



UNIVERSITAS INDONESIA

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI
N-(2-KARBOKSIBENZIL)KITOSAN SEBAGAI MATRIKS
SEDIAAN LEPAS LAMBAT**

SKRIPSI

**FRISKA SIAHAAN
0706197351**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM SARJANA FARMASI
DEPOK
JULI 2010**



UNIVERSITAS INDONESIA

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI
N-(2-KARBOKSIBENZIL)KITOSAN SEBAGAI MATRIKS
SEDIAAN LEPAS LAMBAT**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

**FRISKA SIAHAAN
0706197351**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM SARJANA FARMASI
DEPOK
JULI 2010**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Friska Siahaan

NPM : 0706197351

Tanda Tangan : 

Tanggal : 12 Juli 2010

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Friska Siahaan
NPM : 0706197351
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Preparasi dan Karakterisasi N-(2-karboksibenzil)kitosan Sebagai Matriks Sediaan lepas Lambat

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc ()

Pembimbing II : Drs. Hayun, MSi ()

Penguji I : Dr. Nelly D Leswara, MSc, Apt ()

Penguji II : Drs. Umar Mansur, MSc ()

Penguji III : Dra. Juheini Amin, M.Si ()

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : 12 Juli 2010

KATA PENGANTAR

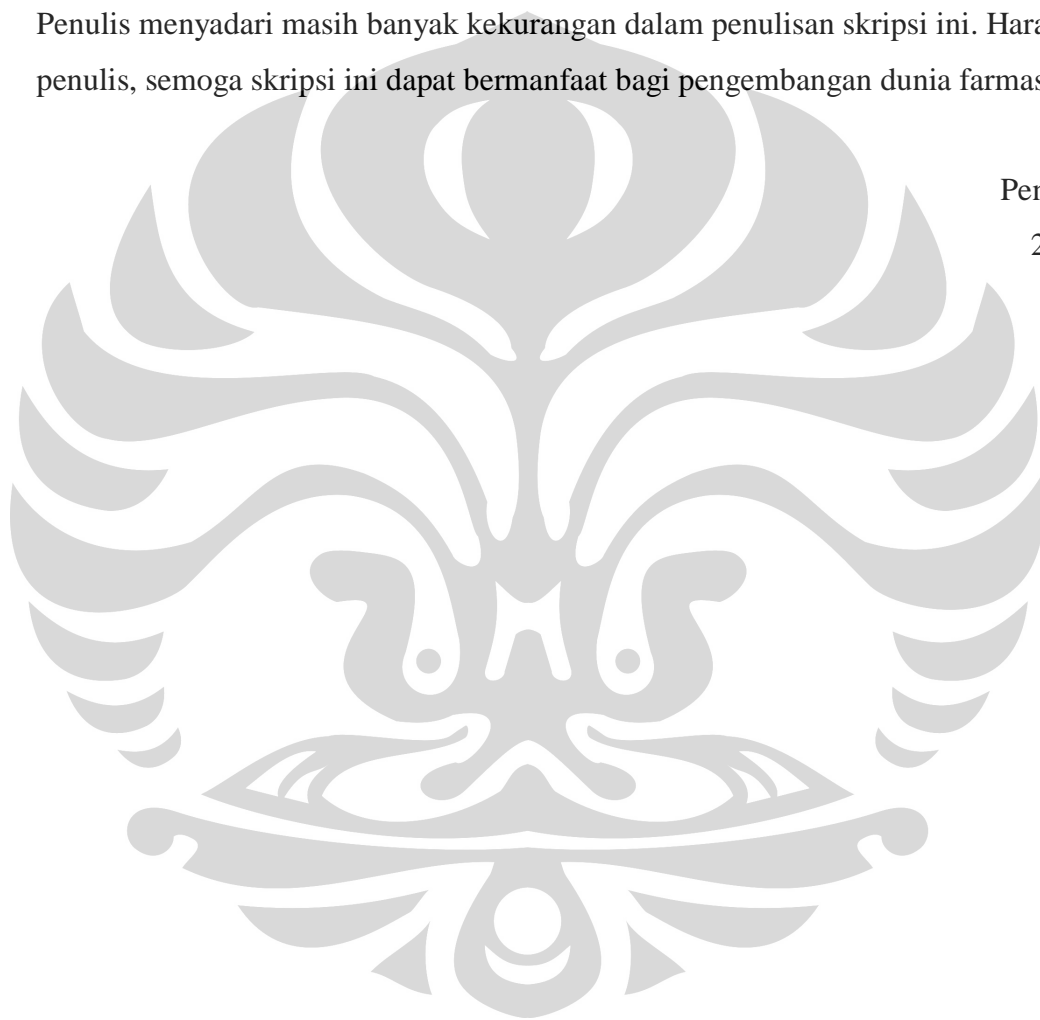
Puji syukur kehadiran Tuhan Yesus Kristus atas Berkat dan Kasih-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Dalam pelaksanaan penelitian ini, penulis banyak mendapatkan bantuan berbagai pihak. Untuk itu, saya mengucapkan terima kasih kepada :

1. Ibu Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc selaku Pembimbing I dan Kepala Laboratorium Formulasi Tablet yang telah memberikan kesempatan untuk melaksanakan penelitian ini serta banyak memberikan bimbingan, saran dan bantuan lainnya yang sangat bermanfaat selama penelitian dan penyusunan skripsi.
2. Bapak Drs. Hayun, MSi selaku Pembimbing II dan Kepala Laboratorium Kimia Kuantitatif yang telah meluangkan waktu untuk membimbing penulis dan memberikan bantuan serta saran selama penelitian berlangsung hingga tersusunnya skripsi ini.
3. Ibu Dra. Juheini Amin, MSi selaku Pembimbing Akademik yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan saran dan masukan akademis kepada penulis selama menempuh masa studi di Departemen Farmasi.
4. Bapak Dr. Abdul Mun'im M.Si. Apt selaku Ketua Program Ekstensi Farmasi FMIPA Universitas Indonesia
5. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia
6. Seluruh staf pengajar, karyawan dan laboran Departemen Farmasi yang telah banyak memberikan bekal ilmu, berbagi pengalaman, dan pengetahuan kepada penulis selama masa studi di Departemen Farmasi.
7. Teman-teman seperjuangan di Laboratorium Teknologi Farmasi, Kimia Kuantitatif serta Lab.Farmakologi, terima kasih atas bantuan dan kebersamaannya selama penelitian di laboratorium.
8. Seluruh teman-teman angkatan 2007 Ekstensi Farmasi UI, khususnya kepada : Rini Novita, Bagus, Lusi, Marisa, Iman, Juliati, Lisana, Leoni, Bernoulli, Jati, Hernasari, Diyah Ayu, Rizki Saputri.

9. Sahabatku Keny Inkemaris, terimakasih atas bantuan, kasih sayang, motivasi, doa serta dukungan yang selalu diberikan kepada penulis selama ini
10. Dan akhirnya, tak henti penulis mengucapkan syukur dan terimakasih kepada kedua orang tua, abang Toga dan kakak Teresia tercinta yang selalu mencurahkan kasih sayang, doa, motivasi, bantuan dan dukungan yang tak ternilai selama proses studi penulis.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini. Harapan penulis, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan dunia farmasi.

Penulis
2010



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

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

Nama : Friska Siahaan
NPM : 0706197351
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Karakterisasi N-(2-Karboksibenzil)kitosan Sebagai Matriks Sediaan Lepas Lambat

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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 12 Juli 2010

Yang menyatakan



Friska Siahaan

ABSTRAK

Nama : Friska Siahaan,
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Judul : Preparasi dan Karakterisasi N-(2-karboksibenzil)kitosan
Sebagai Matriks Sediaan Lepas Lambat

Kitosan adalah polimer alam yang bersifat nontoksik dan biokompatibel, namun karena dapat rusak dalam suasana asam maka dibuat sintesa derivat kitosan yaitu N-(2-karboksibenzil)kitosan. Kitosan direaksikan dengan 2-karboksibenzaldehid, kemudian hasil yang diperoleh yaitu N-(2-karboksibenzil)kitosan diuji gugus fungsinya menggunakan FTIR dan ditentukan juga derajat substitusinya secara potensiometri. Pada penelitian ini N-(2-karboksibenzil)kitosan digunakan sebagai matriks sediaan lepas lambat dengan teofilin sebagai model obat. Berdasarkan evaluasi FTIR diperoleh gugus fungsi C=O karboksilat pada 1750 cm^{-1} , C-N pada 1100 cm^{-1} dan 1650 cm^{-1} dengan derajat substitusi sebesar 2,083 mmol/gram. Dari hasil uji disolusi tablet teofilin diketahui bahwa N-(2-karboksibenzil)kitosan memiliki kemampuan sebagai matriks dalam sistem penghantaran sediaan obat lepas lambat.

Kata Kunci: Kitosan; N-(2-karboksibenzil)kitosan; teofilin; matriks.

xiv + 54 hal; gambar; tab; lamp
Bibliografi : 23 (1986-2008)

ABSTRACT

Name : Friska Siahaan,
Program Study : Pharmacy Extension Program
Title : Preparation and Characterization of
N-(2-carboxybenzyl)chitosan as a Matrix of Sustained
Release Dossage Form

Chitosan is a natural polymer that is nontoxic and biocompatible, but because it can be damaged in an acid environment, so synthesis of chitosan derivates namely N-(2-Carboxybenzil)chitosan is made. Chitosan reacted with 2-caarboxybenzaldehyd, then the result is N-(2-carboxybenzaldehyd)chitosan was tested using FTIR and degree of substitution of N-2-carboxybenzyl group was determined by potentiometri. In this study, N-(2-carboxybenzyl)chitosan used as a matrix of Sustained release dossage form with theophylline as a model of drug. Based on FTIR evaluation obtained C=O carboxylate at 1750 cm^{-1} , C-N at 1100 cm^{-1} and 1650 cm^{-1} with degree of substitution 2,083 mmol/gram. From the dissolution of theophylline tablets, it is known that N-(2-carboxybenzyl)chitosan has an ability as a matrix of sustained release drug delivery system.

