

Skim : Mandiri

Kode>Nama Rumpun Ilmu: 401/Farmasi Umum dan Apoteker

LAPORAN AKHIR PENELITIAN

ANALISIS BISOPROLOL FUMARAT DALAM PENGEMBANGAN BENTUK SEDIAAN MIKROKAPSUL MENGGUNAKAN ETIL SELULOSA DENGAN TEKNIK METODE PENGUAPAN PELARUT



Oleh :

apt. Fithriani Armin, M.Si. NIDN 0014117602 (Ketua)

Prof. Dr. Apt. Febriyenti, M.Si. NIDN 0010027407 (Anggota)

Annisa Khairanis Noveerah NIM 1711013033 (Anggota)

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ANDALAS PADANG**

2022

HALAMAN PENGESAHAN

Judul : Analisis Bisoprolol Fumarat Dalam Pengembangan Bentuk Sediaan Mikrokapsul Menggunakan Etil Selulosa Dengan Teknik Metode Penguapan Pelarut

1. Ketua

- a. Nama : apt. Fithriani Armin, M.Si.
- b. NIDN : 0014117602
- c. Jabatan/Golongan : Lektor / IIIc
- d. Jurusan/Fakultas : Farmasi
- e. Perguruan Tinggi : Universitas Andalas

2. Anggota Dosen

- a. Nama : Prof. Dr. apt. Febriyenti, M.Si.
- b. NIDN : 0010027407
- c. Jabatan/Golongan : Guru Besar / IVb
- d. Jurusan/Fakultas : Farmasi
- e. Perguruan Tinggi : Universitas Andalas

3. Anggota Mahasiswa

- a. Nama : Annisa Khairanis Noveerah
- b. NIM : 1711013033

4. Luaran yang dihasilkan : Laporan Akhir Penelitian

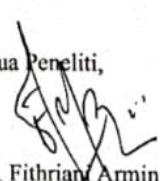
5. Jangka Waktu Pelaksanaan: 6 bulan

6. Biaya : Rp. 6.000.000,-



Padang, Desember 2022

Ketua Peneliti,


apt. Fithriani Armin, M.Si.
NIP. 197611142006042002

DAFTAR ISI

	Hal
HALAMAN PENGESAHAN	ii
DAFTAR ISI	iii
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Monografi Bahan	3
2.2 Mikroenkapsulasi	5
2.3 Disolusi	11
2.4. Spektrofotometri UV-Vis	16
2.5 Particle Size Analytics (PSA)	18
2.6 Fourier Transform Infra Red (FTIR)	19
2.7 Scanning Electron Microscopy (SEM)	20
BAB III PELAKSANAAN PENELITIAN	22
3.1 Alat dan Bahan	22
3.2 Prosedur Kerja	22
3.3 Evaluasi Mikrokapsul	23
3.4 Analisis Data Hasil Penelitian	27
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	28
4.1 Pemeriksaan Bahan Baku	28
4.2 Pembuatan Mikrokapsul Bisoprolol Fumarat	29
4.3 Evaluasi Mikrokapsul	30
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	44
5.1 Kesimpulan	44
5.2 Saran	44
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	49

BAB I PENDAHULUAN

Bisoprolol fumarat adalah suatu senyawa yang sangat mudah larut dalam air dan dalam metanol; mudah larut dalam kloroform, dalam asam asetat glasial dan dalam alkohol; serta sukar larut dalam aseton dan dalam etil asetat (Kementerian Kesehatan RI. Farmakope Indonesia Edisi VI, 2020). Bisoprolol fumarat merupakan obat golongan β_1 adrenergik reseptor bloker selektif, digunakan untuk pengobatan gagal jantung, hipertensi, dan jantung iskemik yang bisa digunakan oleh pasien geriatrik dan pediatrik (American Society of Health-System Pharmacists, 2011). Dosis 2,5 mg, 5 mg, dan 10 mg digunakan untuk terapi gagal jantung kongestif sedang hingga berat dan monoterapi ataupun terapi kombinasi hipertensi. Dosis maksimum bisoprolol 10 mg/hari dapat digunakan untuk pasien dengan sirosis hati dan gangguan ginjal ($Cr_{cl} < 40$ mL/menit), dan hanya untuk beberapa kasus digunakan dosis 20 mg. Bentuk sediaan obat yang mengandung bisoprolol di pasaran adalah bentuk tablet: Beta-One®, Carbisol®, Concor®, Maintate® dan Hapsen®, tablet salut selaput: B-Beta® (American Society of Health-System Pharmacists, 2011).

Kelarutan bisoprolol fumarat yang tinggi dalam air memberikan rasa *after taste* setelah mengkonsumsinya. Rasa pahit yang dirasakan setelah mengonsumsi sediaan bisoprolol fumarat menjadi salah satu penyebab ketidakpatuhan pasien dalam mengkonsumsinya(3). Alessandra Ferrarini, dkk (2013) telah melakukan evaluasi rasa pada formulasi obat antihipertensi pada anak-anak usia 4 – 11 tahun dan orang dewasa usia 24 – 50 tahun, menyimpulkan bahwa rasa bisoprolol tidak disukai karena memiliki rasa yang sangat pahit (3).

Ada beberapa metodologi pembuatan sediaan farmasi yang dapat menutupi rasa *after taste* tersebut. Metode mikroenkapsulasi, pembentukan kompleks inklusi dengan siklodekstrin, liposom, pendekatan prodrug, pembentukan garam dan dispersi padat dapat dipakai dalam mengatasi hal diatas (4). Metode mikroenkapsulasi dipilih dalam penelitian ini untuk menutupi rasa pahit bisoprolol fumarat. Mikroenkapsulasi merupakan suatu cara penggunaan penyalut yang relatif tipis pada partikel-partikel kecil zat padat atau tetesan cairan. Penyalutan partikel berkisar antara 1-5000 μ m. Ukuran partikel yang kecil dapat menaikkan potensi penyerapan obat karena bagian-bagian obat dapat tersebar secara luas

melalui saluran cerna (5). Metode mikroenkapsulasi lebih disukai dari metode liposom karena fosfolipid sebagai komponen pembentuk liposom mudah teroksidasi dan mudah terhidrolisis.

Ada hal yang perlu diperhatikan dalam proses keberhasilan mikroenkapsulasi diantaranya adalah keadaan bahan inti, stabilitas, konsentrasi dan penyalut yang digunakan. Metode penguapan pelarut merupakan salah satu dari beberapa metode yang digunakan untuk membuat sediaan mikrokapsul dan merupakan metode yang sederhana (Neswita, 2018). Penyalut dilarutkan dengan suatu pelarut yang mudah menguap, diikuti dengan penambahan zat aktif sebagai bahan inti disertai dengan pengadukan terhadap campuran bahan tersebut sehingga bahan inti terdispersi merata dalam cairan dan menghasilkan ukuran mikrokapsul yang sesuai. Untuk tahap terakhir dilakukan penguapan pelarut dari sediaan (Halim, 2011). Metode penguapan pelarut ini dapat juga menggunakan teknik emulsi ganda yakni teknik pembuatan mikrokapsul secara emulsifikasi air dalam minyak dalam air yang dapat diaplikasikan untuk skala laboratorium (Chiappetta, 2009).

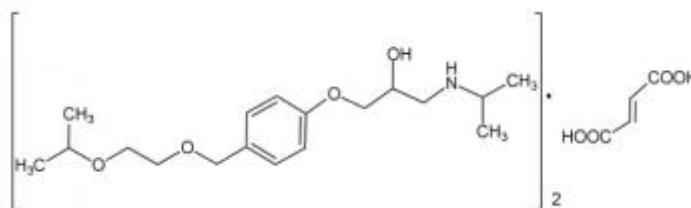
Pada penelitian ini dilakukan pembuatan mikroenkapsulasi bisoprolol fumarat menggunakan penyalut etil selulosa dengan teknik penguapan pelarut yang dilanjutkan dengan analisis kandungan bisoprolol fumarat yang lepas dari sediaan mikroenkapsulasi dalam simulasi cairan lambung

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Monografi Bahan

2.1.1 Bisoprolol Fumarat

- Nama kimia : (\pm) -1-[[α -(2-isopropoksietoksi)-p-tolil]oksi]-3-(isopropilamino)-2-propanol fumarat (2:1)
- Rumus molekul : $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$
- Berat molekul : 766,96
- Pemerian : Serbuk kristal putih (Convention USP. United States Pharmacopeia 41 [Internet]).
- Kelarutan : Bisoprolol fumarat sangat mudah larut dalam air dan dalam metanol; mudah larut dalam kloroform, dalam asam asetat glasial dan dalam alkohol; sukar larut dalam aseton dan dalam etil asetat (Kementerian Kesehatan RI. Farmakope Indonesia Edisi VI).



Gambar 1. Struktur kimia bisoprolol fumarat

(Kementerian Kesehatan RI. Farmakope Indonesia Edisi VI)

Bisoprolol fumarat mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,0% $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat anhidrat. Memiliki rotasi jenis tidak kurang dari -2° dan tidak lebih dari -2° (Kementerian Kesehatan RI. Farmakope Indonesia Edisi VI). Bisoprolol fumarat melebur pada suhu 100°C , Nilai pKa bisoprolol fumarat 9,57. Koefisien distribusi (log P) dalam buffer n-dodekana / air adalah 2,15 dan n-oktanol / air - 0,24 (Moffat AC, Osselton MD, Widdop B)

Bisoprolol fumarat adalah bentuk garam hemifumarat dari bisoprolol. Bisoprolol adalah bentuk basa yang secara kimia disebut sebagai 1-[4-[[2-(1-Methylethoxy)ethoxy]-methyl]phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]-2-propanol. Bisoprolol bentuk basa bebas memiliki kelarutan dalam air yang lebih rendah sebesar 2,24 mg / mL (Charoo NA, Shamsheer AAA, Lian LY, Abrahamsson B, Cristofolletti R, Groot DW).

Tinjauan Farmakokinetik :

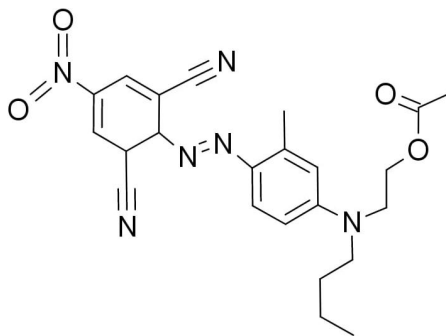
Pemberian secara oral Bisoprolol fumarat dapat diserap dengan baik dengan ketersediaan hayati mencapai 90% dengan ketercapaian konsentrasi plasma puncak 2 sampai 4 jam. Keterikatannya dengan protein plasma lemah yakni sekitar 30% (Sweetman SC. Martindale). Sebanyak 50% Bisoprolol mengalami metabolisme di hati menjadi metabolit tidak aktif dan 50%-nya dieksresikan dalam urin tanpa mengalami metabolisme. Waktu paruh eliminasi plasma 10 sampai 12 jam. Bisoprolol umarat pada pasien dengan gangguan hati (klirens kreatinin antara 10 dan 30 mL / menit) mengalami perubahan pada farmakokinetiknya sementara pasien dengan gangguan ginjal berat (klirens kreatinin <10 mL / menit), paparan bisoprolol meningkat menjadi 2 kali lipat (de Groote P, Ennezat PV, Mouquet F. Bisoprolol in the treatment of chronic heart failure. *Vascular Health and Risk Management*. 2007;3(4):431–9).

Tinjauan Farmakodinamik :

Bisoprolol merupakan antihipertensi golongan β -blocker generasi kedua yang selektif terhadap reseptor β_1 adrenergik. Sebagai selektif β -blocker bisoprolol memiliki mekanisme kerja berupa penurunan curah jantung melalui hambatan terhadap reseptor β_1 di jantung, menghambat pelepasan renin oleh ginjal serta mengurangi aliran tonus simpatis dari pusat vasomotor pada otak (Rampengan SH). Efek menguntungkan dari bisoprolol termasuk menghambat aktivasi RAAS, efek antiaritmia, meningkatkan fungsi sistolik ventrikel kiri, mengurangi kebutuhan oksigen pada miokard dan penurunan kematian miosit dari katekolamin sehingga dapat mencegah terjadinya *remodeling* miokard. Pada terapi gagal jantung bisoprolol tidak digunakan secara tunggal melainkan digunakan pada pasien gagal jantung stabil bersama dengan ACE-1 atau ARB serta penggunaan diuretik bila terdapat udem (Sari OM) (Yenny Kandarini) (Gilman AG).

2.1. 2 Etil Selulosa

Nama kimia	: <i>Cellulose ethyl ether</i>
Rumus molekul	: $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n C_{12}H_{23}O_5$
Berat molekul	: 454,5
Pemerian	: Serbuk berwarna putih hingga cokelat muda, hambar, tidak berasa dan mudah mengalir (Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME).
Kelarutan	: Etil selulosa praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol, dan air (Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME).



Gambar 2. Struktur kimia etil selulosa (Suarsa W).

Etil selulosa adalah eter dari selulosa yang terdiri dari unit P-anhidroglukosa yang bersama-sama bergabung melalui *linkage* asetal. Etil selulosa sebagian dietoksilasi, etil selulosa dengan substitusi etoksil lengkap (DS = 3) adalah $C_{12}H_{23}O_6 (C_{12}H_{22}O_5)_n C_{12}H_{23}O_5$ dimana n dapat bervariasi untuk memberikan berbagai macam berat molekul.

Etil selulosa adalah bahan yang stabil dan sedikit higroskopis. Etil selulosa tahan secara kimiawi terhadap alkali, baik encer maupun pekat, dan terhadap larutan garam. Etil selulosa dapat mengalami degradasi oksidatif di bawah sinar matahari atau sinar UV dengan suhu tinggi. Penyimpanan etil selulosa pada suhu tidak lebih dari 32°C, dijauhkan dari sumber panas dan agen pengoksidasi (Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME).

2.2. Mikroenkapsulasi

2.2.1. Definisi

Mikroenkapsulasi merupakan suatu cara penggunaan penyalut yang relatif tipis pada partikel-partikel kecil zat padat atau tetesan cairan. Penyalutan partikel berkisar antara 1-5000 μm . Karena kecilnya partikel, maka bagian-bagian obat dapat tersebar secara luas melalui saluran cerna sehingga menaikkan potensi penyerapan obat (Lachman L,

Lieberman HA, Kanig JL).

Mikroenkapsulasi menawarkan sarana untuk mengubah cairan menjadi zat padat, mengubah sifat koloidal dan sifat-sifat permukaan, memberikan perlindungan terhadap pengaruh lingkungan dan untuk mengontrol pelepasan ketersediaan sediaan berlapis (Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL).

Untuk membuat mikrokapsul diperlukan suatu bahan penyalut. Bahan penyalut yang digunakan sebaiknya mempunyai karakteristik secara kimiawi kompatibel dan tidak bereaksi dengan bahan inti, memiliki kekuatan, fleksibilitas (lembut dan plastis), impermeabilitas (sebagai control pelepasan pada kondisi tertentu), tidak berasa, tidak higroskopis, viskositas rendah, ekonomis, dapat melarut dalam media *aqueous* atau dalam pelarut yang sesuai atau dapat melebur, tidak rapuh, keras, tipis, dan stabil (Srifiana Y, Surini S, Yanuar A).

2.2.2 Keuntungan dan Kerugian Mikroenkapsulasi

Menurut Farmawaty (2019) keuntungan dari sistem mikroenkapsulasi, diantaranya (Fatmawaty HA, Nisa M, Riski R) :

- Teknik ini dapat digunakan untuk mengkonversi obat cair dalam bentuk serbuk mengalir bebas.
- Obat-obatan yang tidak stabil terhadap oksigen, kelembapan atau cahaya, dapat distabilkan dengan mikroenkapsulasi.
- Mikroenkapsulasi dapat mencegah inkompatibilitas antara obat.
- Mikroenkapsulasi dapat mencegah penguapan bagi zat yang mudah menguap.
- Banyak obat dibuat dalam bentuk mikrokapsul untuk mengurangi toksisitas dan iritasi GI.
- Perubahan tempat penyerapan juga dapat dicapai dengan mikroenkapsulasi.
- Dapat digunakan untuk menutupi rasa tidak enak dari suatu obat.

Selain itu, kerugian dari sistem mikroenkapsulasi adalah :

- Apabila penyalutan bahan inti oleh polimer kurang sempurna atau tidak merata sehingga akan mempengaruhi pelepasan zat inti dari mikrokapsul.
- Harus dilakukan pemilihan polimer penyalut dan pelarut yang sesuai dengan bahan inti agar diperoleh hasil mikroskopik yang baik.

2.2.3. Metode Pembuatan Mikro kapsul

Banyak metode yang telah dikembangkan untuk pembuatan mikro kapsul, Benita (1996) menyatakan bahwa metode mikroenkapsulasi dapat dibagi atas 2 tipe : tipe A (proses kimia) dan tipe B (proses mekanik).

A. Tipe A (Proses Kimia)

1. Penguapan Pelarut

Penyalut mikro kapsul dilarutkan dalam pelarut yang mudah menguap dan tidak bercampur dengan fase cairan pembawa. Bahan inti yang akan dimikroenkapsulasi dilarutkan atau didispersikan ke dalam larutan polimer pelapis. Mikro kapsul didapatkan dengan melakukan pengadukan campuran bahan pelapis inti yang didispersikan ke dalam fase cairan pembawa. Campuran tersebut kemudian dipanaskan (jika perlu) untuk menguapkan pelarut polimer (Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL).

2. Pemisahan Fase Koaservasi

Metode ini didasarkan pada kemampuan polimer anionik dan kationik yang larut dan berinteraksi dalam air untuk membentuk fase cair kaya polimer yang disebut kompleks koaservat. Polimer anionik alami dan sintetik yang larut air berinteraksi dengan polimer kationik untuk membentuk kompleks koaservat yang cocok untuk enkapsulasi. Ketika kompleks koaservat terbentuk, kompleks koaservat berada dalam kesetimbangan dengan larutan encer yang disebut supernatan. Dalam sistem dua fase ini, supernatan bertindak sebagai fase kontinu, sedangkan kompleks koaservat bertindak sebagai fase terdispersi. Jika bahan inti yang tidak larut dalam air terdispersi dalam sistem dan kompleks koaservat membasahi bahan inti ini, setiap tetesan atau partikel dari bahan inti terdispersi secara spontan dilapisi dengan film tipis koaservat. Saat film cair ini dipadatkan, kapsul terbentuk (Benita S. Microencapsulation).

3. Polimerisasi

Metode ini melibatkan reaksi unit-unit monomer yang terletak pada antarmuka antara bahan inti dan fase kontinu tempat bahan inti terdispersi. Fase penyangga bahan inti biasanya berupa cairan atau gas, sehingga reaksi polimerisasi terjadi pada antarmuka cairan-cairan, cairan-gas, padat-cairan, atau padat-gas (Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL).

B. Tipe B (Proses Mekanik)

1. Pengeringan Semprot

Pada metode pengeringan semprot, pembentukan mikrokapsul terjadi karena penyemprotan suatu dispersi homogen larutan polimer diikuti dengan pengeringan pada suhu tertentu menggunakan alat penyemprot kering. Pada metode ini suhu penyemprotan, kecepatan penyemprotan, tekanan penyemprotan, viskositas larutan serta ukuran *nozzel* akan mempengaruhi bentuk dan ukuran partikel mikrokapsul yang diperoleh (Srifiana Y, Surini S, Yanuar A).

2. Suspensi Udara

Mikroenkapsulasi dengan metode suspensi udara dilakukan dengan mendispersikan padatan, bahan inti tertentu dalam aliran udara dan penyalut spray pada partikel yang tersuspensi udara. Di dalam chamber penyalut, partikel disuspensikan pada aliran udara yang bergerak ke atas dan bahan penyalut diaplikasikan dengan spray pada partikel yang sedang bergerak. Penyalutan ini dilakukan berulang selama proses tergantung pada ketebalan salut mikrokapsul yang diinginkan (Khumaini MA).

3. Pembekuan Semprot

Pada metode ini, bahan inti dibekukan dalam suhu antara -90 dan -40°C , kemudian pengeringan dengan sublimasi langsung di bawah tekanan rendah sehingga suhunya menurun antara -90 dan -20°C . Setelah pengeringan, bahan inti yang telah terbentuk dapat dihancurkan menjadi bentuk yang lebih kecil. Penghancuran juga dapat menggunakan grinding jika diperlukan. Kerugian utama metode ini adalah penggunaan energi yang tinggi, prosesnya yang lama dan struktur pori yang terbuka menyebabkan ikatan yang mengelilingi bahan aktif tidak maksimal (Hidayah N).

4. Penyalutan Panci

Dalam teknik penyalutan panci, partikel diaduk dalam panci atau perangkat lain sementara bahan penyalut diberikan perlahan-lahan. Biasanya untuk menghilangkan pelarut penyalut udara hangat dilewatkan melewati bahan tersalut saat penyalut diberikan dalam penyalutan panci. Dalam beberapa kasus penghilangan pelarut akhir dicapai menggunakan oven pengering.

5. Proses Multi Lubang Ganda Sentrifugal

Teknik mikrokapsulasi ini menggunakan gaya sentrifugal untuk melingkari suatu bahan inti melalui pembungkus membran mikrokapsulasi, sehingga mempengaruhi mekanik mikrokapsulasi. Teknik multi lubang sentrifugal mampu membuat mikrokapsulasi cairan dan padatan (jika padatan didispersi dalam cairan) dari berbagai kisaran ukuran, dengan berbagai bahan penyalut (Fatmawaty HA, Nisa M, Riski R).

2.2.4. Ukuran Mikrokapsul

Perbedaan proses pembuatan mikrokapsul dan jenis penyalut yang digunakan menyebabkan variasi ukuran mikrokapsul yang dihasilkan. Berikut ini ukuran partikel rata-rata mikrokapsul berdasarkan metode yang digunakan (Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL):

Tabel 1. Ukuran partikel mikrokapsul berdasarkan metode yang digunakan

Metode mikrokapsulasi	Bahan inti yang digunakan	Perkiraan ukuran partikel (μm)
nsi udara	Padat	35-5000
ahan fase koaservasi	Padat dan cair	2-5000
g ganda sentrifugal	Padat dan cair	1-5000
utan di dalam panci	Padat	60-5000
apan pelarut	Padat dan cair	5-5000
ringan semprot dan pembekuan	Padat dan cair	600

2.2.5. Metode Pelepasan Mikrokapsul

1. Difusi

Difusi merupakan salah mekanisme yang paling umum dalam pelepasan mikrokapsul. Melalui mekanisme difusi, cairan disolusi akan berpenetrasi ke dalam dinding atau lapisan kemudian masuk ke material inti, dan kontak dengan cairan disolusi sehingga pecah dan keluar melalui pori-pori.

