



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PEMODELAN DAN SIMULASI PELEPASAN *THEOPHYLLINE*  
SEBAGAI SISTEM PELEPASAN OBAT**

**SKRIPSI**

**RAINER CHRISTIAN  
0806340196**

**UNIVERSITAS INDONESIA  
FAKULTAS TEKNIK  
PROGRAM STUDI TEKNOLOGI BIOPROSES  
DEPOK  
JULI 2012**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PEMODELAN DAN SIMULASI PELEPASAN *THEOPHYLLINE*  
SEBAGAI SISTEM PELEPASAN OBAT**

**SKRIPSI**

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

**RAINER CHRISTIAN  
0806340196**


**UNIVERSITAS INDONESIA  
FAKULTAS TEKNIK  
PROGRAM STUDI TEKNOLOGI BIOPROSES  
DEPOK  
JULI 2012**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Rainer Christian

NPM : 0806340196

Tanda Tangan : 

Tanggal : 04 Juli 2012

## HALAMAN PENGESAHAN

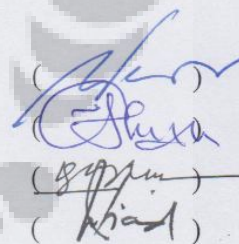
Skripsi dengan judul:

### PEMODELAN DAN SIMULASI PELEPASAN *THEOPHYLLINE* SEBAGAI SISTEM PELEPASAN OBAT

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Teknik pada Program Studi Teknologi Bioproses, Fakultas Teknik, Universitas Indonesia

#### DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Prof. Dr. Ir. Widodo W. Purwanto, DEA  
Penguji : Dr. Ir. Asep Handaya Saputra, M.Eng  
Penguji : Kamarza, PhD  
Penguji : Dr. Ir. Setiadi, M.Eng

  
(Asep)  
(Kamarza)  
(Setiadi)

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 04 Juli 2012

## KATA PENGANTAR

Pertama-tama saya mengucapkan puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas rahmat dan penyertaan-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan kripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Teknik Program Studi Teknologi Bioproses pada Fakultas Teknik Universitas Indonesia. Saya menyadari bahwa dalam pembuatan skripsi ini saya banyak mendapatkan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, saya ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Widodo W. Purwanto, DEA, selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini;
2. Seluruh dosen Departemen Teknik Kimia UI yang telah mengajar dan memberi saya wawasan sebagai mahasiswa teknik kimia;
3. Kedua orang tua saya serta kakak-kakak saya yang telah senantiasa memberikan semangat dan dukungan hingga terselesaikannya skripsi ini;
4. Rekan-rekan satu bimbingan saya yaitu Nirwanto Honsono dan Ade Sri Rahayu yang telah banyak membantu memberikan bantuan baik secara moril maupun materiil serta rekan-rekan lain dari Teknik Kimia dan Teknologi Bioproses 2008 yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu;

Akhir kata saya meminta maaf apabila dalam skripsi ini ada kata-kata yang kurang berkenan. Semoga skripsi ini memberikan manfaat bagi ilmu pengetahuan kedepannya.

Depok, 04 Juli 2012

Penulis

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

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

Nama : Rainer Christian  
NPM : 0806340196  
Program Studi : Teknologi Bioproses  
Departemen : Teknik Kimia  
Fakultas : Teknik  
Jenis Karya : Skripsi

demikian 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 :

**PEMODELAN DAN SIMULASI PELEPASAN *THEOPHYLLINE*  
SEBAGAI SISTEM PELEPASAN OBAT**

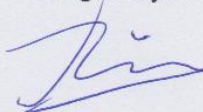
Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*data base*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 04 Juli 2012

Yang menyatakan



(Rainer Christian)

## ABSTRAK

Nama : Rainer Christian  
Program Studi : Teknologi Bioproses  
Judul : Pemodelan dan Simulasi Pelepasan *Theophylline* sebagai Sistem Pelepasan Obat

Sistem pelepasan obat terkendali adalah proses untuk menjaga konsentrasi senyawa aktif dari obat di dalam tubuh. Dosis dari obat dapat dilepaskan di antara batas toksik dan batas terapi, dan mengurangi efek samping dan kerusakan pada jaringan normal. Eksperimen mengenai pelepasan obat terkendali ini secara *in vivo* memakan waktu dan biaya. Karena itu, pemodelan diperlukan sebelum eksperimen dilakukan. Pemodelan yang dilakukan adalah pelepasan *theophylline* dengan meninjau pengaruh difusifitas dan ukuran dari obat tersebut. *Theophylline* memiliki jarak batas terapi dan toksik yang sempit, sehingga pelepasannya di dalam tubuh perlu di kontrol. Simulasi dilakukan dengan bantuan software COMSOL Multiphysics. Dari simulasi, didapatkan pada variasi  $D = 2 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$  dan  $r = 0,007 \text{ m}$  adalah variabel yang paling mendekati profil pelepasan yang diinginkan.

**Kata kunci:** pengantaran obat, pelepasan obat, theophylline

## ABSTRACT

Nama : Rainer Christian  
Program Studi : Teknologi Bioproses  
Judul : Modelling and Simulation of Theophylline Release as Drug Release System

Controlled drug release is a process to keep active substance concentration of drugs inside the body. Dosage from the drugs can be released between the toxic and therapeutic limit, and decrease the side effects and the damage on normal tissue. The experiment about drug release *in vivo* is time and money consuming. So, modeling is needed before the experiment is conducted. The modeling that is conducted is theophylline release with diffusivity and size of the drug as consideration. Theophylline has a narrow therapeutic and toxic limit, so the release in body should be controlled. Simulation is conducted using COMSOL Multiphysics software. From simulation, at the variation  $D = 2 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$  and  $r = 0,007 \text{ m}$  is the nearest desired release profile.

**Keyword:** drug delivery, drug release, theophylline



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	v
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xi
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar belakang.....	1
1.2. Rumusan masalah.....	2
1.3. Tujuan penelitian.....	2
1.4. Batasan masalah.....	3
1.5. Sistematika penulisan.....	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>4</b>
2.1. <i>Theophylline</i> .....	4
2.1.1. Deskripsi.....	4
2.1.2. Struktur.....	5
2.1.3. Sifat fisika dan kimia.....	5
2.1.4. Farmakologi.....	6
2.2. Pelepasan obat.....	7
2.3. Sistem pelepasan terkendali.....	8
2.3.1. Mekanisme pelepasan obat.....	8
2.3.2. Tipe-tipe sistem pelepasan terkendali.....	10

2.4. Model matematis.....	15
2.4.1. Empiris/semi-empiris.....	16
2.4.2. Mekanistik realistik.....	17
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>19</b>
3.1. Penentuan sistem.....	20
3.2. Pengembangan model.....	20
3.3. Programming COMSOL.....	20
3.4. Simulasi.....	21
3.5. Validasi model.....	21
3.6. Analisis.....	21
<b>BAB IV PEMODELAN.....</b>	<b>22</b>
4.1. Asumsi pemodelan.....	22
4.2. Penurunan model.....	23
4.3. Kondisi batas.....	25
4.4. Pemodelan dalam COMSOL Multiphysics 3.5.....	26
<b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>34</b>
5.1. Dalam bentuk <i>slice plot</i> .....	34
5.2. Dalam grafik konsentrasi sebagai fungsi jarak.....	36
5.3. Dalam grafik konsentrasi sebagai fungsi waktu.....	38
5.4. Pengaruh variasi difusifitas terhadap pelepasan.....	39
5.5. Pengaruh variasi ukuran obat terhadap pelepasan.....	41
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>43</b>
6.1. Kesimpulan.....	43
6.2. Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA.....	44
LAMPIRAN 1.....	48
LAMPIRAN 2.....	49

## DAFTAR GAMBAR

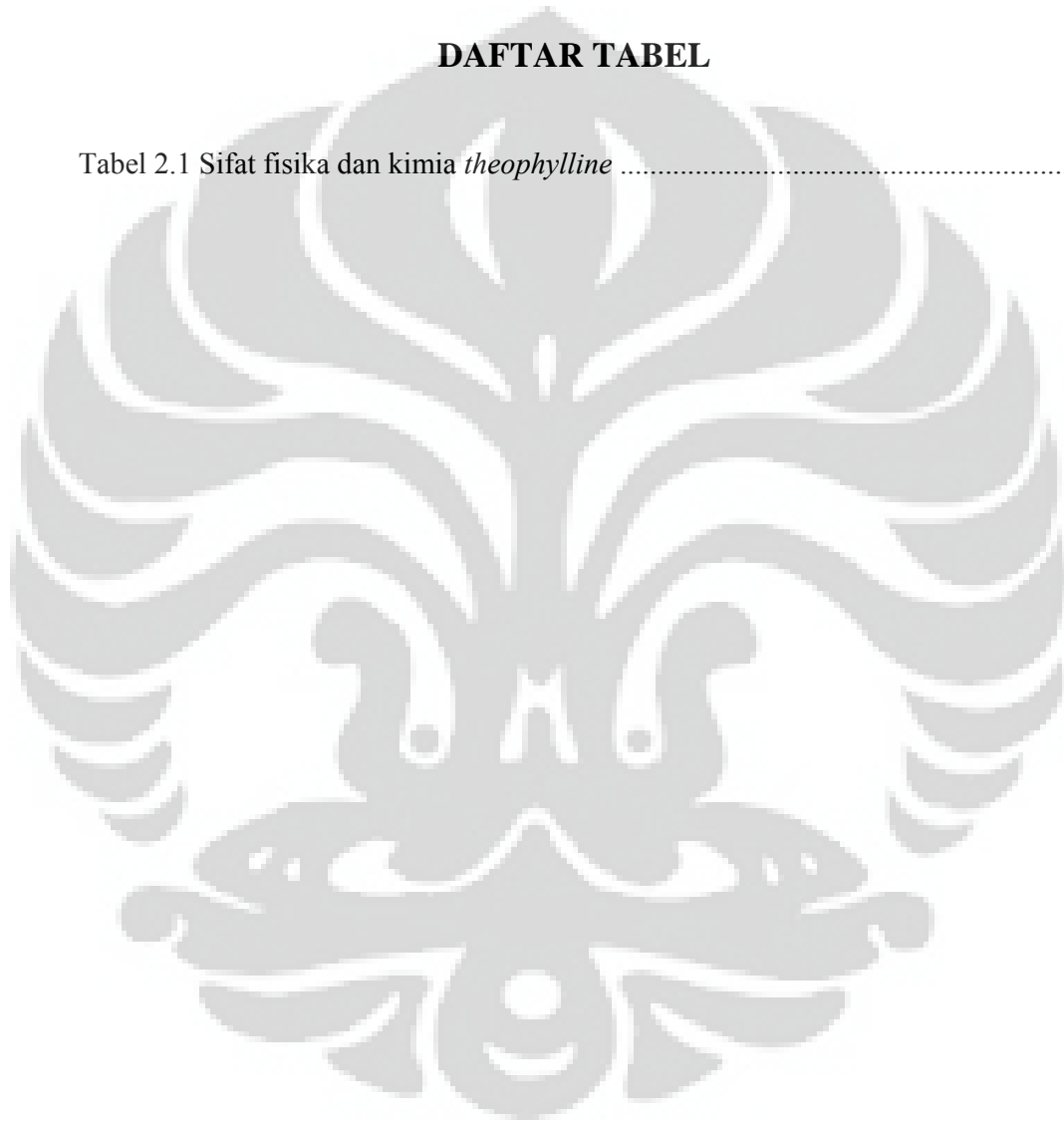
Gambar 2.1 Struktur 2 dimensi.....	5
Gambar 2.2 Struktur 3 dimensi.....	6
Gambar 2.3 Perbandingan tingkat senyawa aktif di dalam tubuh pada (a) sediaan konvensional, dan (b) pelepasan terkendali.....	9
Gambar 2.4 Sistem disolusi enkapsulasi.....	11
Gambar 2.5 Sistem disolusi matriks.....	12
Gambar 2.6 (A) Produk obat dengan lapisan polimer dan obat dan (B) variasi ketebalan polimer sebagai pengontrol pelepasan.....	12
Gambar 2.5 Sistem difusi reservoir.....	13
Gambar 2.7 Sistem difusi matriks.....	13
Gambar 2.8 Sistem difusi-disolusi.....	14
Gambar 2.9 Struktur hidrogel.....	15
Gambar 3.1 Bagan alir penelitian.....	19
Gambar 4.1 Ilustrasi pelepasan obat.....	22
Gambar 4.2 Sistem koordinat kurvalinear pada bola.....	25
Gambar 4.3 Jendela <i>Model Navigator</i> .....	27
Gambar 4.4 Jendela <i>Sphere</i> .....	28
Gambar 4.5 Jendela <i>Constants</i> .....	28
Gambar 4.6 Jendela <i>Subdomain Settings</i> (a).....	29
Gambar 4.7 Jendela <i>Subdomain Settings</i> (b).....	30
Gambar 4.8 Jendela <i>Boundary Settings</i> .....	31
Gambar 4.9 Jendela <i>Free Mesh Parameters</i> .....	32
Gambar 4.10 Jendela <i>Solver Parameters</i> .....	33
Gambar 5.1 Slice plot hasil simulasi.....	35
Gambar 5.2 Line plot konsentrasi <i>theophylline</i> terhadap radius pada waktu yang berbeda-beda selama 24 jam .....	37
Gambar 5.3 Point plot konsentrasi terhadap waktu pada berbagai titik selama 24 jam.....	39

Gambar 5.4 Grafik konsentrasi vs waktu pada nilai difusifitas yang berbeda-beda pada pusat matriks..... 40

Gambar 5.5 Grafik konsentrasi vs waktu pada jari-jari obat yang berbeda-beda pada pusat matriks..... 41

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Sifat fisika dan kimia *theophylline* ..... 6



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar belakang**

Sistem pengantaran obat adalah metode atau proses pemberian senyawa kimia farmasi untuk menghasilkan efek terapi pada target yang dituju, yang meliputi modifikasi profil pelepasan obat, absorpsi, distribusi dan eliminasi agar meningkatkan efikasi dan keamanan dari produk farmasi tersebut. Pada tahun-tahun belakangan ini, sistem pengantaran obat telah berkembang dari dulunya berbentuk pil biasa menjadi pelepasan terkendali, dan juga menjadi bekerja lebih spesifik sehingga dapat menargetkan organ dan selular. Sistem pengantaran yang tradisional biasanya bersifat kinetika pelepasan obat secara langsung dan tidak terkontrol. Proses absorpsi obat bergantung dari kemampuan tubuh untuk dapat menyerap molekul terapi sehingga konsentrasi obat pada jaringan tubuh yang berbeda mengalami peningkatan konsentrasi secara mendadak dan diikuti oleh penurunan konsentrasi yang serupa. Karena hal tersebut, konsentrasi obat dalam tubuh dapat mencapai batas toksik dalam tubuh pada saat konsentrasi tertingginya dan mencapai batas terapi dalam tubuh pada saat konsentrasi terendahnya (Grassi & Grassi, 2005).

