

**KOPOLIMER ALGINAT-KARAGINAN DENGAN ADISI *PLASTICIZER*
SORBITOL SEBAGAI MATERIAL *DRUG DELIVERY CARRIER***

SKRIPSI



MUHAMMAD AL RIZQI DHARMA FAUZI

**PROGRAM STUDI KIMIA
DEPARTEMEN KIMIA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

2016

**KOPOLIMER ALGINAT-KARAGINAN DENGAN ADISI PLASTICIZER
SORBITOL SEBAGAI MATERIAL *DRUG DELIVERY CARRIER***

SKRIPSI

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh
Gelar Sarjana Sains Bidang Kimia
di Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Airlangga

Oleh:

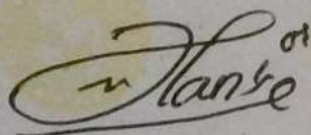
MUHAMMAD AL RIZOI DHARMA FAUZI

NIM. 081211531008

Tanggal Lulus: 27 Juli 2016

Disetujui Oleh:

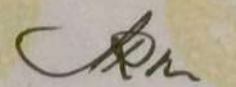
Pembimbing I,



Drs. Handoko Darmokoesoemo, DEA

NIP. 196211021988101001

Pembimbing II,



Dr. Pratiwi Pudjiastuti, M.Si

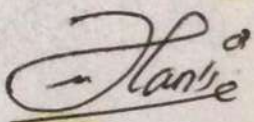
NIP. 196102051986012001

LEMBAR PENGESAHAN NASKAH SKRIPSI

Judul : Kopolimer Alginat-Karaginan dengan Adisi *Plasticizer*
Sorbitol Sebagai Material *Drug Delivery Carrier*
Penulis : Muhammad Al Rizqi Dharma Fauzi
NIM : 081211531008
Pembimbing I : Drs. Handoko Darmokoesoemo, DEA
Pembimbing II : Dr. Pratiwi Pudjiastuti, M.Si
Tanggal Penilaian : 27 Juli 2016

Disetujui Oleh:

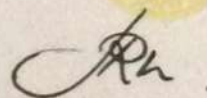
Pembimbing I,



Drs. Handoko Darmokoesoemo, DEA

NIP. 196211021988101001

Pembimbing II,



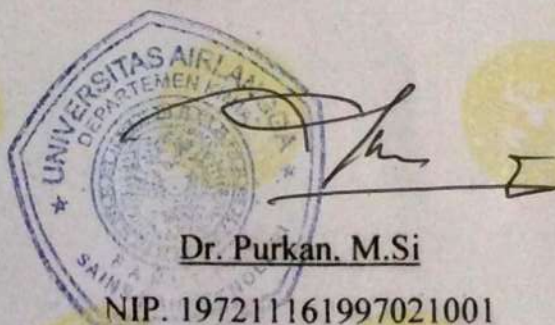
Dr. Pratiwi Pudjiastuti, M.Si

NIP. 196102051986012001

Mengetahui,

Ketua Departemen Kimia

Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga



Dr. Purkan, M.Si
NIP. 197211161997021001

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi ini tidak dipublikasikan namun tersedia di perpustakaan dalam lingkungan Universitas Airlangga, diperkenankan untuk dipakai sebagai referensi kepustakaan, tetapi pengutipan harus seijin penulis dan harus menyebutkan sumbernya sesuai dengan kebiasaan ilmiah. Dokumen skripsi ini merupakan hak milik Universitas Airlangga



KATA PENGANTAR

Penulis memanjatkan puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala limpahan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan pembuatan naskah skripsi berjudul “Kopolimer Alginat-Karaginan dengan Adisi *Plasticizer* Sorbitol Sebagai Material *Drug Delivery Carrier*.” Naskah skripsi ini disusun untuk memenuhi syarat kelulusan dalam menempuh pendidikan S1 pada Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga.

Berkat bantuan dan tuntunan Tuhan Yang Maha Esa dan tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, penulisan naskah skripsi ini dapat dibuat dengan baik. Untuk itu penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada:

1. Drs. Handoko Darmokoesoemo, DEA selaku dosen pembimbing I dan Dr. Pratiwi Pudjiastuti, M.Si selaku dosen pembimbing II dalam membimbing saya untuk menyelesaikan penelitian ini.
2. Dr. Purkan, M.Si selaku Ketua Departemen Kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga.
3. Dr. Nanik Siti Aminah, M.Si selaku Dosen Wali penulis.
4. Seluruh *civitas academica* lainnya yang telah mendukung kelancaran pembuatan naskah skripsi ini.
5. Kedua orang tua yang tidak pernah berhenti mendoakan penulis sehingga dapat menjalani perkuliahan dengan baik hingga saat ini.
6. Teman – teman S1 Kimia angkatan 2012 yang berjuang bersama selama empat tahun di Universitas Airlangga.

Saya menyadari bahwa dalam proses penulisan naskah skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan baik materi maupun cara penulisannya. Oleh karena itu dengan rendah hati dan tangan terbuka saya mengharapkan kritik dan saran dari pembaca.

Surabaya, 20 Juli 2016

M. Al Rizqi Dharma Fauzi

Fauzi, M., 2016. Kopolimer Alginat-Karaginan dengan Adisi *Plasticizer* Sorbitol Sebagai Material *Drug Delivery Carrier*. Skripsi di bawah bimbingan Drs. Handoko Darmokoesoemo, DEA dan Dr. Pratiwi Pudjiastuti, M.Si. Departemen Kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga.

ABSTRAK

Drug delivery carrier adalah material yang digunakan sebagai sarana memasukkan obat ke dalam tubuh. Alginat dan karaginan adalah polimer alam yang berpotensi sebagai material *drug delivery*. Sorbitol merupakan *plasticizer* yang berguna untuk meningkatkan plastisitas suatu material dengan mengisi rongga – rongga antar monomer. Kapsul dibuat dengan empat variasi konsentrasi sorbitol yaitu komposisi A, B, C, dan D. Analisis morfologi permukaan dengan SEM, uji derajat *swelling*, dan uji kinetika disolusi pada beberapa tingkat keasaman dilakukan terhadap kapsul – kapsul tersebut. Analisis morfologi permukaan dengan SEM menunjukkan bahwa kapsul memiliki pori yang sangat kecil. Rerata derajat *swelling* kapsul A, B, C, dan D berturut – turut adalah 452,4 %, 557,9%, 620,0%, dan 754,0%. Analisis FTIR menunjukkan keberadaan sorbitol mempengaruhi rotasi dan vibrasi gugus sulfonat dan 3,6-anhidroglaktosa. Tingkat keasaman mempengaruhi profil disolusi antar kapsul. Semakin basa lingkungannya, ke semua kapsul akan semakin mudah mengalami *release*. Dominansi gugus asam pada kopolimer tersebut menyebabkan kapsul dengan mudah mengalami reaksi netralisasi pada suasana lebih basa sehingga disintegrasi kapsul terjadi lebih cepat. Semakin tinggi konsentrasi sorbitol, kecepatan disolusi kapsul menjadi lebih lambat. Hal ini disebabkan derajat *swelling* kapsul yang semakin meningkat dengan penambahan sorbitol.

Kata kunci : kopolimer alginat-karaginan, *plasticizer*, sorbitol, *drug delivery carrier*

Fauzi, M., 2016. Alginate-Carrageenan Copolymer with the Addition of Plasticizer (Sorbitol) as a Drug Delivery Carrier Material. This bachelor thesis was supervised by Drs. Handoko Darmokoesoemo, DEA and Dr. Pratiwi Pudjiastuti, M.Si. Departement of Chemistry, Faculty of Science Technology, Universitas Airlangga,

ABSTRACT

A drug delivery carrier is a material used as a medium to deliver medicines to the body. Alginate and carrageenan are natural polymers which are potential to be used as a drug delivery material. Sorbitol is a useful plasticizer to increase the plasticity of a material by filling the spaces between monomers. The capsules were printed in four variations of composition: A, B, C and D. Analysis of the surface morphology by SEM, swelling degree analysis and dissolution kinetic analysis at variations of acidity were performed to those capsules. Analysis of the surface morphology by SEM showed that the capsules have moderately small pores. The average of swelling degrees of capsules A, B, C and D are 452,4 %, 557,9%, 620,0% and 754,0% respectively. The FTIR analysis showed that the existence of sorbitol affected the rotation and vibration of sulphonate and 3,6-anhidrogallactose groups. The acidity level affected the dissolution profile of capsules. The more base the environment, the easier the medicine to be released from capsules. Domination of acid groups in the copolymer had been resulting an easier neutralization reaction in basic environment that made the disintegration of capsules faster. The higher the concentration of sorbitol, the slower the rate of dissolution. This result was caused by the raise of swelling degree by the addition of sorbitol.

Keywords : alginate-carrageenan copolymer, plasticizer, sorbitol, drug delivery carrier

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR JUDUL	i
LEMBAR PERNYATAAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
LEMBAR PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
 BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Batasan Penelitian	5
1.5 Manfaat	5

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1	Karaginan	6
2.2	Alginat	7
2.3	Kapsul.....	8
2.3.1	Berat kapsul.....	9
2.3.2	Panjang segmen kapsul	9
2.3.3	Panjang kapsul total	9
2.3.4	Tebal dinding kapsul	10
2.3.5	Kapasitas kapsul	10
2.3.6	Diameter kapsul.....	10
2.4	Kinetika <i>Drug Release</i>	11
2.5	<i>Swelling</i> Sebuah Polimer.....	13

BAB III METODE PENELITIAN

3.1	Tempat dan Waktu Penelitian	15
3.2	Bahan dan Alat Penelitian	15
3.2.1	Bahan penelitian	15
3.2.2	Alat penelitian	16
3.3	Diagram Alir Penelitian	17
3.4	Prosedur Penelitian.....	16
3.4.1	Fase I: Optimasi komposisi kapsul.....	18
3.4.2	Fase II: Karakterisasi.....	19
3.4.2.1	Analisis morfologi permukaan dengan SEM.....	19

3.4.2.2 Analisis gugus fungsi.....	19
3.4.2.3 Uji derajat <i>swelling</i>	20
3.4.2.4 Uji kinetika <i>drug release</i> kapsul secara <i>in vitro</i>	20

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pencetakan Kapsul	22
4.2 Uji Derajat <i>Swelling</i>	24
4.3 Analisis FTIR	28
4.4 Analisis Kinetika Disolusi.....	31
4.4.1 Uji pada pH 1,2	32
4.4.2 Uji pada pH 4,5	34
4.4.3 Uji pada pH 6,8	35
4.5 Analisis SEM.....	36

BAB V KESIMPULAN

5.1 Kesimpulan.....	38
5.2 Saran.....	39

DAFTAR PUSTAKA	40
-----------------------------	-----------

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Nomor	Judul Tabel	Halaman
2.1	Spesifikasi Berat Kapsul Cangkang Keras	9
2.2	Spesifikasi Panjang Segmen Kapsul Cangkang Keras	9
2.3	Spesifikasi Panjang Kapsul Cangkang Keras	9
2.4	Spesifikasi Tebal Dinding Kapsul Cangkang Keras	10
2.5	Spesifikasi Kapasitas Kapsul Cangkang Keras	10
2.6	Spesifikasi Diameter Kapsul Cangkang Keras	10
2.7	Tipe Hydrogel Terhadap Swelling	14
4.1	Derajat <i>Swelling</i> Kapsul Gelatin	25
4.2	Derajat <i>Swelling</i> Kapsul A	26
4.3	Derajat <i>Swelling</i> Kapsul B	26
4.4	Derajat <i>Swelling</i> Kapsul C	26
4.5	Derajat <i>Swelling</i> Kapsul D	26

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Judul Gambar	Halaman
2.1	Produksi κ -Karaginan.....	6
2.2	Struktur Alginat.....	7
2.3	Skema <i>Drug Release</i> Sebuah Obat.....	11
2.4	Penentuan Kinetika <i>Drug Release</i> dengan Metode <i>Floating System</i>	12
4.1	Struktur Sorbitol	22
4.2	Campuran Alginat dan Karaginan	23
4.3	Kapsul Alginat-Karaginan Setelah Dicetak	24
4.4	Proses Analisis Derajat <i>Swelling</i> Kapsul.....	25
4.5	Spektrum FTIR Kapsul dengan Penambahan <i>Plasticizer</i> Sorbitol	28
4.6	Spektrum FTIR Kapsul tanpa Penambahan <i>Plasticizer</i> Sorbitol	29
4.7	Struktur <i>kappa</i> -karaginan	30
4.8	Profil Disolusi Kapsul A, B, C, dan D pada pH 1,2.....	33
4.9	Profil Disolusi Kapsul A, B, C, dan D pada pH 4,5	34
4.10	Profil Disolusi Kapsul A, B, C, dan D pada pH 6,8.....	35
4.11	Morfologi Permukaan <i>Drug Delivery Carrier</i> Alginat-Karaginan Sorbitol dan Membran Gelatin	36
4.12	Perbesaran 1200 dan 2000 kali analisa SEM kapsul.....	37

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Judul Lampiran
1	Perhitungan Uji Derajat <i>Swelling</i>
2	Uji Disolusi pada pH 1,2
3	Uji Disolusi pada pH 4,5
4	Uji Disolusi pada pH 6,8
5	Penurunan Persamaan Noyes-Whitney



*The **end** is just the beginning*
*The darkness shall bring you **memorize** regrets*
Let the light guide you out of the darkness



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Drug delivery carrier adalah zat yang membantu dalam pendistribusian obat di dalam tubuh sehingga memberikan efektivitas optimal sebagaimana fungsinya. Pada saat ini, *drug delivery carrier* telah dikembangkan dalam berbagai variasi baik ukuran maupun bentuk (Lohcharoenkal *et al.*, 2013). Hal ini dilakukan agar didapat desain *drug delivery carrier* yang lebih baik, efisien, serta dapat diprediksi sifat kinetika *release*-nya (Santoro *et al.*, 2014).

Syarat sebuah *drug delivery carrier* adalah bersifat *biodegradable* dan memiliki kompatibilitas yang tinggi. Kedua sifat tersebut dibutuhkan untuk meminimalisir efek toksik yang dapat merugikan tubuh seseorang yang mengonsumsinya (Zhou, 2008). *Drug delivery carrier* berguna untuk membantu memudahkan kelarutan obat dalam tubuh. *Drug delivery carrier* juga berguna dalam menjaga stabilitas obat pada saat mengalami metabolisme di dalam tubuh manusia (Koker *et al.*, 2012). Perbedaan utama antara *drug delivery system* dan *drug delivery carrier* terletak pada profil *release*-nya. *Drug delivery system* mempunyai control proses *release* sehingga biasa digunakan sebagai pengobatan jangka panjang seperti pengobatan kanker dan glukoma. *Drug delivery carrier* hanya mendistribusikan obat pada waktu tertentu dan kemudian akan mengalami *release* sepenuhnya sehingga biasa digunakan sebagai pengobatan jangka pendek seperti obat sakit perut, obat flu, dan sebagainya.

Salah satu contoh *drug delivery carrier* yang populer digunakan hingga saat ini adalah kapsul. Syarat utama sebuah kapsul adalah memiliki intensitas dan elastisitas mekanis yang baik. Berbagai pengembangan dilakukan dalam pembuatan kapsul yang memiliki karakteristik optimal, salah satunya adalah kapsul alginat-poliakrilamida yang memiliki sifat elastis dan kuat (Zhu *et al.*, 2015).

Pada umumnya, kapsul terbuat dari polimer alam. Beberapa di antaranya ialah kitosan, alginat, karaginan, dan gelatin. Gelatin merupakan bahan pembuatan kapsul yang populer hingga saat ini, dimana polimer ini sendiri biasa digunakan sebagai zat aditif makanan. Gelatin merupakan protein alami yang diderivatisasi dari hidrolisis kolagen dengan sifat biokompabilitas dan biodegradasi yang tinggi pada lingkungan fisiologis (Nezhadi *et al.*, 2009). Gelatin dapat diperoleh dari tulang sapi, kerbau, atau babi sehingga tidak semua orang dapat mengkonsumsinya, misalnya umat muslim dan vegetarian (Nur Azira *et al.*, 2012).