2. Erosi

Erosi dinding dengan bahan pelapis terjadi karena pH atau hidrolisis enzimatik dan menyebabkan pelepasan obat, bahan-bahan pelapis yang digunakan dapat dirancang untuk

mengikis secara bertahap dengan waktu, sehingga obat yang terkandung dalam partikel dapat lepas. Erosi polimer dimulai dengan perubahan mikrostruktur karena air berpenetrasi ke dalam matrik.

3. Disolusi

Laju pelepasan obat dari mikrokapsul tergantung pada laju disolusi dinding/lapisan polimer ketika lapisan larut dalam cairan disolusi. Kelarutan dalam cairan disolusi dan ketebalan lapisan mempengaruhi laju pelepasan.

4. Osmosis

Pelepasan obat dengan osmosis terjadi karena perbedaan tekanan osmotik antara luar dan dalam mikrokapsul sehingga menyebabkan obat keluar melalui pori-pori kecil pada pelapis (Arini RE).

2.2.6. Evaluasi Mikrokapsul

Evaluasi yang dilakukan pada mikrokapsul meliputi pemeriksaan bentuk dan morfologi mikrokapsul, berat mikrokapsul yang diperoleh, penentuan kandungan zat aktif pada mikrokapsul, distribusi ukuran partikel dan uji pelepasan *in vitro* (Djajadisastra J, Novitasari A, Sutriyo).

1. Pemeriksaan morfologi mikrokapsul

Pemeriksaan morfologi mikrokapsul untuk mengetahui sifat pelepasan obat, karakteristik permukaan dan adanya pori-pori pada permukaan mikrokapsul.

2. Berat mikrokapsul yang diperoleh

Penentuan berat mikrokapsul dilakukan dengan menimbang mikrokapsul menggunakan timbangan analitik.

3. Penentuan kandungan zat aktif pada mikrokapsul

Penentuan kandungan zat aktif mikrokapsul dilakukan untuk mengetahui banyaknya zat aktif yang dapat terkapsulasi dan efisiensi metode yang digunakan. Mikrokapsul dapat mengandung bahan inti sampai 99% dihitung terhadap berat mikrokapsul. Metode yang digunakan tergantung dari kelarutan bahan penyalut dan bahan inti. Salah satu metode yang dapat digunakan yaitu spektrofotometri UV-Vis. Jika pelarut dan bahan penyalut larut dalam pelarut bukan air, maka penentuan kandungan mikrokapsul dilakukan dengan

melarutkan mikrokapsul dalam pelarut organik yang sesuai dengan kadar obat kemudian ditentukan metode analisa yang sesuai. Jika bahan inti saja yang larut dalam air, sedangkan bahan penyalutnya tidak larut maka dapat dilakukan pelarutan mikrokapsul dalam air dengan pengadukan kecepatan tinggi, sehingga bahan penyalut akan terlarut atau dapat dilakukan penggerusan mikrokapsul sehingga penyalut pecah dan inti dapat terlarut dalam pelarut yang sesuai. Setelah itu dilakukan penyaringan untuk menghilangkan fragmen polimer yang tidak larut. Bahan inti selanjutnya ditentukan kadarnya dengan metode analisa yang sesuai (Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL).

Kandungan obat (fraksi zat aktif dalam mikrokapsul) ditentukan menggunakan rumus :

$$Fp = \frac{Fm}{Ft} \times 100\%$$

Keterangan :

Fp = Persentase zat tersalut

Fm = Fraksi zat aktif dalam mikrokapsul

Ft = Fraksi teoritis zat aktif dalam mikrokapsul

4. Distribusi ukuran partikel

Karakterisasi ukuran partikel merupakan hal yang paling penting untuk diketahui apakah ukuran partikel mikrokapsul tersebut berada dalam rentang yang optimal.

5. Uji pelepasan *in vitro*

Proses pelepasan zat aktif sangat berpengaruh terhadap kecepatan dan besarnya ketersediaan zat aktif dalam tubuh dan selanjutnya akan mempengaruhi respon klinis yang dihasilkan oleh suatu sediaan. Uji pelepasan *in vitro* dilakukan untuk mengukur laju dan jumlah pelarutan obat dalam suatu medium dengan adanya satu atau lebih bahan tambahan yang terkandung dalam zat aktif.

2.3. Disolusi

2.3.1. Teori Disolusi

Disolusi adalah tes *in vitro* untuk mengukur laju dan tingkat pelepasan zat aktif obat dari suatu produk obat. Disolusi dari suatu partikel obat dipengaruhi oleh beberapa sifat fisika dan kimia seperti karakteristik obat, ukuran partikel, kelarutan, sifat-sifat kebasahan, polimorf, dan luas permukaan (Shargel L, Yu BCA).

Menurut Noyes dan Whitney, langkah disolusi meliputi proses pelarutan pada permukaan partikel yang padat, yang membentuk larutan jenuh di sekeliling partikel. Obat

yang terlarut dalam larutan jenuh dikenal sebagai *stagnant layer* berdifusi ke pelarut dari daerah konsentrasi obat yang tinggi ke daerah konsentrasi obat yang rendah. Keseluruhan laju disolusi obat dapat digambarkan oleh persamaan Noyes-Whitney (Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL) :

$$\frac{dC}{dt} = k(C_s - C)$$

Keterangan :

$\frac{dC}{dt}$ = Laju disolusi obat

k = Konstanta laju disolusi

C_s = Kadar obat dalam *stagnant layer*

C = Konsentrasi obat pada waktu t

Persamaan Noyes-Whitney memperlihatkan bahwa kinetika pelepasan obat dapat dipengaruhi oleh sifat fisikokimia obat, formulasi, pelarut, suhu media, kecepatan pengadukan. Pada studi *in vivo*, suhu dipertahankan pada 37°C dan pengadukan (pergerakan peristaltik saluran cerna) adalah tetap. Sedangkan pada studi kinetika pelarutan *in vitro* memerlukan suhu dan pengadukan yang tetap. Suhu biasanya dijaga pada 37°C dan kecepatan pengadukan dipertahankan pada rpm (*rotation per minute*) tertentu (Shargel L, Yu BCA).

2.3.2. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Laju Disolusi

1. Sifat Fisikokimia Zat Aktif (Shargel L, Yu BCA)
 - a. Ukuran partikel : ukuran partikel dapat mempengaruhi kelarutan obat dan laju pelarutan produk.
 - b. Higroskopis : struktur fisika dan stabilitas produk dapat dipengaruhi oleh absorpsi uap air.
 - c. Koefisien partisi : koefisien partisi dapat memberikan indikasi afinitas reaktif obat terhadap minyak. Koefisien partisi yang rendah dapat mengindikasikan kelarutan obat yang jelek.
 - d. Stabilitas pH : pengetahuan profil stabilitas akan membantu mencegah kerusakan produk selama penyimpanan atau setelah pemberian.
 - e. pKa dan profil pH : perlu untuk stabilitas dan kelarutan produk akhir.
 - f. Polimorfisme : stabilitas dari tiap bentuk merupakan hal yang penting karena polimorf dapat berubah dari suatu bentuk ke bentuk lain.

- g. Interaksi bahan pengisi : kesesuaian bahan pengisi dengan obat. Terkadang elemen sisa dalam bahan tambahan dapat mempengaruhi stabilitas produk.
2. Sifat Bahan Tambahan (Shargel L, Yu BCA)
- Bahan tambahan pada suatu formulasi memberikan sifat fungsional tertentu pada obat dan bentuk sediaan. Beberapa sifat fungsional digunakan untuk memperbaiki kompresibilitas zat aktif, menstabilkan obat dari mudah terurai, menurunkan iritasi lambung, mengendalikan laju absorpsi obat dan meningkatkan bioavailabilitas obat. Bahan tambahan dalam suatu formulasi dapat berinteraksi secara langsung dengan obat membentuk suatu kompleks yang larut atau tidak larut dalam air, dapat menunda atau memperlambat laju absorpsi obat. Serta dapat bertindak sebagai pembawa untuk meningkatkan difusi obat menembus dinding usus.
3. Lingkungan Selama Percobaan (Shargel L, Yu BCA)
- a. Ukuran dan bentuk wadah
- Bentuk wadah dapat mempunyai alas bulat atau datar sehingga dalam percobaan yang berbeda tablet dapat berada dalam posisi yang berbeda. Volume media yang lazim 500-1000 mL.
- b. Pengadukan
- Pengadukan bertujuan untuk mempercepat cairan berkontak dengan permukaan zat aktif dan menyeragamkan suhu. Kecepatan pengadukan media mempengaruhi ketebalan lapisan difusi. Semakin besar intensitas pengadukan makin tipis lapisan difusi dan makin cepat proses disolusi.
- c. pH medium
- Laju disolusi dari senyawa yang bersifat asam lemah akan naik dengan naiknya pH. Pemilihan kondisi akan berbeda disepanjang saluran cerna sehingga akan mempengaruhi kelarutan dan laju disolusi.
- d. Suhu medium
- Suhu medium pelarutan harus dikendalikan dan perbedaan suhu harus dihindarkan. Sebagian besar uji pelarutan dilakukan pada suhu 37 °C.
- e. Metode uji yang digunakan
- Metode penentuan laju disolusi yang berbeda akan mempengaruhi laju disolusi yang berbeda pula.

2.3.3. Alat Uji Disolusi

Alat uji disolusi yang banyak dipakai adalah tertera dalam *Farmakope Indonesia* edisi VI tahun 2020. Ada 4 jenis alat uji disolusi, yaitu :

1. Tipe Keranjang

Alat terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert; sebuah motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor; dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai, berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada $37^{\circ} \pm 0,5$ selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap.

Gunakan media disolusi yang sesuai seperti tertera pada masing-masing monografi. Pengukuran volume dilakukan pada suhu antara 20° dan 25° . Bila media disolusi adalah suatu larutan dapar, atur pH larutan sedemikian hingga berada dalam batas 0,05 satuan pH yang tertera pada masing-masing monografi.

2. Tipe Dayung

Pada alat ini digunakan dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Batang berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa goyangan yang berarti. Daun melewati diameter batang sehingga dasar daun dan batang rata.

3. Tipe Silinder Kaca Bolak-Balik

Alat terdiri dari satu rangkaian labu kaca beralas rata berbentuk silinder; rangkaian silinder kaca yang bergerak bolak balik; penyambung inert dari baja tahan karat (tipe 316 atau yang setara) dan kasa polipropilen yang terbuat dari bahan yang sesuai, inert dan tidak mengabsorpsi, dirancang untuk menyambungkan bagian atas dan alas silinder yang bergerak bolak balik; dan sebuah motor serta sebuah kemudi untuk menggerakkan silinder bolak balik secara vertikal dalam labu dan jika perlu silinder dapat digeser secara horizontal dan diarahkan ke deretan labu yang lain. Labu tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai dengan ukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ selama pengujian berlangsung.

4. Tipe Sel yang Dapat Dialiri

Alat terdiri dari sebuah wadah dan sebuah pompa untuk media disolusi; sebuah sel yang dapat dialiri; sebuah tangas air yang dapat mempertahankan suhu media disolusi pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$. Ukuran sel dinyatakan dalam masing-masing monografi. Pompa mendorong media disolusi ke atas melalui pompa sel. Pompa memiliki kapasitas aliran antara 240 mL per jam dan 960 mL per jam dengan laju alir baku 4 mL, 8 mL dan 16 mL per menit. Alat memberikan aliran konstan ($\pm 5\%$ dari laju alir); profil aliran adalah sinusoidal dengan 120 ± 10 denyut per menit.

2.3.4. Model Kinetika Pelepasan Obat

2.3.4.1. Model Orde Nol

Profil pelepasan obat mengikuti orde nol menunjukkan jumlah obat yang terlarut linear terhadap waktu tanpa terpengaruh oleh konsentrasi obat dalam sediaan. Kinetika ini menggunakan persamaan (26):

$$Q_t = Q_0 + K_0 t$$

Keterangan :

- Q_t = Jumlah obat yang dilepaskan/terlarut dalam waktu t
- Q_0 = Jumlah awal obat dalam larutan
- K_0 = Konstanta orde nol
- t = Waktu

2.3.4.2. Model Higuchi

Kinetika Higuchi menjelaskan profil pelepasan obat yang tergantung oleh akar waktu. Higuchi mendeskripsikan pelepasan obat yang terdispersi dalam matrik tidak larut air sebagai proses difusi berdasarkan hukum Fick, dengan persamaan :

$$Q_t = K_h \sqrt{t}$$

Keterangan :

- Q_t = Jumlah obat yang dilepaskan pada waktu t
- K_h = Konstanta model higuchi

Jika plot jumlah kumulatif pelepasan obat terhadap akar waktu menghasilkan garis lurus dan slopenya 1 atau lebih dari 1, pelepasan obat dari bentuk sediaan diasumsikan mengikuti kinetika Higuchi.

2.3.4.3. Model Korsmeyer-peppas

Model ini biasanya digunakan untuk menganalisis indikasi dari pelepasan obat dari bentuk sediaan polimer. Analisis mekanisme pelepasannya diperhatikan berdasarkan nilai n atau eksponen pelepasan (26).

Persamaan :

$$Q_t/Q_\infty = Kt^n$$

Keterangan :

Q_t/Q_∞ = Fraksi dari pelepasan obat pada waktu t

K = Konstanta

n = Eksponen pelepasan

Jika nilai $n < 0,5$ maka pelepasan zat aktif mengikuti mekanisme Difusi Fick. Jika nilainya berada dalam rentang $0,5 < n < 1$ maka pelepasan zat aktif mengikuti mekanisme difusi non-Fick. Untuk beberapa kasus silinder, nilai $n = 0,45$ sebagai ganti $0,5$ dan $0,8\lambda$ sebagai ganti 1 . Jika nilainya $\geq 0,8\lambda$ menunjukkan bahwa pelepasan obat dikendalikan oleh pengembangan dari matrik. Untuk mendapatkan nilai n pelepasan obat dari suatu matrik dapat dilakukan dengan cara memplot nilai log obat yang dilepaskan berbanding log waktu. Nilai n ditunjukkan oleh slope dari persamaan garis regresi linear yang dibentuk.

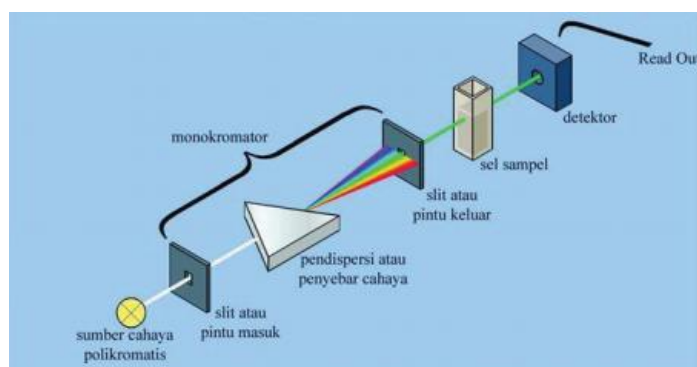
2.4. Spektrofotometri UV-Vis

Spektrofotometer UV-Vis merupakan salah satu metode instrumen yang paling sering diterapkan dalam analisis kimia untuk mendeteksi senyawa (padat/cair) berdasarkan absorbansi foton (27). Spektrofotometer UV-Vis atau spektrofotometer ultraviolet-sinar tampak memanfaatkan sinar dengan panjang gelombang $180-380$ nm untuk daerah UV dan $380-780$ nm untuk daerah *visible* atau sinar tampak (28).

Prinsip kerja spektrofotometer UV-Vis yaitu apabila cahaya monokromatik melalui suatu media (larutan), maka sebagian cahaya tersebut diserap, sebagian dipantulkan, dan sebagian lagi dipancarkan. Panjang gelombang tertentu akan dilewatkan pada sampel yang mengandung suatu zat dalam kondisi tertentu. Oleh karena itu, terdapat cahaya yang diserap (diabsorpsi) dan ada yang dilewatkan. Cahaya yang dilewatkan akan diterima oleh detektor. Detektor kemudian akan menghitung cahaya yang diterima dan diserap oleh sampel. Cahaya yang diserap sebanding dengan konsentrasi zat yang terkandung dalam sampel sehingga akan diketahui konsentrasi zat dalam sampel secara kuantitatif (29).

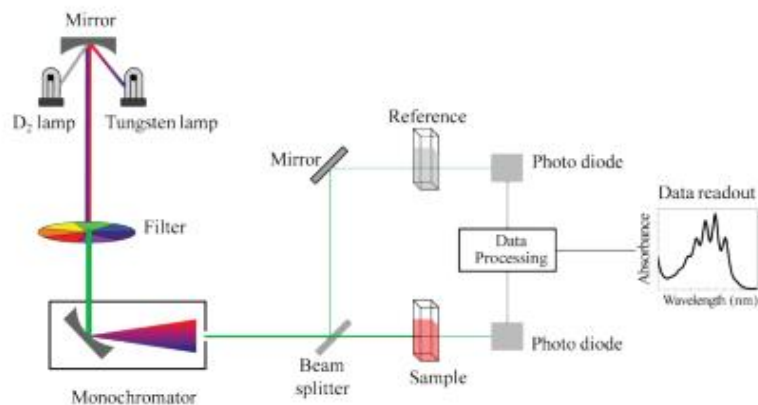
Interaksi senyawa organik dengan sinar ultraviolet dan sinar tampak, dapat digunakan untuk menentukan struktur molekul senyawa organik. Bagian dari molekul yang paling cepat bereaksi dengan sinar tersebut adalah elektron-elektron ikatan dan elektron-elektron bebas. Sinar ultraviolet dan sinar tampak merupakan energi yang bila mengenai elektron-elektron tersebut, maka elektron akan tereksitasi dari keadaan dasar ke tingkat energi yang lebih tinggi, eksitasi elektron-elektron ini direkam dalam bentuk spektrum yang dinyatakan sebagai panjang gelombang dan absorbansi, sesuai dengan jenis elektron-elektron yang terdapat dalam molekul yang dianalisis (30).

Pada umumnya terdapat dua tipe instrumen spektrofotometer, yaitu *single beam* dan *double beam*. Pada spektrofotometer *single beam* pengukuran absorbansi pada panjang gelombang tunggal (30). Sedangkan pada spektrofotometer *double beam* pengukuran dapat dilakukan secara bersamaan antara kuvet yang berisi larutan standar dan kuvet yang berisi blanko dalam satu ruang sehingga pembacaan serapan zat tidak dipengaruhi oleh perubahan tegangan listrik karena blanko dan zat diukur pada saat yang bersamaan (28).



Gambar 3. Diagram alat spektrofotometer UV Vis (single beam) (39).

Sumber sinar polikromatis untuk sinar UV adalah lampu deuterium, sedangkan untuk sinar tampak adalah lampu wolfram. Monokromator pada spektrofotometer UV-Vis digunakan lensa prisma dan filter optik. Sel sampel berupa kuvet yang terbuat dari kuarsa atau gelas dengan lebar yang bervariasi. Detektor berupa detektor foto, detektor panas atau detektor diode foto yang berfungsi menangkap cahaya yang diteruskan dari sampel dan mengubahnya menjadi arus listrik (30).



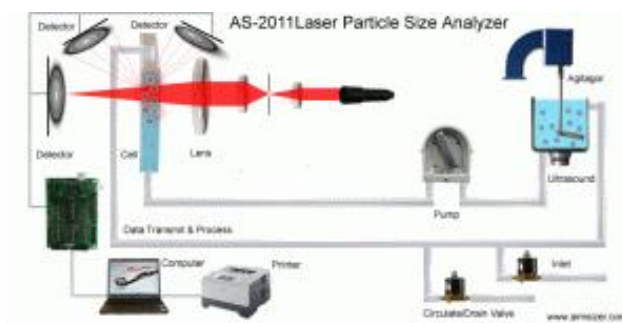
Gambar 4. Diagram spektrofotometer UV-Vis (double beam) .

2.5. Particle Size Analytics (PSA)

Particle size analyzer (PSA) merupakan salah satu alat yang dapat digunakan untuk pengujian distribusi ukuran partikel. Instrumen PSA memanfaatkan sebuah deviasi sumber cahaya dan detektor. Selain untuk menganalisis ukuran partikel, instrumen PSA seringkali digunakan untuk mengukur bobot molekul (31).

PSA bekerja dengan prinsip hamburan cahaya atau *light scattering*, yaitu apabila suatu berkas cahaya mengenai suatu partikel, berkas cahaya tersebut terhambur ke berbagai sudut sehingga intensitas cahaya yang diteruskan berkurang. Hamburan cahaya pada rentang cahaya tampak dapat memberikan beberapa informasi mengenai suatu partikel, seperti ukuran, potensial zeta, dan bobot molekul (31).

Instrumen PSA terdiri dari suatu sumber yang menghasilkan berkas cahaya, kemudian cahaya akan melewati sampel dan detektor. Umumnya detektor yang digunakan ada dua, satu untuk mengukur intensitas cahaya yang diteruskan dan yang lain untuk mengukur intensitas cahaya yang terhambur pada sudut tertentu. Berkas cahaya tampak yang digunakan umumnya berasal dari lampu Neon atau Helium, sedangkan detektor berupa tabung *photomultiplier* dan fotoiodida (31).



Gambar 5. Skema alat Particle Size Analyzer

Teknik-teknik pengukuran menggunakan hamburan cahaya umumnya mengharuskan partikel berada dalam sistem dispersi, sehingga satu partikel yang sama bisa jadi akan menghasilkan data pengukuran yang berbeda untuk satu parameter. Medium dispersi yang digunakan akan mempengaruhi viskositas sistem dispersi dan laju difusi partikel, dimana laju difusi berbanding terbalik dengan viskositas. Oleh karena itu, penting bagi pengguna untuk melakukan pengukuran pada medium dispersi yang sesuai dengan tujuan penggunaan partikel

2.6. Fourier Transform Infra Red (FTIR)

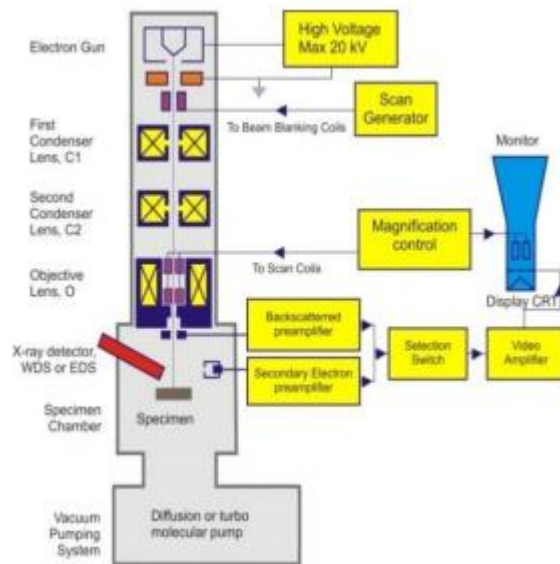
Fourier Transform Infrared (FT-IR) merupakan suatu metode pengukuran yang mendeteksi struktur molekul suatu senyawa dengan mengidentifikasi gugus fungsi penyusun suatu senyawa berdasarkan penyerapan radiasi elektromagnetik (32). Daerah spektrofotometri dibagi menjadi tiga bagian, yaitu inframerah dekat ($13000-4000\text{ cm}^{-1}$), inframerah tengah ($400-4000\text{ cm}^{-1}$) dan inframerah jauh ($<400\text{ cm}^{-1}$). Daerah paling banyak digunakan untuk penelitian gugus fungsi dan sidik jari adalah daerah inframerah tengah (33). Pengukuran pada spektrum inframerah dilakukan pada daerah cahaya inframerah tengah yaitu pada panjang gelombang $2,5-5,0\text{ }\mu\text{m}$ atau bilangan gelombang $4000-400\text{ cm}^{-1}$. Energi yang dihasilkan oleh radiasi akan menimbulkan vibrasi atau getaran molekul. Hasil pengukuran spektrofotometer inframerah yaitu pita absorpsi dan setiap jenis ikatan kimia atau gugus fungsi akan memberikan bentuk dan jenis pita absorpsi yang berbeda (34). Daftar bilangan gelombang setiap jenis ikatan dapat dilihat pada Tabel 2 (34).