Key words: Chitosan; N-(2-carboxybenzyl)chitosan; theophyllin; matrix.

xiv + 54 pages; figures; tables; appendixes
Bibliography : 23 (1986-2008)

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	2
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 N-(2-karboksibenzil)kitosan	3
2.2 Kitosan	3
2.3 Sistem matriks	4
2.4 Sediaan Lepas terkendali	6
2.5 Model obat Teofilin	8
2.6 Eksipien yang digunakan	9
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	11
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian	11
3.2 Bahan	11
3.3 Alat	11
3.4 Cara Kerja	12
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	20
4.1 Sintesa N-(2-karboksibenzil)kitosan	20
4.2 Karakterisasi N-(2-karboksibenzil)kitosan	20
4.3 Pembuatan tablet teofilin	22
4.4 Evaluasi granul	23
4.5 Evaluasi Sediaan Tablet	23
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	28
5.1 Kesimpulan	28
5.2 Saran	28
DAFTAR ACUAN	29

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Sintesis N-(2-karboksibenzil)kitosan.....	3
2.2 Rumus kimia kitosan.....	3
2.3 Matriks yang dilindungi membran salut yang larut.....	5
2.4 Matriks yang dilindungi membran yang tidak larut.....	5
2.5 Matriks yang dilindungi film.....	5
2.6 Rumus kimia Teofilin.....	8
4.1 Hasil sintesa N-(2-karboksibenzaldehyd) yang telah di keringkan...	32
4.2 Hasil uji kelarutan di berbagai pH.....	32
4.3 Tablet teofilin formula I (A) dan formula II (B).....	33
4.4 Hasil uji daya mengembang tablet teofilin formula I dalam asam klorida pH 1,2.....	33
4.5 Hasil uji daya mengembang tablet teofilin formula I dalam dapar fosfat pH 7,4	33
4.6 Hasil uji daya mengembang tablet teofilin formula II dalam asam klorida pH 1,2.....	34
4.7 Hasil uji daya mengembang tablet teofilin formula II dalam dapar fosfat pH 7,4	34
4.8 Spektrum-IR Kitosan	34
4.9 Spektrum-IR hasil sintesa N-(2-karboksibenzil)kitosan	35
4.10 Kurva daya mengembang tablet teofilin formula I dan formula II	35
4.11 Kurva kalibrasi teofilin dalam asam klorida	36
4.12 Kurva kalibrasi teofilin dalam dapar fosfat pH 7,4	36
4.13 Pelepasan teofilin dari tablet lepas lambat formula I (●) dan formula II (■) selama 10 jam.....	37

- 4.14 Pelepasan teofilin dari tablet lepas lambat formula I dalam medium asam klorida pH 1,2 (●) dan dapar fosfat pH 9 (■) selama 8 jam... 37



DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Formula tablet Teofilin	15
3.2 Hubungan sifat alir terhadap sudut reposita	16
3.3 Skala kemampuan mengalir	17
4.1 Evaluasi granul tablet	38
4.2 Evaluasi keregangan tablet	38
4.3 Evaluasi kekerasan tablet	39
4.4 Evaluasi keseragaman ukuran	40
4.5 Evaluasi keseragaman bobot	41
4.6 Persamaan kurva kalibrasi teofilin dalam medium asam klorida pH 1,2	42
4.7 Persamaan kurva kalibrasi teofilin dalam medium dapar fosfat pH 7,4	42
4.8 Hasil uji disolusi dalam medium asam klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,4	43
4.9 Uji daya mengembang dalam medium asam klorida pH 1,2	43
4.10 Uji daya mengembang dalam medium dapar fosfat pH 7,4	44
4.11 Data uji kelarutan N-(2-karboksibenzil)kitosan secara kualitatif ...	44

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Sertifikat analisis kitosan Vital House	45
Lampiran 2. Sertifikat analisis 2-karboksibenzaldehid	46
Lampiran 3. Sertifikat analisis natrium borohidrat	47
Lampiran 4. Sertifikat analisis teofilin	48
Lampiran 5. Pembakuan NaOH dengan KHP secara Potensiometri	49
Lampiran 6. Penetapan Kadar N-(2-karboksibenzil)kitosan dengan KHP secara Potensiometri	51
Lampiran 7. Data hasil uji disolusi formula I dan formula II	53
Lampiran 8. Pelepasan teofilin dari tablet lepas lambat Formula I dalam asam klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 9 selama 8 jam..	54

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sebagian besar produk obat konvensional seperti tablet dan kapsul diformulasi untuk melepaskan zat aktif dengan segera sehingga didapat absorpsi sistemik obat yang cepat dan sempurna. Dalam tahun-tahun terakhir ini berbagai modifikasi produk obat telah dikembangkan untuk melepaskan obat aktif pada suatu laju yang terkendali. Berbagai produk obat pelepasan terkendali telah dirancang dengan tujuan terapeutik tertentu yang didasarkan atas sifat fisikokimia, farmakologik, dan farmakokinetik obat (Shargel, 2004).

Sediaan lepas terkendali adalah sistem penghantaran obat untuk mencapai efek terapeutik yang diperpanjang dengan cara melepaskan obat secara kontinyu dalam periode waktu tertentu. Untuk memperoleh suatu sediaan dengan profil pelepasan terkendali seperti yang diinginkan biasanya digunakan bahan polimer yang dapat membentuk matriks khusus pada sediaan tersebut. Salah satu bahan polimer yang dapat dibuat matriks untuk sediaan lepas terkendali adalah kitosan (Londi, 1986).

Kitosan dengan rumus kimia poli(2-amino-dioksi- β -D-glukosa), adalah polimer alam yang diperoleh dari deasetilasi alkali kitin. Kitosan bersifat nontoksik, biokompatibel dan dapat dicerna oleh bakteri usus sehingga kitosan adalah pilihan yang baik dalam pengembangan sistem penghantaran obat gastrointestinal. Kitosan pecah dalam larutan asam karena memiliki sejumlah gugus amin, tetapi tidak larut pada pH tinggi oleh karena deprotonasi oleh amin. Untuk memperbesar kisaran kelarutan kitosan, dilakukan modifikasi kitosan menjadi N-(2-karboksibenzil)kitosan yang tahan terhadap pH asam sehingga dapat digunakan sebagai matriks yang mampu melindungi bahan obat yang dapat rusak oleh pH asam lambung. Setelah melewati lambung N-(2-karboksibenzil)kitosan akan masuk ke usus dan akan membentuk gel dalam suasana pH usus yang basa. Pada hasil penelitian uji hidrogel

N-(2-karboksibenzil)kitosan sebagai pembawa dalam tablet florouracil dinyatakan bahwa obat florouracil melepas sebanyak 90% di dalam usus dalam waktu 10 jam (Lin, 2007).

Pada penelitian ini dilakukan modifikasi kitosan, yaitu kitosan direaksikan dengan 2-karboksibenzaldehid untuk memperoleh N-(2-karboksibenzil)kitosan. Hasil sintesa yang diperoleh dikarakterisasi gugus fungsinya dengan FTIR, uji derajat substitusi dan uji kelarutan dalam berbagai pH. N-(2-karboksibenzil)kitosan hasil sintesa digunakan dalam formulasi tablet dan teofilin digunakan sebagai model obat. Teofilin merupakan obat perangsang susunan saraf pusat derivat metilxantin yang kuat. Formula tablet dibuat dengan metode granulasi basah dan kemudian dilakukan uji disolusi untuk mengetahui profil pelepasan dari tablet lepas lambat teofilin. Dari penelitian ini diharapkan N-(2-karboksibenzil)kitosan yang dihasilkan dapat digunakan sebagai matriks untuk sistem penghantaran obat lepas lambat di usus.

1.2 Tujuan Penelitian

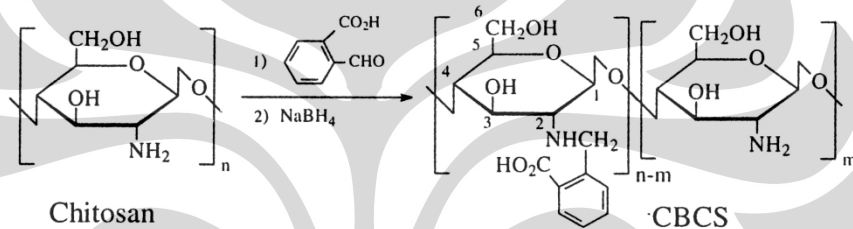
- 1.2.1 Memodifikasi kitosan menjadi N-(2-karboksibenzil)kitosan dan mengkarakterisasinya
- 1.2.2 Membuat dan mengevaluasi sediaan lepas lambat dengan menggunakan N-(2-karboksibenzil)kitosan sebagai matriks.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 N-(2-karboksibenzil)kitosan

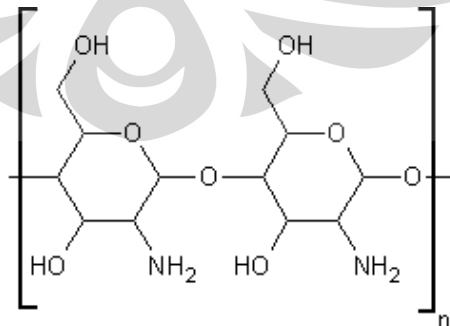
N-(2-karboksibenzil)kitosan merupakan hasil modifikasi kimia dari kitosan yang dapat larut dalam air (Lin, 2007). Berikut adalah reaksi kimia dari N-(2-karboksibenzil)kitosan.



Gambar 2.1. Sintesis N-(2-karboksibenzil)kitosan

2.2 Kitosan

Kitosan merupakan senyawa dengan rumus kimia poli(2-amino-dioksi- β -D-glukosa) yang dapat dihasilkan dengan proses hidrolisis kitin menggunakan basa kuat (Hargono, 2008).