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, salah satu usaha untuk mengatasi problematika tersebut adalah dengan membuat *drug delivery carrier* yang bukan berasal dari *kingdom animalia* namun tetap mempunyai sifat *bioavailability* dan kompatibilitas yang baik. Riset mengenai *drug delivery carrier* berbahan nabati sendiri telah banyak dilakukan. Salah satunya adalah *drug delivery carrier* yang dibuat dari campuran kitosan dengan alginat yang dilakukan oleh Malviya dan Srivastava (2011). Mereka mendapatkan hasil polimer dengan ketebalan, kekerasan, dan kekakuan yang dapat diterima oleh standar pabrik. Dari riset yang dikembangkan Malviya, didapat pula profil *drug release* dengan tingkat keberhasilan mencapai 99,7 %. Pengembangan lain dilakukan oleh Izawa *et al.*

(2013). Mereka mempreparasi *drug delivery carrier* yang tersusun atas campuran β -siklodekstrin dengan alginat. Hal ini bertujuan untuk mendapatkan *drug delivery carrier* terkontrol. Pengembangan *drug delivery carrier* lainnya dilakukan oleh Sosnik (2014) dengan menggunakan beberapa senyawa alginat sebagai lapisan *drug delivery carrier*. Hal ini bertujuan untuk menjaga biokompabilitas, sitotoksitas, dan kemampuan biodegradasi dari *drug delivery carrier* yang didapatnya.

Di dalam kegiatan penelitian ini, karaginan di-*cross link* oleh alginat sebagai *drug delivery carrier* dengan tujuan untuk memenuhi kebutuhan akan *drug delivery carrier* dari nabati. Penggunaan alginat dan karaginan dilakukan untuk memanfaatkan keanekaragaman hayati yang melimpah di Indonesia agar dapat meningkatkan nilai tambah bahan tersebut. Kristanto (2014) membuat *drug delivery carrier* dari ekstraksi rumput laut jenis *Eucheuma spinosom* yang di-*crosslink* oleh alginat. Dari hasil analisis disolusi kapsul tersebut, diperoleh kapsul dengan potensi yang sebanding dengan kapsul standar buatan pabrik. Namun, derajat *swelling* yang dibuat melebihi derajat *swelling* standar pabrik sehingga masih dibutuhkan beberapa perlakuan optimasi untuk memberikan kapsul nabati dengan kualitas yang baik.

Pada penelitian ini, karaginan dan alginat telah diproses sebelumnya oleh pabrik tertentu. Hal ini berguna dalam meningkatkan kemurnian reaktan sehingga didapat kapsul berbahan alginat-karaginan dengan kualitas yang baik. Penambahan sorbitol dilakukan dengan tujuan untuk menjaga elastisitas dan derajat *swelling* dari kapsul yang dipreparasi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, didapat rumusan masalah sebagai berikut.

1. Bagaimana formulasi optimal *drug delivery carrier* nabati dari kopolimer alginat-karaginan dengan adisi *plasticizer* sorbitol?
2. Bagaimana morfologi permukaan dan spektrum IR dari *drug delivery carrier* tersebut?
3. Bagaimana aktivitas *swelling* dan kinetika *drug release* dari *drug delivery carrier* tersebut?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan, didapat tujuan dari penelitian sebagai berikut.

1. Menentukan formulasi optimal *drug delivery carrier* nabati dari kopolimer alginat-karaginan dengan adisi *plasticizer* sorbitol.
2. Menganalisis morfologi permukaan dan spektrum IR dari *drug delivery carrier* tersebut.
3. Menganalisis aktivitas *swelling* dan kinetika *drug release* dari *drug delivery carrier* tersebut.

1.4 Batasan Penelitian

Penelitian ini terbatas pada pembuatan kapsul alginat-karaginan dengan konsentrasi tertentu dari *plasticizer* sorbitol, dilanjutkan dengan analisis morfologi dan studi aktivitasnya. Studi pustaka terkait telah dilakukan sebelumnya sebagai pertimbangan pembuatan metode penelitian.

1.5 Manfaat

Manfaat yang didapat dari penelitian adalah diperolehnya *drug delivery carrier* dari kopolimer alginat-karaginan disertai *plasticizer* sorbitol sebagai kapsul nabati yang sesuai dengan standar pabrik.



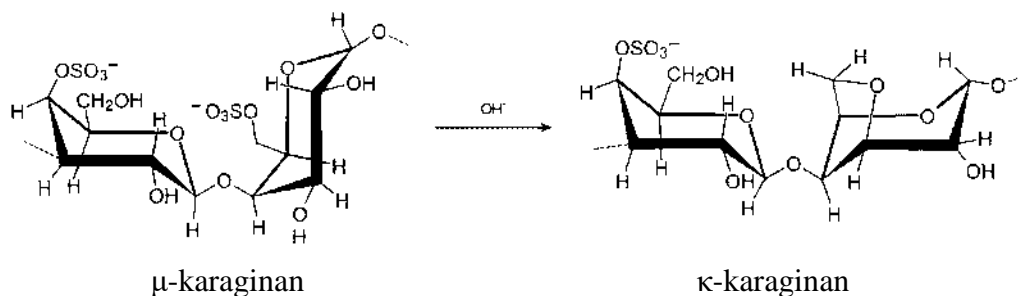
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Karaginan

Karaginan adalah polisakarida linier tersulfasi yang didapat dari hasil ekstraksi rumput laut merah kelas *Rhodophyceae* (Distantina *et al.*, 2011). Polisakarida ini merupakan hidrokoloid melimpah ketiga di dunia setelah pati dan gelatin (Mustapha *et al.*, 2011). Karaginan dalam kehidupan sehari - hari biasa digunakan sebagai *gelling agent* (Distantina *et al.*, 2011) dan zat aditif makanan (Mustapha *et al.*, 2011).

Karaginan memiliki banyak struktur. Berdasarkan derajat sulfasinya, karaginan dibagi menjadi enam jenis: *kappa* (κ), *mu* (μ), *nu* (ν), *iota* (ι), *theta* (θ), dan *lambda* (λ) (Normah *et al.*, 2003). Karaginan yang digunakan pada penelitian ini berasal dari pengolahan *Eucheuma spinosom* untuk mendapatkan κ -karaginan. Pada proses preparasinya, *Eucheuma spinosom* di alam berada dalam bentuk μ -karaginan sehingga diperlukan perlakuan dalam suasana basa untuk menghasilkan κ -karaginan (Distantina *et al.*, 2011). Gambar 2.1 berikut menunjukkan skema preparasi κ -karaginan.

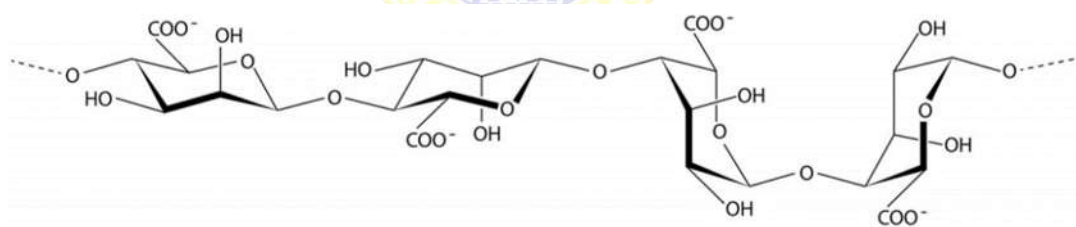


Gambar 2.1 Produksi κ -karaginan (Distantina *et al.*, 2011)

κ -karaginan dipilih dalam penelitian ini karena sifat gel dari κ -karaginan yang baik. Sifat ini diharapkan akan memberikan elastisitas yang baik pula pada kapsul hasil preparasi. Sifat gel yang diperoleh dari κ -karginan berasal dari struktur heliks sekunder dengan konformasi 3,6-anhidro-D-galaktosa pada setiap unit karaginan (Distantina *et al.*, 2011). Berdasarkan referensi dari *material safety data sheet* yang diproduksi oleh Sigma-Aldrich (2013), κ -karaginan bukan merupakan zat berbahaya mengacu pada peraturan EC No. 1272/2008. Kelarutan zat ini didalam air adalah sekitar 5 g L^{-1} .

2.2 Alginat

Alginat merupakan sebuah polisakarida yang tersusun dari campuran unit β -D-manuronat dan epimernya, α -L-guluronat, seperti yang tertera pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Struktur alginat (Hay *et al.*, 2013)

Alginat biasa digunakan dalam aplikasi industri sebagai *thickening agent*, *stabilizer*, *gelling agent*, dan *emulsifier* (Then *et al.*, 2012). Zat ini pertama kali diisolasi dari rumput laut coklat pada tahun 1880. Pada saat ini, spesies *Pseudomonas* atau *Azotobacter* merupakan sumber utama alginat (Hay *et al.*, 2013). Beberapa cara produksi alginat telah dilakukan hingga saat ini. Salah satunya

adalah produksi dengan sistem *batch and fed-batch cultivation* yang dikembangkan oleh Then *et al.* (2012). Produksi yang dilakukan oleh Then *et al.* tersebut berguna sebagai optimasi dari produksi alginat dalam skala semi-industri.

Pada tingkat komersial, alginat dijual dalam bentuk bubuk natrium alginat. Natrium alginat tidak bersifat toksik, didukung oleh regulasi EC No. 1272/2008 (Sigma-Aldrich, 2013). Sifat perekat yang dimiliki oleh alginat menjadi pertimbangan pada penelitian ini dimana alginat digunakan sebagai *cross-linker* untuk karaginan.

2.3 Kapsul

Berdasarkan Farmakope Indonesia tahun 1995, kapsul adalah sediaan padat yang terdiri dari obat dalam cangkang keras atau lunak yang dapat larut dalam air. Cangkang kapsul umumnya terbuat dari gelatin tetapi dapat juga terbuat dari pati atau bahan lain yang sesuai. Pada percobaan ini digunakan cangkang kapsul yang keras. Berdasarkan pustaka yang didapat dari PT. Kapsulindo Nusantara, terdapat lima tipe ukuran kapsul, mulai dari yang paling besar (tipe 00) hingga paling kecil (tipe 3). Berdasarkan spesifikasi dimensinya, didapat rincian sebagai berikut:

2.3.1 Berat Kapsul

Tabel 2.1 Spesifikasi berat kapsul cangkang keras

Ukuran Kapsul	Berat (mg)		
	Minimal	Rerata	Maksimal
00	110	120	130
0	87	96	105
1	67	74	81
2	55	61	67
3	46	50	54

2.3.2 Panjang Segmen Kapsul

Tabel 2.2 Spesifikasi panjang segmen kapsul cangkang keras

Ukuran Kapsul	Badan (mm)	Kepala (<i>Cap</i>) (mm)
00	19,50 – 20,50	11,50 – 12,50
0	17,90 – 28,90	10,20 – 11,00
1	16,00 – 17,00	9,300 – 10,30
2	14,80 – 15,70	8,500 – 9,400
3	13,25 – 14,05	7,600 – 8,500

2.3.3 Panjang Kapsul Total

Tabel 2.3 Spesifikasi panjang kapsul cangkang keras

Ukuran Kapsul	Sebelum <i>Locking</i> (mm)	Sesudah <i>Locking</i> (mm)
00	25,00 – 26,00	23,30 – 24,45
0	23,15 – 23,90	21,00 – 22,00
1	20,45 – 21,20	18,90 – 19,70
2	18,60 – 19,50	17,35 – 18,00
3	17,20 – 18,10	15,50 – 16,70

2.3.4 Tebal Dinding Kapsul

Tabel 2.4 Spesifikasi tebal dinding kapsul cangkang keras

Ukuran Kapsul	Badan (mm)	Cap (mm)
00	0,200 – 0,220	0,206 – 0,226
0	0,194 – 0,214	0,200 – 0,220
1	0,188 – 0,208	0,194 – 0,214
2	0,188 – 0,208	0,194 – 0,214
3	0,182 – 0,202	0,188 – 0,208

2.3.5 Kapasitas Kapsul

Tabel 2.5 Spesifikasi kapasitas kapsul cangkang keras

Ukuran Kapsul	Volume Kapsul (mL)	Kapasitas Berat Kapsul untuk Bubuk Obat (mg) Berdasarkan Densitas			
		0,6 g mL ⁻¹	0,8 g mL ⁻¹	1,0 g mL ⁻¹	1,2 g mL ⁻¹
00	0,95	570	760	950	1140
0	0,68	408	544	680	816
1	0,50	300	400	500	600
2	0,37	222	296	370	444
3	0,30	180	240	300	360

2.3.6 Diameter Kapsul

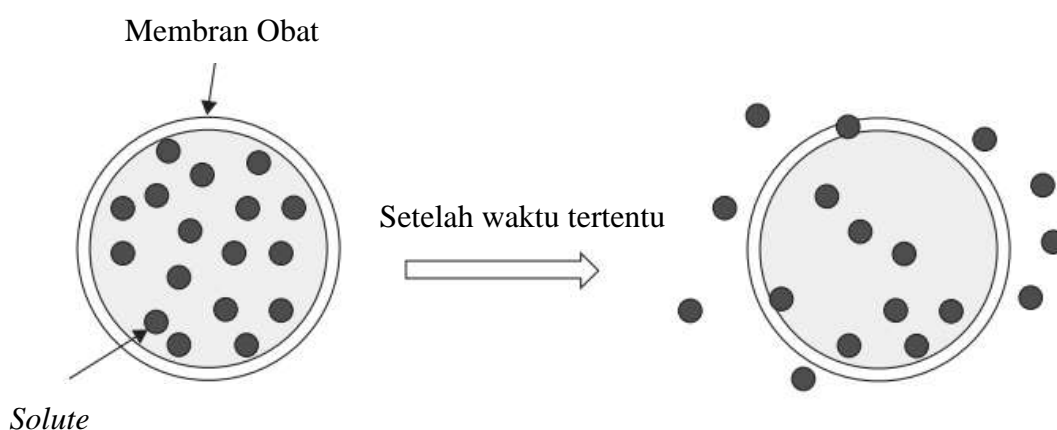
Tabel 2.6 Spesifikasi diameter kapsul cangkang keras

Ukuran Kapsul	Diameter Kapsul	
	Badan (mm)	Cap (mm)
00	8,153 ± 0,100	8,509 ± 0,100
0	7,290 ± 0,100	7,600 ± 0,100
1	6,553 ± 0,100	6,883 ± 0,100
2	6,045 ± 0,100	6,325 ± 0,100
3	5,563 ± 0,100	5,791 ± 0,100

Umumnya, ada lekuk khas pada bagian tutup dan induk untuk memberikan penutupan kapsul (*locking*) yang baik. Hal ini dilakukan agar apabila induk dan badan tertutup, sistem *locking* akan mencegah terbukanya cangkang yang dapat menyebabkan kesalahan penanganan obat selama transportasi dan distribusi dalam tubuh.

2.4 Kinetika *Drug Release*

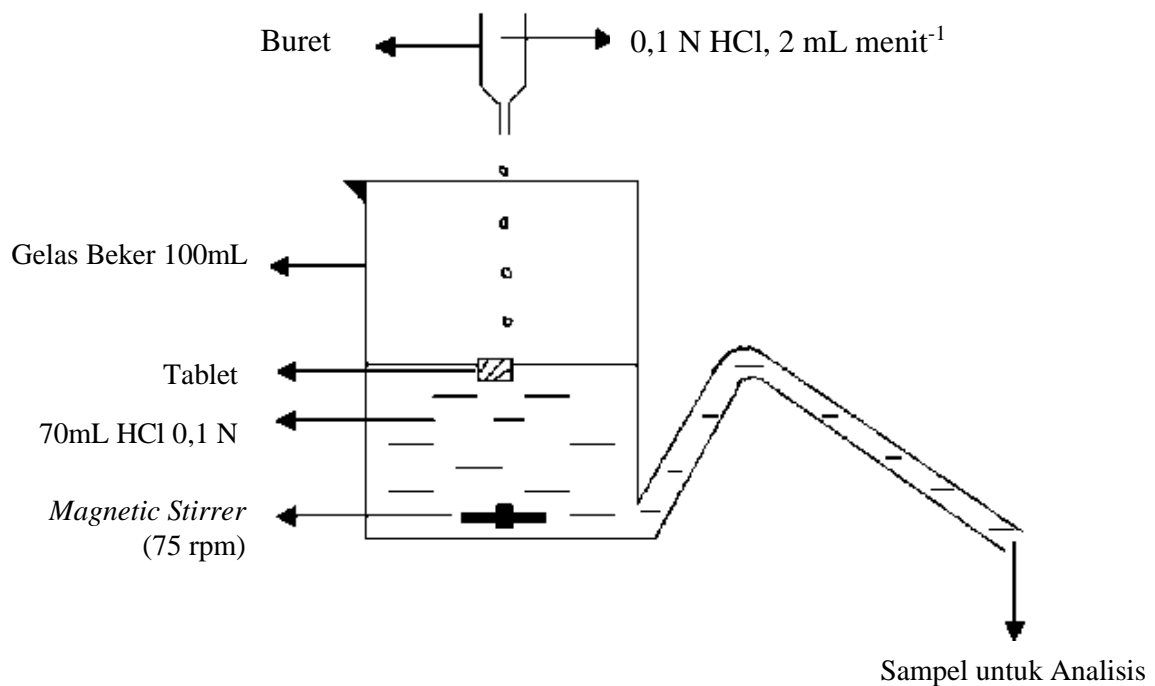
Drug release merujuk pada sebuah proses dimana zat terlarut sebuah obat bermigrasi dari posisi awal di dalam sistem polimer, menuju bagian luar permukaan obat, dan kemudian bermigrasi menuju media *release*. Secara umum, difusi zat terlarut, *swelling* matriks polimer, dan degradasi material merupakan faktor – faktor utama yang mempengaruhi kinetika *drug release* (Fu dan Kao, 2010). Gambar 2.3 di bawah menunjukkan skema *release* suatu obat.