Tabel 2. Daftar bilangan gelombang dari berbagai jenis ikatan.

Bilangan gelombang (cm^{-1})	Jenis ikatan
3750-3000	regang O-H, N-H
3000-2700	regang $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$, C-H, C-H aldehyd
2400-2100	regang $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $\text{C}\equiv\text{N}$
1900-1650	regang C=O (asam, aldehyd, keton, amida, ester, anhidrida)
1675-1500	regang C=C (aromatic dan alifatik), C=N
1475-1300	C-H bending
1000-650	C=C-H, Ar-H bending

2.7. Scanning Electron Microscopy (SEM)

Instrumen SEM terdiri atas komponen utama yaitu tiga pasang lensa elektromagnetik yang berfungsi memfokuskan berkas elektron menjadi sebuah titik kecil, lalu oleh dua pasang scan coil discan-kan dengan frekuensi variabel pada permukaan sampel. Yang kedua adalah sumber elektron, biasanya berupa filamen dari bahan kawat tungsten atau berupa jarum dari paduan Lantanum Hexaboride LaB₆ atau Cerium Hexaboride CeB₆, yang dapat menyediakan berkas elektron yang teoretis memiliki energi tunggal (monokromatik). Ketiga adalah imaging detektor, yang berfungsi mengubah sinyal elektron menjadi gambar/image. Sesuai dengan jenis elektronnya, terdapat dua jenis detektor dalam SEM ini, yaitu detektor SE dan detektor BSE (35).



Gambar 6. Diagram skematik fungsi dasar dan cara kerja SEM(42).

SEM sangat cocok digunakan dalam situasi yang membutuhkan pengamatan permukaan kasar dengan pembesaran berkisar antara 20 kali sampai 500,000 kali. Sebelum melalui lensa elektromagnetik terakhir *scanning raster* mendeflesikan berkas elektron untuk men-scan permukaan sampel. Hasil scan ini tersinkronisasi dengan tabung sinar katoda dan gambar sampel akan tampak pada area yang di-*scan*. Tingkat kontras yang tampak pada tabung sinar katoda timbul karena hasil refleksi yang berbeda-beda dari sampel. Sewaktu berkas elektron menumbuk permukaan sampel sejumlah elektron direfleksikan sebagai *backscattered electron* (BSE) dan yang lain membebaskan energi rendah *secondary electron* (SE). Emisi radiasi elektromagnetik dari sampel timbul pada

panjang gelombang yang bervariasi tapi pada dasarnya panjang gelombang yang lebih menarik untuk digunakan adalah daerah panjang gelombang cahaya tampak (*cathodoluminescence*) dan sinar-X. Elektron-elektron BSE dan SE yang direfleksikan dan dipancarkan sampel dikumpulkan oleh sebuah scintillator yang memancarkan sebuah pulsa cahaya pada elektron yang datang. Cahaya yang dipancarkan kemudian diubah menjadi sinyal listrik dan diperbesar oleh photomultiplier. Setelah melalui proses pembesaran sinyal tersebut dikirim ke bagian grid tabung sinar katoda (36).

Jika elektron sumber dalam perjalanannya di dalam bahan hanya melewati awan elektron atau orbital sebuah atom maka elektron tersebut dapat saja memindahkan sebagian energi kinetiknya kepada satu atau lebih elektron pada orbit tersebut. Elektron akan menjadi tidak stabil dan dalam kondisi tereksitasi sehingga meninggalkan posisinya dan keluar dari permukaan bahan, maka elektron tersebut dikenal sebagai *secondary electron* (SE) atau elektron sekunder. Karena elektron-elektron SE memiliki energi yang rendah, maka hanya elektron-elektron yang berada atau sangat dekat permukaan bahan saja yang dapat lolos ke luar. Dengan bantuan detektor khusus elektron SE dapat dimanfaatkan untuk membentuk image morfologi permukaan bahan dengan baik. Struktur permukaan berikut ciri-cirinya, seperti batas butir, edge, porositas, puncak atau lembah akan terlihat lebih detil dengan resolusi yang lebih tinggi dibanding BSE (35).

BAB III

PELAKSANAAN PENELITIAN

3.1. Alat dan Bahan

3.1.1. Alat

Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu), alat uji disolusi (SR8PLUS Hansson), *Ultra turrax* (IKA), *Particle Size Analyzer* (Shimadzu), spektrometri IR (Shimadzu), *Scanning Electron Microscopy*, desikator, neraca analitik, pH meter, pipet volume (*Pyrex*) dan alat-alat kaca lainnya.

3.1.2. Bahan

Bisoprolol fumarat (Mehta API Pvt. Ltd.), etil selulosa (Shanghai Honest Chem), n-heksan (Brataco), paraffin cair (Brataco), tween 80, aseton, asetonitril p.a (Merck), aquadest, Asam klorida pekat, kertas saring, dan perkamen.

3.2. Prosedur Kerja

3.2.1. Pemeriksaan Bahan Baku

Bisoprolol fumarat diamati secara organoleptis dan dibandingkan dengan standar yang tertera pada Farmakope Indonesia Edisi VI. Pemeriksaan bahan baku lainnya dilakukan dengan cara yang sesuai dengan literatur *Handbook of Pharmaceutical Exipient 6th edition* dan literatur lainnya meliputi pemeriksaan organoleptis (warna, bentuk, bau).

3.2.2. Komponen-komponen Pembuatan Mikrokapsul

Campuran bisoprolol fumarat dengan polimer yang digunakan untuk pembuatan mikrokapsul, dibuat dalam tiga perbandingan formula yang berbeda antara zat aktif dan polimer (bisoprolol fumarat : etil selulosa) 1:1, 1:2, dan 1:3.

Tabel 3. Komponen-komponen pembuatan mikrokapsul.

Bahan	F1 (1:1)	F2 (1:2)	F3 (1:3)
Bisoprolol fumarat (g)	1,2	1,2	1,2
Etil selulosa (g)	1,2	2,4	3,6
Aseton (mL)	20	40	60
Paraffin cair (mL)	78,4	156,8	235,2
Tween 80 (mL)	1,6	3,2	4,8
n-heksan	qs	qs	qs

3.2.3. Pembuatan Mikrokapsul

Etil selulosa dilarutkan dalam aseton menggunakan wadah beaker glass, aduk dan homogenkan. Kemudian bisoprolol fumarat didispersikan ke dalam larutan etil selulosa sedikit demi sedikit hingga homogen, selanjutnya diemulsikan paraffin cair yang mengandung 2% tween 80, aduk pada suhu 25°C dengan kecepatan 3000 rpm. Dilakukan pengadukan selama 5 jam sampai aseton diuapkan. Mikrokapsul dikumpulkan dengan cara endap tuang, dicuci dengan *n*-heksan untuk menghilangkan paraffin cair yang melekat. Setelah itu disaring dan keringkan di dalam desikator.

3.3 Evaluasi Mikrokapsul

3.3.1 Morfologi dan Struktur

Evaluasi morfologi dan struktur mikrokapsul dilakukan menggunakan alat *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Mikrokapsul diletakkan pada SEM *specimen holder* aluminium dan dilapisi palladium dengan ketebalan 10 nm. Sampel kemudian diamati dengan berbagai perbesaran alat SEM. Voltase diukur pada 20 kV dan arus 12 mA (Sujatno A, Salam R, Bandriyana B, Dimiyati A).

3.3.2 Distribusi Ukuran Partikel

Distribusi ukuran partikel mikrokapsul bisoprolol fumarat dianalisa menggunakan alat *Particle Size Analyzer*. Sebelum digunakan, alat PSA dinyalakan kemudian didiamkan terlebih dahulu selama ±20 menit. Setelah itu, perangkat komputer yang terhubung dengan alat dinyalakan. Kemudian dilakukan pengaturan pada alat. Sejumlah mikrokapsul didispersikan di dalam aquadest kemudian dikocok menggunakan *vortex mixer* selama ±1

menit. Kemudian dimasukkan ke dalam kuvet, setelah itu kuvet dimasukkan ke dalam alat dan ditutup dengan sebuah sensor. Alat secara otomatis akan mengukur ukuran partikel sebanyak enam kali pengukuran.

3.3.3 Evaluasi Interaksi Zat Aktif dan Polimer

Evaluasi interaksi zat aktif dan polimer dilakukan menggunakan spektrometri IR. Evaluasi dilakukan dengan cara sampel diletakkan di atas kristal ATR hingga menutupi semua permukaan kristal. Analisis dilakukan pada sampel bisoprolol fumarat, etil selulosa, bisoprolol fumarat BPF1, mikrokapsul formula 1, formula 2 dan formula 3 pada bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} .

3.3.4 Analisis Mikrokapsulasi

a. Berat mikrokapsul yang diperoleh

Berat mikrokapsul yang diperoleh ditimbang dengan timbangan analitik.

b. Penentuan kadar bisoprolol fumarat dalam mikrokapsul dengan spektrofotometer UV-Vis

1. Pembuatan larutan induk bisoprolol fumarat

Pembuatan larutan induk bisoprolol fumarat dengan cara ditimbang saksama 50 mg bisoprolol fumarat BPF1 menggunakan timbangan analitik, dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL, kemudian ditambahkan pelarut aquadestilata:asetonitril (65:35) sebanyak 1 mL, kocok hingga larut lalu dicukupkan dengan aquadestilata:asetonitril (65:35) sampai tanda batas sehingga didapatkan konsentrasi 1000 $\mu\text{g/mL}$ (Yandi, Rapsan. Rivai, Harrizul. Chandra B) (Kementerian Kesehatan RI. Farmakope Indonesia Edisi VI).

2. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum biosoprolol fumarat

Lakukan pengenceran bertingkat larutan induk bisoprolol fumarat 1000 $\mu\text{g/mL}$ dengan cara dipipet 2 mL larutan induk bisoprolol fumarat 1000 $\mu\text{g/mL}$ dan dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL, dicukupkan dengan aquadestilata:asetonitril (65:35) sampai tanda batas dan dikocok sampai homogen sehingga didapat konsentrasi larutan 200 $\mu\text{g/mL}$. Larutan bisoprolol fumarat 200 $\mu\text{g/mL}$ dipipet sebanyak 1 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL, dicukupkan dengan aquadestilata:asetonitril (65:35) sampai tanda batas dan

dikocok homogen sehingga didapatkan konsentrasi larutan 20 µg/mL. Larutan konsentrasi 20 µg/mL dipipet sebanyak 5 mL ke dalam labu ukur 10 mL, dicukupkan dengan aquadestilata:asetonitril (65:35) sampai tanda batas dan dikocok homogen hingga didapatkan konsentrasi larutan 10 µg/mL. Ukur absorbansi pada rentang panjang gelombang serapan 200-400 nm dengan spektrofotometer UV-Vis. Tentukan panjang gelombang bisoprolol fumarat yang memberikan serapan maksimum (Yandi, Rapsan. Rivai, Harrizul. Chandra B).

3. Pembuatan kurva kalibrasi

Larutan bisoprolol fumarat konsentrasi 20 µg/mL sebanyak 3 mL, 4 mL, 5 mL, 6 mL, 7 mL dan 8 mL yang masing-masingnya dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL, dicukupkan sampai tanda batas dengan aquadestilata:asetonitril (65:35) lalu dihomogenkan hingga diperoleh konsentrasi 6 µg/mL, 8 µg/mL, 10 µg/mL, 12 µg/mL, 14 µg/mL dan 16 µg/mL. Kemudian absorbansi diukur pada panjang gelombang serapan maksimum bisoprolol fumarat dengan spektrofotometer UV-Vis dan didapatkan kurva kalibrasi serta persamaan regresi (Yandi, Rapsan. Rivai, Harrizul. Chandra B).

4. Penentuan kadar mikrokapsul bisoprolol fumarat

Mikrokapsul bisoprolol fumarat dari masing-masing formula ditimbang setara dengan 50 mg bisoprolol. Gerus hingga halus kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL, dilarutkan dengan aquadestilata:asetonitril (65:35) sampai tanda batas, lalu dikocok sampai homogen (Yandi, Rapsan. Rivai, Harrizul. Chandra B). Lakukan pengenceran bertingkat larutan induk bisoprolol fumarat 1000 µg/mL dengan cara dipipet 2 mL larutan induk bisoprolol fumarat 1000 µg/mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL, dicukupkan dengan aquadestilata:asetonitril (63:35) sampai tanda batas dan dikocok homogeny sehingga didapatkan konsentrasi larutan 200 µg/mL. Larutan bisoprolol fumarat 200 µg/mL dipipet sebanyak 1 mL dan dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL, dicukupkan dengan aquadestilata:asetonitril (65:35) sampai tanda batas dan dikocok homogen sehingga didapatkan konsentrasi larutan 20 µg/mL. Larutan konsentrasi 20 µg/mL dipipet sebanyak 8 mL ke dalam labu ukur 10 mL, dicukupkan dengan aquadestilata:asetonitril (63:35) sampai tanda batas dan dikocok homogen sehingga

didapatkan konsentrasi larutan 16 µg/mL. Ukur absorban dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang serapan maksimum bisoprolol fumarat. Konsentrasi bisoprolol fumarat dapat dihitung menggunakan persamaan regresi dari kurva kalibrasi bisoprolol fumarat. Kemudian tentukan kadar bisoprolol fumarat dalam mikrokapsul (Yandi, Rapsan. Rivai, Harrizul. Chandra B) ((Kementerian Kesehatan RI. Farmakope Indonesia Edisi VI).

5. Penentuan loading obat dan efisiensi enkapsulasi

Dari penentuan kadar bisoprolol fumarat dalam mikrokapsul yang diperoleh dapat dihitung persentase zat aktif yang tersalut dengan rumus sebagai berikut:

$$Efisiensi\ enkapsulasi = \frac{jumlah\ obat\ sebenarnya}{jumlah\ obat\ secara\ teoritis} \times 100$$

Perhitungan loading obat dapat menggunakan rumus sebagai berikut :

$$\% Loading = \frac{berat\ zat\ aktif\ bisoprolol\ fumarat}{berat\ mikrokapsul} \times 100\%$$

3.3.5 Uji Kebocoran Mikrokapsul

Uji kebocoran mikrokapsul dilakukan menggunakan cairan saliva buatan pH 6,8. Pembuatan cairan saliva buatan dilakukan menggunakan cairan NaCl fisiologis 0,9% sebanyak 500 mL. Kemudian pH saliva buatan diseimbangkan dan dikontrol menggunakan HCl hingga mencapai pH yang ditentukan yaitu 6,8. Mikrokapsul ditimbang setara 2,5 mg bisoprolol, kemudian dimasukkan kedalam erlenmeyer dan ditambahkan 4 mL saliva buatan, dilakukan pengadukan selama 1 menit. Kemudian tentukan kadar bisoprolol dalam saliva buatan dengan dianalisa absorban pada panjang gelombang serapan maksimum bisoprolol yang telah didapatkan menggunakan alat spektrofotometri Uv-Vis (Unita R L, Nisak R.) (Langen EN, Rumampuk JF, Leman MA)

3.3.6 Uji Disolusi

Pada evaluasi ini ditentukan profil disolusi dari mikrokapsul bisoprolol fumarat menggunakan metode keranjang dalam medium lambung buatan tanpa enzim pH 1,2 volume medium disolusi 900 mL, kecepatan pengadukan 75 rpm, dan temperatur 37°C. Pengambilan cuplikan dilakukan pada menit ke-10, 15, 20, 30, 45, dan 60 sebanyak 5 mL.

Pada setiap interval waktu pengambilan cuplikan, ambil cuplikan dari bagian tengah antara permukaan media disolusi dan bagian atas dari pengaduk keranjang, tidak kurang 1 cm dari dinding labu. Setiap pengambilan larutan diganti dengan medium yang sama sebanyak 5 mL sehingga volumenya tetap. Kemudian lakukan penetapan kadar pada setiap cuplikan dengan dianalisa absorban pada panjang gelombang serapan maksimum bisoprolol fumarat yang telah didapatkan menggunakan alat spektrofotometri Uv-Vis (Djajadisastra J, Novitasari A, Sutriyo).

3.4 Analisis Data Secara Statistik

Analisis data hasil evaluasi uji disolusi diolah secara statistik menggunakan program SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) 22. Data dianalisis menggunakan metode *One Way* ANOVA.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Pemeriksaan Bahan Baku

Pemeriksaan bahan baku dilakukan untuk memastikan keaslian dari bahan yang digunakan. Pemeriksaan bahan baku meliputi pemeriksaan organoleptis dan kelarutan dibandingkan dengan standar yang tertera pada literatur. Pengamatan organoleptis dilakukan dengan mengamati warna, bentuk, dan bau masing-masing bahan baku sedangkan pemeriksaan kelarutan dilakukan dengan melarutkan bahan baku dengan pelarut yang digunakan dalam proses formulasi. Hasil pemeriksaan bahan baku dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil pemeriksaan bahan baku bisoprolol fumarat.

Bahan Baku	Pemeriksaan		Persyaratan* (20), (18), (13)	Pengamatan
1. Bisoprolol fumarat	Pemerian	Warna	Putih	Putih
		Bentuk	Serbuk	Serbuk
		Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
	Kelarutan	Dalam air	Sangat mudah larut	Sangat mudah larut (2:1)
		Dalam aseton	Sukar larut	Sukar larut (1:500)
2. Etil selulosa	Pemerian	Warna	Putih	Putih
		Bentuk	Serbuk	Serbuk
		Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
	Kelarutan	Dalam air	Praktis tidak larut	Sukar larut (1:500)
		Dalam aseton	Mudah larut	Mudah larut (1:9)
3. Paraffin cair	Pemerian	Warna	Transparan	Transparan
		Bentuk	Cairan seperti minyak	Cairan seperti minyak
		Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
	Kelarutan	Dalam air	Praktis tidak larut	Praktis tidak larut
		Dalam aseton	Praktis tidak larut	Praktis tidak larut
4. Aseton	Pemerian	Warna	Transparan	Transparan
		Bentuk	Cairan mudah menguap	Cairan mudah menguap
		Bau	Khas	Khas
	Kelarutan	Dalam air	Larut	Larut
5. n-heksan	Pemerian	Warna	Transparan	Transparan
		Bentuk	Cairan mudah	Cairan mudah

			menguap	menguap
		Bau	Khas	Khas
	Kelarutan	Dalam air	Praktis tidak larut	Praktis tidak larut

* (Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME) (Kementerian Kesehatan RI. Farmakope Indonesia Edisi VI)

Pemeriksaan bahan baku yang dilakukan telah memenuhi persyaratan yang tercantum dalam Farmakope Indonesia Edisi VI, *Handbook of Pharmaceutical Exipients*, serta berdasarkan *Certificate of Analysis*. Spesifikasi masing-masing bahan baku dapat dilihat pada Lampiran 3. Gambar 29-31.

4.2. Pembuatan Mikrokapsul Bisoprolol Fumarat

Mikrokapsul bisoprolol fumarat dibuat dengan 3 jenis formula dengan perbandingan bisoprolol fumarat dan etil selulosa yaitu formula 1 (1:1), formula 2 (1:2), dan formula 3 (1:3). Pembuatan mikrokapsul dilakukan dengan metode penguapan pelarut, metode ini dipilih karena dalam formula digunakan aseton sebagai pelarut yang melarutkan etil selulosa dan mudah menguap, selanjutnya bisoprolol fumarat didispersikan ke dalam campuran. Paraffin cair digunakan sebagai fase pendispersi/fase eksternal dan tween 80 berperan sebagai stabilisator emulsi dalam formula, n-heksan digunakan sebagai pencuci untuk membersihkan mikrokapsul dari paraffin yang melekat setelah dilakukan pengadukan.

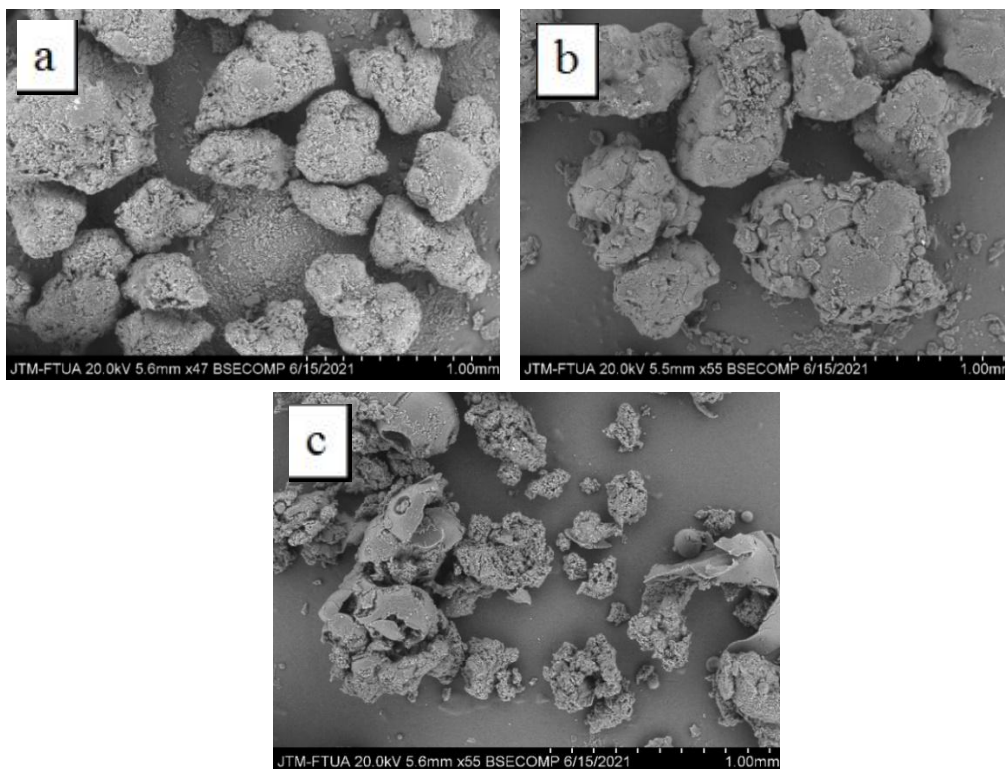
Pembuatan mikrokapsul bisoprolol dilakukan menggunakan alat *Ultra Turrax* dengan kecepatan 3000 rpm. Dalam metode penguapan pelarut, proses terbentuknya mikrokapsul dimulai dengan memisahkannya emulsi tetesan fase terdispersi dalam fase pembawa membentuk droplet kecil (Djajadisastra J, Novitasari A, Sutriyo). Seiring dengan berjalannya pengadukan, aseton akan menguap sehingga emulsi mulai pecah dan terbentuk butiran-butiran mikrokapsul dalam fase pembawa (Benita S). Apabila pengadukan dihentikan maka akan terlihat mikrokapsul yang terbentuk turun ke dasar wadah. Setelah terbentuk, mikrokapsul kemudian dipisahkan dari fase pembawa dengan cara endap tuang lalu dicuci dengan n-heksan. Pencucian dilakukan berulang kali sampai didapatkan mikrokapsul yang tidak lengket dan bersih dari fase pembawa (Djajadisastra J, Novitasari A, Sutriyo).

