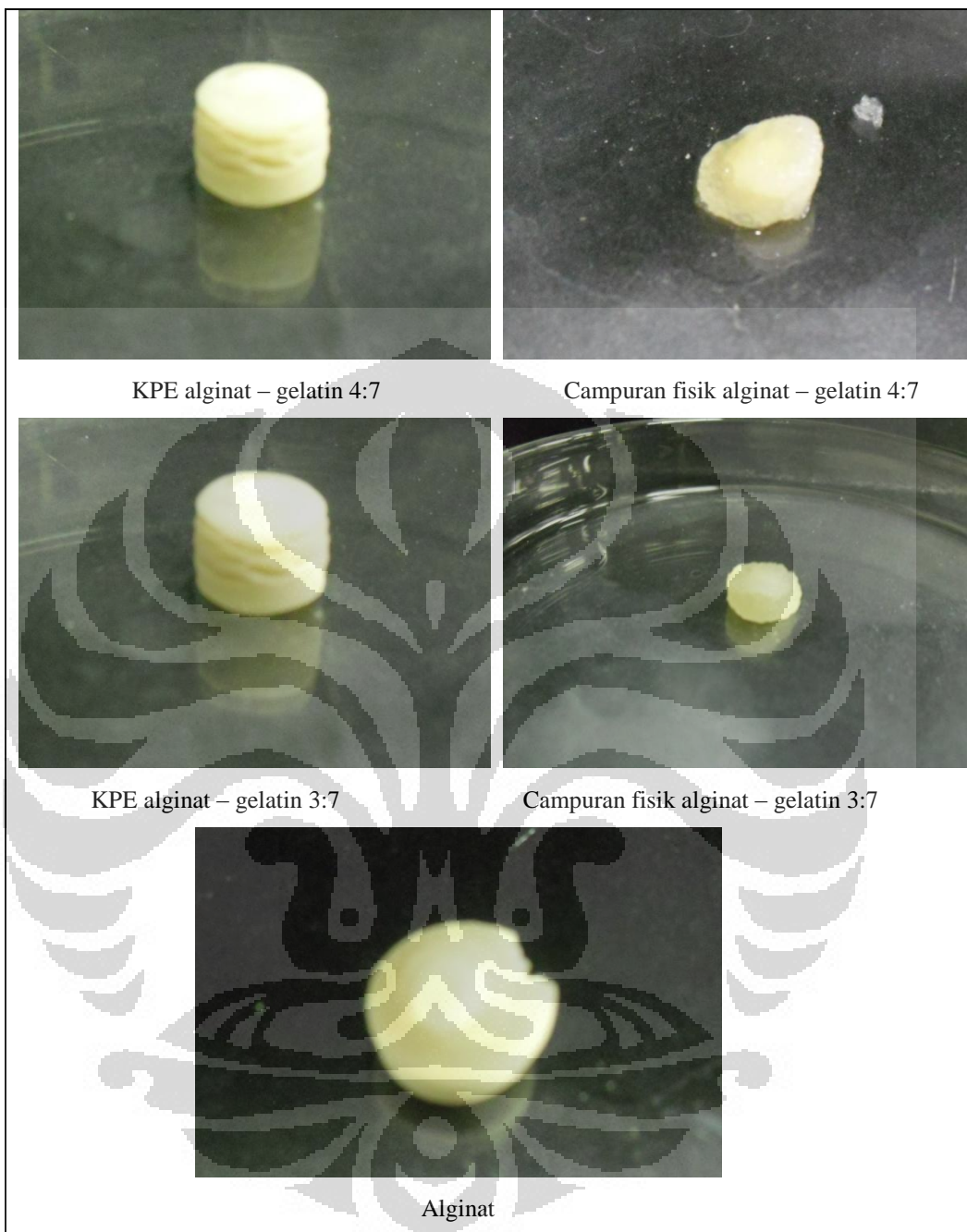


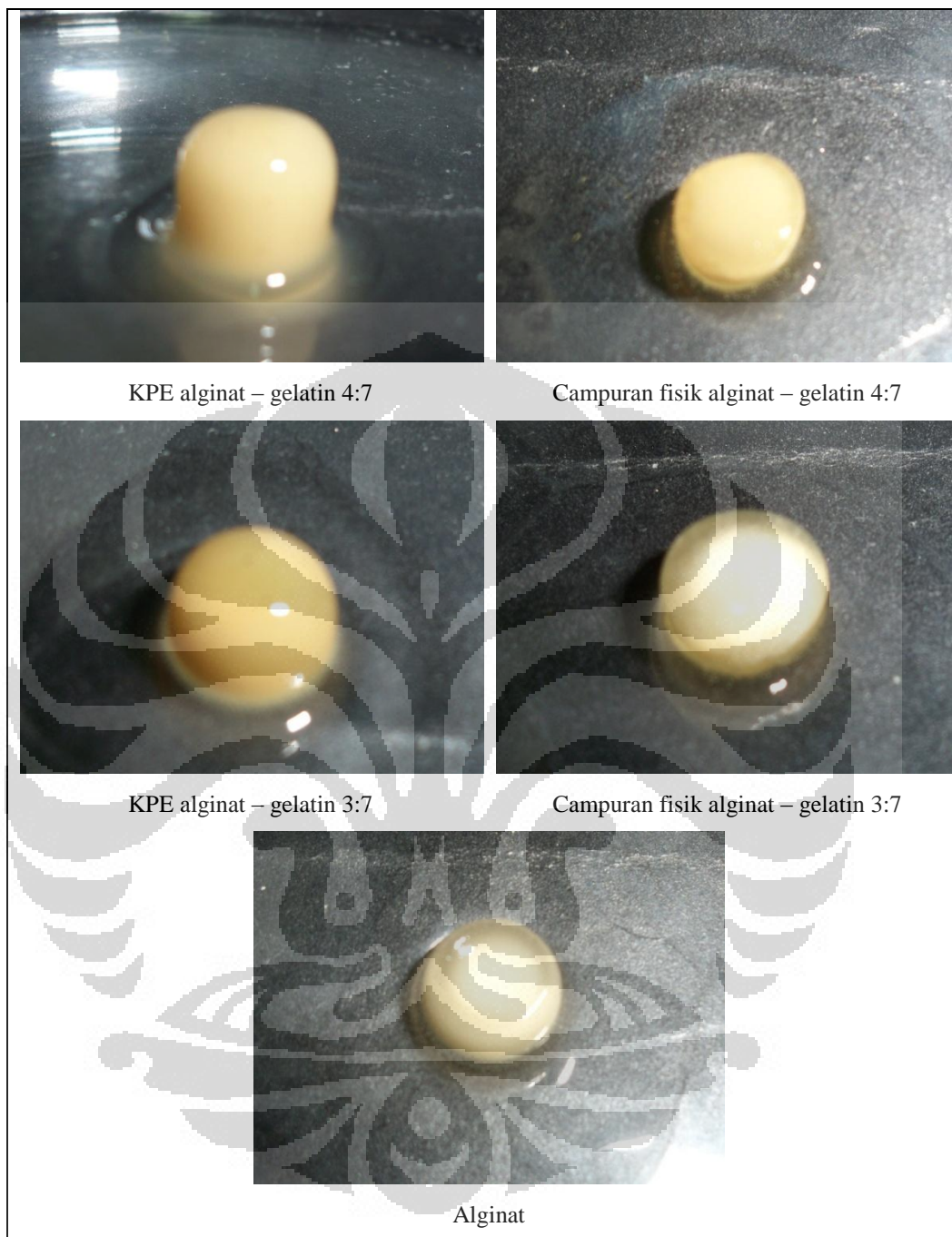
Lampiran 5. Daya mengembang berbagai eksipien dalam medium dapar fosfat pH 7,4



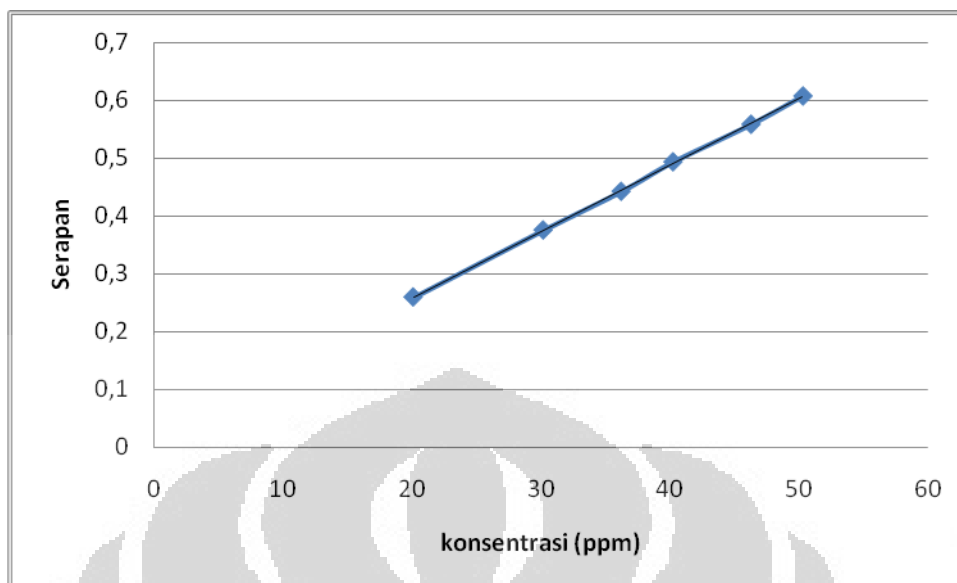
Lampiran 6. Daya mengembang berbagai eksipien dalam medium HCl 0,1 N