Gambar 2.3 Skema *drug release* sebuah obat (Fu dan Kao., 2010)

Saifullah *et al.* (2007) melakukan sebuah percobaan dalam penentuan profil kinetika *release* dari propanolol HCl dalam beberapa metode. Salah satu metode

yang dilakukan adalah metode *floating system* yang dikembangkan oleh Gohel *et al.* pada tahun 2004 dengan media disolusi akuades dalam tingkat keasaman tertentu. Gambar 2.4 menunjukkan percobaan penentuan kinetika *drug release* dengan metode *floating system*.



Gambar 2.4 Penentuan kinetika *drug release* dengan metode *floating system*

(Gohel *et al.*, 2004)

Banyak metode penentuan kuantitatif dari kinetika *drug release* yang telah dikembangkan. Salah satunya adalah persamaan Noyes-Whitney dalam penentuan kinetika *drug release* secara fundamental.

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

dimana:

M = Massa yang ditransfer (gram)

t = Waktu *release* (s)

K = Konstanta kinetika ($\text{g}^{-1} \text{cm}^4 \text{s}^{-1}$)

S = Kelarutan partikel (g cm^{-3})

C_s = Konsentrasi (g cm^{-3}) solut pada saat tercapai kesetimbangan

C_t = Konsentrasi (g cm^{-3}) solut pada waktu t

(Dash, S. *et al.*, 2010)

2.5 Swelling Sebuah Polimer

Sebuah polimer ketika direndam ke dalam sebuah pelarut, akan menyerap sebagian dari pelarut tersebut dan membengkak (*swelling*) secara perlahan. Sifat *swelling* ini merupakan salah satu faktor penting dalam menentukan karakter sebuah polimer. Terutama dalam hal permeabilitas dan biokompabilitas (Katime *et al.*, 2010). Polimer yang mengalami *swelling* ketika berada di dalam pelarut air disebut *hydrogel*. Permukaan dari *drug delivery carrier* sangat berpengaruh dalam *swelling* yang dimiliki serta berpengaruh pula pada aplikasi dari *drug delivery carrier* itu sendiri. Tabel 2.7 di bawah menunjukkan pengaruh tipe permukaan *hydrogel* terhadap *swelling*-nya.

Tabel 2.7 Tipe *hydrogel* terhadap *swelling* (Ganji, F. *et al.*, 2010)

Tipe	Morfologi	Air yang Terabsorpsi	Mekanisme Swelling	Kecepatan Swelling	Aplikasi
Tidak berpori	Tidak ada pori sama sekali	Kebanyakan terabsorpsi	Difusi dengan volume bebas	Sangat pelan, bergantung pada ukuran pori	Aplikasi bervariasi seperti lensa kontak, otot buatan, dan lainnya
Pori mikro	Porositas beragam dengan jarak terdekat 100 – 1000 Å	Kebanyakan terabsorpsi	Kombinasi dari difusi dan konveksi molekular.	Pelan, bergantung pada ukuran pori.	Aplikasi biomedis dan teknologi <i>release</i> terkontrol
Pori makro	Porositas beragam dengan jarak terdekat 0,1 – 1,0 µm	Kebanyakan terabsorpsi	Difusi melalui pori	Cepat, bergantung pada ukuran pori	Absorben dan lainnya
<i>Super porous</i>	Porositas tinggi dengan interkoneksi struktur sel terbuka	Kebanyakan tidak terabsorpsi	Gaya kapilaritas	Sangat cepat, tidak bergantung pada ukuran pori	Jaringan manusia dan lainnya

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret – Juni 2016. Pembuatan cangkang kapsul keras, analisis *swelling*, dan analisis kinetika *drug release* dilakukan di Laboratorium Kimia Organik Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga. Analisis SEM dilakukan di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Brawijaya. Terakhir, analisis FTIR dilakukan di Laboratorium Instrumen Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Teknologi Sepuluh Nopember.



3.2 Bahan dan Alat Penelitian

3.2.1 Bahan penelitian.

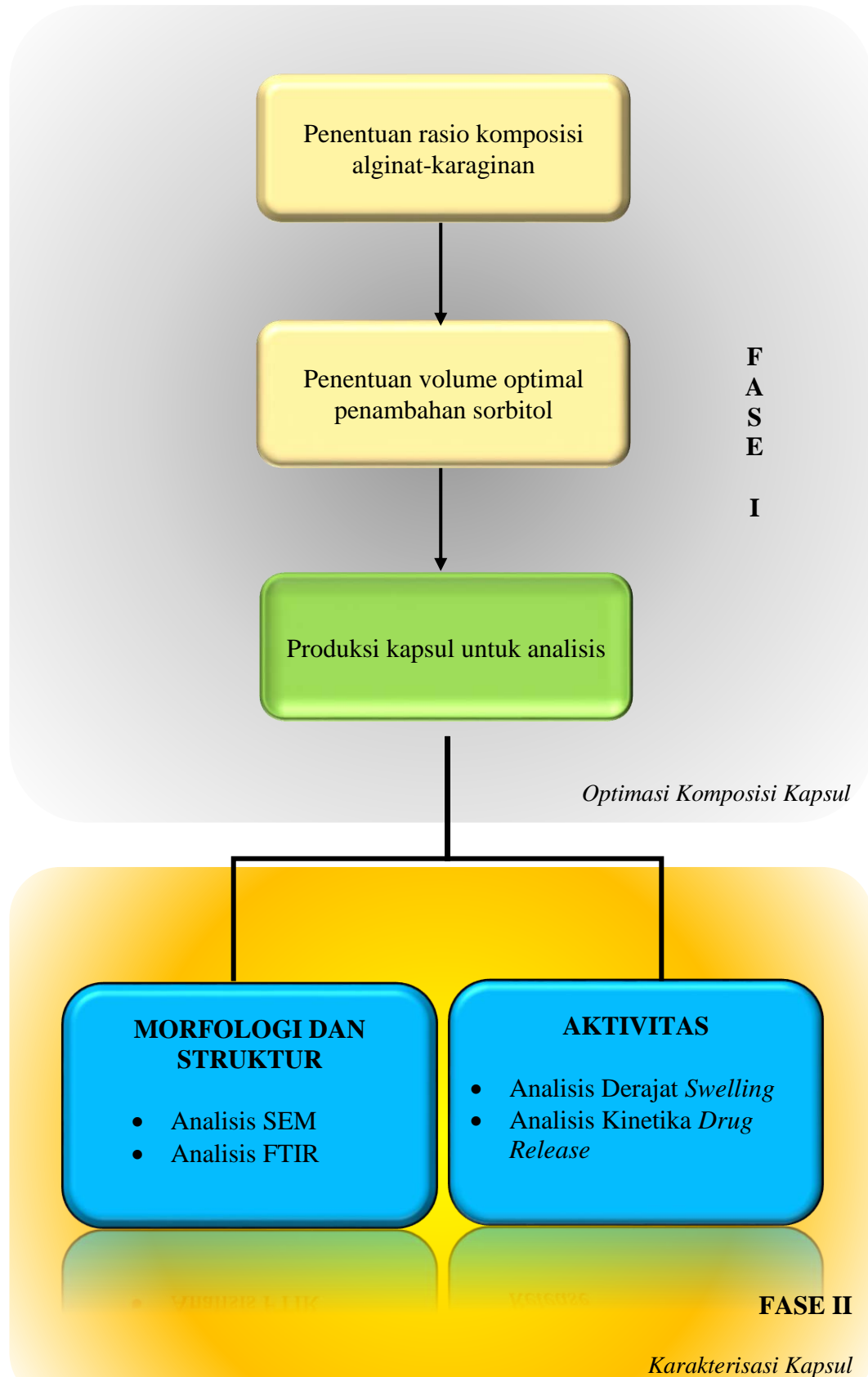
Bahan dasar pembuatan kapsul sebagai *drug delivery carrier* adalah bubuk natrium alginat (*technical grade*) dan bubuk κ -karaginan (*technical grade*) yang diproduksi oleh PT. Kappa Karaginan. *Plastizicer* yang digunakan adalah sorbitol (*food grade*) yang diproduksi oleh PT. Brataco Chemika Surabaya. Analisis *swelling* menggunakan akuades dari Laboratorium Kimia Organik Fakultas Sains dan Teknologi. Analisis kinetika *drug release* menggunakan akuades dan HCl dari Laboratorium Kimia Organik Fakultas Sains dan Teknologi. Analisis FTIR menggunakan KBr yang disediakan oleh Laboratorium Instrumen Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Teknologi Sepuluh Nopember.

3.2.2 Alat penelitian.

Alat laboratorium dasar pada penelitian ini menggunakan alat dari Laboratorium Kimia Organik Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga. Dalam pembuatan kapsul, digunakan *pin bar* dan *pin bath* yang didapat dari PT. Kapsulindo Nusantara. Untuk keperluan analisis kinetika *drug release*, digunakan instrumen spektrofotometer UV-Vis Shimadzu UV-1800. Analisis FTIR dilakukan menggunakan FTIR *Frontier Serial Number* 89845 dengan perangkat lunak Perkin Elmer *Spectrum Version* 10.03.06. Analisis SEM dilakukan menggunakan *Scanning Electron Microscope* TM 3000 Hitachi *with SwiftED 3000 X-Ray Microanalysis*.



3.3 Diagram Alir Penelitian



3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Fase I: Optimasi komposisi kapsul.

Optimasi komposisi kapsul dilakukan untuk mendapatkan kapsul dengan kualitas setara standar pabrik. Optimasi ini berguna untuk memudahkan analisis morfologi permukaan, IR, derajat *swelling*, dan kinetika *drug release* dari kapsul yang diproduksi.

Proses penentuan komposisi kapsul dilakukan dengan uji coba pencetakan kapsul dalam beberapa perbandingan komposisi b/b bubuk alginat dan karaginan. Berdasarkan referensi yang didapat dari *Standard Operational Procedure* PT. Kapsulindo Nusantara, campuran bubuk di dalam gelas beker ditambahkan dengan akuades secara bertahap sehingga terbentuk larutan koloidal. Campuran terus diaduk selama lima menit dalam suhu ruang. Kemudian, larutan campuran dipanaskan didalam *water bath* selama rentang waktu 60-90 menit pada rentang suhu 70-80 °C. Wadah campuran ditutup dengan *aluminium foil* selama pemanasan.

Proses pemanasan diakhiri ketika larutan campuran telah homogen. Campuran dituangkan pada *dipping bath* yang sudah dipanaskan pada rentang suhu 65-80 °C. Pencetakan dilakukan dengan pencelupan *pin bar* yang sudah terlebih dahulu dilumasi oleh pelumas makanan. Material yang menempel pada *pin bar* dikeringkan pada suhu ruang sehingga terbentuk kapsul yang diinginkan.

Setelah rasio optimal b/b alginat dan karaginan telah didapatkan, selanjutnya ditentukan komposisi *plasticizer* optimal yang perlu ditambahkan. Pengulangan pembuatan kapsul dilakukan dengan penambahan larutan sorbitol

70% pada volume tertentu. Penambahan larutan sorbitol ini dilakukan sebelum pemanasan larutan.

3.4.2 Fase II: Karakterisasi.

Karakterisasi kapsul diperlukan untuk mengetahui kualitas dari kapsul yang telah diproduksi.

3.4.2.1 Analisis morfologi permukaan dengan SEM.

Sampel dipotong dalam bentuk balok berukuran 3 x 3 x 2 mm dengan rapi untuk kemudian ditempelkan pada *specimen holder* berdiameter 1 cm dan dengan tebal 0,5 cm. *Specimen holder* sebelumnya dibersihkan dengan aseton dan diolesi dengan pasta *dotite*. Sekeliling sampel diolesi dengan *dotite* agar tidak ada rongga antara *specimen holder* dengan sampel. Kemudian, sampel dikeringkan di atas *hot plate* selama 10 – 15 menit dan ditiup dengan *blower* agar pengeringan dapat dipastikan. Terakhir, sampel dimasukkan ke dalam *fine coat* agar analisis SEM dapat dilakukan.

3.4.2.2 Analisis gugus fungsi.

Analisis gugus fungsi diperoleh menggunakan spektrum FTIR. Sampel padat dipreparasi dengan mencampurkan 2 mg sampel dan 200 mg KBr hingga homogen. Selanjutnya sampel dicetak berbentuk pelet dengan proses vakum dan penekanan. Pelet sampel kemudian diukur dengan spektroskopi FTIR.

3.4.2.3 Uji derajat *swelling*.

Analisis dengan enam kali replikasi dilakukan dengan merendam sampel kapsul di dalam 100 mL akuades selama 1 jam. Sampel yang telah menyerap air dipisahkan dari pelarut air dengan kertas saring dan kemudian ditimbang untuk ditentukan massanya. Uji derajat *swelling* dilakukan pada suhu $37 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$. Besarnya derajat *swelling* dalam tinjauan massa dapat ditentukan dengan persamaan:

$$Q = \frac{W_t - W_o}{W_o} \times 100 \%$$

dimana:

Q = derajat *swelling*

W_t = massa polimer yang telah menyerap air (gram)

W_o = massa polimer sebelum menyerap air (gram)

(Katime, I, *et al.*, 2010)

3.4.2.4 Uji kinetika *drug release* kapsul secara *in vitro*.

Medium disolusi yang digunakan untuk obat normal adalah air karena mengikuti komposisi cairan terbanyak di tubuh manusia. Namun, diperlukan penyesuaian keasaman dari medium disolusi karena beberapa bagian tubuh manusia memiliki keasaman yang berbeda – beda. Nilai pH yang disarankan dalam penelitian ini ialah:

1. pH asam lambung: 1,2 (Ghosh, T. *et al.*, 2010).
2. pH jaringan tubuh rata – rata: 4,5 (Ali, S.M. *et al.*, 2013) .
3. pH air liur: 6,8 (air liur) (Erdem, V. *et al.*, 2013).

HCl teknis diencerkan dalam akuades untuk membentuk medium disolusi dengan keasaman yang tepat.

Gelas beker yang sudah dilengkapi dengan *siphon* yang dapat menampung 25 mL larutan, diisi dengan 70 mL medium disolusi. Sampel kapsul yang diisi 500 mg *erythromycin* diapungkan di permukaan medium selama dua menit. Kemudian, *magnetic stirrer* diputar pada kecepatan 75 rpm secara konstan. Dari buret, dialirkan medium disolusi pada kecepatan 2 mL/menit (Gohel, M. *et al.*, 2004). Sampel sebanyak 1 mL ditampung pada rentang 10, 20, 30, hingga 180 menit. Analisis konsentrasi akumulasi *erythromycin* dilakukan dengan spektroskopi UV-Vis pada panjang gelombang 210 nm (Hassib, S.T. *et al.*, 2011).

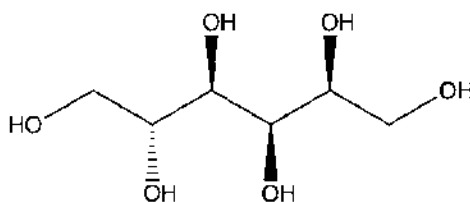
BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pencetakan Kapsul

Optimasi perbandingan komposisi alginat, karaginan, dan sorbitol dilakukan dengan tujuan mendapatkan karakteristik kapsul sesuai standar pabrik. Dalam pembuatannya, karakteristik kapsul sangat dipengaruhi oleh teknis preparasi, antara lain: pengadukan, pengaturan suhu, dan homogenitas bahan.

Campuran alginat dan karaginan di dalam gelas beker ditambahkan dengan akuades secara bertahap sehingga terbentuk larutan koloidal. Terbentuknya gel dari alginat dan karaginan disebabkan oleh gugus hidrofobik dari rantai panjang polisakarida. Hal ini menyebabkan tingginya kecenderungan alginat dan karaginan untuk berinteraksi secara intermolekular terhadap sesamanya dibandingkan terhadap air (Lower, 2016). Keberadaan sorbitol sebagai *plasticizer* menyebabkan campuran yang semula kental menjadi lebih lunak. Hal ini didukung oleh banyaknya jumlah gugus –OH pada sorbitol yang meningkatkan ikatan hidrogen campuran terhadap pelarut air. Struktur sorbitol ditunjukkan oleh Gambar 4.1 berikut.



