

**MIKROENKAPSULASI SALBUTAMOL SULFAT
DENGAN MATRIKS ETIL SELULOSA
MENGUNAKAN METODE PENGUAPAN PELARUT**

**ATI HARSISA
N111 07 043**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2011**

**MIKROENKAPSULASI SALBUTAMOL SULFAT DENGAN MATRIKS
ETIL SELULOSA MENGGUNAKAN METODE PENGUAPAN PELARUT**

SKRIPSI

**untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi syarat-syarat
untuk mencapai gelar sarjana**



ATI HARSISA

N111 07 043

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2011**

PERSETUJUAN

**MIKROENKAPSULASI SALBUTAMOL SULFAT DENGAN MATRIKS
ETIL SELULOSA MENGGUNAKAN METODE PENGUAPAN PELARUT**

ATI HARSISA

N111 07 043



Disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,

Dra. Aliyah, M.S., Apt.
NIP. 19570704 198603 2 001

Dr. Latifah Rahman, DESS, Apt.
NIP. 19570615 198403 2 002

Pada tanggal, November 2011

PENGESAHAN

**MIKROENKAPSULASI SALBUTAMOL SULFAT DENGAN MATRIKS
ETIL SELULOSA MENGGUNAKAN METODE PENGUAPAN PELARUT**

Oleh :
Ati Harsisa
N111 07 043

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
Pada Tanggal 15 November 2011

Panitia Penguji Skripsi

- 
1. Drs. H. Kus Haryono, MS., Apt. :
(Ketua)
 2. Drs. H. Burhanuddin Taebe, M.Si., Apt. :
(Sekretaris)
 3. Dra. Aliyah, MS, Apt. :
(Ex. Officio)
 4. Dr. Hj. Latifah Rahman, DESS, Apt. :
(Ex Officio)
 5. Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt. :
(Anggota)

Mengetahui :
Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt
NIP. 19560114 198601 2 001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah karya saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh, batal demi hukum.

Makassar, November 2011

Penyusun,

Ati Harsisa

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah swt, karena atas taufik dan hidayahNya penulis mampu menyelesaikan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Rasa bangga, hormat, dan terima kasih dengan tulus penulis haturkan kepada Ibu Dra. Aliyah, M.S, Apt. selaku pembimbing utama dan Ibu Dr. Latifah Rahman, DESS, Apt. selaku pembimbing pertama yang senantiasa meluangkan waktu dengan penuh kesabaran dan pengertian memberikan petunjuk, bimbingan, serta bantuan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Terima kasih yang tak terhingga penulis haturkan kepada :

1. Dekan Fakultas Farmasi, Bapak dan Ibu Dosen Farmasi, seluruh staf dan karyawan Fakultas Farmasi.
2. Ibu Dra. Christiana Lethe, M.Si, Apt. atas kesabarannya dalam memberikan petunjuk dan masukan.
3. Kak Andi Affandi dan pihak PT Hexpharm Jaya Lab. atas pengadaan bahan baku.
4. Ketua Jurusan Farmasi Politeknik Kesehatan Makassar beserta staf atas bantuan fasilitas dalam penelitian ini, terutama Bapak Hendra Stevani dan Putu Purna Wijaya.

5. Laboran Fakultas Farmasi terutama Ibu Adriana Pidun dan Ibu Sumiati yang selalu setia membantu dalam penelitian ini.

Dengan sepenuh cinta, hormat, dan rasa bangga, penulis menghaturkan terima kasih kepada :

- Ayahanda H. Muhammad Yusuf dan Ibunda Hatiah Yusuf, yang selalu mencurahkan kasih sayang dan selalu berdoa untuk keberhasilan penulis. Juga buat abang-abangku, Ir.Asrul Yusuf dan Andhi Yusuf, S.K.M, dan kakak-kakakku tersayang, Asrah Yusuf, S.T.P dan Yusriati Yusuf, S.E., yang selalu mendukung dan memberi semangat.
- Sahabat-sahabat terbaikku: Kasmawathy teman seperjuangan yang selalu setia dan sabar menemani dalam menyelesaikan penelitian ini, Wiwi Hasmita, Achmad Himawan, Vynzzie Gunananda, Nur Afyfh, Jihan Washita K., Indra Marianie Harun, Rezy Ulfayanti, yang selalu memberi dukungan, bantuan, dan semangat, juga Wendy Ivannal Hakim, Nyoman Devi Sidhi Astuti, dan Varyzcha Hafiza Tanjung, serta Agustinus S. Sudarsa yang selalu memberikan semangat.
- Yusuf Polat yang selalu sabar mendengar keluh kesah dan tidak berhenti memberi semangat.
- Senior-seniorku terutama Kak Julianri Sari Lebang, S.Si, Apt, Afrindah, S.Si, Apt, Kak Rahmawati G. M, S.Si, dan Kak Alfianti.
- Teman-teman angkatan "Mixtura 07" atas kebersamaannya.

- Semua pihak yang ikut membantu, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, tanggapan, saran, maupun kritik sangat diharapkan dalam penyempurnaan skripsi ini. Semoga karya kecil ini dapat bermanfaat. Amien.

Makassar, 2011

Penulis

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian mikroenkapsulasi salbutamol sulfat yang disalut dengan etil selulosa. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi etil selulosa terhadap kecepatan disolusi salbutamol sulfat. Mikrokapsul dibuat dengan metode penguapan pelarut dengan kecepatan pengadukan 700 putaran per menit dengan konsentrasi salbutamol sulfat dan etil selulosa 1:1 (F1); 1:2 (F2); dan 1:3 (F3). Mikrokapsul yang dihasilkan dievaluasi meliputi distribusi ukuran, uji interferensi, penentuan kadar zat aktif, dan uji disolusi. Hasil distribusi ukuran F1 memiliki rata-rata ukuran partikel 1116,67 μ m, F2 memiliki rata-rata ukuran partikel 1044 μ m, dan F3 memiliki rata-rata ukuran partikel 795,67 μ m. Untuk penentuan kadar zat aktif F1 menghasilkan rata-rata 207,24 bpj, F2 menghasilkan rata-rata kadar zat aktif 175,26 bpj, dan F3 menghasilkan rata-rata kadar zat aktif 154,97 bpj. Uji disolusi dilakukan dengan pengaduk keranjang dalam 900 ml media cairan lambung buatan tanpa enzim pH 1,2 selama empat jam dan media dapar fosfat pH 6,8 selama delapan jam pada suhu 37 \pm 0,5 $^{\circ}$ C dengan kecepatan 50 putaran per menit. Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa formulasi mikrokapsul salbutamol sulfat dengan penyalut etil selulosa tidak memperlambat laju disolusi salbutamol sulfat. Mikroenkapsulasi salbutamol sulfat dengan matriks etil selulosa kurang efektif dengan metode penguapan pelarut.