Dalam pembuatan mikrokapsul ini digunakan tween 80 yang berguna untuk membantu proses mikroenkapsulasi dengan menurunkan tegangan antarmuka. Dari hasil penelitian mikroenkapsulasi propranolol hidroklorida dengan penyalut etil selulosa menggunakan metoda penguapan pelarut didapatkan konsentrasi optimum tween 80 yang digunakan sebesar 2% (Djajadisastra J, Novitasari A, Sutriyo).

4.3. Evaluasi Mikrokapsul

4.3.1. Morfologi dan Struktur

Evaluasi mikrokapsul secara mikroskopis dilakukan dengan foto SEM (*Scanning Electron Microscope*). Pengujian ini dilakukan untuk melihat morfologi dan struktur pada masing-masing formula mikrokapsul. Hasil foto mikrokapsul menggunakan SEM dapat dilihat pada Gambar 7.



Gambar 7. Morfologi SEM Mikrokapsul Formula 1 (a), Formula 2 (b), Formula 3 ©

Hasil pengamatan morfologi dan struktur mikrokapsul yang dilakukan dengan foto SEM pada perbesaran 47 kali dan 55 kali terlihat bentuk ketiga formula mikrokapsul yang tidak beraturan (*irregular*) dan permukaannya kasar.

4.3.2. Distribusi Ukuran Partikel

Distribusi ukuran partikel mikrokapsul dianalisa menggunakan alat *particle size analyzer*. Mikrokapsul yang diperoleh didispersikan dalam aquadest. Hasil pengukuran dari ketiga formula dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil distribusi ukuran mikrokapsul berdasarkan diameter.

Mikrokapsul	Median (μm)	Rata-rata (μm) \pm SD
F1	139,361	139,232 \pm 0,068
F2	158,875	161,066 \pm 0,071
F3	182,372	183,491 \pm 0,089

Keterangan :

F1 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:1)

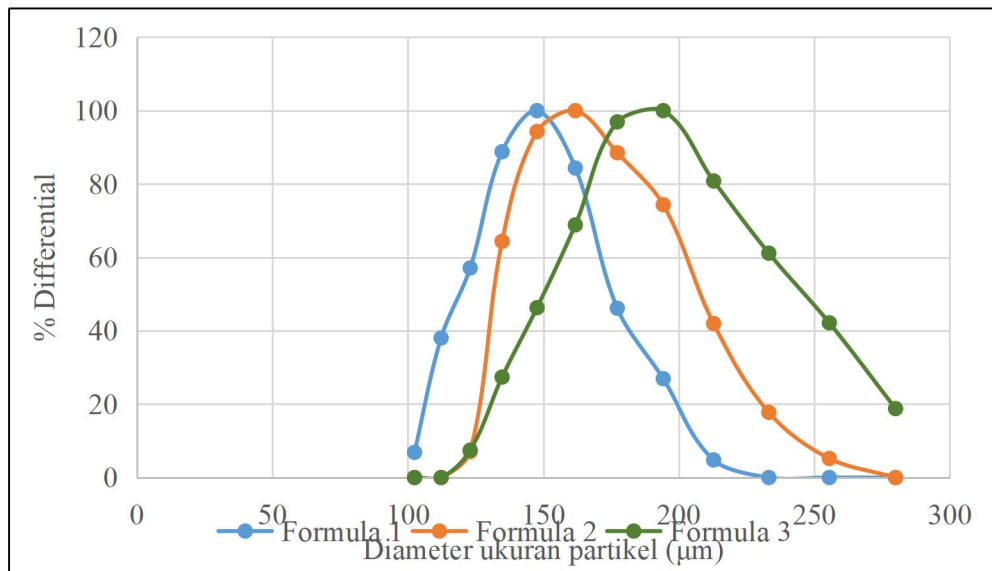
F2 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:2)

F3 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:3)

Ukuran partikel rata-rata semakin meningkat dengan makin besarnya konsentrasi polimer. Hal ini terjadi karena konsentrasi polimer yang tinggi menghasilkan peningkatan yang signifikan terhadap kekentalan polimer dalam larutan dan efisiensi pengadukan berkurang, sehingga menyebabkan peningkatan ukuran partikel (Biswal I, Dinda A, Das D, Si S, Chowdary KA).(Noviza D, Harliana T, Rasyad AA) (Sulastri E, Ibrahim N, Budiarti S.)

Hasil uji distribusi ukuran partikel menunjukkan bahwa ukuran mikrokapsul berada dalam range 1-200 μm . Pada masing-masing formula menunjukkan bahwa ukuran partikel dari mikrokapsul bisoprolol fumarat yang paling kecil diperoleh pada formula 1 dibandingkan dengan formula 2 dan formula 3. Hal ini dapat disebabkan karena pada konsentrasi etil selulosa yang semakin meningkat menyebabkan dinding mikrokapsul menjadi semakin tebal sehingga ukuran partikel meningkat. Hasil pengukuran partikel ketiga mikrokapsul yang didapat dengan metoda penguapan pelarut memenuhi persyaratan yaitu antara 5-5000 μm (Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL).

Kecepatan pengadukan akan mempengaruhi bentuk dan ukuran dari mikrokapsul yang dihasilkan, pada pengadukan yang lambat akan dihasilkan mikrokapsul dengan ukuran partikel yang lebih besar. Sebaliknya, pada pengadukan dengan kecepatan tinggi dapat menyebabkan terbentuknya mikrokapsul dengan ukuran yang lebih kecil. Kesempurnaan penyalutan pada mikrokapsul juga dipengaruhi oleh lamanya pengadukan (Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL).



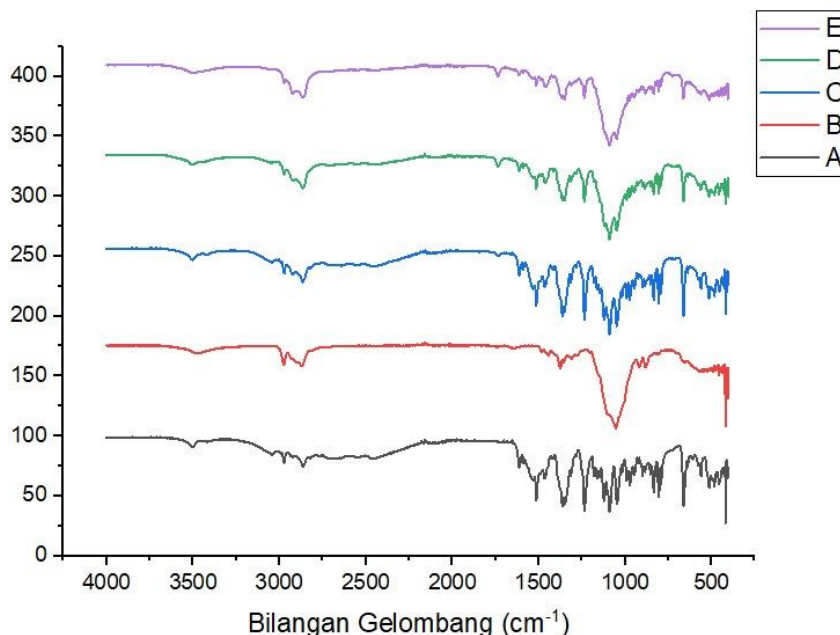
Gambar 8. Grafik distribusi ukuran mikrokapsul

Pengukuran jumlah dan ukuran partikel dapat dibuat suatu grafik yang menggambarkan hubungan antara jumlah partikel dengan ukuran partikel masing-masing formula (Gambar 8). Dari grafik yang diperoleh, masing-masing formula memiliki kurva berbentuk lonceng/kurva distribusi normal. Dari ketiga formula, formula 1 dan 3 memiliki kurva yang lebih runcing dibandingkan dengan formula 2. Hal ini menandakan distribusi ukuran partikel pada formula 2 kurang merata, semakin runcing kurva distribusi normal makin bertambah homogen suatu distribusi partikel (Harsisa ATI).. Distribusi ukuran partikel yang kurang merata pada formula 2 dapat disebabkan karena peningkatan konsentrasi etil selulosa, sehingga dapat terjadi penggumpalan yang menyebabkan mikrokapsul membentuk *droplet* yang tidak seragam.

4.3.3. Interaksi Zat Aktif dan Polimer

Analisis FTIR adalah analisis yang digunakan untuk mengevaluasi adanya interaksi dalam sistem mikroenkapsulasi. Adanya interaksi antara zat aktif dengan polimer ditandai

dengan adanya puncak baru ataupun adanya puncak yang bergeser. Adanya ikatan hidrogen yang terbentuk antara kedua zat ditandai dengan adanya pergeseran bilangan gelombang (Sulistiyani M, Huda N). Spektrum FTIR bisoprolol fumarat, etil selulosa, mikro kapsul formula 1, formula 2 dan formula 3 dapat dilihat pada Gambar 9.



Gambar 9. Spektrum FTIR Bisoprolol Fumarat (A), Etil Selulosa (B), Mikro kapsul Formula 1 (C), Formula 2 (D) dan Formula 3 (E)

Tabel 6. Bilangan gelombang bisoprolol fumarat, etil selulosa, mikro kapsul formula 1, formula 2 dan formula 3.

Gugus Fungsi	Bilangan gelombang (cm ⁻¹)				
	Bisoprolol fumarat	Etil selulosa	Formula 1	Formula 2	Formula 3
NH	3503,75	3468,07	3547,15	3505,68	-
CH ₂ simetris	2863,38	2871,09	2864,34	2865,31	2865,31
CH ₂ asimetris	2992,61	2973,32	-	-	-
C=O	-	-	1735,96	-	1735
C-H	1466,89	-	-	-	1461,10
C=C aromatik	1611,55	-	1514,15	1514,15	1514,15
C-O	1089,80	1099,44	1089,80	1089,80	1089,80

Keterangan :

- (-) = Adanya ikatan yang ketajaman spektrumnya sedikit berbeda dengan standar

Formula 1 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:1)

Formula 2 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:2)

Formula 3 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:3)

Hasil spektrum FTIR bisoprolol seperti yang tertera pada Tabel 6 menunjukkan bahwa gugus NH muncul pada bilangan gelombang $3750 - 3000 \text{ cm}^{-1}$. Gugus CH_2 muncul pada bilangan gelombang $2700 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ (Dachriyanus) (Shafaa MW). Gugus $\text{C}=\text{C}$ aromatik muncul pada bilangan gelombang $1675 - 1500 \text{ cm}^{-1}$. Gugus $\text{C}-\text{O}$ muncul pada bilangan gelombang $1000 - 800 \text{ cm}^{-1}$. Gugus $\text{C}-\text{H}$ muncul pada bilangan gelombang $1475 - 1300 \text{ cm}^{-1}$ (Dachriyanus). Dibandingkan dengan spektrum bisoprolol BPFI sudah memenuhi persyaratan. Dibuktikan dengan adanya gugus NH, $\text{C}=\text{C}$ (kromofor), $\text{C}-\text{O}$ (pada gugus asam karboksilat), dan $\text{C}-\text{H}$ terlihat pada Lampiran 1. Gambar 18.

Hasil spektrum FTIR untuk mikrokapsul bisoprolol formula 1, 2, dan 3 (Lampiran 1. Gambar 20-22) menunjukkan puncak spektrum yang dihasilkan hampir sama. Ketika dilakukan perbandingan dengan spektrum IR bahan baku, ketiga formula memiliki beberapa spektrum yang sama dengan spektrum bisoprolol dan etil selulosa, diantaranya : Etil selulosa berada pada bilangan gelombang $3000 - 2700 \text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan adanya gugus CH_2 . Bilangan gelombang $1475 - 1300 \text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan adanya gugus $\text{C}-\text{H}$. Bilangan gelombang $1000 - 800$ yang menunjukkan adanya gugus $\text{C}-\text{O}$ (Dachriyanus).

Dari hasil bilangan gelombang mikrokapsul formula 1, 2 dan 3 tidak terlihat adanya pergeseran bilangan gelombang yang berarti. Hal ini menandakan tidak adanya interaksi antara zat aktif dengan polimer yang digunakan. Pada mikrokapsul formula 3, gugus NH yang mencirikan bisoprolol tidak menghilang melainkan ikatan gugus NH tetap ada dengan ketajaman spektrum yang sedikit berbeda dengan standar.

4.3.4. Berat Mikrokapsul, Penentuan Kadar Obat, Loading Obat, dan Efisiensi Enkapsulasi

a. Berat mikrokapsul yang diperoleh

Tabel 7. Hasil penimbangan berat mikrokapsul bisoprolol dan % perolehan kembali mikrokapsul bisoprolol yang didapat.

Mikrokapsul	Berat mikrokapsul yang dihasilkan (g)	Berat mikrokapsul sebenarnya (g)	Perolehan kembali (%)
F1	2,096	2,4	87,33
F2	3,277	3,6	91,02
F3	4,572	4,8	95,25

Keterangan :

F1 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:1)

F2 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:2)

F3 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:3)

Berat mikrokapsul yang diperoleh dari ketiga formula berkurang dari berat mikrokapsul sebenarnya, sehingga persentase perolehan kembalinya tidak mencapai 100%. Hasil % perolehan kembali yang tidak mencapai 100% dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti bisoprolol yang tidak terkapsulasi seluruhnya (Arini RE).

b. Penentuan kadar bisoprolol fumarat dalam mikrokapsul dengan spektrofotometer Uv-Vis

1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum bisoprolol fumarat

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum bisoprolol fumarat dilakukan dengan menggunakan pelarut aquadest:asetonitril (64:35). Pengukuran dilakukan pada konsentrasi 10 µg/mL. Hasil panjang gelombang bisoprolol fumarat yang didapat yaitu 223,50 nm. Spektrum panjang gelombang bisoprolol fumarat dalam aquadest:asetonitril (64:35) dapat dilihat pada Lampiran 1. Gambar 15. Hasil pengukuran ini menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda dengan literatur dimana panjang gelombang bisoprolol fumarat dalam air yaitu 220 nm (Sandip, A., Sonali, P., Lata, K., Asha, T., Sumitra, J., Mukesh M, Avinash D).

2. Pembuatan kurva kalibrasi

Pembuatan kurva kalibrasi bisoprolol fumarat dalam pelarut aquadest:asetonitril (65:35) menghasilkan persamaan regresi $y = 0,0562x - 0,1416$ dengan $r = 0,9994$ yang

menunjukkan adanya hubungan linear antara nilai absorbansi terhadap konsentrasi zat terlarut yang dianalisis. Hubungan linear yang baik memiliki nilai koefisien korelasi r pada analisis regresi linear $y = bx + a$. dimana hubungan linear yang ideal dicapai jika nilai $b = 0$ dan r mendekati nilai 1. Data serapan bisoprolol fumarat dan kurva kalibrasi bisoprolol fumarat dalam aquadest:asetonitril (65:35) dapat dilihat pada Lampiran 1. Tabel 12 dan Gambar 11 (Suriansyah A, Gusrizal, Adhityawarman).

3. Penentuan kadar mikrokapsul bisoprolol fumarat

Hasil penetapan kadar yang setara dengan 50 mg bisoprolol fumarat dalam mikrokapsul, diperoleh kadar bisoprolol fumarat sebanyak 24,53% untuk formula 1, formula 2 adalah 15,73% dan formula 3 adalah 12,61%. Rendahnya kadar yang diperoleh dari masing-masing formula dapat disebabkan oleh bisoprolol yang tidak terkapsul sempurna sehingga pada saat proses endap tuang bisoprolol ikut terbawa bersama paraffin.

Tabel 8. Hasil penetapan kadar bisoprolol di dalam mikrokapsul.

Mikrokapsul	Absorbansi	Jumlah bisoprolol di dalam mikrokapsul (mg)	Rata-rata kadar (%) \pm SD
F1	0,227	20,50	24,53 \pm 2,21
	0,289	23,94	
	0,215	19,83	
F2	0,228	20,55	15,73 \pm 1,33
	0,272	23,00	
	0,234	20,89	
F3	0,321	25,72	12,61 \pm 1,49
	0,272	23,00	
	0,278	23,33	

Keterangan :

Pengulangan (n) = 3

F1 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:1)

F2 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:2)

F3 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:3)

Evaluasi terhadap efisiensi penyerapan dilakukan untuk mengetahui jumlah bahan aktif yang terjerap oleh polimer penyalut dalam mikrokapsul. Selain itu, nilai efisiensi penyerapan juga dapat menjadi gambaran efisiensi dari metode yang digunakan. Mikrokapsul dapat mengandung bahan inti hingga 99% dihitung terhadap berat

mikrokapsul (Herlina) (Desmawarni). Hasil efisiensi enkapsulasi dari mikrokapsul bisoprolol dapat dilihat pada Tabel 9.

Tabel 9. Hasil penentuan % loading obat dan % efisiensi enkapsulasi.

Mikrokapsul	Efisiensi enkapsulasi (%)	Loading obat (%)
F1	42,85	24,53
F2	42,96	15,73
F3	48,04	12,61

Keterangan :

F1 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:1)

F2 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:2)

F3 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:3)

Dari hasil penentuan kadar bisoprolol dalam mikrokapsul dan didapatkan efisiensi enkapsulasi bisoprolol fumarat pada mikrokapsul masih cukup rendah. Data hasil penentuan efisiensi enkapsulasi menunjukkan bahwa formula 3 memiliki efisiensi paling tinggi dan formula 1 memiliki efisiensi paling rendah. Semakin banyak polimer yang digunakan maka zat aktif yang terjerap akan semakin banyak. Sebaliknya semakin sedikit polimer yang digunakan maka zat aktif yang terjerap sedikit pula karena bahan penyalut kurang optimal dalam melindungi zat aktif tersebut (Bahera B, Sahoo S, Dhal S, Barik B, Gupta B) (Sulastri E, Ibrahim N, Budiarti S).

Etil selulosa sebagai bahan penyalut yang membentuk dinding kapsul mampu melindungi bisoprolol dengan baik sehingga akan meningkatkan nilai efisiensi penyerapan mikrokapsul bisoprolol. Kelebihan etil selulosa sebagai penyalut diantaranya dapat menghasilkan salut tipis yang lebih kuat dan lebih keras sehingga dapat meningkatkan sifatnya sebagai penghalang (Sulastri E, Ibrahim N, Budiarti S).

4.3.5. Uji Kebocoran Mikro kapsul

Uji kebocoran mikro kapsul dilakukan menggunakan cairan saliva buatan yang bertujuan untuk mengetahui jumlah bisoprolol yang terlepas dari mikro kapsul ketika di tempatkan di dalam mulut. Kadar bisoprolol di dalam saliva buatan dapat dilihat pada Tabel 10.

Tabel 10. Kadar bisoprolol di dalam cairan saliva buatan pH 6,8

Mikro kapsul	Absorbansi	Jumlah bisoprolol di dalam cairan saliva buatan (mg)	Kadar rata-rata (%) \pm SD
F1	0,219	1,43	9,37 \pm 0,82
	0,235	1,49	
	0,389	0,04	
F2	0,411	2,20	12,07 \pm 0,09
	0,391	2,12	
	0,367	2,03	
F3	0,200	1,35	6,21 \pm 0,18
	0,375	1,03	
	0,390	1,06	

Keterangan :

Pengulangan (n) = 3

F1 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:1)

F2 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:2)

F3 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:3)

Saliva merupakan cairan biologis dalam rongga mulut yang dihasilkan oleh kelenjar saliva mayor. Total volume saliva yang disekresi adalah 500-1500 mL/hari. Jumlah saliva yang disekresikan dalam keadaan yang tidak terstimulasi sekitar 0,32 mL/menit, sedangkan dalam keadaan terstimulasi mencapai 3-4 mL/menit (Rahayu YC, Kurniawati A. Cairan Rongga Mulut [Internet]).

Pada pembuatan cairan saliva buatan pH 6,8 digunakan larutan NaCl fisiologis 0,9% karena pada larutan NaCl 0,9% memiliki komposisi elektrolit Na⁺ dan Cl⁻. Ion penting dalam saliva adalah kation Na⁺ dan K⁺, anion Cl⁻ dan bikarbonat (HCO₃). Elektrolit lain yang terdapat dalam saliva seperti kalium, fosfat, flourida, tiosianat, magnesium, sulfat dan iodin (Unita R L, Nisak R).

Pengukuran panjang gelombang serapan maksimum bisoprolol fumarat dalam saliva buatan pH 6,8 dilakukan pada konsentrasi 10 µg/mL. Hasil panjang gelombang bisoprolol fumarat yang didapat yaitu 222 nm (Gambar 16). Pembuatan kurva kalibrasi bisoprolol fumarat dalam medium lambung buatan tanpa enzim menghasilkan persamaan regresi $y = 0,0495x - 0,1343$ dengan $r = 0,9992$. Data serapan bisoprolol fumarat saliva buatan pH 6,8 dapat dilihat pada Lampiran 1. Tabel 14. sedangkan kurva kalibrasi dapat dilihat pada Gambar 13.

Hasil penentuan kadar bisoprolol dalam saliva buatan menunjukkan bahwa terdapat bisoprolol yang terlepas dari mikrokapsul pada saat proses pengadukan. Hal ini menunjukkan bahwa ketika mikrokapsul di tempatkan di dalam mulut rasa pahit dari bisoprolol belum tertutupi karena terjadinya pelepasan zat aktif bisoprolol dari mikrokapsul sebelum mencapai lambung. Selain itu, hal ini juga menandakan bahwa metode yang digunakan untuk membuat mikrokapsul bisoprolol fumarat kurang efisien.

4.3.6. Uji Disolusi

Uji disolusi pada sediaan obat padat bertujuan untuk mengukur dan mengetahui jumlah zat aktif yang terlarut dalam media cair yang diketahui volumenya pada suatu waktu tertentu menggunakan alat tertentu sehingga dapat digunakan untuk meramalkan kecepatan terlepasnya obat dari sediaan padat (Aliyah, Rahman L, Harissa A).

