



UNIVERSITAS INDONESIA

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI *BEADS*
KALSIMUM-ALGINAT PENTOKSIFILLIN
DENGAN METODE GELASI ION**

SKRIPSI

UKE ANDRAWINA UTAMI

0906601696

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

PROGRAM STUDI EKSTENSI DEPARTEMEN FARMASI

DEPOK

JULI 2012



UNIVERSITAS INDONESIA

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI *BEADS*
KALSIUM-ALGINAT PENTOKSIFILLIN
DENGAN METODE GELASI ION**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi

UKE ANDRAWINA UTAMI

0906601696

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

PROGRAM STUDI EKSTENSI DEPARTEMEN FARMASI

DEPOK

JULI 2012

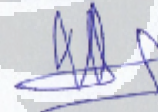
ii

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

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

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

Depok, 13 Juli 2012



(Uke Andrawina Utami)

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Uke Andrawina Utami

NPM : 0906601696

Tanda Tangan : 

Tanggal : 13 Juli 2012

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Uke Andrawina Utami
NPM : 0906601696
Program Studi : Farmasi Ekstensi
Judul Skripsi : Preparasi dan Karakterisasi *Beads* Kalsium – Alginat
Pentoksifillin dengan Metode Gelasi Ion

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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Pharm. Dr. Joshita Djajadisastra, M.S., PhD (.....)
Penguji I : Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc (.....)
Penguji II : Dra. Azizahwati, M.S., Apt (.....)

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : 13 Juli 2012

v

v

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT, karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

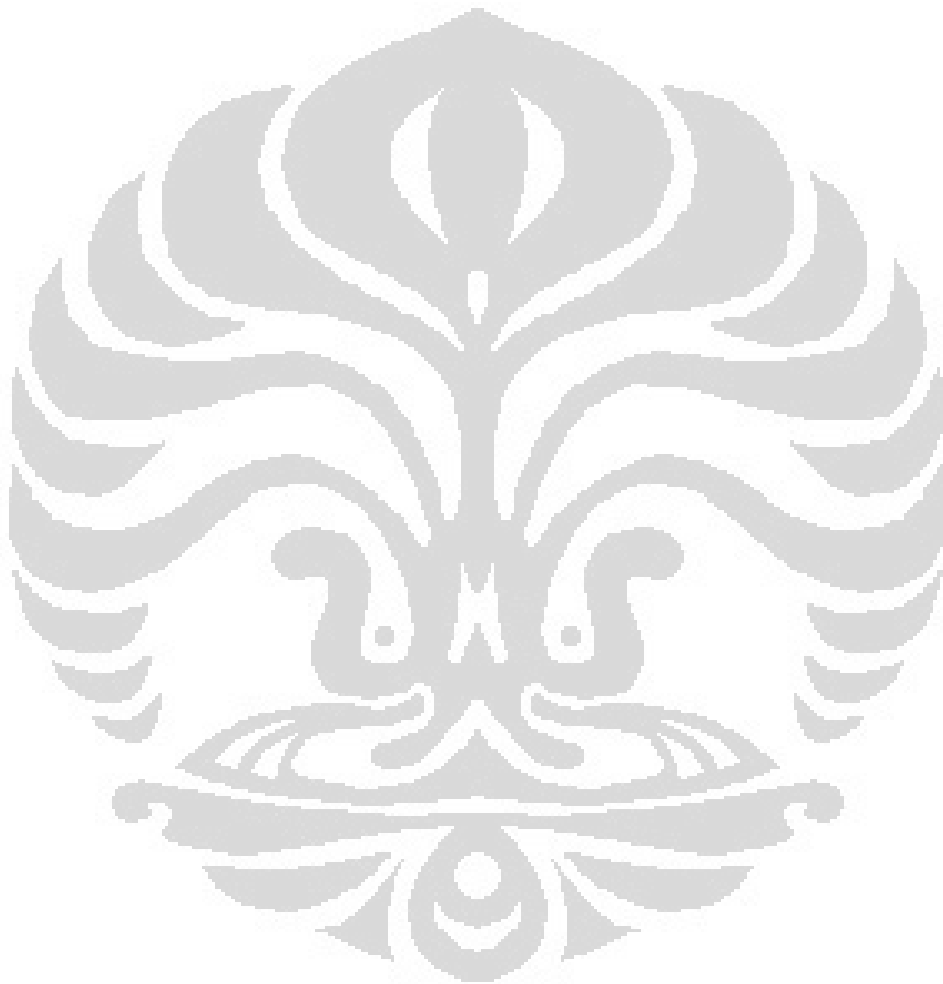
Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. Pharm. Dr. Joshita Djajadisastra, MS., Ph.D selaku pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penulisan skripsi ini;
2. Prof. Dr. Yahdiana Harahap, MS., Apt selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI;
3. Dra. Azizahwati, MS, Apt selaku Ketua Program S1 Ekstensi Farmasi FMIPA UI;
4. Dra. Maryati Kurniadi M.S., Apt selaku pembimbing akademis yang telah memberikan bimbingan selama penulis menempuh pendidikan di FMIPA UI;
5. Seluruh dosen/staf pengajar Farmasi FMIPA UI, terutama atas ilmu pengetahuan, didikan, bantuan dan saran selama ini;
6. Seluruh pegawai dan laboran Farmasi FMIPA UI atas bantuannya selama penulis melakukan penelitian;
7. PT. Kalbe Farma dan PT. Dankos Farma yang telah memberikan bantuan berupa bahan baku selama penelitian;
8. Keluargaku tercinta, Mama, Papa, Aa, dan seluruh keluarga besar yang selalu memberikan dukungan baik moral maupun material;
9. Teman-teman terdekat yang selalu memberikan bantuan dan semangat kepada penulis, serta seluruh teman ekstensi Farmasi 2009 yang telah berjuang bersama dalam suka maupun duka; dan
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya yang turut berpartisipasi dalam memberikan bantuan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT akan membalas segala kebaikan dari semua pihak yang telah membantu. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini. Semoga skripsi ini memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Penulis

2012



**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : Uke Andrawina Utami
NPM : 0906601696
Program Studi : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis Karya : Skripsi

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

Preparasi dan Karakterisasi *Beads* Kalsium-Alginat Pentoksifillin dengan Metode Gelasi Ion

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Nonekslusif ini, Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat dan mempublikasikan 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 : 13 Juli 2012

Yang menyatakan



(Uke Andrawina Utami)

ABSTRAK

Nama : Uke Andrawina Utami
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Judul : Preparasi dan Karakterisasi *Beads* Kalsium-Alginat Pentoksifillin dengan Metode Gelasi Ion

Inflammatory Bowel Disease (IBD) merupakan penyakit radang yang terjadi pada usus. Peradangan kronik yang terjadi dapat menyebabkan terbentuknya jaringan parut, tindakan bedah dilakukan untuk pengobatan ini. Obat antifibrotik diberikan pasca operasi, salah satu obat antifibrotik yang digunakan adalah pentoksifillin. Pengobatan pada lapisan mukosa usus akan lebih efektif, jika obat dapat dilepaskan ke tempat peradangan. Tujuan dari penelitian ini adalah membuat *beads* dengan metode gelasi ion menggunakan polimer alginat yang disambung silang dengan kation divalen seperti kalsium klorida yang akan membentuk gel tidak larut. *Beads* kalsium-alginat yang mengandung pentoksifillin dibuat dalam tiga formula dengan variasi konsentrasi kalsium klorida 2% (formula 1), 3% (formula 2), dan 4% (formula 3). Karakterisasi yang dilakukan meliputi bentuk dan morfologi, distribusi ukuran, efisiensi proses, efisiensi penyerapan, dan uji pelepasan *in vitro*. *Beads* yang dihasilkan berbentuk hampir bulat, distribusi berada pada ukuran 710 sampai 1180 μm . Efisiensi penyerapan dari ketiga formula berturut-turut yaitu 48,75%, 47,28%, dan 45,89%. Kandungan pentoksifillin dari ketiga formula berturut-turut yaitu 18,28%, 15,75%, dan 13,76%. Uji pelepasan zat aktif dari *beads* dilakukan pada medium asam klorida pH 1,2, dapar fosfat pH 7,4 dan dapar fosfat pH 6. Hasil penelitian menunjukkan, pelepasan pentoksifillin dari *beads* alginat pada ketiga medium dilepaskan dengan cepat.

Kata Kunci : *Beads*, natrium alginat, pentoksifillin, gelasi ion
xv + 50 Halaman : 14 gambar; 3 tabel; 24 lampiran
Daftar Acuan : 40 (1979-2010)

ABSTRACT

Name : Uke Andrawina Utami
Program Studi : Extension of Pharmacy
Title : Preparation and Characterization of Calcium-Alginate
Pentoxifylline beads with Ionic Gelation Methode

Inflammatory Bowel Disease (IBD) is an inflammatory that occurs in intestinal. Chronic inflammation that occurs can cause a fibrotic tissue, surgery is an action for the treatment of IBD. Antifibrotic drug is administered after surgery, pentoxifylline is one of an antifibrotic drugs. Treatment of the intestinal mucosa inflammation will be more effective if the drug can be released directly to the inflammation. The aim of this research is to prepare beads by ionic gelation method, where sodium alginate were crosslinked with divalen cations such as calcium ions to form an insoluble gel *beads*. *Beads* were characterized, include shape and morphology, size distribution, process efficiency, adsorption efficiency, and in vitro release test. Calcium-alginate containing pentoxifylline were prepared in three formulas which various concentration of calcium chloride 2% (formula 1), 3% (formula 3), and 4% (formula 3). The results shows that *beads* which produced have almost spherical form, most of particle size distribution is between 710-1180 μm . Adsorption efficiency from three formulas respectively are 48,75%, 47,28%, and 45,89%. Encapsulation efficiency from three formulas respectively are 18,28%, 15,75%, and 13,76%. The release test of active substance from *beads* performed in pH 1,2 hydrochloric acid, pH 7,4 phosphate buffer, and pH 6 phosphate buffer. Results showed the release of pentoxifylline from alginate *beads* was released fastly in three mediums.

Key Word : Beads, sodium alginat, pentoxifylline, ionic gelation
xv + 50 pages : 14 pictures; 3 tabels; 24 appendixes
References : 40 (1979-2010)

DAFTAR ISI

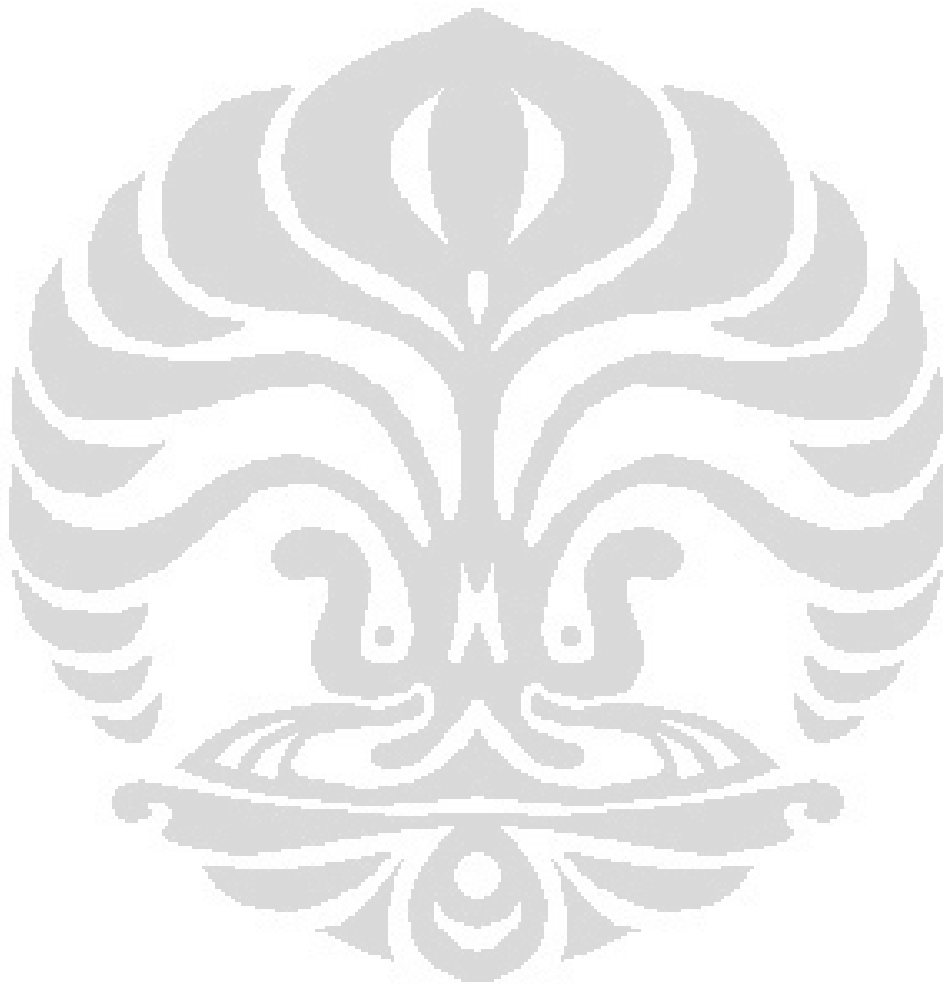
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
HALAMAN PENGESAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	viii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR RUMUS.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	2
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 <i>Beads</i>	3
2.2 Gelasi ion.....	3
2.3 Mekanisme pelepasan obat	4
2.4 Natrium alginat	4
2.5 Pentoksifillin.....	6
2.6 Hidroksi Propil Metil Selulosa Ptalat.....	6
2.7 Sistem penghantaran obat ke kolon.....	8
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	9
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	9
3.2 Alat	9
3.3 Bahan	9
3.4 Cara Kerja	9
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	15
4.1 Optimasi pembuatan <i>beads</i> kosong sebagai uji pendahuluan...	15
4.2 Pembuatan <i>beads</i> yang mengandung pentoksifillin	16
4.3 Evaluasi <i>beads</i>	17
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	28
5.1 Kesimpulan.....	28
5.2 Saran	28
DAFTAR ACUAN	29

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Ikatan antara kalsium dengan alginat.....	4
Gambar 2.2	Struktur kimia natrium alginat.....	5
Gambar 2.3	Struktur kimia pentoksifillin.....	6
Gambar 2.4	Struktur kimia HPMCP.....	7
Gambar 4.1	<i>Beads</i> dari ketiga formula.....	16
Gambar 4.2	Hasil SEM <i>beads</i> formula 1 (1), formula 2 (2), dan formula 3 (3) dengan perbesaran 75 kali.....	17
Gambar 4.3	Distribusi ukuran partikel <i>beads</i>	18
Gambar 4.4	Kandungan obat dan efisiensi penjerapan <i>beads</i>	21
Gambar 4.5	Profil pelepasan pentoksifillin dari <i>beads</i> dalam medium asam klorida pH 1,2.....	22
Gambar 4.6	Profil pelepasan pentoksifillin dari <i>beads</i> dalam medium dapar fosfat pH 7,4.....	23
Gambar 4.7	Profil pelepasan pentoksifillin dari <i>beads</i> dalam medium dapar fosfat pH 6.....	24
Gambar 4.8	Profil pelepasan pentoksifillin dari <i>beads</i> lapis HPMCP dan <i>beads</i> formula 2 dalam medium asam klorida pH 1,2.....	25
Gambar 4.9	Profil pelepasan pentoksifillin dari <i>beads</i> lapis HPMCP dalam medium dapar fosfat pH 7,4.....	26
Gambar 4.10	Profil pelepasan pentoksifillin dari <i>beads</i> lapis HPMCP dalam medium dapar fosfat pH 6.....	26