ABSTRACT

A research about microencapsulation salbutamol sulfate which is coated by ethyl cellulose had been done. The research was aimed to know the influence of concentrations ethyl cellulose to dissolution rate of salbutamol sulfate. Microcapsules were prepared by solvent evaporation method with speed of agitation 700 rpm with concentration of salbutamol sulfate to ethyl cellulose is 1:1 (F1); 1:2 (F2); 1:3 (F3). The microcapsules were evaluated for morphology, distribution of particles, drug content estimation, and dissolution studies. Distribution of particles are F1 resulted size particles about 1116,67 μ m, F2 resulted 1044 μ m, and F3 resulted 795,67 μ m. For drug content estimation, F1 contained about 207,24 ppm, F2 contained about 175,26 ppm, and F3 contained about 154,97ppm. The dissolution studies were performed in 900 ml pH 1,2, gastric fluid simulated without enzyme for four hour and pH 6,8 phosphate buffer for eight hour at 37 \pm 0,5 $^{\circ}$ C, carried out using USP rotating basket method at 50 rpm. The dissolution studies showed that the dissolution rate of salbutamol sulfate can not be retarded by formulation of microcapsule coated by ethyl cellulose using solvent evaporation method. Microencapsulation of salbutamol sulfate using ethyl cellulose as matrix showed less effectiveness by using solvent evaporation method.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK	ix
<i>ABSTRACT</i>	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
II.1 Uraian Umum Tentang Sediaan Lepas Lambat	4
II.1.1 Keuntungan dari Sediaan Pelepasan Terkendali.....	5
II.1.2 Jenis-Jenis Sediaan Pelepasan Terkendali	8
II.2 Uraian Umum Mikrokapsul.....	12
II.2.1 Metode Mikroenkapsulasi	13
II.3 Uraian Umum Disolusi	19
II.3.1 Metode Disolusi	20
II.3.2 Konsep Teori Pelepasan Obat dari Sediaan	22
II.3.3 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kecepatan Disolusi	23
II.4 Uraian Bahan	24

BAB III PELAKSANAAN PENELITIAN.....	28
III.1 Alat dan Bahan yang Digunakan.....	28
III.2 Formula Mikrokapsul.....	28
III.3 Penetapan Kecepatan Pengadukan Mikrokapsul	29
III.4 Pembuatan Mikrokapsul.....	29
III.5 Karakteristik Mikrokapsul	30
III.6 Pembuatan Media Disolusi	30
III.7 Penetapan Kadar Zat Aktif	31
III.8 Pelaksanaan Uji Disolusi.....	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	34
IV.1 Hasil Penelitian	34
IV.2 Pembahasan	36
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	40
V.1 Kesimpulan.....	40
V.2 Saran.....	40
DAFTAR PUSTAKA.....	41

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rancangan Formula Mikrokapsul Salbutamol Sulfat.....	28
2. Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul Salbutamol Sulfat	43
3. Nilai Serapan Salbutamol Sulfat dalam Media Cairan Lambung Buatan Tanpa Enzim pH 1,2 pada Panjang Gelombang 276 nm untuk Membuat Kurva Baku	45
4. Nilai Serapan Salbutamol Sulfat dalam Media Dapar Fosfat pH 6,8 pada Panjang Gelombang 276 nm untuk Membuat Kurva Baku	45
5. Nilai Serapan Mikrokapsul Salbutamol Sulfat untuk Pengukuran Kadar Zat Aktif	46
6. Kadar Salbutamol Sulfat dalam tiap Formula Mikrokapsul untuk Pengukuran Kadar Zat Aktif.....	46
7. Nilai Serapan Hasil Disolusi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat Dalam Media Cairan Lambung Buatan Tanpa Enzim pH 1,2	47
8. Hasil Perhitungan Kadar (mg) Terdisolusi tiap Satuan Waktu Dalam Media Cairan Lambung Buatan Tanpa Enzim pH 1,2	48
9. Hasil Perhitungan Persentase Terdisolusi tiap Satuan Waktu Dalam Media Cairan Lambung Buatan Tanpa Enzim pH 1,2	49
10. Nilai Serapan Hasil Disolusi Mikrokapsul Salbutamol Sulfat Dalam Media Dapar Fosfat pH 6,8.....	50
11. Hasil Perhitungan Kadar (mg) Terdisolusi tiap Satuan Waktu Dalam Media Dapar Fosfat pH 6,8	51
12. Hasil Perhitungan Persentase Terdisolusi tiap Satuan Waktu Dalam Media Dapar Fosfat pH 6,8	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Kurva hipotesis level obat dalam darah terhadap waktu untuk bentuk sediaan konvensional dan sediaan dengan pelepasan terkendali	6
2. Skema proses disolusi sediaan padat.....	22
3. Rumus bangun salbutamol sulfat	25
4. Rumus bangun etil selulosa	26
5. Rumus bangun aseton	27
6. Mikrokapsul salbutamol sulfat dengan kecepatan 500 putaran per menit	53
7. Mikrokapsul salbutamol sulfat dengan kecepatan 700 putaran per menit	53
8. Mikrokapsul salbutamol sulfat dengan kecepatan 1000 putaran per menit	53
9. Mikrokapsul salbutamol sulfat formula I dengan kecepatan pengadukan 700 putaran per menit	54
10. Mikrokapsul salbutamol sulfat formula II dengan kecepatan pengadukan 700 putaran per menit	54
11. Mikrokapsul salbutamol sulfat formula III dengan kecepatan pengadukan 700 putaran per menit	54
12. Mikrokapsul salbutamol sulfat formula I	55
13. Mikrokapsul salbutamol sulfat formula II	55
14. Mikrokapsul salbutamol sulfat formula III	55
15. Distribusi ukuran partikel mikrokapsul salbutamol sulfat formula I	56
16. Distribusi ukuran partikel mikrokapsul salbutamol sulfat formula II	56

17. Distribusi ukuran partikel mikrokapsul salbutamol sulfat formula III	57
18. Kurva baku salbutamol sulfat dalam media cairan lambung buatan tanpa enzim pH 1,2	57
19. Histogram hasil perhitungan kadar salbutamol sulfat yang terdisolusi tiap satuan waktu dalam media cairan lambung buatan pH 1,2.....	58
20. Grafik persen terdisolusi dalam cairan lambung buatan pH 1,2 mikrokapsul salbutamol sulfat	58
21. Kurva baku salbutamol sulfat dalam media dapar fosfat pH 6,8	59
22. Diagram histogram hasil perhitungan kadar salbutamol sulfat yang terdisolusi tiap satuan waktu dalam medium dapar fosfat pH 6,8.....	59
23. Grafik persen terdisolusi dalam dapar fosfat pH 6,8 mikrokapsul salbutamol sulfat	60

