

Mikroenkapsulasi Atenolol Dengan Penyalut Albumin Menggunakan Metode Penguapan Pelarut

¹Elfia Neswita, ¹Elfi Sahlan Ben, ¹Rahmi Nofita

¹Universitas Andalas

Detail Artikel

Diterima Redaksi : 20 Maret 2018

Direvisi : 07 April 2018

Diterbitkan : 28 April 2018

Kata Kunci

Mikroenkapsulasi

Atenolol

Albumin

Penulis Korespondensi

Elfia Neswita

elfianeswita@gmail.com

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang mikroenkapsulasi atenolol dengan penyalut albumin menggunakan metode penguapan pelarut dan perbandingan atenolol dengan penyalut albumin yang digunakan adalah 1:1, 1:2 dan 1:3 berturut-turut untuk Formula I, Formula II dan Formula III. Mikrokapsul yang dihasilkan dievaluasi berdasarkan bentuk mikroskopis, distribusi ukuran partikel, penetapan kadar atenolol dalam mikrokapsul dan uji disolusi. Hasil foto mikroskopis menunjukkan mikrokapsul yang dihasilkan berbentuk sferis. Mikrokapsul mempunyai distribusi ukuran partikel 212-2000 μ m. Data penetapan kadar zat aktif dari masing-masing formula digunakan spektrofotometer UV dengan pelarut metanol dan diperoleh kadar zat aktif $56,963 \pm 17,589$; $60,410 \pm 1,005$; $60,173 \pm 1,016$ % berturut-turut dalam formula I, Formula II, Formula III. Hasil disolusi menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi albumin pelepasan zat aktif dari mikrokapsul akan semakin diperlambat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mikrokapsul dengan perbandingan antara atenolol dengan albumin 1:1 memiliki pelepasan zat aktif yang paling baik. Kinetika pelepasan bahan aktif dari mikrokapsul mengikuti persamaan Korsmeyer Peppas dan Higuchi.

PENDAHULUAN

Sejalan dengan kemajuan teknologi dan pengetahuan di bidang farmasi, telah dilakukan penelitian untuk mengembangkan pembuatan bentuk sediaan obat dengan sistem lepas lambat. Keunggulan bentuk sediaan ini adalah menghasilkan suatu tingkat mantap kadar obat dalam darah atau jaringan yang merata, efektif secara terapeutik dan tidak toksik untuk suatu periode waktu yang panjang, sehingga tidak perlu mengulangi pemberian unit dosis, biasanya 8-12 jam. Metode yang biasa dilakukan adalah mikroenkapsulasi (Benita, 1989; Ansel, 1991; Noviza *et al.*, 2013; Srifiana *et al.*, 2014). Mikroenkapsulasi adalah suatu proses penggunaan penyalut yang relatif tipis pada partikel-partikel kecil zat padat atau tetesan cairan dan pendispersi zat cair. Mikroenkapsulasi meliputi penyalutan partikel dengan dimensi yang berkisar antara 1 – 5.000 mikrometer (Lachman *et al.*, 1994; Halim *et al.*, 2011).

Dalam mikroenkapsulasi, keadaan inti, stabilitas, konsentrasi bahkan penyalut dan metoda yang digunakan perlu diperhatikan. Salah satu metoda yang sering digunakan adalah metoda penguapan pelarut. Metoda penguapan pelarut adalah salah satu dari beberapa metoda yang digunakan untuk memproduksi mikrokapsul dan metoda paling sederhana yang bisa dilakukan (Dehgan *et al.*, 2010).

Atenolol merupakan salah satu obat dengan khasiat antihipertensi dimana hipertensi adalah penyakit yang menyebabkan kematian. Atenolol termasuk golongan β -bloker dan sering digunakan untuk terapi angina, hipertensi, aritmia dan infark miokard. Tempat target utama atenolol yaitu pada sel-sel otot jantung dimana pada umur lebih dari 40 tahun rentang terhadap penyakit jantung. Atenolol bersifat hidrofil kuat, maka zat ini tidak melintasi darah otak dengan efek sentral minimal (Barhate, 2011; Martin *et al.*, 2016; Munjewar, 2010; Tjay *et al.*, 2002; Wahyuni *et al.*, 2017).