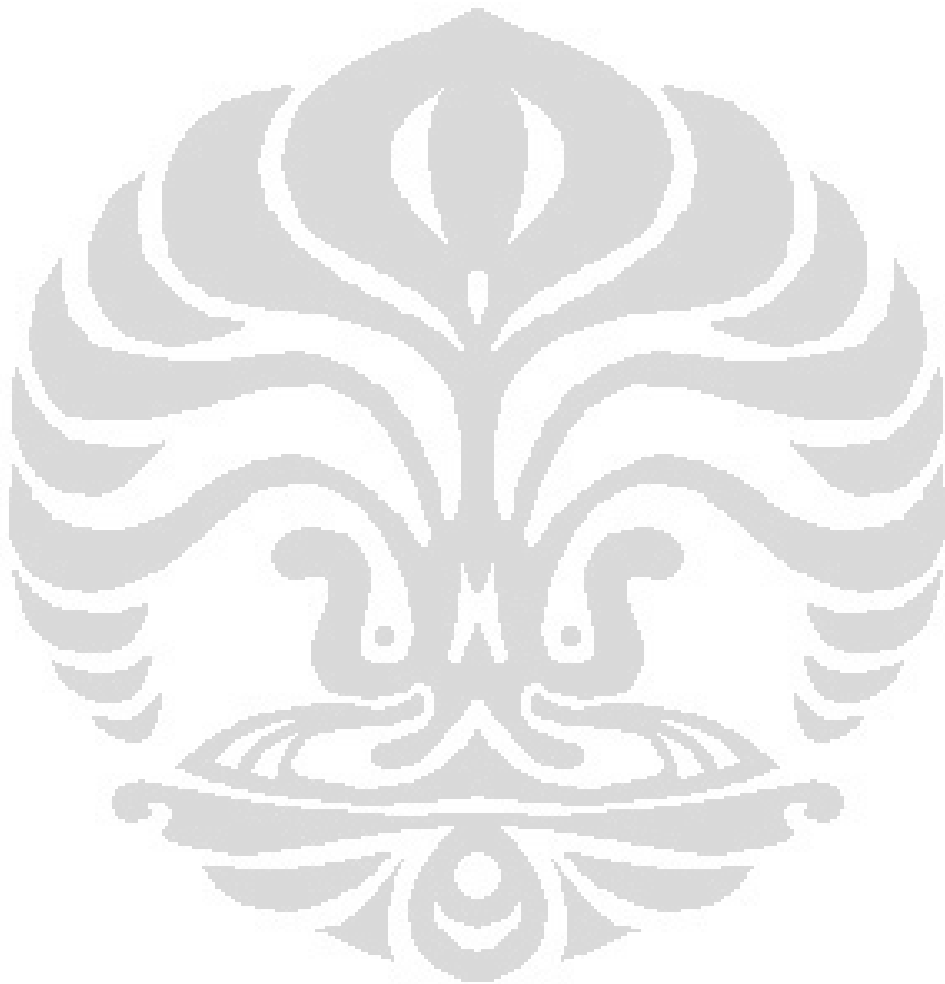
DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Formulasi <i>beads</i> kalsium-alginat yang mengandung pentoksifillin.....	10
Tabel 4.1	Data efisiensi proses <i>beads</i>	19
Tabel 4.2	Data kandungan air <i>beads</i>	19



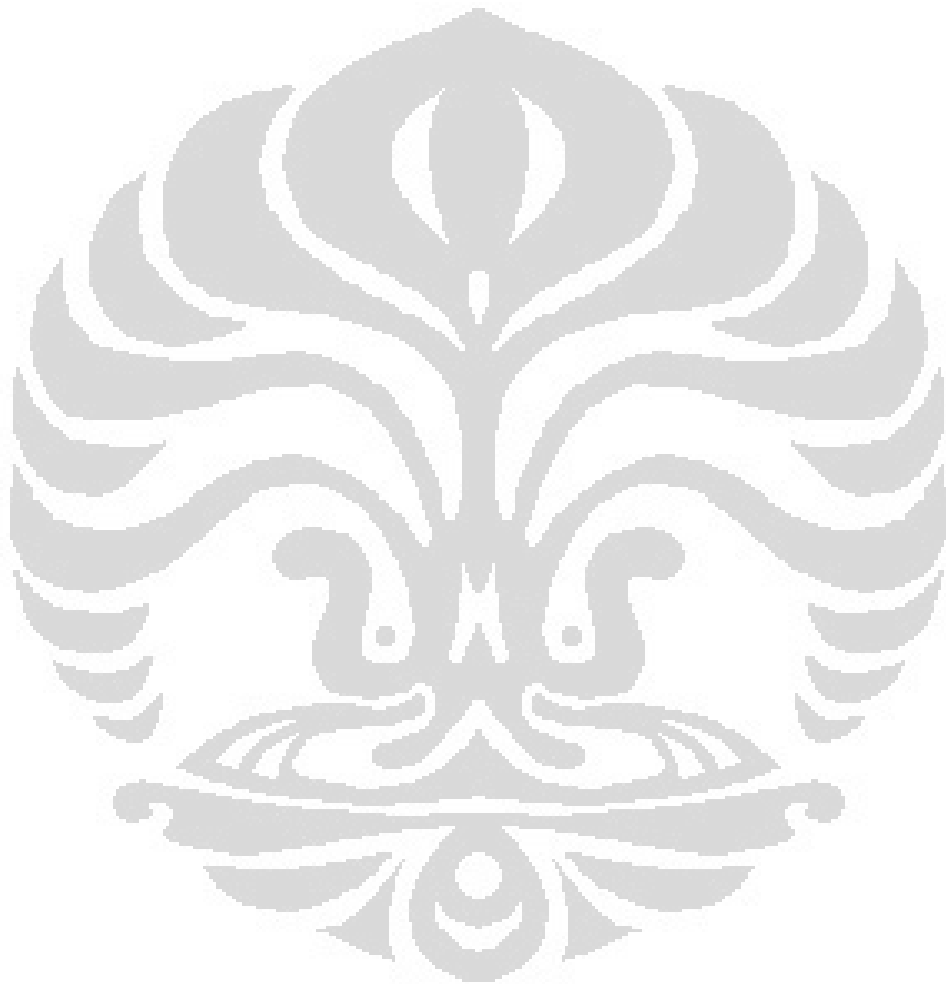
DAFTAR RUMUS

Rumus 3.1 Efisiensi proses.....	11
Rumus 3.2 Efisiensi penyerapan.....	13



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	<i>Beads</i> alginat basah.....	33
Lampiran 2	Hasil SEM <i>beads</i> formula 1 (1), formula 2 (2), dan formula (3) dengan perbesaran 500 kali.....	33
Lampiran 3	Hasil SEM <i>beads</i> formula 1 (1), formula 2 (2), dan formula (3) dengan perbesaran 1000 kali.....	34
Lampiran 4	Spektrum serapan pentoksifillin 10 ppm dalam medium asam klorida pH 1,2 pada panjang gelombang 273,2 nm.....	35
Lampiran 5	Kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium asam klorida pH 1,2 yang diukur pada panjang gelombang 273,2 nm.....	36
Lampiran 6	Kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 7,4 yang diukur pada panjang gelombang 273,4 nm.....	36
Lampiran 7	Kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 6 yang diukur pada panjang gelombang 273,8 nm.....	37
Lampiran 8	Data kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium asam klorida pH 1,2	37
Lampiran 9	Data kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 6.....	38
Lampiran 10	Data kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 7,4.....	38
Lampiran 11	Data distribusi ukuran partikel.....	39
Lampiran 12	Data kandungan dan efisiensi penjerapan zat aktif dalam <i>beads</i>	39
Lampiran 13	Data pelepasan pentoksifillin dari <i>beads</i> dalam medium asam klorida pH 1,2.....	40
Lampiran 14	Data pelepasan pentoksifillin dari <i>beads</i> dalam medium dapar fosfat pH 6.....	40
Lampiran 15	Data pelepasan pentoksifillin dari <i>beads</i> dalam medium dapar fosfat pH 7,4	41
Lampiran 16	Data uji pelepasan pentoksifillin dari <i>beads</i> lapis HPMCP dalam medium asam klorida pH 1,2.....	41
Lampiran 17	Data uji pelepasan pentoksifillin dari <i>beads</i> lapis HPMCP dalam medium dapar fosfat pH 6.....	42
Lampiran 18	Data uji pelepasan pentoksifillin dari <i>beads</i> lapis HPMCP dalam medium dapar fosfat pH 7,4.....	42
Lampiran 19	Perhitungan efisiensi penjerapan dan kandungan zat aktif dalam <i>beads</i>	43
Lampiran 20	Perhitungan pelepasan obat.....	44
Lampiran 21	Sertifikat analisis pentoksifillin.....	46
Lampiran 22	Sertifikat analisis natrium alginat.....	47
Lampiran 23	Sertifikat analisis kalsium klorida.....	48
Lampiran 24	Sertifikat analisis HPMCP HP - 55.....	49



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salah satu penyakit pada saluran pencernaan adalah *inflammatory bowel disease* (IBD), merupakan penyakit radang yang terjadi pada usus, terdiri dari dua macam yaitu penyakit crohn dan kolitis ulseratif (Kumar & Clarck, 2009). Peradangan yang terjadi pada lapisan mukosa usus akan lebih efektif pengobatannya jika obat dapat dilepaskan ke tempat peradangan (Anil & betty, 2010).

Sistem pelepasan obat ke kolon merupakan sistem pelepasan yang dapat melindungi perjalanan obat sampai ke kolon, yaitu pelepasan dan penyerapan obat tidak terjadi di saluran pencernaan bagian atas, tetapi pelepasan dan penyerapan terjadi setelah obat mencapai kolon (Anil & betty, 2010). Keuntungan yang didapat dari pelepasan obat ke kolon antara lain mengurangi terjadinya efek samping, mengurangi frekuensi pemberian obat, dan ketersediaan obat dalam bentuk utuh dekat dengan target pengobatan (Khan, Sridhar, & Srinatha, 2010).

Beads merupakan mikrokapsul berbentuk sferis yang mengandung obat diseluruh bagian (Kumar, Gupta, & Betageri, 2001), dapat meningkatkan bioavaibilitas, dan melepaskan obat pada tempat yang spesifik (Oya, Nuran, & Nuran, 2007). Metode yang digunakan dalam pembuatan *beads* adalah gelasi ion, dilakukan dengan cara meneteskan campuran obat dan polimer yang ditaut-silang ke dalam larutan kation divalen dengan tujuan membentuk struktur yang dapat menjebak zat aktif (Sugawara, Imai, & Otagiri, 1994).

Polisakarida alami telah banyak digunakan sebagai polimer dalam sistem pelepasan obat ke kolon. Salah satu contoh polimer yang dapat digunakan adalah alginat (Kumar, Patil, & Paschapur, 2009). Natrium alginat merupakan garam natrium dari asam alginat, dibentuk dari dua tipe monosakarida, asam 1,4- β -D-manuronat dan residu asam 1,4- α -L-guluronat. Kedua senyawa ini merupakan komponen utama ganggang coklat seperti *Laminaria hyperborea*, *Ascophyllum nodosum*, dan *Macrocystis pyrifera*. Alginat merupakan polimer yang sensitif terhadap pH, dapat menekan pelepasan obat dalam asam (Yotsuyanagi, ohkubo, &

Ikeda, 1987), memiliki sifat biokompatibel, biodegradabilitas, bioadhesif, dan tidak toksik (Carien, Alvaro, & Josias 2009). Natrium alginat merupakan bentuk garam yang larut air, dan akan membentuk gel tidak larut air ketika berinteraksi dengan kation divalen seperti Ca^{2+} (Mørch, 2008).

Pentoksifillin digunakan sebagai zat aktif dalam pembuatan *beads* kalsium-alginat, yang diketahui memiliki efek anti fibrotik (Marja, Geny, Dirk, Meijer, & Peter, 2006). Pentoksifillin merupakan derivat metil xantin yang memiliki struktur mirip dengan teofilin dan kafein (Kumar, Mahesh, & Chandrasekhar, 2010).

Penelitian ini dilakukan untuk membuat *beads* kalsium-alginat yang mengandung pentoksifillin dengan metode gelas ion. *Beads* yang dihasilkan kemudian dikarakterisasi untuk mengetahui kemampuan *beads* yang dihasilkan.

1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk membuat *beads* dengan metode gelas ion dan melakukan karakterisasi terhadap *beads* kalsium-alginat pentoksifillin.

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

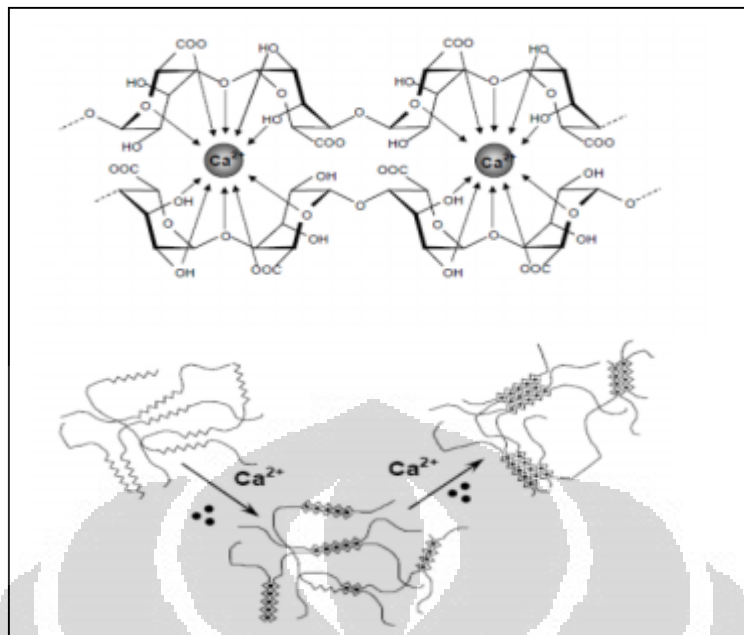
2.1 *Beads*

Beads merupakan mikrokapsul berbentuk sferis yang mengandung obat di seluruh bagian (Kumar, Gupta, & Betageri, 2001), dapat meningkatkan bioavaibilitas, melepaskan obat pada tempat yang spesifik, mengurangi frekuensi pemberian obat dan meningkatkan kepatuhan pasien (Oya, Nuran, & Nuran, 2007). Mikrokapsul memiliki ukuran dari satu sampai 5000 μm (Lachman, Herbert, & Kanig, 1994), dengan bentuk sferis atau tidak beraturan (Ghosh, 2006).

2.2 Gelasi Ion

Pada penelitian ini digunakan metode gelasi ion, prinsipnya adalah proses sambung silang antara polimer dengan kation multivalen. Kemampuan natrium alginat membentuk gel tidak larut air dengan adanya kation divalen menjadi dasar penggunaan natrium alginat pada proses penyalutan obat (Park, Shalaby, & H. Park, 1993).

Metode gelasi ion terdiri dari dua macam, yaitu gelasi eksternal dan gelasi internal. Perbedaannya terdapat pada sumber kation divalen. Pada teknik gelasi internal, sumber kation divalen didispersikan bersama dengan natrium alginat. Teknik gelasi eksternal, sumber kation divalen tidak didispersikan bersama dengan natrium alginat (Liu, Yu, Zhang, Xue, Xiong, 2002). Sambung silang dilakukan dengan cara meneteskan droplet-droplet natrium alginat ke dalam medium yang mengandung ion divalen seperti kalsium, kalsium akan langsung bereaksi dengan gugus karboksilat dari residu asam guluronat. Ketika natrium alginat diteteskan ke dalam larutan yang mengandung ion kalsium, ion kalsium akan menggantikan ion natrium pada polimer sehingga terbentuk jaringan gel tiga dimensi dan digambarkan sebagai model "*egg-box*". Setiap ion kalsium dapat berikatan dengan dua rantai polimer, proses tersebut disebut sambung silang (Mørch, 2008).



(Sumber: Mørch, 2008). Telah diolah kembali

Gambar 2.1 Ikatan antara kalsium dengan alginat

2.3 Mekanisme Pelepasan Obat

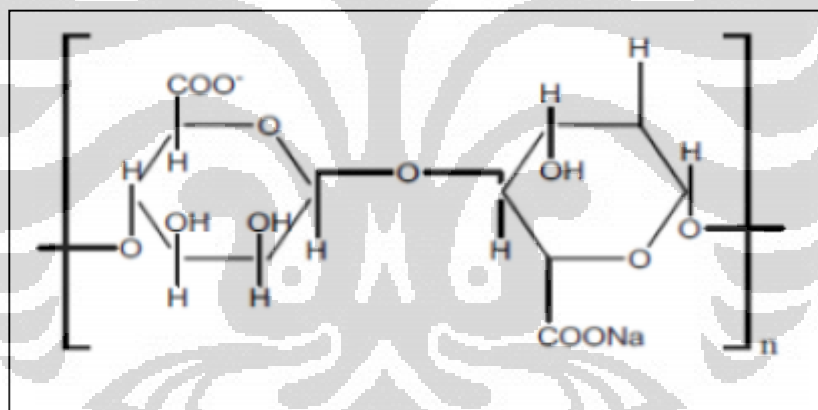
Mekanisme pelepasan obat dari mikrokapsul secara umum adalah: (Agoes, 2008)

- a) Sistem monolitik berdasarkan kontrol degradasi
Obat didispersikan secara bersamaan pada keseluruhan matriks polimer, dan proses difusi lebih lambat dibandingkan dengan degradasi.
- b) Sistem monolitik berdasarkan kontrol difusi
Obat didispersikan dalam matriks polimer biodegradabel. Obat berdifusi dari sediaan secara relatif cepat terhadap degradasi polimer obat yang dilepas.
- c) Sistem reservoir berdasarkan kontrol difusi
Pada sistem ini, lapisan polimer mengelilingi inti tempat obat berdifusi. Kinetika pelepasan obat tidak terkait dengan kinetika erosi polimer.
- d) Sistem erosi
Sistem ini mempunyai ikatan labil air yang terdapat dalam rantai polimer. Ikatan labil dapat terhidrolisis dan menyebabkan rantai polimer terurai.

2.4 Natrium Alginat

Natrium alginat merupakan garam natrium dari asam alginat (Rowe,sheskey, & Owen, 2009), diperoleh dari ganggang coklat, polimer linier yang terdiri dari asam 1,4- β -D- manuronat dan residu asam 1,4- α -L-guluronat (MØrch, 2008). Secara fisik natrium alginat berupa serbuk berwarna putih kekuningan hingga coklat, tidak berbau dan tidak berasa (Rowe,sheskey, & Owen, 2009).