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema kerja pembuatan dan evaluasi mikrokapsul salbutamol sulfat	61
2. Contoh perhitungan jumlah salbutamol sulfat yang terdisolusi (data diperoleh dari formula 1 jam ke-1 dan ke-2 dalam medium dapar fosfat pH 6,8)	62

BAB I

PENDAHULUAN

Salbutamol sulfat merupakan obat golongan beta agonis yang selektif pada reseptor β -2 dan banyak digunakan sebagai bronkodilator oral pada pasien asma atau pada pasien dengan obstruksi paru kronis. Salbutamol sulfat memiliki sifat mudah larut dalam air sehingga langsung diabsorpsi di saluran gastrointestinal dan diekskresi cepat dengan waktu paro sekitar 4-6 jam (1). Dengan waktu paro tersebut, maka dosis yang diberikan untuk pasien anak-anak atau dewasa adalah setiap empat hingga enam jam, sehingga perlu dikembangkan dalam bentuk sediaan lepas lambat. Bentuk sediaan lepas lambat dirancang agar pemakaian satu unit dosis tunggal memberikan pelepasan sejumlah obat dengan cepat dan menghasilkan respon terapeutik yang diinginkan secara berangsur-angsur dan terus-menerus melepaskan sejumlah obat untuk memelihara tingkat pengaruhnya selama periode waktu yang diperpanjang, biasanya 8-12 jam. Keunggulan tipe bentuk sediaan ini menghasilkan kadar obat dalam darah yang merata tanpa perlu mengulangi pemberian unit dosis (2).

Salah satu bentuk sediaan lepas lambat adalah mikrokapsul, yaitu bahan obat yang mengalami proses mikroenkapsulasi dengan polimer yang *biocompatible* sehingga menghasilkan partikel yang berdiameter 1 hingga 1000 μ m. Keuntungan mikrokapsul yaitu dapat menutupi rasa atau bau, memperlambat pelepasan obat, meningkatkan kestabilan molekul

obat, meningkatkan bioavailabilitas, dan sebagai sediaan yang menghasilkan pelepasan obat yang terkontrol (3).

Beberapa polimer yang dapat digunakan dalam pembuatan mikrokapsul adalah etil selulosa, butirat asetat selulosa, ftalat asetat selulosa, polimetakrilat, polikaprolakton (4).

Etil selulosa merupakan polimer dari β -anhidroglikosa yang masing-masing dihubungkan dengan ikatan asetal. Polimer ini bersifat non-toksik dan *biocompatible* (5), sehingga dapat digunakan sebagai matriks untuk memodifikasi pelepasan obat, menutupi rasa yang tidak enak, dan meningkatkan kestabilan formula. Etil selulosa larut dalam pelarut organik atau campuran pelarut, namun dapat digunakan juga untuk membentuk lapisan yang tidak larut air (3).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa etil selulosa sering digunakan sebagai polimer untuk obat-obat yang larut dalam air menggunakan metode penguapan pelarut emulsi ganda dan metode kristalisasi sferis (4). Metode penguapan pelarut merupakan metode yang sederhana dan sering digunakan untuk menghasilkan mikrokapsul dari berbagai jenis bahan obat dan polimer yang berbeda (3).

Penelitian Goudanavar (6) menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi etil selulosa yang digunakan pada pembuatan mikrokapsul salbutamol sulfat dengan metode koaservasi adisi tanpa pelarut mengakibatkan semakin menurunnya laju pelepasan salbutamol sulfat.

Berdasarkan uraian di atas, timbul permasalahan yaitu apakah salbutamol sulfat dapat dibuat sediaan lepas lambat dalam bentuk mikrokapsul dengan metode lain. Untuk itu telah dibuat tiga formula mikrokapsul salbutamol sulfat dengan matriks etil selulosa yang divariasikan menggunakan metode penguapan pelarut.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi etil selulosa terhadap kecepatan disolusi mikrokapsul salbutamol sulfat dengan metode penguapan pelarut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Uraian Umum Tentang Sediaan Lepas Lambat

Sediaan lepas lambat merupakan bentuk sediaan yang memberikan pelepasan obat selama periode waktu yang diperpanjang. Tujuan utama dari sediaan lepas lambat adalah memperoleh tingkat terapeutik dalam darah maupun jaringan selama periode waktu yang lama (7).

Sediaan lepas lambat dapat diklasifikasikan berdasarkan prinsip yang berbeda, sebagai contoh, berdasarkan rute pemberian, tujuan penggunaan, dan berdasarkan mekanisme pelepasan obat. Pada umumnya penggolongan dilakukan berdasarkan fenomena fisika kimia, yang mengontrol laju pelepasan obat seperti secara difusi, mengembang, osmosis, degradasi atau erosi, dan sebagainya (8).

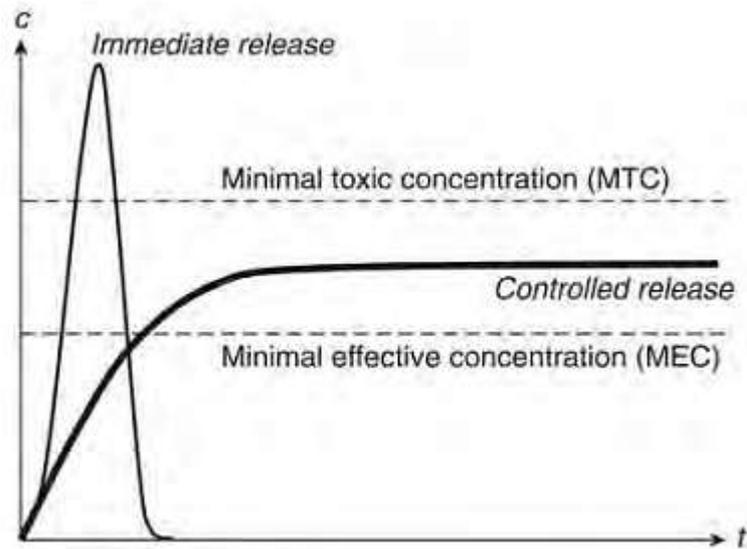
Sediaan dengan sistem lepas lambat atau *sustained release* adalah sediaan yang memberikan efek terapeutik dalam periode waktu yang diperpanjang. Untuk memperoleh efek terapeutik yang lama dalam darah sehingga diperlukan pelepasan obat orde nol. Contoh sediaan dari sistem ini yaitu sistem *prolonged-release*, tablet *repeat-action* yang merupakan sediaan yang mengandung dosis ganda dan setiap dosisnya dilepaskan dalam interval waktu tertentu, dan sistem *delayed-release* yang memiliki fungsi untuk menahan obat dalam sediaan sebelum obat dilepaskan misalnya tablet salut enterik (7).