Sistem pelepasan terkendali digunakan untuk pelepasan obat secara lebih terkontrol. Tujuan dari sistem pelepasan terkendali ini adalah untuk menjaga konsentrasi obat dalam darah atau jaringan yang dituju pada jumlah yang diinginkan pada waktu selama mungkin (Khan, 2009). Dengan kata lain, metode ini dapat mengendalikan laju pelepasan obat dan durasinya (Dash, Murphy, Nath, & Chowdhury, 2010). Dengan metode ini, dosis dari obat dapat dilepaskan di antara konsentrasi efek minimum dan konsentrasi toksik minimum pada tubuh, dan mengurangi efek samping dan kerusakan pada jaringan normal (Kaowumpai, 2008).

Tantangan terbesar dari pengembangan pengantaran pelepasan obat terkendali ini adalah rumitnya dalam melakukan formulasi yang dibutuhkan untuk menjaga laju pelepasan obat yang diinginkan secara *in vivo* (Sun, Peng, Chen, & Shukla, 2003). Eksperimen *in vivo* mengenai sistem pelepasan obat ini memakan banyak waktu dan biaya serta tenaga (Kaowumpai, 2008). Karena itu diperlukan suatu permodelan terlebih dahulu sebelum penelitian dilakukan. Permodelan matematis dari pengantaran obat terkendali dapat membantu untuk memberikan dasar pengetahuan ilmiah mengenai mekanisme perpindahan massa yang terlibat dalam pelepasan obat terkendali (Khan, 2009). Permodelan ini akan memberikan gambaran mengenai fenomena perpindahan massa pada produk obat dan simulasi profil difusi obat tersebut. Dengan dilakukannya permodelan terlebih dahulu, maka jumlah penelitian dan eksperimen uji coba di laboratorium yang memakan waktu dan biaya dapat dikurangi.

### **1.2. Rumusan masalah**

Dari latar belakang di atas, maka permasalahan yang dirumuskan dari paper ini adalah :

1. Bagaimana memodelkan suatu sistem pelepasan obat terkendali.
2. Bagaimana parameter-parameter seperti difusifitas dan ukuran obat dalam pelepasan obat terkendali ini dapat berpengaruh terhadap fenomena perpindahan massa pada obat.

### **1.3. Tujuan penelitian**

Tujuan dari skripsi ini adalah untuk :

1. Mendapatkan suatu produk obat yang dapat dikendalikan laju pelepasannya di dalam tubuh.
2. Mengetahui pengaruh difusifitas dan ukuran pada obat terhadap laju pelepasannya.
3. Memahami fenomena proses yang terjadi pada proses pelepasan obat.

#### 1.4. Batasan masalah

Dalam skripsi ini akan obat yang dimodelkan adalah *theophylline* dan diasumsikan geometri dari produk obat tersebut adalah bentuk bola yang akan dimodelkan dengan bantuan software COMSOL Multiphysics.

#### 1.5. Sistematika penulisan

1. Pendahuluan

Bagian yang berisikan latar belakang masalah, rumusan masalah, tujuan, dan batasan permasalahan.

2. Tinjauan Pustaka

Bagian yang berisikan kajian-kajian pustaka yang dilakukan melalui sumber media elektronik dan jurnal-jurnal ilmiah.

3. Metode Penelitian

Bagian yang berisikan metode penelitian yang dilakukan.

4. Pemodelan

Bagian yang berisikan pemodelan dan perhitungan matematis dari topik yang dibahas pada skripsi.

5. Hasil dan Pembahasan

Bagian yang berisikan perhitungan matematis serta permodelan dan simulasi dengan software COMSOL Multiphysics.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. *Theophylline*

##### 2.1.1. Deskripsi

*Theophylline* adalah derivat methylxanthine dari teh dengan diuretik, relaksan halus otot, dilatasi kardiak dan stimulan aktifitas sistem saraf pusat. *Theophylline* menghambat 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase yang mendegradasi amp siklik sehingga mempotensikan tindakan agen yang bertindak melalui adenilat siklase dan amp siklik (Pub Chem). Senyawa ini berbentuk serbuk kristal, berwarna putih, tak berbau dan pahit.

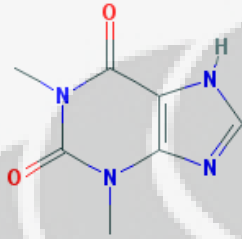
*Theophylline* adalah obat yang efektif untuk pengobatan asma bronchial yang akut dan kronis. Obat anti asma ini banyak digunakan pada teknologi pelepasan terkendali dengan polimer yang cocok. Efek terapan dari obat ini ada pada konsentrasi di plasma darah sebesar 5 – 10 mg/l. Efek toksik mulai terlihat pada konsentrasi 15 mg/l dan menjadi lebih sering di atas 20 mg/l (Shaheen & Yamaura, 2002). Karena itu, *theophylline* lebih sering diaplikasikan pada pelepasan obat terkendali. Secara konvensional, dosis *theophylline* dibuat untuk 3 – 4 kali sehari untuk mencegah konsentrasi yang berlebihan pada plasma darah. Teknologi pelepasan obat terkendali dapat menghasilkan konsentrasi serum yang diinginkan untuk periode yang diperpanjang (Latha, Rathinam, Mohanan, & Jayakrishnan, 1995).

Efek samping dari *theophylline* yang paling umum adalah gemetar, mual, sakit kepala, pusing, mulas, sakit perut, kehilangan nafsu makan, gelisah, gugup dan sulit tidur. Efek samping lainnya yang lebih serius



adalah muntah-muntah, kelainan jantung dan kejang (*American Thoracic Society*).

### 2.1.2. Struktur



**Gambar 2.1** Struktur 2 dimensi  
(<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)



**Gambar 2.2** Struktur 3 dimensi  
(<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

### 2.1.3. Sifat fisika dan kimia

**Tabel 2.1** Sifat fisika dan kimia *theophylline*

Sifat Fisika dan Kimia	
Nama IUPAC	1,3-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-2,6-dione
Berat molekul	180,164
Rumus Kimia	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Bentuk	Padat
Titik lebur	272°C
Solubilitas pada air (eksperimen)	1 – 5 g/L

#### 2.1.4. Farmakologi

Pada mekanisme *theophylline* terdapat dua tindakan yang berbeda dalam saluran udara pasien dengan obstruksi reversibel; relaksasi otot halus (bronkodilatasi) dan penekanan respon saluran napas terhadap rangsangan (non-efek bronkodilator profilaksis). Sementara mekanisme aksi *theophylline* tidak diketahui dengan pasti, penelitian pada hewan menunjukkan bahwa bronkodilatasi diperantarai oleh penghambatan dua isozim dari phosphodiesterase (PDE III dan, pada tingkat lebih rendah, PDE IV) sedangkan non-bronkodilator profilaksis mungkin dimediasi melalui satu atau lebih mekanisme molekuler yang berbeda, yang tidak melibatkan penghambatan PDE III atau antagonisme reseptor adenosin. Beberapa efek buruk yang terkait dengan *theophylline* tampaknya dimediasi oleh penghambatan PDE III (misalnya, hipotensi, takikardia, sakit kepala, dan muntah) dan antagonisme reseptor adenosin (misalnya, perubahan dalam aliran darah otak). *Theophylline* meningkatkan kekuatan kontraksi otot diafragma. Tindakan ini tampaknya disebabkan oleh peningkatan penyerapan kalsium melalui saluran adenosin-dimediasi (*Drugs.com*).

Bronkodilatasi terjadi selama rentang konsentrasi serum *theophylline* 5 sampai 20 µg/mL. Perbaikan klinis yang penting dalam pengendalian gejala ditemukan dalam studi, membutuhkan konsentrasi *theophylline* pada puncaknya > 10 µg/mL, tetapi pasien dengan penyakit ringan dapat menggunakan konsentrasi yang lebih rendah. Pada konsentrasi serum *theophylline* > 20 µg/mL, baik frekuensi dan keparahan efek samping yang merugikan, meningkat. Secara umum, dengan menjaga konsentrasi serum Teofilin puncak antara 10 dan 15 µg/mL akan tercapai sebagian besar manfaat potensi terapi obat sambil meminimalkan risiko efek samping yang serius (*Drugs.com*).

## 2.2. Pelepasan obat

Pelepasan obat adalah proses dimana suatu zat bioaktif dari obat meninggalkan produk obat dan masuk ke dalam proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi, sampai akhirnya dapat melakukan tindakan farmakologi (Gautam Singhvi, 2011). Menurut Gautam, pelepasan obat ini dapat dideskripsikan menjadi beberapa hal :

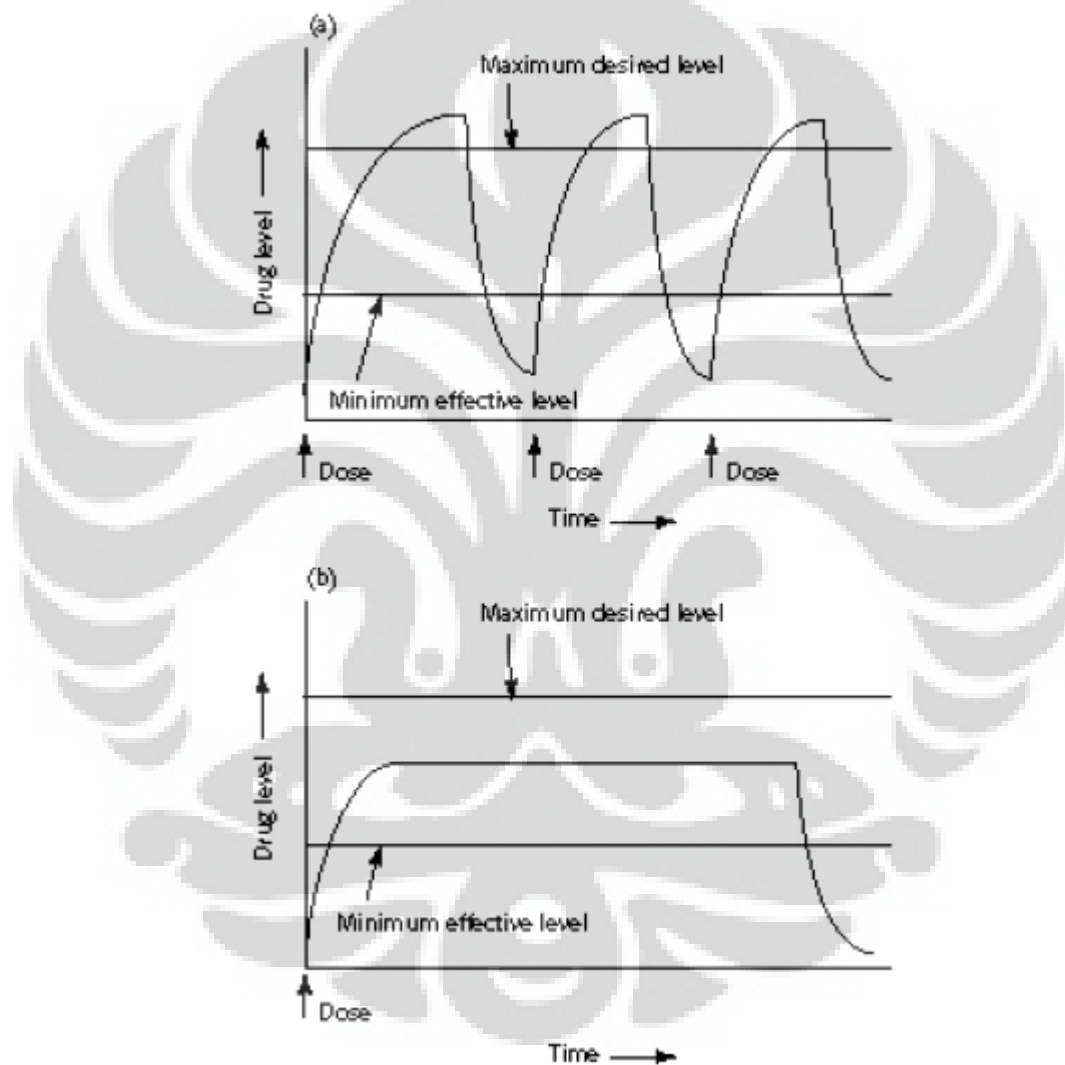
- Pelepasan langsung : produk obat dibiarkan terdisolusi tanpa memperlambat atau memperpanjang waktu disolusi atau absorpsi
- Pelepasan diperpanjang : produk obat diformulasikan agar obat tersebut dapat tersedia di dalam tubuh pada periode yang diperpanjang setelah proses pemberian obat
- Pelepasan diperlambat : produk obat dirancang agar terdapat selang waktu dari saat proses pemberian obat dengan saat proses pelepasan obat di dalam tubuh
- Pelepasan berdetak : produk obat dirancang agar dapat melepaskan sejumlah obat pada konsentrasi terbatas pada waktu yang berbeda-beda
- Pelepasan termodifikasi : produk obat yang melibatkan pelepasan diperlambat dan diperpanjang
- Pelepasan terkendali : produk obat yang melibatkan pelepasan diperpanjang dan berdetak

## 2.3. Sistem pelepasan terkendali

Sistem pelepasan terkendali adalah suatu sistem yang merencanakan sebuah produk obat agar dapat melepaskan sejumlah zat aktifnya secara terbatas pada interval waktu yang telah dirancang sebelumnya dan pada waktu yang cukup lama setelah proses pemberian obat tersebut. Tujuan dari perancangan sistem pelepasan terkendali adalah untuk (Wani, 2008):

- Mengurangi frekuensi dari dosis atau untuk meningkatkan keefektifan dari obat melalui lokalisasi pada *site of action*, mengurangi dosis yang diperlukan, atau menyediakan pengantaran obat yang seragam.

- Pendosisan tidak perlu dilakukan berulang-ulang atau dilakukan pada periode pemberian obat yang lebih panjang.
- Menjaga konsentrasi zat aktif dari obat di dalam tubuh untuk tetap berada antara batas toksisitas dan terapi.
- Meminimalkan atau menghilangkan efek samping.
- Mengurangi keluhan pasien mengenai proses pemberian obat.



**Gambar 2.3** Perbandingan tingkat senyawa aktif di dalam tubuh pada (a) sediaan konvensional, dan (b) pelepasan terkendali (Khan, 2009)

Salah satu tantangan terbesar mengenai dalam bidang pengantaran obat adalah memperkirakan pelepasan agen aktif ini sebagai fungsi waktu menggunakan model matematis yang sederhana dan canggih (Siepmann, 2011).

### 2.3.1. Mekanisme pelepasan obat

Ada berbagai fenomena-fenomena yang terlibat dalam mekanisme pelepasan obat dalam sediaannya (Siepmann & Siepmann, 2008), seperti :

- pembasahan permukaan sistem oleh air,
- penetrasi air ke dalam sistem,
- transisi fase dan disolusi dari eksipien,
- hambatan dalam proses disolusi obat dan eksipien secara cepat dan sempurna karena solubilitasnya dan laju disolusi yang terbatas pada kondisi yang diberikan,
- degradasi dari obat dan eksipien serta disolusi dan presipitasi dari produk degradasi tersebut,
- pembentukan pori-pori dimana air dapat masuk, penutupan pori-pori karena pembengkakan polimer,
- pembentukan tekanan hidrostatis yang signifikan di dalam sistem pengantaran,
- pelepasan obat yang didorong oleh konveksi karena tekanan hidrostatis yang signifikan,
- pembentukan retakan di dalam membrane pembatas laju alir,
- pembentukan lingkungan mikro asam atau basa di dalam sediaan karena degradasi produk,
- perubahan laju obat dan laju degradasi karena perubahan pH lingkungan mikro,
- interaksi fisik obat-eksipien,
- perubahan solubilitas dari obat dan eksipien karena perubahan kondisi lingkungan mikro,

- difusi dari obat dan eksipien keluar dari sediaan dengan koefisien difusi yang bergantung pada waktu dan posisi,
- difusi dari obat dan eksipien melalui lapisan cairan tak teraduk yang mengelilingi sistemnya,
- penetrasi dari asam, basa atau garam dari fluida sekitar ke dalam sistem pengantaran obat,
- penghambatan lebih lanjut dari pelepasan obat atau eksipien karena konsentrasi obat atau eksipien yang signifikan di dalam fluida,
- reaksi kimia antara obat dan eksipien dan air,
- perubahan geometri dan dimensi alat karena gaya regang.