Natrium alginat larut dalam air membentuk koloid kental dan tidak larut dalam medium dengan pH kurang dari 3, etanol, dan pelarut organik lainnya. Larutan alginat stabil pada pH 4 sampai 10. Natrium alginat digunakan pada berbagai formulasi sediaan oral dan topikal. Selain sebagai pengisi, pengikat, dan penghancur, natrium alginat juga memiliki sifat sebagai pengental, dan pembentuk gel (Rowe,sheskey, & Owen, 2009).



(Sumber : The Rowe, Sheskey, & Owen, 2006)

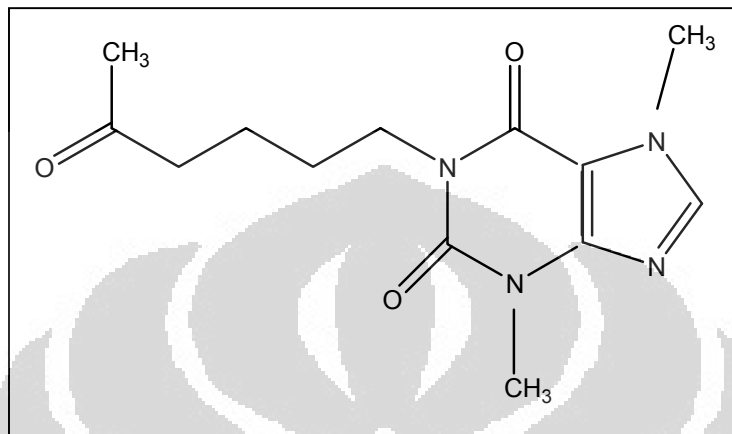
Gambar 2.2 Struktur kimia natrium alginat

Viskositas natrium alginat dapat bervariasi, tergantung pada konsentrasi, pH, temperatur, atau adanya ion logam. Viskositas larutan akan menurun pada pH larutan diatas 10. Rumus molekul natrium alginat adalah $(C_6H_7O_6Na)_n$ dan bobot molekul 198,11. Titik lebur lebih dari 300^0 C dan pH= 7,2 untuk 1% larutan air (Rowe, Sheskey, & Owen, 2009).

Natrium alginat merupakan bentuk garam yang larut air, akan membentuk gel tak larut air ketika berinteraksi dengan kation divalen seperti Ca^{2+} . Gelasi

terjadi akibat adanya interaksi antara ion kalsium dengan residu asam guluronat yang menyebabkan terjadinya perubahan bentuk tiga dimensinya (Mørch, 2008).

2.5 Pentoksifillin



(Sumber: Theresa, March, & Jennifer, 2011)

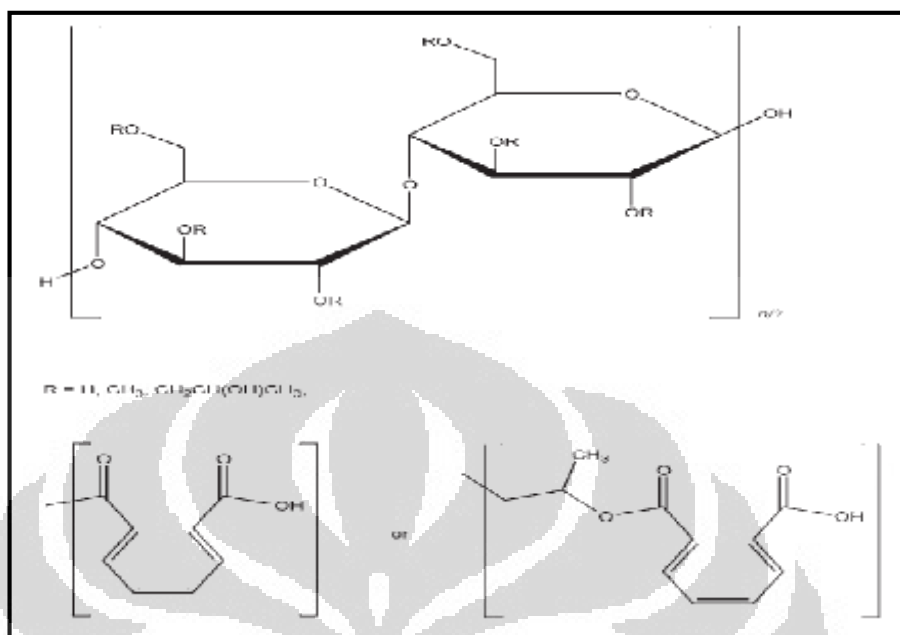
Gambar 2.3 Struktur kimia pentoksifillin

Nama Kimia : Okspentifilin; Oxpentifylline; Pentoksifilin; Pentoksifilinas; Pentoksifylliini; Pentoxifilina; Pentoxifillin; Pentoxifylin; Pentoxifyllin; Pentoxifyllinum; 3,7-Dimethyl-1-(5-oxohexyl)xanthine.

Pentoksifillin berupa serbuk berwarna putih atau hampir putih, larut dalam air, sedikit larut dalam alkohol, larut dalam diklorometana. Larut dalam kloroform dan metil alkohol, sedikit larut dalam eter. Rumus struktur $C_{13}H_{18}N_4O_3$ dan berat molekulnya 278,3.

Pentoksifillin merupakan turunan xantin yang digunakan dalam pengobatan penyakit pembuluh darah perifer dengan aksi utamanya dalam penurunan viskositas darah. Dosis yang diberikan yaitu 400 mg tiga kali sehari. Pentoksifillin mudah diabsorpsi pada saluran pencernaan, mengalami metabolisme lintas pertama di hati, dan waktu paruhnya 0,4-0,8 jam. Beberapa metabolitnya aktif. Dalam waktu 24 jam sebagian besar dari dosis diekskresikan dalam urin (Sweetman, 2009).

2.6 Hidroksi Propil Metil Selulosa Ptalat (HPMCP)



(Sumber: Rowe, Sheskey, & Owen, 2009)

Gambar 2.4 Struktur kimia HPMCP

HPMCP merupakan senyawa organik turunan derivat selulosa dengan substitusi gugus metoksi, gugus hidroksi propoksi, dan ftalil. HPMCP memiliki bentuk butiran granul atau serpih berwarna putih atau sedikit putih, tidak berbau dan tidak berasa. HPMCP praktis tidak larut dalam air dan etanol, larut dalam cairan alkali, campuran aseton dan metanol, campuran diklormetan dan metanol, serta larut dalam aseton.

HPMCP yang secara luas digunakan dalam formulasi farmasi oral sebagai bahan penyalut enterik untuk tablet maupun granul. Pada pH rendah (1-3) dalam lambung, HPMCP HP-55 tidak terionisasi. Peningkatan pH menyebabkan gugus karboksil mengalami disosiasi dan polimer menjadi larut dalam air (Wade & Weller, 1994)

Ada tiga jenis HPMCP yaitu HP-50, HP-55, dan HP-55S. Perbedaan ketiganya berdasarkan kandungan gugus hidroksipropoksi, metoksi, ftalil serta berat molekulnya. Kode S pada HP-55S menunjukkan kelas berat molekul tinggi, yang menghasilkan penyalut dengan resistensi yang lebih besar untuk retak (Wade & Weller, 1994).

Universitas Indonesia

HPMCP jenis HP-55 biasa digunakan sebagai polimer salut enterik, karena mampu terlarut pada pH diatas 5,5 dan lebih mendekati dengan pH cairan dalam usus (Rowe, Sheskey, & Owen, 2006), digunakan juga sebagai pembentuk dinding mikrokapsul yang dapat menghambat larutnya obat dalam cairan lambung (Wade & Weller, 1994).

2.7. Sistem Penghantaran Obat ke Kolon

Sistem penghantaran obat ke kolon sangat diperlukan untuk pengobatan penyakit usus seperti kolitis ulseratif dan penyakit crohn (Philip, Dabas, & Pathak, 2009; Oluwatoyin & John, 2005). Sistem ini harus memiliki kemampuan dalam melindungi perjalanan obat ke kolon, pelepasan dan absorpsi tidak terjadi di saluran pencernaan bagian atas, pelepasan dan absorpsi terjadi pada saat sistem mencapai kolon (Akala, Elekwachi, Chase, Johnson, Marjorie & Scott, 2003).

Keuntungan Sistem Penghantaran Obat ke kolon (McLeod, Friend & Thoma, 1994).

- a) Mengurangi frekuensi pemberian obat
- b) Mengurangi efek samping
- c) Ketersediaan obat dalam bentuk utuh sehingga dekat dengan target pengobatan

Metode pendekatan yang digunakan dalam sistem penghantaran obat ke kolon: (Chourasia & Jain, 2003)

- a) Obat disalut dengan polimer yang sensitif terhadap pH
- b) Penggunaan polimer yang terdegradasi oleh bakteri usus
- c) Sistem bioadhesif
- d) Sistem penghantaran obat dengan pengendalian osmotik

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Formulasi Tablet Departemen Farmasi, FMIPA UI. Waktu pelaksanaan dari bulan Oktober 2011 hingga Mei 2012.

3.2 Bahan

Natrium alginat (Duchefa Biochemie B.V., Beldana), pentoksifillin diperoleh dari PT Kalbe Farma (Chemagis), HPMCP HP-55 (ShinEtsu, Jepang), kalsium klorida (Merck, Jerman), asam klorida (Merck, Jerman), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), natrium hidroksida (Merck, Jerman), aseton, dan aquadest bebas ion (diperoleh dari PT Brataco, Indonesia).

3.3 Alat

Timbangan analitik (Mettler Toledo), *syringe needle* 26-G (Terumo, Jepang), *magnetic stirrer* (IKA, Jerman), *scanning electronmicroscope* (LEO 420i, Inggris), ayakan (Retsch, Jerman), *dissolution tester* (Electrolab, TDT 08-L, Jerman), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1800, Jepang), *moisture content* (Adam, USA), sentrifuse (Kubota, Jepang), pH meter (Eutech 510, Singapura), dan alat-alat gelas yang biasa digunakan di laboratorium.

3.4 Cara Kerja

3.4.1 Pembuatan *Beads*

3.4.1.1 Penentuan Kondisi Optimum

Proses pembuatan *beads* dilakukan dengan penentuan kondisi optimum terlebih dahulu, mencakup konsentrasi natrium alginat, konsentrasi larutan kalsium klorida, dan lama pendiaman dalam larutan kalsium klorida.

Optimasi terhadap konsentrasi natrium alginat dilakukan untuk membandingkan kekentalan larutan dalam melewati *syringe needle*. Konsentrasi yang dibandingkan antara lain 1%, 2%, 3%, dan 4%.

Konsentrasi larutan kalsium klorida yang dibandingkan adalah 1%, 2%, 3%, dan 4%. Sedangkan lama pendiaman *beads* dalam larutan kalsium klorida yang dibandingkan yaitu 15 menit, 30 menit, dan 45 menit.

3.4.1.2 Formula *Beads*

Beads dibuat dengan formula sebagai berikut:

Tabel 3.1. Formulasi *beads* kalsium-alginat yang mengandung pentoksifillin

Formula	Natrium alginat (%)	Pentoksifillin (g)	Kalsium klorida (%)	Waktu sambung silang (menit)
1	3	3	2	15
2	3	3	3	15
3	3	3	4	15

3.4.1.3 Pembuatan *Beads* (Payam, Abbas, & Fereshteh Hassanzadeh, 2008)

Metode yang digunakan untuk membuat *beads* adalah metode gelasi ion. Sejumlah natrium alginat dilarutkan dengan aquadest bebas ion. Kemudian pentoksifillin didispersikan pada larutan natrium alginat dan dihomogenkan. Larutan natrium alginat yang mengandung pentoksifillin diteteskan menggunakan *syringe needle* yang dilengkapi jarum ukuran 26 G ke dalam larutan kalsium klorida. *Beads* yang telah terbentuk dalam larutan kalsium klorida dидiamkan selama 15 menit. Kemudian *beads* dipisahkan dari larutan dan dibilas dengan menggunakan aquadest bebas ion. *Beads* yang telah terbentuk dikeringkan pada suhu kamar.

3.4.1.4 Pembuatan *Beads* yang Dilapisi HPMCP

Pembuatan *beads* yang dilapisi HPMCP dibuat dengan cara memasukkan sejumlah *beads* kering ke dalam larutan HPMCP 10%, sebelumnya HPMCP dilarutkan dalam aseton, kemudian *beads* diaduk dan diuapkan dengan menggunakan *magnetic stirer* pada suhu 55°C.

3.4.2 Karakterisasi *Beads*

3.4.2.1 Bentuk dan Morfologi *Beads*

Bentuk permukaan *beads* dapat diamati dengan menggunakan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM). *Beads* diletakkan pada sample holder kemudian disalut dengan partikel emas. Sampel kemudian diperiksa di bawah vakum dengan SEM.

3.4.2.2 Distribusi Ukuran Partikel *Beads*

Ukuran dan distribusi ukuran *beads* dievaluasi dengan ayakan bertingkat (*sieve shaker*). Suatu seri empat ayakan dengan nomor ayakan 16, 25, 35, dan 45 disusun secara menurun dari ukuran lubang ayakan yang paling besar. Dua gram *beads* ditempatkan dalam ayakan yang paling atas, kemudian mesin pengayak dijalankan dengan kecepatan 30 rpm selama 10 menit. Masing-masing fraksi dalam ayakan ditimbang, dan dilakukan tiga kali tiap formula.

3.4.2.3 Efisiensi Proses

Efisiensi proses ditentukan dengan membandingkan bobot total *beads* kering yang diperoleh terhadap total bahan yang digunakan pada saat pembuatan *beads*. Perolehan kembali dapat dihitung dengan rumus:

$$\text{Efisiensi proses} = \frac{W_m}{W_t} \times 100 \quad (3.1)$$

W_m = Berat *beads* yang dihasilkan (g)

W_t = Berat bahan awal *beads* (g)

3.4.2.4 Pemeriksaan Kadar Air

Kadar air ditentukan dengan menggunakan alat *moisture content*. Alat dipanaskan terlebih dahulu selama kurang lebih 3 menit. Parameter pada alat diatur dan suhu diatur menjadi 105 °C. *Beads* 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.

3.4.2.5 Uji Kandungan Obat, Efisiensi Penjerapan dan Pelepasan Obat dari *Beads* secara *in vitro*

3.4.2.5.1 Pembuatan Larutan Asam Klorida pH 1,2

Campur 8,33 mL asam klorida pekat (12 N) ke dalam air bebas karbondioksida hingga 1000 ml, kocok hingga homogen.

3.4.2.5.2 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6 dan Dapar Fosfat pH 7,4 (Depkes, 1987)

- Pembuatan Larutan Kalium Dihydrogenfosfat 0,2 M

Larutkan 27,218 g kalium dihydrogenfosfat dalam air bebas karbondioksida dan encerkan sampai 1000,0 mL.

- Pembuatan Larutan Natrium Hidroksida 0,2 N

Larutkan 8,0 g natrium hidroksida dalam air bebas karbondioksida dan encerkan sampai 1000,0 mL.

- Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6

Campur 50,0 mL kalium dihydrogenfosfat 0,2 M dengan 5,6 ml natrium hidroksida 0,2 N, lalu encerkan dengan air bebas karbondioksida, hingga 200,0 mL.

- Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

Campur 50,0 ml kalium dihydrogenfosfat 0,2 M dengan 39,1 ml natrium hidroksida 0,2 N, lalu encerkan dengan air bebas karbondioksida, hingga 200,0 mL.

3.4.2.5.3 Pembuatan Spektrum Serapan dan Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Pentoksifillin

Penentuan panjang gelombang maksimum pentoksifillin dilakukan dalam larutan asam klorida 0,1 N pH 1,2, larutan dapar fosfat pH 7,4, dan larutan dapar fosfat pH 6,0 dengan konsentrasi masing-masing 10 ppm. Serapan larutan pentoksifillin 10 ppm dalam masing-masing medium diukur menggunakan spektrofotometer UV- vis pada panjang gelombang 200-400 nm.

3.4.2.5.4 Pembuatan Kurva Kalibrasi Pentoksifillin

Pembuatan kurva kalibrasi pentoksifillin dalam larutan asam klorida pH 1,2, larutan dapar fosfat pH 7,4 dan larutan dapar fosfat pH 6 masing-masing dilakukan dengan cara membuat larutan pentoksifillin dengan konsentrasi 6; 10; 12; 16; 20; dan 22 ppm. Serapan larutan tersebut diukur pada panjang gelombang maksimum pentoksifillin yang diperoleh dari kurva serapan pada pengujian larutan 10 ppm. Kemudian dibuat kurva kalibrasi hubungan antara konsentrasi dan serapan yang diperoleh sehingga didapatkan persamaan linier $y = a + bx$.