Selain *sustained release* terdapat juga sistem *controlled release* yang merupakan sistem yang dapat mengendalikan efek terapeutik yang berdasarkan pada periode maupun target obat tersebut. Sistem ini mengendalikan konsentrasi obat pada saat dilepaskan pada lokasi biologis dalam tubuh. Pada beberapa kasus, sistem *controlled release* tidak memiliki sifat *sustained release*, namun cenderung menekankan pada lokasi pelepasan obat. Sistem *site-specific* dan *targeted-delivery* termasuk dalam kategori ini (7).

II.1.1 Keuntungan dari Sediaan Lepas Lambat

Keuntungan dari sediaan pelepasan terkendali yaitu:

1. Mengoptimalkan profil waktu dan konsentrasi obat pada reseptor obat dalam waktu pelepasan yang diperpanjang. Setiap obat memiliki karakteristik, begitu pula dengan *minimal effective concentration* (MEC), dimana konsentrasi di bawah MEC tidak akan memberikan efek terapeutik meskipun obat berada di reseptornya. Selain itu, setiap obat juga memiliki *minimal toxic concentration* (MTC), dimana konsentrasi di atas MTC ini akan menyebabkan efek samping. Konsentrasi di antara MIC dan MTC disebut *therapeutic window* atau *therapeutic range* yang dapat berbeda berdasarkan jenis obatnya (8).



Gambar 1. Kurva hipotesis level obat dalam darah terhadap waktu untuk bentuk sediaan konvensional dan sediaan dengan pelepasan terkendali (7).

Idealnya, selama masa pemberian obat konsentrasi obat berada dalam *therapeutic window*. Pada sediaan konvensional (*immediate-release*), jika dosis keseluruhan obat langsung dilepaskan maka tidak akan menyisakan obat sehingga dieliminasi dari tubuh yang mengakibatkan penurunan konsentrasi pada reseptor. Dalam banyak kasus, konsentrasi terapeutik obat hanya diperoleh dalam waktu yang singkat. Sediaan lepas lambat dapat mengatasi kekurangan ini, jika kadar pelepasan obat pada saat obat masuk dalam tubuh dapat diatur, maka kadar obat pada reseptornya dapat dikendalikan, untuk menghindari konsentrasi toksik maupun konsentrasi subterapeutik (8).

2. Mengurangi frekuensi pemberian obat. Keuntungan ini sangat penting untuk obat yang memiliki waktu paro in vivo yang pendek. Pada pemberian oral, misalnya, pemberian tiga hingga empat kali

dalam sehari dapat menjadi satu kali pemberian dalam sehari. Untuk pemberian parenteral injeksi yang diberikan setiap hari dapat diberikan sekali dalam sebulan. Penyederhanaan dalam waktu pemberian ini tidak hanya menghemat waktu dan biaya, namun juga meningkatkan kepatuhan pasien (8).

3. Menghasilkan dosis malam hari (*nighttime dosing*). Beberapa jenis penyakit memerlukan konsentrasi obat yang tinggi pada reseptor saat dini hari. Contohnya risiko serangan asma yang meningkat pada dini hari, sehingga pasien harus bangun di tengah malam untuk memperoleh sediaan konvensional agar memperoleh efek terapeutik pada dini hari. Untuk mengatasi hal ini, sediaan lepas lambat dengan profil pelepasan obat yang diubah dapat digunakan pada malam hari sebelum tidur. Pada awal malam hari, tidak ada pelepasan obat, namun setelah waktu yang ditentukan, keseluruhan dosis dilepaskan dengan cepat (8).
4. Menghasilkan dosis ganda dari suatu atau beberapa obat. Kombinasi dari sediaan obat yang konvensional dengan sediaan lepas lambat, melepaskan obat, sebagai contoh, enam jam setelah masuk ke saluran pencernaan dapat menghasilkan dua dosis obat dengan satu kali pemberian. Hal ini juga menyederhanakan waktu pemberian, yang secara signifikan dapat meningkatkan kepatuhan pasien (8).
5. Mengembangkan terapi obat yang baru, yang tidak dapat diterapkan pada sediaan *immediate-release*. Sebagai contoh, banyak obat yang

tidak dapat menembus lapisan sawar otak akibat keterbatasan difusi pasif. Satu kemungkinan yang dapat mengatasi hal ini adalah pemberian dosis obat melalui jaringan otak (intrakranial), namun pemberian dengan rute ini memiliki risiko infeksi yang serius, sehingga tidak mungkin dilakukan injeksi intrakranial. Dengan lepas lambat, obat yang telah dirancang dapat diberikan untuk memperoleh efek selama beberapa minggu atau bulan, sehingga hanya diperlukan satu kali pemberian (8).

II.1.2 Jenis-Jenis Sediaan Lepas Lambat

1. Sediaan Lepas Lambat Jenis Pellet

Sediaan lepas lambat jenis pellet sering merupakan sediaan yang berbentuk "butir-butir". Pada umumnya, butir-butir dibuat dengan menyalut serbuk obat ke permukaan inti awal yang telah dipersiapkan yang disebut *nonpareil seeds*. *Nonpareil seeds* dibuat dari campuran pati, sukrosa, dan laktosa. Granul inti yang kasar dibulatkan selama beberapa jam pada suatu panci penyalut dan dikelompokkan menurut ukurannya. Butir-butir obat tersalut biasanya merupakan suatu pembawa untuk pelepasan obat secara cepat tergantung pada penyalut (9).

2. Tablet *Prolonged Action*

Salah satu cara yang umum untuk memperpanjang aksi suatu obat adalah dengan menurunkan kelarutan obat agar melarut secara lambat selama jangka waktu beberapa jam (9).

Dalam keadaan dimana sulit untuk menyiapkan suatu bentuk obat yang kurang larut, maka obat dapat digranulasi dengan suatu bahan tambahan untuk memperlambat pelarutan obat. Bahan-bahan lipofilik yang bersifat lemak atau lilin sering digunakan dalam formulasi. Asam stearat, "castorwax", polietilen glikol dengan bobot molekul tinggi (Carbowax), gliseril monostearat, lilin putih dan minyak spermaseti merupakan bahan-bahan yang berguna dalam pemberian lapisan yang berminyak untuk memperlambat penetrasi air dan pelarutan tablet. (9).

3. Sediaan *Ion Exchange Resin*

Sediaan *ion exchange* umumnya melibatkan suatu resin yang tidak larut yang mampu bereaksi dengan suatu obat kationik atau anionik. Suatu resin kationik umumnya bermuatan negatif agar membentuk suatu kompleks obat yang tidak larut dan tidak dapat diabsorpsi secara bebas. Larutan obat kationik disalurkan melalui kolom yang berisi resin penukar ion yang akan dibuat kompleks dengan penggantian atom-atom hidrogen. Kemudian kompleks obat dan resin dicuci dan dapat dibuat tablet, kapsul, atau suspensi dalam pembawa berair (9).