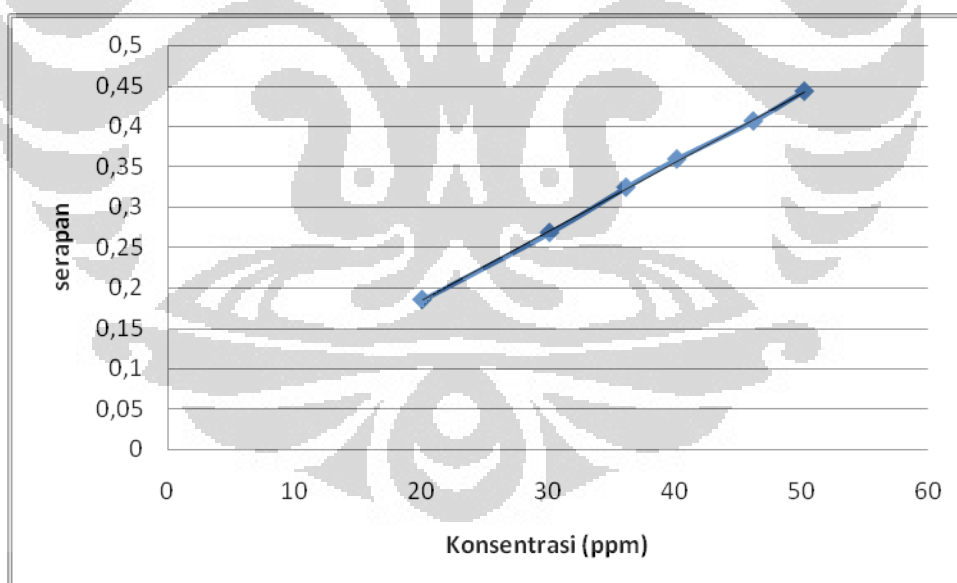
Lampiran 7. Daya mengembang dalam medium HCl 0,1 N

Lampiran 8. Daya mengembang dalam medium dapar fosfat pH 7,4

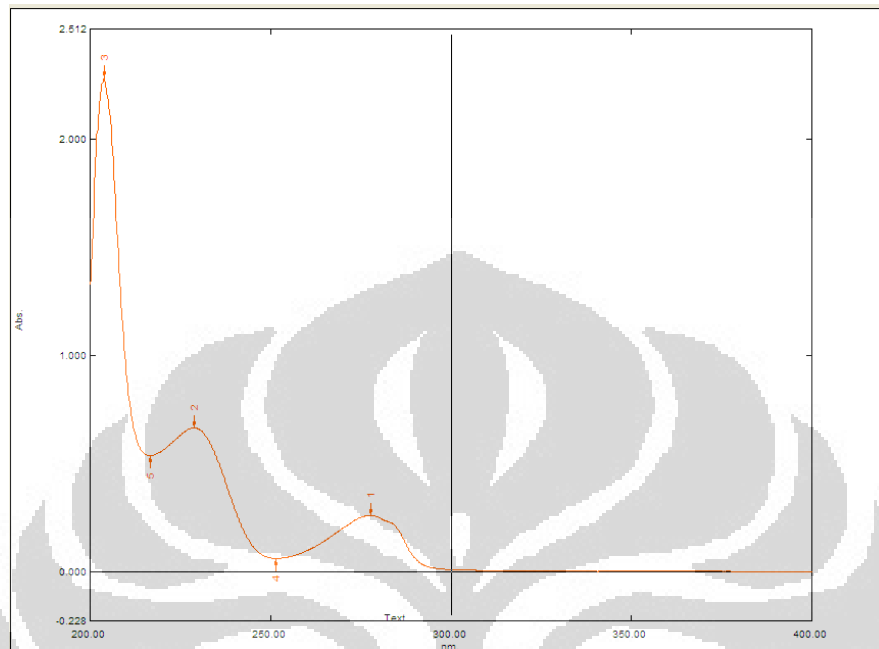
Lampiran 9. Kurva kalibrasi verapamil HCl dalam medium HCl 0,1 N



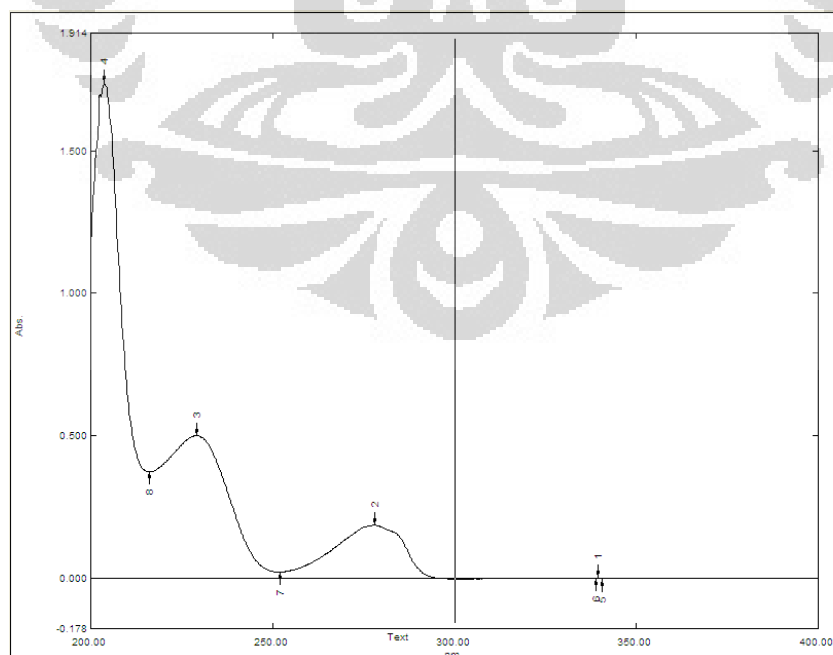
Lampiran 10. Kurva kalibrasi verapamil HCl dalam medium basa fosfat pH7,4



Lampiran 11. Kurva serapan verapamil HCl dalam medium HCl 0,1 N pada λ 278 nm



Lampiran 12. Kurva serapan verapamil HCl dalam medium basa fosfat pH7,4 pada λ 278 nm



Lampiran 13. Data Daya mengembang dalam medium HCl 0,1 N

Waktu (menit)	Daya mengembang (%)					
	Alginat	Gelatin	KPE 3:7	Campuran fisik 3:7	KPE 4:7	Campuran fisik 4:7
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
15	67,66 ± 4,24	20,8 ± 1,39	36,92±2,60	42,83±7,01	38,57 ± 0,38	25,98 ± 4,06
30	90,67 ± 2,35	-	47,78±2,60	51,05±8,18	52,99 ± 2,7	34,51 ± 1,18
45	109,16 ± 5,18	-	57,70±6,85	54,77±9,09	65,22 ± 1,13	37,87 ± 3,95
60	112,65 ± 0,57	-	59,83±4,22	53,55±7,93	67,66 ± 0,59	39,29 ± 3,94
90	119,42 ± 3,89	-	70,09±8,80	6360±8,80	85,92 ± 4,49	46,27 ± 2,36
120	122,55 ± 1,75	-	86,10±5,58	55,67±4,42	102,59 ± 1,12	54,35 ± 2,83
150	137,44 ± 2,09	-	93,99±5,58	53,72±1,66	109,6 ± 0,14	44,67 ± 1,31
180	153,91 ± 2,94	-	98,28±2,57	43,52±0,66	111,88 ± 1,19	33,69 ± 1,68
240	165,56 ± 3,09	-	101,25±2,97	34,66±2,92	106,55 ± 2,86	29,71± 1,40
300	125,24 ± 1,41	-	101,22±0,52	25,91±1,01	105,17 ± 1,45	14,39 ± 0,88
360	128,09 ± 2,67	-	99,45±5,23	13,89±2,30	104,88 ± 1,65	-
480	124,63 ± 0,55	-	87,39±1,95	9,87±0,82	103,95 ± 5,87	-