Gambar 2.2. Rumus kimia kitosan

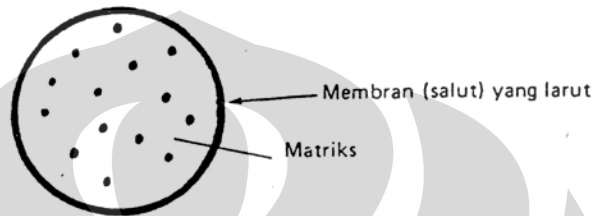
Karakteristik fisiko-kimia kitosan berwarna putih dan berbentuk kristal, dapat larut dalam larutan asam organik, tetapi tidak larut dalam pelarut organik lainnya. Pelarut kitosan yang baik adalah asam asetat. Kitosan sedikit mudah larut dalam air dan mempunyai muatan positif yang kuat, yang dapat mengikat muatan negatif dari senyawa lain, serta mudah mengalami degradasi secara biologis dan tidak beracun (Poerwadi, 2008). Garam kitosan larut dalam air, bergantung pada derajat deasetilasi dan pH. Kitosan dengan derajat deasetilasi yang rendah (40%) dapat larut dalam media sampai pH 9, sedangkan kitosan dengan derajat deasetilasi tinggi ($\pm 85\%$) dapat larut dalam media sampai pH 6,5. Viskositas larutan kitosan meningkat dengan peningkatan konsentrasi kitosan dan penurunan suhu. Viskositasnya juga meningkat dengan peningkatan derajat deasetilasi (Patel, 2010).

2.3 Sistem Matriks

Sistem matriks terdiri dari bahan aktif dan bahan inaktif yang dicampur secara homogen ke dalam suatu bentuk sediaan (Li, 2006). Sistem matriks merupakan salah satu bentuk pengendalian pelepasan bahan aktif. Sistem matriks didefinisikan sebagai ruang-ruang jeratan berisi bahan aktif yang akan dilepaskan dengan mekanisme difusi matriks yang sesuai dengan kaidah Higuchi yang menyatakan bahwa pelepasan bahan aktif berbanding lurus dengan akar waktu. Matriks bisa berupa sediaan parenteral, topikal dan oral seperti injeksi, implant, transdermal, dan sediaan berbentuk suspensi, emulsi, granul dan tablet (Krowczynski, 1987).

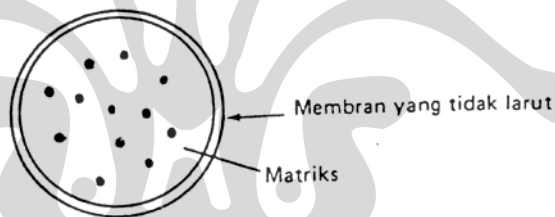
Suatu matriks dapat dibentuk secara sederhana dengan mengempa atau menyatukan zat aktif dan bahan matriks bersama-sama. Umumnya, zat aktif berada dalam persentase yang lebih kecil agar matriks memberikan perlindungan yang lebih besar terhadap air dan obat berdifusi keluar secara lambat. Sebagian besar bahan matriks tidak larut dalam air meskipun ada beberapa bahan yang dapat mengembang secara lambat dalam air. Jenis matriks dari pelepasan obat dapat dibentuk menjadi suatu tablet atau butir-butir kecil bergantung pada komposisi formulasi. Mekanisme matriks yang digunakan dapat dilihat pada gambar berikut :

- a. Zat aktif disalut dengan suatu penyalut yang larut sehingga pelepasan zat aktif semesta-mata mengandalkan pengaturan pada bahan matriks. Jika matriks berpori-pori penetrasi air akan menjadi cepat dan obat akan berdifusi keluar secara cepat. Suatu matriks dengan pori-pori yang kecil dapat memberi waktu pelepasan obat yang lebih panjang.



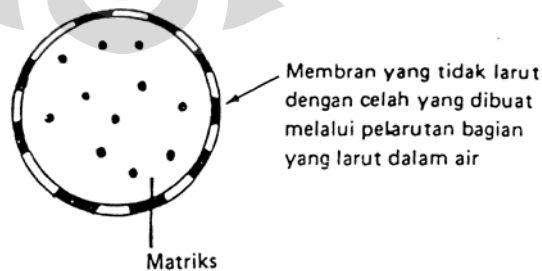
Gambar 2.3. Matriks yang dilindungi membran salut yang larut

- b. Suatu matriks dilindungi oleh suatu membran yang tidak larut, sehingga laju pelepasan obat diatur oleh permeabilitas membran maupun matriks.



Gambar 2.4. Matriks yang dilindungi membran tidak larut

- c. Suatu matriks tablet yang dilindungi dengan suatu film kombinasi. Film menjadi berpori-pori setelah pelarutan dari bagian film yang tidak larut.



Gambar 2.5. Matriks yang dilindungi film

2.4 Sediaan Lepas Terkendali

Suatu produk obat lepas terkendali dirancang untuk melepaskan suatu dosis terapeutik awal obat (dosis muatan) yang diikuti oleh suatu pelepasan obat yang lebih lambat dan konstan. Laju pelepasan obat dirancang sedemikian rupa agar jumlah obat yang hilang dari tubuh melalui eliminasi diganti secara konstan. Dengan produk lepas terkendali, konsentrasi obat dalam plasma yang konstan dapat dipertahankan dengan fluktuasi yang minimal (Shargel, 2004).

Kelebihan dari bentuk sediaan lepas terkendali adalah: (Ansel, 1999; Swarbicks, 1990)

- a. Mengontrol perjalanan dosis terapeutik pada kecepatan penghantaran obat yang diinginkan
- b. Menjaga konsentrasi obat dalam batas terapeutik optimal untuk durasi yang diperpanjang selama pengobatan
- c. Aktivitas obat diperpanjang di siang dan malam hari
- d. Mampu untuk mengurangi terjadinya efek samping
- e. Mengurangi frekuensi pemberian obat
- f. Meningkatkan kepatuhan pasien
- g. Mampu membuat lebih rendah biaya harian bagi pasien karena lebih sedikit satuan dosis yang harus digunakan

Bentuk Sediaan lepas Terkendali yaitu : (Ansel, 1989)

- a. Butir salut, Granul, mikrosfer
Dalam sistem ini, obat didistribusikan ke dalam butir-butir, granul atau sistem partikel yang lainnya. Larutan bahan obat di salut menjadi biji atau butir-butir kecil yang dibuat dari gula dan amylum atau dalam bentuk mikrokristal selulosa.
- b. Mikroenkapsulasi
Mikroenkapsulasi adalah proses dimana padatan, cairan atau gas dapat dienkapsulasi ke dalam ukuran partikel mikroskopis dengan membentuk dinding salutan tipis di sekeliling bahan yang akan dienkapsulasi.

- c. Pengisian obat yang terkikis perlahan-lahan atau ke dalam sistem matriks hidrofilik

Dengan proses ini bahan obat dikombinasikan dan dibuat ke dalam bentuk granul dengan bahan tambahan yang perlahan lahan terkikis oleh cairan tubuh, dan obat terlepas untuk diabsorpsi. Polimer selulosa hidrofilik biasanya digunakan sebagai bahan pembawa dasar dalam sistem tablet matriks. Keefektifan dari sistem matriks hidrofilik ini berdasarkan suksesnya proses dari hidrasi polimer selulosa, pembentukan gel pada permukaan polimer, erosi tablet, dan pelepasan berkelanjutan dari obat.

- d. Pengisian obat ke dalam matriks plastik yang inert

Dengan metode ini, obat digranulasi dengan bahan plastik yang inert seperti polietilen, polivinil asetat, atau polimetakrilat dan granul-granul di kempa ke dalam bentuk tablet. Obat secara perlahan-lahan dilepaskan dari matriks plastik yang inert melalui proses difusi.

- e. Pembentukan Kompleks

Bahan obat tertentu bila dikombinasikan secara kimia dengan bahan kimia tertentu membentuk senyawa kompleks kimia yang mungkin secara perlahan dapat larut dalam cairan tubuh, tergantung pada pH di lingkungannya. Kecepatan melarut yang lambat ini digunakan pada obat lepas lambat.

- f. Resin Penukar ion

Larutan obat kationik dapat dilalui pada kolom yang mengandung resin penukar ion, membentuk kompleks dengan penempatan atom-atom hydrogen. Kompleks obat-resin kemudian dicuci dan dibuat tablet, dienkapsulasi, atau disuspensi dalam air. Pelepasan obat bergantung pada pH dan konsentrasi elektrolit pada saluran cerna. Pelepasannya lebih besar dalam suasana asam pada lambung daripada lingkungan yang kurang asam pada usus kecil.

- g. Pompa Osmotik

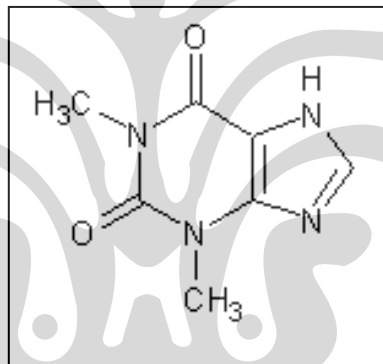
Perintis pompa osmotik sistem penghantaran obat oral adalah sistem Oros, yang dikembangkan oleh Alza. Sistem ini disusun dari inti tablet yang dikelilingi salutan membran semipermeabel yang memiliki lubang berdiameter 0,4 mm yang dibuat

dengan sinar laser. Lubang tablet memiliki 2 lapisan, lapisan pertama mengandung obat (lapisan akif) dan lapisan yang lain mengandung bahan polimer osmotik. Sistem ini bekerja berdasarkan prinsip tekanan osmotik.

Untuk sediaan dengan lepas terkendali terdapat aturan untuk menyatakan jumlah obat terlarut dengan penggunaan sediaan suatu obat yang dihubungkan melalui frekuensi atau interval pemberian obat (D), yaitu :

- Pada waktu yang sama dengan $0,25D$: 20-45% terdisolusi ($Q_{0,5}$)
- Pada waktu yang sama dengan $0,5 D$: 46-75% terdisolusi ($Q_{0,5}$)
- Pada waktu yang sama dengan $1,0 D$: tidak kurang dari 75% terdisolusi ($Q_{1,0}$)

2.5 Model Obat Teofilin



Gambar 2.6. Rumus Kimia Teofilin (British Pharmacopoeia, 2007)

Teofilin termasuk dalam obat perangsang susunan saraf pusat derivat metilxantin yang kuat. Teofilin diabsorpsi cepat setelah pemberian oral rektal atau parenteral. Dalam keadaan perut kosong, sediaan teofilin berbentuk cair atau tidak bersalut dapat menghasilkan kadar puncak plasma dalam waktu 2 jam. Pada umumnya adanya makanan dalam lambung akan memperlambat kecepatan absorpsi teofilin tetapi tidak mempengaruhi derajat besarnya absorpsi. Absorpsi teofilin dalam bentuk garam lebih mudah larut, misalnya teofilin Na glisinat (Ganiswara,1995).