Salah satu alasan atenolol dibuat dalam sediaan lepas lambat adalah penggunaan dosis atenolol yang tidak terlalu besar, yaitu sehari pakai 50, 100 dan 200 mg, dan keterkaitannya sebagai obat antihipertensi untuk penyakit kronis cenderung menggunakan obat secara teratur dengan frekuensi pemberian lebih dari dua kali sehari dan dalam jangka waktu yang lama. Demi meningkatkan kenyamanan pasien maka atenolol dibuat dalam sediaan lepas lambat. Dalam rangka pengembangan sistem pembawa obat dalam sediaan mikrokapsul telah digunakan albumin yang dapat membentuk kapsul dan diharapkan zat aktif akan dilepaskan secara konstan dan berkesinambungan serta akan bertahan dalam jangka waktu yang lama (Novita, 1995; Rathod *et al.*, 2000). Albumin stabil secara fisika dan kimia, cepat dipindahkan dari sistem vaskular dengan cara fagositosis, bersifat non antigenik dan dapat dimetabolisme. Berdasarkan sifat-sifatnya tersebut, albumin dapat digunakan sebagai penyalut.

Dalam pembuatan digunakan aseton sebagai media pelarutan albumin, parafin cair sebagai zat pendispersi, tween 80 sebagai emulgator yang berguna untuk membantu proses mikroenkapsulasi dengan menurunkan tegangan antar muka, dan n-heksan untuk memadatkan mikrokapsul dan pencucian mikrokapsul. Berdasarkan uraian tersebut, maka dicoba memformulasikan mikrokapsul atenolol dengan penyalut albumin menggunakan metoda penguapan pelarut dan jumlah albumin yang berbeda untuk melihat pelepasan zat aktif dari mikrokapsul tersebut sehingga diperoleh rancangan formula yang baik dengan melakukan beberapa evaluasi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dimana metoda yang digunakan pada pembuatan mikrokapsul atenolol adalah metoda penguapan pelarut. Penelitian ini bertujuan untuk membuat mikrokapsul atenolol dengan penyalut albumin sehingga sediaan dapat dilepaskan secara lambat.

Penelitian dilaksanakan lebih kurang 4 (bulan) di Laboratorium Penelitian Farmasi Fisika dan Laboratorium Formulasi Tablet Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang.

Alat : Timbangan analitik (*Shimadzu AUX 220*), Homogenizer, spektrofotometer IR (*Jasco*), spektrofotometer UV-Vis (*UV-1700 Pharma Spec*), alat uji disolusi (*Hanson Research*), ayakan vibrasi, fotomikroskop, mikroskop okulomikrometer, spatel, kertas saring, corong, lemari pengering, dan alat-alat gelas.

Bahan : Atenolol (Kalbe Farma), putih telur ayam ras tipe AA, tween 80 (Brataco Chemical). Paraffin liquidum (Brataco Chemical), n-Heksan, metanol, heksana, asam klorida (HCl) 12N, air suling.

Cara Kerja :

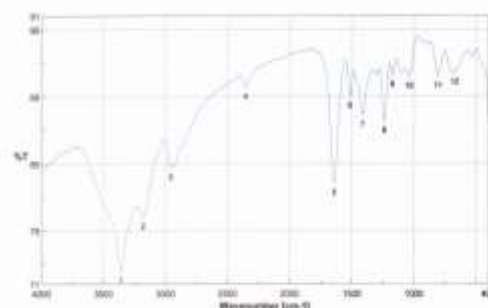
- a. Pembuatan Reagen yaitu sebanyak 8,3 mL HCl P dilarutkan dengan air suling hingga 1000 mL dalam labu ukur.
- b. Pembuatan Serbuk Albumin yaitu sebanyak 60 buah telur ayam ras tipe AA diambil putih telurnya dengan cara dipisahkan dari kuning dan tali pusarnya. Lalu putih telur ditebarkan di aluminium voil tipis-tipis. Kemudian dikering anginkan selama 12 jam. Setelah kering dilepaskan dari aluminium voil.
- c. Pembuatan Mikrokapsul Atenolol: Mikrokapsul atenolol dibuat dengan 3 formula dengan perbandingan atenolol dan albumin 1:1, 1:2 dan 1:3.
- d. Evaluasi Mikrokapsul meliputi: analisis spektroskopi IR, fotomikroskopis (Voight, 1995; Halim, 1991), distribusi ukuran partikel (Voight, 1995; Halim, 1991), kandungan atenolol dalam mikrokapsul, penentuan loading obat, efisiensi enkapsulasi dan hasil mikrokapsul (Khamanga, 2009).
- e. Profil Disolusi

Analisis Data: Data yang diperoleh berupa hasil dari evaluasi mikrokapsul. Penentuan model kinetika pelepasan bahan aktif dari mikrokapsul dapat ditentukan dari hasil disolusi bahan aktif yaitu mengikuti persamaan orde nol, orde satu, Higuchi, Korsmeyer-Peppas dan persamaan Langenbucher. Data diolah secara statistik menggunakan analisa varian satu arah (anova satu arah) dan Duncan's Multiple Range Test