Uji disolusi mikrokapsul bisoprolol fumarat dilakukan menggunakan cairan lambung buatan tanpa enzim pH 1,2 sebagai medium disolusinya sebanyak 900 mL. Hal ini bertujuan karena pelepasan zat aktif bisoprolol fumarat diharapkan dapat terjadi di lambung. Sebelum disolusi dilakukan terlebih dahulu pengukuran panjang gelombang bisoprolol fumarat dalam medium cairan lambung buatan tanpa enzim pH 1,2 dan pembuatan kalibrasi untuk mendapatkan persamaan regresi.

Pengukuran panjang gelombang serapan maksimum bisoprolol fumarat dilakukan dilakukan pada konsentrasi 10 µg/mL. Hasil panjang gelombang bisoprolol fumarat yang didapat yaitu 221,80 nm (Gambar 14). Pembuatan kurva kalibrasi bisoprolol fumarat dalam medium lambung buatan tanpa enzim menghasilkan persamaan regresi $y = 0,0476x - 0,2$ dengan $r = 0,9992$. Data serapan bisoprolol fumarat dalam medium cairan lambung buatan tanpa enzim pH 1,2 dapat dilihat pada Lampiran 1. Tabel 13 sedangkan kurva kalibrasi

dapat dilihat pada Gambar 12. Data % terdisolusi ketiga formula mikrokapsul bisoprolol selama 1 jam dapat dilihat pada Tabel 11.

Tabel 11. Hasil uji profil disolusi mikrokapsul bisoprolol dalam medium cairan lambung buatan tanpa enzim.

Waktu (menit)	% Terdisolusi			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Serbuk Bisoprolol
10	82,01	56,92	53,49	98,57
15	87,58	61,48	57,54	99,51
20	90,21	65,95	60,06	99,77
30	93,19	68,65	61,40	99,90
45	94,12	70,01	62,33	99,77
60	94,72	71,02	63,34	99,77

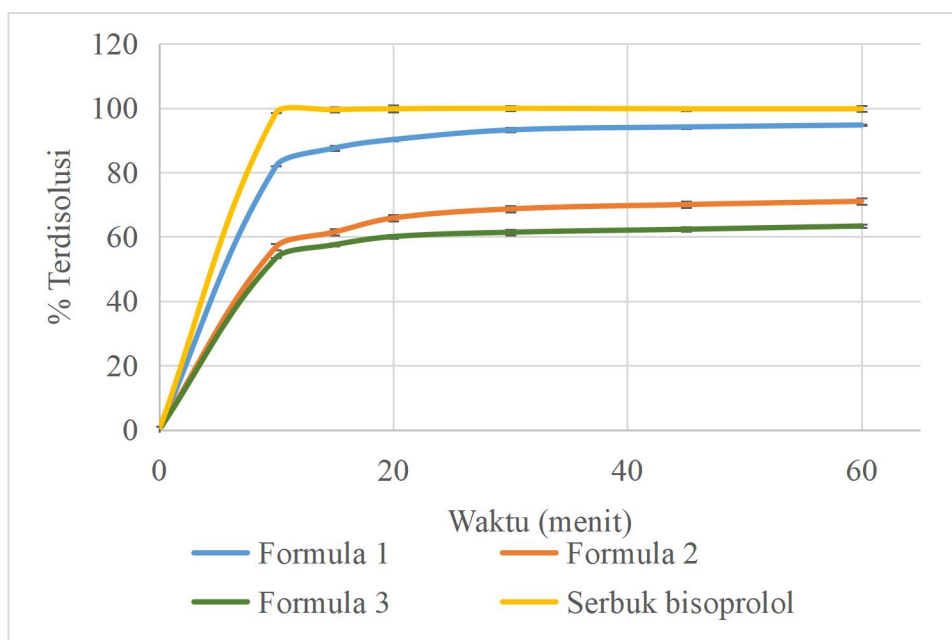
Keterangan :

Pengulangan (n) = 6

Formula 1 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:1)

Formula 2 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:2)

Formula 3 = Bisoprolol fumarat : etil selulosa (1:3)



Gambar 10. Kurva profil disolusi mikrokapsul bisoprolol fumarat masing-masing formula dalam medium cairan lambung buatan tanpa enzim

Dari uji profil disolusi memperlihatkan perbedaan profil pelepasan antara serbuk bisoprolol dengan mikrokapsul bisoprolol selama 1 jam. Persentase zat terdisolusi pada serbuk bisoprolol pada menit ke-60 yaitu 99,77%. Persentase zat terdisolusi pada menit ke-60 mikrokapsul bisoprolol fumarat untuk formula 1 adalah 94,72%, formula adalah 71,02%, dan formula 3 adalah 63,34%.

Hasil uji disolusi menunjukkan pelepasan zat aktif dari mikrokapsul lebih lambat daripada bisoprolol dalam bentuk serbuk yang tidak mengalami proses mikroenkapsulasi, karena dalam proses mikroenkapsulasi terjadi penyalutan secara tipis dari partikel zat padat dari bahan aktif, supaya terjadi pelepasan zat aktif maka penyalut harus mengalami desintegrasi terlebih dahulu dalam medium disolusi. Proses desintegrasi dari penyalut melibatkan beberapa sifat fisika yaitu difusi obat dari matriks dan erosi dari bahan matriks (Halim A, Arianti O, Umar S).

Dari hasil uji disolusi terlihat bahwa pelepasan obat mikrokapsul formula 1 lebih besar dibandingkan formula 2 dan formula 3. Hal tersebut menunjukkan bahwa adanya penambahan jumlah etil selulosa sebagai pembentuk dinding mikrokapsul akan menurunkan kecepatan pelepasan obat, akibat semakin tebalnya dinding mikrokapsul. Selain itu penurunan kecepatan pelepasan bisoprolol fumarat dari mikrokapsul disebabkan karena etil selulosa bersifat hidrofobik sehingga tidak larut dalam air dan sulit mengembang, akibatnya penetrasi cairan untuk berdifusi lebih lambat. Oleh karena itu waktu yang dibutuhkan untuk melepaskan sejumlah obat menjadi lebih lama. Ketebalan, kekerasan dan struktur pada permukaan penyalut (berpori atau tidak berpori) serta ukuran mikrokapsul juga dapat mempengaruhi kecepatan pelepasan obat (Djajadisastra J, Novitasari A, Sutriyo).

Penetapan model kinetika pelepasan bisoprolol dalam mikrokapsul telah dilakukan berdasarkan persamaan orde nol, orde 1, Higuchi, Kosemeyer-Peppas dan persamaan Langenburcher (Lampiran 1. Gambar 23-27). Dari kelima model kinetika tersebut, koefisien relasi dari persamaan Langenburcher yang paling mendekati 0,999 dimana terjadi proses difusi dan erosi mikrokapsul kemudian terjadi akumulasi dalam fraksi larutan yang mana memiliki nilai $b < 1$ yang menunjukkan bahwa kurva berbentuk parabola dengan kemiringan (*slope*) awal yang tinggi dan setelah itu konsisten terhadap eksponensial. Ini berarti tidak ada *lag time* atau pelepasan diawal yang lambat ($b < 1$) (Costa P, Lobo JMS). Nilai koefisien relasi formula 1, 2 dan 3 secara berturut-turut dapat dilihat pada Lampiran 1. Tabel 24.

Penentuan pengaruh penambahan polimer terhadap pelepasan zat aktif menggunakan metode analisa ANOVA satu arah, didapatkan hasil berbeda nyata yang berarti penambahan etil selulosa dengan jumlah yang semakin banyak sebagai polimer maka pelepasan bisoprolol fumarat dari mikrokapsul semakin lambat (Lampiran 1. Tabel 20-23).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Bisoprolol fumarat dapat dibuat menjadi bentuk mikrokapsul dengan metode penguapan pelarut. Ukuran yang dihasilkan ketiga formula mikrokapsul memenuhi persyaratan untuk metode penguapan pelarut yaitu 5-5000 μm . Ketiga formula memiliki efisiensi enkapsulasi yang rendah yaitu $<50\%$ yakni jumlah Bisoprolol fumarat yang lepas dari mikroenkapsulasi sangat sedikit. Efisiensi enkapsulasi tertinggi pada formula 3 (1:3) yaitu 48,04%. Sehingga, polimer etil selulosa tidak cukup baik digunakan untuk pembuatan mikrokapsul bisoprolol fumarat dengan metode penguapan pelarut.

5.2. Saran

1. Disarankan kepada peneliti selanjutnya untuk melanjutkan pembuatan mikrokapsul bisoprolol fumarat dengan metode lain.

Disarankan kepada peneliti selanjutnya untuk melakukan penentuan analisa residu pelarut pada mikrokapsul bisoprolol fumarat.

DAFTAR PUSTAKA

- American Society of Health-System Pharmacists. Drug Information Essentials. 2011.
- Kementerian Kesehatan RI. Farmakope Indonesia Edisi VI. Kemenkes RI. 2020. 2023–2025 p.
- Convention USP. United States Pharmacopeia 41 [Internet]. Thirty-Six. Vol. 4. Rockville: United Book Press, Inc.; 2018. 2413 p. Available from: <https://www.uspnf.com/>
- Moffat AC, Osselton MD, Widdop B. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. 4th Editio. London: Pharmaceutical Press; 2011.
- Charoo NA, Shamsher AAA, Lian LY, Abrahamsson B, Cristofolletti R, Groot DW. Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: Bisoprolol fumarate. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2014;103(2):378–91.
- Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference - 35th edition Martindale: The Complete Drug Reference - 35th edition. Nursing Standard. 2007;21(20):31–31.
- de Groote P, Ennezat PV, Mouquet F. Bisoprolol in the treatment of chronic heart failure. Vascular Health and Risk Management. 2007;3(4):431–9.
- Rampengan SH. Peran Terkini Beta-Bloker pada Pengobatan Kardiovaskular. 2014. 59–70 p.
- Sari OM. Studi Penggunaan Obat Golongan Beta-Blocker Pada Pasien Rawat Inap Rumah Sakit Ansari Saleh Banjarmasin. Jurnal Farmasi Udayana. 2020;9(2):123.
- Yenny Kandarini, Tatalaksana Farmakologi Terapi Hipertensi. Divisi Ginjal dan Hipertensi RSUP Sanglah Denpasar. 2017;
- Gilman AG. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis Of Therapeutics. 13th ed. California: McGraw-Hill Education; 2018.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th Editio. Grayslake: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2009.

- Suarsa W. Spektroskopi. In Bali: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana; 2015
- Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3rd Editio. Varghese Publishing House; 1987.
- Srifiana Y, Surini S, Yanuar A. Mikroenkapsulasi ketoprofen dengan metode koaservasi dan semprot kering menggunakan prigelatinisasi pati singkong ftalat sebagai eksipien penyalut. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2014;12(2):162–9.
- Fatmawaty HA, Nisa M, Riski R. Teknologi Sediaan Farmasi. Yogyakarta: Deepublish Publisher; 2019.
- Benita S. Microencapsulation : Methods and Industrial Applications. Benita S, editor. New York.: Marcel Dekker, Inc.; 1996.
- Khumaini MA. Mikroenkapsulasi Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa* L.) dengan Metode Koaservasi Kompleks. UIN Alauddin Makassar; 2017.
- Hidayah N. Perbandingan berbagai teknik mikroenkapsulasi pakan dalam menghasilkan daging sapi sehat. *Seminar Nasional dan Gelar Produk*. 2016;(0736):143–51.
- Arini RE. Mikroenkapsulasi Kaptopril dengan Penyalut Kitosan dan Eudragit RS PO Menggunakan Metode Emulsifikasi Penguapan Pelarut. Universitas Andalas; 2015.
- Djajadisastra J, Novitasari A, Sutriyo. Mikroenkapsulasi Propanolol. 2004;I(2):93–101.
- Shargel L, Yu BCA. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 7th Editio. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
- Costa P, Lobo JMS. Modeling and Comparison of Dissolution Profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2001;13:123–33.
- Sujatno A, Salam R, Bandriyana B, Dimiyati A. Studi Scanning Electron Microscopy (Sem) Untuk Karakterisasi Proses Oksidasi Paduan Zirkonium. *Jurnal Forum Nuklir*. 2017;9(1):44.
- Yandi, Rapsan. Rivai, Harrizul. Chandra B. Pengembangan dan Validasi Metode

- Analisis Bisoprolol Fumarat Tablet dengan Metode Absorbansi dan Luas Daerah di Bawah Kurva. 2017
- Unita R L, Nisak R. Perbedaan Volume , Ph Dan Kadar Kalsium Saliva Karies Dan Bebas Karies Pada Mahasiswa. 2016;19.
- Langen EN, Rumampuk JF, Leman MA. Pengaruh Saliva Buatan Dan Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) Terhadap Kekerasan Resin Komposit Nano Hybrid. *Pharmacon*. 2017;6(1):9–15.
- Biswal I, Dinda A, Das D, Si S, Chowdary KA. Encapsulation protocol for highly hydrophilic drug using non-biodegradable polymer. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2011;3(2):256–9.
- Noviza D, Harliana T, Rasyad AA. Mikroenkapsulasi Metformin Hidroklorida dengan Penyalut Etil Selulosa Menggunakan Metoda Penguapan Pelarut. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*. 2013;18(1):75–59.
- Sulastri E, Ibrahim N, Budiarti S. Mikroenkapsulasi Likopen dari Buah Tomat dengan Metode Penguapan Pelarut. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*. 2019;5(1):108–16.
- Dachriyanus. Analisis Struktur Senyawa Organik Secara Spektroskopi. Padang: Lembaga Pengembangan Teknologi Informasi dan Komunikasi (LPTIK) Universitas Andalas; 2004.
- Shafaa MW. Interaction of Bisoprolol or Enalapril With Distearoyl Phosphatidylcholine Liposomes: Ftir and Dsc Studies. 2018;28(3):103–14.
- Harsisa ATI. Mikroenkapsulasi salbutamol sulfat dengan matriks etil selulosa menggunakan metode penguapan pelarut. 2011;12–20.
- Sulistiyani M, Huda N. Perbandingan Metode Transmisi dan Reflektansi Pada Pengukuran Polistirena Menggunakan Instrumentasi Spektroskopi Fourier Transform Infra Red. *Indonesian Journal of Chemical Science*. 2018;7(2):195–8.
- Arini RE. Mikroenkapsulasi Kaptopril dengan Penyalut Kitosan dan Eudragit RS PO Menggunakan Metode Emulsifikasi Penguapan Pelarut. Universitas Andalas; 2015.

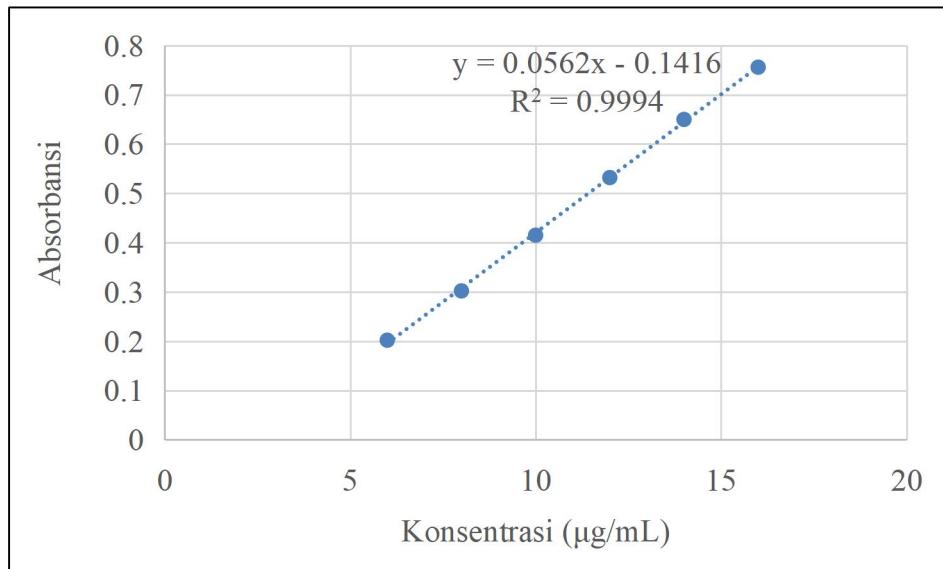
- Sandip, A., Sonali, P., Lata, K., Asha, T., Sumitra, J., Mukesh M, Avinash D. Spectrophotometric estimation of bisoprolol fumarate in bulk drug and tablets. Indian journal of pharmaceutical education [Internet]. 2007;41(4):353–7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/299136281_Spectrophotometric_estimation_of_Bisoprolol_Fumarate_in_bulk_drug_and_tablets
- Suriansyah A, Gusrizal, Adhityawarman. Perbandingan Metoda Kurva Kalibrasi dan Metoda Adisi Standar Pada Pengukuran Merkuri dalam Air yang Memiliki Kandungan Senyawa Organik Tinggi Menggunakan Spektrofotometer Serapan Atom. Jurnal Kimia Khatulistiwa. 2012;1(1):1–5.
- Herlina. Mikroenkapsulasi Tokotrienol Menggunakan Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat Sebagai Polimer Penyalut. 2012;
- Desmawarni. Pengaruh Komposisi Bahan Penyalut dan Kondisi Spray Drying Terhadap Karakteristik Mikrokapsul Oleoresin Jahe. IPB; 2007.
- Bahera B, Sahoo S, Dhal S, Barik B, Gupta B. Characterization of Glipizide Loaded Polymethacrylate Microspheres Prepared by An Emulsion Solvent Evaporation Method. Trop J Pharm Res. 2008;7:879–85
- Rahayu YC, Kurniawati A. Cairan Rongga Mulut [Internet]. Edisi Kedu. Yogyakarta: Pustaka Panasea; 2018. Available from: http://repository.unej.ac.id/bitstream/handle/123456789/65672/Ainul_Latifah-101810401034.pdf?sequence=1
- Unita R L, Nisak R. Perbedaan Volume , Ph Dan Kadar Kalsium Saliva Karies Dan Bebas Karies Pada Mahasiswa. 2016;19.
- Aliyah, Rahman L, Harissa A. Mikroenkapsulasi Salbutamol Sulfat Dengan Matriks Etil Selulosa Menggunakan Metode Penguapan Pelarut.
- Halim A, Arianti O, Umar S. Mikroenkapsulasi Parasetamol Dengan Metode Penguapan Pelarut Menggunakan Polimer Natrium Karboksimetil (NaCMC). Jurnal Farmasi Higea. 2011;3(2):84–93.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Hasil Penelitian

Tabel 12. Hasil data serapan kurva kalibrasi bisoprolol fumarat dalam aquadest:asetonitril (65:35) pada $\lambda_{\max} = 223,50$ nm.

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbansi
6	0,202
8	0,302
10	0,415
12	0,532
14	0,650
16	0,756

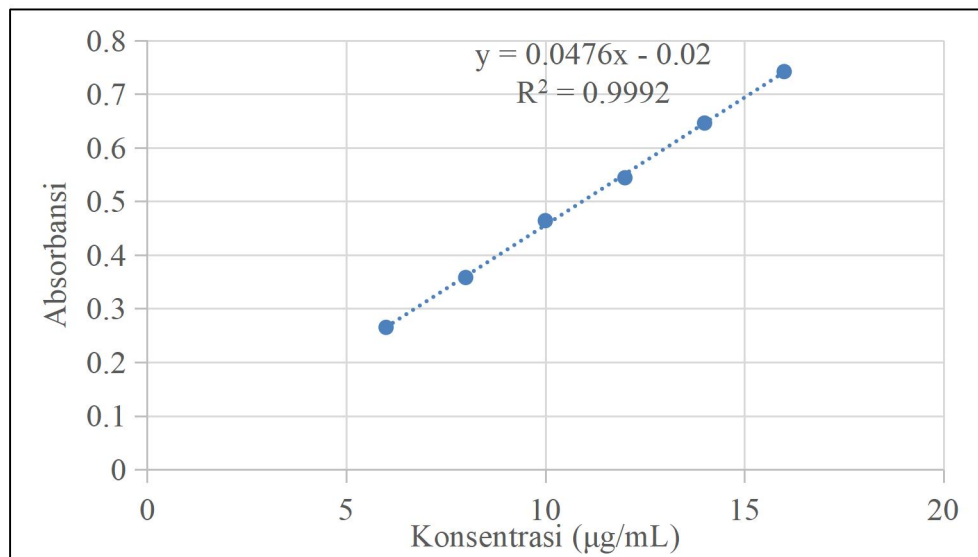


Gambar 11. Kurva kalibrasi bisoprolol fumarat dalam aquadest:asetonitril (65:35) pada $\lambda_{\max} = 223,50$ nm.

Lampiran 1. (lanjutan)

Tabel 13. Hasil data serapan kurva kalibrasi bisoprolol fumarat dalam medium cairan lambung buatan pada $\lambda_{\max} = 221,80 \text{ nm}$.

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbansi
6	0,265
8	0,358
10	0,464
12	0,544
14	0,646
16	0,742

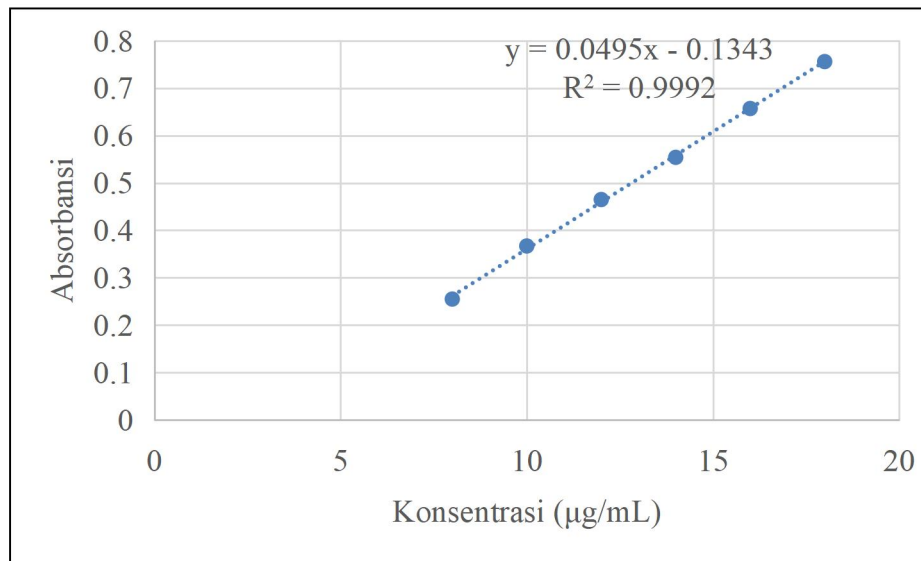


Gambar 12. Kurva kalibrasi bisoprolol fumarat dalam medium cairan lambung buatan pada $\lambda_{\max} = 221,80 \text{ nm}$.

Lampiran 1. (lanjutan)

Tabel 14. Hasil data serapan kurva kalibrasi bisoprolol fumarat dalam cairan saliva buatan pH 6,8 pada $\lambda_{\max} = 222$ nm.

Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbansi
8	0,255
10	0,367
12	0,465
14	0,554
16	0,657
18	0,756



Gambar 13. Kurva kalibrasi bisoprolol fumarat dalam cairan saliva buatan pH 6,8 pada $\lambda_{\max} = 222$ nm.

Lampiran 1. (lanjutan)

Tabel 15. Data hasil distribusi ukuran partikel mikrokapsul.

Diameter ukuran partikel (μm)	% Kumulatif			% Differential		
	F1	F2	F3	F1	F2	F3
280,00	100,00	100,00	98,46	0,00	0,00	18,79
255,54	100,00	100,00	95,09	0,00	5,20	42,16
233,22	100,00	98,95	87,54	0,00	17,76	61,15
212,84	100,00	95,35	76,60	4,80	41,97	80,83
194,25	98,94	86,85	62,12	26,94	74,37	100,00
177,28	93,00	71,78	44,22	46,15	88,53	96,94
161,79	82,82	53,84	26,86	84,36	100,00	68,86
147,66	64,17	33,59	14,53	100,00	94,32	46,30
134,76	42,10	14,48	6,24	88,80	64,39	27,38
122,99	22,51	1,43	1,34	57,12	7,08	7,46
112,24	9,91	0,00	0,00	38,04	0,00	0,00
102,44	1,15	0,00	0,00	6,86	0,00	0,00

Lampiran 1. (lanjutan)

Tabel 16. Data hasil uji disolusi formula 1 mikrokapsul bisoprolol fumarat dalam medium cairan lambung buatan.

Waktu	Absorban (nm)	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah terdisolusi (mg)	% Terdisolusi	Rata-rata terdisolusi \pm SD
10	0,448	9,83	8,85	83,07	82,01 \pm 0,75
	0,437	9,60	8,64	81,12	
	0,442	9,71	8,74	82,01	
	0,439	9,64	8,68	81,47	
	0,440	9,66	8,70	81,65	
	0,446	9,79	8,81	82,72	
15	0,467	10,23	9,26	86,91	87,58 \pm 0,49
	0,472	10,34	9,35	87,78	
	0,470	10,29	9,31	87,43	
	0,472	10,34	9,35	87,78	
	0,475	10,40	9,41	88,32	
	0,469	10,27	9,29	87,26	
20	0,481	10,53	9,52	89,41	90,21 \pm 0,70
	0,489	10,69	9,68	90,84	
	0,483	10,57	9,56	89,77	
	0,490	10,71	9,69	91,01	
	0,488	10,67	9,66	90,66	
	0,482	10,55	9,54	89,59	
30	0,498	10,88	9,85	92,44	93,19 \pm 0,57
	0,501	10,95	9,90	92,98	
	0,500	10,92	9,89	92,80	
	0,504	11,01	9,96	93,52	
	0,507	11,07	10,02	94,05	
	0,503	10,99	9,94	93,33	
45	0,505	11,03	9,98	93,70	94,12 \pm 0,29
	0,506	11,05	10,00	93,88	
	0,507	11,07	10,02	94,06	
	0,508	11,09	10,04	94,24	
	0,509	11,11	10,06	94,42	
	0,509	11,11	10,06	94,42	
60	0,506	11,05	10,00	93,89	94,72 \pm 0,56

	0,509	11,11	10,06	94,42	
	0,511	11,16	10,10	94,78	
	0,510	11,13	10,08	94,60	
	0,513	11,20	10,13	95,13	
	0,515	11,24	10,17	95,49	

Lampiran 1. (lanjutan)

Tabel 17. Data hasil uji disolusi formula 2 mikrokapsul bisoprolol fumarat dalam medium cairan lambung buatan.

Waktu	Absorban (nm)	Konsentrasi (µg/mL)	Jumlah terdisolusi (mg)	% Terdisolusi	Rata-rata terdisolusi ± SD
10	0,495	10,82	9,74	55,45	56,92 ± 0,97
	0,507	11,07	9,96	56,74	
	0,504	11,01	9,91	56,42	
	0,521	11,37	10,23	58,25	
	0,510	11,13	10,02	57,07	
	0,515	11,24	10,12	57,61	
15	0,546	11,89	10,76	61,25	61,48 ± 0,58
	0,555	12,08	10,93	62,23	
	0,547	11,91	10,77	61,36	
	0,554	12,06	10,91	62,13	
	0,542	11,81	10,68	60,83	
	0,544	11,85	10,72	61,05	
20	0,580	12,61	11,40	64,94	65,84 ± 0, 77
	0,589	12,79	11,58	65,92	
	0,594	12,90	11,67	66,45	
	0,579	12,58	11,39	64,84	
	0,593	12,88	11,65	66,34	
	0,595	12,92	11,69	66,56	
30	0,613	13,30	12,03	68,52	68,65 ± 0,39
	0,617	13,38	12,11	68,95	
	0,612	13,28	12,01	68,42	
	0,609	13,21	11,96	68,09	
	0,619	13,42	12,15	69,17	
	0,615	13,34	12,07	68,74	
45	0,629	13,63	12,34	70,26	70,01 ± 0,56
	0,628	13,61	12,32	70,16	
	0,632	13,70	12,39	70,58	
	0,623	13,51	12,22	69,61	
	0,630	13,66	12,36	70,37	
	0,618	13,40	12,13	69,08	
60	0,633	13,72	12,42	70,70	71,02 ± 0,60
	0,635	13,76	12,45	70,92	

	0,640	13,87	12,55	70,46	
	0,639	13,84	12,53	70,34	
	0,642	13,91	12,59	70,67	
	0,627	13,59	12,30	70,05	

Lampiran 1. (lanjutan)

Tabel 18. Data hasil uji disolusi formula 3 mikrokapsul bisoprolol fumarat dalam medium cairan lambung buatan.

Waktu	Absorban (nm)	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah terdisolusi (mg)	% Terdisolusi	Rata-rata terdisolusi \pm SD
10	0,501	10,95	9,85	53,20	53,49 \pm 0,53
	0,499	10,90	9,81	53,00	
	0,498	10,88	9,79	52,90	
	0,506	11,05	9,95	53,72	
	0,509	11,11	10,00	54,02	
	0,510	11,13	10,02	54,12	
15	0,545	11,87	10,74	57,99	57,54 \pm 0,61
	0,539	11,74	10,62	57,38	
	0,542	11,81	10,68	57,69	
	0,531	11,58	10,47	56,57	
	0,538	11,72	10,61	57,28	
	0,548	11,93	10,80	58,30	
20	0,578	12,56	11,37	61,39	60,06 \pm 0,87
	0,567	12,33	11,16	60,26	
	0,571	12,42	11,23	60,67	
	0,557	12,12	10,97	59,24	
	0,559	12,16	11,01	59,45	
	0,558	12,14	10,99	59,35	
30	0,586	12,73	11,52	62,23	61,40 \pm 0,70
	0,581	12,63	11,43	61,71	
	0,584	12,69	11,48	62,02	
	0,572	12,44	11,25	60,78	
	0,569	12,37	11,20	60,48	
	0,576	12,52	11,33	61,19	
45	0,592	12,86	11,64	62,84	62,33 \pm 0,41
	0,587	12,75	11,54	62,33	
	0,590	12,82	11,60	62,64	
	0,581	12,63	11,43	61,71	
	0,584	12,69	11,48	62,02	
	0,588	12,77	11,56	62,43	
60	0,600	13,03	11,79	63,66	63,34 \pm 0,37
	0,598	12,98	11,75	63,46	

	0,590	12,82	11,60	62,64	
	0,598	12,98	11,75	63,45	
	0,596	12,94	11,71	63,25	
	0,599	13,00	11,77	63,56	

Tabel 19. Perbandingan Q₂₀ dari serbuk bisoprolol dengan mikrokapsul bisoprolol dalam medium cairan lambung buatan tanpa enzim pH 1,2.

Sampel	Q ₂₀ (%) (1)	Q ₂₀ (%) (2)	Q ₂₀ (%) (3)	Q ₂₀ (%) (4)	Q ₂₀ (%) (5)	Q ₂₀ (%) (6)
Serbuk bisoprolol	100,40	98,88	99,65	98,88	100,39	100,40
Formula 1	89,41	90,84	89,77	91,01	90,66	89,59
Formula 2	64,94	65,92	66,45	64,84	66,34	66,56
Formula 3	61,39	60,26	60,67	59,24	59,45	59,35

Tabel 20. Hasil uji normalitas disolusi mikrokapsul bisoprolol fumarat dalam medium cairan lambung buatan.

Tests of Normality							
	Sampel	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar terdisolusi	F1	,130	6	,200*	,993	6	,996
	F2	,203	6	,200*	,942	6	,677
	F3	,288	6	,131	,819	6	,087
*. This is a lower bound of the true significance.							
a. Lilliefors Significance Correction							

Tabel 21. Data hasil uji homogenitas disolusi mikrokapsul bisoprolol fumarat dalam medium cairan lambung buatan.

Test of Homogeneity of Variances			
Kadar terdisolusi			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,819	2	15	,459

Lampiran 1 (Lanjutan)

Tabel 22. Data hasil uji ANOVA disolusi mikrokapsul bisoprolol fumarat dalam medium cairan lambung buatan.

ANOVA					
Kadar terdisolusi					
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3210,694	2	1605,347	6012,610	,000
Within Groups	4,005	15	,267		
Total	3214,699	17			

Tabel 23. Data hasil uji Duncan disolusi mikrokapsul bisoprolol fumarat dalam medium cairan lambung buatan.

Kadar terdisolusi				
Duncan ^a				
Sampel	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
F3	6	63,33667		
F2	6		71,02333	
F1	6			94,71833
Sig.		1,000	1,000	1,000
Means for groups in homogeneous subsets are displayed.				
a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6,000.				

Tabel 24. Model kinetika pelepasan zat aktif dari mikrokapsul

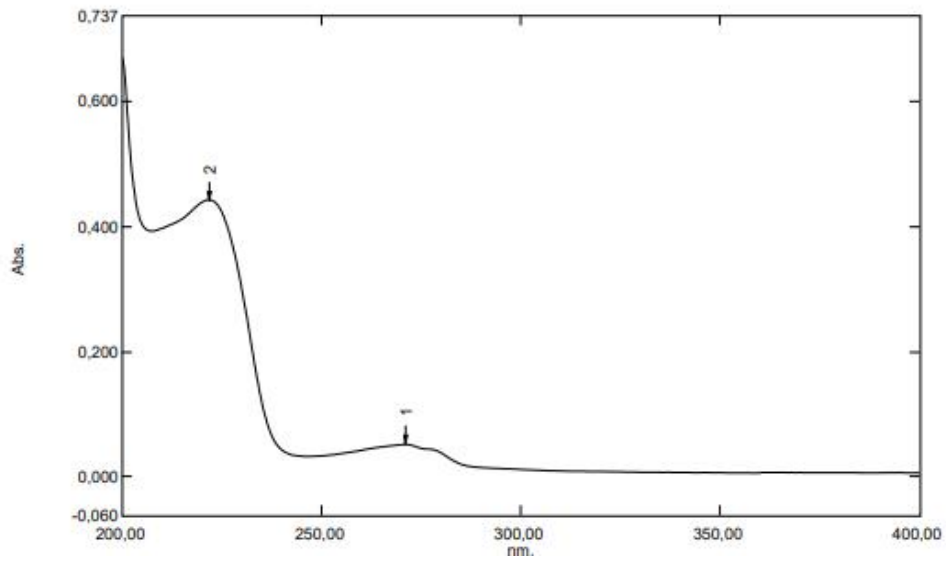
Model Kinetika	R ²		
	F1	F2	F3
Orde 0	0,7218	0,7659	0,7406
Orde 1	0,7064	0,7445	0,7209
Higuchi	0,8014	0,8309	0,8634
Kosmeyer-Peppas	0,8895	0,8345	0,8101
Langenburcher	0,9460	0,9284	0,9040

Lampiran 1. (lanjutan)

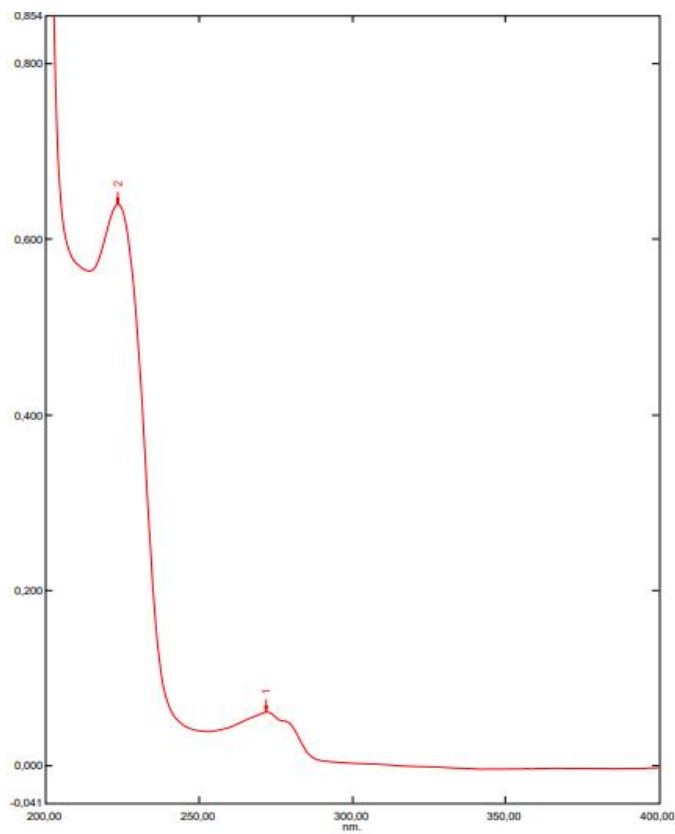
Tabel 25. Data persen terdisolusi model pelepasan kinetika obat dari mikrokapsul

t (menit)	Log t	\sqrt{t}	% Zat terdisolusi			log % Zat terdisolusi			log-(ln(1-m))		
			F1	F2	F3	F1	F2	F3	F1	F2	F3
10	1	3,1623	82,01	56,92	53,49	1,9139	1,7553	1,7283	0,2344	-0,0746	-0,1161
15	1,1761	3,8730	87,58	61,48	57,54	1,9424	1,7887	1,7600	0,3193	-0,0205	-0,0672
20	1,3010	4,4721	90,21	65,84	60,06	1,9553	1,8185	1,7786	0,3662	0,0311	-0,0373
30	1,4771	5,4772	93,13	68,65	61,40	1,9691	1,8366	1,7882	0,4278	0,0644	-0,0214
45	1,6532	6,7082	94,12	70,01	62,33	1,9737	1,8452	1,7947	0,4523	0,0807	-0,0104
60	1,7782	7,7460	94,72	71,02	63,34	1,9764	1,8514	1,8017	0,4685	0,0929	0,0015

Lampiran 1. (lanjutan)

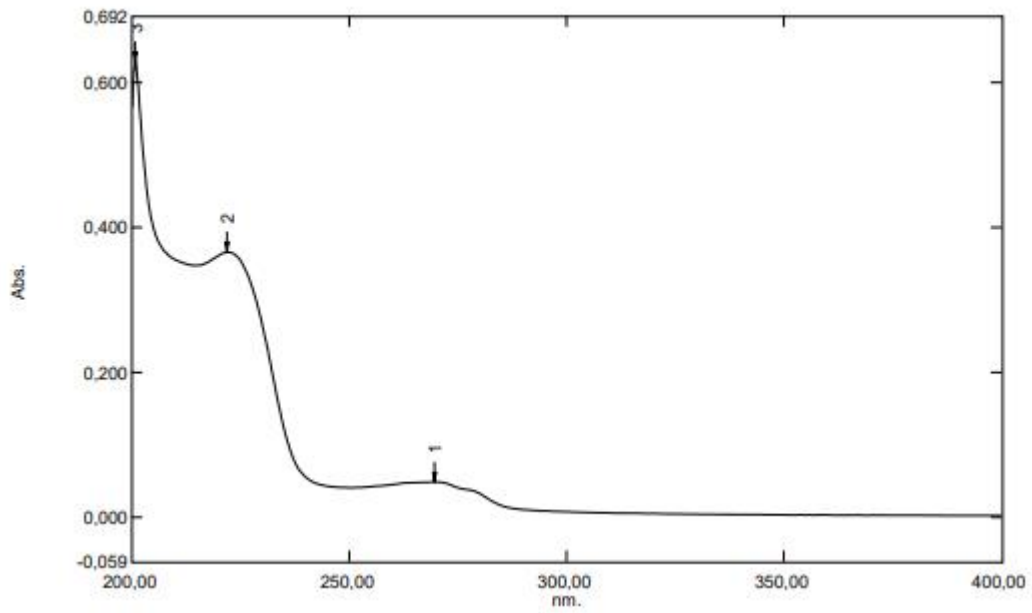


Gambar 14. Panjang gelombang serapan maksimum bisoprolol fumarat dalam medium cairan lambung buatan ($\lambda = 221,80 \text{ nm}$)



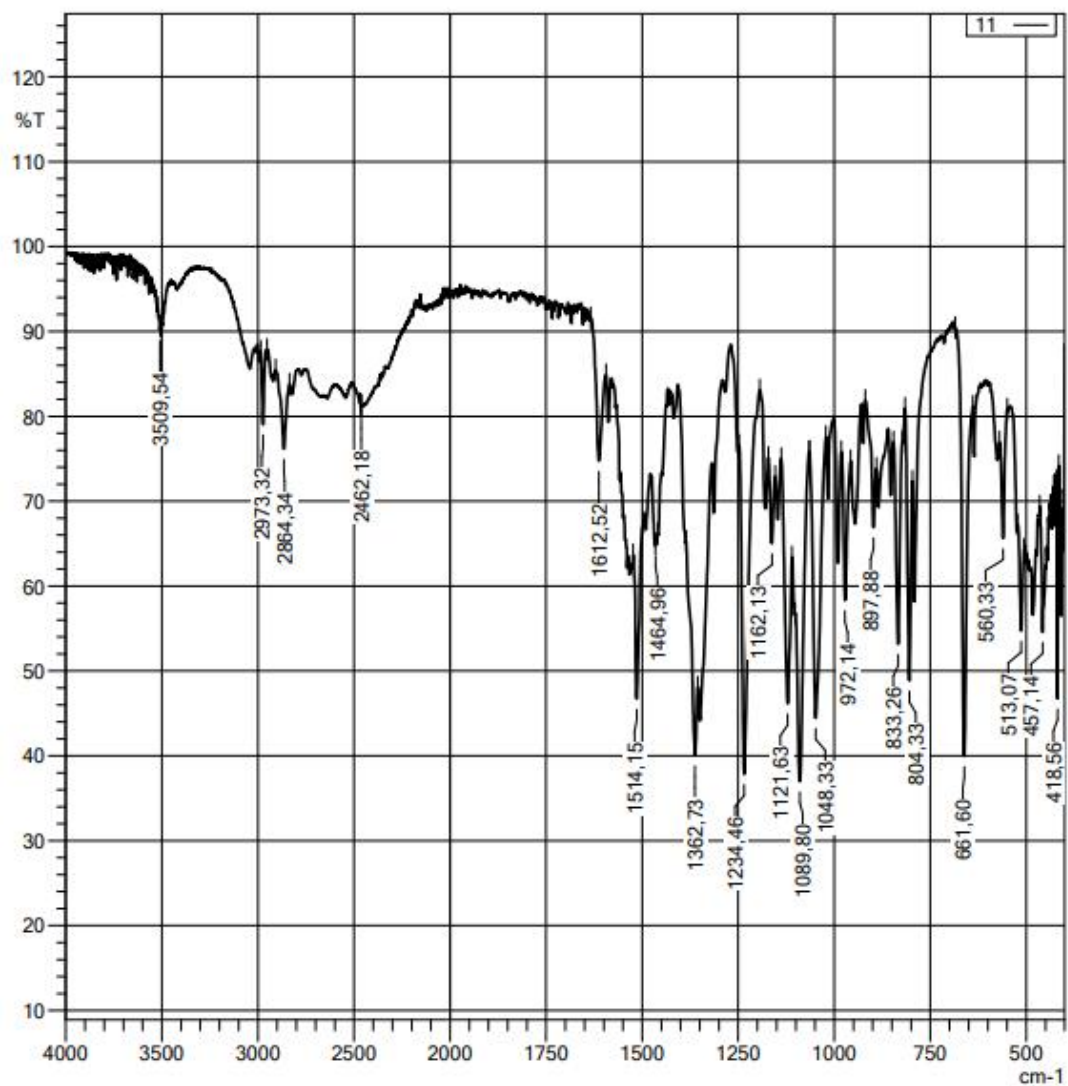
Gambar 15. Panjang gelombang serapan maksimum bisoprolol fumarat dalam aquadest:asetonitril (65:35) ($\lambda = 223,50 \text{ nm}$)

Lampiran 1. (lanjutan)



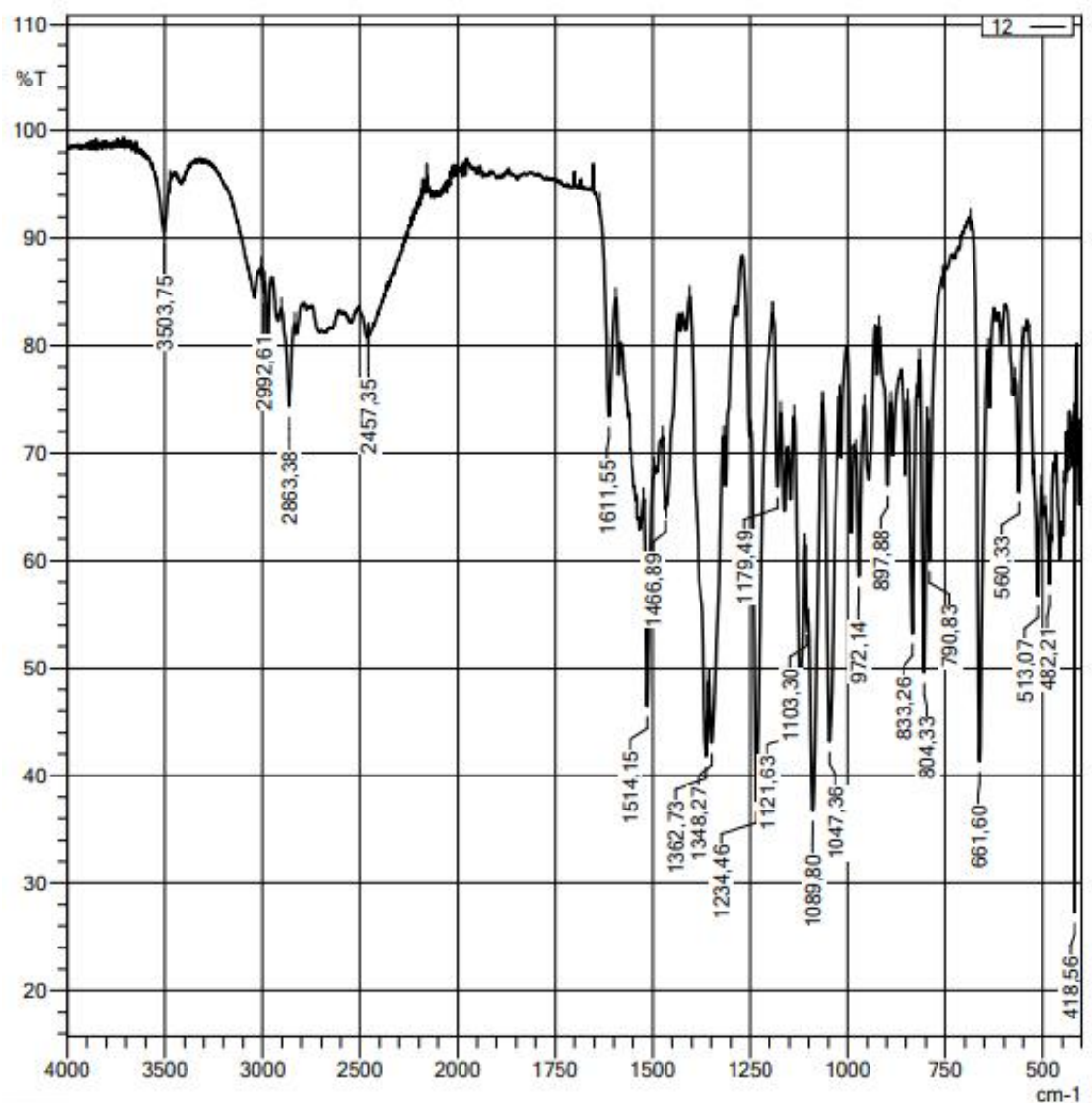
Gambar 16. Panjang gelombang bisoprolol fumarat dalam cairan saliva buatan pH 6,8 ($\lambda = 222 \text{ nm}$)