Teofilin berbentuk Kristal putih, pahit, larut dalam 1: 120 air; 1:80 etanol; 1:200 kloroform; larut dalam asam dan amonia. Tablet teofilin 100 dan 200 mg digunakan untuk pemberian oral (Moffat, 1986)

2.6 Eksipien yang digunakan

2.6.1 Pasta amilum

Pasta amilum merupakan bahan pembuat granul yang paling sering digunakan. Pada formulasi tablet digunakan pasta amilum yang baru dipersiapkan sebagai pengikat pada granulasi tablet dengan konsentrasi 5-25% w/w. Pada pembuatan tablet dengan metode granulasi basah, pasta amilum akan menghasilkan massa yang keras. Selain itu, bila diformulasi dengan baik, pasta amilum menghasilkan kohesi tablet yang dapat segera hancur (Wade, 2006)

2.6.2 Laktosa

Laktosa merupakan bahan pengisi yang paling banyak digunakan karena tidak bereaksi dengan hampir semua bahan obat dengan harga terjangkau. Dalam bentuk serbuk halus, laktosa digunakan untuk pembuatan tablet dengan metode granulasi basah. Hal ini dikarenakan laktosa mampu bercampur baik dengan bahan-bahan lain dalam formulasi dan dapat meningkatkan efisiensi pengikat. Umumnya, formulasi yang menggunakan laktosa menghasilkan granul yang cepat kering, menunjukkan laju pelepasan obat yang baik dengan waktu hancur yang tidak terlalu peka terhadap perubahan kekerasan tablet. Penggunaan laktosa juga menunjukkan disintegrasi yang cepat dan keregasan yang baik (Wade, 2006; lieberman, 1988).

2.6.3 Magnesium Stearat

Magnesium stearat banyak digunakan dalam kosmetik, makanan dan formulasi farmasetik. Biasanya digunakan sebagai lubrikan (bahan pelicin) dalam pembuatan tablet dan kapsul pada konsentrasi antara 0,25 sampai 5% (Wade, 2006).



BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Formulasi Tablet dan Laboratorium Kimia Kuantitatif Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, Depok. Penelitian dilaksanakan sejak bulan Februari sampai bulan Juni 2010.

3.2 Bahan

Kitosan serbuk (Vital House, Indonesia), asam asetat (Merck, Jerman), etanol absolut (Merck, Jerman), 2-karboksibenzaldehid (Sigma-Aldrich, Jerman), natrium borohidrat (Sigma-Aldrich, Jerman), metanol (Merck, Jerman), asam klorida (Merck, Jerman), natrium hidroksida (Merck, Jerman), kalium dihidrogenfosfat (Merck, Jerman), kalium bromida (Merck, Jerman), aseton (Merck, Jerman), teofilin (China), amylum (Bratako, Indonesia), magnesium stearat (Bratako, Indonesia), aquadestilata, aquademineralisata.

3.3 Alat

FTIR (Fourier Transform Infra Red spectroscopy), spektrofotometer UV V-530 (JASCO, Jepang), jangka sorong (Butterfly), alat uji keregasan (Erweka, Jerman), alat uji kekerasan TBH 28 (Erweka, Jerman), *hot plate magnetic stirrer* C MAG-HS 7 (Ika, Jerman) neraca analitik EB-330 (Shimadzu, Jepang), alat uji disolusi Electrolab TDT-08L (Merck, Jerman), mesin pencetak tablet AR400 (Erweka, Jerman), pH meter, waterbath, pengaduk ultrasonik, termometer dan alat-alat gelas.

3.4 Cara Kerja

3.4.1 Sintesa N-(2-karboksibenzil)kitosan

Kitosan serbuk sebanyak 2 g dilarutkan dalam 250 ml asam asetat 0,7% (w/v), kemudian 2-karboksibenzaldehid sebanyak 3,6 g dilarutkan ke dalam etanol absolut sebanyak 20 ml dan larutan ini ditambahkan secara perlahan-lahan ke dalam larutan kitosan-asam asetat selama kurang lebih 30 menit. Setelah pengadukan pada suhu 50°C dalam waterbath selama 5 jam, campuran didinginkan pada temperatur kamar, kemudian larutan natrium borohidrat (1,2 g; 15 ml) ditambahkan secara perlahan-lahan untuk mereduksi basa schiff hasil reaksi kitosan dengan 2-karboksibenzaldehid. Pengadukan dilanjutkan pada temperatur kamar selama 2 jam. Tambahkan metanol secukupnya ke dalam reaksi pencampuran, dan endapan yang dihasilkan disaring dan dicuci dengan aseton. Padatan yang diperoleh direndam dalam aseton sebanyak 100 ml selama 24 jam, kemudian disaring untuk memperoleh produk berwarna kuning pucat. Sebagian produk derivat dianalisis terhadap air deionisasi selama 3 hari dan diendapkan dengan penambahan aseton secukupnya untuk memperoleh N-(2-karboksibenzil)kitosan, yang kemudian dikeringkan dengan vakum sampai diperoleh berat konstan untuk karakterisasi struktur (Lin, 2007).

3.4.2 Karakterisasi N-(2-karboksibenzil)kitosan

3.4.2.1 Uji Penampilan Fisik

Dilakukan uji terhadap penampilan fisik N-(2-karboksibenzil)kitosan yang meliputi uji terhadap warna, bau, ukuran partikel dan uji fisik lainnya.

3.4.2.2 FTIR (Fourier Transform Infra Red spectroscopy)

Sampel N-(2-karboksibenzil)kitosan di scan pada 400-4000 cm^{-1} . Pertama-tama serbuk N-(2karboksibenzil)kitosan sebanyak 2 mg dilarutkan dalam HCl, kemudian ditambahkan serbuk KBr sebanyak 98 mg lalu dikeringkan didalam oven. Setelah kering campuran tersebut digerus dan diperiksa gugus fungsinya menggunakan FTIR.

3.4.2.3 Uji Derajat Substitusi

Uji derajat substitusi N-(2-karboksibenzil)kitosan dilakukan dengan cara titrasi menggunakan alat potensiometri sebagai penentu titik ekuivalen. Pertama-tama dilakukan pembakuan NaOH untuk menentukan molaritasnya. NaOH 0,01M dipipet sebanyak 10,0 ml kemudian dititrasi menggunakan KHP 0,01M sampai titik ekuivalensi. Pembakuan dilakukan sebanyak 3 kali (triplo). Kemudian dilanjutkan titrasi larutan KBKS 0,02% dalam NaOH 0,01 M. Sebanyak 10,0 ml larutan N-(2-karboksibenzil)kitosan tersebut dititrasi dengan larutan titran KHP sampai titik ekuivalensi.

Derajat substitusi KBKS dihitung menggunakan rumus

$$\text{Mol KBKS} = \text{Mol NaOH} - \text{Mol KHP}$$

$$\text{DS} = \frac{\text{mMol KBKS}}{\text{Bobot KBKS (g)}}$$

3.4.2.4 Uji kelarutan

Uji kelarutan N-(2-karboksibenzil)kitosan dilakukan pada larutan dengan pH yang berbeda-beda secara kualitatif. Pengujian dilakukan pada pH 1,2; 3; 5; 6; 7,4; 8; 9; 10;12; 14.

3.4.3 Pembuatan Larutan Asam Klorida pH 1,2 dan Dapar fosfat pH 7,4

3.4.3.1 Pembuatan Larutan Asam Klorida pH 1,2

Larutan asam klorida pH 1,2 dibuat dengan mengencerkan asam klorida 12 N ke dalam air bebas karbondioksida.

3.4.3.2 Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,4

Larutan dapar fosfat dibuat dengan mencampur 50,0 ml kalium dihidrogenfosfat 0,2 M dengan 34,7 ml kalium hidroksida 0,2 N dan diencerkan dengan air bebas karbondioksida hingga 200,0 ml kemudian diaduk dan diatur pH-nya hingga 7,4 (Departemen Kesehatan RI, 1995).

3.4.4 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Teofilin

Penentuan panjang gelombang maksimum teofilin dilakukan pada medium asam klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,4. Larutan teofilin dibuat dengan konsentrasi 10 μ g/ml pada medium asam klorida dan 11 μ g/ml pada medium dapar fosfat pH 7,4. Kemudian ukur serapan larutan tersebut pada panjang gelombang 200-400 nm.

3.4.5 Pembuatan Kurva Kalibrasi Teofilin

Pembuatan kurva kalibrasi teofilin dalam larutan asam klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,4 masing-masing dilakukan dengan cara membuat larutan teofilin dalam larutan asam klorida dengan konsentrasi sebesar 4, 6, 8, 10, 12, 14 μ g/ml serta dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 dengan konsentrasi sebesar 3, 5, 7, 9, 11, 13 μ g/ml. Larutan diukur pada panjang gelombang maksimum teofilin.

3.4.6 Pembuatan tablet

Tabel 3.1. Formula tablet teofilin

Komposisi	Formula I (mg)	Formula II (mg)
Teofilin	50	50
N-(2-karboksibenzil)kitosan	500	600
Pasta amylum 6%	35	35
Laktosa	108	8
Mg Stearat	7	7
Total	700	700

Tablet teofilin dibuat dengan menggunakan metode ganulasi basah, dengan cara mencampurkan teofilin dan N-(2-karboksibenzil)kitosan dicampur hingga homogen kemudian ditambahkan pasta amylum sedikit demi sedikit hingga diperoleh massa yang dapat dikepal, kemudian massa diayak dengan ayakan 8 mesh dan dikeringkan pada suhu 40⁰C selama 5 jam. Granul setengah kering kemudian diayak dengan menggunakan ayakan 18 mesh dan dikeringkan pada suhu 40⁰C selama 24 jam. Kemudian granul kering kemudian ditambahkan magnesium stearat dan laktosa ke dalam massa granul dan campur hingga homogen kemudian dicetak dengan mesin tablet.