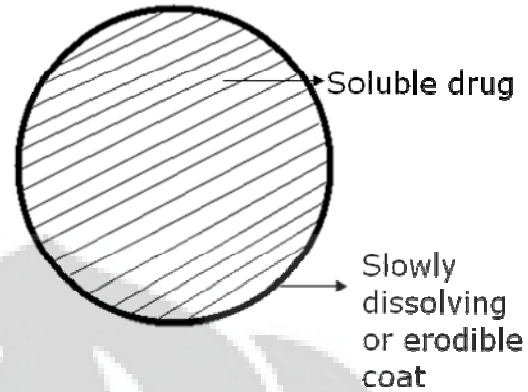
### **2.3.2. Tipe-tipe sistem pelepasan terkendali**

#### **1) Sistem disolusi terkendali**

Pada sistem disolusi terkendali ini, laju pelepasan zat aktifnya bergantung dari proses disolusi. Laju pelepasannya bergantung dari solubilitas dari polimer yang digunakan. Perpindahan massa yang terjadi adalah dari solid ke likuid.

##### **a. Enkapsulasi**

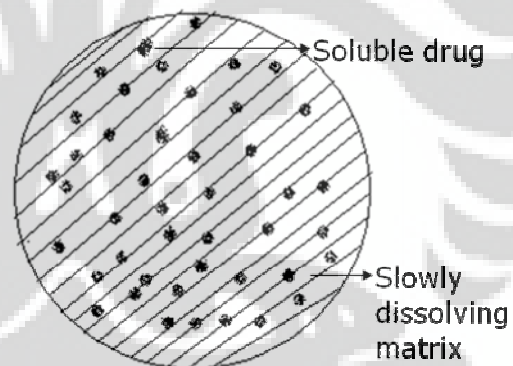
Obat dilapisi oleh polimer yang dapat terdisolusi secara perlahan. Laju pelepasan dari senyawa aktif ini bergantung dari solubilitas dan ketebalan dari polimer tersebut. Polimer ini kemudian terdisolusi membentuk pori-pori dan melepaskan kandungan zat aktif di dalamnya.



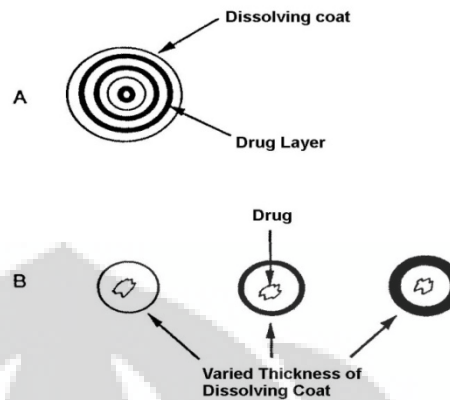
**Gambar 2.4** Sistem disolusi enkapsulasi (Nanjwade, Department of Pharmaceutics JN Medical College)

b. Matriks

Senyawa aktif tersebut tersebar merata di dalam polimer. Polimer tersebut terdisolusi membentuk pori-pori dimana fluida dapat terserap masuk sehingga zat aktif di dalam matriks ikut terdisolusi.



**Gambar 2.5** Sistem disolusi matriks (Nanjwade, Department of Pharmaceutics JN Medical College)



**Gambar 2.6** (A) Produk obat dengan lapisan polimer dan obat dan (B) variasi ketebalan polimer sebagai pengontrol pelepasan. (Reddy, Drug Release Mechanism and Kinetics)

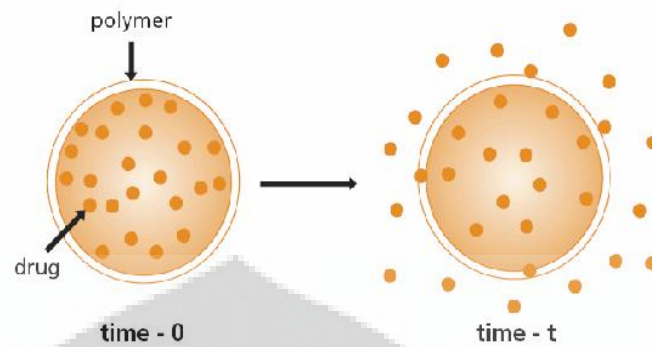
## 2) Sistem difusi terkendali

Pada sistem difusi terkendali ini, laju pelepasan bergantung dari difusi melalui membran inert yang tak terlarut di air. Proses difusi ini terjadi karena adanya gradient konsentrasi. Molekul obat berdifusi dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah sampai terjadi kesetimbangan.

### a. Reservoir

Obat dilapisi oleh polimer yang tak terlarut dalam air. Laju pelepasan senyawa aktif dari obat tersebut bergantung dari diffusivitas dan ketebalan polimer. Mekanisme pelepasan obatnya ditandai dengan zat aktif dari obat tersebut berdifusi keluar melalui membran polimer.

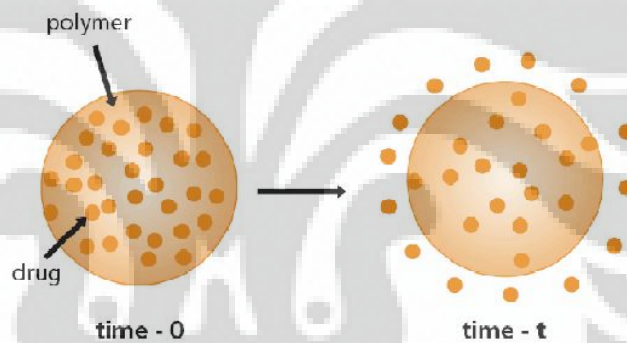




**Gambar 2.7** Sistem difusi reservoir (www.sigmaaldrich.com)

b. Matriks

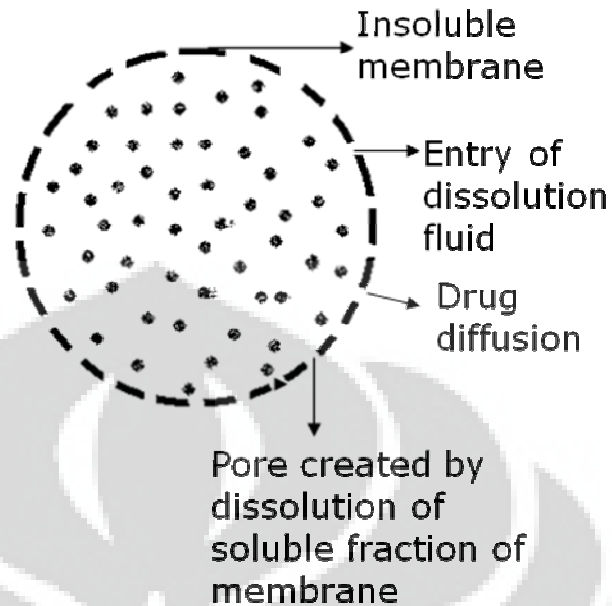
Senyawa aktif dari obat tersebar merata di dalam polimer. Mekanisme pelepasan obatnya ditandai dengan zat aktif dari obat tersebut berdifusi keluar dari matriks.



**Gambar 2.8** Sistem difusi matriks (www.sigmaaldrich.com)

3) Sistem disolusi dan difusi terkendali

Pada sistem ini, inti obat diselubungi di dalam membran yang dapat terlarut secara parsial. Membran ini terlarut parsial sehingga terbentuk pori-pori yang dapat memperbolehkan medium aqueous untuk masuk ke inti obatnya sehingga terjadi disolusi obat, dan obat yang terdisolusi tersebut dapat terdifusi keluar dari sistem.



**Gambar 2.9** Sistem difusi-disolusi (Nanjwade, Department of Pharmaceutics JN Medical College)

4) Sistem penetrasi air terkendali

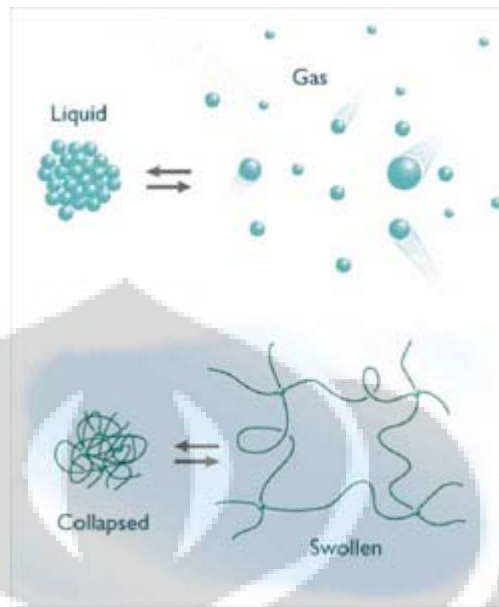
Pada sistem ini, kontrol lajunya ditentukan dari penetrasi fluida ke dalam sistem. Sistem penetrasi air ini terdiri dari sistem pembengkakan dan osmotis.

5) Sistem pelepasan terkendali secara kimia

Sistem ini dapat mengubah struktur kimianya apabila terkena kontak dengan fluida biologis. Sistem ini terdiri dari sistem erodible dan sistem obat yang terhubung kovalen dengan polimer.

6) Hidrogel

Hidrogel adalah struktur tiga dimensi yang terbentuk dari polimer hidrofilik.



**Gambar 2.10** Struktur hidrogel (www.pharmainfo.net)

#### 7) Sistem pelepasan terkendali pertukaran ion

Sistem ini dirancang untuk menyediakan pelepasan terkendali dari obat yang ionik atau dapat diionisasi.

### 2.4. Model matematis

Dalam pengembangan teori mengenai pelepasan obat ini dari sediaan, aspek-aspek yang perlu diperhitungkan adalah :

- Akurasi dari teori matematis tersebut umumnya meningkat seiring dengan semakin kompleksnya model yang dibuat. Maksudnya adalah semakin banyak fenomena-fenomena yang terlibat dengan proses pelepasan obat ini yang diperhitungkan dalam pemodelan ini, semakin akurat dan realistis pemodelan tersebut.
- Perhitungan teoritis ini harus selalu dibandingkan dengan hasil eksperimen.
- Tidak ada model matematis pada umumnya yang dapat menggambarkan semua jenis sistem pengantaran obat. Ada model hanya dapat diaplikasikan pada beberapa sistem pengantaran obat saja, dan ada juga model yang memiliki aplikasi yang lebih luas.

- Sebuah model yang mendeskripsikan pelepasan obat hanyalah sebuah simplifikasi dari sistem yang sebenarnya dan kesesuaiannya selalu dibatasi oleh beberapa hal.

Sampai sekarang ini sudah banyak model matematis yang diajukan dan dijelaskan di dalam literatur (Siepmann and Peppas, 2001; Siepmann and Goepferich, 2001; Arifin et al., 2006; Lin and Metters, 2006), namun kebanyakan model tersebut masih kurang dalam hal akurasi dan kemudahan dalam pengaplikasiannya. Model matematis mengenai pelepasan yang paling terkenal dahulu adalah model yang diajukan oleh Professor Takeru Higuchi. Beberapa model telah diajukan sejak saat itu, termasuk model empiris/semi-empiris dan juga model mekanis realistik.

#### 2.4.1. Empiris/semi-empiris

Pemodelan empiris/semi-empiris adalah pemodelan yang bersifat deskriptif murni matematis tanpa melibatkan fenomena-fenomena fisik, kimia ataupun biologi yang mungkin terlibat dalam proses pelepasan obat tersebut. Pemahaman mengenai mekanisme pelepasan obatnya itu sendiri tidak ada atau terbatas. Karena itu, kemampuan model ini untuk dapat memprediksi pelepasan obat ini banyak kekurangannya. Namun model ini dapat digunakan untuk perbandingan antara dua atau lebih profil pelepasan obat yang berbeda. Beberapa pemodelan dari model matematik ini adalah :

- Persamaan Peppas yang merupakan model yang sering digunakan dan mudah untuk diaplikasikan untuk menggambarkan pelepasan obat :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n$$

- Model Hopfenberg yang dapat mendeskripsikan secara kuantitatif pelepasan obat dari sistem pengantaran obat terdegradasi yang berisi laju pelepasan yang proportional dengan luas permukaan alat :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left(1 - \frac{k_0 t}{c_0 a}\right)^n$$

- Model Cooney yang memberikan analisis detail untuk bola dan silinder yang melalui erosi permukaan. Model ini mengasumsikan ada satu proses kinetik orde nol :

$$f = \frac{(D_0 - 2Kt)^2 + 2(D_0 - 2Kt)(L_0 - 2Kt)}{D_0^2 + 2D_0L_0}$$

#### 2.4.2. Mekanistik realistik

Pemodelan mekanistik realistik didasarkan dari fenomena-fenomena aslinya, seperti difusi, disolusi, pembengkakan, erosi, presipitasi, dan degradasi. (Siepmann et al., 1998; Narasimhan, 2001; Frenning and Stromme, 2003; Lemaire et al., 2003; Zhou and Wu, 2003; Frenning et al., 2005; Raman et al., 2005). Pemodelan ini dapat memberikan pemahaman yang lebih dalam mengenai mekanisme pelepasan obat ini dan memperbolehkan dalam penentuan parameter-parameter spesifik pada sistem. Sediaannya tidak dianggap sebagai *black box*, namun sebagai sistem pelepasan obat real yang dapat dipahami mekanismenya. Dengan model ini, prediksi kuantitatif mengenai efek formulasi dan parameter processnya dapat dilakukan pada saat pengembangan produk obatnya. Karena itu, komposisi yang diperlukan. Bentuk, ukuran dan prosedur preparasinya dengan sifat yang diinginkan dapat diprediksi secara teoritis. Beberapa pemodelan larutan monolitik dari beberapa geometri tanpa memperhitungkan perubahan matriks carrier selama pelepasan dan kondisi tenggelam sempurna dijaga selama periode pelepasan dan pelepasan obat dikendalikan sepenuhnya oleh proses difusi :

- Lapisan tipis (Crank, 1975) :

$$\frac{M_t}{M_0} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp\left(\frac{-D(2n+1)^2\pi^2t}{L^2}\right)$$

- Sediaan bola (Crank, 1975) :

$$\frac{M_t}{M_0} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp\left(-\frac{Dn^2\pi^2t}{R^2}\right)$$

- Silinder (Vergnaud, 1993) :

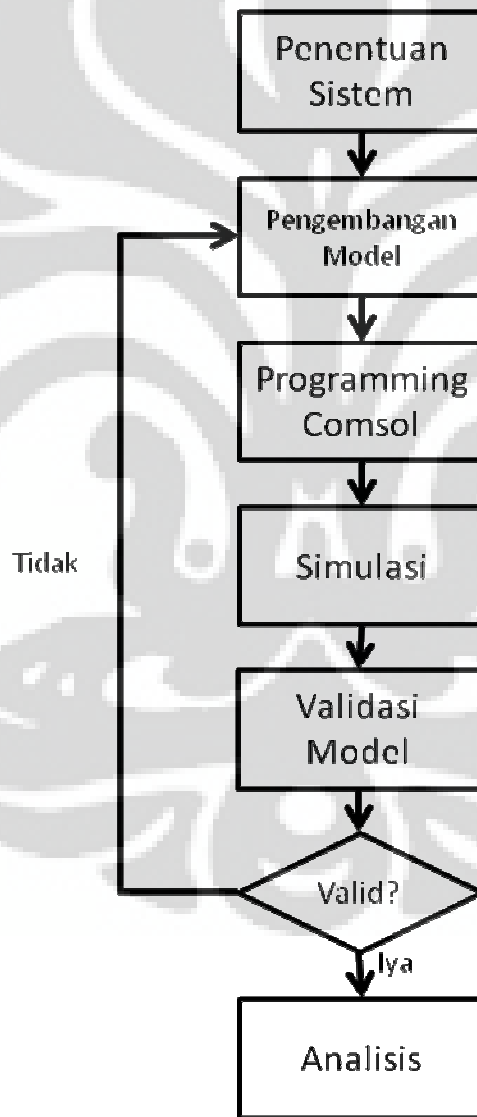
$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{32}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{q_n^2} \exp\left(-\frac{q_n^2}{R^2} Dt\right) \\ \times \sum_{p=0}^{\infty} \frac{1}{(2p+1)^2} \exp\left(-\frac{(2p+1)^2 \pi^2}{H^2} Dt\right)$$



### BAB III

## METODE PENELITIAN

Berikut ini adalah diagram alir dari rancangan penelitian yang akan dilakukan beserta dengan penjelasan-penjelasan terhadap langkah-langkah pada diagram penelitian tersebut.