Lampiran 14. Data Daya mengembang dalam medium dapar fosfat pH 7,4

Waktu (menit)	Daya mengembang (%)					
	Alginat	Gelatin	KPE 3:7	Campuran fisik 3:7	KPE 4:7	Campuran fisik 4:7
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
15	132,35 ± 9,65	42,01 ± 9,95	53,62±8,41	61,31±2,83	61,24 ± 8,67	60,2 ± 2,76
30	184,84 ± 19,89	31,86 ± 5,91	88,71±2,20	95,63±5,83	88,3 ± 12,24	65,29 ± 3,59
45	233,45 ± 14,66	-	98,94±5,01	122,62±14,55	110,63 ± 14,73	69,31 ± 0,82
60	241,14 ± 12,63	-	104,12±9,79	128,65±7,98	123,45 ± 16,87	60,73 ± 15,31
90	279,1 ± 13,82	-	107,14±9,27	131,35±8,05	132,10 ± 10,08	60,71 ± 17,59
120	303,2 ± 5,30	-	118,66±7,59	134,6±6,94	140,67 ± 7,18	61,11 ± 3,66
150	346,51 ± 16,24	-	114,31±10,83	126,465±8,45	146,67 ± 0,79	56,22 ± 3,46
180	371,47 ± 3,12	-	109,01±6,07	119,33±5,20	146,46 ± 9,69	53,68 ± 8,23
240	318,90 ± 14,25	-	90,05±7,05	104,15±3,64	148,16 ± 0,04	38,14 ± 11,40
300	237,01 ± 14,21	-	50,58±6,70	61,46±4,30	131,14 ± 12,44	-
360	176,54 ± 15,89	-	47,50±4,09	55,28±3,63	117,16 ± 13,17	-
480	-	-	36,15±4,40	-	73,15 ± 0,99	-

Lampiran 15. Data faktor perolehan kembali

Formula	Wo (g)	Wt (g)	Wp (%)
Formula 1	6,026	3,192	52,97 %
Formula 2	10,004	5,0643	50,62 %
Formula 3	8.357	5,751	66,66 %
Formula 4	33,305	20,360	61,13 %

Lampiran 16. Data distribusi ukuran partikel mikrosfer

Formula	Rata-rata (μm)	Median (μm)
Formula 1	24,75	25,99
Formula 2	22,95	25,08
Formula 3	25,46	28,20
Formula 4	24,11	26,92

Lampiran 17. Data penetapan kadar verapamil HCl dalam mikrosfer

Formula	Berat mikrosfer yang ditimbang (g)	Jumlah verapamil HCl dalam mikrosfer (g)	Kadar verapamil HCl dalam mikrosfer (%)	Rata-rata \pm SD
Formula 1	0,0502	0,0152	30,26	30,96% \pm 0,14
	0,0501	0,0151	30,06	
	0,0502	0,0163	32,58	
Formula 2	0,0506	0,0192	37,87	37,37% \pm 0,47
	0,0502	0,0187	37,31	
	0,0506	0,0187	36,93	
Formula 3	0,0502	0,0153	30,48	30,58 \pm 0,09
	0,0509	0,0156	30,65	
	0,0503	0,0154	30,62	
Formula 4	0,0503	0,0191	37,92	38,07 \pm 0,14
	0,0504	0,0192	38,11	
	0,0504	0,0192	38,19	

Lampiran 18. Data efisiensi penyerapan mikrosfer

Formula	Berat mikrosfer yang ditimbang (g)	Jumlah verapamil HCl dalam mikrosfer (g)	Jumlah kandungan obat dalam mikrosfer secara teoritis (g)	Efisiensi penyerapan (%)	Rata-rata±SD
Formula 1	0,0502	0,0152	0,0167	90,77	92,89%±4,21
	0,0501	0,0151	0,0167	90,17	
	0,0502	0,0163	0,0167	97,74	
Formula 2	0,0504	0,0192	0,0202	94,68	92,81%±1,18
	0,0502	0,0187	0,0201	93,28	
	0,0506	0,0187	0,0202	92,33	
Formula 3	0,0502	0,0153	76,18	0,0502	76,43%±0,32
	0,0509	0,0156	76,79	0,0509	
	0,0503	0,0154	76,34	0,0503	
Formula 4	0,0503	0,0191	94,81	0,0503	95,19%±0,34
	0,0504	0,0192	95,27	0,0504	
	0,0504	0,0192	95,48	0,0504	

Lampiran 19. Data kurva kalibrasi verapamil HCl dalam medium HCl 0,1 N

Berat verapamil HCl : 100,6 mg

No	Konsentrasi (ppm)	Serapan
1	20,12	0,259
2	30,18	0,375
3	36,22	0,442
4	40,24	0,492
5	46,28	0,558
6	50,30	0,607

a = 0,0274

b = 0,0116

r = 0,9999

Persamaan regresi linear :

$y = 0,0274 + 0,0116 x$

Lampiran 20. Data kurva kalibrasi verapamil HCl dalam medium dapar fosfat pH 7,4

Berat verapamil HCl : 100,5 mg

No	Konsentrasi (ppm)	Serapan
1	20,10	0,185
2	30,15	0,268
3	36,18	0,324
4	40,20	0,359
5	46,23	0,406
6	50,25	0,443

$$a = 0,0125$$

$$b = 8,6037 \times 10^{-3}$$

$$r = 0,9998$$

Persamaan regresi linear :

$$y = 0,0125 + 8,6037 \times 10^{-3} X$$

Lampiran 21. Data pelepasan kumulatif verapamil HCl dalam mikrosfer

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif verapamil HCl terdissolusi (%)			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
0	0±0	0±0	0±0	0±0
15	8,34±1,45	10,26±2,31	11,49±1,59	18,00±1,52
30	15,08±1,68	17,47±3,20	18,41±0,29	33,71±2,73
45	21,44±0,38	21,75±3,58	21,50±1,91	38,65±3,34
60	24,36±1,82	25,70±3,31	24,40±2,97	40,18±1,63
90	29,73±1,76	30,61±3,84	29,73±3,56	41,09±0,80
120	33,16±1,16	34,31±3,43	33,88±2,51	40,45±0,31
150	38,78±1,23	38,23±1,87	36,87±3,30	41,09±0,46
180	41,14±3,25	40,25±1,40	38,24±2,29	41,21±0,49
240	48,54±4,90	41,86±1,03	40,34±1,44	41,24±0,46
300	50,15±4,89	42,99±0,74	42,11±0,01	41,30±0,51
360	50,13±5,04	43,58±1,01	43,51±0,73	41,28±0,46
480	50,61±6,03	44,09±1,29	44,96±1,59	41,32±0,50

Lampiran 22. Data hasil perhitungan kinetika pelepasan verapamil HCl dari mikrosfer

Formula	Parameter	Higuchi	Orde 0	Orde 1	Peppas
I	r	0,960	0,888	0,789	0,973
	k	2,943	0,089	0,003	0,027
	n				0,515
II	r	0,929	0,837	0,754	0,959
	k	1,879	0,065	0,002	0,043
	n				0,409
III	r	0,953	0,875	0,794	0,975
	k	1,845	0,065	0,003	0,048
	n				0,385
IV	r	0,487	0,487	0,452	0,727
	k	0,022	0,022	0,000	0,173
	n				0,163

Lampiran 23. Data hasil *differential Scanning Calorimetry*

Parameter	Alginat	Gelatin	KPE alginat – gelatin 4:7	Campuran fisik alginat – gelatin 4:7
Titik leleh (°C)	163,51	153,80	140,58	167,48
Jarak lebur (°C)	168,29 – 172,61	149,42 – 168,33	123,70 – 157,33	152,93 – 182,69
Tg (°C)	162,94	149,27	126,00	154,00
ΔH (kkal/kg)	82,05	51,06	49,87	63,32

Lampiran 24. Sertifikat analisis verapamil HCl

TANGGAL BERLAKU : 31 JULI 2003

kimia farma

Plant Bandung

LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU

Nama Bahan Baku : VERAPAMIL HCl	No. Batch :11100662 Exp. Date :26-11-2016	Kode :F-SS-BB-00259/1/0 Tgl. Berlaku :31 Juli 2003
Kode Bahan :3012158 Origin :Recordati-Italy No. LA :B111053 No. SP :P113409	Supplier :PT.Menjangan Sakti Tgl. Sampling :30-12-2011 Tgl. Selesai :03-01-2012	Jumlah :50 kg Pemeriksa :Niki No. BTBS :B111053

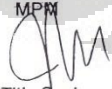
NO	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	HASIL
1	Pemerian (R)	Serbuk hablur warna putih atau hampir putih, praktis tidak berbau dan rasa pahit.	Serbuk hablur, warna putih, tidak berbau
2	Identifikasi (R)	a. Terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam HNO ₃ , tetapi larut dalam NH ₄ OH 6 N sedikit berlebih b. Panjang gelombang maksimum 229 nm dan 278 nm, rasio absorban pada Panjang gelombang 278 nm dan 229 nm adalah antara 0,35 dan 0,39	Sesuai
3	Kelarutan	Larut dalam air; Mudah larut dalam kloroform; Agak sukar larut dalam; etanol praktis tidak larut dalam eter	Sesuai
4	Kejernihan dan warna larutan	Jernih dan tidak berwarna	Sesuai
5	pH 5 %	Antara 4,5 dan 6,5	4,62
6	Jarak lebur	Antara 140° dan 144 ° C	140,0 °C – 143,9 °C
7	Logam berat	Tidak lebih dari 10 bpg	Sesuai
8	Susut pengeringan (R)	Tidak lebih dari 0,5%	0,03%
9	Sisa pemijaran	Tidak lebih dari 0,1%	0,01%
10	Kadar (R)	99,0% - 100,5%, terhadap berat kering	99,77%

Pustaka : USP 23, BP 93, FI IV

Kesimpulan : Memenuhi Syarat

Bandung, 03 Januari 2012

Penanggung Jawab :

MPM
%

(Dra. Titin Supiamah)