3.4.7 Evaluasi granul

3.4.7.1 Laju alir dan sudut reposa

Laju alir ditetapkan dengan menggunakan alat *flowmeter*. Sejumlah bahan ditimbang dan dimasukkan ke dalam corong lalu diratakan. Massa granul yang mengalir ditampung, kemudian ditimbang beratnya. Waktu yang diperlukan untuk massa mengalir dicatat dan laju alir dihitung dengan satuan gram per detik (Adlina,2008; Lachman 1994).

Laju alir (g/detik) = berat granul/ waktu alir

$$Tg \alpha = h / r$$

Keterangan: α = sudut reposa(°)

h = tinggi bukit (cm)

r = jari-jari alas bukit (cm)

Tabel 3.2. Hubungan sifat alir terhadap sudut reposa (USP XXX,2006)

Sudut reposa (°)	Kategori Sifat Alir
25-30	Istimewa
31-35	Baik
36-40	Sedang
41-45	Agak Baik
46-55	Buruk
56-65	Sangat buruk
>66	Sangat, sangat buruk

3.4.7.2 Indeks Kompresibilitas

Granul ditimbang lebih kurang 20 gram lalu dimasukkan dalam gelas ukur 100 ml, lalu diukur volumenya (V_1). Berat jenis bulk = m/V_1 . Gelas ukur yang berisi sampel diletakkan pada alat tapping (Stampvolumeter-JEL). Alat dipasang pada frekuensi ketukan sebanyak 300 kali. Percobaan diulang dengan 300 ketukan kedua untuk memastikan volume sampel tidak mengalami penurunan volume kemudian diukur volumenya (V_2). Berat jenis mampat = m/ V_2 (Mayvita 2007, Lachman 1994).

$$\text{Indeks kompresibilitas} = \frac{(\text{BJ Mampat} - \text{BJ Bulk})}{\text{BJ Mampat}} \times 100\%$$

Tabel 3.3. Skala Kemampuan Mengalir (USP XXX,2006)

Indeks kompresibilitas%	Sifat Alir
< 10	Istimewa
11-15	Baik
16-20	Sedang
21-25	Agak Baik
26-31	Buruk
32-37	Sangat buruk
>38	Sangat, sangat buruk

3.4.8 Evaluasi Tablet

3.4.8.1 Penampilan Umum

Evaluasi penampilan umum sediaan tablet meliputi ukuran tablet, bentuk warna, ada tidaknya bau, bentuk permukaan, konsistensi dan cacat fisik seperti serpihan, keretakan, kontaminasi (seperti tetesan minyak), tekstur permukaan (halus/kasar), penampilan (mengkilap/kusam).

3.4.8.2 Kekerasan

Tablet harus mempunyai kekuatan atau kekerasan tertentu serta tahan atas kerenyahan agar dapat bertahan terhadap berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan dan pengapalan. Alat uji yang digunakan adalah alat uji kekerasan *Erweka*.

3.4.8.3 Keregasan

Pada umumnya tablet harus cukup keras untuk tahan pecah waktu dikemas, didistribusikan sampai ditangani secara normal, tapi tablet harus cukup lunak untuk melarut dan menghancurkan dengan sempurna begitu digunakan konsumen atau dapat dipatahkan diantar jari. Keregasan atau kerapuhan tablet merupakan parameter kekuatan mekanis tablet. Alat Uji yang digunakan adalah friabilator tipe Roche dimana keregasan tablet tidak boleh lebih dari 0,5%

3.4.8.4 Keseragaman Ukuran

Keseragaman ukuran tablet dilakukan dengan mengukur diameter masing-masing tablet menggunakan jangka sorong. Keseragaman ukuran tablet dipengaruhi sifat alir, keseragaman densitas dan stabilitas *punch* pada alat cetak tablet. Menurut Farmakope Indonesia III, kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari 1 1/3 kali tebal tablet.

3.4.9 Uji Daya Mengembang

Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat bantu berupa keranjang disolusi. Dilakukan penimbangan terhadap berat awal tablet (W_1). Lalu tablet yang telah ditimbang dimasukkan kedalam keranjang disolusi lalu dicelupkan ke dalam gelas piala 50 ml yang berisi 40 ml medium larutan asam klorida pH 1,2 pada suhu 37 °C. Pada waktu yang telah ditetapkan, keranjang disolusi diangkat dikeluarkan dari medium, dikeringkan secara hati-hati, lalu ditimbang (W_2). Setelah ditimbang, keranjang dimasukkan kembali ke dalam medium. Penimbangan dengan prosedur yang sama dilakukan pada interval 15, 30, 45, 60, 90, dan 120 menit. Prosedur yang sama juga dilakukan dengan medium larutan dapar fosfat pH 7,4 selama 6 jam dengan interval waktu 30, 60, 120, 180, 240, 360.

Kemampuan mengembang tablet tersebut dihitung dengan rumus berikut:

$$\text{Daya Mengembang} = \frac{(W2 - W1)}{W1} \times 100\%$$

Keterangan:

W1= berat awal tablet

W2= berat akhir tablet

3.4.10. Disolusi

Uji disolusi yang dilakukan pada sediaan tablet bertujuan untuk mengukur dan mengetahui jumlah zat aktif yang terlarut dalam media cair yang diketahui volumenya pada suatu waktu, suhu dan alat tertentu. Uji dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe 1 (tipe basket), media disolusi yang digunakan adalah asam klorida pH 1,2, lama waktu pengujian adalah 2 jam lalu dilanjutkan dengan medium buffer fosfat pH 7,4 selama 8 jam. Kecepatan putaran pengaduk adalah 50 rpm. Suhu yang digunakan adalah sesuai dengan suhu tubuh, yaitu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Cairan sampel kemudian diambil sebanyak 10 ml pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480 dan 600 lalu dilihat serapannya pada panjang gelombang maksimum untuk menentukan jumlah obat di dalam cairan tersebut menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis. Kemudian jumlah obat dalam cairan dan persentase obat yang terlepas dihitung serta dibuat profil pelepasannya (United State Pharmacopoeia 30-Natural Formulary 25, 2006).

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Sintesa N-(2-karboksibenzil)kitosan

Sintesa N-(2karboksibenzil)kitosan merupakan reaksi pembentukan imina oleh aldehid dengan penambahan 2-karboksibenzaldehid pada kitosan yang telah dilarutkan dalam asam asetat 0,7%. Atom N yang bersifat nukleofil dari kitosan akan menyerang atom C dari gugus aldehid sehingga atom N dan C akan berikatan. Di dalam reaksi tersebut dilakukan penambahan natrium borohidrat untuk mereduksi imina menjadi amina sekunder. Hasil sintesis yang diperoleh kemudian dicuci dengan menggunakan aseton dan kemudian didialisa untuk menghilangkan pereaksi pada produk, dimana 2-karboksibenzil memberikan serapan pada spektro UV maka dilakukan dialisis terhadap N-(2-karboksibenzil)kitosan hasil sintesis dengan aquademin sampai N-(2-karboksibenzil)kitosan bersih dari pereaksi. N-(2-karboksibenzil)kitosan hasil sintesa kemudian dikeringkan di dalam oven dengan suhu 40⁰C dan menghasilkan padatan berwarna kuning. Setelah dilakukan penggerusan pada lumpang padatan tersebut menjadi serbuk halus dengan ukuran 45 mesh. Hasil sintesa N-(2-karboksibenzil)kitosan dapat dilihat pada Gambar 4.1.

4.2 Karakterisasi N-(2-karboksibenzil)kitosan

4.2.1 Penampilan fisik

Sintesa N-(2-karboksibenzil) kitosan menghasilkan padatan yang berwarna kuning mengkilap dan tidak berbau yang dapat digerus dan melewati ayakan mesh 45.

4.2.2 Uji FTIR

Spektrum FTIR kitosan dan N-(2-karboksibenzil)kitosan secara berturut-turut dapat dilihat pada Gambar 4.8 dan 4.9. Dari gambar tersebut terlihat peak absorpsi pada 1750 cm^{-1} , 1100 cm^{-1} , dan 750 cm^{-1} yaitu ikatan C=O; C-N; dan C-H pada cincin aromatis yang sebelumnya pada kitosan tidak ada. Preparasi untuk uji FTIR ini dilakukan dengan melarutkan serbuk N-(2-karboksibenzil)kitosan dalam HCl lalu ditambahkan serbuk KBr. Hal ini bertujuan untuk meningkatkan homogenitas di dalam matriks KBr. Spektrum IR dari N-(2-karboksibenzil)kitosan menunjukkan adanya substitusi gugus 2-karboksibenzil pada kitosan.

4.2.3 Uji Derajat Substitusi

Uji derajat substitusi N-(2-karboksibenzil)kitosan ditentukan secara potensiometri. Dari uji derajat substitusi ini N-(2-karboksibenzil)kitosan yang memiliki gugus COOH ditambahkan dengan larutan NaOH berlebih. Larutan NaOH ini akan bereaksi dengan gugus COOH dan kelebihan dari larutan NaOH ditambahkan dengan larutan KHP, dimana selisih mol dari larutan NaOH yang berlebih dengan mol KHP merupakan mol dari 2-karboksibenzaldehid yang telah tersubstitusi ke dalam kitosan. Uji derajat substitusi ini menunjukkan adanya gugus 2-karboksibenzaldehid pada hasil sintesis sebesar 2,083 mmol/gram dengan nilai Normalitas NaOH sebesar 0,015 N yang telah dihitung secara kuantitatif. Dari hasil uji substitusi ini diketahui bahwa terdapat 2,083 mmol 2-karboksibenzil yang telah tersubstitusi per gram kitosan. Pada literatur uji derajat substitusi yang diperoleh sebesar 2,62 mmol/gram dimana hasil sintesa N-(2-karboksibenzil)kitosan dapat larut dalam air (Lin, 2007). Perbedaan derajat substitusi menyebabkan perbedaan kelarutan pada N-(2-karboksibenzil)kitosan hasil sintesa, dimana produk hasil sintesa tidak dapat larut dalam air.