3.4.2.5.6 Uji Kandungan Obat dan Efisiensi Penjerapan

Uji kandungan pentoksifillin dalam *beads* dilakukan dengan memasukkan 30,0 mg *beads* ke dalam 15,0 ml larutan dapar fosfat pH 7,4 menggunakan magnetic stirer dengan kecepatan 100 rpm hingga bentuk *beads* hancur. Kemudian di sentrifuse dengan kecepatan 2500 rpm selama 10 menit, larutan di pipet 1 ml ke dalam labu ukur 25 ml, volume dicukupkan dengan larutan medium dapar fosfat pH 7,4 hingga garis batas pada labu ukur. Larutan sampel dimasukkan ke dalam kuvet hingga 2/3 volume kuvet. Serapan pentoksifillin diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari pembuatan spektrum serapan. Kadar pentoksifillin dihitung dengan membandingkan terhadap kurva kalibrasi sehingga jumlah pentoksifillin yang terjerap dapat dihitung.

Efisiensi penjerapan obat dihitung dengan persamaan :

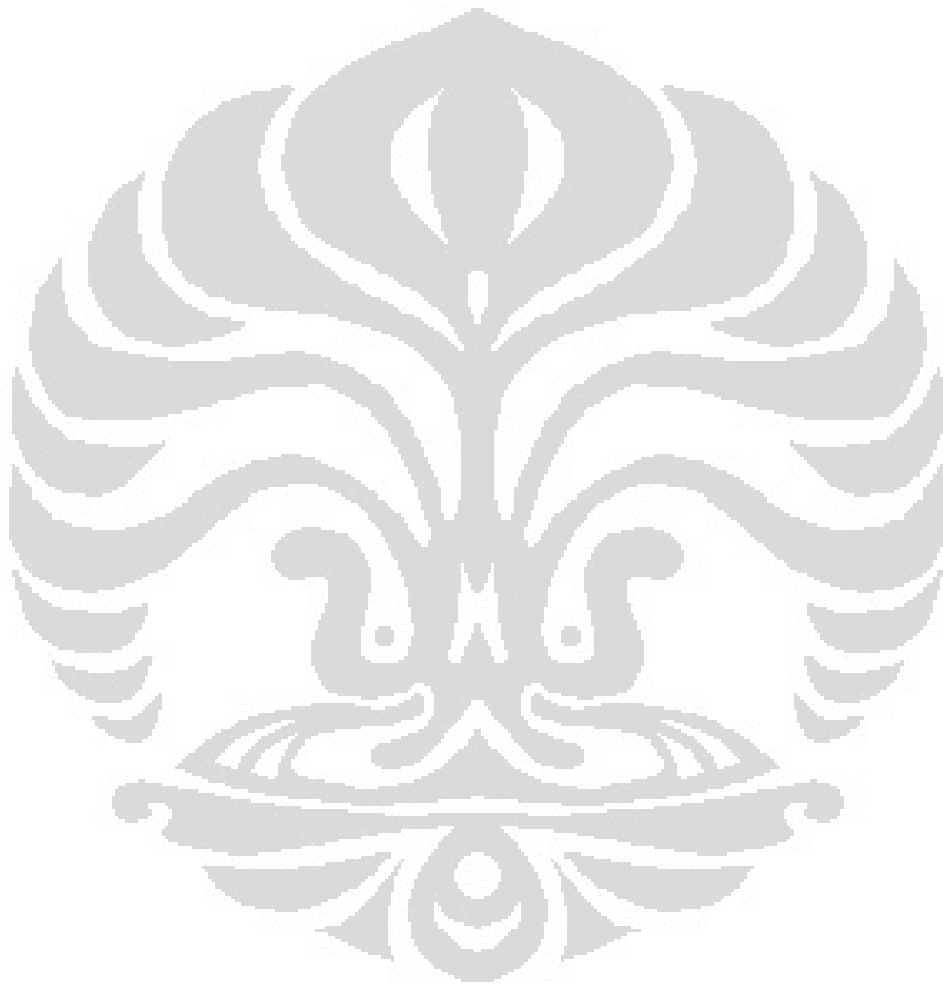
$$\text{Efisiensi Penjerapan}(\%) = \frac{\text{jumlah zat inti yang terukur}}{\text{jumlah zat inti teoritis}} \times 100 \quad (3.2)$$

3.4.2.5.7 Uji Pelepasan Obat secara *In Vitro*

Uji pelepasan secara *in vitro* dilakukan dengan alat disolusi tipe dayung. Pelepasan obat dilakukan dalam medium asam klorida 0,1 N, dapar fosfat pH 6,0 dan pH 7,4. Volume medium yang digunakan sebanyak 900 ml pada suhu $37 \pm 0,5$ °C, dengan kecepatan pengadukan 100 rpm. Sejumlah *beads* ditimbang dan dimasukkan ke dalam medium. Waktu pelepasan obat pada masing-masing medium diamati selama waktu tertentu. Pengambilan sampel sebanyak 10 ml kemudian jumlah cairan yang terambil segera diganti oleh sejumlah yang larutan

Universitas Indonesia

medium yang sama pada interval waktu tertentu. Sampel kemudian diukur serapannya dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari pembuatan spektrum serapan. Kemudian jumlah obat dalam cairan dan persentase obat yang terlepas dihitung serta dibuat profil pelepasan obat dengan memplot jumlah obat yang terlepas dalam cairan terhadap waktu.



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Optimasi pembuatan *beads* kosong sebagai uji pendahuluan

Pada awal penelitian dilakukan penentuan kondisi optimum proses pembuatan *beads* alginat kosong. Kondisi yang dioptimasi mencakup penentuan konsentrasi larutan natrium alginat, konsentrasi larutan kalsium klorida, dan waktu pendiaman *beads* dalam larutan kalsium klorida. *Beads* memberikan hasil optimum pada kondisi percobaan menggunakan larutan natrium alginat 3%, larutan kalsium klorida 2%, waktu pendiaman dalam larutan kalsium klorida 15 menit, dengan kecepatan pengadukan 200 rpm, dan pengeringan *beads* pada suhu kamar.

Optimasi terhadap konsentrasi larutan natrium alginat dilakukan untuk mengetahui konsentrasi larutan yang dapat melewati *syringe*. Optimasi larutan natrium alginat dilakukan pada konsentrasi 1%, 2%, 3%, dan 4%. Pada konsentrasi 1%, 2%, dan 3% larutan dapat melewati *syringe*, sedangkan pada konsentrasi 4% larutan sudah mulai sulit melewati *syringe needle* 26 G. Meskipun Konsentrasi larutan natrium alginat 1% dan 2% dapat melewati *syringe*, akan tetapi *beads* yang dihasilkan belum memiliki bentuk yang optimal, *beads* berbentuk pipih dan tidak beraturan. Sedangkan pada konsentrasi larutan natrium alginat 3% dihasilkan *beads* yang berbentuk hampir bulat. Peningkatan konsentrasi natrium alginat membuat *beads* lebih bulat, hal ini menjadi indikasi bahwa konsentrasi alginat yang rendah, membuat struktur jaringan menjadi longgar selama pengeringan, dan membentuk *beads* yang pipih. Di sisi lain, konsentrasi natrium alginat yang tinggi akan membentuk struktur matriks menjadi padat dan berbentuk bulat (Manjanna, Shivakumar, & Pramod 2009).

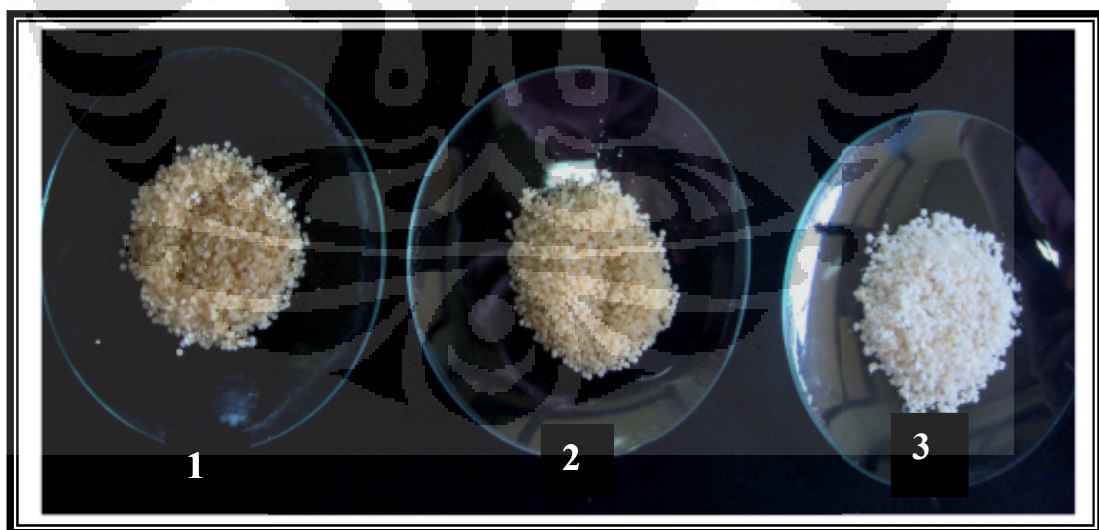
Optimasi terhadap waktu pendiaman *beads* alginat dalam larutan kalsium klorida dilakukan untuk melihat pengaruh waktu yang dibutuhkan alginat untuk berikatan dengan kalsium klorida. Waktu pendiaman yang dibandingkan yaitu 15, 30, dan 45 menit. *Beads* yang didiamkan dalam larutan kalsium klorida selama 15, 30 dan 45 menit menghasilkan *beads* yang berbentuk bulat. Waktu pendiaman

selama 15 menit dipilih karena sudah cukupnya waktu yang dibutuhkan oleh kalsium klorida untuk berikatan dengan alginat.

Optimasi terhadap konsentrasi larutan kalsium klorida dilakukan untuk melihat pengaruh bentuk *beads* yang dihasilkan. Perbandingan konsentrasi larutan kalsium klorida yang dioptimasi yaitu 1%, 2%, 3%, dan 4%. Pada konsentrasi larutan kalsium klorida 1% *beads* yang dihasilkan berbentuk pipih, sedangkan konsentrasi 2%, 3% dan 4% dihasilkan *beads* yang berbentuk hampir bulat. Oleh karena itu, dilakukan variasi terhadap konsentrasi larutan kalsium klorida dalam formulasi untuk mengetahui pengaruh yang dihasilkan pada karakterisasi *beads*.

4.2 Pembuatan *beads* yang mengandung pentoksifillin

Beads alginat yang berisi pentoksifillin dibuat dengan cara mendispersikan pentoksifillin ke dalam larutan alginat, kemudian campuran larutan diteteskan ke dalam larutan kalsium klorida dengan berbagai konsentrasi. *Beads* yang terbentuk disaring dan dicuci dengan aqua demineralisata selanjutnya dikeringkan pada suhu kamar.



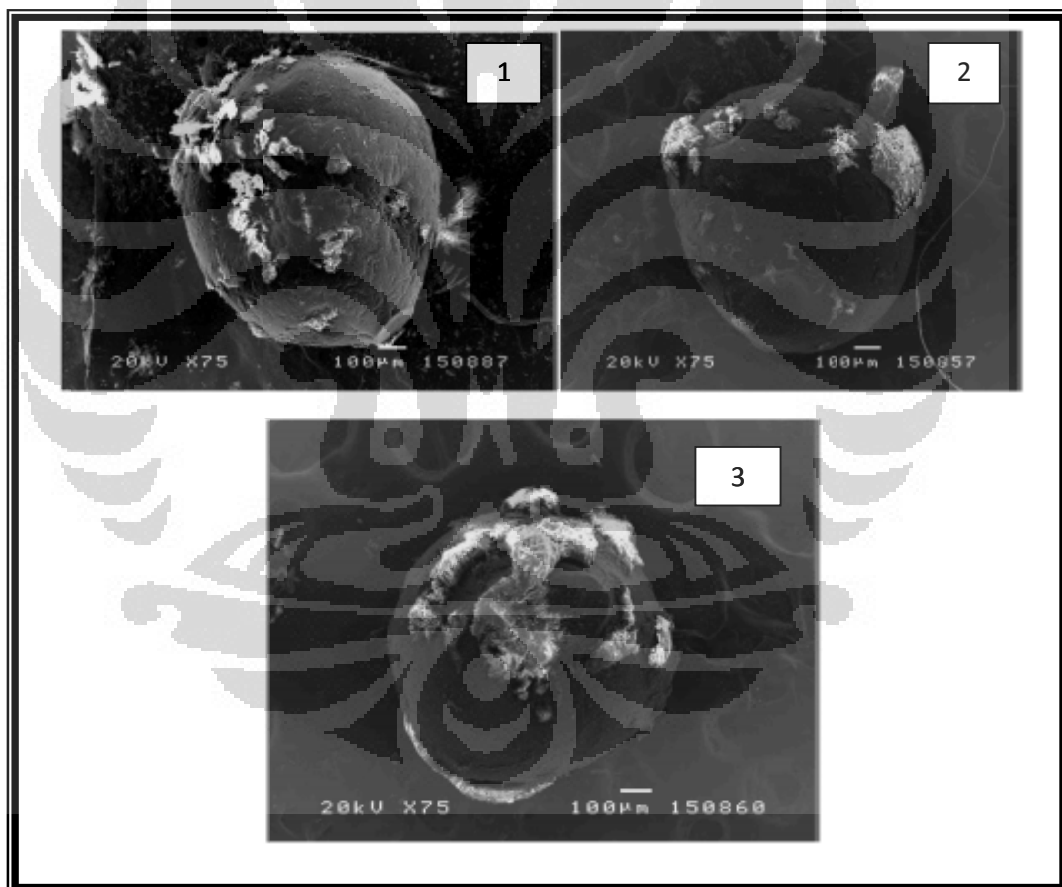
Keterangan: 1 = Formula 1, 2 = Formula 2, 3 = Formula 3

Gambar 4.1 *Beads* dari ketiga formula

4.3 Evaluasi *Beads*

4.3.1 Pemeriksaan Bentuk dan Morfologi *Beads*

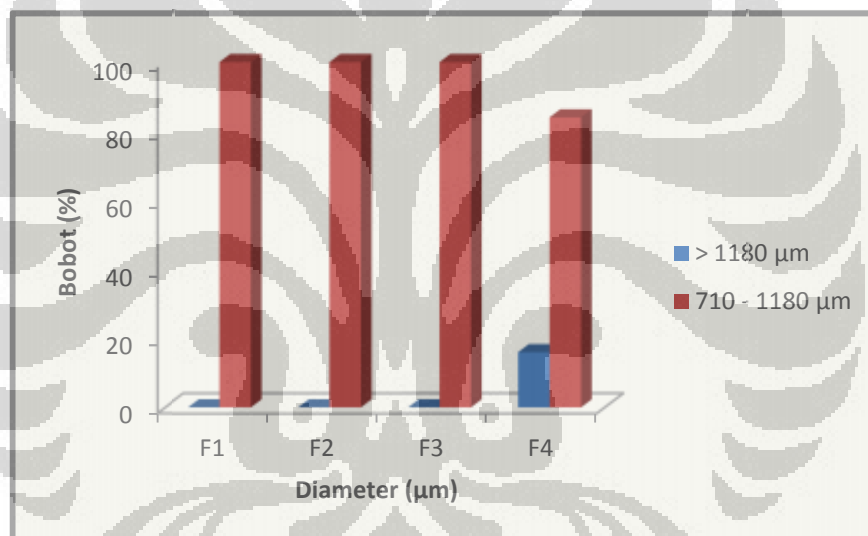
Bentuk dan morfologi *beads* dianalisis menggunakan alat *scanning electron microscope*. Hasil uji SEM *beads* dari masing-masing formula ditunjukkan pada gambar 4.2. Formula 1, 2, dan 3 menunjukkan bentuk hampir bulat, berserabut, permukaan yang kasar, retak, dan berpori. Retak yang terdapat pada bagian permukaan *beads* dikarenakan kalsium alginat memiliki struktur bangun heterogen, dengan lapisan permukaan padat dan inti longgar, yang mengakibatkan rapuhnya jaringan *beads* selama proses pengeringan (Skjak-Brae, Grasdalen, Draget, & Smidsrod, 1989).



Gambar 4.2 Hasil SEM *beads* formula 1 (1), formula 2 (2), dan formula 3 (3) dengan perbesaran 75 kali

4.3.2 Distribusi Ukuran Partikel

Pengukuran partikel *beads* alginat yang mengandung pentoksifillin dilakukan menggunakan ayakan bertingkat, dengan nomor ayakan 16, 25, 35, dan 45. Hasil evaluasi memperlihatkan distribusi ukuran partikel berada pada kisaran 710 – 1180 μm yaitu 100% untuk formula 1, 2, 3, sedangkan pada formula 4 (*beads* lapis HPMCP) adalah 84%. Perbedaan konsentrasi kalsium klorida tidak memberikan pengaruh terhadap distribusi ukuran partikel. Ketiga formula *beads* dibuat dengan menggunakan syringe 26 G. Pada *beads* lapis HPMCP, distribusi ukuran partikel berada pada kisaran lebih dari 1180 μm sebesar 16%, hal ini dikarenakan *beads* mengalami penambahan bobot pada saat dilapisi HPMCP sehingga meningkatkan ukuran *beads*.