AMQC


(Dra. Endang Widiastuti)

D:\SPBB\LA Bahan Baku\LA save BBTahun 2012\VERAPAMIL HCl\LA BB111053 - LOT 11100662.doc

Halaman 1 dari 1
Bandung 40171
Indonesia
Telp. (022) 4204043, 4204044
Fax. (022) 4237079

Plantbdg@bdg.centrin.net.id

Lampiran 25. Sertifikat analisis alginat



MATERIAL SAFETY DATA SHEET

SODIUM ALGINATE LB

1. CHEMICAL PRODUCT AND COMPANY IDENTIFICATION

Chemical product name	:	Sodium alginate LB
Common chemical name	:	--
Synonyms	:	Kelgin, Manicol, Protanal, Sodium polymannuronate
Chemical formula	:	--
CAS no.	:	9005-38-3
RTECS no.	:	AZ5820000
Supplier's name	:	Duchefa Biochemie B.V.
Supplier's address	:	A. Hofmanweg 71 2031 BH Haarlem The Netherlands
Emergency telephone	:	(31) - (0)23 - 5319093

2. COMPOSITION/INFORMATION ON INGREDIENTS

Substance/preparation:				
Chemical name	CAS no.	% (w/w)	Symbol	R phrases
Sodium alginate LB	9005-38-3	100	--	

3. HAZARDS IDENTIFICATION

Physical/chemical hazards	:	--
Environmental hazards	:	None
Effect(s) of (over) exposure	:	--
Symptom(s) of (over) exposure	:	--
Inhalation	:	may be harmful if inhaled
Ingestion	:	may be harmful if swallowed
Skin contact	:	may cause skin irritation
Eye contact	:	may cause eye irritation
Aggravating conditions	:	--

(Lanjutan)



MATERIAL SAFETY DATA SHEET

SODIUM ALGINATE LB

4. FIRST AID MEASURES

Fresh air. If you feel unwell seek medical advice and show the MSDS if possible

SKIN CONTACT	:	Take off contaminated clothes. Wash skin with soap and copious amounts of water.
EYE CONTACT	:	Rinse eyes with copious amounts of water for at least 15 minutes. Assure adequate flushing by separating the eyelids with fingers.
INGESTION, INHALATION	:	If swallowed, wash out mouth with water, provided person is conscious. Consult a doctor. If inhaled, remove from exposure to fresh air.

5. FIRE FIGHTING MEASURES

Suitable extinguishing media	:	Fight fire with water, carbon dioxide, powder or foam.
Hazardous thermal decomposition and combustion products	:	Could cause fire in high temperatures
Special fire fighting procedures	:	None
Protection of fire-fighters	:	Fire-fighters must wear self contained breathing equipment and impervious clothing.

6. ACCIDENTAL RELEASE MEASURES

Personal precautions	:	Do not swallow. Do not breathe dust. Wear suitable protective clothing
Environmental precautions	:	Avoid contact with environment
Methods for cleaning up	:	Sweep up and place in bag or in container and hold for waste disposal. Avoid raising dust. Ventilate and wash spill area and wash it with water.

(Lanjutan)



MATERIAL SAFETY DATA SHEET

SODIUM ALGINATE LB

7. HANDLING AND STORAGE

Handling	:	Use with adequate ventilation. Keep containers closed and moisture free.
Storage	:	Store at room temperature.
Packaging materials	:	Glass or plastic containers

8. EXPOSURE CONTROLS/PERSONAL PROTECTION

Engineering measures	:	--
Hygienic measures	:	Do not eat, drink and/or smoke during work. Wash after handling
Personal protection		
Respiratory system	:	Use respirator
Skin and body	:	Use protective clothing
Hands	:	Use rubber gloves
Eyes	:	Use eye/face protection
Occupational exposure limits		
TLV (USA)	:	--
"MAK" (Germany)	:	--
MAC (Netherlands)	:	--

9. PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES

Appearance	:	Powder
Color	:	Creamy
Odor	:	--
Melting point	:	--
Boiling point	:	--
Density	:	--
Solubility	:	Water soluble
Flash point	:	--
Lower explosion limit	:	--
Upper explosion limit	:	--
Viscosity	:	20 – 100 mPa.s (3% solution)
pH	:	5.0 – 7.5 (1% solution)

(Lanjutan)



MATERIAL SAFETY DATA SHEET

SODIUM ALGINATE LB

10. STABILITY AND REACTIVITY

Stability	:	Stable at room temperature.
Conditions to avoid	:	Moisture
Materials to avoid	:	Strong oxidizers, strong acids, strong alkalines
Hazardous decomposition products	:	Carbon monoxide, carbon dioxide
Hazardous polymerization	:	None

11. TOXICOLOGICAL INFORMATION

Acute toxicity	:	
Intraperitoneal	:	LD ₅₀ (cat): 250 mg/kg
Intravenous	:	LD ₅₀ (rat): 1000 mg/kg, LD ₅₀ (rabbit): 100 mg/kg
Subcutaneous	:	LD ₅₀ (rat): 5000 mg/kg
Ingestion	:	May be harmful.
Inhalation	:	May be harmful.
Eye irritation	:	May be irritating.
Skin irritation	:	May be irritating and may be harmful if absorbed.
Sensitization	:	--
Chronic toxicity	:	--
Carcinogenicity	:	--
Mutagenicity	:	--

12. ECOLOGICAL INFORMATION

Mobility	:	Not known
Persistence and degradability	:	Not known
Bioaccumulative potential	:	Not known
Ecotoxicity	:	Not known

(Lanjutan)



MATERIAL SAFETY DATA SHEET

SODIUM ALGINATE LB

13. DISPOSAL CONSIDERATIONS

Product:

There are no uniform EC Regulations for the disposal of chemicals or residues. Chemical residues generally count as special waste. The disposal of the latter is regulated in the EC member countries through corresponding laws and regulations. We recommend that you contact either the authorities in charge of approved waste disposal companies which will advise you on how to dispose of special waste.

Packaging:

Disposal in compliance with official regulations. Handle contaminated packaging in the same way as the substance itself. If not officially specified differently, non-contaminated packaging may be treated like household waste or recycled.

14. TRANSPORT INFORMATION

UN Number : --
 Maximum filling grade tank : --
 Proper shipping name : --

Road/Railway/Inland waterways

ADR/RID/ADNR Class : Non-hazardous for road transport
 Packaging group : --

Sea

IMDG Class : Non-hazardous for sea transport
 Packaging group : --

Air

IATA Class : Non-hazardous for air transport
 Packaging group : --
 Packing instructions (PA) : --
 Packing instructions (CAO) : --

15. REGULATORY INFORMATION

Responsibility of the receiver to have knowledge of national and local regulations.

(Lanjutan)



MATERIAL SAFETY DATA SHEET

SODIUM ALGINATE LB

EC Classification

Label name	:	None
Hazard symbol	:	--
Risk phrases	:	--
Safety phrases	:	22: Do not breathe dust. 24/25: Avoid contact with skin and eyes.

National regulations

WGK (Germany)	:	1
Listed on TSCA-inventory	:	--
Listed on DSL-inventory	:	--
Listed on AICS-inventory	:	--
Listed on MITI-inventory	:	--

16. OTHER INFORMATION

All information given by or on behalf of Duchefa as to properties, specifications, use, etc. of the products is based on research, including literature and is believed reliable.

Duchefa is not liable for any damage a Customer might suffer as a result of the fact that the products the Customer bought from Duchefa prove not to be suitable for the use to which the Customer wishes to apply the products, unless the Customer has been expressly advised by Duchefa in writing in this regard.

Duchefa is not liable for damage caused by the actions or omissions of Customers themselves or by persons appointed by Customers or for whom Customers are otherwise responsible.

In this respect the buyer is obliged to check the quality and all other properties of the products. The buyer assumes all responsibilities connected with the use of the products and information.