Gambar 3.1 Bagan alir penelitian

### 3.1. Penentuan sistem

Menentukan sistem yang akan dimodelkan. Sistem yang dimodelkan seperti geometri dari sistem yang dimodelkan, fenomena-fenomena yang terlibat dalam sistem tersebut seperti peristiwa perpindahan massa, serta parameter-parameter terlibat yang akan disimulasikan. Sistem ini akan menentukan bentuk permodelan matematis yang akan digunakan.

### 3.2. Pengembangan model

Melakukan pengembangan permodelan matematis dari sistem yang telah dibuat berdasarkan geometri yang telah ditentukan. Model matematis ini dikembangkan dari fenomena perpindahan massa dari obat tersebut. Pada pengembangan model matematis ini, batasan model untuk pelepasan obat ini ditentukan dengan memasukkan asumsi-asumsi yang telah ditetapkan sebelumnya. Penentuan dari batasan ini bertujuan untuk menyederhanakan permodelan yang sedang dikembangkan. Model matematis ini dibuat dengan mempertimbangkan variabel-variabel yang dapat diolah oleh software COMSOL Multiphysics yang akan digunakan.

### 3.3. Programming COMSOL

Memasukkan model matematis yang telah dikembangkan tersebut ke dalam ruang kerja software COMSOL Multiphysics sehingga model hasil penurunan tersebut dapat dijalankan pada program COMSOL Multiphysics. Proses programming ini dengan merancang geometri dari sistem yang dimodelkan. Geometri yang dirancang haruslah semirip mungkin dengan sistem nyatanya. Setelah itu, persamaan-persamaan dari model dimasukkan ke dalam beberapa bagian COMSOL Multiphysics, yaitu *subdomain settings* untuk persamaan neraca massa, *boundary settings* untuk kondisi batas neraca massa, serta *constants* dan *scalar expressions* untuk persamaan-persamaan lainnya seperti koefisien difusi, dan lainnya.



### **3.4. Simulasi**

Melakukan simulasi pada model matematis yang telah deprogramming ke dalam software COMSOL Multiphysics tersebut. Simulasi ini dilakukan dengan mengvariasikan nilai-nilai masukan seperti konsentrasi awal dan ukuran dari obat pada model matematis yang telah dikembangkan. Keluaran yang diharapkan dari simulasi ini adalah laju pelepasan dari obat yang dimodelkan.

### **3.5. Validasi model**

Melakukan validasi terhadap permodelan yang disimulasikan. Proses validasi ini dilakukan dengan membandingkan output dari simulasi yang telah dilakukan dengan data-data yang didapatkan dari hasil percobaan di laboratorium. Proses validasi ini diperlukan untuk mengetahui apakah permodelan yang telah dikembangkan tersebut valid (sesuai dengan kenyataannya) atau tidak. Bila ternyata permodelan yang dikembangkan tersebut tidak valid, maka diperlukan pengecekan terhadap model matematis yang telah dikembangkan untuk mengetahui error yang ada pada model matematis tersebut. Error yang terjadi bisa berupa adanya variabel yang belum dimasukkan, kesalahan tanda model, kesalahan dalam pemasukan angka, kesalahan pada konstanta, kesalahan pada satuan, kesalahan pada asumsi awal dan lain-lain. Bila ternyata output dari simulasi tersebut valid, maka output dari simulasi tersebut dapat dianalisis.

### **3.6. Analisis**

Melakukan proses analisis dari data-data yang didapatkan dari proses simulasi. Dari profil pelepasan obat tersebut, dapat dianalisis dengan menggunakan teori yang ada mengenai suatu kondisi dimana bisa didapatkan pelepasan obat pada laju yang diinginkan.

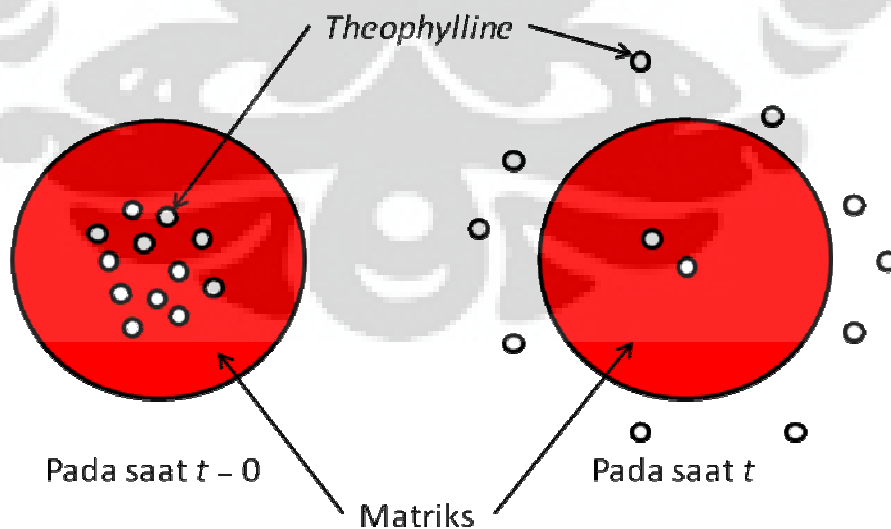
## BAB IV

### PEMODELAN

#### 4.1. Asumsi pemodelan

Pemodelan ini menggambarkan pelepasan obat dari matriks berbentuk bola yang mengandung zat aktif tersuspensi pada konsentrasi obat inisial. Untuk menyederhanakan pemodelan ini, maka dibuatlah asumsi-asumsi seperti berikut :

- Geometri matriks diasumsikan berbentuk bola untuk menyederhanakan pemodelan
- Proses pembengkakan matriks berlangsung sangat cepat sehingga pelepasan obat dianggap dibatasi oleh proses difusi
- Difusifitas dianggap konstan
- Kondisi matriks dianggap tenggelam sempurna
- Matriks tidak tererosi
- Tidak ada perpindahan secara konveksi
- Tidak ada reaksi



Gambar 4.11 Ilustrasi pelepasan obat

#### 4.2. Penurunan Model

Pemodelan pelepasan obat ini melibatkan peristiwa difusi. Difusi adalah proses perpindahan massa yang disebabkan oleh gradient konsentrasi. Untuk dapat memodelkan fenomena difusi ini, digunakanlah persamaan difusi Fick. Persamaan difusi pertama Fick adalah :

$$J = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (4.1)$$

Dimana :

- $J$  : fluks (mol/m<sup>2</sup>s)
- $D$  : koefisien difusi (m<sup>2</sup>/s)
- $C$  : konsentrasi (mol/m<sup>3</sup>)
- $x$  : posisi (m)

Atau untuk model multidimensi, persamaan itu menjadi :

$$J = -D \nabla C \quad (4.2)$$

Neraca massa dari persamaan perpindahan massa adalah :

$$\left( \begin{array}{c} \text{perubahan} \\ \text{konsentrasi} \end{array} \right) = \left( \begin{array}{c} \text{perpindahan} \\ \text{secara} \\ \text{difusi} \end{array} \right) - \left( \begin{array}{c} \text{perpindahan} \\ \text{secara} \\ \text{konveksi} \end{array} \right) + (\text{reaksi})$$

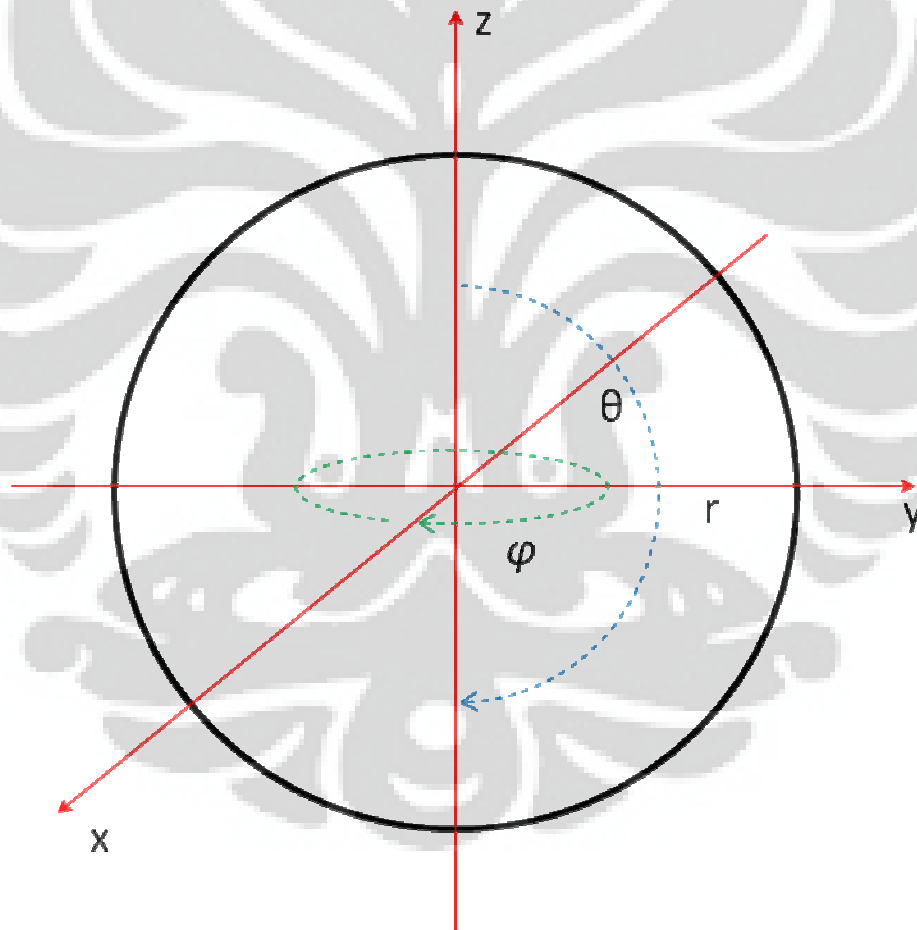
Persamaan kontinuitas pada obat dengan  $\rho$  dan  $D$  konstan adalah :

$$\begin{aligned} \frac{\partial C}{\partial t} + \left( v_r \frac{\partial C}{\partial r} + v_\theta \frac{1}{r} \frac{\partial C}{\partial \theta} + v_\varphi \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial C}{\partial \varphi} \right) \\ = D \left( \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left( \sin \theta \frac{\partial C}{\partial \theta} \right) + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial^2 C}{\partial \varphi^2} \right) + R_A \end{aligned} \quad (4.3)$$

Karena pemodelan ini mengasumsikan bahwa tidak ada perpindahan secara konveksi dan tidak ada reaksi, maka persamaan (3) menjadi :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left( \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left( \sin \theta \frac{\partial C}{\partial \theta} \right) + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial^2 C}{\partial \varphi^2} \right) \quad (4.4)$$

Geometri obat yang akan dimodelkan adalah berbentuk bola. Karena itu, penurunan persamaan difusi dilakukan menggunakan sistem kordinat kurvalinear. Persamaan kordinat ini mendefinisikan notasi kordinat polar dengan menggunakan simbol radius (jarak suatu titik dari titik asal, dengan simbol  $r$ ), sudut zenith (sudut yang dibentuk dari sumbu  $z$  positif, dengan simbol  $\theta$ ) dan sudut azimuth (sudut yang dibentuk pada bidang  $x y$  dimulai dari sumbu  $x$  dengan simbol  $\varphi$ )



**Gambar 4.12** Sistem kordinat kurvalinear pada bola

Dengan range variabel :

$$0 \leq r \leq R$$

$$0 \leq \theta \leq \pi$$

$$0 \leq \varphi < 2\pi$$

Persamaan dari  $\nabla$  pada kordinat bola :

$$\nabla = \delta_r \frac{\partial}{\partial r} + \delta_\theta \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial \theta} + \delta_\varphi \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \varphi} \quad (4.5)$$

Persamaan tersebut dapat digunakan untuk mendapatkan operasi differensial pada kordinat bola :

$$\nabla C = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 C_r) + \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} (C_\theta \sin \theta) + \frac{1}{r \sin^2 \theta} \frac{\partial C_\varphi}{\partial \varphi} \quad (4.6)$$

$$\nabla^2 C = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left( \sin \theta \frac{\partial C}{\partial \theta} \right) + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial^2 C}{\partial \varphi^2} \quad (4.7)$$

Sehingga persamaan (3) tersebut bisa disederhanakan menjadi :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \nabla^2 C \quad (4.8)$$

#### 4.3. Kondisi batas

Karena pemodelan ini tidak bergantung pada angular, persamaan difusi ini menjadi satu dimensi. Kondisi inisial dan kondisi batas yang digunakan adalah :

Kondisi inisial pada  $t = 0$  :

$$C(r, \theta, \varphi) = C_0 ; \text{pada } 0 \leq r \leq R \quad (4.9)$$

Kondisi batas pada t :

$$C(r, \theta, \varphi) = C_t \quad (4.10)$$

$$C(0, \theta, \varphi) = \left. \frac{\partial C}{\partial r} \right|_{r=0} = 0 \quad (4.11)$$

$$\left. \frac{\partial C}{\partial r} \right|_{r=R_-} = \left. \frac{\partial C}{\partial r} \right|_{r=R_+} \quad (4.12)$$

$$-D \left. \frac{\partial C}{\partial r} \right|_{r=R} = k(C_\infty - C_R) \quad (4.13)$$