Gambar 4.1 Struktur sorbitol

Campuran terus diaduk selama lima menit dalam suhu ruang. Selama pengadukan, alginat dan karaginan menyerap air sehingga membentuk gel. Namun, pada suhu ruang kedua senyawa tersebut belum membentuk campuran homogen sehingga diperlukan pemanasan. Kemudian, larutan campuran dipanaskan didalam *water bath* selama kurang lebih 60-90 menit pada rentang suhu 70-80 °C. Pada suhu ini, campuran mulai membentuk cairan homogen berwarna putih keruh. Pemanasan perlu dijaga karena apabila terjadi penurunan suhu pada saat pemanasan, gel akan mengeras. Sedangkan apabila terjadi peningkatan suhu berlebih, gel akan semakin cair sehingga susah untuk dicetak. Gambar 4.2 berikut menunjukkan campuran alginat-karaginan pada suhu ruang.



Gambar 4.2 Campuran alginat dan karaginan

Campuran dituangkan pada *dipping bath* yang sudah dipanaskan pada rentang suhu 65-80 °C. Hal ini dilakukan agar campuran alginat-karaginan lebih mudah dicetak sebagai kapsul. Pencetakan dilakukan dengan pencelupan *pin bar* yang sudah terlebih dahulu dilumasi oleh pelumas makanan. Material yang menempel pada *pin bar* dikeringkan pada suhu ruang sehingga terbentuk kapsul yang diinginkan. Pada penelitian ini, didapatkan empat jenis kapsul alginat-karaginan dengan adisi *plasticizer* sorbitol yang diberi kode kapsul A, B, C, dan D. Gambar 4.3 menunjukkan hasil cetak kapsul alginat-karaginan.



Gambar 4.3 Kapsul alginat-karaginan setelah dicetak

4.2 Uji Derajat *Swelling*

Analisis dengan enam kali replikasi dilakukan dengan merendam sampel kapsul di dalam 100 mL akuades selama 1 jam. Sampel yang telah menyerap air dipisahkan dari pelarut air dengan kertas saring dan kemudian ditimbang untuk ditentukan massanya. Kapsul yang sudah dicetak akan menyerap air. Penyerapan air ini tidak memecah rantai alginat-karaginan secara langsung karena adanya

derajat *swelling* yang menahan pemecahan tersebut. Gambar 4.4 berikut menunjukkan *swelling* sebuah kapsul.



Gambar 4.4 Proses analisis derajat *swelling* kapsul

Analisis derajat *swelling* dilakukan pada suhu 30°C dan tanpa pengadukan.

Berikut adalah tabel hasil analisis *swelling* kapsul pada penelitian ini.

Tabel 4.1 Derajat *swelling* kapsul gelatin

W_0 (gram)	W_t (gram)	Q (%)
0,0957	0,1897	98,22
0,9090	0,3818	320,0
0,0954	0,1946	104,0
0,0958	0,2088	119,8
0,1342	0,2988	122,6
0,0949	0,1976	108,2
Rerata		145,5

Tabel 4.2 Derajat *swelling* kapsul A

W ₀ (gram)	W _t (gram)	Q (%)
0,0850	0,4504	429,9
0,0952	0,2562	169,1
0,0950	0,8174	760,4
0,1101	0,7348	567,4
0,0943	0,4212	346,7
0,0762	0,4121	440,8
Rerata		452,4

Tabel 4.3 Derajat *swelling* kapsul B

W ₀ (gram)	W _t (gram)	Q (%)
0,1085	0,6005	453,5
0,1040	0,6134	489,8
0,0960	0,8273	761,8
0,0892	0,5062	467,5
0,1217	0,9692	696,4
0,0860	0,4975	478,5
Rerata		557,9

Tabel 4.4 Derajat *swelling* kapsul C

W ₀ (gram)	W _t (gram)	Q (%)
0,1121	0,6346	466,1
0,1097	0,4970	353,0
0,1147	0,8595	649,4
0,1138	0,9181	706,8
0,1032	0,9431	813,9
0,1083	0,9001	731,1
Rerata		620,0

Tabel 4.5 Derajat *swelling* kapsul D

W ₀ (gram)	W _t (gram)	Q (%)
0,1018	1,5469	1419,6
0,1215	0,8020	560,1
0,1206	0,8559	609,7
0,1201	0,8649	620,2
0,1438	1,0258	613,4
0,1200	0,8641	620,1
Rerata		754,0

Keterangan:

W_o = Massa kapsul sebelum kontak dengan pelarut

W_t = Massa kapsul sesudah kontak dengan pelarut

Q = Derajat *swelling* kapsul

Berdasarkan tabel tersebut, dapat disimpulkan urutan derajat *swelling* jenis kapsul $D > C > B > A$. Salah satu faktor yang mempengaruhi derajat *swelling* adalah banyaknya rongga di antara ikatan polimer (Bokau, 2013). Dalam hal ini, sorbitol sebagai *plasticizer* merenggangkan interaksi intermolekular alginat-karaginan sehingga melunakkan gel yang semula lebih kental. Perenggangan ini juga menyebabkan banyaknya rongga di antara ikatan polimer. Hal inilah yang menyebabkan meningkatnya derajat *swelling* seiring meningkatnya konsentrasi sorbitol.

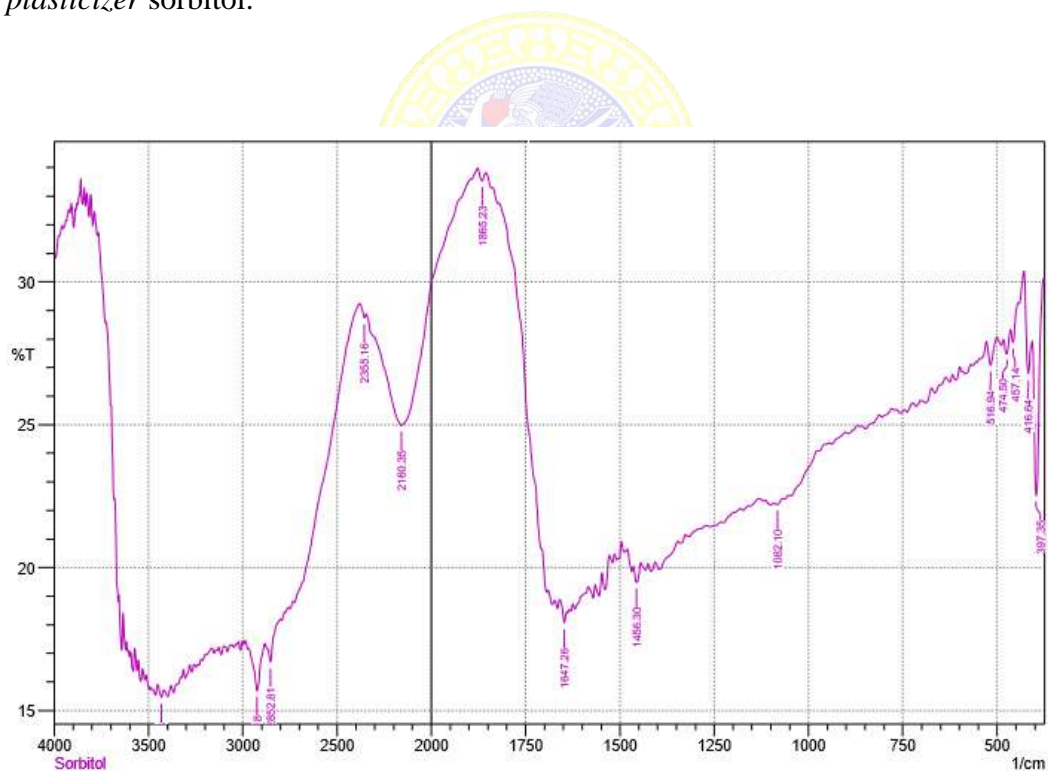
Terjadinya *swelling* menyebabkan bertambahnya jarak pada rantai polimer sehingga timbul interaksi antara pelarut dan senyawa yang berada di dalam polimer (Kristanto: 2014). Menurut Martinez-Ruvalcaba (2009), semakin besar derajat *swelling* semakin besar pula difusi yang terjadi. Perbedaan derajat *swelling* yang terjadi dapat dimanfaatkan dalam aplikasi medis sesuai kebutuhan. Misalnya, kapsul gelatin yang lebih mudah pecah dapat diaplikasikan sebagai kapsul untuk obat maag. Contoh lain, kapsul D yang cukup resisten dalam pelarut air dapat diaplikasikan sebagai kapsul untuk kebutuhan sistem pencernaan di usus.

Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa kapsul A merupakan kapsul terbaik berdasarkan derajat *swelling*-nya karena memiliki derajat *swelling* terkecil.

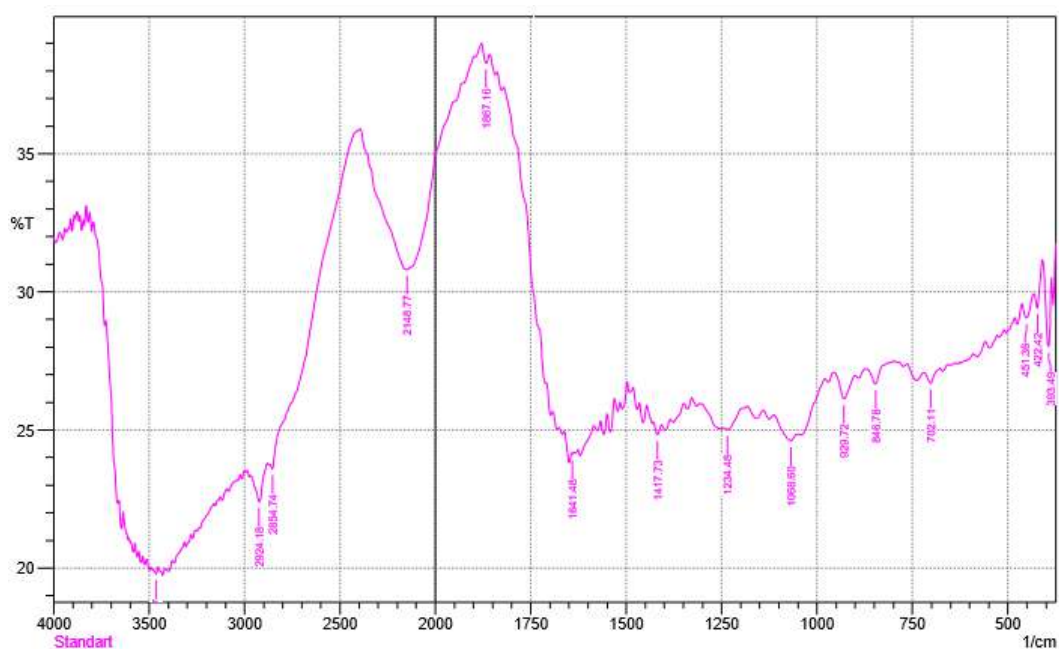
Namun, tidak menutup kemungkinan bagi kapsul B, C, dan D untuk juga dimanfaatkan dalam aplikasi *drug delivery carrier* sesuai kebutuhannya.

4.3 Analisis FTIR

Analisis FTIR membantu dalam menentukan interaksi intramolekular di antara polimer. Setiap gugus fungsi memiliki frekuensi vibrasi yang spesifik sehingga spektrofotometri FTIR dapat digunakan untuk mengidentifikasi senyawa dengan membandingkan frekuensi spektrum sampel terhadap standar. Berikut adalah spektrum FTIR dari kapsul alginat-karaginan dengan dan tanpa penambahan *plasticizer* sorbitol.

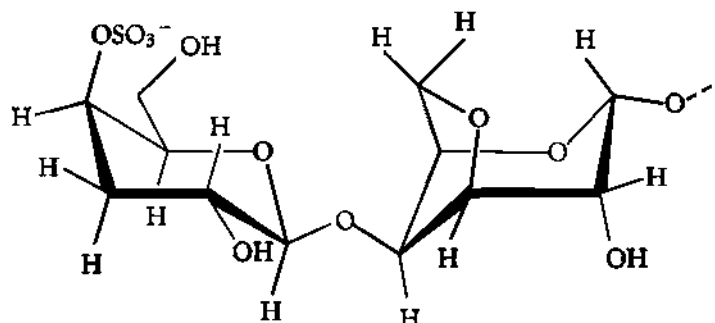


Gambar 4.5 Spektrum FTIR kapsul dengan penambahan *plasticizer* sorbitol



Gambar 4.6 Spektrum FTIR kapsul tanpa penambahan *plasticizer* sorbitol

Terlihat perbedaan signifikan pada daerah bilangan gelombang 500 – 1300 cm^{-1} . Hal ini dapat disebabkan terdapat perbedaan interaksi antara kapsul dengan penambahan sorbitol dan kapsul yang tidak terdapat penambahan sorbitol. Pada spektrum kapsul tanpa *plasticizer*, terdapat beberapa sinyal penting. Sinyal pada 846,78 cm^{-1} menunjukkan gugus galaktosa-4-sulfat. Sinyal pada bilangan gelombang 929,72 cm^{-1} menunjukkan gugus 3,6-anhidrogalaktosa. Sinyal pada bilangan gelombang 1068,60 cm^{-1} menunjukkan ikatan glikosidik. Terakhir, sinyal pada bilangan gelombang 1234,48 cm^{-1} menunjukkan gugus ester sulfat (Distantina *et al.*, 2011). Semua sinyal yang disebutkan sebelumnya menunjukkan beberapa gugus penting pada senyawa *kappa*-karaginan yang digunakan pada penelitian ini. Struktur senyawa *kappa*-karaginan sesuai spektrum FTIR tersebut ditunjukkan oleh Gambar 4.7 berikut.

Gambar 4.7 Struktur *kappa*-karaginan

Keberadaan sorbitol sebagai *plasticizer* mempengaruhi interaksi alginat-karaginan secara signifikan. Salah satunya adalah memperbanyak interaksi ikatan hidrogen disebabkan struktur sorbitol yang memiliki banyak gugus $-OH$. Hal ini ditunjukkan dengan sinyal *broad* pada rentang $3000 - 3500\text{ cm}^{-1}$. Keberadaan sorbitol pada kopolimer alginat-karaginan memberikan sinyal yang lebih luas dibandingkan dengan kopolimer tanpa penambahan sorbitol.

Ikatan glikosidik pada karaginan dan alginat terdeteksi pada bilangan gelombang $1082,10\text{ cm}^{-1}$. Namun, keberadaan gugus sulfonat pada kapsul dengan penambahan sorbitol menjadi tidak terdeteksi. Sebagian besar *plasticizer* biasanya mengisi celah antara rantai polimer menggunakan interaksi intermolekular yang pada hal ini adalah ikatan hidrogen (Vieira *et al.*, 2011). Hal ini ditunjukkan dengan keberadaan sorbitol yang tidak terdeteksi pada spektra IR. Menurut Atkins (2010), salah satu syarat molekul yang dapat menyerap gelombang inframerah adalah senyawa yang dapat mengalami vibrasi dan atau rotasi. Gugus sulfonat dan 3,6-anhidrogalaktosa yang tidak terdeteksi dapat disebabkan akibat keberadaan sorbitol

yang memenuhi celah antar monomer. Sorbitol berinteraksi melalui ikatan hidrogen pada gugus – gugus tersebut dan menyebabkan gugus sulfonat dan 3,6-anhidroglaktosa menjadi lebih kaku sehingga mengurangi intensitas *peak*.