4. Tablet Berinti

Konsep dari semua tablet berinti adalah tablet dalam tablet. Inti biasanya untuk pelepasan obat secara lambat. Sedangkan kulit luar mengandung suatu dosis obat pelepasan cepat. Formulasi dari tablet berinti memerlukan dua granulasi. Granulasi inti biasanya dikempa ringan untuk membentuk suatu inti yang tidak mampat dan kemudian dipindah ke suatu tempat pengempaan kedua dimana granulasi kedua yang mengandung bahan tambahan lebih lanjut dikempa untuk membentuk tablet akhir (9).

Bahan inti dapat dikelilingi oleh bahan-bahan hidrofobik sehingga obat berpenetrasi ke luar dalam jangka waktu yang panjang. Jenis sediaan ini kadang-kadang disebut tablet berinti erosi lambat (*slow erosion core tablet*) karena inti biasanya tidak mengandung bahan penghancur ataupun bahan penghancur tidak mencukupi untuk memecah tablet (9).

5. Tablet Matriks Jenis Gom

Beberapa bahan tambahan dengan adanya air mempunyai kemampuan yang luar biasa untuk mengembang dan membentuk konsistensi menyerupai gel. Bila hal ini terjadi, maka gel memberi suatu barier alami untuk terjadinya difusi obat dari tablet. Karena bahan menyerupai gel cukup kental dan tidak dapat menyebar selama beberapa jam, maka hal ini membantu mempertahankan obat selama beberapa jam sampai semua obat terlarut dan berdifusi ke luar ke

cairan usus. Bahan tambahan obat seperti metil selulosa, gom, tragakan, veegum dan asam alginat akan membentuk suatu massa yang kental dan menghasilkan matriks yang berguna untuk mengendalikan pelarutan obat (9).

6. Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses dimana bahan-bahan padat, cairan bahkan gas dapat dijadikan kapsul dengan ukuran partikel mikroskopik, dengan membentuk salutan tipis (dinding) sekitar bahan yang akan dijadikan kapsul. Dengan membeda-bedakan ketebalan dinding partikel obat mikrokapsul, laju larutnya dapat diubah sesuai dengan lepas lambat yang dihasilkan (9).

7. Tablet Bermatriks Polimer

Karakteristik terpenting sediaan ini adalah dapat berakhir setelah beberapa hari atau beberapa minggu dibandingkan dengan sediaan dengan lama kerja yang lebih pendek (seperti teknik yang lain). Matriks plastik memberi suatu permukaan geometrik yang kaku untuk difusi obat sehingga didapat laju pelepasan obat yang relatif konstan. Dalam hal ini sediaan matriks mengurangi timbulnya iritasi obat terhadap jaringan mukosa saluran cerna. (9).

8. Pelepasan Terkendali Osmotik

Pompa osmotik menyatakan suatu konsep baru dalam sediaan pelepasan terkendali. Pelepasan obat dikendalikan secara tepat dengan menggunakan suatu alat yang dikontrol secara osmotik yang

memompa sejumlah air yang konstan melalui sistem, melarutkan dan melepaskan jumlah obat yang konstan per satuan waktu (9).

9. Sistem Pelepasan Transdermal

Sediaan transdermal dimaksudkan obat-obat yang diberikan secara topikal untuk absorpsi sistemik melalui kulit dalam suatu laju yang terkendali selama jangka waktu yang panjang. Pada umumnya, sediaan terdiri atas obat yang diisikan pada suatu lapisan reservoir yang didukung dengan suatu penyangga. Difusi obat dikendalikan oleh suatu membran semipermeabel yang ada di atas lapisan reservoir (9).

II.2 Uraian Umum Mikro kapsul

Proses mikroenkapsulasi menghasilkan partikel kecil yang memiliki ukuran 1-1000 μm . Terdapat nama yang berbeda untuk partikel dengan ukuran tersebut yaitu mikropartikel, mikrosfer, dan mikromatriks. Meskipun sebutan-sebutan tersebut sering dianggap sama, namun terdapat perbedaan, yaitu mikro kapsul terdiri atas satu atau lebih penyalut (padat maupun cair) yang membentuk lapisan tipis (dinding), sedangkan mikromatriks terdiri atas matriks polimer pada yang terdispersi secara homogen dalam zat yang terenkapsulasi (10).

II.2.1 Metode Mikroenkapsulasi

1. Koaservasi

Metode koaservasi merupakan metode yang pertama digunakan untuk proses mikroenkapsulasi. Metode ini berdasarkan pemisahan larutan polimer hidrofilik menjadi dua fase, yaitu fase yang banyak mengandung polimer dalam tetesan kecil dan fase cair yang encer. Metode koaservasi dapat dibagi lagi menjadi dua, yaitu koaservasi sederhana dan koaservasi kompleks yang berdasarkan pada jumlah polimer yang terdapat dalam proses mikroenkapsulasi (10).

2. Pemadatan Emulsi

Mikropartikel dapat diperoleh dari emulsi dua atau lebih cairan yang tidak bercampur. Sebagai contoh, larutan obat yang bersifat hidrofobik dan polimer dalam pelarut organik (fase minyak, fase yang terdispersi) diemulsifikasikan dalam larutan yang mengandung *emulsifying agent* (fase air, fase pendispersi) untuk menghasilkan emulsi minyak dalam air (o/w). Partikel polimer yang mengandung zat obat dapat memadat saat pelarut menguap. Jenis emulsi yang terbentuk berdasarkan kelarutan obat dalam air dan polimer enkapsulasi yang digunakan, misalnya air dalam minyak dalam air (w/o/w) digunakan untuk obat yang larut dalam air dalam polimer yang tidak larut air, juga tipe emulsi air dalam minyak dalam minyak (w/o/o) untuk obat yang larut dalam air dalam polimer yang tidak larut air, tipe air dalam minyak (w/o) untuk enkapsulasi obat yang larut air polimer yang larut air, dan tipe padat

dalam minyak dalam air (s/o/w) untuk enkapsulasi partikel obat yang larut air dalam polimer yang tidak larut air. Berdasarkan proses pematatan tetesan (*droplet*), metode emulsi dapat diklasifikasikan menjadi penguapan pelarut, ekstraksi pelarut, dan metode pautan silang (10).

a. Penguapan pelarut

Umumnya, polimer dilarutkan dalam pelarut organik misalnya metilen klorida. Obat atau zat pendiagnostik, baik dalam bentuk larutan maupun dispersi dalam bentuk partikel hals yang padat, ditambahkan pada larutan polimer, kemudian campuran ini diemulsifikasikan ke dalam larutan yang mengandung emulsifying agent, misalnya polivinil alkohol (PVA). Emulsi yang dihasilkan kemudian diaduk hingga pelarut organiknya menguap dan membentuk mikropartikel yang padat, kemudian dicuci dan dikeringkan. Untuk meningkatkan pengapan pelarut biasanya emulsi dipanaskan sedikit diatas titik didih pelarut organik yang digunakan (13).