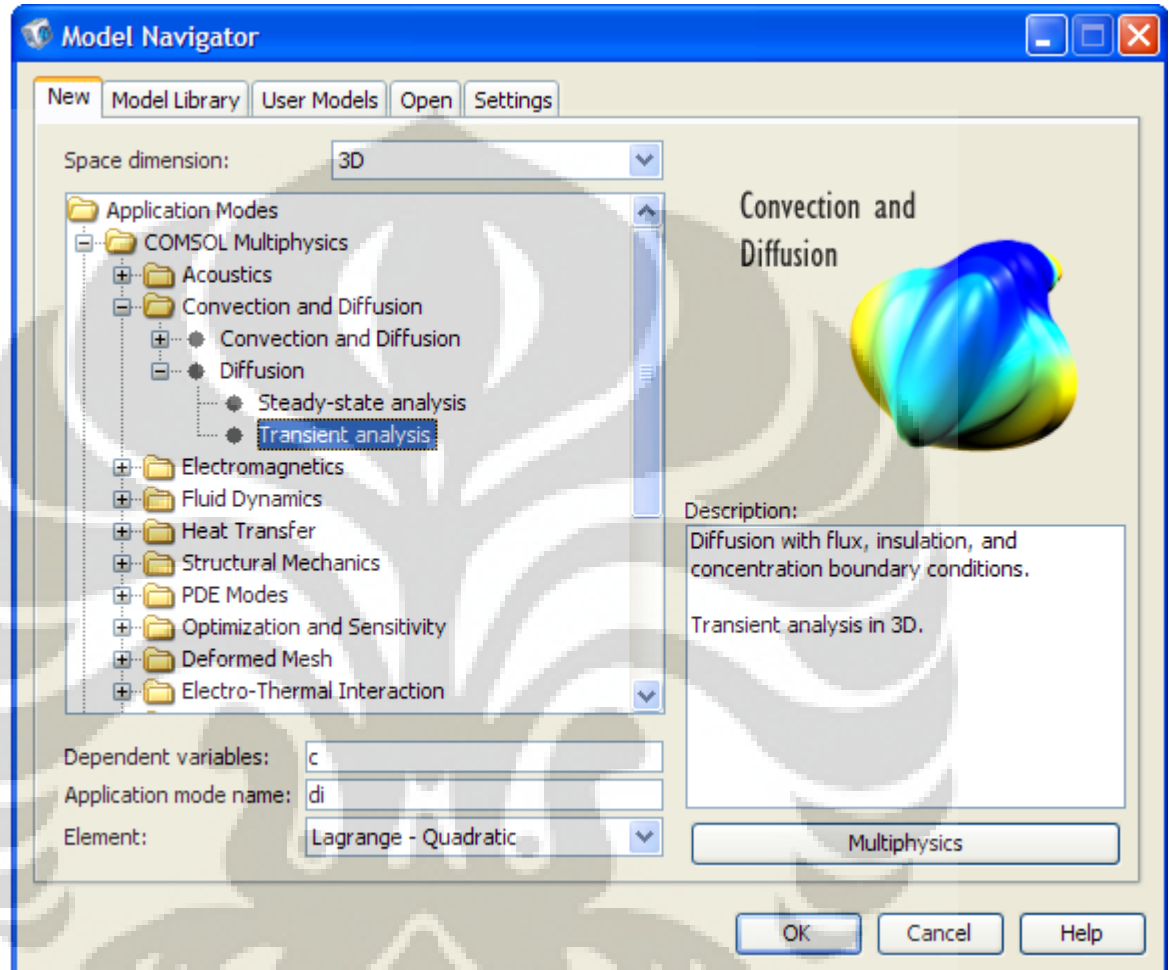
Menurut eksperimen dan perhitungan Rachel T Rosenberg dan Nily Dan, koefisien difusi dari *theophylline* di dalam hydrogel alginat adalah  $D = 3 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s} = 3 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$  (Rosenberg and Dan 2011). Menurut *American Thoracic Society*, dosis yang *theophylline* yang dianjurkan adalah 800 mg per harinya. Berdasarkan *U.S. National Library of Medicine*, batas yang terapik diperlukan untuk *theophylline* adalah dibawah 20 mg/L (lebih dari itu akan bersifat toksik). Diameter obat adalah 1 cm.

#### 4.4. Pemodelan dalam COMSOL Multiphysics 3.5

COMSOL Multiphysics 3.5 adalah software pemodelan yang digunakan pada penelitian ini. Secara default, software ini menggunakan satuan SI pada variabel-variabelnya. Pemodelan dalam software COMSOL Multiphysics 3.5 dilakukan dengan langkah-langkah sebagai berikut :

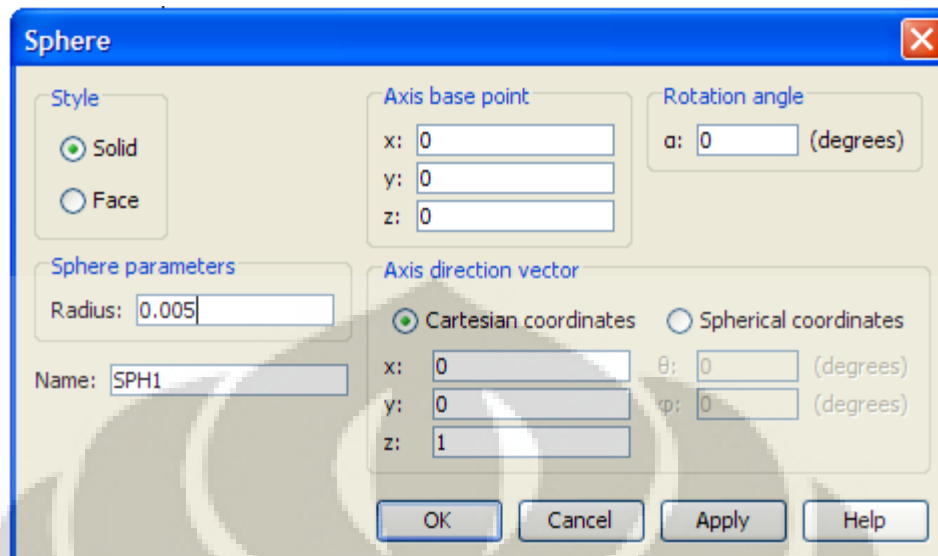
- a. Membuka program COMSOL Multiphysics 3.5 dan memilih dimensi 3D pada *Space dimension* untuk melakukan pemodelan dalam 3

dimensi. Setelah itu membuka folder *Application Modes/COMSOL Multiphysics/Convection and Diffusion/Transient analysis* untuk melakukan pemodelan difusi tidak tunak/transien.



**Gambar 4.13** Jendela *Model Navigator*

- b. Geometri sistem yang akan dimodelkan dibuat dengan memilih *Draw* => *Sphere* pada baris toolbar untuk membuat geometri yang berbentuk bola. Ukuran bola ditentukan dengan memasukkan data *Radius* pada *Sphere Parameters*. Karena matriks yang akan dimodelkan sebesar 1 cm, maka *Radius* dibuat sebesar 0.005.



Gambar 4.14 Jendela *Sphere*

- c. Selanjutnya adalah menentukan nilai konstanta-konstanta yang akan digunakan dalam pemodelan ini dengan memilih *Option* => *Constants*. Data-data konstanta yang akan digunakan dimasukkan seperti pada gambar 4.5. Ekspresi pada *Constants* ini digunakan pada bagian *subdomain settings* dan *boundary settings* nanti.

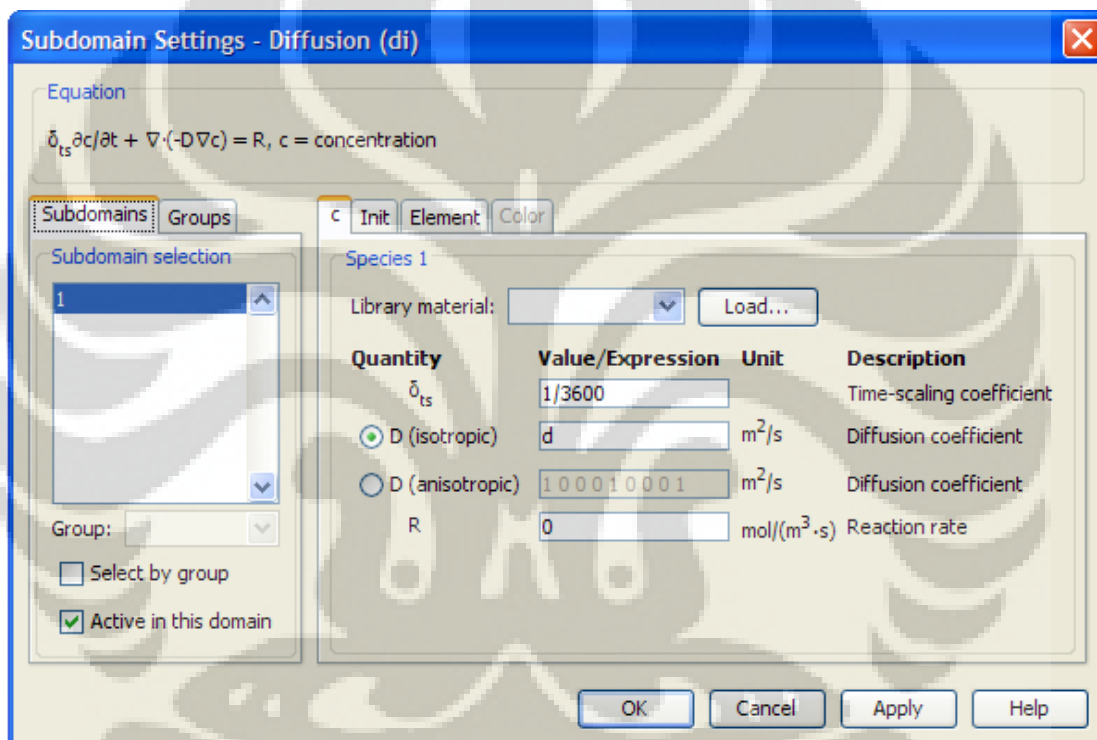
Name	Expression	Value	Description
d	3e-10	3e-10	difusifitas
c0	8484.838372	8484.838372	konsentrasi awal
k	d/0.001	3e-7	konstanta perpindahan
c_bulk	0.00011	1.1e-4	konsentrasi terapi

Gambar 4.15 Jendela *Constants*

- d. Koefisien persamaan difusi ditentukan dengan memilih *Physics* => *Subdomain Settings* pada baris toolbar. Pada bagian *Equation*, persamaan tersebut serupa dengan persamaan 4.3 hanya saja tidak ada

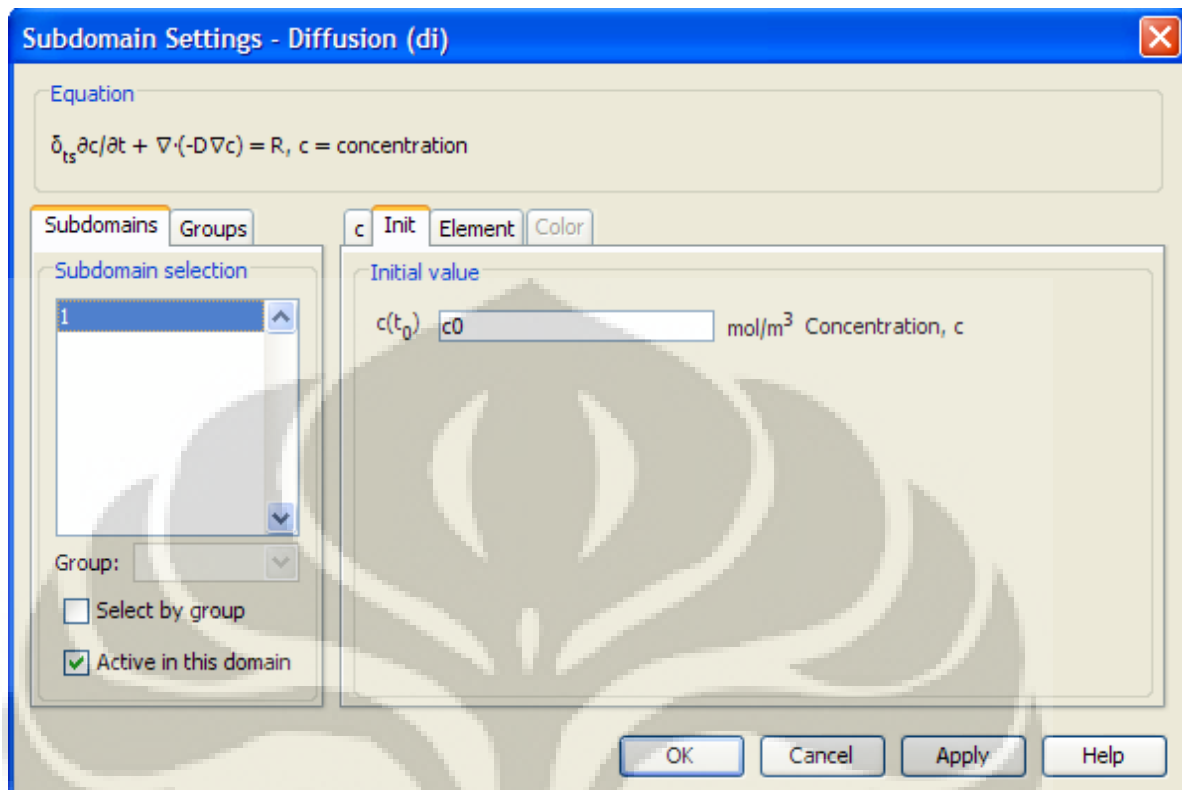


perpindahan secara konveksi. Pada persamaan tersebut,  $\delta_{ts}$  adalah koefisien skala waktu,  $D$  adalah koefisien difusi yang menghubungkan gradien konsentrasi dengan fluks, sementara  $R$  adalah laju reaksi yang menggambarkan densitas volume dari generasi massa. Laju reaksi ini bisa bersifat non linear. Pada pemodelan ini tidak ada reaksi maka nilai  $R$  dimasukkan 0. Koefisien waktu nilainya dimasukkan 1/3600 untuk membuat skala waktu dari detik menjadi jam. Koefisien difusi dimasukkan ekspresi  $d$ .



**Gambar 4.16** Jendela *Subdomain Settings* (a)

Pada tab *Init*, *Initial value* adalah kondisi konsentrasi awal. Pada bagian ini, konsentrasi awal dimasukkan ekspresi  $c0$ .



Gambar 4.17 Jendela *Subdomain Settings* (b)

e. Kondisi batas ditentukan dengan memilih *Physics* => *Boundary Settings* pada baris toolbar. Kondisi batas pada difusi ini ada tiga macam yaitu :

- *Concentration*, yaitu kondisi batas dimana konsentrasi pada permukaan ditentukan.

$$c = c_0$$

Pada kondisi batas ini,  $c_0$  adalah konsentrasi yang ditentukan oleh user.

- *Flux*, yaitu kondisi batas dimana perpindahan atau fluks massa dipermukaan ditentukan.