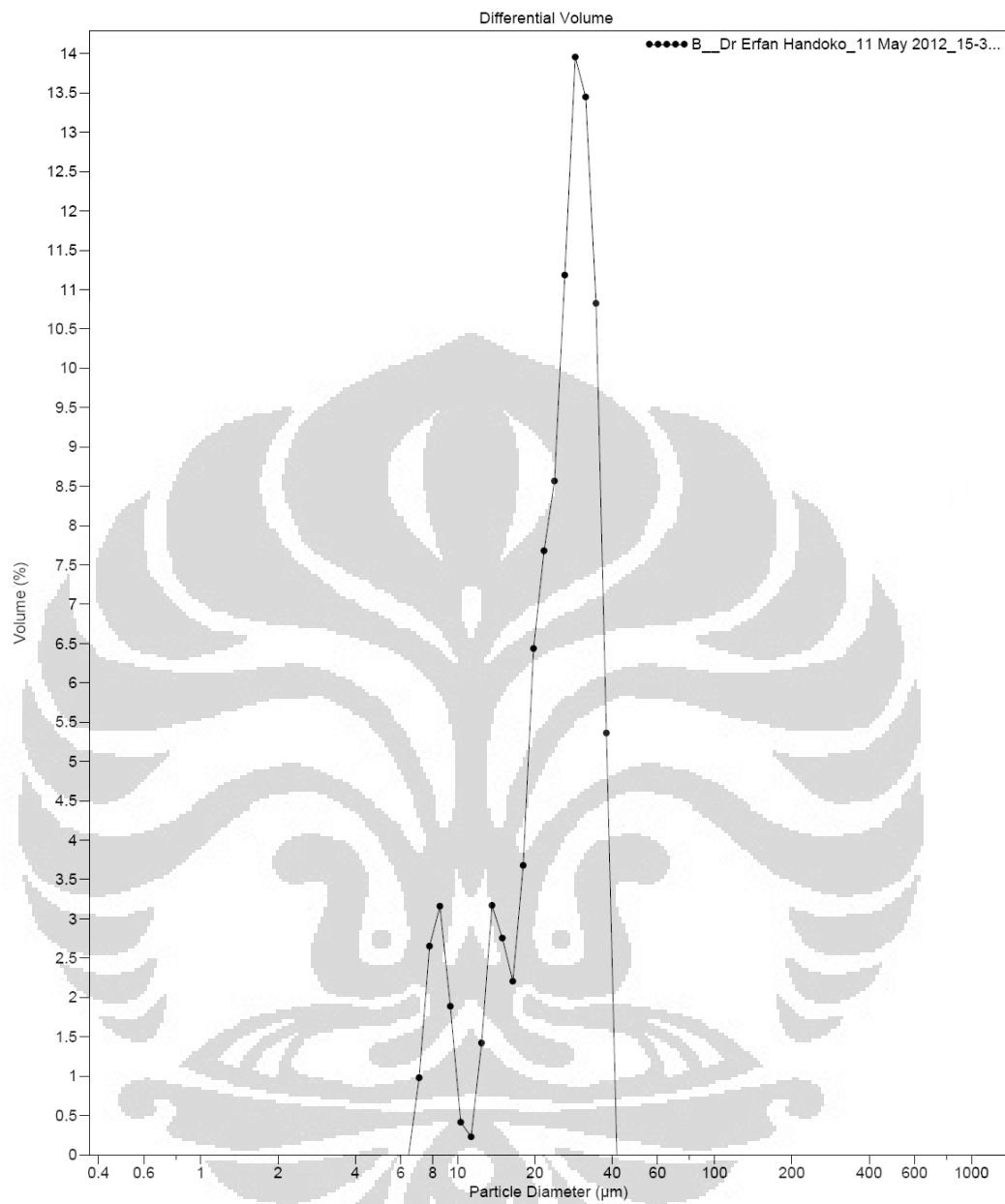
Duchefa does not guarantee the manner of packaging, and/or the quality and/or the properties of the packaging of the goods unless Duchefa itself applied the packaging and/or had it applied and/or packed the goods itself and/or had them packed.

Communications by or on behalf of Duchefa on the quality, the composition, the handling (in the broadest sense of the word), application possibilities, properties and the like of the products supplied by Duchefa do not bind Duchefa unless these communications are made expressly, in the form of a written guarantee.

Furthermore the general terms and conditions of sale are applicable and upon request we will send the complete general terms and conditions of sale.

HISTORY

Printing date	:	April 4, 2005
Date previous MSDS	:	--

Lampiran 26. Distribusi ukuran partikel mikrosfer formula 1.

(Lanjutan)

Volume Statistics (Arithmetic)				B__Dr Erfan Handoko_11 May 2012_15-3...			
Calculations from 0.375 μm to 948.3 μm							
Volume:	100%			S.D.:	8.214 μm		
Mean:	24.75 μm			Variance:	67.46 μm^2		
Median:	25.99 μm			Skewness:	-0.469 Left skewed		
D(3,2):	20.76 μm			Kurtosis:	-0.600 Platykurtic		
Mode:	28.70 μm						
d_{10} :	12.39 μm	d_{50} :	25.99 μm	d_{90} :	34.85 μm		
<1 μm	<4 μm	<6 μm	<8 μm	<10 μm	<20 μm	<40 μm	<60 μm
0%	0%	0%	3.09%	8.76%	26.5%	100%	100%
Surface Area Statistics (Arithmetic)				B__Dr Erfan Handoko_11 May 2012_15-3...			
Calculations from 0.375 μm to 948.3 μm							
Surface Area:	100%			S.D.:	9.104 μm		
Mean:	20.76 μm			Variance:	82.89 μm^2		
Median:	21.28 μm			Skewness:	0.014 Right skewed		
D(3,2):	20.76 μm			Kurtosis:	-1.184 Platykurtic		
Mode:	28.70 μm						
d_{10} :	8.152 μm	d_{50} :	21.28 μm	d_{90} :	32.82 μm		
<1 μm	<4 μm	<6 μm	<8 μm	<10 μm	<20 μm	<40 μm	<60 μm
0%	0%	0%	8.52%	22.0%	45.3%	100%	100%
Number Statistics (Arithmetic)				B__Dr Erfan Handoko_11 May 2012_15-3...			
Calculations from 0.375 μm to 948.3 μm							
Number:	100%			S.D.:	6.850 μm		
Mean:	12.24 μm			Variance:	46.92 μm^2		
Median:	8.751 μm			Skewness:	1.645 Right skewed		
D(3,2):	20.76 μm			Kurtosis:	1.832 Leptokurtic		
Mode:	7.775 μm						
d_{10} :	7.348 μm	d_{50} :	8.751 μm	d_{90} :	23.40 μm		
<1 μm	<4 μm	<6 μm	<8 μm	<10 μm	<20 μm	<40 μm	<60 μm
0%	0%	0%	29.6%	64.7%	84.8%	100%	100%

(Lanjutan)

B_Dr Erfan Handoko_11 May 2012_15-3...

Particle Diameter μm	Volume % <
0.782	0
1	0
2	0
3	0
4	0
5	0
7	0.35
10	8.76
20	26.5
40	100
80	100
82.72	100

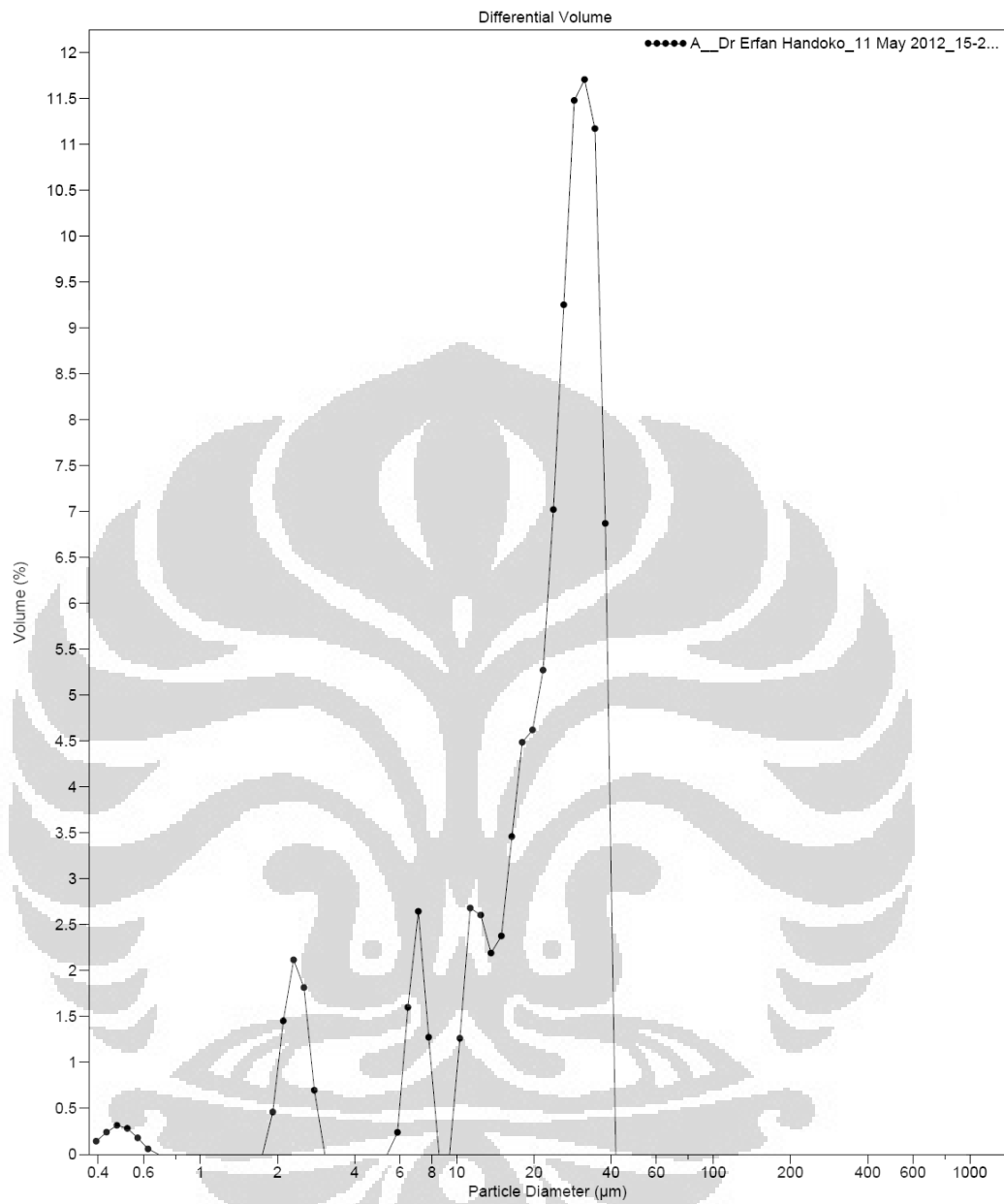
B_Dr Erfan Handoko_11 May 2012_15-3...