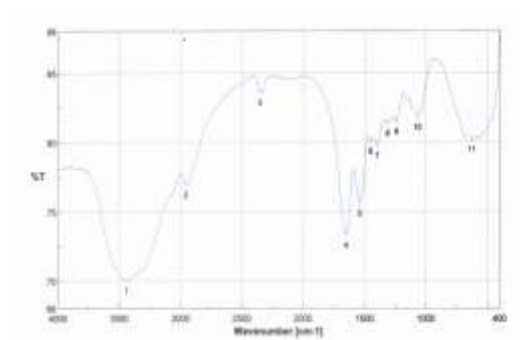
HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil

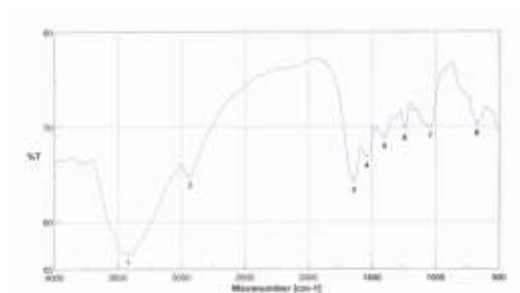
- a. Pemeriksaan Bahan Baku Atenolol: telah memenuhi persyaratan yang tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi IV dan *The Merck Index* yang meliputi pemerian, kelarutan, identifikasi dan suhu lebur.
- b. Pemeriksaan Albumin: telah memenuhi persyaratan yang tercantum dalam *Martindale The Complete Drug Reference* edisi 36, dan *The Merck Index* edisi 12.
- c. Pemeriksaan Bahan Pembantu: telah dilakukan sesuai dengan persyaratan yang tercantum dalam *Handbook of Pharmaceutical Excipients*.
- d. Analisis Spektroskopi Inframerah



Gambar 1. Spektrum Inframerah Atenolol



Gambar 2. Spektrum Inframerah Albumin



Gambar 3. Spektrum Inframerah Mikro kapsul Atenolol

e. Hasil dari pemeriksaan fotomikroskop mikro kapsul atenolol dari masing-masing formula



Gambar 4. Mikroskopis Mikro kapsul Atenolol Formula 1 dengan Perbesaran 100 kali.



Gambar 5. Mikro kapsul Mikro kapsul Atenolol Formula 2 dengan Perbesaran 100 kali



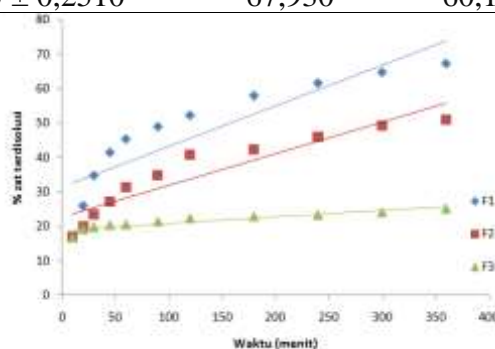
Gambar 6. Mikroskopis Mikrokapsul Atenolol Formula 3 dengan Perbesaran 100 kali

f. Disolusi Mikrokapsul Atenolol

Hasil dari uji disolusi mikrokapsul atenolol dalam medium HCl 0,1N didapatkan bahwa terjadi perlambatan zat aktif. Semakin besar konsentrasi penyalut yang digunakan maka semakin lambat zat aktif dilepaskan.

Tabel 1. Data hasil perhitungan efisiensi penyerapan zat aktif mikrokapsul (%)

	% Penentuan Loading Obat	% Perolehan kembali Mikroenkapsulasi	% Efisiensi Mikroenkapsulasi
Formula 1	34,646 ± 2,5807	87,630	56,963 ± 17,589
Formula 2	20,167 ± 0,2821	70,140	60,41 ± 1,005
Formula 3	15,045 ± 0,2510	67,930	60,173 ± 1,016



Gambar 7. Profil Disolusi Mikrokapsul Atenolol dalam Medium HCl 0,1 N

Keterangan:

F1 = Formula 1 (1:1)

F2 = Formula 2 (1:2)

F3 = Formula 3 (1:3)