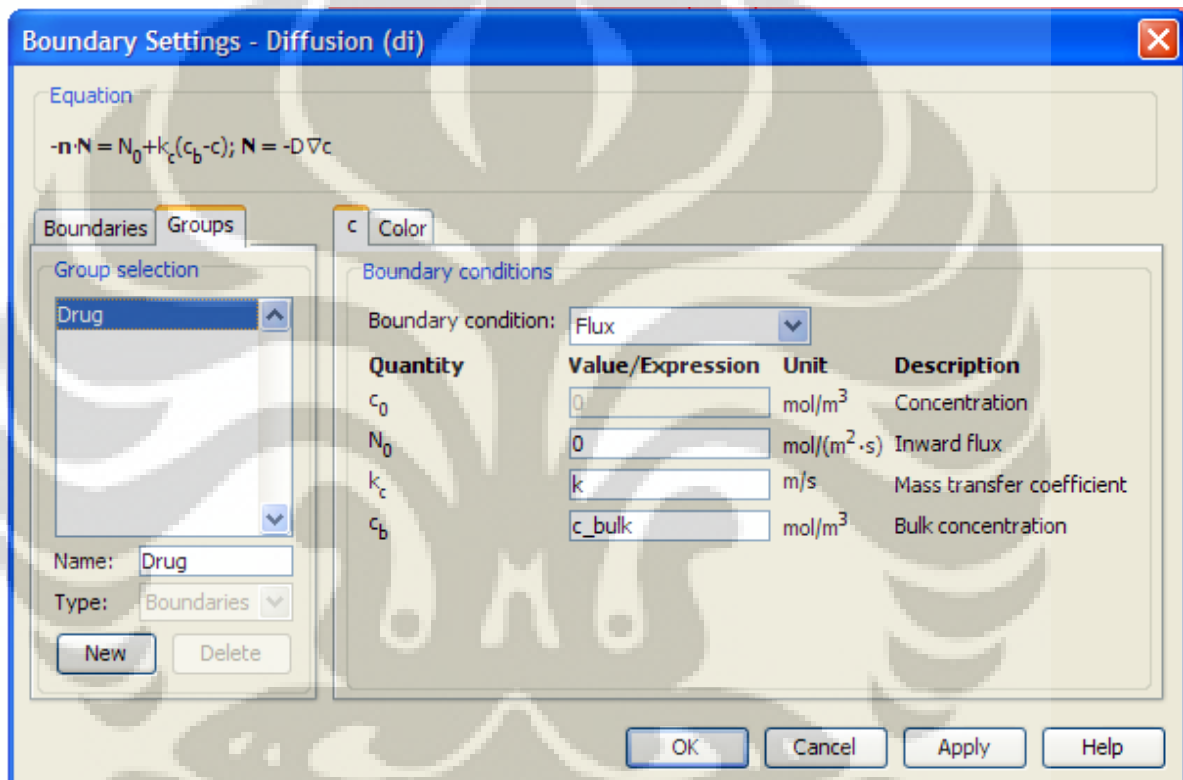
$$-\mathbf{n} \cdot (-D \nabla c) = N_0 + k_c (c_b - c)$$

Pada kondisi batas ini,  $k_c$  adalah koefisien perpindahan massa,  $c_b$  adalah konsentrasi bulk, dan  $N_0$  adalah ekspresi fluks yang ditentukan user.

- *Insulation/Symmetry*, yaitu kondisi batas dimana tidak ada perpindahan massa pada permukaan.

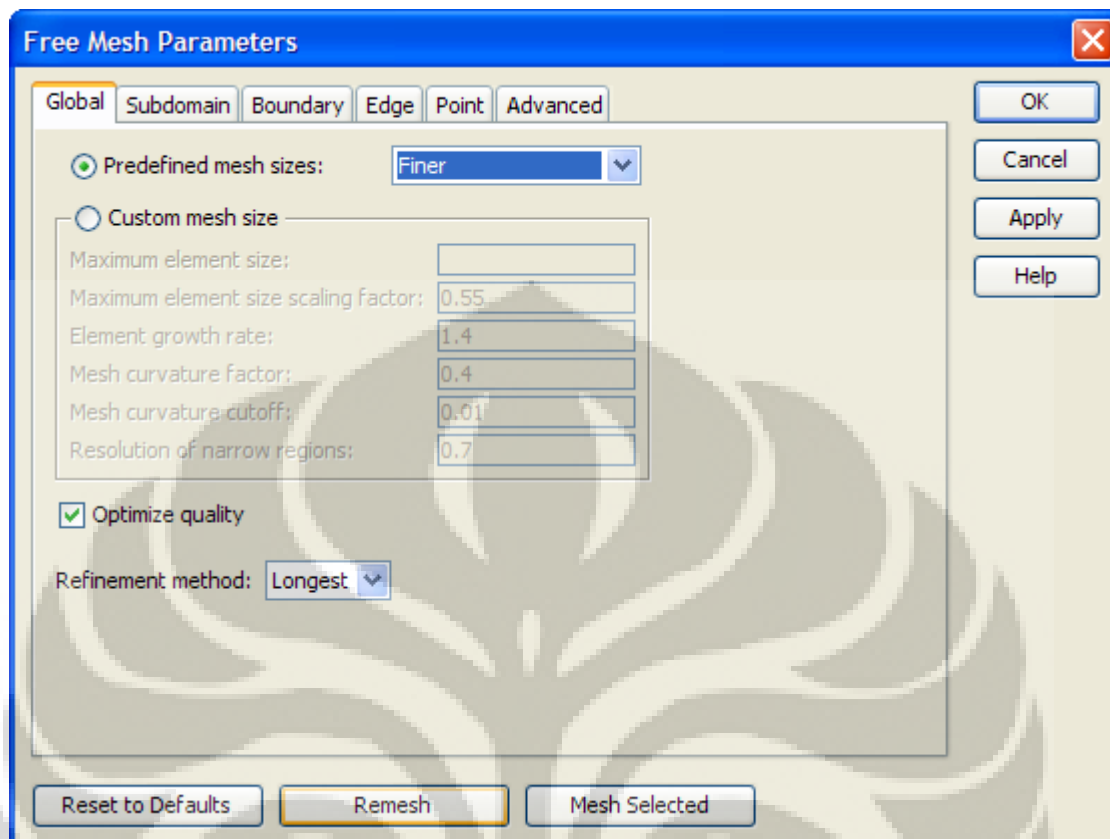
$$\mathbf{n} \cdot (-D\nabla c) = 0$$

Pada pemodelan ini digunakan kondisi batas *Flux* seperti pada kondisi batas yang telah dikembangkan. Karena tidak ada fluks masuk ke sistem maka nilai  $N_0$  adalah 0. Nilai  $k_c$  dimasukkan ekspresi  $k$  dan nilai  $c_b$  dimasukkan ekspresi  $c\_bulk$ .



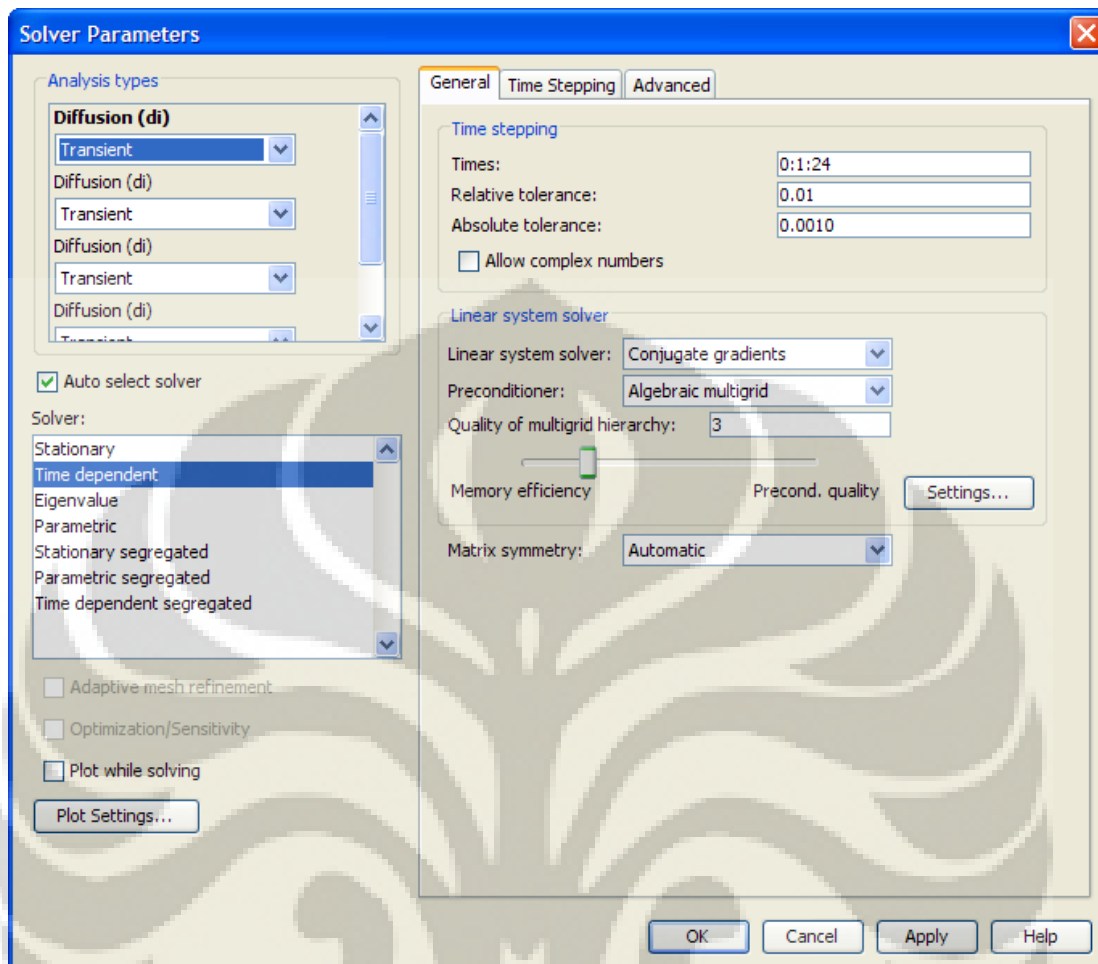
Gambar 4.18 Jendela *Boundary Settings*

- Selanjutnya adalah memulai proses meshing dengan memilih *Mesh* => *Free Mesh Parameters* pada baris toolbar. *Predefined Mesh Sizes* diset menjadi *Finer* dan klik *Remesh* untuk memulai meshing.



**Gambar 4.19** Jendela *Free Mesh Parameters*

- g. Selanjutnya adalah menentukan parameter-parameter lain untuk pemodelan dengan memilih *Solve => Solver Parameters*. Pada bagian *Time Stepping*, memasukkan data *Times 0:1:24*, yang berarti pemodelan dilakukan dari 0 jam sampai 24 jam dengan *time stepping* 1 jam.



Gambar 4.20 Jendela Solver Parameters

- h. Proses simulasi dimulai dengan Memilih *Solve* => *Solve Problem*.

## BAB V

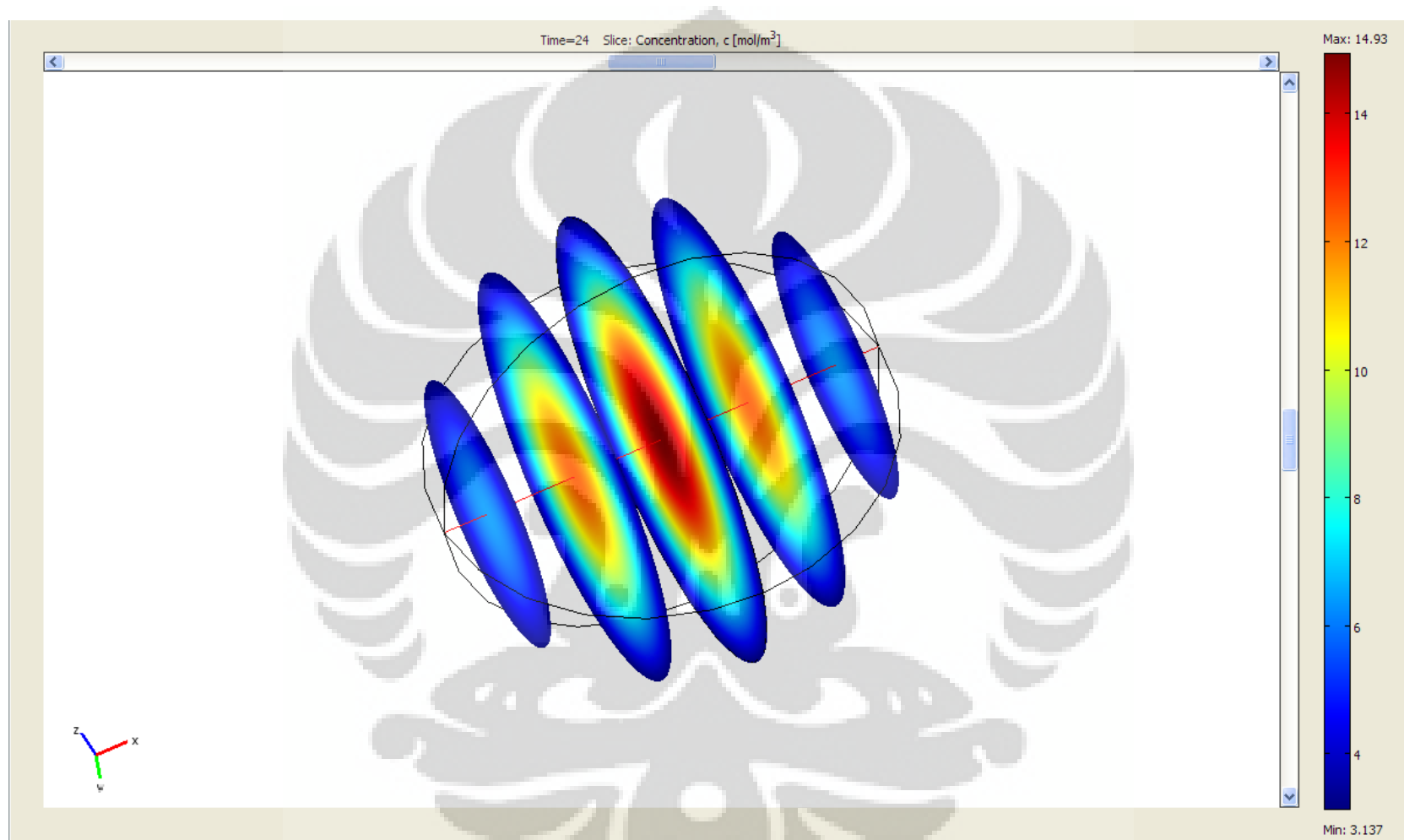
### HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil dari pemodelan dilakukan dengan menggunakan software COMSOL Multiphysics 3.5 adalah sebagai berikut :

#### 5.1. Dalam bentuk *slice plot*

Setelah memasukkan data-data yang diperlukan ke dalam software COMSOL, maka di dapatkan profil konsentrasi *theophylline* di dalam matriks. Dari profil konsentrasi ini, didapatkan gambaran mengenai persebaran konsentrasi *theophylline* pada matriks. Profil konsentrasi *theophylline* di dalam matriks obat setelah 24 jam dapat dilihat pada Gambar 5.1.