Gambar 4.3 Distribusi ukuran partikel *beads*

4.3.3 Efisiensi Proses

Efisiensi proses dihitung dengan membandingkan bobot *beads* kering yang diperoleh terhadap bobot awal keseluruhan bahan yang digunakan dalam pembuatan *beads*. Hasil uji perolehan kembali terhadap *beads* kering yang diperoleh dari formula 1, 2, dan 3 berturut-turut adalah 61,56%, 61,66%, dan 65,65%. Data selengkapnya dapat dilihat pada tabel 4.1.

Tabel 4.1 Data Efisiensi Proses *Beads*

Formula	Natrium		Kalsium	Berat	Berat yang	Efisiensi proses
	alginat	Pentoksifillin	klorida	total	diperoleh	
	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(%)
1	6	6	4	16	9,84	61,56
2	6	6	6	18	11,09	61,66
3	6	6	8	20	13,13	65,65

Variasi konsentrasi kalsium klorida 2% dan 3% dalam pembuatan *beads* tidak berpengaruh secara signifikan terhadap efisiensi proses yang dihasilkan, tetapi pada konsentrasi kalsium klorida 4% dihasilkan efisiensi proses yang lebih besar yaitu 65,65%.

4.3.4 Pemeriksaan Kadar Air *Beads*

Hasil pemeriksaan kadar air *beads* dari ketiga formula menunjukkan jumlah kadar air yang terkandung antara 11,73 – 25,19%.

Tabel 4.2 Data Kandungan Air *Beads*

Formula	Kandungan air (%)
1	12,38 ± 0,33
2	14,31 ± 1,25
3	25,19 ± 0,86
4	11,73 ± 0,28

Pada formula 3 nilai kadar air yang diperoleh semakin besar, hal ini menunjukkan bahwa semakin meningkat konsentrasi kalsium klorida pada larutan *crosslink*, maka kadar air dalam *beads* semakin besar. Kadar air yang tinggi disebabkan oleh sifat kalsium klorida yang higroskopis. Penggunaan polimer alginat yang bersifat hidrofil juga membuat *beads* bersifat lebih higroskopis dan memiliki kemampuan menyerap kelembaban yang tinggi. Hasil kadar air yang diperoleh pada formula 4 adalah 11,73%, *beads* lapis HPMCP menghasilkan kadar air yang lebih rendah

Universitas Indonesia

dibandingkan dengan formula 2 karena HPMCP bersifat kurang hidrofil, sehingga kemampuannya menyerap kelembaban menjadi berkurang.

4.3.5 Pembuatan Spektrum Serapan Pentoksifillin

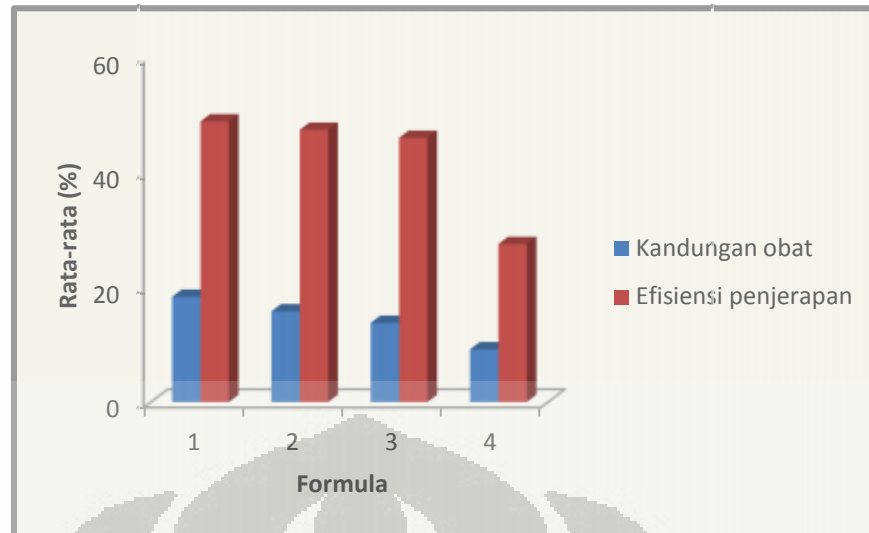
Pembuatan spektrum serapan pentoksifillin dilakukan pada konsentrasi larutan 10 ppm dalam medium asam klorida, dapar fosfat pH 6 dan dapar fosfat pH 7,4. Menurut literatur, panjang gelombang maksimum pentoksifillin adalah 274 nm (Clarke's, 1986). Namun berdasarkan kurva serapan yang dihasilkan dari percobaan, panjang gelombang maksimum pentoksifillin dalam medium asam klorida pH 1,2 adalah 273,2 nm, dapar fosfat pH 7,4 adalah 273,4 dan dapar fosfat pH 6 adalah 273,8 nm. Pengukuran selanjutnya menggunakan spektrofotometer UV-Vis dilakukan pada panjang gelombang yang diperoleh dari hasil kurva serapan.

4.3.6 Pembuatan Kurva Kalibrasi Pentoksifillin

Kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium asam klorida pH 1,2 menghasilkan persamaan garis: $y = 0,0066192 + 0,0350x$ dengan nilai $r = 0,9998$, dalam medium dapar fosfat pH 6 persamaan garis: $y = 0,0045160 + 0,0357x$ dengan nilai $r = 0,9999$, dan dalam medium dapar fosfat pH 7,4 persamaan garis: $y = -0,0049608 + 0,0360x$ dengan nilai $r = 0,9999$.

4.3.7 Uji Kandungan Obat dan Efisiensi Penjerapan

Hasil yang diperoleh dari evaluasi kandungan obat dan efisiensi penjerapan yaitu, formula 1 menghasilkan kandungan dan efisiensi penjerapan tertinggi sebesar 18,28% dan 48,75 %. Semakin meningkat konsentrasi kalsium klorida dalam formula, maka semakin kecil kandungan zat inti dan efisiensi penjerapan yang diperoleh dalam *beads*. Pada formula 2 dan 3 diperoleh kandungan pentoksifillin sebesar 15,75 % dan 13,76 %. Hasil efisiensi penjerapan yang diperoleh dari proses gelasi ion dalam *beads* pada 2 dan 3 sebesar 47,28%, dan 45,89%.



Gambar 4.4 Kandungan obat dan efisiensi penyerapan *beads*

Konsentrasi kalsium klorida yang semakin tinggi akan menghasilkan peningkatan jumlah pori-pori pada permukaan *beads*, sehingga medium dapat masuk melarutkan molekul obat, dan menembus membran *beads* basah selama proses pengadukan dengan larutan *crosslink* (Sankalia, Mashru, & Vijay, 2005; Pongjanyakui & Rongthong, 2010).

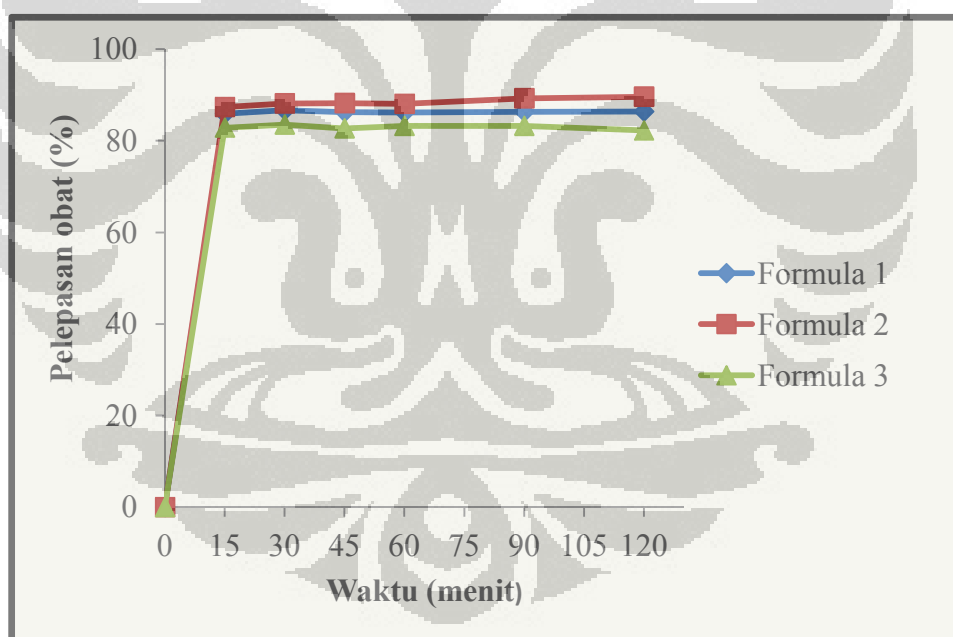
Perbandingan antara polimer dan obat (1:1) menyebabkan polimer tidak dapat melindungi obat secara menyeluruh. Obat yang tidak terjerap dalam polimer dapat larut dalam larutan kalsium klorida. Efisiensi penyerapan obat yang larut air biasanya lebih kecil dibandingkan obat yang agak atau sukar larut (Aslani and Kennedy, 1996). Pentoksifillin merupakan obat yang mudah larut dalam air. Efisiensi penyerapan yang rendah dipengaruhi oleh ukuran pori dan kelarutan obat dalam sistem matriks (Patel, Sher, & Pawar, 2006).

Pada formula 4 diperoleh kandungan obat sebesar 9,15 % dan efisiensi penyerapan 27,45%. Hal ini menunjukkan penurunan kandungan zat inti dan efisiensi penyerapan *beads* dibandingkan formula 2. Pada proses pelapisan *beads* digunakan pelarut aseton untuk melarutkan HPMCP, kemudian *beads* dimasukkan ke dalam larutan HPMCP, kemungkinan yang dapat terjadi adalah medium masuk ke dalam *beads*, melarutkan pentoksifillin, kemudian obat berdifusi dari *beads* menuju medium dan terlarut dalam aseton selama proses pelapisan, sehingga kandungan zat inti dan efisiensi penyerapan yang diperoleh semakin kecil.

4.3.8 Uji pelepasan zat aktif secara *in vitro*

Pelepasan zat aktif secara *in vitro* dilakukan pada alat disolusi tipe dayung, dalam medium asam klorida 0,1 N, dapar fosfat pH 7,4 dan pH dapar fosfat pH 6. Volume medium yang digunakan sebanyak 900 ml pada suhu $37 \pm 0,5$ °C, dengan kecepatan pengadukan 100 rpm.

Pelepasan zat aktif pada medium asam klorida pH 1,2 dilakukan sebagai simulasi pH lambung, selama 120 menit. *Beads* alginat yang mengandung pentoksifillin melepaskan obat secara cepat dalam medium asam. Pada menit ke 15 ketiga formula menghasilkan pelepasan obat yang besar, pelepasan pentoksifillin pada formula 1, 2 dan 3 berturut-turut mencapai 85,90%, 87,34% dan 82,85%. Pelepasan pentoksifillin terbesar pada formula 1 mencapai 86,67% dan formula 3 sebesar 83,52% terjadi pada menit ke 30. Pada formula 2 pelepasan terbesar mencapai 89,59% pada menit 120.

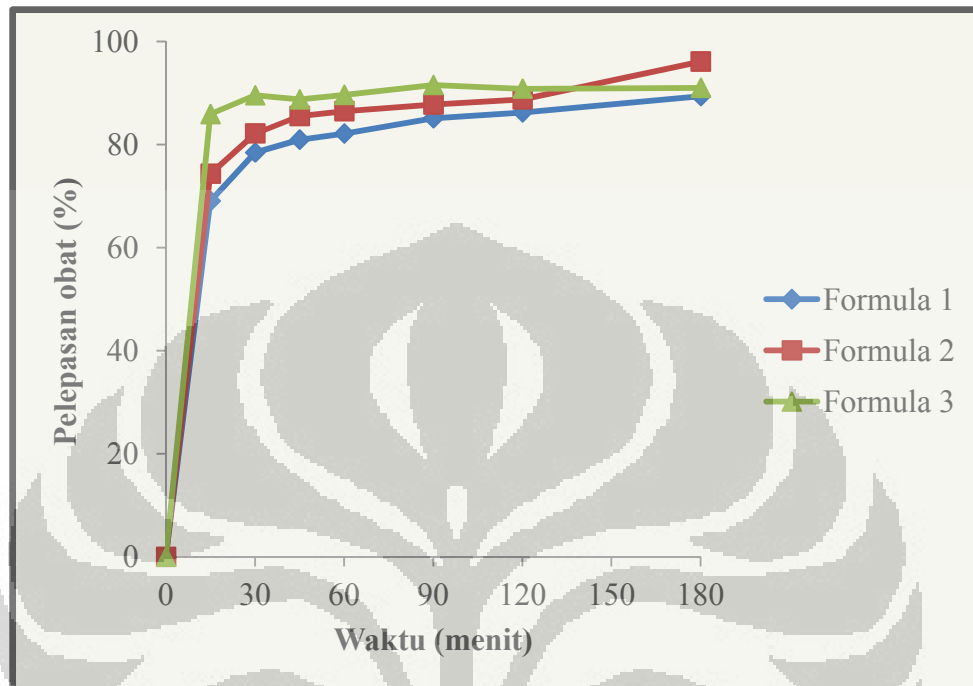


Gambar 4.5 Profil pelepasan pentoksifillin dari *beads* dalam medium asam klorida pH 1,2

Selama evaluasi berlangsung bentuk *beads* tetap utuh, hanya pentoksifillin saja yang terlarut. Pelepasan pentoksifillin yang cepat dalam medium asam disebabkan oleh masuknya medium melalui pori-pori yang dapat melarutkan pentoksifillin, sehingga obat yang terlarut berdifusi keluar dari *beads*. Pelepasan

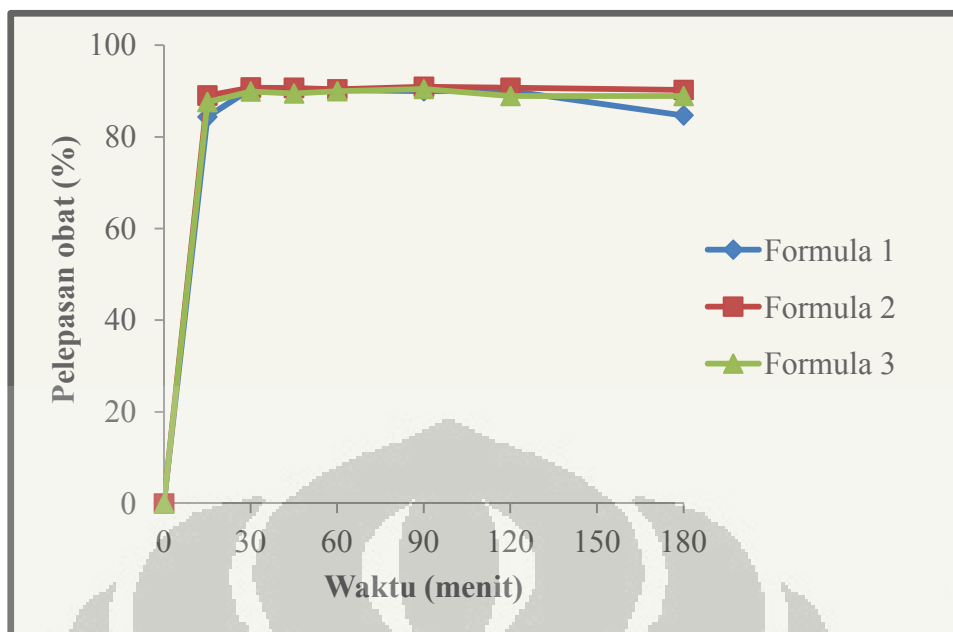
Universitas Indonesia

obat dari kalsium – alginat *beads* tergantung pada difusi obat pada matriks alginat (Sugawara, Imai, Otagiri, 1994). Pelepasan obat yang cepat dipengaruhi oleh ukuran pori dan kelarutan obat dalam sistem matriks (Patel, Sher, & Pawar, 2006).



Gambar 4.6 Profil pelepasan pentoksifillin dari *beads* dalam medium dapar fosfat pH 7,4

Uji pelepasan pentoksifillin dari *beads* alginat pada medium dapar fosfat pH 7,4 dilakukan sebagai simulasi pH usus halus, selama 180 menit dengan waktu pengambilan sampel pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, dan 180. Hasil pelepasan pentoksifillin yang diperoleh formula 1 mencapai 69,04 % pada menit ke 15, dan peningkatan terus berlangsung hingga menit ke 180 sebesar 89,38 %. Pelepasan pentoksifillin pada formula 2 mencapai 74,33 % menit ke 15, dan pelepasan pentoksifillin pada menit ke 180 mencapai 96,09 %. Pada formula 3 diperoleh hasil pelepasan pentoksifillin sebesar 85,89 % menit ke 15 dan pelepasan pentoksifillin meningkat hingga 91,56 % pada menit ke 90.