2. Pembahasan

Sebelum melakukan penelitian, terlebih dahulu dilakukan pemeriksaan bahan-bahan yang digunakan. Pemeriksaan bahan baku atenolol telah dilakukan menurut persyaratan yang tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi IV dan *The Merck Index* dan *United State Pharmacopoeia* edisi 30. Pemeriksaan meliputi pemerian, kelarutan, identifikasi, spektrum UV dan IR. Hasil menunjukkan bahwa atenolol yang digunakan telah memenuhi persyaratan. Untuk mengetahui gugus fungsi yang ada pada suatu senyawa maka dilakukan pemeriksaan spektrum inframerah. Pengukuran spektrum inframerah dilakukan pada daerah cahaya inframerah tengah (*mid-infrared*) yaitu pada panjang gelombang 2,5-50 μm atau bilangan gelombang 4000-200 cm^{-1} (Dachriyanus, 2004). Pada pemeriksaan spektrum inframerah atenolol yang digunakan memberikan puncak yang sama dengan puncak yang diberikan oleh baku pembanding. Gugus karbonil muncul pada gelombang 1642,09 cm^{-1} , sesuai dengan literatur bahwa gugus karbonil berada pada daerah 1600-1800 cm^{-1} . Gugus C-H alifatik muncul pada gelombang 2959,23 cm^{-1} , sesuai dengan literatur bahwa gugus C-H alifatik berada pada daerah 3800-3000 cm^{-1} . Gugus C-H finil aromatik muncul pada gelombang 3181,01 cm^{-1} , sesuai dengan literatur bahwa gugus C-H finil aromatik muncul pada daerah 3000-3300 cm^{-1} dan selalu muncul di sebelah kiri dari gugus C-H alifatik. Gugus O-H dan gugus N-H muncul pada gelombang yang sama, yaitu 3358,43 cm^{-1} . Hal ini disebabkan alat spektroskopi inframerah memunculkan sebagai gelombang yang berdempetan, sehingga sukar dibedakan, dimana menurut literatur gugus O-H berada pada daerah 3000-3750 dan gugus N-H berada pada daerah 3200-3300 cm^{-1} . Sedangkan gugus C-N dan C-O muncul pada gelombang 1240,97 cm^{-1} , sesuai dengan literatur bahwa gugus C-N dan C-O muncul pada daerah 900-1300 cm^{-1} (Silverstein *et al.*, 1986).

Pemeriksaan bahan baku albumin telah dilakukan menurut persyaratan yang tercantum dalam Martindale The Extra Pharmacopeia edisi 36 dan The Merck Index edisi 12 meliputi pemerian dan kelarutan *Martindale The Complete Drug Reference* edisi 36, The Merck Index edisi 12 dan Handbook of Pharmaceutical Excipients edisi 5 telah memenuhi persyaratan. Dari hasil analisis spektroskopi inframerah albumin dapat dilihat Gugus O-H dan gugus N-H muncul pada gelombang yang sama, yaitu 3440,38 cm^{-1} . Hal ini disebabkan alat spektroskopi inframerah memunculkan sebagai gelombang yang berdempetan, sehingga sukar dibedakan, dimana menurut literatur gugus O-H berada pada daerah 3000-3750 dan gugus N-H berada pada daerah 3200-3300 cm^{-1} . Gugus C-H alifatik muncul pada gelombang 2958,27 cm^{-1} , sesuai dengan literatur bahwa gugus C-H alifatik berada pada daerah 3800-3000 cm^{-1} . Gugus C=O muncul pada gelombang 1625,7 cm^{-1} , sesuai dengan literatur bahwa gugus C=O berada pada daerah 1900-1650 cm^{-1} , gugus C=C muncul pada gelombang 1541,81 cm^{-1} , sesuai dengan literatur bahwa gugus C=C muncul pada daerah 1675-1500 cm^{-1} (Silverstein *et al.*, 1986).

Pembuatan albumin sebagai bahan baku menggunakan putih telur ayam ras tipe AA sebanyak 60 butir. Dari 60 butir putih telur tersebut, ditimbang dan didapatkan berat sebesar 2268 g lalu dikeringkan dan digerus mejadi serbuk albumin. Serbuk albumin didapat sebanyak 2548,3146 g. Hasil rendemen diperoleh sebesar 89 %. Lalu dilakukan pemeriksaan bahan baku terhadap serbuk albumin. Pemeriksaan bahan baku serbuk albumin telah dilakukan menurut persyaratan yang tercantum dalam *Martindale The Extra Pharmacopeia* edisi 36 dan *The Merck Index* edisi 12 meliputi pemerian dan kelarutan *Martindale The Complete Drug Reference* edisi 36, *The Merck Index* edisi 12 dan *Handbook of Pharmaceutical Excipients* edisi 5 telah memenuhi persyaratan. Dari hasil analisis spektroskopi inframerah serbuk albumin dapat dilihat Gugus O-H dan gugus N-H muncul pada gelombang yang sama, yaitu 3440,38 cm^{-1} . Hal ini disebabkan alat spektroskopi inframerah memunculkan sebagai gelombang yang berdempetan, sehingga sukar dibedakan, dimana menurut literatur gugus O-H berada pada