Pada gambar tersebut, matriks obat yang berbentuk bola diperlihatkan dalam bentuk irisan (*slice plot*). Konsentrasi di dalam matriks tersebut dapat dilihat dari gradien warna di dalam matriks yang dijelaskan pada batang (konsentrasi dalam  $\text{mol/m}^3$ ) disebelah kanan. Dari profil konsentrasi tersebut, dapat dilihat bahwa persebaran konsentrasi *theophylline* di dalam matriks lebih besar di bagian pusat dan semakin kecil pada bagian permukaan matriks. Ini dikarenakan proses difusi *theophylline* keluar dari matriks yang diawali dari permukaan matriks hingga bagian pusat. Proses difusi ini terjadi karena adanya gradien konsentrasi (*driving force*) perpindahan massa. Gradien konsentrasi terbesar terletak pada bagian permukaan matriks ( $r = R$ ). Bagian pusat bola ( $r = 0$ ) tidak terdapat gradien konsentrasi atau terdapat gradien yang sangat kecil sehingga dapat diabaikan. Namun perlu diingat bahwa profil konsentrasi ini didapat dengan hanya memperhitungkan peristiwa difusi. Profil konsentrasi tersebut memungkinkan untuk berbeda apabila peristiwa lain seperti konveksi turut dilibatkan juga.



Gambar 5.21 Slice plot hasil simulasi

## 5.2. Dalam grafik konsentrasi sebagai fungsi jarak

Kurva garis konsentrasi *theophylline* terhadap posisi ini adalah kurva persebaran konsentrasi *theophylline* pada selang waktu yang berbeda. Kurva ini dapat digunakan untuk menganalisis laju pelepasan *theophylline* dari matriks. Selain itu, dari kurva ini bisa didapatkan waktu dimana *theophylline* Kurva konsentrasi *theophylline* dapat dilihat pada Grafik 5.1.

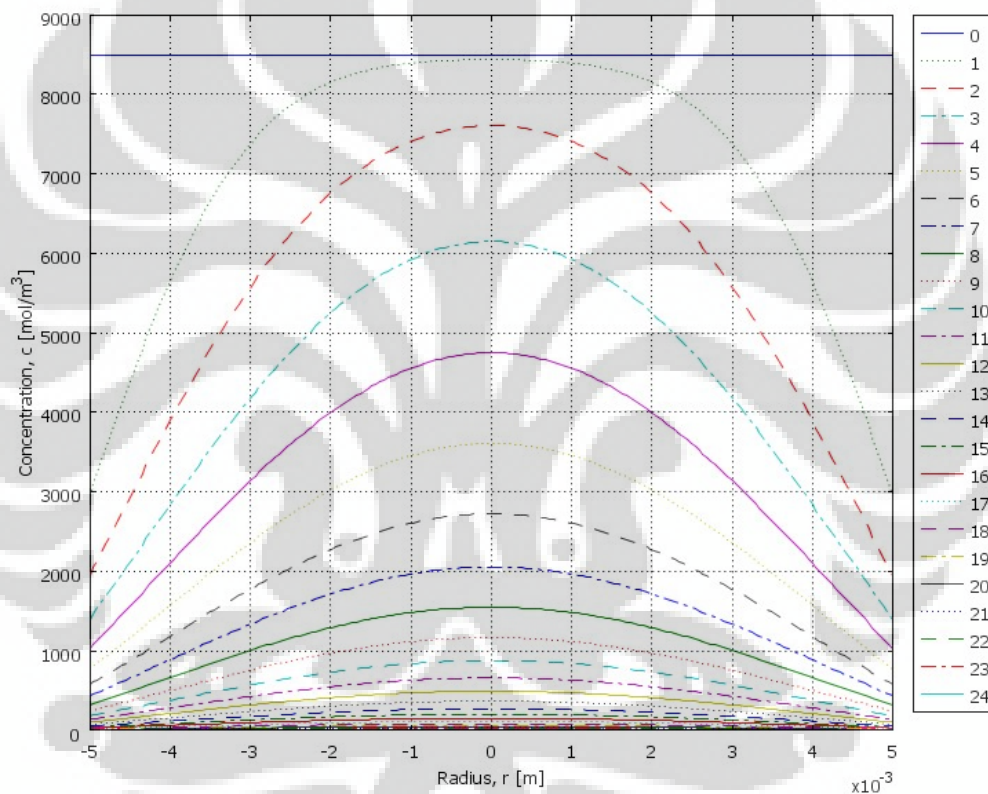
Pada kurva tersebut, sumbu y merupakan konsentrasi dalam  $\text{mol/m}^3$ , sumbu x merupakan jari-jari dari pusat bola ( $r = 0$ ) hingga permukaan bola ( $r = 0,005; -0,005$ ). Garis-garis kurva itu merupakan kurva pada waktu yang berbeda selama 24 jam dengan selang waktu 1 jam.

Dari kurva ini terlihat bagaimana kurva konsentrasi *theophylline* di dalam matriks yang datar pada awalnya ( $t = 0$ ), hingga akhirnya mencari curam dan kembali menjadi hampir datar pada jam-jam berikutnya. Hal ini dikarenakan pada awalnya, belum terjadi proses difusi *theophylline* keluar dari matriks sehingga konsentrasi *theophylline* tersebut sama di seluruh bagian matriks.

Dari kurva tersebut dapat dilihat proses difusi pada bagian permukaan matriks yang berlangsung begitu cepat pada jam pertama. Pada jam itu, konsentrasi pada bagian pusat matriks hanya turun sedikit yang menandakan proses difusi masih belum berlangsung cepat dibandingkan pada bagian permukaan. Pada jam ke-2 hingga jam ke-8, kurva konsentrasi tersebut masih terlihat curam yang menandakan masih terdapat gradien fluks yang pada permukaan matriks dan fluks pada pusat matriks. Pada jam ke-9, kurva konsentrasi tersebut sudah mulai terlihat melandai yang berarti gradien fluks antara pusat matriks dan permukaan matriks sudah semakin kecil. Kurva konsentrasi tersebut semakin melandai pada jam-jam berikutnya dan sudah mulai terlihat datar pada jam ke-19. Kurva yang semakin datar tersebut menunjukkan konsentrasi *theophylline* di dalam matriks yang semakin mendekati konsentrasi bulk, pada bagian pusat matriks, yaitu sekitar  $0,00011 \text{ mol/m}^3$ .



Dari hasil pemodelan ini, masih terdapat perbedaan jarak yang besar pada kurva-kurva yang terbentuk tiap selang waktu 1 jam. Karena itu, kurva-kurva tersebut tidak tersebar secara merata. Beberapa kurva masih terlihat menumpuk disekitar konsentrasi mendekati 0. Ketidak merataan ini disebabkan proses difusi *theophylline* pada permukaan matriks yang berlangsung terlalu cepat sehingga pada kurva jam ke-5, puncaknya sudah dibawah setengah dari konsentrasi awal. Hal ini berarti dalam 5 jam, setengah dari konsentrasi awal *theophylline* sudah terlepas. Sediaan *theophylline* di dalam matriks sudah habis sebelum waktu yang diinginkan (24 jam) tercapai.



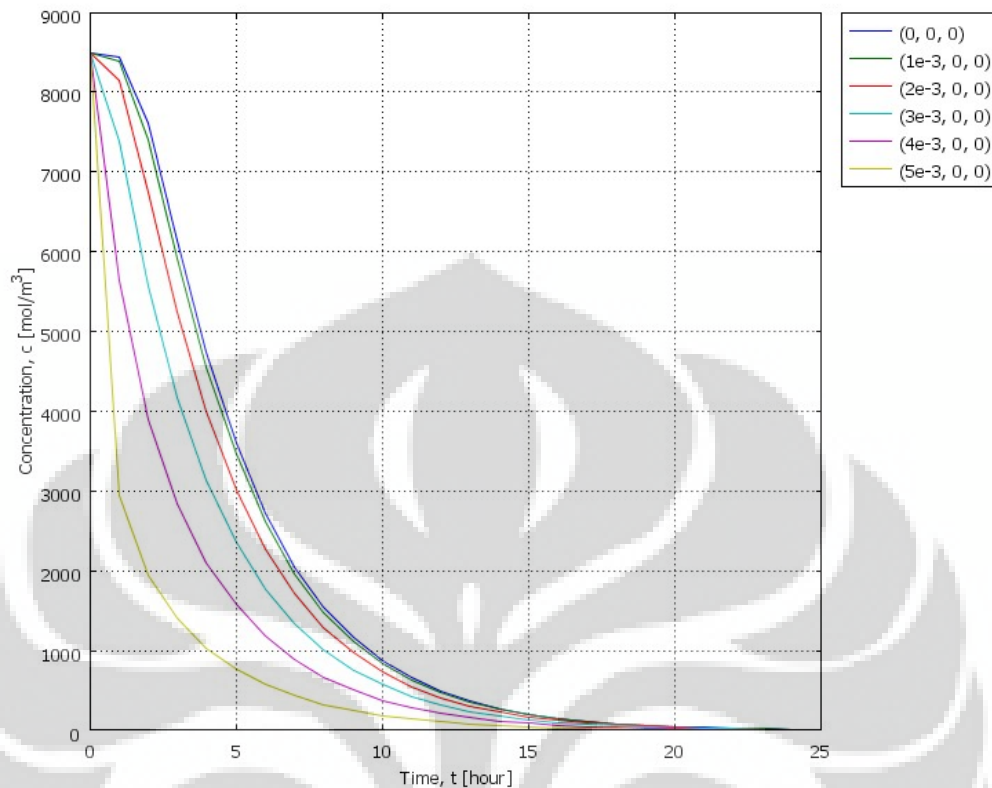
**Gambar 5.22** Line plot konsentrasi *theophylline* terhadap radius pada waktu yang berbeda-beda selama 24 jam

### 5.3. Dalam grafik konsentrasi sebagai fungsi waktu

Kurva titik konsentrasi *theophylline* terhadap waktu ini adalah kurva konsentrasi *theophylline* pada suatu titik tertentu di dalam matriks. Dari kurva ini dapat dianalisis laju pelepasan *theophylline* pada suatu titik di dalam matriks. Pada Grafik 5.2 kurva konsentrasi sebagai fungsi waktu pada berbagai titik relatif terhadap pusat matriks.

Pada kurva tersebut, sumbu y merupakan konsentrasi dalam  $\text{mol/m}^3$ , sedangkan sumbu x adalah waktu dalam jam. Dari kurva tersebut terlihat perubahan konsentrasi yang terjadi selama proses pelepasan *theophylline*. Dari kelima kurva tersebut terlihat kalau konsentrasi *theophylline* mendekati nol pada waktu sekitar 20-22 jam. Laju pelepasan pada bagian permukaan bola lebih cepat dibandingkan pelepasan obat pada pusat matriks. Perbedaan laju pelepasan ini dikarenakan perbedaan gradien konsentrasi pada pusat matriks dan permukaan matriks yang menyebabkan fluks pada permukaan matriks lebih besar dibandingkan fluks pada pusat matriks.

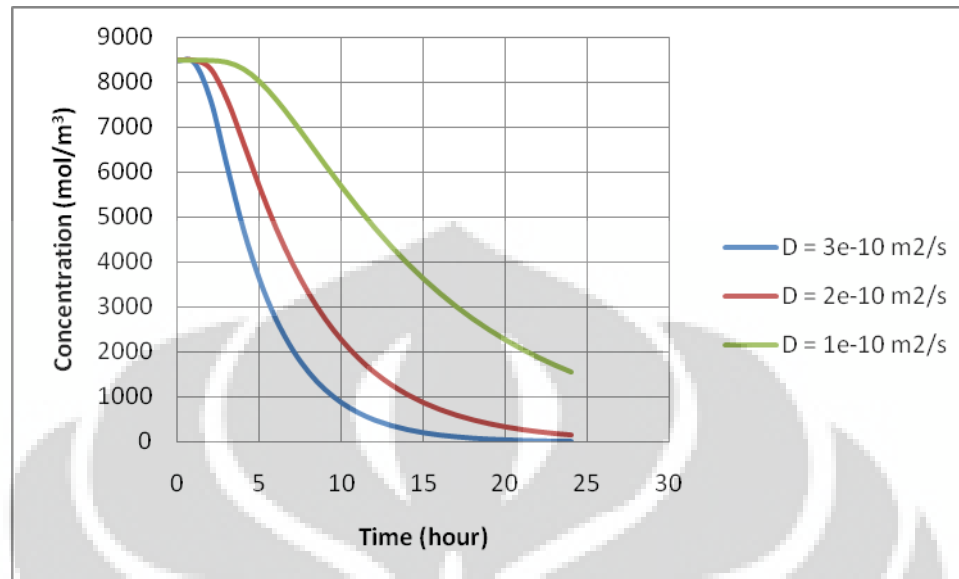
Secara keseluruhan, hanya diperlukan waktu sekitar 20-22 jam bagi matriks untuk dapat melepaskan seluruh muatannya. Berbeda 2 jam dari waktu yang diinginkan, yaitu 24 jam. Namun pelepasannya masih kurang tunak yang dikarenakan proses difusi pada permukaan yang berlangsung terlalu cepat. Selain konsentrasi *theophylline* di dalam tubuh berkemungkinan melewati batas toksik sehingga dapat berbahaya, konsentrasi *theophylline* tersebut juga berkemungkinan dibawah batas terapi sehingga tidak kehilangan sifat terapiknya. Hal ini menyebabkan pelepasan *theophylline* ini menjadi kurang efektif karena tujuannya untuk mendapatkan kemampuan terapi selama 24 jam tidak tercapai.



**Gambar 5.23** Point plot konsentrasi terhadap waktu pada berbagai titik selama 24 jam

#### 5.4. Pengaruh variasi difusifitas terhadap pelepasan

Untuk mendapatkan pelepasan *theophylline* yang diinginkan selama 24 jam, maka disimulasikan pelepasan *theophylline* ini dengan memvariasikan nilai difusifitas. Variasi difusifitas yang dicobakan adalah pada  $D = 2 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$  dan  $D = 1 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ . Hasil simulasi dari variasi difusifitas ini dapat dilihat pada Grafik 5.3.