4.4 Analisis Kinetika Disolusi

Disolusi adalah proses pelepasan senyawa obat dari sediaan dan melarut dalam media pelarut. Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui difusi obat terhadap waktu dalam lingkungan yang mewakili kondisi tubuh. Difusi obat terjadi melalui dua tahap. Pada tahap pertama, obat terdifusi melalui pori material. Tahap kedua terjadi karena kapsul mengalami disintegrasi. Pada penelitian ini, kapsul diuji pada larutan HCl dengan perbedaan keasaman untuk mengetahui kemampuan disolusi pada masing – masing keasaman tersebut. Berdasarkan persamaan Noyes-Whitney berikut:

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

dimana:

M = Massa yang ditransfer (gram)

t = Waktu *release* (s)

K = Konstanta kinetika ($\text{g}^{-1} \text{cm}^4 \text{s}^{-1}$)

S = Kelarutan partikel (g cm^{-3})

C_s = Konsentrasi (g cm^{-3}) solut pada saat tercapai kesetimbangan

C_t = Konsentrasi (g cm^{-3}) solut pada waktu t

(Dash, S. *et al.*, 2010)

Integrasi persamaan tersebut menghasilkan rumusan sebagai berikut:

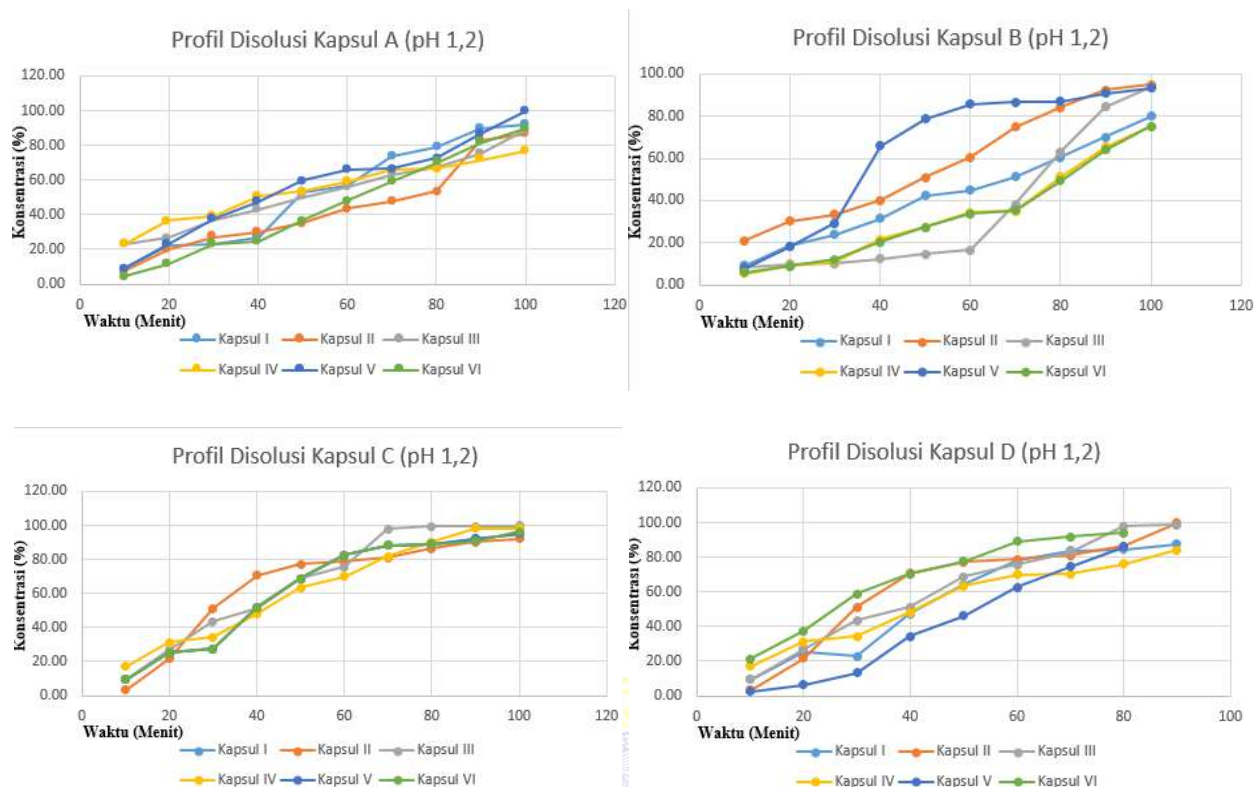
$$\begin{array}{c} (M_t - M_0) \\ y \end{array} = \begin{array}{c} KS(C_s - C_t)t \\ m \end{array} \begin{array}{c} x \\ x \end{array} + b$$

Dimana M_t adalah massa yang ditransfer setelah waktu t dan M_0 adalah massa awal sebelum transfer.

Profil disolusi dengan asumsi orde satu suatu kapsul dibuat dengan sumbu y sebagai perubahan konsentrasi pada waktu tertentu dan sumbu x dalam hal ini adalah waktu dalam menit. Sumbu y pada penelitian ini adalah perubahan massa yang ditransfer. Dalam hal ini perubahan massa direpresentasikan sebagai akumulasi konsentrasi dalam satuan persen (%), relatif terhadap konsentrasi total *erythromycin* yang digunakan (800 ppm).

4.4.1 Uji pada pH 1,2.

Gambar 4.8 berikut menunjukkan kinetika disolusi kapsul A, B, C, dan D pada pH 1,2.

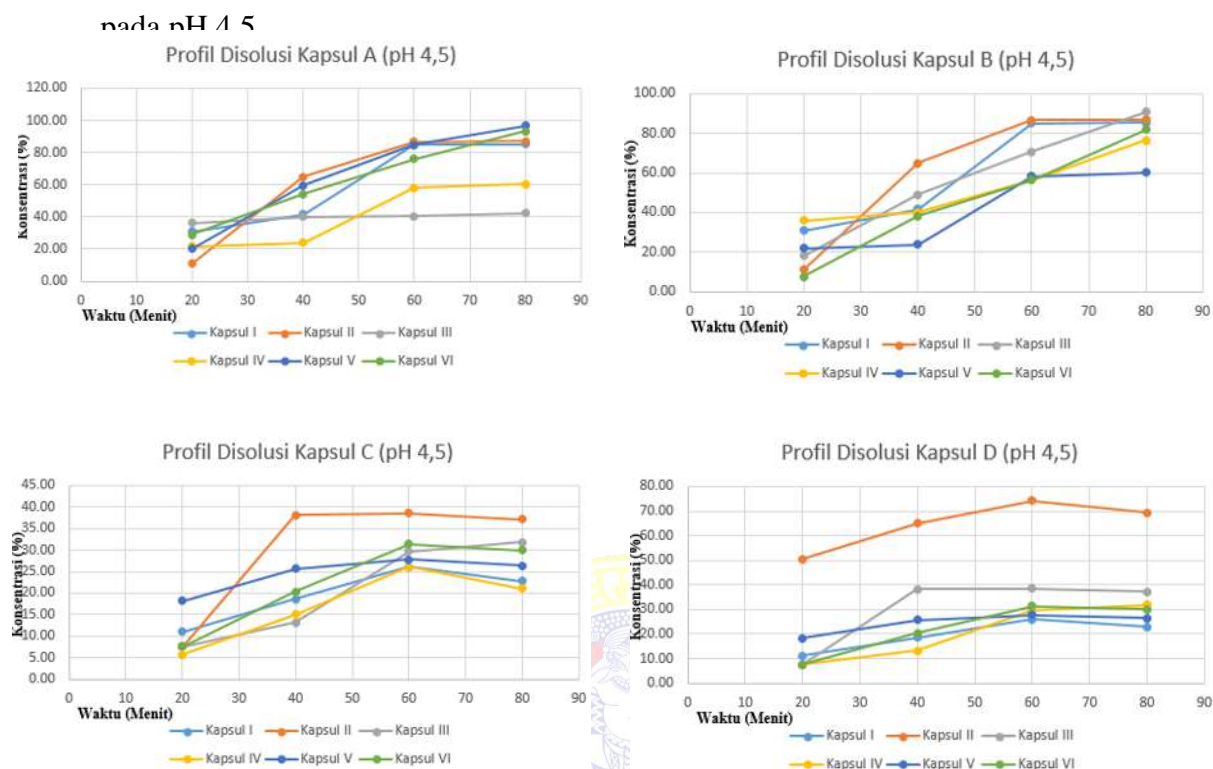


Gambar 4.8 Profil disolusi kapsul A, B, C, dan D pada pH 1,2

Rata – rata kapsul A, B, C, dan D menunjukkan profil kinetika disolusi yang linier pada pH 1,2. Pada menit ke-90 hingga 100, konsentrasi *erythromycin* meningkat hingga 90%. Hal ini menunjukkan bahwa aplikasi *drug delivery carrier* kapsul alginat-karaginan dengan *plasticizer* sorbitol membutuhkan waktu kurang lebih 90 menit untuk *release* pada lambung yang memiliki pH 1,2. Semakin besar kemampuan disolusi obat, semakin tinggi bioavailabilitas material sebagai *drug delivery carrier* (Kassaye dan Genete, 2013).

4.4.2 Uji pada pH 4,5.

Gambar 4.9 berikut menunjukkan kinetika disolusi kapsul A, B, C, dan D



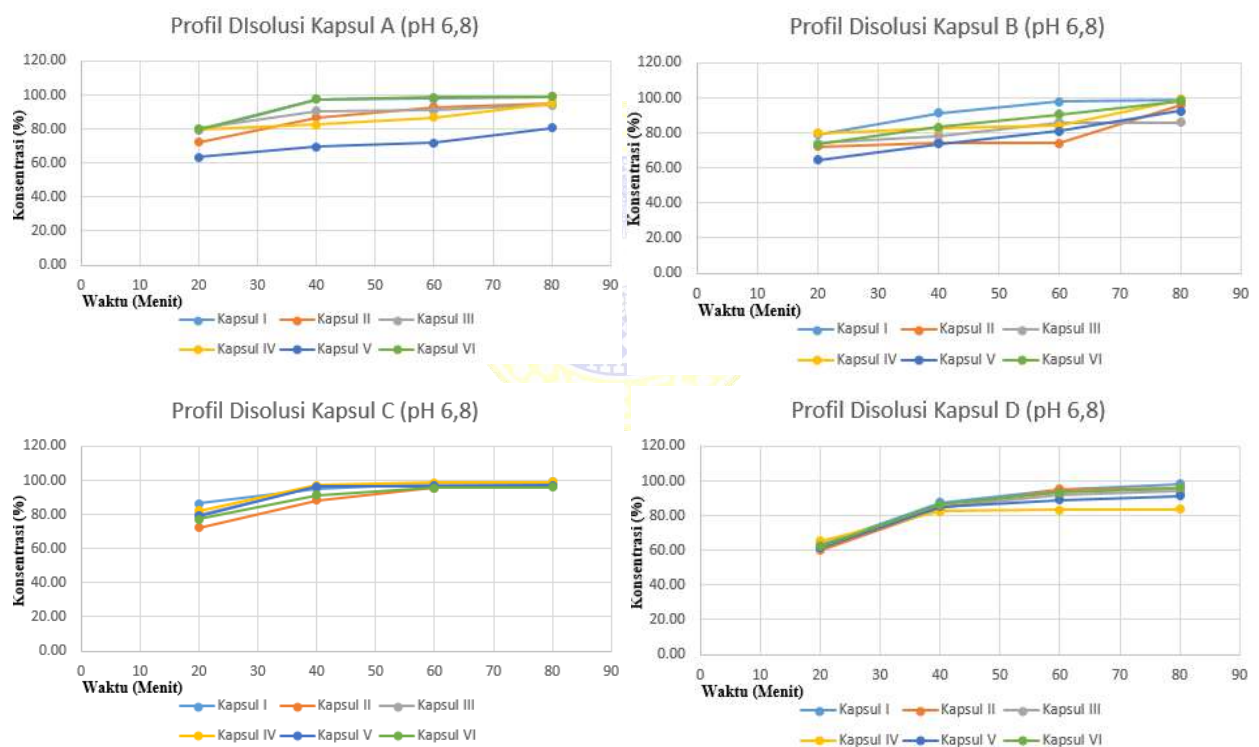
Gambar 4.9 Profil disolusi kapsul A, B, C, dan D pada pH 4,5

Rata – rata kapsul A mengalami disolusi signifikan dari menit ke 40 hingga 60. Laju difusi yang lambat sebelum kapsul mengalami disintegrasi menunjukkan bahwa kapsul memiliki pori dengan ukuran lebih kecil dibandingkan kapsul gelatin. Hal ini didukung dengan derajat *swelling* kapsul A yang tiga kali lebih besar daripada kapsul gelatin. Kapsul B rata – rata memiliki laju difusi lebih linier dibandingkan rata – rata kapsul A. Hal ini menunjukkan kemampuan *swelling* kapsul B lebih baik dibandingkan kapsul A pada pH 4,5. Kapsul A dan B terdisolusi secara sempurna dalam 80 menit. Namun, Kapsul C dan D yang memiliki derajat *swelling* lebih besar, menunjukkan pertahanan yang lebih lama pada pH 4,5. Rata

– rata kapsul C hanya terdisolusi sebanyak 28,21% pada menit ke-80 dan rata – rata kapsul D terdisolusi sebanyak 36,25% pada menit ke-80. Dengan demikian, kapsul A dan B lebih optimal berperan sebagai *drug delivery carrier* pada pH 4,5 dibandingkan kapsul C dan D.

4.4.3 Uji pada pH 6,8.

Gambar 4.10 berikut menunjukkan kinetika disolusi kapsul A, B, C, dan D pada pH 6,8.



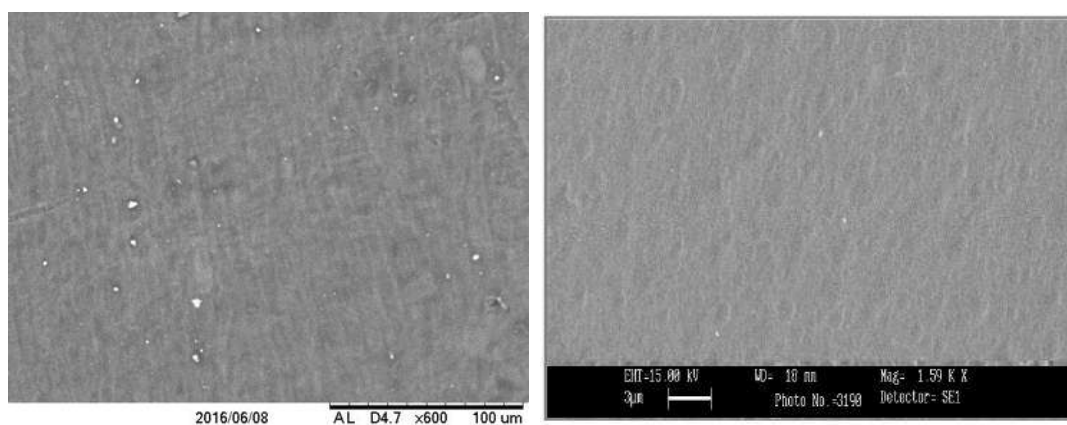
Gambar 4.10 Profil disolusi kapsul A, B, C, dan D pada pH 6,8.

Rata – rata kapsul A, B, C, dan D terdisolusi lebih dari 50% pada 20 menit pertama dan terdisolusi sempurna pada menit ke-80. Hal ini menunjukkan bahwa *drug delivery carrier* dari kopolimer alginat-karaginan dengan *plasticizer* sorbitol

sangat mudah terdisolusi pada suasana basa. Hal ini dapat disebabkan oleh struktur alginat dan karaginan yang secara dominan bersifat asam dimana alginat terdiri dari asam manuronat dan asam guluronat sedangkan karaginan memiliki gugus sulfonat. Dominansi gugus asam pada kopolimer tersebut menyebabkan kapsul dengan mudah mengalami reaksi netralisasi pada suasana lebih basa sehingga disintegrasi terjadi lebih cepat dibandingkan kapsul pada pH 1,2 dan 4,5. Melihat rata – rata kapsul A, B, C, dan D pada menit ke-20, semakin tinggi konsentrasi sorbitol, kecepatan disolusi obat menjadi lebih lambat. Hal ini disebabkan derajat *swelling* kapsul yang semakin meningkat dengan penambahan sorbitol.

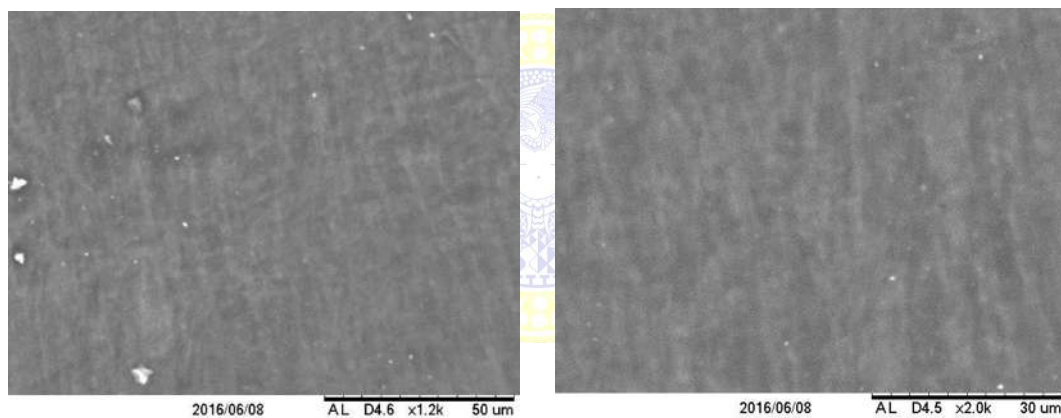
4.5 Analisa SEM

Karakterisasi morfologi permukaan kapsul dilakukan terhadap kapsul D. Morfologi permukaan material pada penelitian ini dan membran gelatin dari penelitian yang dilakukan oleh Angela (2013) ditunjukkan pada Gambar 4.11.