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	0	0
21	2.423	0	0	0
22	2.660	0	0	0
23	2.920	0	0	0
24	3.205	0	0	0
25	3.519	0	0	0
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	0.98	2.87	11.2
33	7.421	2.65	7.08	23.0
34	8.147	3.16	7.69	20.7
35	8.943	1.89	4.18	9.36
36	9.818	0.41	0.83	1.55
37	10.78	0.23	0.42	0.65
38	11.83	1.42	2.38	3.04
39	12.99	3.17	4.84	5.14
40	14.26	2.75	3.83	3.37
41	15.65	2.20	2.79	2.04

(Lanjutan)

B__Dr Erfan Handoko_11 May 2012_15-3...

Channel Number	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
42	17.18	3.68	4.24	2.57
43	18.86	6.44	6.76	3.40
44	20.71	7.68	7.35	3.07
45	22.73	8.57	7.47	2.59
46	24.95	11.2	8.88	2.56
47	27.39	14.0	10.1	2.41
48	30.07	13.4	8.86	1.76
49	33.01	10.8	6.50	1.07
50	36.24	5.36	2.93	0.40
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
61	101.1	0	0	0
62	111.0	0	0	0
63	121.8	0	0	0
64	133.7	0	0	0
65	146.8	0	0	0
66	161.2	0	0	0
67	176.9	0	0	0
68	194.2	0	0	0
69	213.2	0	0	0
70	234.0	0	0	0
71	256.9	0	0	0
72	282.1	0	0	0
73	309.6	0	0	0
74	339.9	0	0	0
75	373.1	0	0	0
76	409.6	0	0	0
77	449.7	0	0	0
78	493.6	0	0	0
79	541.9	0	0	0
80	594.8	0	0	0
81	653.0	0	0	0
82	716.8	0	0	0
83	786.9	0	0	0
84	863.9	0	0	0
	948.3			

Lampiran 27. Distribusi ukuran partikel mikrosfer formula 2

(Lanjutan)

Volume Statistics (Arithmetic)

A__Dr Erfan Handoko_11 May 2012_15-2...

Calculations from 0.375 μm to 948.3 μm

Volume:	100%	S.D.:	10.38 μm
Mean:	22.95 μm	Variance:	107.7 μm^2
Median:	25.08 μm	Skewness:	-0.523 Left skewed
D(3,2):	10.07 μm	Kurtosis:	-0.720 Platykurtic
Mode:	31.50 μm		

d_{10} :	6.859 μm	d_{50} :	25.08 μm	d_{90} :	35.33 μm
------------	---------------------	------------	---------------------	------------	---------------------

<1 μm	<4 μm	<6 μm	<8 μm	<10 μm	<20 μm	<40 μm	<60 μm
1.22%	7.76%	7.93%	13.3%	13.8%	35.5%	100%	100%

Surface Area Statistics (Arithmetic)

A__Dr Erfan Handoko_11 May 2012_15-2...

Calculations from 0.375 μm to 948.3 μm

Surface Area:	100%	S.D.:	11.39 μm
Mean:	10.07 μm	Variance:	129.7 μm^2
Median:	2.616 μm	Skewness:	0.980 Right skewed
D(3,2):	10.07 μm	Kurtosis:	-0.448 Platykurtic
Mode:	2.313 μm		

d_{10} :	0.457 μm	d_{50} :	2.616 μm	d_{90} :	29.29 μm
------------	---------------------	------------	---------------------	------------	---------------------

<1 μm	<4 μm	<6 μm	<8 μm	<10 μm	<20 μm	<40 μm	<60 μm
25.5%	53.9%	54.2%	61.9%	62.4%	77.3%	100%	100%

Number Statistics (Arithmetic)

A__Dr Erfan Handoko_11 May 2012_15-2...

Calculations from 0.375 μm to 948.3 μm

Number:	100%	S.D.:	0.704 μm
Mean:	0.570 μm	Variance:	0.496 μm^2
Median:	0.462 μm	Skewness:	20.71 Right skewed
D(3,2):	10.07 μm	Kurtosis:	696.8 Leptokurtic
Mode:	0.431 μm		

d_{10} :	0.394 μm	d_{50} :	0.462 μm	d_{90} :	0.575 μm
------------	---------------------	------------	---------------------	------------	---------------------

<1 μm	<4 μm	<6 μm	<8 μm	<10 μm	<20 μm	<40 μm	<60 μm
95.3%	99.8%	99.8%	99.9%	99.9%	99.97%	100%	100%

(Lanjutan)

A__Dr Erfan Handoko_11 May 2012_15-2...

Particle Diameter µm	Volume % <
0.782	1.22
1	1.22
2	1.65
3	7.76
4	7.76
5	7.76
7	10.6
10	13.8
20	35.5
40	100
80	100
82.72	100

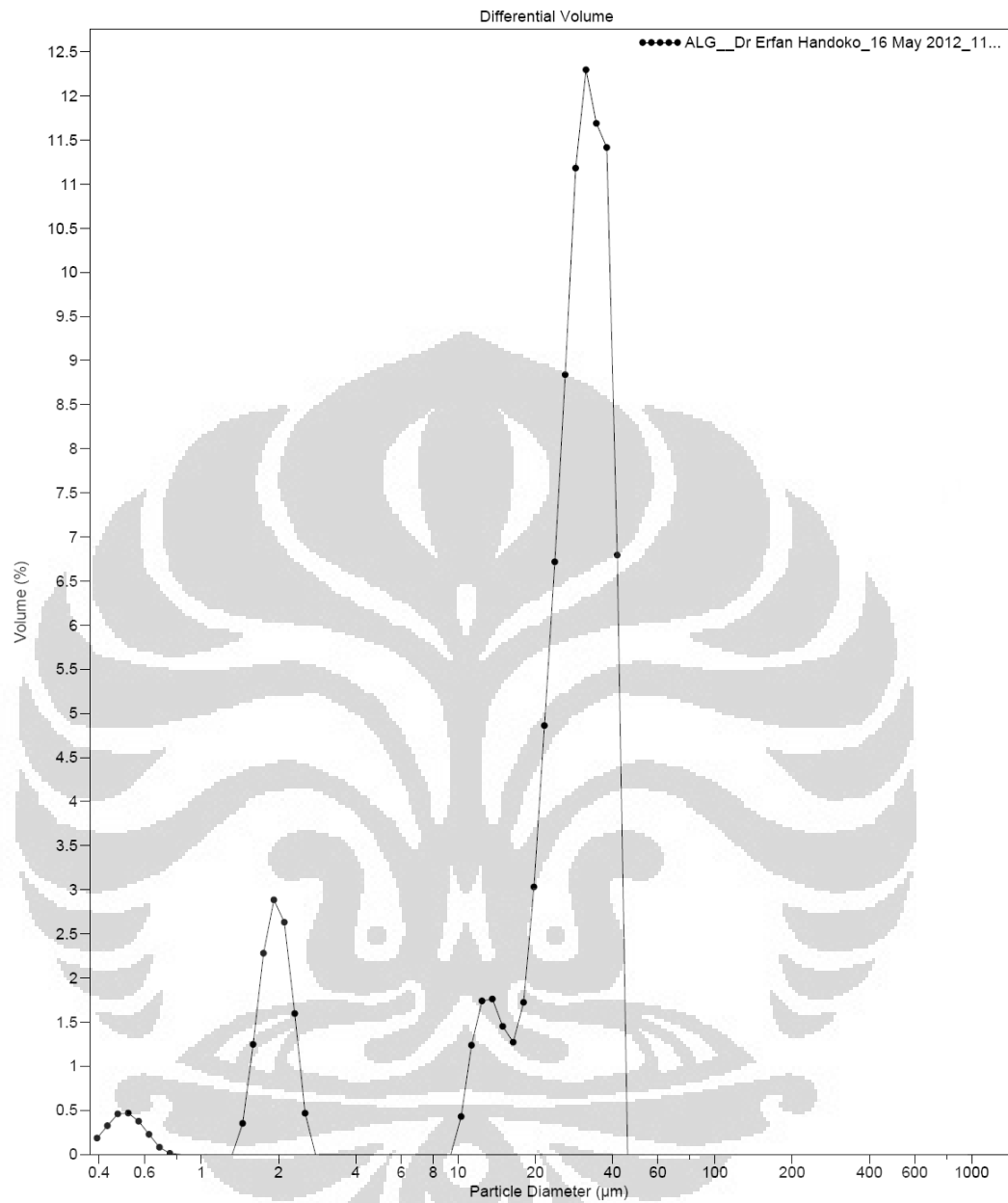
A__Dr Erfan Handoko_11 May 2012_15-2...