b. Ekstraksi pelarut

Sama seperti metode penguapan pelarut, namun pada metode ini digunakan pelarut yang tidak menguap, yang kemudian dihilangkan dengan cara ekstraksi ke fase pendispersi. Ekstraksi ini dapat dilakukan dengan menggunakan pelarut yang memiliki kelarutan yang tinggi dalam fase pendispersi, meningkatkan perbedaan konsentrasi antara fase pendispersi dan fase

terdispersi, atau menambahkan pelarut ketiga ke dalam fase pendispersi sehingga mengakibatkan ekstraksi pelarut (13).

c. Pautan silang

Beberapa polimer hidrofilik alami seperti gelatin, albumin, pati, dekstran, asam hialuronat, dan chitosan dapat dipadatkan melalui proses kimia atau *thermal cross-linking*. Emulsi air dalam minyak (w/o) diperoleh dengan mengemulsifikasikan larutan polimer dalam fase minyak (misalnya minyak sayur atau campuran minyak dan pelarut organik) yang mengandung *emulsifying agent* seperti span 80 (10).

3. Hot Melt Microencapsulation

Polimer dileburkan, kemudian dicampurkan dengan zat aktif baik yang berupa padatan ataupun cairan. Cairan ini kemudian disuspensikan dalam pelarut yang tidak bercampur dan dipanaskan hingga 5°C di atas titik lebur polimer sambil dilakukan pengadukan. Emulsi kemudian didinginkan dibawah titik lebur hingga tetesan memadat (10).

4. Kompleksasi Polielektrolit/ Ionic Gelation

Metode ini meliputi pautan silang dari polielektrolit dengan adanya *counter ion* multivalen. Contohnya, penyemprotan larutan natrium alginat ke dalam larutan kalsium klorida untuk menghasilkan partikel gel yang padat. *Ionic gelation* sering dilanjutkan kompleksasi polielektrolit dengan polielektrolit yang memiliki muatan yang berlawanan.

Kompleksasi ini membentuk membran kompleks polielektrolit pada bagian permukaan partikel gel, yang meningkatkan kekuatan mekanik partikel. Untuk partikel gel kalsium alginat, sering digunakan polilisin (13).

5. Polimerisasi Interfasial

Monomer dapat dipolimerisasikan pada permukaan dua larutan yang tidak bercampur untuk membentuk membran. Sebagai contoh misalnya membran nilon yang dihasilkan dari polimerisasi dua monomer (umumnya diklorida dan diamin) pada permukaan. Fase tanpa larutan mengandung surfaktan dan fase larutan mengandung zat aktif dan diamin yang kemudian dicampurkan untuk membentuk emulsi air dalam minyak (w/o). Kemudian penambahan fase tanpa pelarut yang mengandung asam klorida ke dalam emulsi untuk membentuk polimerisasi interfasial. Polimerisasi kemudian diakhiri dengan penambahan fase tanpa larutan (10).

6. *Spray Drying*

Metode ini adalah metode sederhana, proses dengan sistem tertutup yang dapat digunakan pada berbagai jenis bahan. Zat aktif dilarutkan atau disuspensikan pada pelarut sesuai yang mengandung polimer. Larutan atau suspensi diatomisasi ke dalam *drying chamber*, kemudian bentuk mikropartikel yang diperoleh dikeringkan dengan gas panas. Hasil dari proses *spray drying* sangat bergantung pada sifat bahan, begitu juga pengaturan instrumen seperti suhu, laju aliran, laju

aliran penyemprotan yang dapat mempengaruhi ukuran partikel, hasil, dan volume pelarut yang tersisa (10).

7. *Spray Desolvation*

Metode *spray desolvation* meliputi penyemprotan larutan polimer ke dalam cairan desolvasi. Sebagai contoh, mikropartikel dapat dibuat dengan menyemprotkan larutan polivinil alkohol ke dalam tangas aseton. Pada proses ini pelarut polimer (air) diekstraksi ke dalam aseton, dan polivinil alkohol mengendap untuk membentuk mikropartikel padat (10).

8. *Spray Coating*

Pada metode *spray coating*, zat penyalut disemprotkan pada permukaan partikel obat yang diputar dalam *coating chamber*.

a. *Fluid-bed coating (Air-suspension technique)*

Terdapat tiga proses umum dalam metode *fluid-bed* yaitu metode penyemprotan atas, penyemprotan tangensial, dan penyemprotan bawah. Jika granul disalut dengan sistem granulator penyemprotan atas biasanya akan dihasilkan granul dengan permukaan yang berpori dan rongga yang besar namun densitas granul yang dihasilkan biasanya lebih kecil dibandingkan dengan metode lain. Metode *rotating-disk* (metode penyalutan penyemprotan tangensial), yang dikombinasikan dengan sentrifugal, pencampuran dengan densitas yang tinggi, dan efisiensi pengeringan *fluid-bed*, menghasilkan produk yang memiliki densitas yang lebih tinggi, namun

memiliki rongga yang besar. Metode ini menghasilkan partikel yang lebih *spheris*. Pada proses Wurster (*bottom spray*), partikel padat diberi tekanan udara dan larutan penyalut, kemudian disemprotkan ke partikel dari dasar *fluidization chamber* secara paralel menuju saluran udara. Proses Wurster ini menghasilkan penyalutan partikel yang seragam dengan membran polimer (10).

b. Pan Coating

Umumnya partikel dengan ukuran besar dapat dienkapsulasi dengan penyalutan dalam panci penyalut. Ukuran dari partikel sebaiknya lebih besar dari 600 μm untuk memperoleh penyalutan yang efektif menggunakan metode ini (10).

9. Supercritical Fluid

Metode ini dapat meminimalkan penggunaan pelarut organik. Secara umum, metode ini dapat dibagi menjadi dua, yaitu *rapid expansion of supercritical solutions* (RESS) yang menggunakan cairan superkritis (misalnya karbon dioksida) sebagai pelarut untuk polimer, dan *supercritical antisolvent crystallization* (SAS), menggunakan cairan sebagai antisolvent yang menyebabkan presipitasi polimer (10).

II.3 Uraian Umum Disolusi

Disolusi adalah suatu proses dimana bahan padat yang memiliki karakteristik kelarutan yang cukup masuk ke dalam larutan (11). Dua sasaran dalam mengembangkan uji disolusi *in vitro* yaitu untuk

menunjukkan (1) pelepasan obat dari tablet jika mendekati 100% dan (2) laju pelepasan obat seragam pada setiap *batch* dan harus sama dengan pelepasan dari *batch* yang telah dibuktikan memiliki bioavailabilitas dan efektif secara klinis (12).