Gambar 4.11 Morfologi permukaan *drug delivery carrier* alginat-karaginan-sorbitol (kiri) dan membran gelatin oleh Angela (2013) (kanan)

Hasil SEM tidak menunjukkan adanya pori – pori pada kapsul dan membran. Hal ini dapat disebabkan kedua komposit memiliki pori – pori yang sangat kecil sehingga belum terdeteksi pada pembesaran tersebut. Ukuran pori – pori mempengaruhi kecepatan difusi obat menuju lingkungan. Semakin kecil ukuran pori – pori, maka semakin lambat kecepatan difusi obat pada komposit tersebut. Titik – titik putih pada kapsul alginat-karaginan dengan *plasticizer* sorbitol menunjukkan gelembung udara yang terbentuk pada saat pencetakan kapsul. Gambar 4.12 berikut menunjukkan hasil analisa SEM kapsul alginat-karaginan-sorbitol dengan perbesaran 1200 dan 2000 kali.



Gambar 4.12 Perbesaran 1200 dan 2000 kali analisa SEM kapsul

BAB V

KESIMPULAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dan diskusi yang telah dilakukan, dapat diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

1. *Drug delivery carrier* dari alginat-karaginan dengan penambahan *plasticizer* sorbitol dibuat dengan empat variasi konsentrasi, yakni kapsul A, B, C, dan D.
2. Analisis morfologi permukaan dengan SEM menunjukkan bahwa kapsul memiliki pori yang sangat kecil. Analisis FTIR menunjukkan keberadaan sorbitol mempengaruhi rotasi dan vibrasi gugus sulfonat dan 3,6-anhidrogalaktosa sehingga tidak terdeteksi pada saat dianalisa.
3. Semakin tinggi konsentrasi sorbitol, kecepatan disolusi kapsul menjadi lebih lambat. Hal ini disebabkan derajat *swelling* kapsul yang semakin meningkat dengan penambahan sorbitol. Tingkat keasaman mempengaruhi profil disolusi antar kapsul. Semakin basa, kesemua kapsul akan semakin mudah mengalami *release*.

5.2 Saran

Pada penelitian selanjutnya diperlukan teknik yang lebih baik untuk menghilangkan gelembung udara yang tidak bisa dihindari pada saat pencetakan kapsul secara manual. Metode penentuan profil disolusi oleh Gohel direkomendasikan untuk menjaga efisiensi volume pelarut. Metode ini dapat menjaga keadaan tubuh secara *in vitro* dengan lebih optimal. Pada saat analisis profil disolusi, diperlukan senyawa kimia yang lebih murni agar memudahkan pembacaan konsentrasinya.



DAFTAR PUSTAKA

- Ali, S.M. and Yosipovitch, G., 2013, Skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care, *Acta Derm Venereol*, **93**: 261 – 267
- Angela, A., 2013, Chitosan Based Hydrogels for Transmucosal Drug Delivery, *Thesis, Pharmaceutical Science*, University of Bologna
- Atkins, P. and De Paula, J., 2010, Atkins' Physical Chemistry (9ed.), W.H. Freeman
- Bokau, N., 2013, Sintesis Membran Kitosan Termodifikasi Silika Abu Sekam Padi untuk Proses Dekolorisasi, *Skripsi*, Universitas Negeri Semarang
- Dash, S., Murthy, P.D., Nath, L., Chowdhury, P., 2010, Kinetic Modeling on Drug Release from Controlled Drug Delivery Systems, *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, **67**: 217 – 223
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995, Farmakope Indonesia
- Distantina, S., Wiratni, Fahrurrozi, M., Rochmadi, 2011, Carrageenan Properties Extracted from *Eucheuma cottonii*, Indonesia, *World Academy of Science, Engineering and Technology*, **54**: 738 – 742
- Erdem, V., Yildiz, M., Erdem, T., 2013, The Evaluation of Saliva Flow Rate, pH, Buffer Capacity, Microbiological Content, and Indice of Decayed, Missing and Filled Teeth in Behçet's Patients, *Balkan Med. J.*, **30**: 211 – 214
- Fu, Y. and Kao, W. J., 2010, Drug Release Kinetics and Transport Mechanisms of Non-Degradable and Degradable Polymeric Delivery Systems, *Expert Opinion*
- Ganji, F., Vasheghani-Farahani, S., Vasheghani-Farahani, E., 2010, Theoretical Description of Hydrogel Swelling: A Review, *Iranian Polymer Journal*, **19**: 375-398
- Ghosh, T., Lewis, D.I., Axon, A.T.R., Everett, S.M., 2011, Review Article: Methods of Measuring Gastric Acid Secretion, *Aliment Pharmacol Ther*, **33**: 768 – 781
- Gohel, M. C., Mehta, P.R., Dave, R.K., Bariya, N.H., 2004, A More Relevant Dissolution Method for Evaluation of Floating Drug Delivery System, *Dissolution Technologies*, 22 – 25

- Hassib, S.T., Farag, A.E., Elkady, E.F., 2011, Liquid Chromatographic and Spectrophotometric Methods for the Determination of Erythromycin Stearate and Trimethoprim in Tablets, *Bulletin of Faculty of Pharmacy*, **49**: 81 – 89
- Hay, I. D., Rahman, Z.U., Moradali, M.F., Wang, Y., Rehm, B.H.A., 2013, Microbial Alginate Production, Modification and Its Applications, *Microbial Biotechnology*, **6**: 637-650
- Izawa, H. Kawakami, K., Sumita, M., Tateyama, Y., Hill, J.P., Ariga, K., 2013, β -Cyclodextrin-Crosslinked Alginate Gel for Patient-Controlled Drug Delivery Systems: Regulation of Host-Guest Interactions with Mechanical Stimuli, *Journal of Materials Chemistry B*
- Kassaye, L., Genete, G., 2013, Evaluation and Comparison of in-vitro Dissolution Profiles for Different Brands of Amoxicillin Capsules, *African Health Sciences*, **13**: 369-375
- Katime, I., Mendizábal, E., 2010, Swelling Properties of New Hydrogels Based on the Dimethyl Amino Ethyl Acrylate Methyl Chloride Quaternary Salt with Acrylic Acid and 2-Methylene Butane-1,4-Dioic Acid Monomers in Aqueous Solutions, *Materials Sciences and Applications*, **1**: 162-167
- Koker, S.D., Hoogenboom, R., De Geest, B.G., 2012, Polymeric Multilayer Capsules for Drug Delivery, *Chem. Soc. Rev.*, **41**: 2867-2884
- Kristanto, W., 2014, Komposit Alginat-Karaginan dari Alga Merah (*Eucheuma spinosom*) Sebagai Material *Drug Delivery*, *Skripsi*, Departemen Kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga, Surabaya
- Lohcharoenkal, W., Wang, L., Chen, Y..C., Rojanasakul, Y., 2014, Protein Nanoparticles as Drug Delivery Carriers for Cancer Therapy, *BioMed Research International*, 1-12
- Lower, Stephen, 7.11: Colloids and Their Uses, Chem1 Virtual Textbook, <http://chemwiki.ucdavis.edu>, diakses pada 21 Mei 2016
- Malviya, R. and Srivastava, P., 2011, Preparation, Characterization and Application of Chitosan-Alginate Based Polyelectrolyte Complex as Fast Disintegrating Drug Delivery Carrier, *Polimery w Medycynie*, **41**: 45-54
- Martinez-Ruvalcaba, A., Sanchez-Diaz, J.C., Becerra, F., Cruz-Barba, L.E., Gonzalez-Alvarez, A., Swelling Characterization and Drug Delivery Kinetics of Polyacrylamide-co-itaconic Acid/Chitosan Hydrogels, *eXPRESS Polymer Letters*, **3**: 25-32

- Mustapha, S., Chandar, H., Abidin, Z.Z., Saghravani, R., Harun, M.Y., 2011, Production of Semi-Refined Carrageenan from *Eucheuma cottonii*, *Journal of Scientific & Industrial Research*, **70**: 865 – 870
- Nezhadi, S. H., Choong, P.F.M., Lotfipour, F., Dass, C.R., 2009, Gelatin-Based Delivery Systems for Cancer Gene Therapy, *Journal of Drug Targeting*, **17**: 731-738
- Normah, O. and Nazarifah, I., 2003, Production of Semi-Refined Carrageenan from Locally Available Red Seaweed, *Eucheuma cottonii* on a Laboratory Scale, *J. Trop. Agric. and Fd. Sc.*, **31**: 207-213
- Nur Azira, T., Amin, I., Che Man, Y.B., 2012, Differentiation of Bovine and Porcine Gelatins in Processed Products via Sodium Dodecyl Sulphate-Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE) and Principal Component Analysis (PCA) Techniques, *International Food Research Journal*, **19**: 1175-1180
- Saifullah, T. N., Syukri, Y., Utami, R., 2007, Profil Pelepasan Propanolol HCl dari Tablet Lepas Lambat dengan Sistem *Floating* Menggunakan Matriks Methocel K15M, *Majalah Farmasi Indonesia*, **18**: 48-55
- Santoro, M., Tatara, A.M., Mikos, A.G., 2014, Gelatin Carriers for Drug and Cell Delivery in Tissue Engineering, *Journal of Controlled Release*
- Sigma-Aldrich, 2013, Handbook of Fine Chemicals.
- Sosnik, A., 2014, Alginate Particles as Platform for Drug Delivery by the Oral Route: State-of-the-Art, *ISRN Pharmaceuticals*, 1-17
- Then, C., Othman, Z., Mustapha, W.A.W., Sarmidi, M.R., Aziz, R., El Enshasy, H.A., 2012, Production of Alginate by *Azetobacter vinelandii* in Semi-industrial Scale Using Batch and Fed-Batch Cultivation Systems, *J. Adv. Sci. Res.*, **3**: 45-50
- Vieira, M.G.A., Da Silva, M.A., Dos Santos, L.O., Beppu, M.M., Natural-based Plasticizers and Biopolymer Films: A Review, *European Polymer Journal*, **47**: 254-263
- Zhou, Y., 2008, Nanotubes: A New Carrier for Drug Delivery Systems, *The Open Nanoscience Journal*, **2**: 1 – 5
- Zhu, M-L., Li, Y-L., Zhang, Z-M., Jiang, Y., 2015, Preparation and Properties of Stretchable and Tough Alginate/Polyacrylamide Hollow Capsules, *RSC Adv.*, **5**: 33262-33268

Lampiran 1**Perhitungan Uji Derajat Swelling****Kapsul Gelatin**

No.	W ₀ (gram)	W _t (gram)	Q (%)
1	0,0957	0,1897	98,22
2	0,9090	0,3818	320,0
3	0,0954	0,1946	104,0
4	0,0958	0,2088	119,8
5	0,1342	0,2988	122,6
6	0,0949	0,1976	108,2
Rerata			145,5

$$Q = \frac{W_t - W_o}{W_o} \times 100 \%$$

$$Q_1 = \frac{0,1897 - 0,0957}{0,0957} \times 100 \% = 98,22\%$$

$$Q_2 = \frac{0,3818 - 0,9090}{0,9090} \times 100 \% = 320,0\%$$

$$Q_3 = \frac{0,1946 - 0,0954}{0,0954} \times 100 \% = 104,0\%$$

$$Q_4 = \frac{0,2088 - 0,0958}{0,0958} \times 100 \% = 119,8\%$$

$$Q_5 = \frac{0,2988 - 0,1342}{0,1342} \times 100 \% = 122,6\%$$

$$Q_6 = \frac{0,1976 - 0,0949}{0,0949} \times 100 \% = 108,2\%$$

Kapsul A

No.	W_0 (gram)	W_t (gram)	Q (%)
1	0,0850	0,4504	429,9
2	0,0952	0,2562	169,1
3	0,0950	0,8174	760,4
4	0,1101	0,7348	567,4
5	0,0943	0,4212	346,7
6	0,0762	0,4121	440,8
Rerata			452,4

$$Q = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100 \%$$

$$Q_1 = \frac{0,4504 - 0,0850}{0,0850} \times 100 \% = 429,9\%$$

$$Q_2 = \frac{0,2562 - 0,0952}{0,0952} \times 100 \% = 169,1\%$$

$$Q_3 = \frac{0,8174 - 0,0950}{0,0950} \times 100 \% = 760,4\%$$

$$Q_4 = \frac{0,7348 - 0,1101}{0,1101} \times 100 \% = 567,4\%$$

$$Q_5 = \frac{0,4212 - 0,0943}{0,0943} \times 100 \% = 346,7\%$$

$$Q_6 = \frac{0,4121 - 0,0762}{0,0762} \times 100 \% = 440,8\%$$

Kapsul B

No.	W_0 (gram)	W_t (gram)	Q (%)
1	0,1085	0,6005	453,5
2	0,1040	0,6134	489,8
3	0,0960	0,8273	761,8
4	0,0892	0,5062	467,5
5	0,1217	0,9692	696,4
6	0,0860	0,4975	478,5
Rerata			557,9

$$Q = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100 \%$$

$$Q_1 = \frac{0,6005 - 0,1085}{0,1085} \times 100 \% = 453,5\%$$

$$Q_2 = \frac{0,6134 - 0,1040}{0,1040} \times 100 \% = 489,8\%$$

$$Q_3 = \frac{0,8273 - 0,0960}{0,0960} \times 100 \% = 761,8\%$$

$$Q_4 = \frac{0,5062 - 0,0892}{0,0892} \times 100 \% = 467,5\%$$

$$Q_5 = \frac{0,9692 - 0,1217}{0,1217} \times 100 \% = 696,4\%$$

$$Q_6 = \frac{0,4975 - 0,0860}{0,0860} \times 100 \% = 478,5\%$$

Kapsul C

No.	W_0 (gram)	W_t (gram)	Q (%)
1	0,1121	0,6346	466,1
2	0,1097	0,4970	353,0
3	0,1147	0,8595	649,4
4	0,1138	0,9181	706,8
5	0,1032	0,9431	813,9
6	0,1083	0,9001	731,1
Rerata			620,0

$$Q = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100 \%$$

$$Q_1 = \frac{0,6346 - 0,1121}{0,1121} \times 100 \% = 466,1\%$$

$$Q_2 = \frac{0,4970 - 0,1097}{0,1097} \times 100 \% = 353,0\%$$

$$Q_3 = \frac{0,8595 - 0,1147}{0,1147} \times 100 \% = 649,4\%$$

$$Q_4 = \frac{0,9181 - 0,1138}{0,1138} \times 100 \% = 706,8\%$$

$$Q_5 = \frac{0,9431 - 0,1032}{0,1032} \times 100 \% = 813,9\%$$

$$Q_6 = \frac{0,9001 - 0,1083}{0,1083} \times 100 \% = 731,1\%$$

Kapsul D

No.	W_0 (gram)	W_t (gram)	Q (%)
1	0,1018	1,5469	1419,6
2	0,1215	0,8020	560,1
3	0,1206	0,8559	609,7
4	0,1201	0,8649	620,2
5	0,1438	1,0258	613,4
6	0,1200	0,8641	620,1
Rerata			754,0

$$Q = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100 \%$$

$$Q_1 = \frac{1,5469 - 0,1018}{0,1018} \times 100 \% = 1419,6\%$$

$$Q_2 = \frac{0,8020 - 0,1215}{0,1206} \times 100 \% = 560,1\%$$

$$Q_3 = \frac{0,8559 - 0,1201}{0,1201} \times 100 \% = 609,7\%$$

$$Q_4 = \frac{0,8649 - 0,1200}{0,1200} \times 100 \% = 620,2\%$$

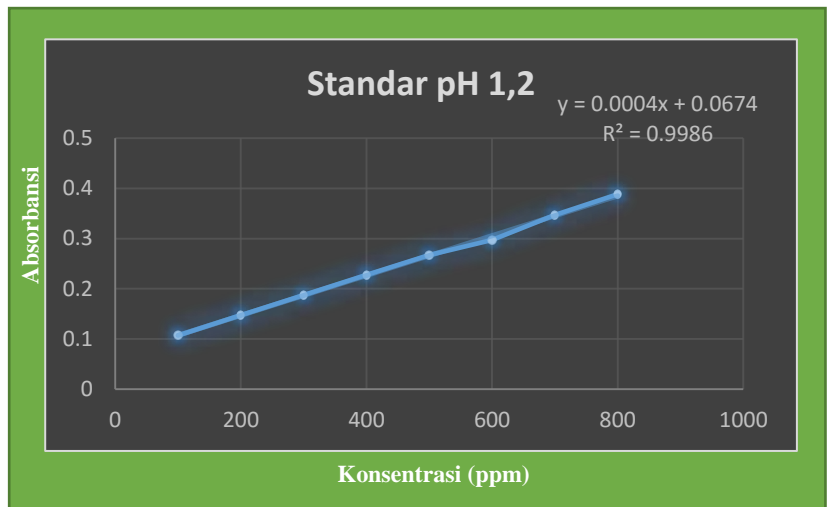
$$Q_5 = \frac{1,0258 - 0,1438}{0,1438} \times 100 \% = 613,4\%$$