4.2.4 Uji Kelarutan

Serbuk N-(2-karboksibenzil)kitosan dilarutkan dalam berbagai konsentrasi pH larutan yaitu pH : 1,2; 3; 5; 6; 7,4; 8; 9; 10; 12; 14. Dari uji kelarutan ini serbuk N-(2-karboksibenzil)kitosan dapat larut dalam suasana pH basa yaitu pH 14, sedangkan di pH 3, 10, dan 11 serbuk N-(2-karboksibenzil)kitosan masih memiliki bagian yang mengembang dan tidak larut. Data uji kelarutan dapat dilihat pada Tabel 4.11 dan Gambar 4.2. Kelarutan N-(2-karboksibenzil)kitosan berbanding terbalik dari kelarutan kitosan aslinya, dimana N-(2-karboksibenzil)kitosan tidak larut pada pH 1,2 sampai pH 5 sedangkan kitosan larut. Pada basa yaitu pH 10-14 N-(2-karboksibenzil)kitosan dapat larut sedangkan kitosan tidak. Hal ini dikarenakan adanya penambahan 2-karboksibenzil pada kitosan menyebabkan sifat kelarutannya berubah, dimana kitosan yang awalnya larut dalam suasana asam menjadi tidak larut pada N-(2-karboksibenzil)kitosan (Lin,2007).

4.3 Pembuatan Tablet Teofilin

Semua formula tablet dibuat dengan metode granulasi basah dengan berat masing-masing tablet sekitar 700 mg. Metode yang dipilih dalam pembuatan tablet teofilin adalah metode granulasi basah. Hal itu dikarenakan nilai indeks kompresibilitas serbuk yang sedang, sehingga kemampuan mengalir serbuk bersifat agak baik. Dari kedua formula diperoleh tablet teofilin yang regas hal ini dapat dilihat pada Tabel 4.2, dimana pada formula I nilai keregasannya sebesar 51,09% dan formula II nilai keregasannya sebesar 50%. Hal ini mungkin dikarenakan konsentrasi pengikat yang kurang, sehingga granul terikat kurang baik saat proses pengempaan.

4.4 Evaluasi Granul

4.4.1 Laju alir dan sudut reposa

Hasil data laju alir dan sudut reposa dapat dilihat pada Tabel 4.1. Laju alir granul berkisar antara 6,51-6,57 gr/detik. Sudut reposa untuk formula I sebesar $36,86^{\circ}$ ini menandakan sifat alir dari granul sedang dan formula II yang memiliki sudut reposa sebesar $36,52^{\circ}$ juga memiliki sifat alir sedang.

4.4.2 Indeks kompresibilitas

Hasil data indeks kompresibilitas dapat dilihat pada Tabel 4.1. Dari hasil uji kompresibilitas formula I memperoleh nilai sebesar 17,25% dimana sifat kemampuan mengalirnya sedang, sedangkan pada formula II diperoleh nilai indeks kompresibilitas sebesar 11,82 % dimana kemampuan mengalir dari granulnya bersifat baik. Hal ini menandakan formula II memiliki kemampuan membentuk massa yang lebih stabil dibandingkan formula I sehingga lebih kompak bila diberi tekanan saat pencetakan.

4.5 Evaluasi Sediaan Tablet

4.5.1 Penampilan fisik tablet

Kedua formula tablet memiliki bentuk silinder pipih dan memiliki warna yang hampir serupa yaitu berwarna coklat tua. Permukaan tablet rata tetapi memiliki tekstur permukaan yang sedikit kasar. Kedua formula tablet dapat diamati pada Gambar 4.3.

4.5.2 Kekerasan tablet

Kekerasan tablet berada pada rentang 2,34-3,66 kP. Data hasil uji kekerasan tablet kedua formula dapat dilihat pada Tabel 4.3. Kekerasan tablet masing-masing formula dikontrol dengan tekanan pengempaan yang sama yaitu sebesar 8 kP, hal itu bertujuan agar kekerasan tidak mempengaruhi disolusi obat dari tablet, akan tetapi nilai kekerasan yang dihasilkan tidak persis sama. Pada tabel 4.3 dapat dilihat bahwa kekerasan tablet berkisar antara 2,34-3,66 kP hal ini mungkin dikarenakan konsentrasi bahan pengikat yang kurang.

4.5.3 Keregasan tablet

Keregasan tablet kedua formula yaitu 50,00% untuk formula I dan 51,09% untuk formula II. Data hasil uji keregasan tablet dapat dilihat pada Tabel 4.2. Pengukuran keregasan tablet juga merupakan salah satu indikator kekuatan tablet. Umumnya keregasan tablet dipengaruhi oleh kekerasan. Semakin keras suatu tablet umumnya memberikan keregasan yang semakin rendah. Formula yang paling regas adalah formula I (51,09%) dengan kekerasan yang paling rendah (2,34 kP). Sebaliknya, formula yang regas adalah formula II (50%) yang memiliki kekerasan paling tinggi (3,66 kP). Dari Tabel 4.2 diketahui bahwa kedua formula tablet tidak memenuhi kriteria keregasan yaitu tidak lebih dari 0,5% (Departemen Kesehatan RI, 1979).

4.5.4 Keseragaman ukuran

Kedua formula tablet memiliki diameter yang seragam yaitu 1,30 cm, dengan ketebalan tablet berkisar antara 0,42 - 0,43 cm. Data keseragaman ukuran selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 4.4 Tablet yang dihasilkan dari kedua formula berbentuk silinder pipih dengan permukaan rata dengan tekstur yang sedikit kasar serta berdiameter 1,3 cm. Tablet pada kedua formula berwarna coklat tua.

Evaluasi keseragaman ukuran menunjukkan hasil akhir yang baik untuk seluruh formula. Tablet pada semua formula memenuhi keseragaman ukuran yang telah disyaratkan dalam Farmakope Indonesia, yaitu: diameter tabletnya tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ dan tidak lebih dari 3 kali tebal tablet.

4.5.5 Keseragaman bobot

Seluruh formula tablet memiliki keseragaman bobot yang relatif seragam, bobot tablet tersebut berkisar antara 696-704 mg. Semua tablet kedua formula tersebut juga memenuhi keseragaman bobot yaitu tidak ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih dari 5% dari bobot rata-rata tablet (Departemen kesehatan RI, 1979). Data evaluasi keseragaman bobot dapat dilihat pada Tabel 4.5.

4.5.6 Uji daya mengembang

Data evaluasi daya mengembang pada medium asam klorida pH 1,2 dan medium dapar fosfat pH 7,4 dapat dilihat pada Tabel 4.9 sampai dengan Tabel 4.10 dan perbandingan tablet sebelum dan sesudah mengembang dapat dilihat pada Gambar 4.3 sampai dengan Gambar 4.7.

4.5.7 Pembuatan kurva kalibrasi teofilin dalam asam klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,4

Pembuatan kurva kalibrasi teofilin diperlukan untuk dapat menghitung kadar teofilin pada uji disolusi dan uji kandungan obat.

- a. Persamaan kurva kalibrasi teofilin dalam asam klorida pH 1,2 yang diperoleh dari percobaan adalah:

$$y = 3,965 \cdot 10^{-3}x - 0,0503 \text{ dan } r = 0,9998$$

- b. Persamaan kurva kalibrasi teofilin dalam dapar fosfat pH 7,4 yang diperoleh dari percobaan adalah:

$$y = 4,9 \cdot 10^{-3}x - 0,0557 \text{ dan } r = 0,9999$$

4.5.8 Penentuan panjang gelombang maksimum

Pada penentuan panjang gelombang maksimum teofilin di dalam medium asam klorida pH 1,2 dengan konsentrasi 10 µg/ml diperoleh panjang gelombang maksimum sebesar 270 nm, sedangkan di dalam medium dapar fosfat pH 7,4 dengan konsentrasi 11 µg/ml diperoleh panjang gelombang maksimum sebesar 271,40 nm.

4.5.9 Uji disolusi

Hasil uji disolusi kedua formula menggunakan model obat teofilin dapat dilihat pada Tabel 4.8 dan Gambar 4.13. Pelepasan obat tercepat terdapat pada formula I [N-(2-karboksibenzil)kitosan : zat aktif = 1:10] yaitu obat dilepaskan sebanyak 112,80% selama 10 jam. Sedangkan pelepasan formula terlama terdapat pada formula II [N-(2-karboksibenzil)kitosan : zat aktif = 1:12], yaitu obat dilepaskan sebanyak 81,64% selama 10 jam.

Pada penelitian ini dilakukan uji disolusi yang bertujuan untuk mempelajari profil pelepasan bahan aktif dari tablet yang dihasilkan. Uji disolusi dilakukan pada dua medium, medium pertama berupa asam klorida pH 1,2 selama 2 jam yang dimaksudkan untuk mewakili cairan lambung dan disolusi dilanjutkan dalam medium dapar fosfat pH 7,4 selama 6 jam yang dimaksudkan untuk mewakili cairan usus. Pada uji disolusi ini digunakan alat uji disolusi tipe I (tipe keranjang) dengan kecepatan 50 rpm. Selama percobaan temperatur dijaga konstan pada $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Dari hasil disolusi kedua formula diketahui pula bahwa pelepasan teofilin terjadi pada medium asam klorida pH 1,2 sebesar 35%. Hal ini mungkin dikarenakan ada bagian N-(2-karboksibenzil)kitosan yang melarut sehingga obat terlepas dan larut. Dalam medium dapar fosfat pH 7,4 teofilin melepas secara perlahan-lahan

karena N-(2-karboksibenzil)kitosan yang mulai mengembang dan mempertahankan teofilin sehingga teofilin melepas secara perlahan-lahan.

Setelah tablet didisolusi pada medium dapar fosfat pH 7,4 selama 8 jam terlihat bahwa pelepasan obat lebih lambat terjadi pada medium ini. Hal itu dikarenakan pada disolusi di medium dapar fosfat ini terbentuk gel (lapisan hidrokoloid yang kental) pada permukaan tablet, yang kemudian semakin lama pembentukan gel disekitar permukaan tablet semakin meningkat dengan bertambahnya waktu akibat penetrasi cairan medium disolusi kedalam matriks tablet. Terbentuknya penghalang berupa gel di sekeliling tablet inilah yang menghalangi pelepasan obat.