Gambar 4.7 Profil pelepasan pentoksifillin dari *beads* dalam medium dapar fosfat pH 6

Uji pelepasan pentoksifillin dari *beads* alginat pada medium dapar fosfat pH 6 dilakukan sebagai simulasi pH kolon, selama 180 menit dengan waktu pengambilan sampel pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, dan 180. Hasil pelepasan pentoksifillin formula 1 mencapai 84,34 % pada menit ke 15, dan pelepasan pentoksifillin terbesar mencapai 90,43 % pada menit ke 30. Pelepasan pentoksifillin pada formula 2 mencapai 88,99 % menit ke 15, dan pelepasan meningkat pada menit ke 90 sebesar 90,91 %. Pelepasan pentoksifillin pada formula 3 mencapai 87,57 % menit ke 15 dan pelepasan pentoksifillin terbesar mencapai 90,42 % pada menit ke 90.

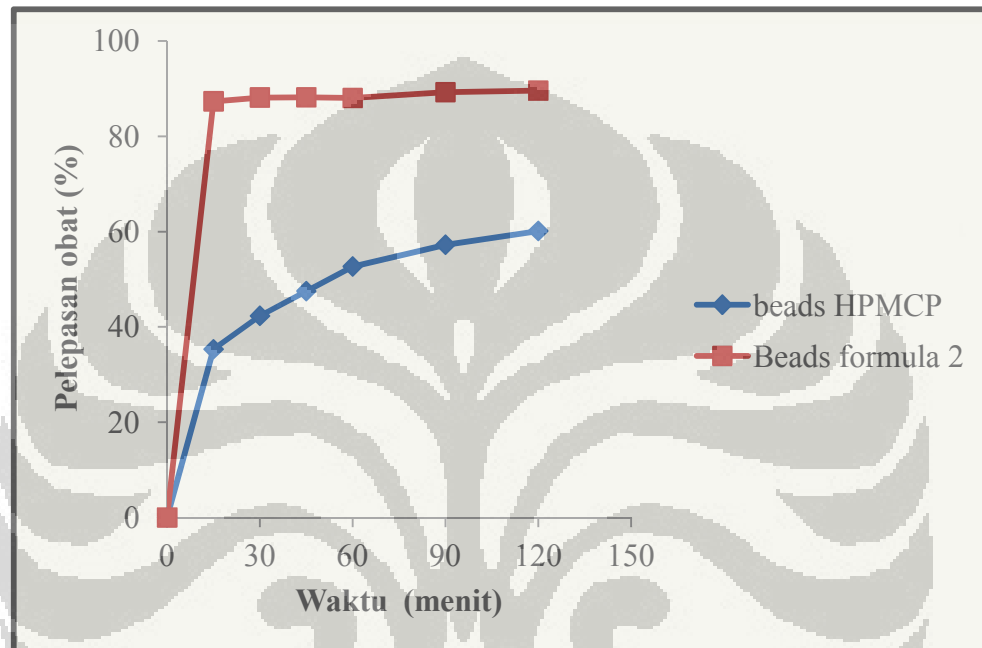
Pada saat evaluasi pelepasan pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 7,4, dan pH 6, bentuk *beads* alginat mulai mengembang terjadi pertukaran ion Ca^{2+} dalam *beads* dengan ion natrium dalam medium dapar fosfat (Ostrberg, Lund, & Graffner, 1994), menyebabkan medium masuk ke dalam *beads* dan melarutkan pentoksifillin, sehingga pentoksifillin berdifusi keluar dari *beads*.

Perbedaan konsentrasi kalsium klorida dengan variasi 2%, 3%, dan 4% dalam pembuatan *beads*, tidak memperlihatkan perbedaan yang signifikan dalam pelepasan obat. Masing-masing formula memiliki perbandingan polimer dan obat (1:1), hal ini menyebabkan pentoksifillin tidak terenkapsulasi sempurna dalam

Universitas Indonesia

beads. Jumlah polimer dan obat yang sebanding belum mampu menahan laju pelepasan obat dari *beads*.

Pelepasan zat aktif *beads* lapis HPMCP dalam medium asam klorida pH 1,2 pada menit ke 15 sebesar 35,84%. Pada menit ke 30 pelepasan pentoksifillin meningkat hingga 41,90%, dan terus mengalami peningkatan pelepasan pentoksifillin hingga menit ke 120 sebesar 58,14%.

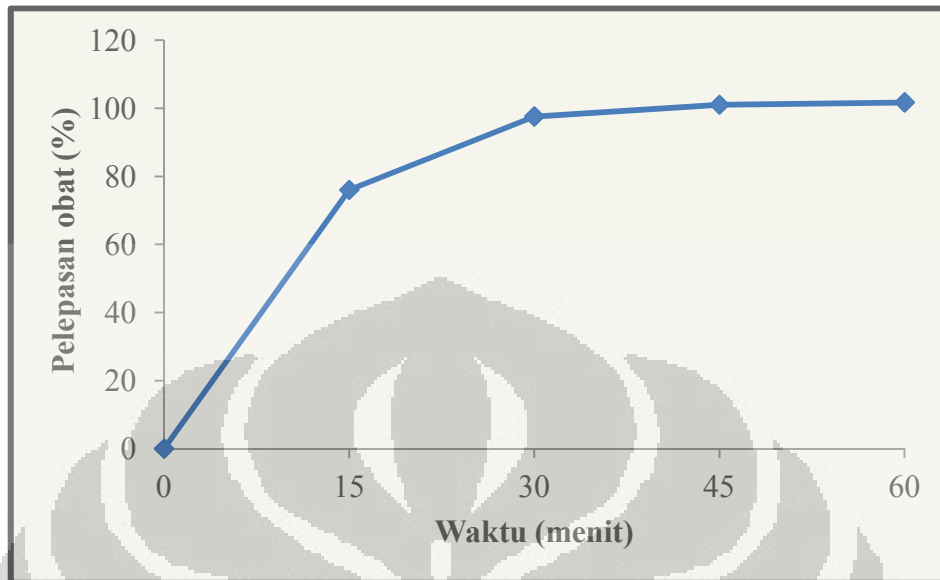


Gambar 4.8 Profil pelepasan pentoksifillin dari *beads* lapis HPMCP dan *beads* formula 2 dalam medium asam klorida pH 1,2

Hasil pelepasan obat yang diperoleh dari *beads* lapis HPMCP menunjukkan pelepasan obat mencapai 35,84 % pada menit ke 15, pelepasan obat ini mengalami penurunan dibandingkan dengan pelepasan obat dari *beads* formula 2 yang mencapai 87,34% pada menit ke 15. Pelepasan obat pada *beads* yang dilapisi HPMCP mencapai 58,14% pada menit ke 120, sedangkan pelepasan obat pada *beads* formula 2 sebesar 89,59%. Pelepasan *beads* yang dilapisi HPMCP memberikan hasil yang lebih baik, dibandingkan dengan *beads* formula 2 dalam menekan pelepasan obat pada medium asam klorida. HPMCP tidak terionisasi pada pH rendah (1-3) dalam cairan lambung (Wade dan Weller, 1994), hal ini yang menyebabkan pelepasan obat dalam medium asam klorida dapat ditahan. Meskipun hasil pelepasan obat *beads* yang dilapisi HPMCP lebih baik,

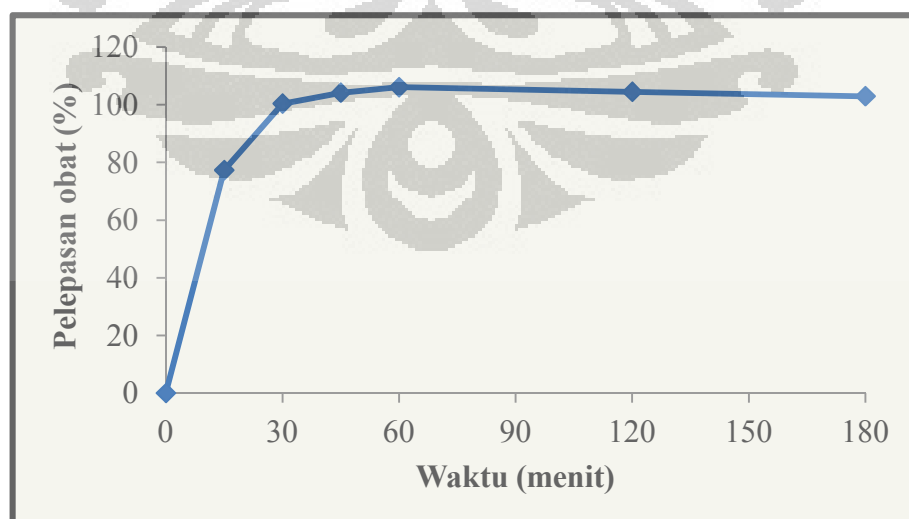
Universitas Indonesia

namun persen pelepasannya cukup tinggi, hal ini dikarenakan *beads* belum terlapisi HPMCP dengan sempurna.



Gambar 4.9 Pelepasan pentoksifillin dari *beads* lapis HPMCP dalam medium dapar fosfat pH 7,4

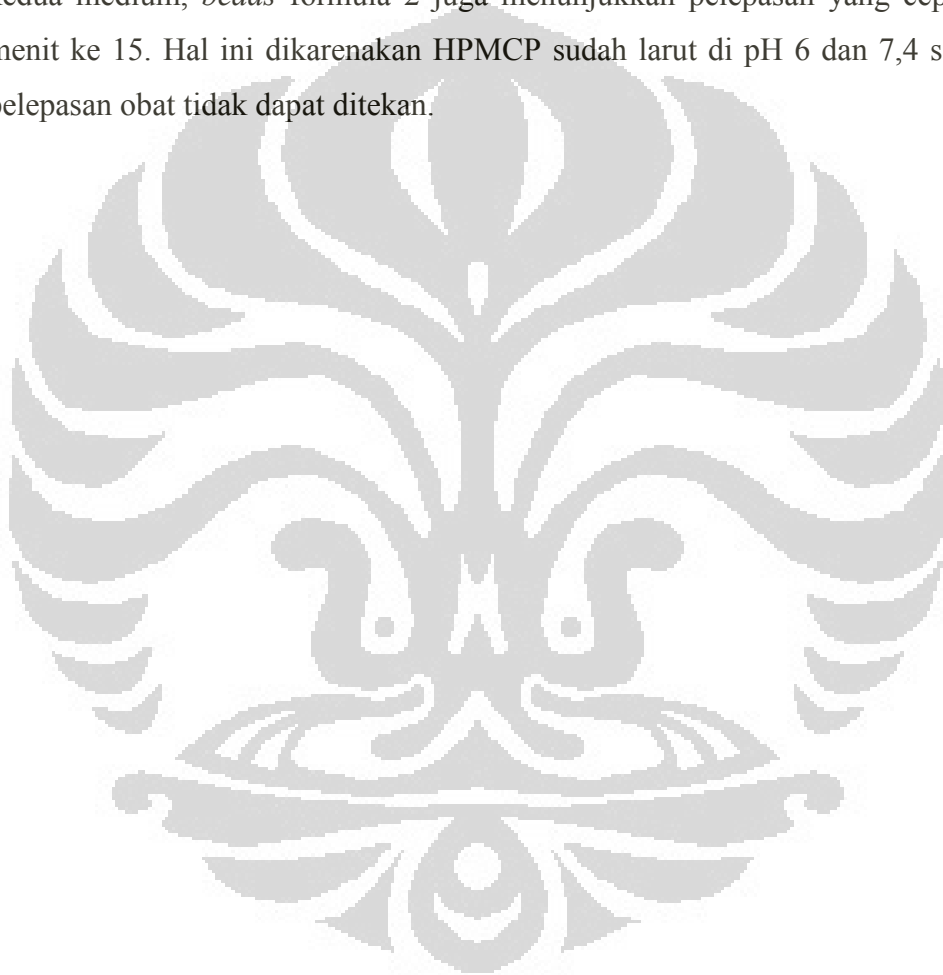
Pelepasan zat aktif dari *beads* lapis HPMCP dilakukan dalam medium dapar fosfat pH 7,4 selama 180 menit. Pelepasan pentoksifillin pada menit ke 15 mencapai 76,03 %. Pada menit ke 30 pelepasan pentoksifillin meningkat hingga 97,59 %, dan pada menit ke 60 pelepasan pentoksifillin sebesar 101,73 %.



Gambar 4.10 Pelepasan pentoksifillin dari *beads* lapis HPMCP dalam medium dapar fosfat pH 6

Pelepasan pentoksifillin dari *beads* lapis HPMCP dilakukan dalam medium dapar fosfat pH 6 selama 180 menit. Pelepasan pentoksifillin pada menit ke 15 mencapai 77,29 %. Pada menit ke 30 pelepasan pentoksifillin meningkat hingga 100,42 %, dan pada menit ke 180 pelepasan pentoksifillin sebesar 102,94%.

Pelepasan pentoksifillin dari *beads* lapis HPMCP dalam medium dapar fosfat pH 6 dan 7,4 pada menit ke 15 memberikan hasil pelepasan yang cepat di kedua medium, *beads* formula 2 juga menunjukkan pelepasan yang cepat pada menit ke 15. Hal ini dikarenakan HPMCP sudah larut di pH 6 dan 7,4 sehingga pelepasan obat tidak dapat ditekan.



BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil yang diperoleh dalam penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa pembuatan *beads* kalsium-alginat mengandung pentoksifillin dengan metode gelasi ion menghasilkan *beads* yang hampir bulat dengan ukuran antara 710 – 1180 μm . Persentasi penjerapan terbesar dihasilkan oleh *beads* formula 1 yaitu 48,75 %. *Beads* yang dihasilkan belum mampu menahan pelepasan pentoksifillin dalam medium asam klorida pH 1,2. Profil pelepasan pentoksifillin dari *beads* dalam medium asam klorida, dapar fosfat pH 6 dan dapar fosfat pH 7,4 melepaskan obat dengan cepat pada menit ke 15.

5.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian selanjutnya mengenai pembuatan *beads* kalsium-alginat mengandung pentoksifillin dengan metode yang tepat untuk obat yang mudah larut dalam air. Proses pelapisan *beads* sebaiknya menggunakan alat yang dapat menyalut *beads* dengan sempurna.

DAFTAR ACUAN

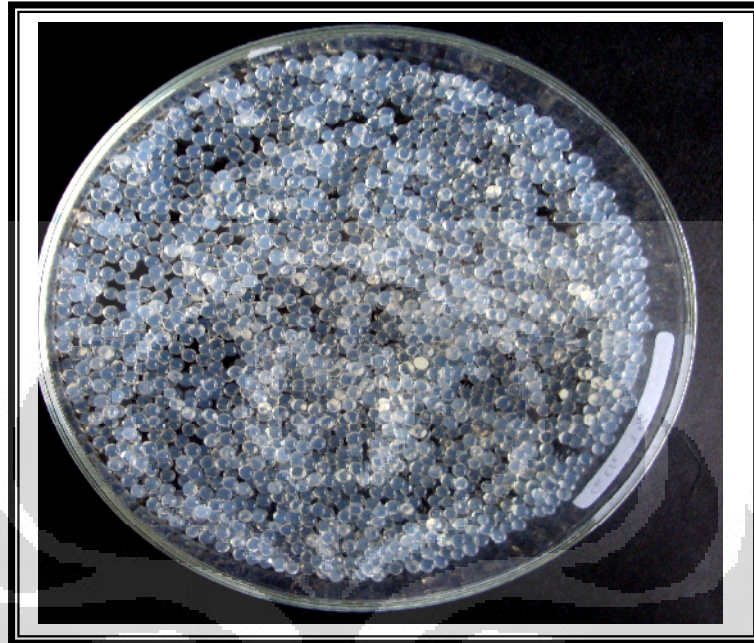
- Agoes, G. (2008). *Seri Farmasi Industri 3: Sistem Penghantaran Obat Pelepasan Terkendali*. Penerbit ITB. Bandung.
- Akala E.O., Elekwachi O., Chase V., Johnson H., Marjorie L., & Scott K. (2003). *Organic Redox Initiated Polymerization Process for the Fabrication of Hydrogel for Colon Specific Drug Delivery*. *Drug Dev Ind Pharm*; 29:375-386.
- Anil K.P., & Betty P. (2010). *Colon Targeted Drug Delivery Systems: A Review on Primary and Novel Approaches*. Department of Pharmaceutics.
- Aslani, P., & Kennedy, R. A. (1996). *Studies on diffusion in alginate gels.I. Effects of Cross-linking with Calcium or Zinc Ions on Diffusion of Acetaminophen*. *Journal of Controlled Release*, 42, 75-82.
- Carien, E.B., Alvaro, M.V., & Josias, H.H. (2009). *Polymeric Plant-Derived Excipients in Drug Delivery*. Department of Pharmaceutical Sciences, South Africa.
- Chourasia, M.K. & Jain, S.K. (2003). *Pharmaceutival Approaches to Colon Targeted Drug Delivery Systems*. *J Pharm Sci*; 6:33-66.
- Clarke's Isolation and Identification of Drugs Second Edition*, (1986). London. The Pharmaceutical Press.
- Departemen Kesehatan RI. (1979). *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta : Departemen Kesehatan RI. Hal 753-755.
- Ghosh, S.K. (2006). *Functional Coating and Microencapsulation: A General Perspective*. In *Dunctional Coating by Polymer Microencapsulation*. Weinheim: WILEY_VCH VerlagGmbH &Co. KgaA.
- Hanne, H.T., & Jan, K. (2002). *Alginate in Drug Delivery System*. *Ind. Pharm*; 28(6); 621-630.