$$Q_6 = \frac{0,8641 - 0,1200}{0,1200} \times 100 \% = 620,1\%$$

Lampiran 2

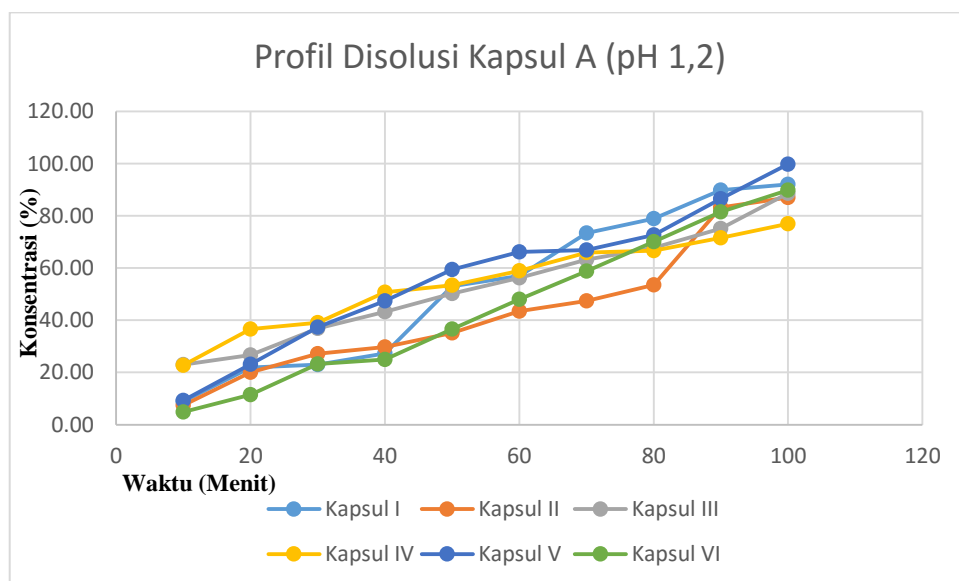
Uji Disolusi pada pH 1,2

<i>Erythromycin</i> (ppm)	Absorbansi
0	0
100	0.1069
200	0.1475
300	0.1873
400	0.2278
500	0.2671
600	0.2971
700	0.3469
800	0.3884



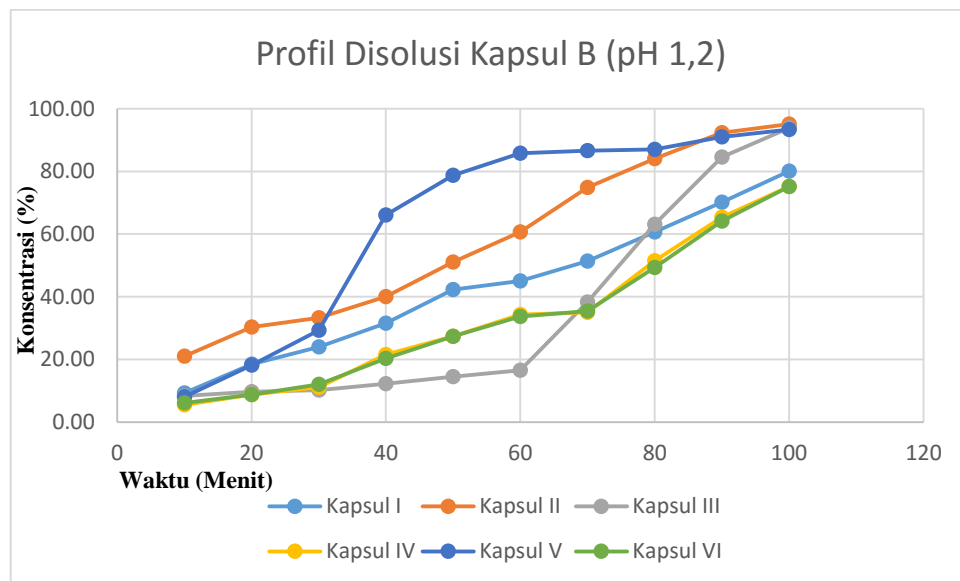
Kapsul A

Waktu (menit)	Kadar <i>Erythromycin</i> dalam Media Disolusi (%)						Rerata
	1	2	3	4	5	6	
10	8.94	7.37	23.00	22.69	9.25	4.81	12.68
20	21.94	20.06	26.62	36.63	23.13	11.50	23.31
30	23.00	27.12	36.81	39.00	37.31	23.19	31.07
40	27.25	29.75	43.19	50.75	47.44	24.94	37.22
50	53.06	35.19	50.19	53.44	59.44	36.63	47.99
60	57.00	43.50	56.25	58.88	66.13	48.00	54.96
70	73.44	47.44	63.25	65.88	66.88	58.75	62.60
80	78.94	53.56	67.75	66.69	72.63	70.13	68.28
90	89.75	83.12	75.06	71.50	86.50	81.50	81.24
100	92.06	87.00	88.62	76.94	99.75	89.75	89.02



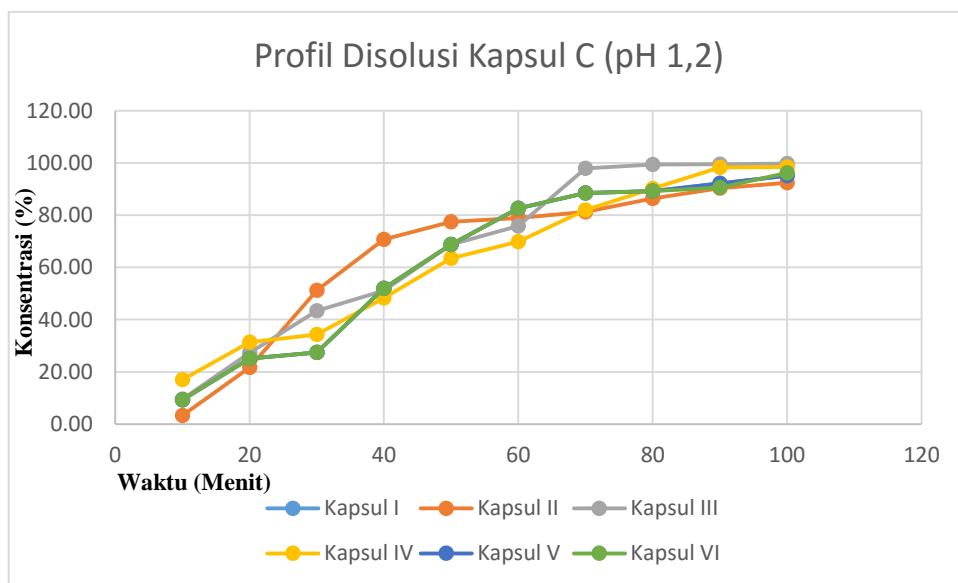
Kapsul B

Waktu (menit)	Kadar <i>Erythromycin</i> dalam Media Disolusi (%)						Rerata
	1	2	3	4	5	6	
10	9.25	21.06	8.31	5.44	8.00	6.06	9.25
20	18.50	30.31	9.69	8.75	18.19	8.75	18.50
30	23.94	33.25	10.19	11.12	29.31	12.06	23.94
40	31.56	40.00	12.19	21.56	66.06	20.31	31.56
50	42.31	51.06	14.50	27.31	78.75	27.31	42.31
60	45.00	60.63	16.50	34.31	85.81	33.69	45.00
70	51.38	74.81	38.25	35.06	86.56	35.44	51.38
80	60.63	84.06	63.13	51.44	87.06	49.31	60.63
90	70.19	92.38	84.56	65.31	91.00	64.13	70.19
100	80.06	95.06	93.81	75.13	93.31	75.19	80.06



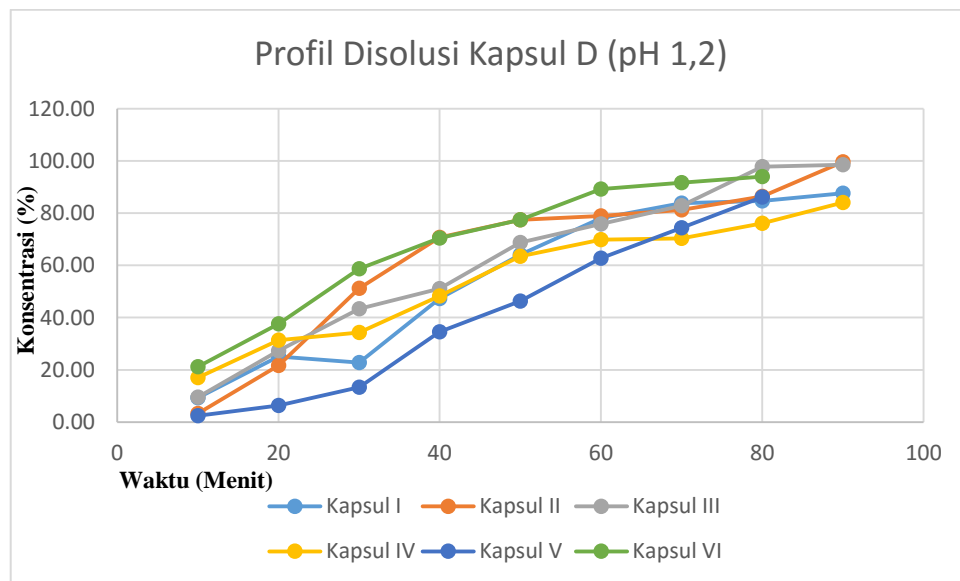
Kapsul C

Waktu (menit)	Kadar <i>Erythromycin</i> dalam Media Disolusi (%)						Rerata
	1	2	3	4	5	6	
10	9.25	3.31	9.56	17.06	9.25	9.25	9.61
20	25.06	21.63	27.25	31.31	25.06	25.06	25.90
30	27.38	51.19	43.38	34.31	27.38	27.38	35.17
40	51.94	70.75	51.06	48.25	51.94	51.94	54.31
50	68.69	77.44	68.75	63.44	68.69	68.69	69.28
60	82.63	78.88	75.81	69.88	82.63	82.63	78.74
70	88.44	81.19	97.88	81.94	88.44	88.44	87.72
80	89.25	86.38	99.38	90.25	89.25	89.25	90.63
90	92.19	90.31	99.56	98.25	92.19	90.56	93.84
100	95.13	92.38	99.75	98.44	95.13	96.25	96.18



Kapsul D

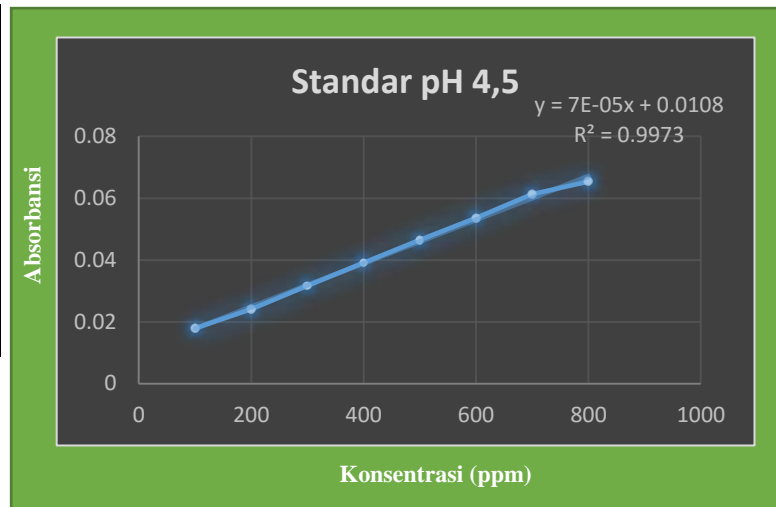
Waktu (menit)	Kadar <i>Erythromycin</i> dalam Media Disolusi (%)						Rerata
	1	2	3	4	5	6	
10	9.25	3.31	9.56	17.06	2.38	21.13	10.45
20	25.06	21.63	27.25	31.31	6.31	37.56	24.85
30	22.75	51.19	43.38	34.31	13.38	58.69	37.28
40	47.31	70.75	51.06	48.25	34.50	70.44	53.72
50	64.06	77.44	68.75	63.44	46.25	77.50	66.24
60	78.00	78.88	75.81	69.88	62.69	89.25	75.75
70	83.81	81.19	82.88	70.31	74.44	91.63	80.71
80	84.63	86.38	97.75	76.13	86.19	94.00	87.51
90	87.56	99.69	98.56	84.13	88.11	94.03	92.01



Lampiran 3

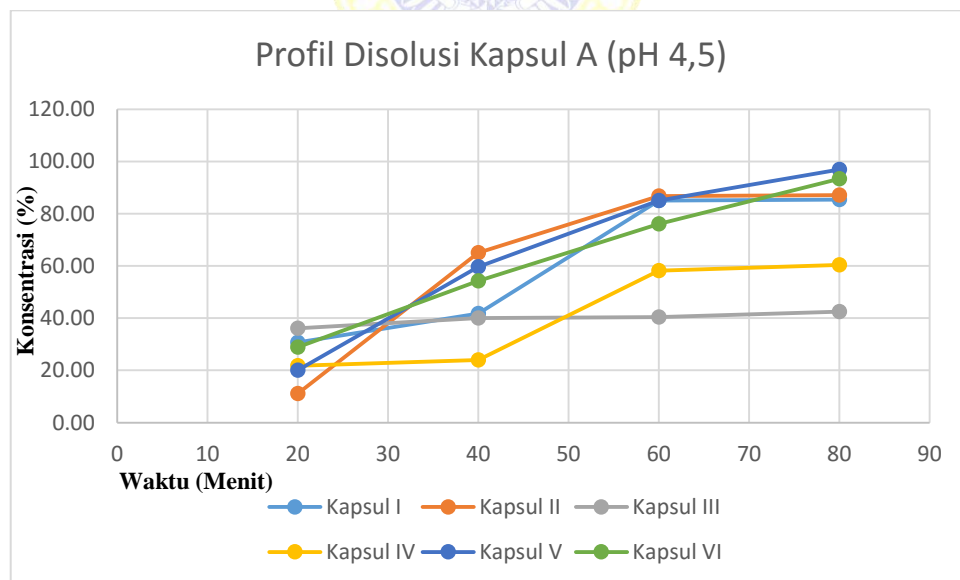
Uji Disolusi pada pH 4,5

<i>Erythromycin</i> (ppm)	Absorbansi
0	0
100	0.0179
200	0.0241
300	0.0317
400	0.0391
500	0.0465
600	0.0536
700	0.0613
800	0.0654



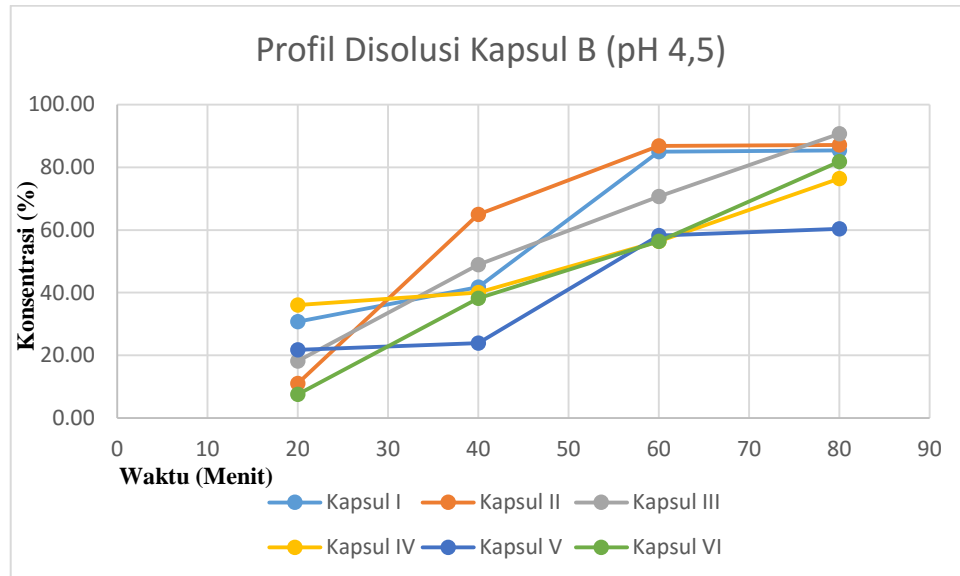
Kapsul A

Waktu (menit)	Kadar <i>Erythromycin</i> dalam Media Disolusi (%)						Rerata
	1	2	3	4	5	6	
20	30.71	11.07	36.07	21.79	20.00	28.93	24.76
40	41.79	65.00	40.00	23.93	59.64	54.29	47.44
60	85.00	86.79	40.36	58.21	85.00	76.07	71.90
80	85.36	87.14	42.50	60.36	96.96	93.39	77.62