Berdasarkan Tabel 4.8, terlihat bahwa teofilin terdisolusi selama 10 jam pada formula I hasil uji disolusinya sebesar 112,85% dan formula kedua sebesar 81,64%. Bila digunakan aturan Banakar dengan kisaran nilai $Q_{1,0}$ (tidak kurang dari 75% terdisolusi), dapat disimpulkan bahwa formula I dan formula II memenuhi persyaratan 10 jam untuk sekali pemakaian (Banakar, 1992). Dengan memperhatikan seluruh evaluasi terhadap kedua formula tablet yang menggunakan N-(2-karboksibenzil)kitosan, dapat disimpulkan bahwa profil pelepasan tablet teofilin formula I dan formula II memenuhi persyaratan tablet lepas terkendali untuk tujuan pemakaian selama 10 jam. Namun dari kedua formula tablet tersebut belum memenuhi persyaratan tablet untuk tujuan pemakaian selama 24 jam. Untuk itu perlu dilakukannya pengembangan formula dan excipien lebih lanjut agar pelepasan obat dari dalam sediaan itu dapat memenuhi persyaratan sediaan yang dikonsumsi sehari satu kali.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, maka dapat disimpulkan bahwa :

- a. Telah berhasil disintesa derivat kitosan yaitu N-(2-karboksibenzil)kitosan dengan karakterisasi dari spectrum IR N-(2-karboksibenzil)kitosan terlihat adanya peak absorpsi pada 1750 cm^{-1} , 1100 cm^{-1} , dan 750 cm^{-1} yaitu ikatan C=O; C-N; dan C-H pada cincin aromatis yang sebelumnya pada kitosan tidak ada. Pada penentuan derajat substitusi diketahui banyaknya 2-karboksibenzil yang tersubstitusi sebesar 2,083mmol/gram. Dari hasil uji kelarutan menunjukkan bahwa N-(2-karboksibenzil)kitosan tidak larut pada pH 1,2 sampai pH 5 sedangkan kitosan larut dan pada basa yaitu pH 10-14 N-(2-karboksibenzil)kitosan dapat larut sedangkan kitosan tidak
- b. Pelepasan teofilin dari tablet formula I dan II secara berturut-turut adalah 112,85% dan 81,64%, setelah dilakukan uji disolusi selama 10 jam. Dari kedua formula ini, formula I dan II memenuhi persyaratan untuk pemakaian selama 10 jam.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk penyempurnaan penelitian ini. Saran yang dapat digunakan untuk penelitian lanjutan, yaitu :

1. Perlu dilakukan sintesa dengan menambah jumlah 2-karboksibenzaldehyd agar derajat substitusi lebih tinggi dan kelarutannya lebih baik di dalam air dan dalam pH basa serta tahan terhadap suasana pH yang asam.
2. Perlunya dilakukan penelitian yang menggunakan pengikat yang berbeda pada tablet lepas lambat yang menggunakan N-(2-karboksibenzil)kitosan sebagai matriks

DAFTAR ACUAN

Adlina, F.B. (2008). *Kombinasi Pragelatinasi Pati Singkong Propionat Dan Hidroksipropil Metil Selulosa Sebagai Matriks Tablet Mengapung*. Depok: Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia*, edisi IV. Jakarta

The United States Pharmacopeial Convention. (2006). *United State Pharmacopoeia 30-Natural Formulary 25*. : Author

Pharmaceutical Press. (2007). *British Pharmacopoeia 2007*. United Kingdom: Author

Ansel, Howard C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Ed : 4. Universitas Indonesia Press

Ansel, H.C., Allen Jr. L.V. & Popovich, N.G. (1999). *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. London : . Lippincott Williams and Wilkins

Banakar, U.V. (1992). *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York: Marcel Dekker, Inc.

Ganiswara, G.S. (1995). *Farmakologi dan Terapi*, **Ed. IV**. Bagian farmakologi FKUI. Jakarta: Gaya Baru

Hargono. (2008). Pembuatan kitosan dari limbah cangkang udang serta aplikasinya dalam mereduksi kolesterol lemak kambing. *Reaktor* ,12 (1), 53-57

- Krowczynski, L. (1987). *Extended-Release Dossage Forms*. Florida : CRC Press.
- Lachman, leon dan Lieberman, Herbert A. (1994). *Teori dan Praktek Industri*, edisi 2. Universitas Indonesia Press
- Li, Xiaoling , Bhaskara R. Jasti. (2006). *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems*. McGraw-Hill Companies, Inc
- Lin Y, Qing C, Hongbing L. (2007). Preparation and characterization of N-(2-carboxybenzyl)chitosan as a potential pH-sensitive hidrogel for drug delivery. *Carbohydrate Research* Vol:342 (1). China: 87-95
- Londi, N.G. (1986). *Sustained Release Dossage Form, Dalam : Lachman, Leon , Herbert A Lieberman, dan Joseph L. Kanig. The Theory And Practice of Industry Pharmacy*. Philadelphia
- Lieberman, AH. (1988). *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablet, Volume 3*. New York and Bassel: Marcel Dekker Inc.
- Mayvita. (2007). *Formulasi Tablet Lepas Terkendali Menggunakan Pregel Pati Singkong Propionat Sebagai Eksipien Dalam Sediaan Farmasi*. Depok: Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia
- Moffat, A. (1986). *Clarke's Isolation and Identification of Drugs 2nd Edition*. London: The Pharmaceutical Press
- Patel, Sanjay S. *Pharmaceutical significance of kitosan : A Review*. Diakses dari : <http://www.pharmainfo.net/pharmaceutical-significance-chitosan-review.com> pada tanggal 26 Januari 2010, pkl. 16.10

Poerwadi, Bambang. Slow release *Pupuk Cair NPK dengan membran komposit selulosa-kitosan*. Departemen Farmasi FMIPA Brawijaya: 1-7

Siepmann, J., N.A. Peppas. (2001). Modelling of Drug Release from Delivery Systems Based Hydroxypropil methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews* 48.139-157

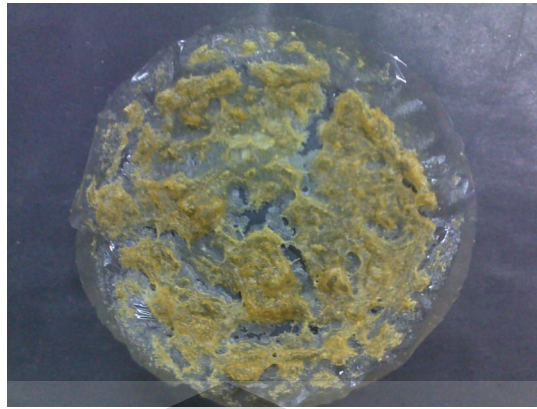
Shargel, L. (2004). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. Ed.2. Appletoncentury Crufts. New York

Swarbrick, James. (1990). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Volume 3. New York: Informa Healthcare USA

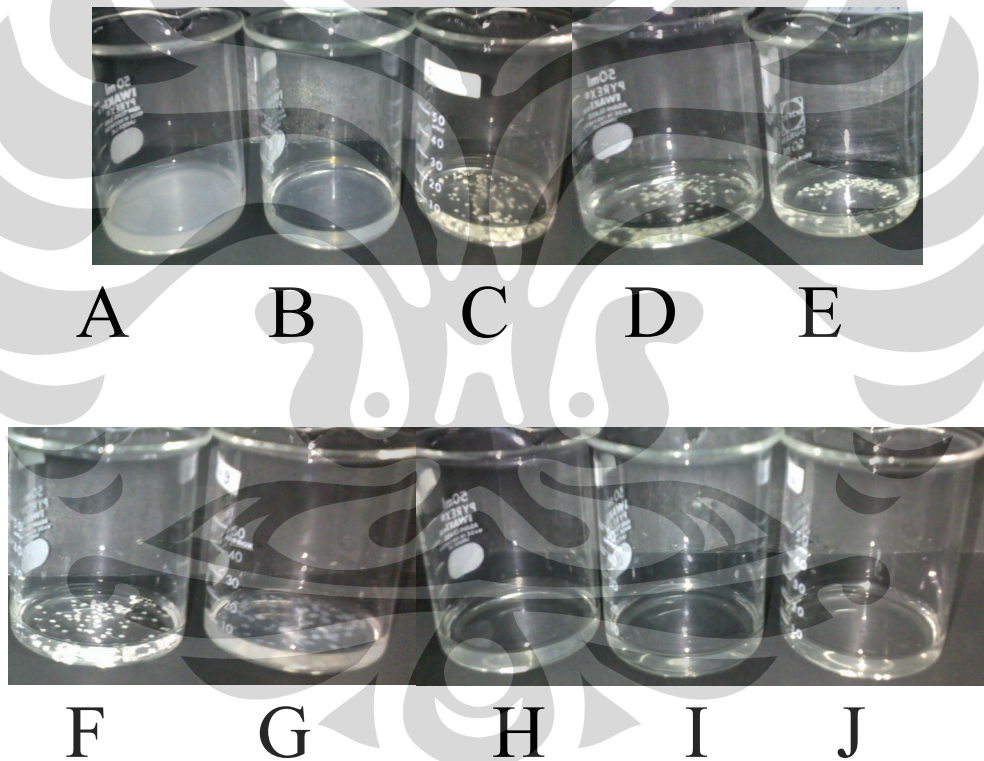
Wade, A dan P.J. Weller. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition. London: The pharmaceutical Press



GAMBAR



Gambar 4.1. Hasil sintesa N-(2-karboksibenzil)kitosan yang telah dikeringkan



Gambar 4.2. Hasil uji kelarutan di berbagai pH, yaitu A = pH 1,2; B = pH 3; C = pH 5; D = pH 6; E= pH 7,4; F= pH 8; G = pH 9; H = pH 10; I= pH 12; J = pH 14



Gambar 4.3. Tablet teofilin formula I (A) dan formula II (B)



Gambar 4.4. Hasil uji daya mengembang tablet teofilin formula I dalam asam klorida
pH 1,2