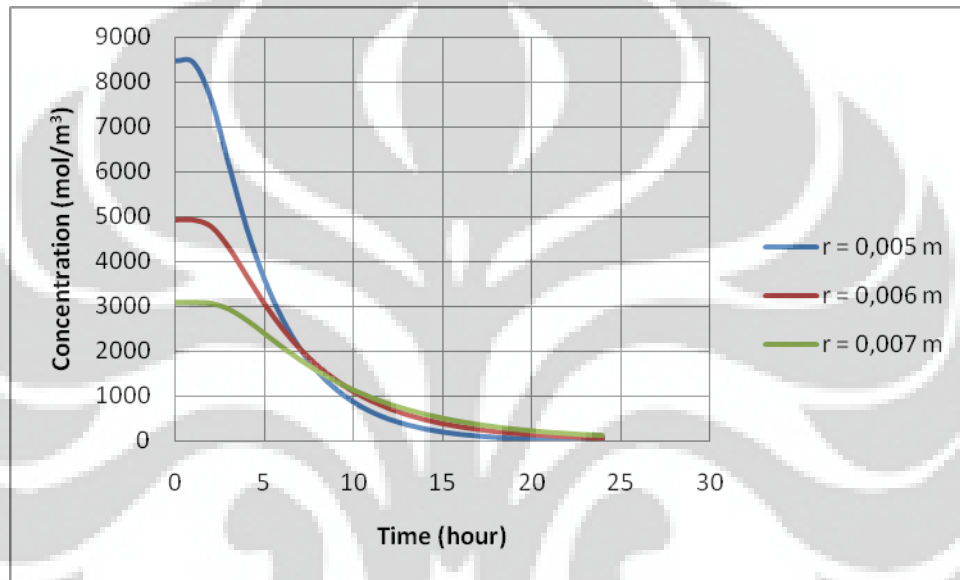
**Gambar 5.24** Grafik konsentrasi vs waktu pada nilai difusifitas yang berbeda-beda pada pusat matriks

Dari kurva-kurva tersebut, dapat dilihat bahwa semakin kecil nilai difusifitas matriks, semakin rendah laju pelepasan obatnya. Hal ini tentu sejalan dengan persamaan Fick dimana besar fluks berbanding lurus dengan nilai difusifitas. Karena itu, untuk memperlambat laju pelepasan *theophylline* maka nilai difusifitas harus dibuat sekecil mungkin. Namun apabila terlalu kecil, maka *theophylline* akan terlepas terlalu lambat sehingga tidak semua sediaannya terlepas.

Pada Grafik 5.3, terlihat kalau kurva  $D = 2 \times 10^{-10}$  dan  $D = 3 \times 10^{-10}$  tersebut tidak securam kurva pada  $D = 3 \times 10^{-10}$ . Kurva  $D = 2 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$  terlihat lebih landai dan memotong sumbu x. Hal ini berarti pada  $D = 2 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ , profil pelepasannya paling mendekati profil pelepasan yang diinginkan, yaitu pelepasan selama 24 jam. Kurva  $D = 1 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ , lebih mendekati profil pelepasan yang diinginkan, namun kurva tersebut tidak memotong sumbu x. Hal ini berarti sediaan *theophylline* di dalam matriks tidak terlepas semua selama 24 jam. Namun, hal ini masih bisa ditanggulangi dengan menaikkan konsentrasi awal. Dapat disimpulkan untuk mendapatkan pelepasan selama 24 jam, diperlukan matriks dengan difusifitas  $2 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ .

### 5.5. Pengaruh variasi ukuran obat terhadap pelepasan

Sama halnya seperti difusifitas, ukuran dari obat tersebut juga dapat divariasikan untuk mendapatkan pelepasan *theophylline* yang diinginkan selama 24 jam. Karena itu, disimulasikan pelepasan *theophylline* ini dengan memvariasikan nilai jari-jari (radius) dari matriks obat tersebut. Variasi jari-jari yang disimulasikan adalah pada  $r = 0,006$  m dan  $r = 0,007$  m. Hasil simulasi dari variasi difusifitas ini dapat dilihat pada Grafik 5.3.



**Gambar 5.25** Grafik konsentrasi vs waktu pada radius obat yang berbeda-beda pada pusat matriks

Dari kurva-kurva tersebut, dapat dilihat bahwa semakin besar jari-jari matriks, semakin rendah laju pelepasan obatnya. Hal ini tentu sejalan juga dengan persamaan Fick dimana perbedaan jarak berbanding terbalik dengan fluks. Karena itu, laju pelepasan *theophylline* dapat lebih diperlambat dengan menurunkan radius matriks. Namun apabila terlalu besar, tentu obat ini akan sulit untuk ditelan.

Ukuran dari obat juga berpengaruh terhadap konsentrasi muatan awal *theophylline*. Penelitian ini menggunakan massa *theophylline* yang tetap untuk setiap variasi. Sementara itu, volume dari matriks berubah apabila radius dari obat dinaikkan. Karena konsentrasi berbanding terbalik dengan volume, maka dengan radius obat yang lebih tinggi didapatkan konsentrasi obat awal yang lebih awal yang

lebih rendah. Karena itu dengan memperbesar ukuran obat, maka didapatkan gradien konsentrasi *theophylline* yang lebih kecil.

Pada Grafik 5.4, terlihat kalau kurva  $r = 0,006$  m dan  $r = 0,007$  m tersebut tidak securam kurva pada  $r = 0,005$  m, dengan  $r = 1 \times 10^{-10}$  m<sup>2</sup>/s mencapai kurva tersebut. Kurva  $r = 0,007$  m terlihat paling landai dan masih memotong sumbu x. Hal ini berarti pada  $r = 0,007$  m, profil pelepasannya paling mendekati profil pelepasan yang diinginkan, yaitu pelepasan selama 24 jam. Karena itu dapat disimpulkan, untuk mendapatkan pelepasan selama 24 jam, obat harus dibuat dengan ukuran 1,4 cm.



## **BAB VI**

### **KESIMPULAN**

#### **6.1. Kesimpulan**

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pelepasan *theophylline* selama 24 jam dapat tercapai dengan matriks sodium alginate. Namun pelepasannya masih kurang efektif karena laju pelepasannya masih terlalu cepat. Hal ini bisa diperbaiki dengan mengubah difusifitas matriks atau dengan mengubah ukuran dari matriks tersebut. Dari simulasi diketahui pengaruh difusifitas dan ukuran obat tersebut terhadap pelepasan. Difusifitas yang semakin kecil membuat pelepasan semakin lambat. Ukuran obat yang lebih besar juga memperlambat proses pelepasan obat. Pelepasan selama 24 jam yang efektif dapat tercapai apabila difusifitas matriks sekitar  $2 \times 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ . atau dengan membuat obat pada ukuran 1,4 cm.

#### **6.2. Saran**

Dari penelitian ini diharapkan bisa dilakukan pemodelan dengan meninjau fenomena lainnya selain difusi, seperti disolusi, pembengkakan, aktifitas enzim, pH, dan lainnya. Dengan itu bisa didapatkan model pelepasan *theophylline* yang lebih akurat sehingga berguna bagi industri farmasi. Selain itu, pemodelan ini dilakukan dengan batasan model geometri berupa bola. Karena itu, bisa dibuat model dengan geometri yang lain seperti tabung. Kondisi batas yang digunakan juga masih mengasumsikan fluks yang konstan jadi masih bisa dibuat model lain dengan kondisi batas yang lain.

## DAFTAR PUSTAKA

Anonim. (2005). *COMSOL Multiphysics Modeling Guide version 3.2*. COMSOL AB.

Anonim. (n.d.). *Theophylline*. Juni 27, 2012. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00277>

Barba, A. A., d'Amore, M., Chirico, S., Lamberti, G., & Titomanlio, G. (2009). A general code to predict the drug release kinetics from different shaped matrices. *European journal of pharmaceutical sciences* 36 , 359-368.

Bird, R. B., Stewart, W. E., & Lightfoot, E. N. (1994). *Transport Phenomena*. Singapore: John Wiley & Sons.

Caretto, L. (2012). *Solution of Diffusion Equation*. California: California State University Northridge.

Dash, S., Murphy, P. N., Nath, L., & Chowdhury, P. (2010). Kinetic Modelling on Drug Release from Controlled Drug Release System. *Acta Poloniae Pharmaceutica* , 217-223.

Datta, A. K. (2002). *Biological and Bioenvironmental Heat and Mass Transfer*. New York: CRC Press.

Dua, P. (2008). Optimal delivery of chemotherapeutic agents in cancer. *Computers and Chemical Engineering* 32 , 99-107.



- Elzoghby, A. O., Abo El-Fotoh, W. S., & Elgindy, N. A. (2011). Casein-based formulations as promising controlled release drug delivery systems. *Journal of Controlled Release* , ..
- Gautam Singhvi, M. S. (2011). Review: In-Vitro Drug Release Characterization Models. *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research* , 77-84.
- Grassi, M. (2001). Experimental determination of the theophylline diffusion coefficient in swollen sodium-alginate membranes. *Journal of Controlled Release* 76 , 93-105.
- Grassi, M., & Grassi, G. (2005). Mathematical Modelling and Controlled Drug Delivery: Matrix Systems. *Current Drug Delivery* , 97-116.
- Kaowumpai, W. (2008). Development of a 3D Mathematical Model for a Doxorubicin Controlled Release System using Pluronic Gel for Breast Cancer Treatment. *International Journal of Biological and Life Sciences* 4 , 129-134.
- Khan, M. A. (2009). Role of Mathematical Modeling in Controlled Drug Delivery. *Journal of Scientific Research* 1 , 539-550.
- Koizumi, T., Ritthidej, G. C., & Phaechamud, T. (2001). Mechanistic modeling of drug release from chitosan coated tablets. *Journal of Controlled Release* 70 , 277-284.
- L.P., R. P. (2012, Februari). *Theophylline*. Juni 27, 2012.  
<http://www.drugs.com/pro/theophylline.html>
- Latha, M. S., Rathinam, K., Mohanan, P. V., & Jayakrishnan, A. (1995). Bioavailability of theophylline from glutaraldehyde cross-linked casein

microspheres in rabbits following oral administration. *Journal of Controlled Release* 34 , 1-7.

Mahato, R. I. (n.d.) Dosage Forms and Drug Delivery Systems. In *APhA'S COMPLETE REVIEW FOR PHARMACY* (pp. 37-63).

Nanjwade, B. K (n.d.). Controlled Release Oral Drug Delivery System. Maret 20, 2011. *Department of Pharmaceutics JN Medical College*. Karnataka.

Norris, E. (2006). Modelling the response of spatially structured tumours to chemotherapy: Drug kinetics. *Mathematical and Computer Modelling* 43 , 820-837.

Park, J. W. (2002). Liposome-based drug delivery in breast cancer treatment. *Breast Cancer Res* , 95-99.

Reddy, B. (2010). Drug Release Mechanism and Kinetics. Maret 20, 2011. *Pharmaceutics*. <http://www.slideshare.net/vamsikrishnareddy57/drug-release-mechanism-and-kinetics>.

Rosenberg, R. T., & Dan, N. (2011). Self-Assembly of Colloidosome Shells on Drug-Containing Hydrogels. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology* , 1-7.

Siepmann, J. (2011). Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse. *International Journal of Pharmaceutics* , xxx-xxx.

Siepmann, J., & Siepmann, F. (2008). Mathematical Modeling of Drug Delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 364 , 328-343.

Society, A. T. (n.d.). *What Is Theophylline/Theofylline?* Juni 27, 2012.

<http://www.thoracic.org/clinical/copd-guidelines/for-patients/what-kind-of-medications-are-there-for-copd/what-is-theophylline-theofylline.php>

Sun, Y., Peng, Y., Chen, Y., & Shukla, A. J. (2003). Application of artificial neural networks in the design of controlled release drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews* 55 , 1201-1215.

Vogelson, C. T. (2001, April). Advances in drug delivery systems. *Modern Drug Discovery* , 49-52.

Wani, M. S. (2008). *Controlled Released System - A Review*. Juni 27, 2012.

<http://www.pharmainfo.net/reviews/controlled-released-system-review>

Yamaura, K., & Shaheen, S. M. (2002). Preparation of theophylline hydrogels of atactic poly(vinyl alcohol) /NaCl/H<sub>2</sub>O system for drug delivery system. *Journal of Controlled Release* 81 , 367-377.

## LAMPIRAN 1

Diameter matriks : 1 cm = 0,01 m

Massa awal *theophylline* : 800 mg = 0,8 g

Mol awal *theophylline* :

$$N = \frac{\text{Massa awal theophylline}}{\text{Mr theophylline}}$$

$$N = \frac{0,8 \text{ g}}{180,164 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} = 4,4 \times 10^{-3} \text{ mol}$$

Volume matriks :

$$V = \frac{4}{3} \pi r^3$$

$$V = \frac{4}{3} (3,14) \left( \frac{0,01 \text{ m}}{2} \right)^3 = 5,23 \times 10^{-7} \text{ m}^3$$

Konsentrasi awal *theophylline* di dalam matriks :

$$C_0 = \frac{\text{Mol theophylline}}{\text{Volume matriks}}$$

$$C_0 = \frac{4,4 \times 10^{-3} \text{ mol}}{5,23 \times 10^{-7} \text{ m}^3} = 8484,838372 \text{ mol/m}^3$$

Konsentrasi toksik *theophylline* :

$$C_{\text{bulk}} = \frac{\left( 20 \frac{\text{mg}}{\text{l}} \right)}{\text{Mr theophylline}}$$

$$C_{\text{bulk}} = \frac{\left( 20 \frac{\text{mg}}{\text{l}} \right)}{\left( 180,164 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \right) \times 1000} = 1,1 \times 10^{-4}$$

## LAMPIRAN 2

<b>t (s)</b>	<b>D = 3e-10 m<sup>2</sup>/s</b>	<b>D = 2e-10 m<sup>2</sup>/s</b>	<b>D = 1e-10 m<sup>2</sup>/s</b>	<b>r = 0,006 m</b>	<b>r = 0,007 m</b>
<b>0</b>	8484,838372	8484,838372	8484,838372	4914,681135	3094,959549
<b>1</b>	8439,608328	8481,649615	8484,821342	4912,155766	3094,820448
<b>2</b>	7611,54765	8291,746612	8481,876369	4765,06696	3072,75121
<b>3</b>	6149,443769	7611,802588	8441,125185	4289,646244	2942,189179
<b>4</b>	4740,689924	6649,885819	8292,754078	3660,632208	2696,932987
<b>5</b>	3603,753184	5655,819661	8007,999477	3041,558128	2395,87469
<b>6</b>	2726,117552	4749,667678	7611,920406	2497,403584	2090,684085
<b>7</b>	2055,522983	3961,655662	7148,785531	2037,703943	1805,964373
<b>8</b>	1547,037413	3293,549472	6654,901607	1657,775342	1551,303975
<b>9</b>	1163,00547	2732,620168	6156,267945	1346,284364	1327,736003
<b>10</b>	873,493092	2262,467552	5669,07777	1091,066881	1132,811678
<b>11</b>	655,591545	1870,854744	5202,209483	883,147699	964,566852
<b>12</b>	491,979785	1546,05679	4761,216501	714,446447	820,345846
<b>13</b>	369,300249	1277,640611	4349,308459	578,037642	697,373649
<b>14</b>	277,296261	1056,03411	3967,735428	467,815196	592,766916
<b>15</b>	208,235227	872,98453	3616,288309	378,677643	503,840246
<b>16</b>	156,415548	721,624232	3293,776413	306,503476	428,20914
<b>17</b>	117,582256	596,442217	2998,506829	248,060506	363,879733
<b>18</b>	88,358908	492,937951	2728,779818	200,737826	309,198251
<b>19</b>	66,238265	407,335167	2482,813665	162,389624	262,730119
<b>20</b>	49,520707	336,569902	2258,63549	131,338105	223,245857
<b>21</b>	37,040429	278,179732	2054,364811	106,270449	189,722763
<b>22</b>	27,73038	229,94386	1868,356833	86,002671	161,240383
<b>23</b>	20,045409	190,081016	1699,049656	69,60837	137,034146
<b>24</b>	14,934186	157,158124	1545,002964	56,362246	116,467782