daerah 3000-3750 dan gugus N-H berada pada daerah 3200-3300 cm^{-1} . Gugus C-H alifatik muncul pada gelombang 2958,27 cm^{-1} , sesuai dengan literatur bahwa gugus C-H alifatik berada pada daerah 3800-3000 cm^{-1} . Gugus C=O muncul pada gelombang 1625,7 cm^{-1} , sesuai dengan literatur bahwa gugus C=O berada pada daerah 1900-1650 cm^{-1} , gugus C=C muncul pada gelombang 1541,81 cm^{-1} , sesuai dengan literatur bahwa gugus C=C muncul pada daerah 1675-1500 cm^{-1} (Silverstein, et al, 1986).

Pemeriksaan bahan pembantu seperti metanol, parafin cair, tween 80, aseton dan n-heksan telah dilakukan sesuai dengan persyaratan yang tercantum dalam *United State Pharmacopoeia* edisi 30 dan *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, meliputi pemeriksaan pemerian dan kelarutan. Hasil yang diperoleh sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan.

Mikrokapsul atenolol dibuat dalam tiga formula. Perbandingan atenolol dengan penyalut albumin yang digunakan pada formula 1, formula 2 dan formula 3 masing-masing adalah 1:1, 1:2, dan 1:3. Metoda yang digunakan dalam pembuatan mikrokapsul adalah metoda emulsifikasi penguapan pelarut. Metoda ini dipilih karena efisien dan mudah untuk dikerjakan. Dalam pembuatan digunakan aseton sebagai media pelarutan albumin, parafin cair sebagai fasa pembawa, tween 80 sebagai emulgator yang berguna untuk membantu emulsifikasi pada proses mikroenkapsulasi dengan menurunkan tegangan antar permukaan, dan n-heksan untuk pencucian mikrokapsul. Pembuatan formula diawali dengan penentuan kondisi optimum proses mikroenkapsulasi atenolol yang meliputi penentuan kecepatan pengadukan, konsentrasi emulgator dan perbandingan pelarut dengan fasa pembawa. Faktor-faktor tersebut mempengaruhi proses pembentukan mikrokapsul (Lachman et al., 1989).

Bentuk dan ukuran mikrokapsul dipengaruhi kecepatan pengadukan, pada pengadukan yang lambat akan dihasilkan mikrokapsul dengan ukuran partikel yang lebih besar karena selama proses pengadukan terbentuk tetesan-tetesan dengan ukuran yang besar sehingga ukuran mikrokapsul menjadi besar. Sebaliknya pada pengadukan yang lebih tinggi akan dihasilkan mikrokapsul dengan ukuran yang lebih kecil.

Pada penelitian ini kecepatan pengadukan yang digunakan adalah 700 rpm. Pada proses mikroenkapsulasi mula-mula fasa pembawa, tween 80, atenolol dan larutan albumin membentuk emulsi, setelah 15 menit dan aseton mulai menguap serta penambahan n-heksan, emulsi mulai pecah dan terbentuk butiran-butiran mikrokapsul yang lunak dalam fasa parafin cair (fase pendispersi). Pengadukan terus dilanjutkan hingga seluruh aseton menguap sehingga didapatkan mikrokapsul yang keras. Pemisahan mikrokapsul dari fasa pendispersi (parafin cair) dilakukan dengan cara enap tuang. Mikrokapsul selanjutnya dicuci dengan n-heksan guna menghilangkan sisa paraffin yang menempel pada dinding mikrokapsul dan sekaligus membantu pemadatan mikrokapsul.

Hasil analisis spektroskopi inframerah mikrokapsul atenolol menunjukkan bahwa tidak terjadi interaksi secara kimia antara atenolol dengan albumin, dilihat dari tidak adanya perubahan yang bermakna dari daerah puncak dan bilangan gelombang mikrokapsul dengan spektrum IR atenolol dan albumin, albumin lebih dominan dari atenolol dan gugus OH membentuk ikatan hidrogen sehingga muncul sebagai pita yang melebar.

Pemeriksaan mikroskopis mikrokapsul atenolol dilakukan dengan menggunakan fotomikroskop. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa mikrokapsul yang dihasilkan berbentuk sferis dengan ukuran yang berbeda tiap formula pada pembesaran 100 kali. Semakin banyak jumlah albumin yang digunakan maka semakin tebal penyalut yang menyelubungi zat aktif sehingga mikrokapsul yang dihasilkan semakin besar (Lachman et al, 1989).