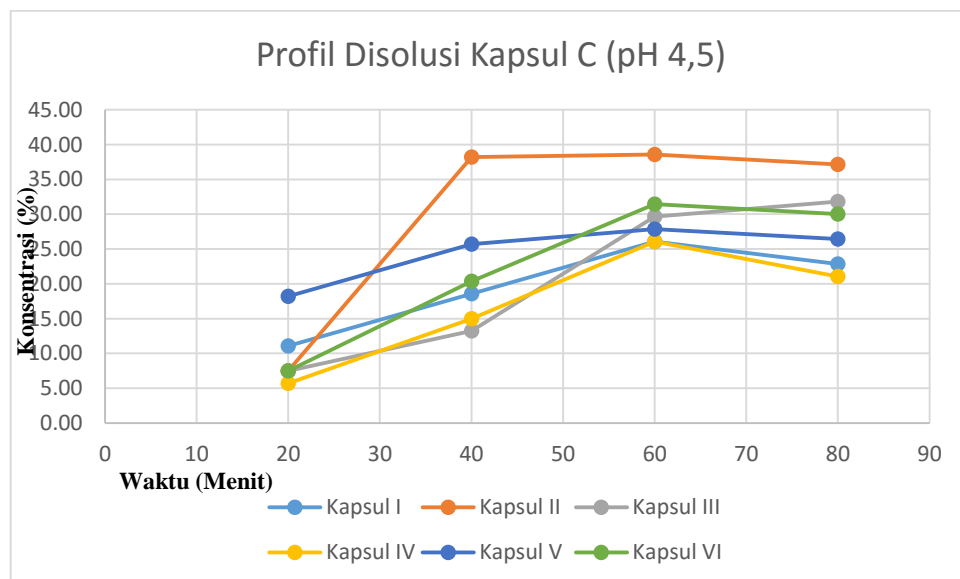


Kapsul B

Waktu (menit)	Kadar <i>Erythromycin</i> dalam Media Disolusi (%)						Rerata
	1	2	3	4	5	6	
20	30.71	11.07	18.21	36.07	21.79	7.50	20.89
40	41.79	65.00	48.93	40.00	23.93	38.21	42.98
60	85.00	86.79	70.71	56.43	58.21	56.43	68.93
80	85.36	87.14	90.71	76.43	60.36	81.79	80.30

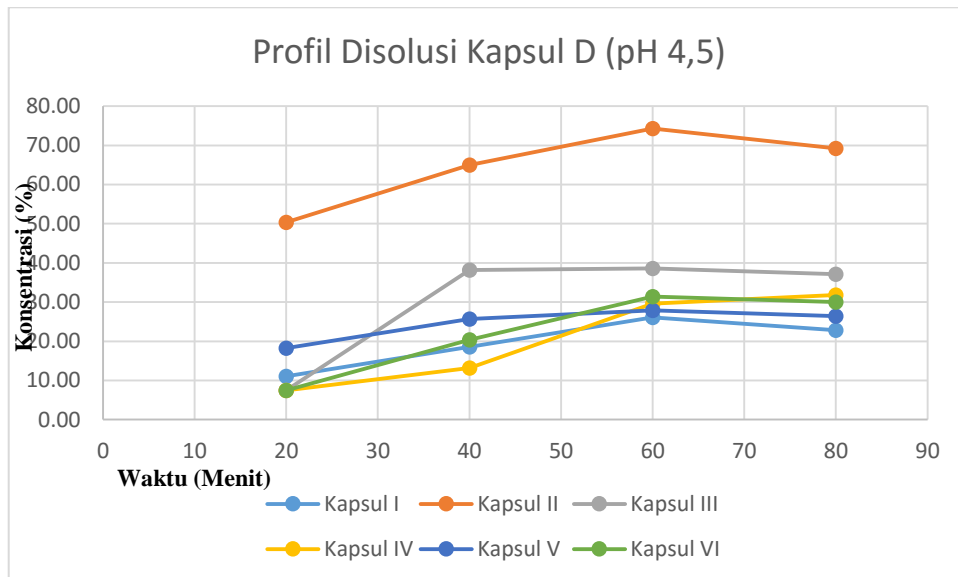
**Kapsul C**

Waktu (menit)	Kadar <i>Erythromycin</i> dalam Media Disolusi (%)						Rerata
	1	2	3	4	5	6	
20	11.07	7.50	7.50	5.71	18.21	7.50	9.58
40	18.57	38.21	13.21	15.00	25.71	20.36	21.85
60	26.07	38.57	29.64	26.07	27.86	31.43	29.94
80	22.86	37.14	31.79	21.07	26.43	30.00	28.21



Kapsul D

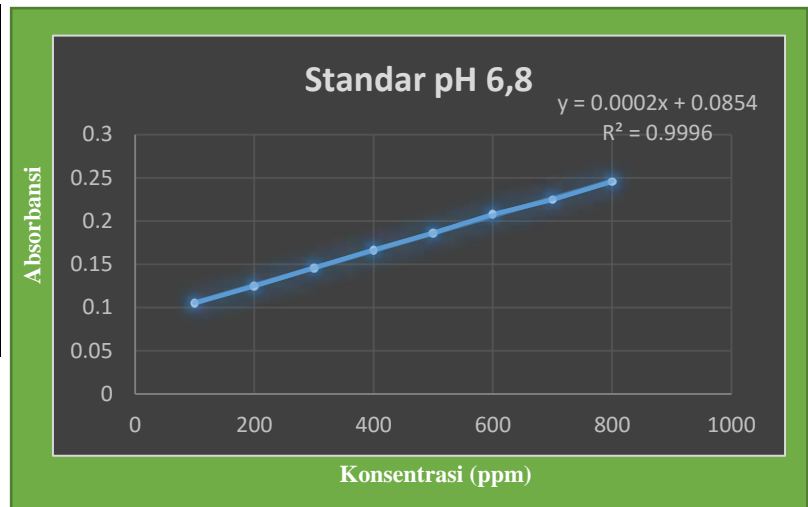
Waktu (menit)	Kadar <i>Erythromycin</i> dalam Media Disolusi (%)						Rerata
	1	2	3	4	5	6	
20	11.07	50.36	7.50	7.50	18.21	7.50	17.02
40	18.57	65.00	38.21	13.21	25.71	20.36	30.18
60	26.07	74.29	38.57	29.64	27.86	31.43	37.98
80	22.86	69.29	37.14	31.79	26.43	30.00	36.25



Lampiran 4

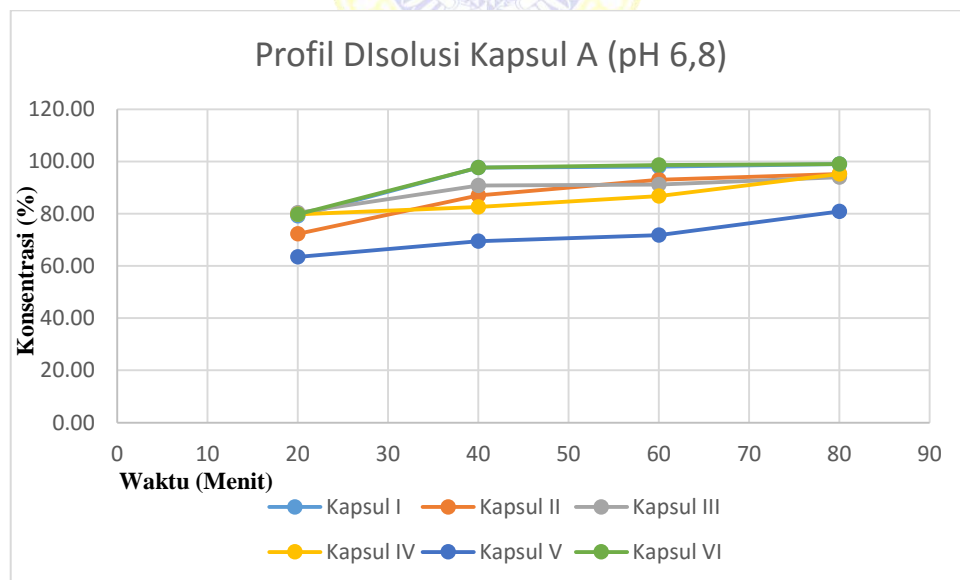
Uji Disolusi pada pH 6,8

<i>Erythromycin</i> (ppm)	Absorbansi
0	0
100	0.1051
200	0.1248
300	0.1459
400	0.1664
500	0.1861
600	0.2075
700	0.2245
800	0.2456



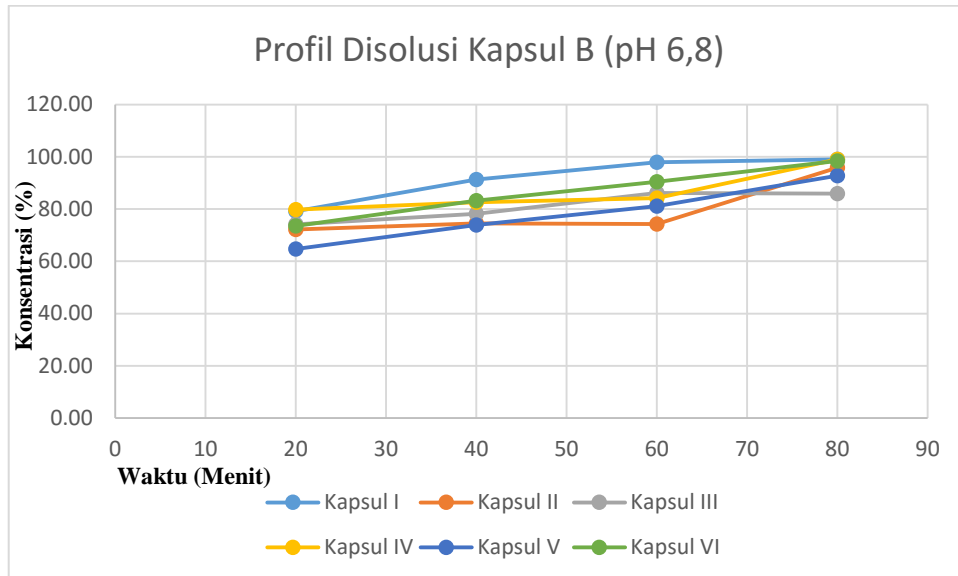
Kapsul A

Waktu (menit)	Kadar <i>Erythromycin</i> dalam Media Disolusi (%)						Rerata
	1	2	3	4	5	6	
20	79.13	72.25	80.38	79.75	63.50	79.75	75.79
40	97.63	87.00	90.75	82.63	69.50	97.63	87.52
60	98.00	93.00	91.13	86.75	71.75	98.63	89.88
80	99.00	95.25	94.00	95.25	80.88	99.00	93.90

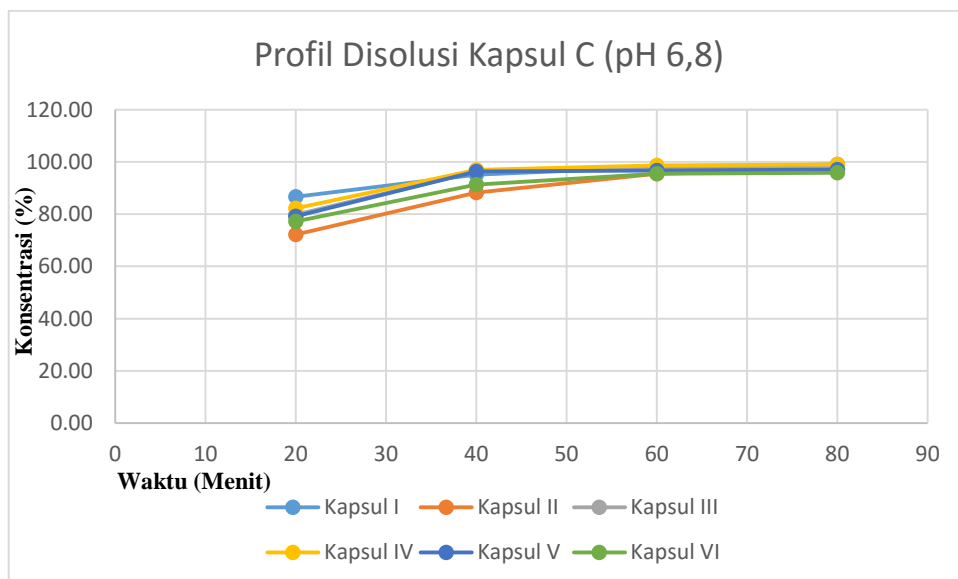


Kapsul B

Waktu (menit)	Kadar <i>Erythromycin</i> dalam Media Disolusi (%)						Rerata
	1	2	3	4	5	6	
20	79.13	72.25	74.13	79.75	64.75	73.50	73.92
40	91.38	74.50	78.25	82.63	73.88	83.25	80.65
60	98.00	74.25	86.13	84.25	81.13	90.50	85.71
80	99.00	95.88	85.88	99.00	92.75	98.38	95.15

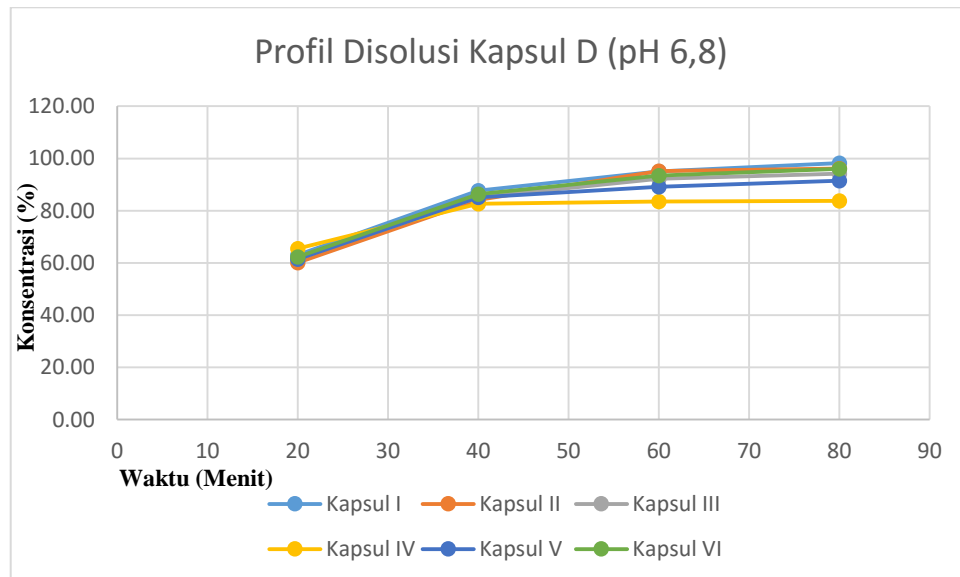
**Kapsul C**

Waktu (menit)	Kadar <i>Erythromycin</i> dalam Media Disolusi (%)						Rerata
	1	2	3	4	5	6	
20	86.62	72.25	79.75	82.25	79.13	77.25	79.54
40	95.12	88.25	96.38	97.00	96.38	91.38	94.08
60	98.00	95.50	97.38	98.63	96.75	95.50	96.96
80	99.00	97.12	97.75	99.00	97.12	95.88	97.65



Kapsul D

Waktu (menit)	Kadar <i>Erythromycin</i> dalam Media Disolusi (%)						Rerata
	1	2	3	4	5	6	
20	63.00	60.13	61.69	65.44	61.50	62.31	62.34
40	87.69	84.19	85.13	82.63	85.13	86.38	85.19
60	95.06	95.13	92.25	83.50	89.13	93.50	91.43
80	98.19	96.13	94.13	83.75	91.44	96.00	93.27



Lampiran 5

Penurunan Persamaan Noyes-Whitney

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

Tata ulang persamaan di atas menghasilkan:

$$dM = KS(C_s - C_t) dt$$

Integrasi persamaan differensial di atas adalah sebagai berikut:

$$\int_{M_0}^{M_f} dM = KS(C_s - C_t) \int_0^t dt$$

$$\begin{array}{c} (M_t - M_0) \\ y \end{array} = \begin{array}{c} KS(C_s - C_t)t \\ m \end{array} \begin{array}{c} \\ x + b \end{array}$$