- Khan, M.S., Sridhar, B.K., & Srinatha, A. (2010). *Development and Evaluation of pH Dependent Micro Beads for Colon Targeting*. Indian J Pharm Science.
- Kumar & Clarck, (2009). *Clinical Medicine* 7th edition. Elsevier. Spain.
- Kumar, M., Mahesh, & K.B., Chandrasekhar. (2010). *Degradation Studies of Pentoxifylline: Isolation and Characterization of a Novel Gem-Dihydroperoxide Derivative as Major Oxidative Degradation Product*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 53. 335 – 342.
- Kumar, R., Gupta, R.B., & Betageri. (2001). *Formulation, Characterization, and in Vitro Release of Glyburide from Proliposomal Beads*. Drug Delivery 8: 25-27.
- Kumar, R., Patil, M.B., Patil, R.S., & Paschapur. (2009). *Polysaccharides Based Colon Specific Drug delivery : A Review*. Internasional Journal of PharmTech Research.
- Lachman, L., Herbert, L., & Kanig, J.L. (1994). *Teori dan Praktek Farmasi Industri* (2nd ed). (S.Suyatmi, Trans.) Jakarta: UI Press.
- Liu, X.D., Yu, W.Y., Zhang, Y., Xue, W.M., Yu, W.T., Xiong, Y., & et al. (2002). *Charcterization of Structure and Diffusion Behaviour of Ca - Alginat Beads Prepared with External or Internal Calcium Sources*. Journal of Microencapsulation, 19, 775-782.
- Manjanna, K.M., Shivakumar, B., & Pramod, K.T.M. (2009). *Formulation of Oral Sustained Release Aceclofenac Sodium Microbeads*. International Journal of Pharmtech Research. India.
- Marja, V.D.B., Geny, M.M.G., Dirk, K.F., Meijer, & Peter O. (2006). *Precision-Cut Fibrotic Rat Liver Slices as a New Model to Test the Effects of Anti-Fibrotic Drugs in Vitro*. Journal of Hepatology 45. 696-703.
- Martin, A., James S., & Arthur C. (1993). *Farmasi Fisik : Dasar-Dasar Kimia Fisik Dalam Ilmu Farmasetik*, Edisi ke-III. (Yoshita, Penerjemah). Jakarta : UI Press.

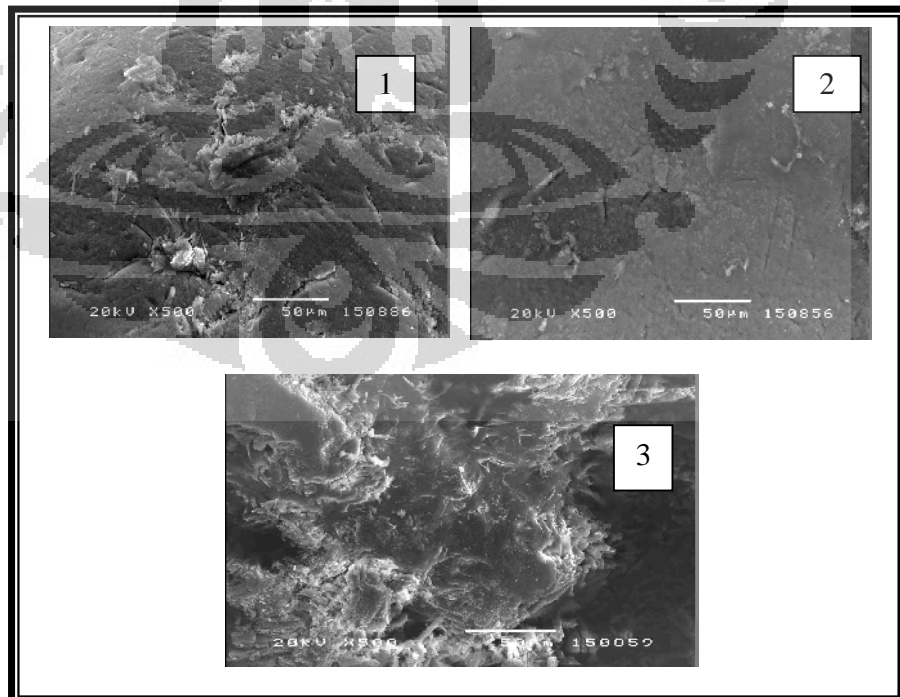
- Mathiowitz, E. (1999). *Bioadhesive Drug Delivery System*. Dalam: *Encyclopedia Controlled Drug Delivery Volumes 1 & 2*. Wiley Interscience, United States of America: 9-13.
- McLeod, A.D., Friend, D.R., & Thoma, N.T. (1994). *Glucocorticoid-Dextran Conjugates as Potential Prodrugs for Colon Specific Delivery- Hydrolysis in Rat Gastrointestinal Tract Contents*. *J Pharm Science*; 83(9):1284-1288.
- Mørch, Y.A. (2008). *Novel Alginate Microcapsules for Cell Therapy*. Norwegian: NTNU-trykk.
- Oluwatoyin, A.O., John, T.F. (2005). *In Vitro Evaluation of Khaya and Albizia Gums as Compression Coating for Drug Targeting to the Colon*. *J Pharm Pharmacol*; 57: 63-168.
- Ostberg, T., Lund, M. E. & Graffner, C. (1994). *Calcium Alginate Matrices for Oral multiple unit administration: IV*. Release characteristics in different media.
- Oya, S.A., Nuran, A.Y., & Nuran, I. (2007). *Release Characteristic Of Diclofenac Sodium from Poly (Vinyl Alcohol) /Sodium Alginate and Poly (Vinyl Alcohol) – Grafted – Poly (acrylamide) / Sodium Alginate Blend Beads*. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 65:204-214.
- Park, K., Shalaby, W.S.W., & Park, H. (1993). *Biodegradable Hydrogel For Drug Delivery*. Technomic Publishing Co.Inc., Lancaster.
- Patel Y., Sher P., & Pawar A. (2006). *The Effect of Drug Concentration and Curing Time on Processing and Properties of Calcium Alginate Beads Containing Metronidazole by Response Surface Methodology*.
- Payam K., Abbas P., & Fereshtesh H. (2008). *Formulation of Ibuprofen Beads by Ionotropic Gelation*. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 7(3): 163-170.
- Philip, A,K,, Dabas, S, & Pathak, K. (2009). *Optimized prodrug approach: A Means for Achieving Enhanced Anti-Inflammatory Potential in Experimentally Induced Colitis*. *J Drug Target*; 17:235-241.

- Pongjanyakul, T., & Rongthong T. (2010). *Enhanced Entrapment Efficiency and Modulated Drug Release of Alginate Beads Loaded with Drug-Clay Intercalated Complexes as Microreservoirs*. Carbohydrate Polymer, 81: 409-419.
- Remuñán-López, C., & Bodmeier, R. (1997). *Mechanical, Water Uptake and Permeability properties of Crosslinked Chitosan Glutamate and Alginate Film*. J. Control Release 44, 215-225.
- Rowe, R.C., Sheskey P.J., & Owen, S.C. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipient 6th edition*. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Sankalia, M.G., Mashru, R.C., Sankalia, J.M., & Vijay, B.S. (2005). *Papain Entrapment in Alginate Beads for Stability and Site-Specific Delivery: physicochemical characterization and factorial optimization using neural network modeling*. AAPS Pharm. Sci. Tech. 6,31.
- Skjak-Brae, G., Grasdalen, K.H., Draget, K.I., & Smidsrod, O. (1989). *Inhomogeneous Polysaccharide Ionic Gels*. Carbohydrat Polymer; 10:31-54.
- Sugawara, S., Imai, T., Otagiri, M. (1994). *The Controlled Release of Prednisolone Using Alginate Gel*. Pharm. Res.11, 272-277.
- Sweetman, S.C. (2007). *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: Pharmaceutical Press.
- United States Pharmacopoeial Convention. (2007). *The United States Pharmacopoeia, 30th revision and The National Formulary, 25th revision*. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc.
- Wade, A., & Weller, P. (1994). *Handbook of Pharmaceutical Excipients 2nd*. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacist association. 233-237.
- Yotsuyanagi, T., Ohkubo, T., Ohhashi, T., & Ikeda, K. (1987): Chem. Pharm. Bull. 35, 1555.

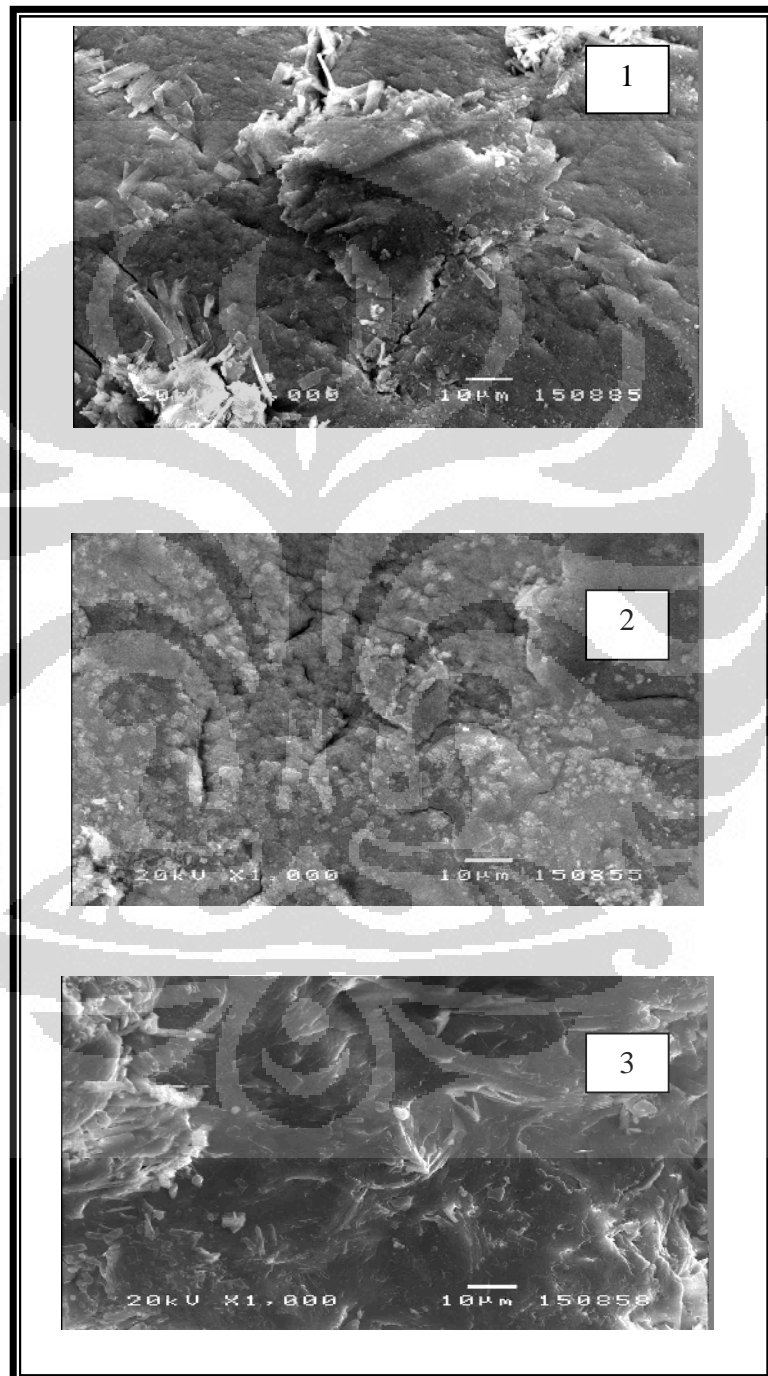
Lampiran 1. *Beads* alginat basah



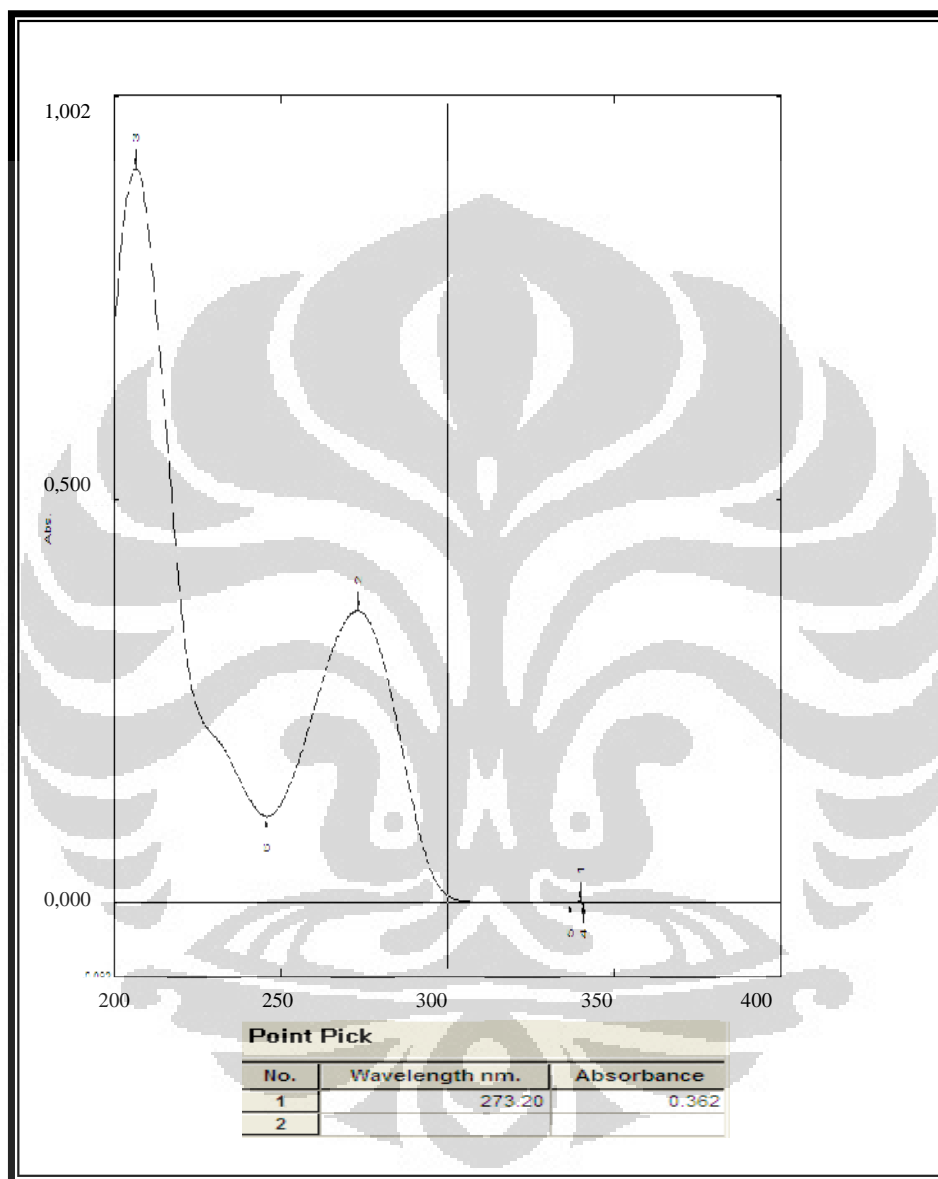
Lampiran 2. Hasil SEM *beads* formula 1 (1), formula 2 (2), dan formula 3 (3) dengan perbesaran 500 kali



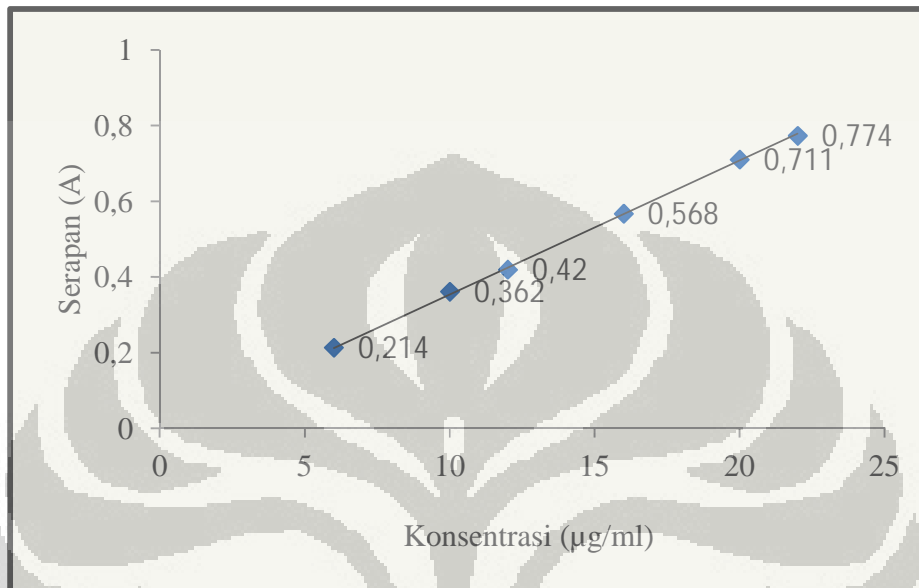
Lampiran 3. Hasil SEM *beads* formula 1 (1), formula 2 (2), dan formula 3 (3) dengan perbesaran 1000 kali