Setelah dilakukan penimbangan berat mikrokapsul maka didapatkan perolehan kembali mikrokapsul untuk masing-masing formula 1, formula 2 dan formula 3 berturut adalah 87,63; 70,14 dan 67,93%. Data tersebut menunjukkan bahwa mikrokapsul yang dihasilkan tidak mencapai 100 %, ini disebabkan oleh proses emulsifikasi yang belum sempurna.

Hasil penetapan kandungan zat aktif dalam mikrokapsul untuk formula 1, 2 dan 3 berturut-turut diperoleh $56,963 \pm 17,589$; $60,410 \pm 1,005$; $60,173 \pm 1,016$ %. Data tersebut menunjukkan atenolol yang terkapsulasi tidak mencapai 100 %. Hal ini dikarenakan adanya kemungkinan atenolol yang tidak ikut tersalut sehingga pada saat proses enap tuang dan atenolol yang ikut terbuang bersama parafin cair (Dehgan *et al*, 2010). Selain itu, adanya atenolol yang menempel pada dinding mikrokapsul memperbesar kehilangan zat aktif karena ikut terbawa bersama n-heksan pada proses pencucian.

Distribusi ukuran partikel mikrokapsul atenolol dengan penyalut albumin dilakukan dengan metoda ayakan fibrasi. Ayakan yang digunakan memiliki ukuran diameter 90, 125, 150, 212, 250, 425, 600, 1000, dan 2000 μm . Hasil evaluasi memperlihatkan bahwa ukuran mikrokapsul masing-masing formula berbeda-beda. Semakin besar jumlah penyalut yang digunakan maka semakin besar pula ukuran mikrokapsul yang dihasilkan. Formula 1 (1:1) memiliki distribusi ukuran partikel 212 s.d 2000 μm , dengan distribusi terbesar pada ukuran 212-355 μm sebanyak 64,731 %. Formula 2 (1:2) memiliki distribusi ukuran partikel 212 s.d 2000 μm , dengan distribusi terbesar pada ukuran 425-600 μm sebanyak 47,93 %. Formula 3 (1:3) memiliki distribusi ukuran partikel 355 s.d 2000 μm , dengan distribusi terbesar pada ukuran 1000-2000 μm sebanyak 88,17 %. Keseluruhan hasil ini sesuai dengan literatur yang menunjukkan persyaratan untuk ukuran partikel mikrokapsul yaitu antara 1 – 5000 μm (Lachman, 1989).

Disolusi mikrokapsul atenolol menggunakan metoda keranjang dengan kecepatan 50 rpm dan medium disolusi HCl 0,1 N sebanyak 900 mL. Metoda ini dipilih sesuai dengan *United Standard Pharmacope XXIII* (Khabnadide, 2010). Pengambilan cuplikan dilakukan sebanyak 11 kali yaitu pada menit ke 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360.

Tabel 2. Persentase Zat Terdisolusi

Pengulangan	% Zat Terdisolusi		
	Formula 1	Formula2	Formula3
1	67,50	51,30	25,20
2	67,00	50,85	25,20
3	67,00	50,85	25,20
Jumah	201,50	153,00	75,60
Rata-Rata	67,16	51,00	25,20

Data disolusi memperlihatkan adanya perlambatan pelepasan atenolol dalam mikrokapsul. Dari keempat formula mirokapsul atenolol diketahui bahwa pada formula 3 pelepasannya lebih rendah dari pada formula 1 dan 2. Pelepasan atenolol pada waktu ke 360

menit dari mikrokapsul pada formula 1, formula 2 dan formula 3 berturut adalah 67,16; 51,00 dan 25,20%. Hal ini menunjukkan bahwa semakin besa rjumlah albumin maka pelepasan atenolol dalam mikrokapsul juga akan diperlambat karena semakin tebalnya dinding mikrokapsul. Data disolusi tersebut belum bisa mewakili pelepasan atenolol keseluruhan karena penggunaan medium disolusi belum mewakili keseluruhan saluran gastrointestinal yaitu lambung dan usus. Selain itu, seharusnya disolusi dilakukan selama 24 jam untuk melihat bagaimana profil pelepasan atenolol dari mikrokapsul. Jadi, disini hanya bisa dilihat bagaimana pengaruh peningkatan konsentrasi polimer terhadap laju pelepasan atenolol dari mikrokapsul. Penurunan kecepatan pelepasan atenolol dari mikrokapsul disebabkan albumin membutuhkan waktu untuk mengembang dalam air dan zat aktif akan mengalami difusi untuk keluar dari mikrokapsul baru setelah itu zat aktif akan terlarut dalam medium disolusi (Saraswati, 2009).