Channel Number	Channel Diameter (Lower) µm	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
1	0.375	0.14	3.65	19.4
2	0.412	0.24	5.63	24.8
3	0.452	0.32	6.71	24.6
4	0.496	0.28	5.47	16.6
5	0.545	0.18	3.15	7.94
6	0.598	0.058	0.94	1.96
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	0.46	2.42	0.54
19	2.011	1.45	6.95	1.29
20	2.207	2.12	9.23	1.42
21	2.423	1.82	7.21	0.92
22	2.660	0.70	2.52	0.27
23	2.920	0	0	0
24	3.205	0	0	0
25	3.519	0	0	0
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	0.24	0.41	0.0097
31	6.158	1.60	2.50	0.049
32	6.760	2.65	3.76	0.062
33	7.421	1.28	1.65	0.022
34	8.147	0	0	0
35	8.943	0	0	0
36	9.818	1.26	1.24	0.0096
37	10.78	2.68	2.39	0.015
38	11.83	2.61	2.12	0.011
39	12.99	2.19	1.62	0.0072
40	14.26	2.38	1.60	0.0059
41	15.65	3.46	2.13	0.0065

(Lanjutan)

A__Dr Erfan Handoko_11 May 2012_15-2...

Channel Number	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
42	17.18	4.49	2.51	0.0064
43	18.86	4.62	2.36	0.0050
44	20.71	5.27	2.45	0.0043
45	22.73	7.02	2.97	0.0043
46	24.95	9.25	3.57	0.0043
47	27.39	11.5	4.03	0.0040
48	30.07	11.7	3.74	0.0031
49	33.01	11.2	3.25	0.0022
50	36.24	6.87	1.82	0.0010
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
61	101.1	0	0	0
62	111.0	0	0	0
63	121.8	0	0	0
64	133.7	0	0	0
65	146.8	0	0	0
66	161.2	0	0	0
67	176.9	0	0	0
68	194.2	0	0	0
69	213.2	0	0	0
70	234.0	0	0	0
71	256.9	0	0	0
72	282.1	0	0	0
73	309.6	0	0	0
74	339.9	0	0	0
75	373.1	0	0	0
76	409.6	0	0	0
77	449.7	0	0	0
78	493.6	0	0	0
79	541.9	0	0	0
80	594.8	0	0	0
81	653.0	0	0	0
82	716.8	0	0	0
83	786.9	0	0	0
84	863.9	0	0	0
	948.3			

Lampiran 28. Distribusi ukuran partikel mikrosfer formula 3

(Lanjutan)

Volume Statistics (Arithmetic)				ALG__Dr Erfan Handoko_16 May 2012_11...			
Calculations from 0.375 μm to 948.3 μm							
Volume:	100%			S.D.:	11.91 μm		
Mean:	25.46 μm			Variance:	142.0 μm^2		
Median:	28.20 μm			Skewness:	-0.795 Left skewed		
D(3,2):	7.439 μm			Kurtosis:	-0.340 Platykurtic		
Mode:	31.50 μm						
d ₁₀ :	2.095 μm	d ₅₀ :	28.20 μm	d ₉₀ :	38.78 μm		
<1 μm	<4 μm	<6 μm	<8 μm	<10 μm	<20 μm	<40 μm	<60 μm
2.12%	13.6%	13.6%	13.6%	13.7%	25.0%	93.6%	100%
Surface Area Statistics (Arithmetic)				ALG__Dr Erfan Handoko_16 May 2012_11...			
Calculations from 0.375 μm to 948.3 μm							
Surface Area:	100%			S.D.:	11.58 μm		
Mean:	7.439 μm			Variance:	134.1 μm^2		
Median:	1.852 μm			Skewness:	1.594 Right skewed		
D(3,2):	7.439 μm			Kurtosis:	1.018 Leptokurtic		
Mode:	1.919 μm						
d ₁₀ :	0.458 μm	d ₅₀ :	1.852 μm	d ₉₀ :	29.02 μm		
<1 μm	<4 μm	<6 μm	<8 μm	<10 μm	<20 μm	<40 μm	<60 μm
31.4%	75.7%	75.7%	75.7%	75.7%	81.5%	98.9%	100%
Number Statistics (Arithmetic)				ALG__Dr Erfan Handoko_16 May 2012_11...			
Calculations from 0.375 μm to 948.3 μm							
Number:	100%			S.D.:	0.564 μm		
Mean:	0.608 μm			Variance:	0.318 μm^2		
Median:	0.480 μm			Skewness:	24.00 Right skewed		
D(3,2):	7.439 μm			Kurtosis:	1171 Leptokurtic		
Mode:	0.474 μm						
d ₁₀ :	0.399 μm	d ₅₀ :	0.480 μm	d ₉₀ :	0.660 μm		
<1 μm	<4 μm	<6 μm	<8 μm	<10 μm	<20 μm	<40 μm	<60 μm
91.3%	99.96%	99.96%	99.96%	99.96%	99.98%	100%	100%

(Lanjutan)

ALG_Dr Erfan Handoko_16 May 2012_11...

Particle Diameter µm	Volume % <
0.782	2.12
1	2.12
2	8.70
3	13.6
4	13.6
5	13.6
7	13.6
10	13.7
20	25.0
40	93.6
80	100
82.72	100

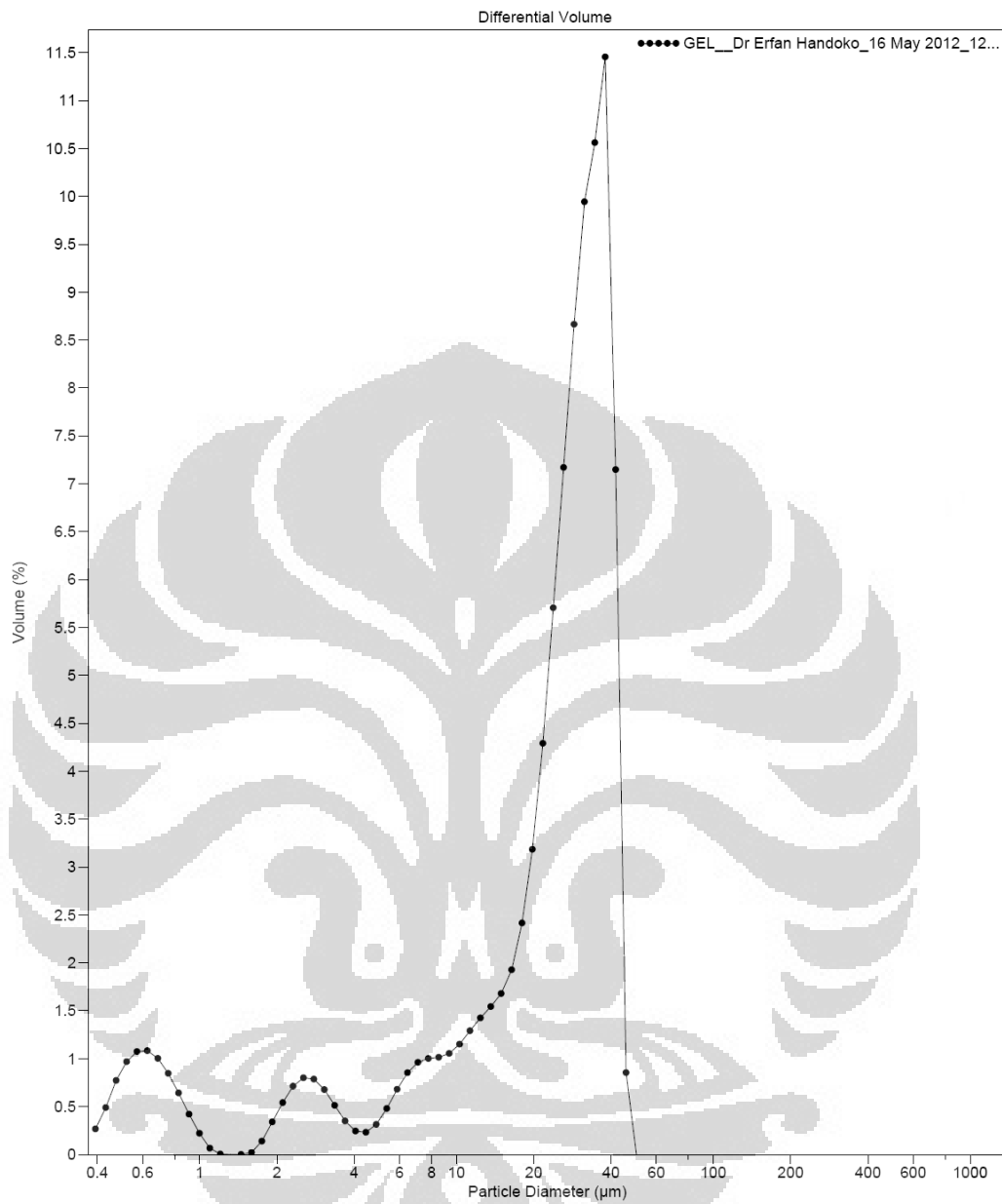
ALG_Dr Erfan Handoko_16 May 2012_11...