Lampiran 1. (lanjutan)



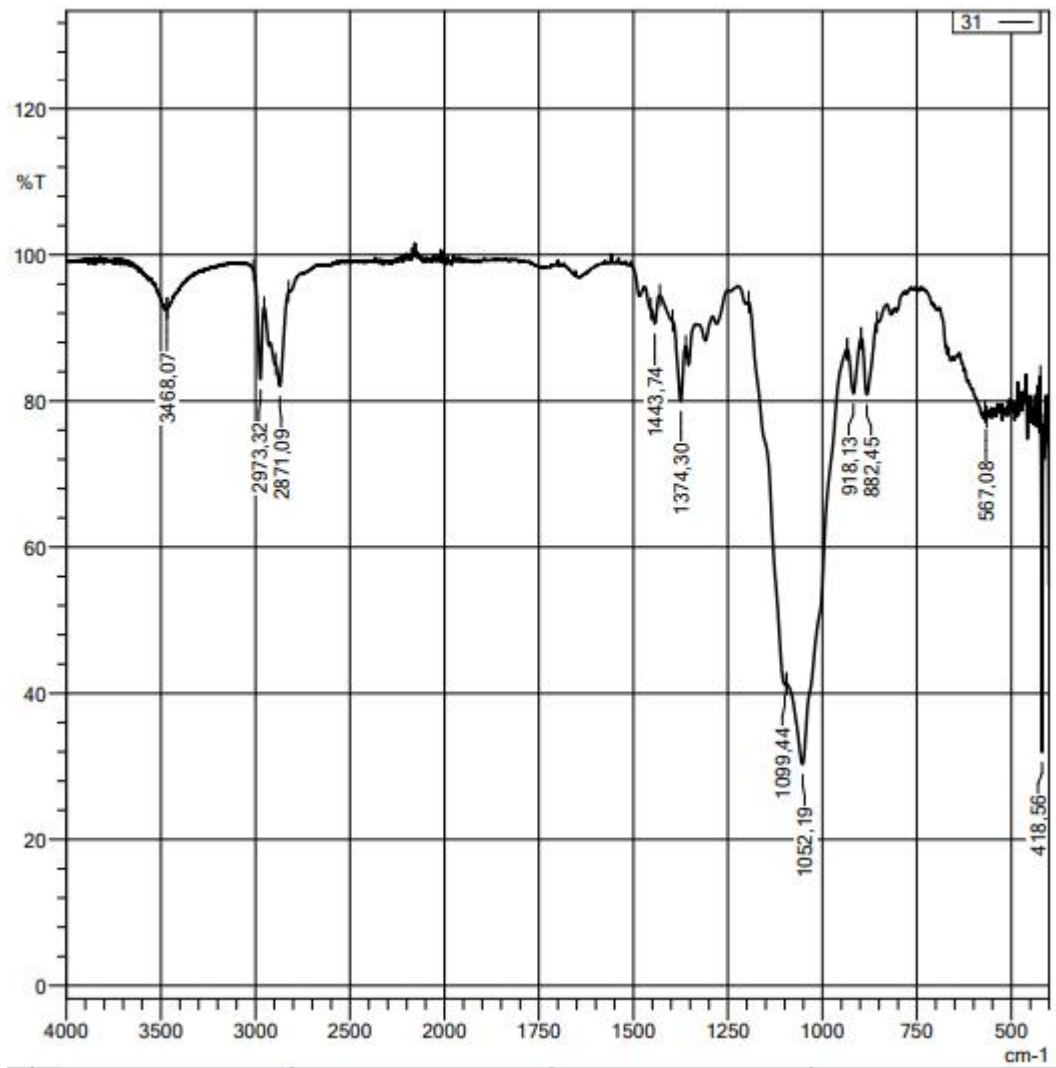
Gambar 17. Spektrum FTIR bisoprolol fumarat BPII

Lampiran 1. (lanjutan)



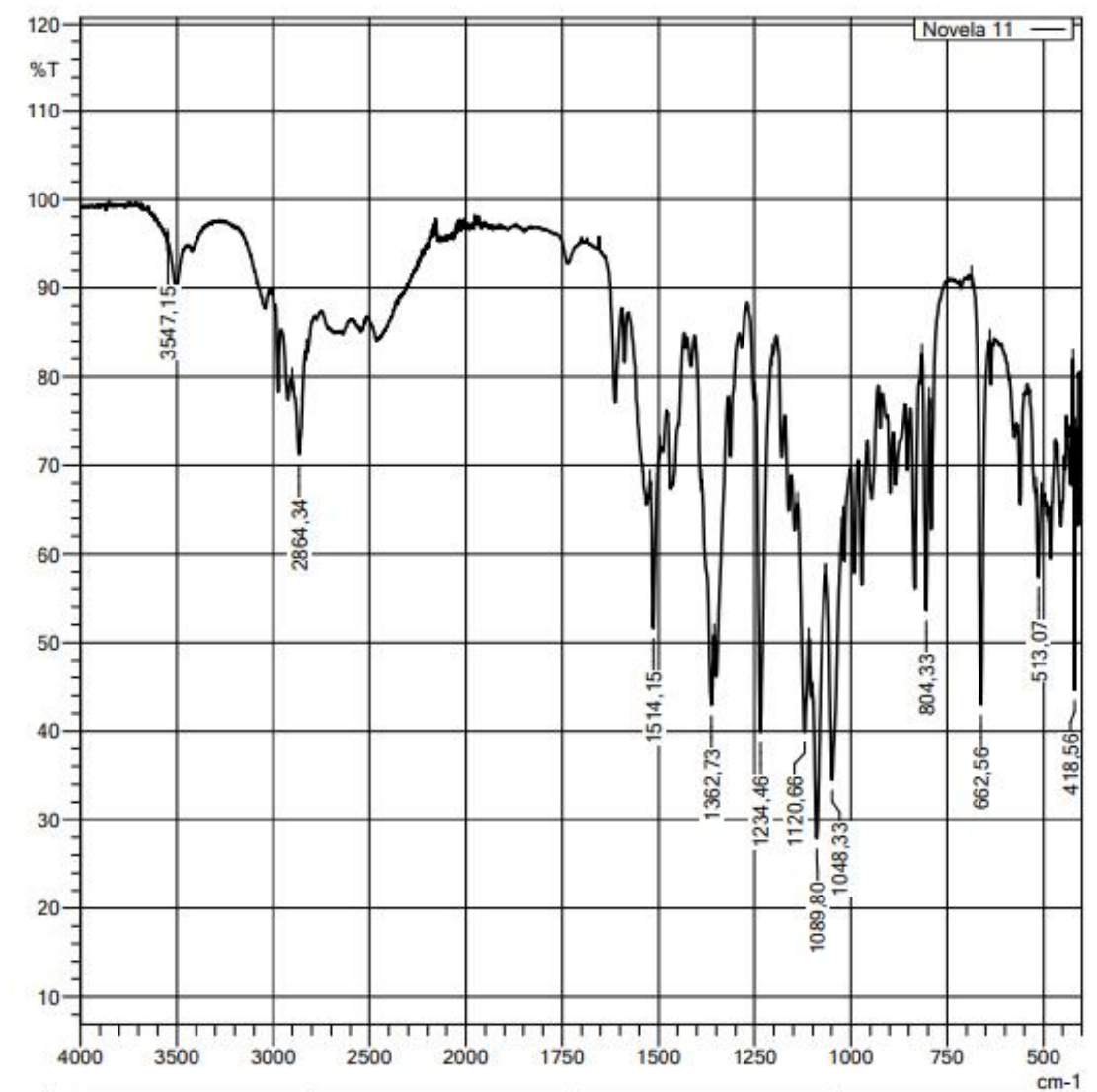
Gambar 18. Spektrum FTIR bisoprolol fumarat

Lampiran 1. (lanjutan)



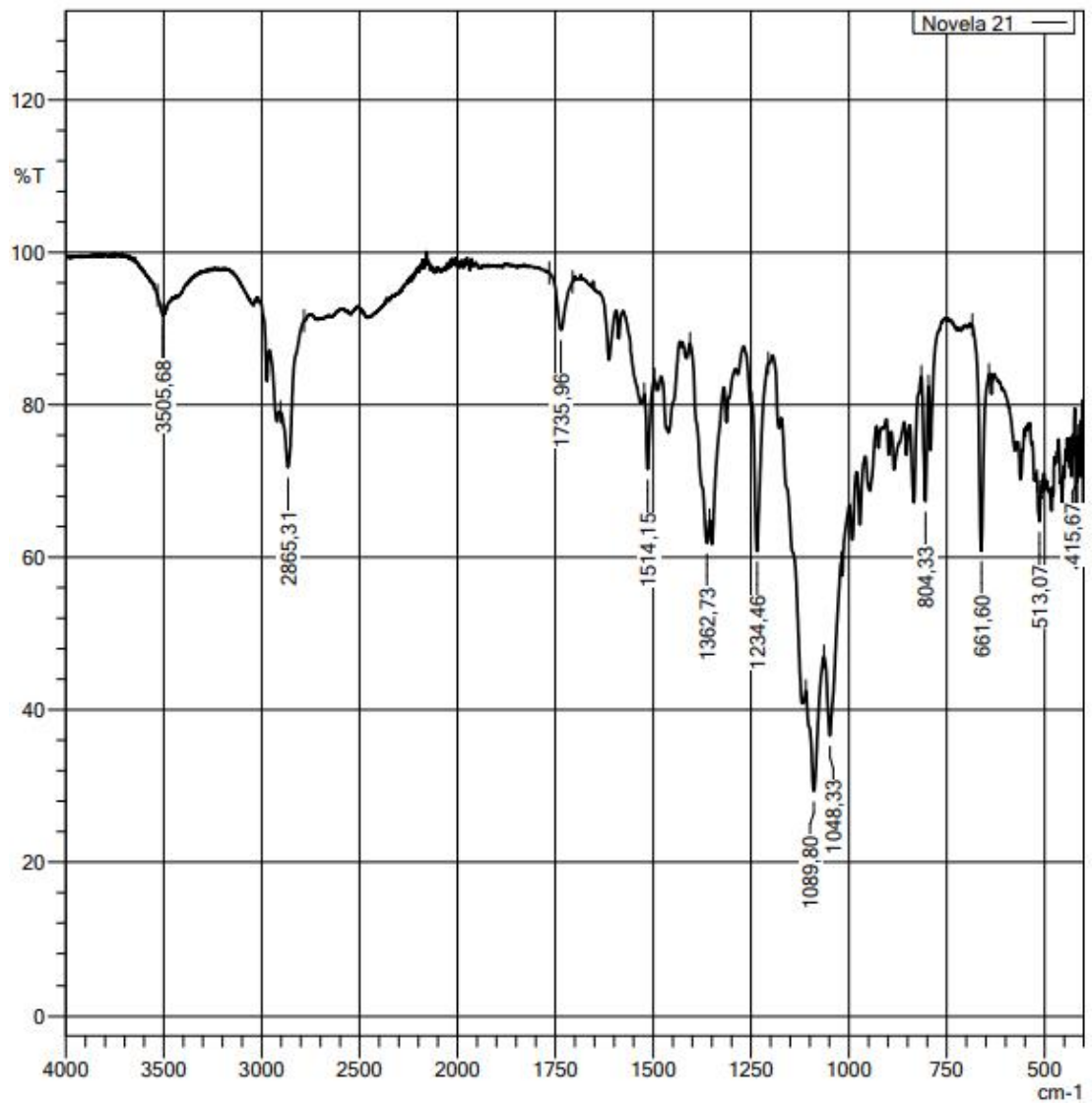
Gambar 19. Spektrum FTIR etil selulosa

Lanjutan 1. (lanjutan)



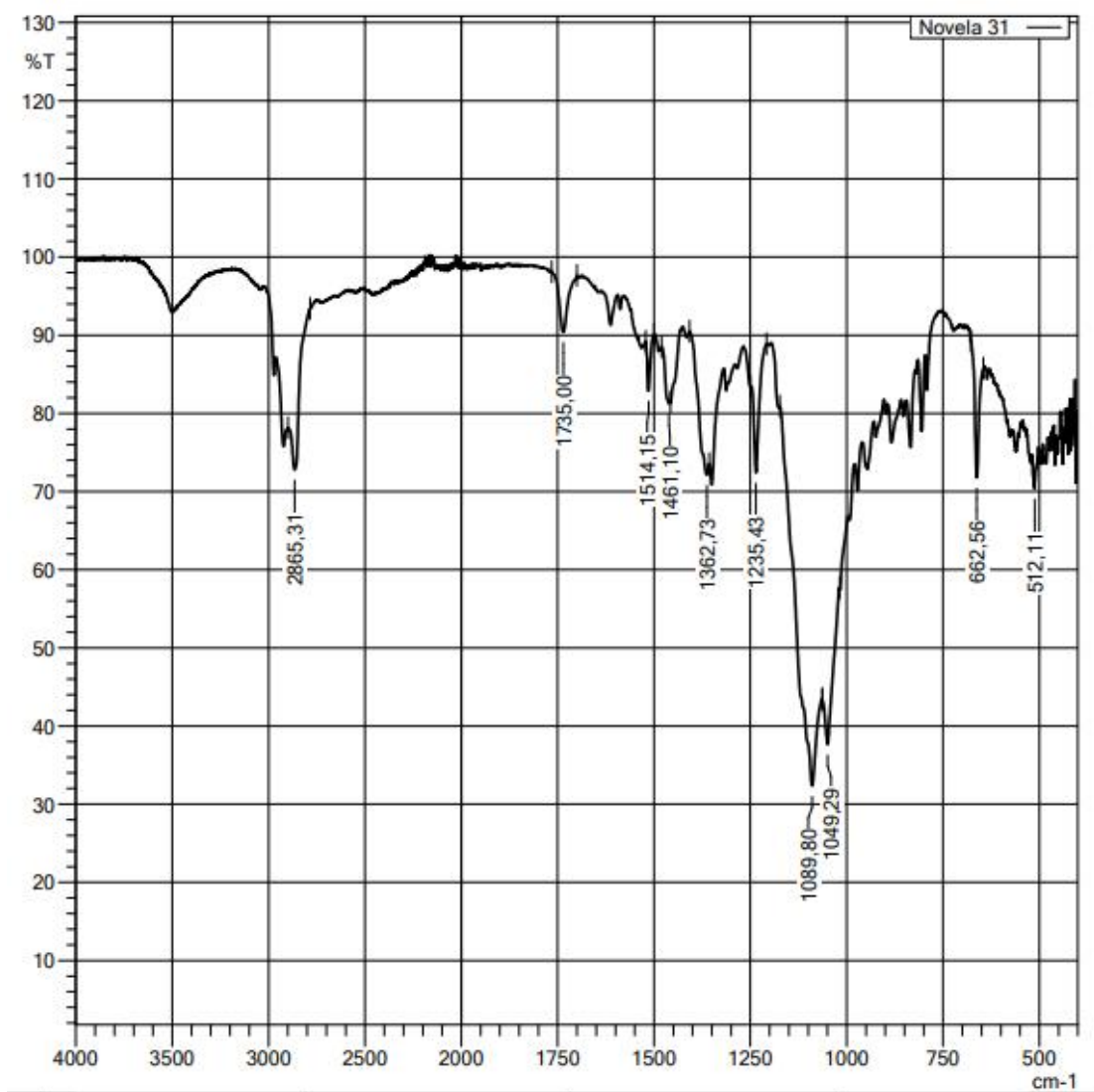
Gambar 20. Spektrum FTIR formula 1 mikrokapsul bisoprolol fumarat

Lampiran 1. (lanjutan)



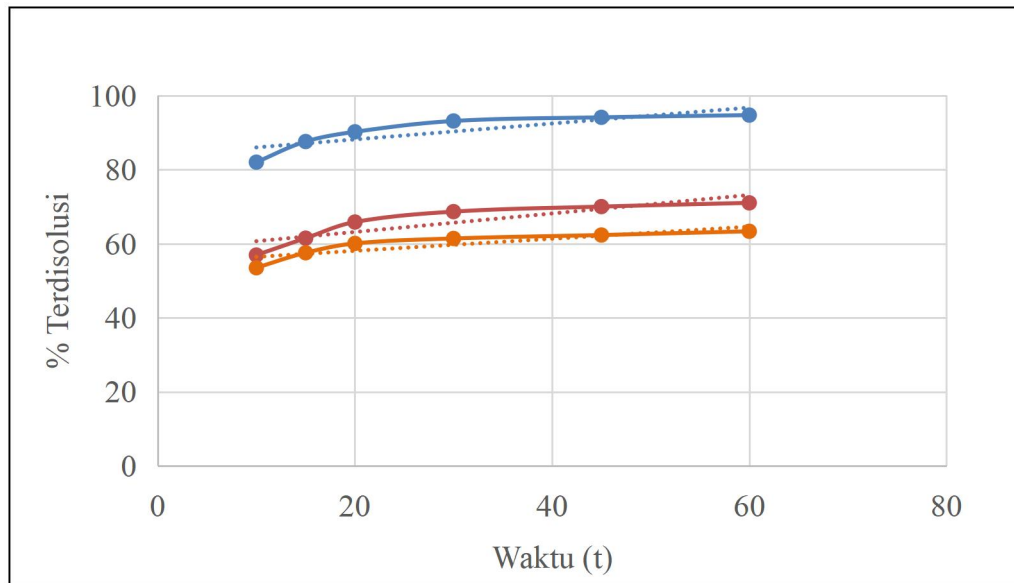
Gambar 21. Spektrum FTIR formula 2 mikrokapsul bisoprolol fumarat

Lampiran 1. (lanjutan)



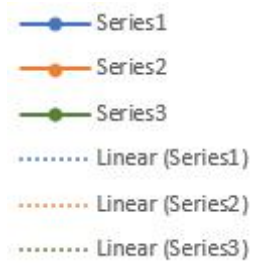
Gambar 22. Spektrum FTIR formula 3 mikrokapsul bisoprolol fumarat.