Untuk tujuan memeriksa data disolusi secara kuantitatif, Noyes dan Whitney membuat sebuah rumus berdasarkan hukum kedua Fick's, untuk menggambarkan fenomena disolusi (11).

$$\frac{dc}{dt} = KS (C_s - C_t)$$

Di mana dc/dt adalah laju disolusi obat, K adalah konstanta laju disolusi, c_s adalah konsentrasi jenuh (kelarutan maksimum), c_t adalah konsentrasi pada waktu t dan $c_s - c_t$ adalah perbedaan konsentrasi (11).

Laju disolusi diatur oleh laju difusi molekul-molekul zat terlarut melewati lapisan difusi ke dalam jaringan dari larutan tersebut. Persamaan menjelaskan bahwa laju disolusi dari suatu obat dapat ditingkatkan dengan meningkatkan luas permukaan (mengurangi ukuran partikel) dari obat tersebut, dengan meningkatkan kelarutan obat dalam lapisan difusi, dan dengan faktor-faktor yang diwujudkan dalam konstanta laju disolusi, K , termasuk intensitas pengadukan pelarut dan koefisien difusi dari obat yang melarut (12).

II.3.1 Metode Disolusi

1) Wadah

Wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert. Wadah disolusi berbentuk silinder dengan dasar setengah

bola, tinggi 160 mm hingga 175 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm dan kapasitas nominal 1000 ml. Pada bagian atas wadah ujungnya melebar, untuk mencegah penguapan dapat digunakan suatu penutup yang pas (13).

2) Pengaduk

Alat 1. Tangkai pengaduk terbuat dari logam dengan diameter 6-10,5 mm. Keranjang terdiri atas dua bagian, bagian atasnya melekat pada pengaduk. Komponen keranjang dan pengaduk berupa stainless steel, biasanya tipe 316. Jika tidak disebutkan dalam monografi, lubang keranjang yang digunakan memiliki ukuran 40 mesh. Jarak antara pengaduk dan bagian dasar wadah disolusi diatur $2,5 \pm 0,2$ cm selama proses disolusi (11).

Alat 2. Alat ini sama dengan alat 1, hanya keranjangnya diganti dengan dayung yang dibentuk dari pisau dan tongkat sebagai elemen pengaduk. Pengaduknya memiliki diameter $10 \pm 0,5$ mm. Jarak antara pengaduk dan bagian dasar wadah disolusi diatur jaraknya $2,5 \pm 0,2$ cm selama proses disolusi (11). Sediaan obat dibiarkan tenggelam ke dasar labu sebelum diaduk. Sediaan obat dapat saja diberi “sekeping kecil benda nonreaktif, misalnya tidak lebih dari beberapa putaran kawat helix” yang diletakkan untuk mencegah pengapungan (12).

3) Media

Media disolusi yang digunakan yaitu pelarut seperti yang tertera dalam masing-masing monografi. Bila media disolusi adalah suatu

larutan dapar, pH larutan diatur sedemikian hingga berada dalam batas 0,05 satuan pH yang tertera pada masing-masing monografi (13).

4) Suhu

Karena kelarutan obat bergantung pada suhu, pengontrolan secara hati-hati selama proses disolusi sangat penting. Umumnya, suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ diatur selama proses disolusi. Efek suhu medium disolusi bergantung pada kurva suhu/kelarutan obat dan bahan tambahan pada formula.

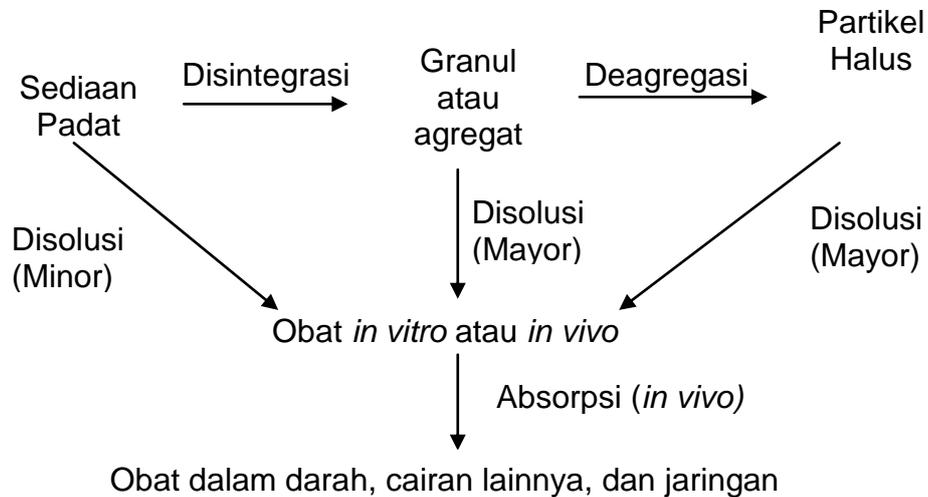
Untuk molekul terlarut, koefisien difusi, D , bergantung pada suhu T , berdasarkan hukum Stokes

$$D = kT/(6\pi\eta r)$$

k adalah tetapan Boltzmann dan $6\pi\eta r$ adalah gaya Stokes untuk molekul *spheris* (η adalah kekentalan dalam satuan poise dan r adalah jari-jari molekul) (11).

II.3.2 Konsep Teori Pelepasan Obat dari Sediaan

Untuk menentukan laju disolusi obat dari sediaan padat pada kondisi terstandarisasi, salah satunya yang harus dipertimbangkan adalah proses fisikokimia, termasuk sifat mudah terbasahi dari sediaan padat, kemampuan penetrasi dari medium disolusi ke dalam sediaan, proses pengembangan, disintegrasi dan deagregasi. Wagner mengemukakan skema proses yang terlibat pada proses disolusi sediaan padat (15).



Gambar 2 . Skema proses disolusi sediaan padat dalam tubuh (11).

II.3.3 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kecepatan Disolusi

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi bentuk sediaan dari suatu obat dapat diklasifikasikan berdasarkan kategori yaitu:

A. Faktor yang Berhubungan Dengan Sifat Fisika Kimia Obat

1. Luas Permukaan

Bila ukuran suatu obat dikurangi sampai menjadi partikel-partikel yang lebih kecil dalam jumlah besar, maka luas permukaan obat tersebut ditingkatkan. Untuk obat yang sukar larut atau dengan larut perlahan, peningkatan luas permukaan umumnya mengakibatkan peningkatan dalam *laju* disolusi (2).

2. Bentuk Obat Kristal atau Amorf

Karakteristik fase padat dari obat, seperti amorf, kristal, keadaan hidrasi dan struktur polimorfisme, menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap laju disolusi. Bentuk amorf mempunyai kelarutan yang lebih besar dan laju disolusi yang lebih besar dibandingkan bentuk kristal (2).

3. Bentuk Garam

Laju disolusi bentuk garam dari suatu obat umumnya sangat berbeda dari senyawa induknya. Garam-garam natrium dan kalium dari asam organik lemah dan garam-garam hidroklorida dari basa organik lemah larut jauh lebih cepat dibandingkan dengan asam bebas atau basa bebasnya (2).