Channel Number	Channel Diameter (Lower) µm	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
1	0.375	0.18	3.46	15.4
2	0.412	0.32	5.57	20.6
3	0.452	0.46	7.17	22.0
4	0.496	0.47	6.68	17.0
5	0.545	0.37	4.88	10.3
6	0.598	0.23	2.68	4.69
7	0.656	0.079	0.86	1.25
8	0.721	0.0096	0.094	0.11
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	0.35	1.80	0.59
16	1.520	1.25	5.82	1.58
17	1.668	2.28	9.70	2.18
18	1.832	2.88	11.2	2.09
19	2.011	2.63	9.29	1.44
20	2.207	1.60	5.13	0.66
21	2.423	0.47	1.36	0.15
22	2.660	0	0	0
23	2.920	0	0	0
24	3.205	0	0	0
25	3.519	0	0	0
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	0.43	0.31	0.0020
37	10.78	1.24	0.81	0.0044
38	11.83	1.74	1.04	0.0047
39	12.99	1.76	0.96	0.0036
40	14.26	1.45	0.72	0.0022
41	15.65	1.27	0.58	0.0015

(Lanjutan)

ALG__Dr Erfan Handoko_16 May 2012_11...

Channel Number	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
42	17.18	1.72	0.71	0.0015
43	18.86	3.03	1.14	0.0020
44	20.71	4.86	1.67	0.0024
45	22.73	6.72	2.10	0.0025
46	24.95	8.84	2.52	0.0025
47	27.39	11.2	2.90	0.0024
48	30.07	12.3	2.90	0.0020
49	33.01	11.7	2.51	0.0014
50	36.24	11.4	2.24	0.0011
51	39.78	6.79	1.21	0.00048
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
61	101.1	0	0	0
62	111.0	0	0	0
63	121.8	0	0	0
64	133.7	0	0	0
65	146.8	0	0	0
66	161.2	0	0	0
67	176.9	0	0	0
68	194.2	0	0	0
69	213.2	0	0	0
70	234.0	0	0	0
71	256.9	0	0	0
72	282.1	0	0	0
73	309.6	0	0	0
74	339.9	0	0	0
75	373.1	0	0	0
76	409.6	0	0	0
77	449.7	0	0	0
78	493.6	0	0	0
79	541.9	0	0	0
80	594.8	0	0	0
81	653.0	0	0	0
82	716.8	0	0	0
83	786.9	0	0	0
84	863.9	0	0	0
	948.3			

Lampiran 29. Distribusi ukuran partikel mikrosfer formula 4

(Lanjutan)

Volume Statistics (Arithmetic)				GEL__Dr Erfan Handoko_16 May 2012_12...			
Calculations from 0.375 μm to 948.3 μm							
Volume:	100%			S.D.:	12.85 μm		
Mean:	24.11 μm		Variance:	165.1 μm^2			
Median:	26.92 μm		Skewness:	-0.480 Left skewed			
D(3,2):	5.251 μm		Kurtosis:	-0.941 Platykurtic			
Mode:	37.97 μm						
d ₁₀ :	2.536 μm	d ₅₀ :	26.92 μm	d ₉₀ :	39.16 μm		
<1 μm	<4 μm	<6 μm	<8 μm	<10 μm	<20 μm	<40 μm	<60 μm
7.68%	12.8%	14.5%	17.3%	19.8%	33.0%	92.4%	100%
Surface Area Statistics (Arithmetic)				GEL__Dr Erfan Handoko_16 May 2012_12...			
Calculations from 0.375 μm to 948.3 μm							
Surface Area:	100%			S.D.:	9.950 μm		
Mean:	5.251 μm		Variance:	99.01 μm^2			
Median:	0.683 μm		Skewness:	2.247 Right skewed			
D(3,2):	5.251 μm		Kurtosis:	3.862 Leptokurtic			
Mode:	0.571 μm						
d ₁₀ :	0.454 μm	d ₅₀ :	0.683 μm	d ₉₀ :	22.95 μm		
<1 μm	<4 μm	<6 μm	<8 μm	<10 μm	<20 μm	<40 μm	<60 μm
67.5%	78.5%	80.2%	82.3%	83.8%	88.5%	99.1%	100%
Number Statistics (Arithmetic)				GEL__Dr Erfan Handoko_16 May 2012_12...			
Calculations from 0.375 μm to 948.3 μm							
Number:	100%			S.D.:	0.363 μm		
Mean:	0.565 μm		Variance:	0.132 μm^2			
Median:	0.520 μm		Skewness:	40.92 Right skewed			
D(3,2):	5.251 μm		Kurtosis:	2995 Leptokurtic			
Mode:	0.474 μm						
d ₁₀ :	0.410 μm	d ₅₀ :	0.520 μm	d ₉₀ :	0.723 μm		
<1 μm	<4 μm	<6 μm	<8 μm	<10 μm	<20 μm	<40 μm	<60 μm
98.8%	99.9%	99.95%	99.97%	99.98%	99.99%	100%	100%

(Lanjutan)

GEL_Dr Erfan Handoko_16 May 2012_12...

Particle Diameter μm	Volume % <
0.782	6.40
1	7.68
2	8.34
3	11.4
4	12.8
5	13.5
7	15.9
10	19.8
20	33.0
40	92.4
80	100
82.72	100

GEL_Dr Erfan Handoko_16 May 2012_12...

Channel Number	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
1	0.375	0.27	3.56	10.4
2	0.412	0.49	5.96	14.5
3	0.452	0.77	8.56	17.2
4	0.496	0.97	9.78	16.3
5	0.545	1.07	9.88	13.7
6	0.598	1.08	9.08	10.4
7	0.656	1.00	7.66	7.30
8	0.721	0.85	5.89	4.66
9	0.791	0.64	4.07	2.67
10	0.868	0.42	2.43	1.32
11	0.953	0.22	1.16	0.53
12	1.047	0.067	0.32	0.12
13	1.149	0.0050	0.022	0.0067
14	1.261	0	0	0
15	1.384	0.00046	0.0017	0.00036
16	1.520	0.021	0.070	0.013
17	1.668	0.14	0.42	0.062
18	1.832	0.34	0.93	0.11
19	2.011	0.54	1.35	0.14
20	2.207	0.71	1.62	0.14
21	2.423	0.80	1.66	0.12
22	2.660	0.79	1.48	0.086
23	2.920	0.68	1.16	0.056
24	3.205	0.51	0.80	0.032
25	3.519	0.35	0.50	0.017
26	3.863	0.24	0.32	0.0088
27	4.240	0.23	0.27	0.0063
28	4.655	0.31	0.34	0.0064
29	5.110	0.48	0.47	0.0074
30	5.610	0.68	0.61	0.0079
31	6.158	0.85	0.69	0.0075
32	6.760	0.96	0.71	0.0064
33	7.421	1.00	0.68	0.0051
34	8.147	1.02	0.62	0.0039
35	8.943	1.05	0.59	0.0030
36	9.818	1.15	0.59	0.0025
37	10.78	1.29	0.60	0.0021
38	11.83	1.43	0.60	0.0018
39	12.99	1.54	0.60	0.0015
40	14.26	1.68	0.59	0.0012
41	15.65	1.93	0.62	0.0010

(Lanjutan)

GEL__Dr Erfan Handoko_16 May 2012_12...

Channel Number	Channel Diameter (Lower) μm	Diff. Volume %	Diff. Surface Area %	Diff. Number %
42	17.18	2.42	0.70	0.00098
43	18.86	3.19	0.85	0.00098
44	20.71	4.29	1.04	0.00100
45	22.73	5.71	1.26	0.0010
46	24.95	7.17	1.44	0.00095
47	27.39	8.67	1.59	0.00087
48	30.07	9.94	1.66	0.00075
49	33.01	10.6	1.60	0.00060
50	36.24	11.5	1.58	0.00050
51	39.78	7.15	0.90	0.00023
52	43.67	0.85	0.098	0.000021
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
61	101.1	0	0	0
62	111.0	0	0	0
63	121.8	0	0	0
64	133.7	0	0	0
65	146.8	0	0	0
66	161.2	0	0	0
67	176.9	0	0	0
68	194.2	0	0	0
69	213.2	0	0	0
70	234.0	0	0	0
71	256.9	0	0	0
72	282.1	0	0	0
73	309.6	0	0	0
74	339.9	0	0	0
75	373.1	0	0	0
76	409.6	0	0	0
77	449.7	0	0	0
78	493.6	0	0	0
79	541.9	0	0	0
80	594.8	0	0	0
81	653.0	0	0	0
82	716.8	0	0	0
83	786.9	0	0	0
84	863.9	0	0	0
	948.3			

Lampiran 30. Perhitungan pelepasan verapamil HCl dari mikrosfer

Jumlah pelepasan verapamil HCl dari mikrosfer (mg):

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

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

$$\text{c. Menit ke n} = \frac{(Y_n - a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \dots + \frac{(Y_{15} - a) \times fp \times s}{b \times 1000}$$

Keterangan:

Y = serapan verapamil HCl

Y_{15} = serapan verapamil HCl pada menit ke-15 (berlaku untuk Y_{30} , Y_{45} dan seterusnya)

fp = faktor pengenceran

M = volume medium yang digunakan (250 ml)

S = volume sampel yang diambil tiap titik (10ml)

a = koefisien intersep

b = slope