Lampiran 1. (lanjutan)

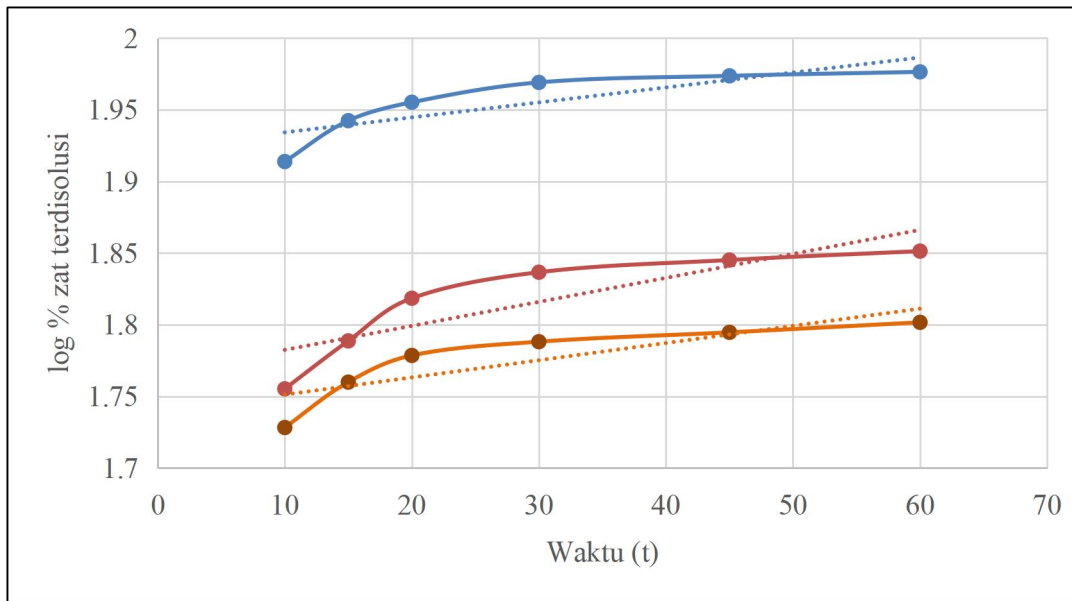


Gambar 23. Profil kinetika pelepasan zat aktif dari mikrokapsul berdasarkan orde 0

Keterangan :



Lampiran 1. (lanjutan)

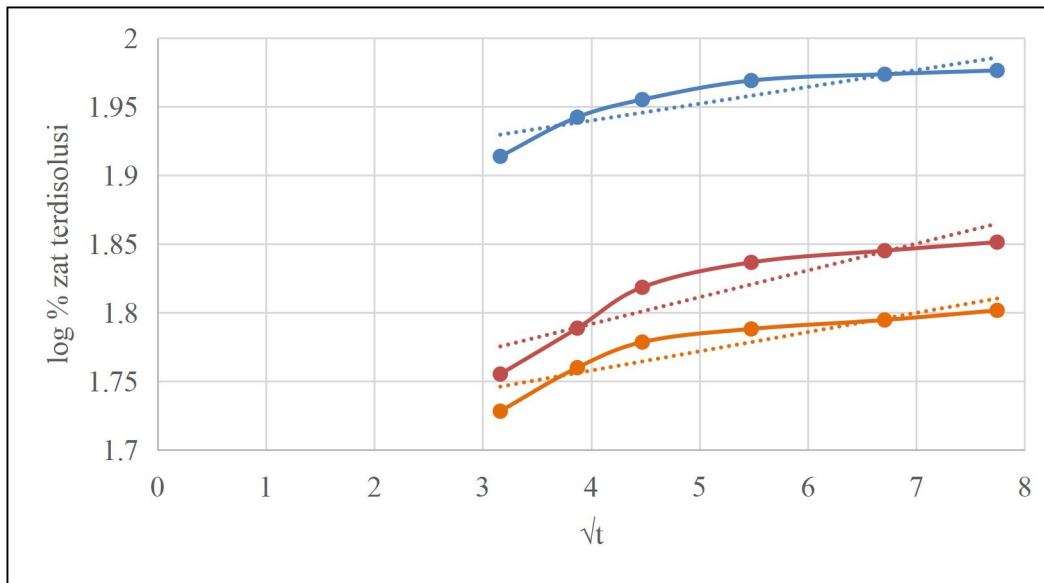


Gambar 24. Profil kinetika pelepasan zat aktif dari mikrokapsul berdasarkan orde 1

Keterangan :

- Series1
- Series2
- Series3
- Linear (Series1)
- Linear (Series2)
- Linear (Series3)

Lampiran 1. (lanjutan)

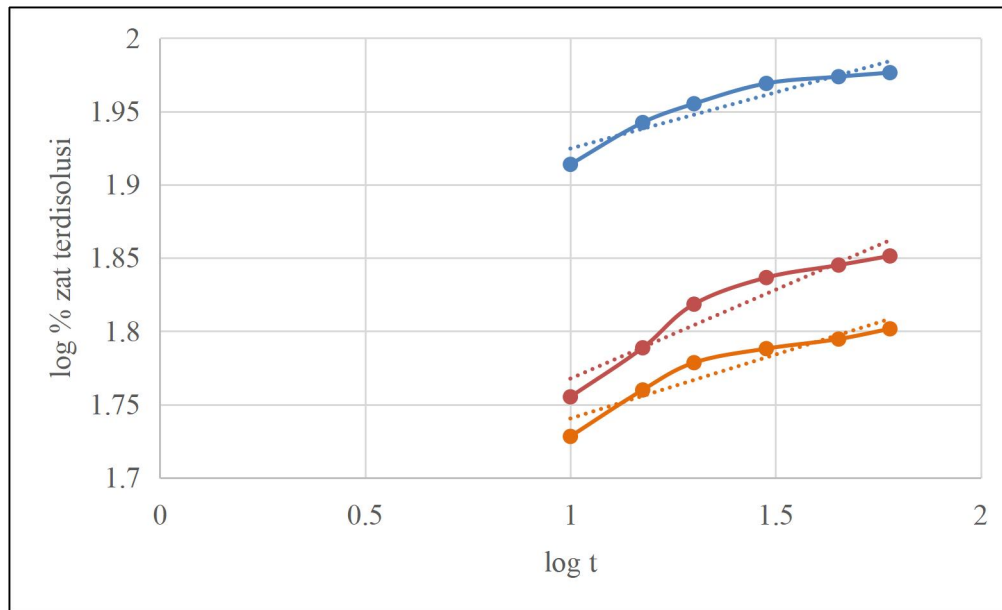


Gambar 25. Profil kinetika pelepasan zat aktif dari mikro kapsul berdasarkan persamaan Higuchi

Keterangan :

- Series1
- Series2
- Series3
- Linear (Series1)
- Linear (Series2)
- Linear (Series3)

Lampiran 1. (lanjutan)

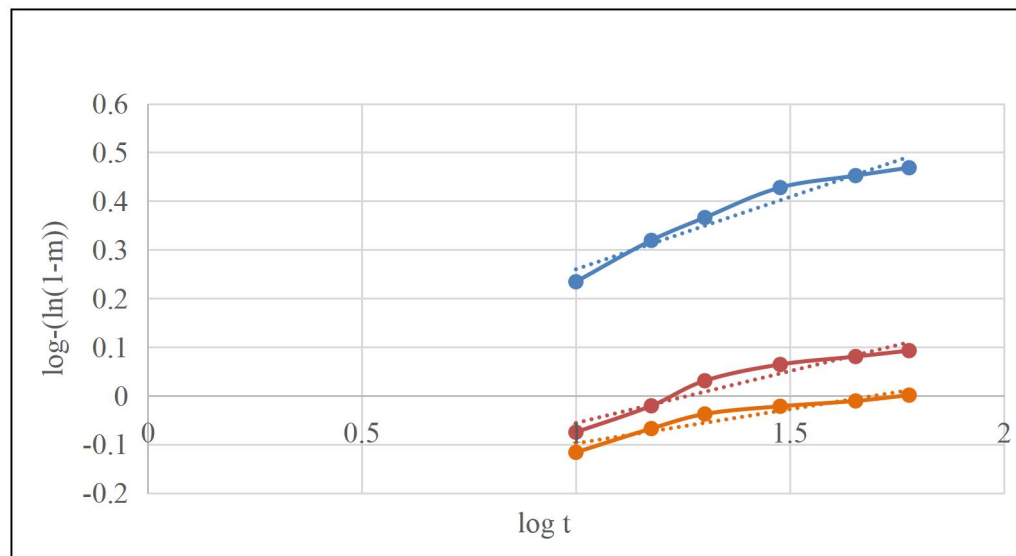


Gambar 26. Profil kinetika pelepasan zat aktif dari mikrokapsul berdasarkan persamaan Kosmeyer-Peppas

Keterangan :

- Series1
- Series2
- Series3
- Linear (Series1)
- Linear (Series2)
- Linear (Series3)

Lampiran 1. (lanjutan)



Gambar 27. Profil kinetika pelepasan zat aktif dari mikrokapsul berdasarkan persamaan Langenburcher

Keterangan :

- Series1
- Series2
- Series3
- Linear (Series1)
- Linear (Series2)
- Linear (Series3)

Lampiran 2. Contoh Perhitungan

1. % Perolehan Kembali. Penetapan Kadar % Loading dan Efisiensi Enkapsulasi Mikro kapsul Bisoprolol Fumarat Formula 1

- **% Perolehan Kembali**

Berat mikroakpsul bisoprolol sebenarnya = 2,4 g

Berat mikro kapsul bisoprolol yang diperoleh = 2,096 g

$$\begin{aligned}\% \text{ Perolehan kembali} &= \frac{\text{Berat total hasil mikro kapsul}}{\text{Berat teoritis mikro kapsul}} \times 100\% \\ &= \frac{2,096 \text{ g}}{2,4 \text{ g}} \times 100\% \\ &= 87,3\%\end{aligned}$$

- **Penetapan Kadar**

Absorbansi : 0,227

0,289

0,215

$$\text{Berat mikro kapsul ditimbang : } \frac{1200 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} = \frac{2096 \text{ mg}}{X}$$

$$X = 87,333 \text{ mg}$$

Sebanyak 87,333 mg (zat aktif yang diharapkan 50 mg) dilarutkan dalam 50 mL aquadest:asetonitril (65:35)

- Absorbansi : 0,227

$$Y = 0,0562 x - 0,1416$$

$$0,227 = 0,0562 x - 0,1416$$

$$X = 6,558 \mu\text{g/mL}$$

Lampiran 2. (lanjutan)

$$X = 0,00655 \text{ mg/mL}$$

$$\text{Kadar} = 0,00655 \text{ mg/mL} \times 50 \text{ mL} \times (10/2) \times (10/1) \times (10/8)$$

$$= 20,50 \text{ mg}$$

- Absorbansi : 0,289

$$Y = 0,0562 x - 0,1416$$

$$0,289 = 0,0562 x - 0,1416$$

$$X = 7,66192 \mu\text{g/mL}$$

$$X = 0,00766 \text{ mg/mL}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar} &= 0,00766 \text{ mg/mL} \times 50 \text{ mL} \times (10/2) \times (10/1) \times (10/8) \\ &= 23,94 \text{ mg} \end{aligned}$$

- Absorbansi : 0,215

$$Y = 0,0562 x - 0,1416$$

$$0,215 = 0,0562 x - 0,1416$$

$$X = 6,34519 \mu\text{g/mL}$$

$$X = 0,00634 \text{ mg/mL}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar} &= 0,00634 \text{ mg/mL} \times 50 \text{ mL} \times (10/2) \times (10/1) \times (10/8) \\ &= 19,83 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\text{Kadar rata-rata} = \frac{20,50 \text{ mg} + 23,94 \text{ mg} + 19,83 \text{ mg}}{3} = 21,42 \text{ mg}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ kadar} &= \frac{21,42 \text{ mg}}{87,333 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= 24,53\% \end{aligned}$$

- **% Loading dan Efisiensi Enkapsulasi**

$$\begin{aligned} \% \text{ Loading} &= \frac{\text{berat zat aktif bisoprolol}}{\text{berat mikrokapsul}} \times 100\% \\ &= \frac{21,422 \text{ mg}}{87,333 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= 24,52 \% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ Efisiensi Enkapsulasi} &= \frac{\text{jumlah obat sebenarnya}}{\text{jumlah obat secara teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{21,422 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= 42,84\% \end{aligned}$$

Lampiran 2. (lanjutan)

2. Contoh Perhitungan Persentase Terdisolusi Mikrokapsul Bisoprolol dalam Medium Cairan Lambung Buatan

Persamaan regresi : $Y = bx + a$

$$Y = 0,0476 x - 0,02$$

- Berat mikrokapsul Formula 1 yang ditimbang untuk uji disolusi setara dengan 2,5 mg bisoprolol fumarat.

Kadar bisoprolol fumarat dalam mikrokapsul : 20,495 mg dalam 87,333 mg mikrokapsul Formula 1

Mikrokapsul F1 setara 2,5 mg bisoprolol fumarat :

$$\frac{20,495 \text{ mg}}{87,333 \text{ mg}} = \frac{2,5 \text{ mg}}{X}$$

$$X = 10,652 \text{ mg}$$

- **t = 10**

Absorbansi = 0,448

$$Y = 0,0476 x - 0,02$$

$$0,448 = 0,0476 x - 0,02$$

$$X = 9,83 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

$$X = 0,00983 \text{ mg/mL}$$

Kadar terdisolusi = $0,00983 \text{ mg/mL} \times 900 \text{ mL}$

$$= 8,85 \text{ mg}$$

$$\% \text{ terdisolusi} = \frac{8,85 \text{ mg}}{10,652 \text{ mg}} \times 100\%$$

$$= 83,07 \%$$

- **t = 15**

Absorbansi = 0,467

$$Y = 0,0476 x - 0,02$$

$$0,467 = 0,0476 x - 0,02$$

$$X = 10,23 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

$$X = 0,01023 \text{ mg/mL}$$

$$\text{Faktor koreksi} = \frac{5 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 8,85 \text{ mg}$$

$$= 0,05 \text{ mg}$$

$$\begin{aligned}\text{Kadar terdisolusi} &= 0,01023 \text{ mg/mL} \times 900 \text{ mL} \\ &= 9,26 \text{ mg}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\% \text{ terdisolusi} &= \frac{9,26 \text{ mg}}{10,652 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= 86,91\%\end{aligned}$$

- **t = 20**

$$\text{Absorbansi} = 0,481$$

$$Y = 0,0476 x - 0,02$$

$$0,481 = 0,0476 x - 0,02$$

$$X = 10,53 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

$$X = 0,01053 \text{ mg/mL}$$

$$\begin{aligned}\text{Faktor koreksi} &= \frac{5 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 9,26 \text{ mg} \\ &= 0,05 \text{ mg}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Kadar terdisolusi} &= 0,01053 \text{ mg/mL} \times 900 \text{ mL} \\ &= 9,52 \text{ mg}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\% \text{ terdisolusi} &= \frac{9,52 \text{ mg}}{10,652 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= 89,41\%\end{aligned}$$

- **t = 30**

$$\text{Absorbansi} = 0,498$$

$$Y = 0,0476 x - 0,02$$

$$0,498 = 0,0476 x - 0,02$$

$$X = 10,88 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

$$X = 0,01088 \text{ mg/mL}$$

$$\begin{aligned}\text{Faktor koreksi} &= \frac{5 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 9,52 \text{ mg} \\ &= 0,05 \text{ mg}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Kadar terdisolusi} &= 0,01088 \text{ mg/mL} \times 900 \text{ mL} \\ &= 9,85 \text{ mg}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\% \text{ terdisolusi} &= \frac{9,85 \text{ mg}}{10,652 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= 92,44\%\end{aligned}$$

Lampiran 2. (lanjutan)

- **t = 45**

$$\text{Absorbansi} = 0,505$$

$$Y = 0,0476 x - 0,02$$

$$0,505 = 0,0476 x - 0,02$$

$$X = 11,03 \mu\text{g/mL}$$

$$X = 0,01103 \text{ mg/mL}$$

$$\begin{aligned} \text{Faktor koreksi} &= \frac{5 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 9,85 \text{ mg} \\ &= 0,05 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar terdisolusi} &= 0,01103 \text{ mg/mL} \times 900 \text{ mL} \\ &= 9,98 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ terdisolusi} &= \frac{9,98 \text{ mg}}{10,652 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= 93,70\% \end{aligned}$$

- **t = 60**

$$\text{Absorbansi} = 0,506$$

$$Y = 0,0476 x - 0,02$$

$$0,506 = 0,0476 x - 0,02$$

$$X = 11,05 \mu\text{g/mL}$$

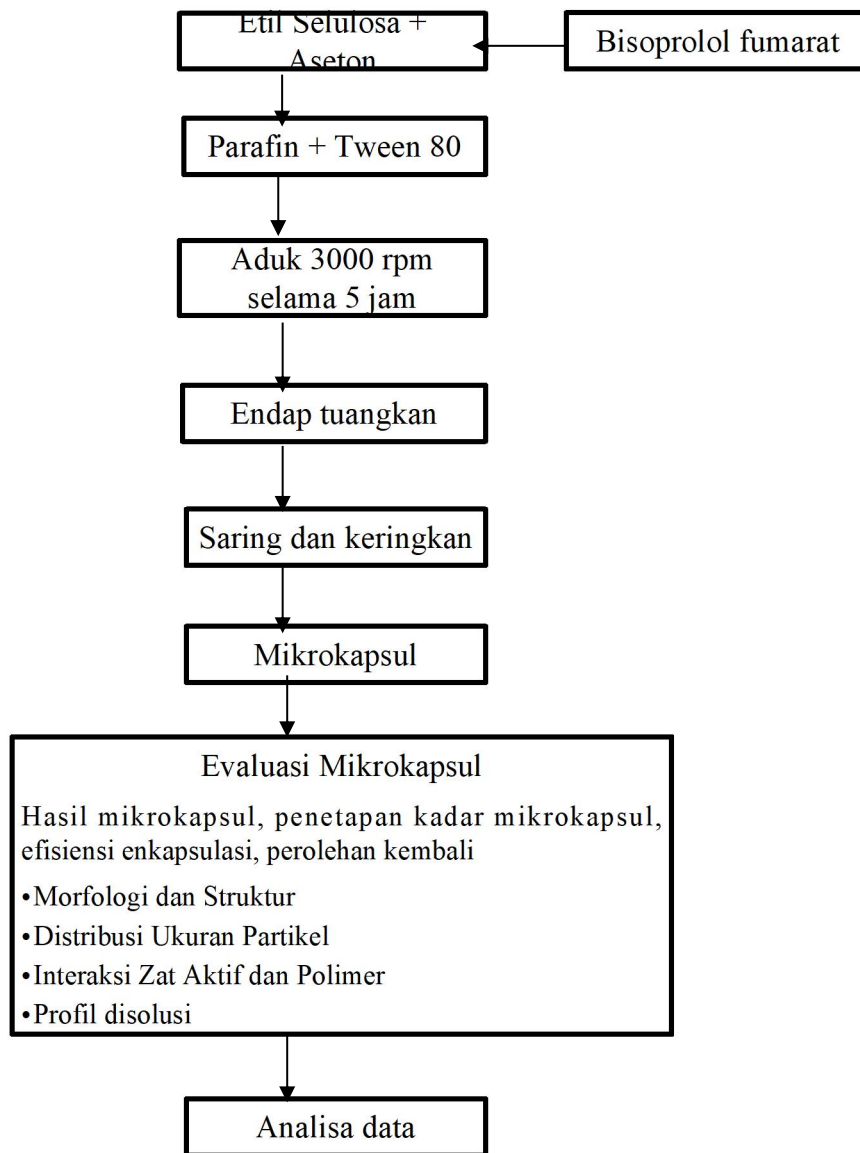
$$X = 0,01105 \text{ mg/mL}$$

$$\begin{aligned} \text{Faktor koreksi} &= \frac{5 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times 9,98 \text{ mg} \\ &= 0,06 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar terdisolusi} &= 0,01105 \text{ mg/mL} \times 900 \text{ mL} \\ &= 10,00 \text{ mg} \end{aligned}$$


$$\begin{aligned} \% \text{ terdisolusi} &= \frac{10,00 \text{ mg}}{10,652 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= 93,89\% \end{aligned}$$

Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian



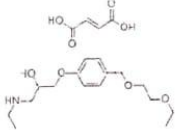
Gambar 28. Skema pembuatan mikrokapsul bisoprolol fumarat menggunakan metode penguapan pelarut

Lampiran 3. (lanjutan)



BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
 Jl. Percetakan Negara No. 23 Jakarta Pusat 10560 Indonesia
 Telp. (021) 424 4691, 424 4819, 424 5075, Fax : 424 5150, 420 1427
 Email : ppomn@pom.go.id sekretariatkappomn@gmail.com Website : www.pom.go.id


SERTIFIKAT ANALISIS

NAMA ZAT	: BISOPROLOL FUMARATE / BISOPROLOL FUMARAT BPFI		
CAS No.	: 104344-23-2		
NO KONTROL	: B0119144		
FORMULA	: (C ₁₈ H ₂₁ NO ₄) ₂ · C ₄ H ₄ O ₄		
BOBOT MOLEKUL	: 766,96 g/mol		
TUJUAN PENGGUNAAN	: - Identifikasi secara spektrofotometri inframerah - Identifikasi secara kromatografi cair kinerja tinggi - Uji senyawa sejenis secara kromatografi cair kinerja tinggi - Penetapan kadar secara kromatografi cair kinerja tinggi		

WADAH DAN PENYIMPANAN : Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu ruang terkontrol (15 – 25°C).

PENGUJIAN	METODE	SPEKIFIKASI	HASIL
Pemerian	-	Serbuk warna putih atau hampir putih	Memenuhi syarat
Identifikasi	Spektrofotometri inframerah	Sesuai dengan spektrum inframerah <i>Bisoprolol fumarate</i> USPRS	Memenuhi syarat
	Kromatografi cair kinerja tinggi	Waktu retensi puncak utama pada kromatogram larutan uji sesuai dengan larutan baku	Memenuhi syarat
Kadar air	<i>Coulometry</i>	-	0,98% (n = 12, SD = 0,26%)
Titik lebur dan kemurnian	DSC (<i>Differential Scanning Calorimetry</i>)	Titik lebur ± 100°C	Titik lebur = 99,79°C (n = 6, RSD = 0,14%) Kemurnian = 96,21% (n = 6, RSD = 0,25%)
Uji senyawa sejenis	Kromatografi cair kinerja tinggi	Cemaran total ≤ 0,5%	Cemaran total = 0,09%
Penetapan kadar	Kromatografi cair kinerja tinggi	99,0 – 101,0% dihitung terhadap zat anhidrat	100,19%; Unc = 1,05%, k = 2; (n = 12, RSD = 0,74%) dihitung terhadap zat anhidrat

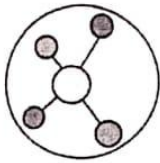

Pft. Kepala Pusat Pengembangan Pengujian Obat dan Makanan Nasional
 dan Kepala Bidang Baku Pembanding



Dra. Kusmiaty, M. Pharm., Apt.
 Tanggal adopsi : 22 Agustus 2019

Gambar 29. *Certificate of Analysis* Baku Pembanding Farmakope Indonesia Bisoprolol Fumarat

Lampiran 3. (lanjutan)





CERTIFICATE OF ANALYSIS

Name of the product : Bisoprolol Fumarate USP			
Batch No	: LT-OBFA/001/19-20	Batch size	: 171.54 Kg
Mfg. Date	: 04/2019	A. R. No.	: MAF/1920/QCP/FGT/00020
Release Date	: 23/04/2019	Retest Date	: 05/04/2022

Sr. No.	Test	Observation	Specification
Additional Test			
10	Residual Solvent by GC		
	Acetone	63 ppm	Not more than 5000 ppm
	Dichloromethane	Not detected	Not more than 600 ppm
	Ethyl acetate	23 ppm	Not more than 5000 ppm

Remarks: The above sample complies as per specification No: FG/068/10 (USP-40).



Name	Prepared By	Reviewed By	Approved By
Designation	Pahul Pahl Sr. Officer QC	Mayur Pagdhare Executive QC	Brahant Jadhav Asst. Manager QC
Signature	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>
Date	23/04/2019	23/04/2019	23/04/2019

Page 2 of 2

OFFICE ADDRESS : B11, The Summit Business Bay, Near W.E. Highway Metro Station, Andheri - Kurla Road, Andheri (E), Mumbai - 400 093.

CIN: U24230MH1987PTC043003, GST No: 27AAECS9868B1Z0.

FACTORY ADDRESS : Gut No. 546, 571, 519 & 520 Village - Kumbhavali, Tarapur, Baisar, Dist. - Palghar, Pin - 401 506, Maharashtra (India).

Gambar 30. Certificate of Analysis Bisoprolol Fumarat

Lampiran 3. (lanjutan)



赫力思特
HONEST

SHANGHAI HONEST CHEM CO.,LTD
ROOM 204, No.889 YISHAN ROAD, SHANGHAI, 200233, CHINA
Tel: (0086-21)54012006 / 54012007, Fax: (0086-21)54012008

Certificate of Analysis

Product name:	Ethyl Cellulose(EC)
Grade: N100 Pharma Grade	Batch No.: 20181224
CAS No.: 9004-57-3	Quantity:3000KG
Manufacturing Date: 2018.12.24	Exp. Date: 2020.12.23
Report date: 2018.12.26	Shelf life: 2 years

Test	Specification	Result
Content of ethoxy,%	48.0-49.5	48.5
Viscosity ,mPa.s	90-110	105
Ash,%	<0.3	0.21
Moisture,%	<3.0	1.3
Arsenic, ppm	<3.0	<3.0
Chlorid	<0.1	<0.1
Acetaldehyde,ppm	<100	<100
Heavy metal,ppm	<20	<20
Conclusion: It's conforms to USP 32 Standard		



Gambar 31. Certificate of Analysis Etil Selulosa

Lampiran 3 (lanjutan)



Gambar 32. Mikrokapsul Bisoprolol Fumarat



Gambar 33. Alat Ultra Turrax (IKA)