Perhitungan rata-rata efisiensi disolusi mikrokapsul atenolol menunjukkan nilai efisiensi penjerapan zat aktif untuk formula 1, formula 2 dan formula 3 masing-masing adalah $56,963 \pm 17,589$; $60,41 \pm 1,0045$ dan $60,173 \pm 1,0160$ %. Data ini memperlihatkan bahwa formula 1 memiliki efisien disolusi yang terbesar dibandingkan kedua formula yang lain.

Penetapan model kinetika pelepasan atenolol dalam mikrokapsul telah dilakukan berdasarkan persamaan orde nol, orde satu, Higuchi, persamaan Korsmeyer-Peppas dan Langenbucher. Hasil menunjukkan bahwa kinetika pelepasan zat aktif dari mikrokapsul mengikuti persamaan Korsmeyer-Peppas yang menunjukkan pelepasan zat aktif dari bentuk sediaan lalu terjadi akumulasi fraksi obat dalam larutan dan pelepasan obat dari bentuk sediaan dikontrol lebih dari satu proses (Costa *et al.*, 2001). Harga koefisien korelasinya (r) berturut – turut dalam medium HCl 0,1 N adalah 0,965; 0,994 dan 0,986 untuk formula 1, 2 dan 3.

Analisa statistik anova satu arah antara perbandingan formula mikrokapsul atenolol dengan persen zat terdisolusi menunjukkan data bahwa F hitung lebih besar dari pada F tabel. Hal ini menunjukkan adanya pengaruh yang nyata dari peningkatan konsentrasi penyalut albumin dengan penghambatan pelepasan atenolol. Lalu pada pengujian Duncan's Multiple Range Test juga menunjukkan bahwa ada perbedaan yang nyata dari setiap formula. Dari kedua pengujian tersebut, ini membuktikan bahwa ada perbedaan yang nyata yaitu makin besar penyalut albumin yang digunakan maka makin besar penghambatan pelepasan atenolol dari mikrokapsul.

SIMPULAN

Kesimpulan yang dapat diperoleh dari penelitian ini yaitu : albumin dapat digunakan sebagai penyalut mikrokapsul atenolol sehingga atenolol dapat dilepaskan secara lambat dimana perbandingan atenolol dengan albumin tersebut adalah 1:1, 1:2 dan 1:3, diperoleh T_{360} adalah 67,16; 51,00 dan 25,20 %.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan kali ini, penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada Bapak Prof. Dr. Elfi Sahlan Ben M.S., Apt. sebagai ketua komisi pembimbing, juga kepada Ibu Dr. Rahmi Nofita, M.Si., Apt sebagai anggota komisi pembimbing dan Bapak Dr. Muslim Suardi, M.Si., Apt selaku pembimbing akademisi yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, dukungan, saran, dan kritik dalam penulisan penelitian ini serta kepada Universitas Andalas yang telah memfasilitasi selama kegiatan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, C. H. (1989). *Pengantar bentuk sediaan farmasi* (Edisi 4). Jakarta: UI Press.
- Brannon-Peppas, L. (1996). *Handbook of pharmaceutical excipients. Journal of Controlled Release* (Vol. 40). [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(95\)00170-0](https://doi.org/10.1016/0168-3659(95)00170-0)
- Benita, S. (1991). *Microencapsulation, methods and industrial application* (2nd). New York: Marcel Dekker, Inc.
- Costa, P., & Sousa Lobo, J. M. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00095-1)
- Dachriyanus. (2004). *Analisis Struktur Senyawa Organik Secara Spektroskopi*. Padang: Andalas University Press.
- Dirjen POM RI. (2009). *Farmakope Indonesia edisi IV. Departemen Kesehatan Republik Indonesia*. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502011000100002>.
- Dehgan, S., Aboofazeli, R., Avadi, M., & Khaksar R. (2010). Formulation optimization of nifedipine containing microspheres using factorial design. *African Journal of Pharmacy and Technology*, 4(6), 346-354.
- Halim, A. (1991). *Teknologi Partikel*, FMIPA, Padang, Penerbit Universitas Andalas.
- Halim, A., O. Arianti & S. Umar. (2011). Mikroenkapsulasi Parasetamol dengan Metode Penguapan Pelarut Menggunakan Polimer Natrium Karboksimetil (NaCMC). *Jurnal Farmasi Higea*, Vol. 3 No.2
- Khamanga, S. M., Parfitt, N., Nyamuzhiwa, T., Haidula, H., & Walker, R. B. (2009). The evaluation of Eudragit microcapsules manufactured by solvent evaporation using USP Apparatus 1. *Dissolution Technologies*, 16(2), 15–22. <https://doi.org/10.14227/DT160109P15>
- Khabnadideha, S., Rezaeib, Z., Samania, S. M., & Yarmohammadib, G. (2010). Post marketing surveillance on propranolol and atenolol tablets manufactured in IRAN. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(2), 83–90.
- Lachman, L. (1994). Teori dan Praktek Farmasi Industri. In *edisi ketiga* (pp. 709–780). <https://doi.org/10.1016/S2222-18081260149-2>
- Martin, W & P. Mardian. (2016). Pengaruh Terapi Meditasi terhadap Perubahan Tekanan Darah pada Lansia yang Mengalami Hipertensi. *Jurnal Ipteks Terapan* Vol. 10. Hal 211-217.
- Munjewar, R. R., Farooqui, M. & Husain, S. (2010). RP-HPLC method development for the determination of Atenolol related substance in bulk drug. *Der Pharmacia Lettre*, 2(6), 244-251.