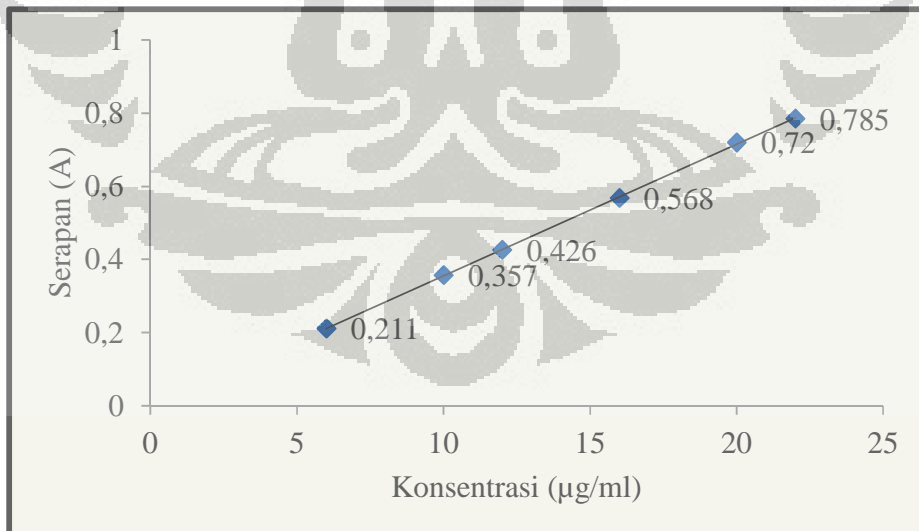
Lampiran 4. Spektrum serapan pentoksifillin 10 ppm dalam medium asam klorida pH 1,2 pada panjang gelombang 273,2 nm



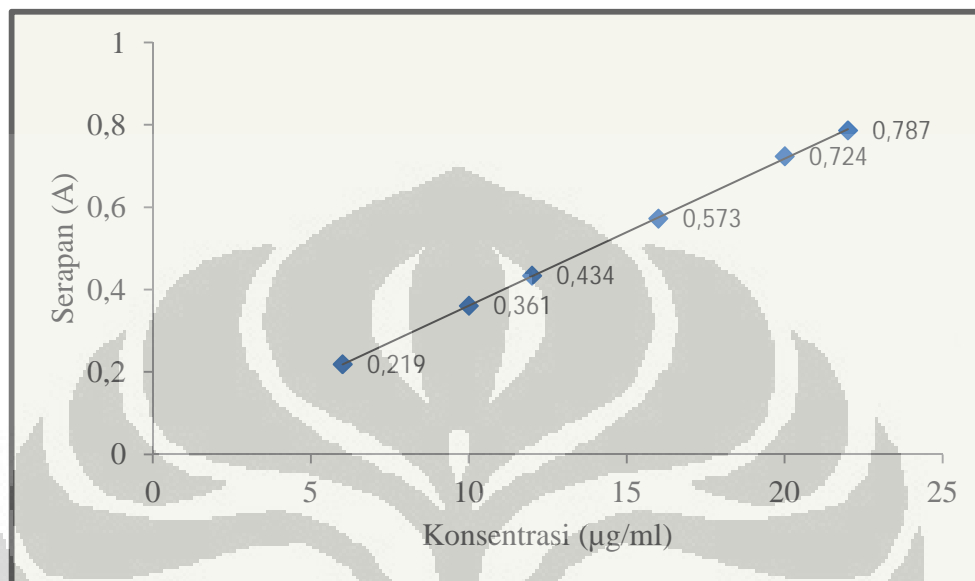
Lampiran 5. Kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium asam klorida pH 1,2 diukur pada panjang gelombang 273,2 nm



Lampiran 6. Kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 7,4 diukur pada panjang gelombang 273,4 nm.



Lampiran 7. Kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 6 diukur pada panjang gelombang 273,8 nm



Lampiran 8. Data kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium asam klorida pH 1,2

Konsentrasi (µg/ml)	Serapan (A)
6	0,214
10	0,362
12	0,425
16	0,568
20	0,711
22	0,774

$$a = 0,0066$$

$$b = 0,0350$$

$$r = 0,9998$$

$$\text{persamaan kurva kalibrasi } y = 0,0066 + 0,0350x$$

Lampiran 9. Data kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 6

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan (A)
6	0,219
10	0,361
12	0,434
16	0,573
20	0,724
22	0,787

$$a = 0,0034$$

$$b = 0,0357$$

$$r = 0,9999$$

$$\text{Persamaan kurva kalibrasi } y = 0,0034 + 0,00357x$$

Lampiran 10. Data kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 7,4

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan (A)
6	0,211
10	0,357
12	0,426
16	0,568
20	0,720
22	0,785

$$a = -0,0049$$

$$b = 0,0360$$

$$r = 0,9999$$

$$\text{Persamaan kurva kalibrasi } y = -0,0049 + 0,0360x$$

Lampiran 11. Data distribusi ukuran partikel

Diameter (μm)	Bobot (%)			
	F1	F2	F3	F4
> 1180 μm	0	0	0	16
710 - 1180 μm	100	100	100	84
500 - 710 μm	0	0	0	0
355 - 710 μm	0	0	0	0

Lampiran 12. Data Kandungan dan Efisiensi Penjerapan Zat Aktif dalam *Beads*

Formula	Jumlah <i>beads</i> yang ditimbang (mg)	Jumlah pentoksifillin dalam <i>beads</i> (mg)	Jumlah pentoksifillin dalam <i>beads</i> teoritis (mg)	Rata-rata kandungan zat aktif \pm SD (%)	Rata-rata efisiensi penjerapan \pm SD (%)
1	30,1	5,48	11,29	18,28 \pm 0,05	48,75 \pm 0,15
	30,6	5,59	11,48		
	30,2	5,54	11,33		
2	30,5	5,18	10,16	15,75 \pm 1,10	47,28 \pm 3,31
	30,6	4,56	10,20		
	30,5	4,68	10,16		
3	30,7	4,20	9,21	13,76 \pm 0,08	45,89 \pm 0,27
	30,2	4,18	9,06		
	30,4	4,17	9,12		
4	30,7	2,83	10,23	9,15 \pm 0,05	27,45 \pm 0,20
	32,8	2,98	10,93		
	30,3	2,77	10,10		

Lampiran 13. Data Pelepasan Pentoksifillin dari *Beads* dalam Medium Asam Klorida pH 1,2

Waktu (menit)	Pelepasan kumulatif pentoksifillin dari <i>beads</i> (%w/w)		
	Formula		
	1	2	3
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
15	85,90 ± 1,72	87,34 ± 2,40	82,85 ± 1,98
30	86,67 ± 1,12	88,14 ± 2,41	83,52 ± 2,22
45	86,27 ± 1,97	88,19 ± 2,38	82,69 ± 2,33
60	86,18 ± 1,04	88,04 ± 2,18	83,23 ± 2,60
90	86,31 ± 0,95	89,26 ± 2,92	83,25 ± 2,07
120	86,37 ± 1,92	89,59 ± 2,48	82,23 ± 1,37

Lampiran 14. Data Pelepasan Pentoksifillin dari *Beads* dalam Medium Dapar Fosfat pH 6

Waktu (menit)	Pelepasan kumulatif pentoksifillin dari <i>beads</i> (%w/w)		
	Formula		
	1	2	3
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
15	84,34 ± 2,39	88,99 ± 2,45	87,57 ± 2,03
30	90,43 ± 1,44	90,72 ± 1,47	89,92 ± 1,96
45	90,12 ± 1,35	90,66 ± 0,79	89,45 ± 1,37
60	90,20 ± 1,21	90,37 ± 0,65	89,93 ± 1,08
90	89,93 ± 1,41	90,91 ± 0,58	90,42 ± 1,41
120	90,02 ± 1,51	90,71 ± 0,27	88,88 ± 0,69
180	84,68 ± 1,09	90,23 ± 1,72	88,88 ± 1,56

Lampiran 15. Data Pelepasan Pentoksifillin dari *Beads* Dalam Medium Dapar Fosfat pH 7,4

Waktu (menit)	Pelepasan kumulatif pentoksifillin dari <i>beads</i> (% w/w)		
	Formula		
	1	2	3
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
15	69,04 ± 4,35	74,33 ± 0,49	85,89 ± 3,83
30	78,44 ± 4,49	82,15 ± 0,59	89,56 ± 2,59
45	80,93 ± 5,43	85,52 ± 1,91	88,79 ± 1,71
60	82,14 ± 5,98	86,49 ± 2,27	89,63 ± 2,36
90	85,11 ± 7,65	87,79 ± 1,72	91,56 ± 1,10
120	86,24 ± 8,79	88,79 ± 1,97	90,84 ± 2,80
180	89,38 ± 8,34	96,09 ± 4,32	91,01 ± 2,10

Lampiran 16. Data Uji Pelepasan Pentoksifillin dari *Beads* Lapis HPMCP dalam Medium Asam Klorida pH 1,2

Waktu (menit)	Pelepasan obat (%)
0	0,00 ± 0,00
15	35,32 ± 1,78
30	42,32 ± 0,28
45	47,50 ± 1,52
60	52,68 ± 0,82
90	57,25 ± 1,92
120	60,13 ± 1,03

Lampiran 17. Data Uji Pelepasan Pentoksifillin dari *Beads* Lapis HPMCP dalam Medium Dapar Fosfat pH 6

Waktu (menit)	Pelepasan obat (%)
0	0
15	77,29 ± 1,28
30	100,42 ± 0,42
45	104,15 ± 2,92
60	106,09 ± 0,49
120	104,48 ± 0,54
180	102,94 ± 0,64

Lampiran 18. Data Uji Pelepasan Pentoksifillin dari *Beads* Lapis HPMCP dalam Medium Dapar Fosfat pH 7,4

Waktu (menit)	Pelepasan obat (%)
0	0
15	76,03 ± 0,76
30	97,59 ± 1,02
45	101,04 ± 1,13
60	101,73 ± 1,07

Lampiran 19. Perhitungan Efisiensi Penjerapan dan Kandungan Zat aktif dalam
beads

Persamaan kurva kalibrasi dalam medium dapar fosfat pH 7,4
 $y=0,0360x + (-0,0049)$

Berat *beads* = 30,1 mg

Uji kandungan pentoksifillin dalam *beads* dilakukan dengan memasukkan 30,0 mg *beads* ke dalam 15,0 ml larutan dapar fosfat pH 7,4 menggunakan *magnetic stirer* dengan kecepatan 100 rpm sampai bentuk *beads* hancur. Kemudian di sentrifuse dengan kecepatan 2500 rpm selama 10 menit, larutan di pipet 1 ml ke dalam labu ukur 25 ml, volume dicukupkan dengan larutan medium hingga garis batas pada labu ukur.

$$\text{kadar (mg)} = \frac{(y - a) \times fp \times M}{b \times 1000} = \frac{(0,522 + 0,0049) \times 25 \times 15}{0,036 \times 1000} = 5,48 \text{ mg}$$

Berarti dalam 30,1 mg *beads* terdapat 5,48 mg pentoksifillin

Berat pentoksifillin teoritis = 11,28 mg

$$\text{kandungan pentoksifillin} = \frac{5,48}{30,1} \times 100\% = 18,23\%$$

$$\text{efisiensi penjerapan} = \frac{5,48}{11,28} \times 100\% = 48,63$$

Lampiran 20. Perhitungan Pelepasan Obat

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

Perhitungan kandungan zat dalam sampel

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

Jumlah pelepasan pentoksifillin yaitu:

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

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

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

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

Keterangan:

- y = serapan pentoksifillin
- y_n = serapan pentoksifillin pada menit ke-n
- x = konsentrasi pentoksifillin
- fp = faktor pengenceran
- M = volume medium pelepasan
- S = volume sampling
- a = koefisien intersep
- b = slope

Contoh perhitungan :

Persamaan garis linear $y = 0,0350x + 0,0066$

Diketahui:

$$Y_{30} = 0,616 \quad Y_{15} = 0,627 \quad b = 0,035$$

$$M = 900 \text{ ml} \quad F_p = 1$$

$$S = 10 \text{ ml} \quad a = 0,0066$$

Misalnya, ditimbang 100,5 mg *beads*

Kandungan zat aktif dalam *beads* sebesar 18,28%

Berarti, jumlah zat aktif dalam 100,5 mg *beads* sebanyak :

$$\text{Zat aktif} = \frac{18,28}{100} \times 100,5 = 18,37\%$$

$$X_{30} = \frac{(0,616 - 0,0066) \times 1 \times 900}{(0,0350 \times 1000)} + \frac{(0,627 - 0,0066) \times 1 \times 10}{(0,0350 \times 1000)}$$

$$= 15,84 \text{ mg}$$

$$\text{Konsentrasi obat yang terlepas} = \frac{15,84}{18,37} \times 100\% = 86,22\%$$

Lampiran 21. Sertifikat analisis pentoksifillin

www.126

CHEMAGIS
A Subsidiary of **ANPHERUSA**

S.O. 10110

CERTIFICATE OF ANALYSIS
PENTOXIFYLLINE

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


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

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

ABALY ELENA
Q.C. LABORATORY
DATE: 28/09/2010

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

Lampiran 22. Sertifikat analisis natrium alginat



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	:	Creazy
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	:	1.0 - 7.3 (1% solution)

Page 2 of 8

Lampiran 23. Sertifikat Analisis Kalsium Klorida



Specification

1.02382.0509 Calcium chloride dihydrate for analysis EMSURE®
ACS, Reag. Ph Eur

Assay (completeness)	99.0 - 102.0	%
Identity	passes test	
Clarity of solution	passes test	
Residue on ignition	≤ 0.01	%
Acidity or alkalinity	passes test	
pH-value (5 %; water, 25 °C)	4.5 - 9.5	
Sulphate (SO ₄)	≤ 0.005	%
Heavy metals (as Pb)	≤ 0.0005	%
Al (Aluminium)	≤ 0.0001	%
Ba (Barium)	≤ 0.003	%
Ba (Barium)	passes test	
Cu (Copper)	≤ 0.0005	%
Fe (Iron)	≤ 0.0003	%
K (Potassium)	≤ 0.01	%
Mg (Magnesium)	≤ 0.005	%
Na (Sodium)	≤ 0.01	%
NO ₃ (Nitrate)	≤ 0.005	%
Si (Strontium)	≤ 0.05	%
Magnesium and alkali metals	≤ 0.5	%
Oxidizing substances (as NO ₂)	≤ 0.005	%

Corresponds to ACS, Reag. Ph Eur

Dr. Matthias Ohm


responsible laboratory manager quality control

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

Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt (Germany); +49 6151 73-4
SH-7/10238205090500 V.002 Date: 17.05.2011


Page 1 of 1

Lampiran 24. Sertifikat Analisis HPMCP HP- 55


2015/05/05 11:20

Certificate of Analysis

Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.
 Resin Plant
 28-1, Wshifukushima, Kashiwa-shi, Chiba
 Japan



Quality Department
 -MAL-

Product Name HPMCP
 (Hyponal base PMA/PC, W)

Grade HP-55

Maximal Phthalic Content 21.5

Viscosity (Pa·s) 47.46

LFE Number 1002003

Quantity 400kg

Manufacture Date 2015/05/05

Recommended Re-Evaluation Date 2015/06/05

Analysis Date 2015/05/11

Issue No. 051505000002-01


Remark
 Manufacture (GDS) Resin (GDS) Requirements meet the requirements.
 This product complies with the specifications described in the current SP.
 This product is manufactured in accordance with ISO 9001.
 • Shin-Etsu Chemical reserves that the customer's sole responsibility with respect to the quality of this material and its use remains with the customer. We recommend the customer to evaluate the quality of this material on their own responsibility prior to use. Please refer to Recommended Re-Evaluation Date.
 Storage Conditions: 25°C/50%RH or below and in a dry place. Keep away from heat or sunlight.

Test Item	Unit	Test Result	Specification
Appearance		White powder or granules	Conforms
Identification		Conforms	Conforms
Viscosity	Pa·s	47.5	37 ~ 57
Water	%	0.3	5.0 Max.
Residue on Ignition	%	0.0	0.20 Max.
Shrinkage	%	Not more than 0.40	Not more than 0.50
Heavy Metals	%	Not more than 0.50	Not more than 0.50
Limit of Free Phthalic Acid	%	0.13	1.0 Max.
Iron (Fe) Content	%	12.9	27.5 ~ 33.5
Calcium Content	%	10.4	16.5 ~ 22.5
Hydroxypropyl Content	%	0.1	5.0 ~ 0.0

PT. LAWSIM ZECHA
JAKARTA

Shin-Etsu No. 50382875-C3-01

Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.
 Quality Department
 5-1, Driemachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan
 TEL: 81-3-3241-5261 FAX: 81-3-3246-6175



KIYOSHI ARAKAWA
 General Manager, Q. A. Dept.

Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.
 Resin Plant, Quality Assurance Department
 28-1, Wshifukushima, Kashiwa-shi, Chiba
 Japan

Received Paper