B. Faktor yang Berhubungan Dengan Bentuk Sediaan Padat

Efek dari berbagai formulasi dan faktor proses produksi terhadap laju disolusi dan bioavailabilitas bahan obat dari tablet dan kapsul telah dipelajari oleh berbagai peneliti sejak awal tahun 1960 (11).

Telah ditunjukkan bahwa laju disolusi dari bahan murni dapat berubah secara signifikan ketika dicampur dengan berbagai bahan penambah selama proses produksi sediaan. Bahan-bahan ini ditambahkan untuk memenuhi fungsi farmaseutikal tertentu misalnya sebagai pengisi, pewarna, pengikat, penghancur dan pelubrikan. Umumnya produk tablet dan kapsul dengan bahan aktif yang sama,

diproduksi oleh perusahaan yang berbeda, menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam laju disolusi bahan aktifnya. Dalam kasus tertentu, beberapa penelitian menunjukkan bahwa formula tablet atau kapsul yang buruk menyebabkan penurunan bioavailabilitas dan mempengaruhi respon klinisnya (11).

II.4 Uraian Bahan

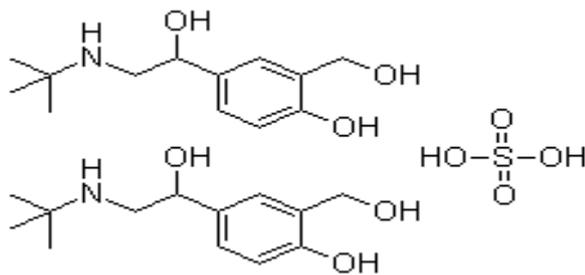
II.4.1. Salbutamol Sulfat

Salbutamol merupakan obat golongan beta agonis yang selektif pada reseptor β -2 dengan daya kerja yang singkat sehingga banyak digunakan sebagai bronkodilator oral pada pasien asma atau pada pasien dengan obstruksi paru kronis (1).

Mekanisme aksi salbutamol adalah dengan merelaksasi otot polos dan menghambat pelepasan mediator bronkokonstriksi dari sel mast. Selain itu juga dengan menghambat pembukaan mikrovaskular dan peningkatan transpor mukosilia dengan meningkatkan aktivitas silia. Pada jaringan lain, beta agonis juga memicu *adenyl cyclase* dan meningkatkan pembentukan cAMP intraselular (14).

Salbutamol mudah diabsorpsi di saluran gastrointestinal dan mengalami metabolisme fase I di hati. Metabolit utama yang dihasilkan adalah konjugat sulfat yang inaktif. Salbutamol diekskresi dengan cepat oleh tubuh, terutama melalui urin, dan sebagian kecil melalui feses. Waktu paro salbutamol sekitar 4-6 jam (1).

Salbutamol sulfat berbentuk serbuk kristalin putih, mudah larut dalam air, sukar larut dalam alkohol, kloroform, dan eter. Memiliki bobot molekul 576,7 (1).

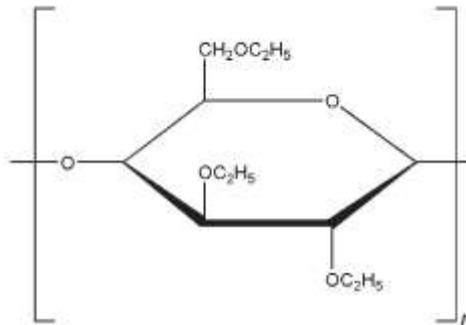


Gambar 3. Rumus bangun salbutamol sulfat (14)

II.4.2 Etil Selulosa

Etil selulosa dengan nama lain *etochel* merupakan polimer rantai panjang dari β -anhidroglukosa yang disambung dengan ikatan asetal. Etil selulosa sering digunakan dalam formulasi sediaan oral maupun topikal. Pada formulasi sediaan oral sering digunakan sebagai penyalut yang bersifat hidrofobik pada tablet dan granul. Etil selulosa digunakan untuk memodifikasi laju pelepasan obat, menutupi bau, dan meningkatkan stabilitas formula.

Etil selulosa berupa serbuk putih tidak berasa. Praktis tidak larut dalam gliserin, propilenglikol, dan air.



Gambar 4. Rumus bangun etil selulosa (5)

Etil selulosa yang dilarutkan dalam pelarut organik atau campuran pelarut dapat menghasilkan lapisan tidak larut air. Pelepasan obat pada sediaan dengan penyalut etil selulosa terjadi melalui difusi lapisan penyalut (5).

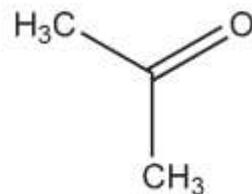
II.4.3 Tween 80

Tween 80 atau dengan nama resmi *polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester* memiliki berat molekul 1310. Polisorbat sering digunakan pada kosmetik, makanan, formulasi sediaan oral, sediaan parenteral, dan sediaan topikal. Polisorbat mengandung 20 unit oksietilen yang merupakan surfaktan nonionik hidrofilik yang sering digunakan sebagai *emulsifying agent*. Tween 80 pada suhu 25°C berupa cairan kuning kental, dengan nilai HLB 15, dan viskositas sebesar 425 mPa s(5).

II.4.4 Aseton

Aseton dengan nama lain 2-propanon, memiliki rumus molekul C_3H_6O dan berat molekul 58,08. Aseton digunakan sebagai pelarut atau kosolven dalam sediaan topikal dan membantu pada proses granulasi

basah. Aseton juga digunakan pada formulasi tablet yang memiliki bahan aktif yang sensitif terhadap air atau melarutkan zat pengikat pada tablet sukar larut dalam air, dan dalam formulasi mikrosfer digunakan untuk memodifikasi laju pelepasan obat.



Gambar 5. Struktur kimia aseton (5)

Aseton merupakan cairan jernih, mudah menguap, mudah terbakar, dengan bau dan rasa yang khas. Titik didih aseton adalah 56,2°C. Aseton larut dalam air dan mudah larut dalam etanol 95% (5).

II.4.5 Parafin Cair

Parafin cair dengan nama resmi *mineral oil* merupakan campuran dari alifatik jenuh dan hidrokarbon siklik yang diperoleh dari minyak bumi. Biasa digunakan dalam emulsi minyak dalam air sebagai pelarut dan sebagai lubrikan pada formulasi tablet dan kapsul. Parafin cair praktis tidak larut dalam etanol (95%), gliserin, dan air. Larut dalam aseton, benzen, kloroform, karbon disulfida, eter, dan petroleum eter (5). Pada metode penguapan pelarut parafin digunakan sebagai pembawa atau *vehicle manufacturing* (16).