- Novita, W. (2002). *Formulasi mikrokapsul Piroksikam dengan penyalut albumin* (Skripsi), Padang: Universitas Andalas.
- Noviza, D., T. Harliana & A. A. Rasyad. (2013). Mikroenkapsulasi Metformin Hidrokhlorida dengan Penyalut Etilselulosa Menggunakan Metode Penguapan Pelarut. *Jurnal Sains & Teknologi Farmasi*, Vol. 18, No.1, hal 75-79.
- Pharmacopeia USP. (2007). *The National Formulary*. Edition 30. The United States Pharmacopoeial Convention.
- Rathod, S., & Deshpande, S. (2008). Albumin microspheres as an ocular delivery system for pilocarpine nitrate. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(2), 193. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.41454>
- Saraswati, F. (2009). *Formulasi sediaan lepas lambat tablet teofilin dengan matriks hidroksipropil metilselulosa dan avicel pH 102 dengan menggunakan metode granulasi basah*. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Press (Vol. 6th). <https://doi.org/10.1080/09602011003593423>
- Saraswati, F. (2009). *Formulasi sediaan lepas lambat tablet teofilin dengan matriks hidroksipropil metilselulosa dan avicel pH 102 dengan menggunakan metode granulasi basah*. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta
- Silverstein, R.M., Bassler, G.C & Morrill. (1986). *Penyidikan spektrofotometrik senyawa organik* (Edisi 4). Penerjemah A.J. Hartono. Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Silverstein, R.M., Bassler, G.C & Morrill. 1986. *Penyidikan spektrofotometrik senyawa organik* (Edisi 4). Penerjemah A.J. Hartono. Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Srifiana, Y., S.Surini & A. Yanuar. (2014). Mikroenkapsulasi Ketoprofen dengan Metode Koaservasi dan Semprot Kering Menggunakan Prigelatinisasi Pati Singkong Ftalat sebagai Ekspisien Penyalut. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, Vol. 12 No.2 (162-169).
- Sweetman, S. C. (2009). Martindale The Complete Drug Reference 36th edition. *Pharmaceutical Press*, 3709. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Tjay, T. H & R. Kirana. 2002. *Obat-obat penting, khasiat & efek sampingnya*. (Edisi V). Jakarta: PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia.
- United States Pharmacopoeial Convention. 1994. *United states of pharmacopoeia* (23th ed.). New York: United States Pharmacopoeial Convention Inc.
- United States Pharmacopoeial Convention. 2007. *United states of pharmacopoeia* (30th ed.). New York: United States Pharmacopoeial Convention Inc.
- Voigt. (1995). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Universitas Gajah Mada Press (Vol. 8). <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2015.01.007>.
- Wahyuni, A., & F. Rezkiki. (2017). Pemberdayaan dan Efikasi Diri Pasien Penyakit Jantung Koroner melalui Edukasi Kesehatan Terstruktur. *Jurnal Ipteks Terapan*, Vol. 9.

Myers, G. N. (1952). The Merck Index. *Annals of the Rheumatic Diseases*.
<https://doi.org/10.1136/ard.11.4.320-c>

Windholz, M. (1984). The Merck Index Online. *Science*, 226(4680), 1250–1250.
<https://doi.org/10.1126/science.226.4680.1250>

Windholz, M. (1976). *The merck index*. 9th edition. Merck and Co Inc, Rahway, NJ, USA.