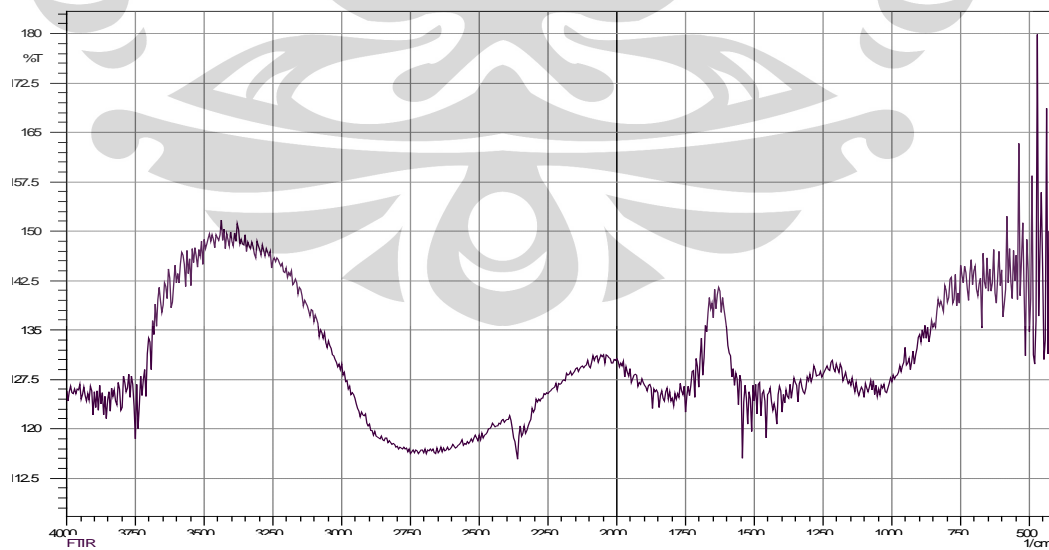
Gambar 4.5 . Hasil uji daya mengembang tablet teofilin formula I dalam dapar fosfat
pH 7,4



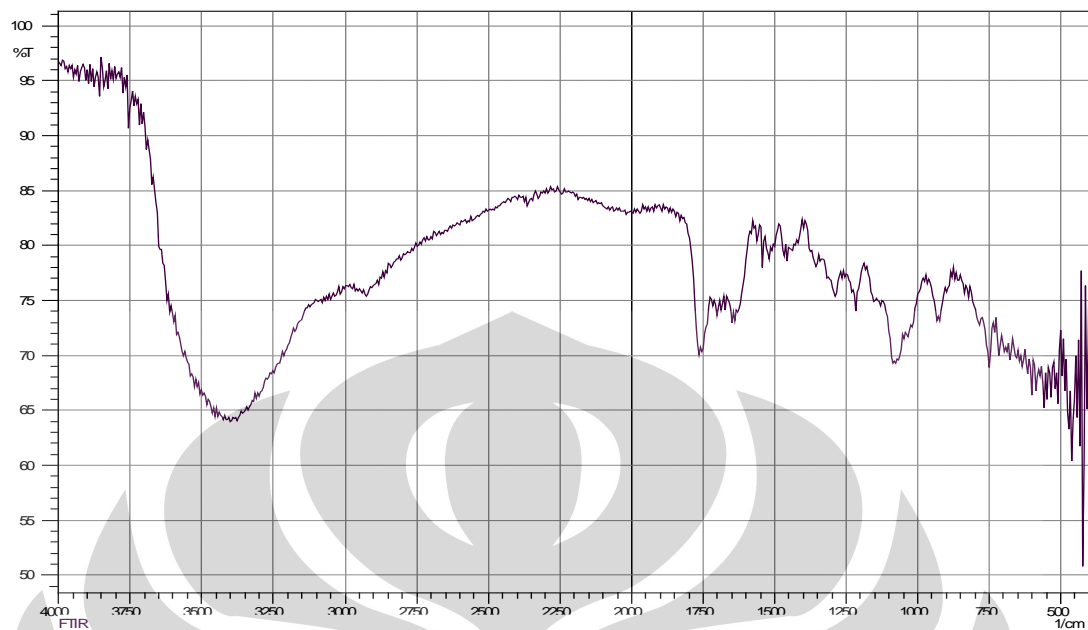
Gambar 4.6. Uji daya mengembang tablet teofilin formula II dalam asam klorida pH 1,2



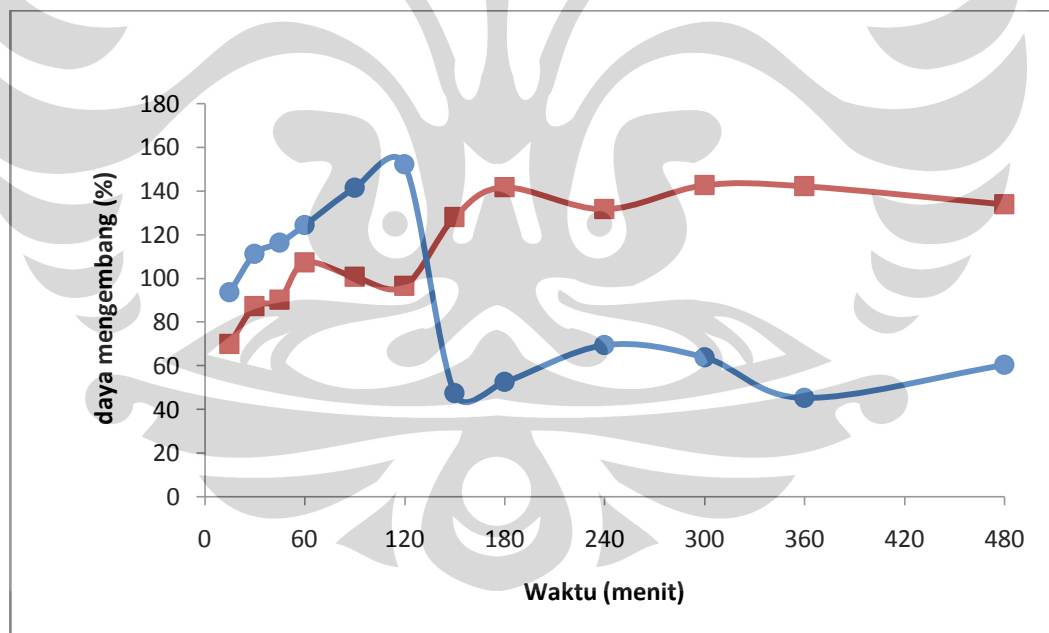
Gambar 4.7. Uji daya mengembang tablet teofilin formula II dalam dapar fosfat pH 7,4



Gambar 4.8 . Spektrum-IR Kitosan

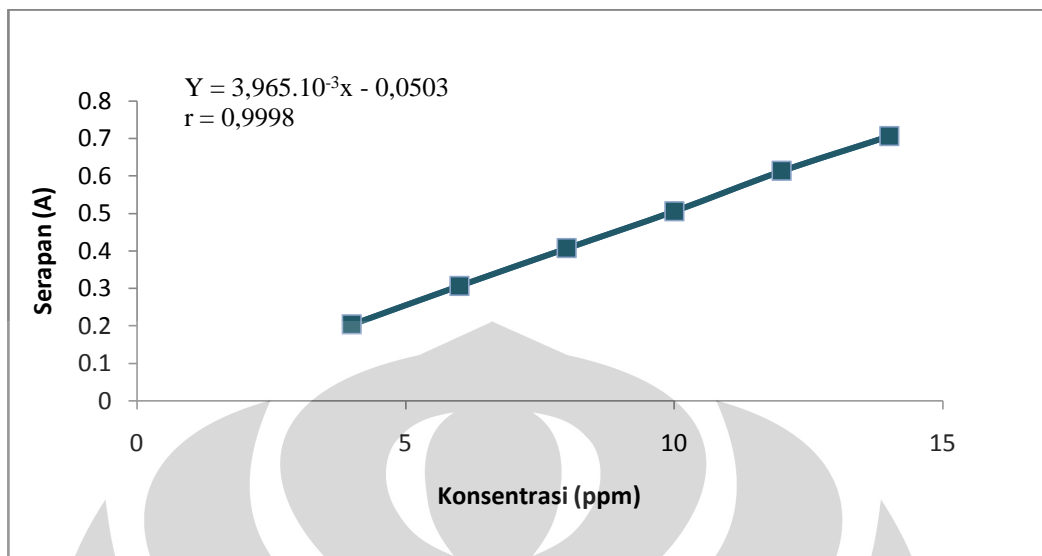


Gambar 4.9 . Spektrum-IR hasil sintesa N-(2-karboksibenzil)kitosan

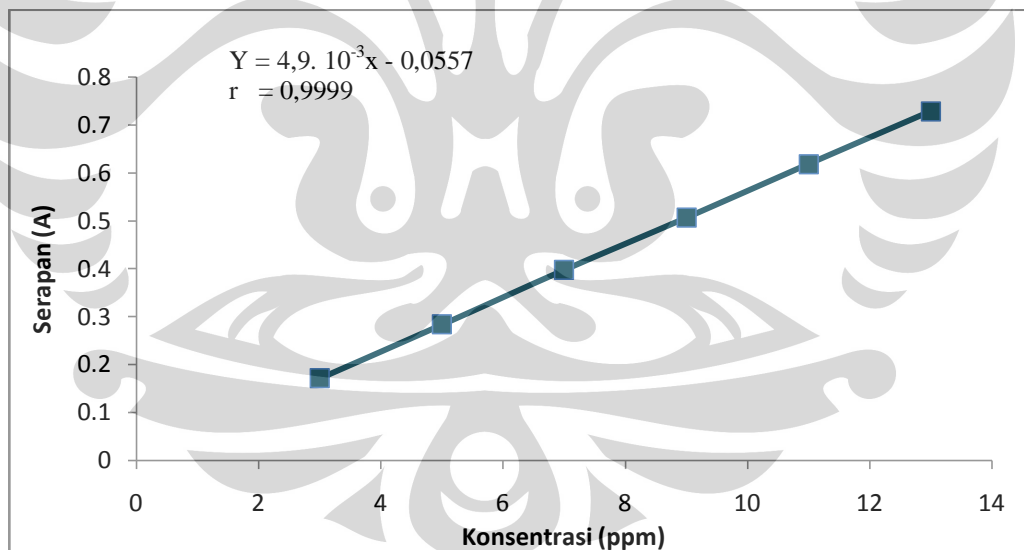


Gambar 4.10. Kurva daya mengembang tablet teofilin formula I (●) dan Formula II

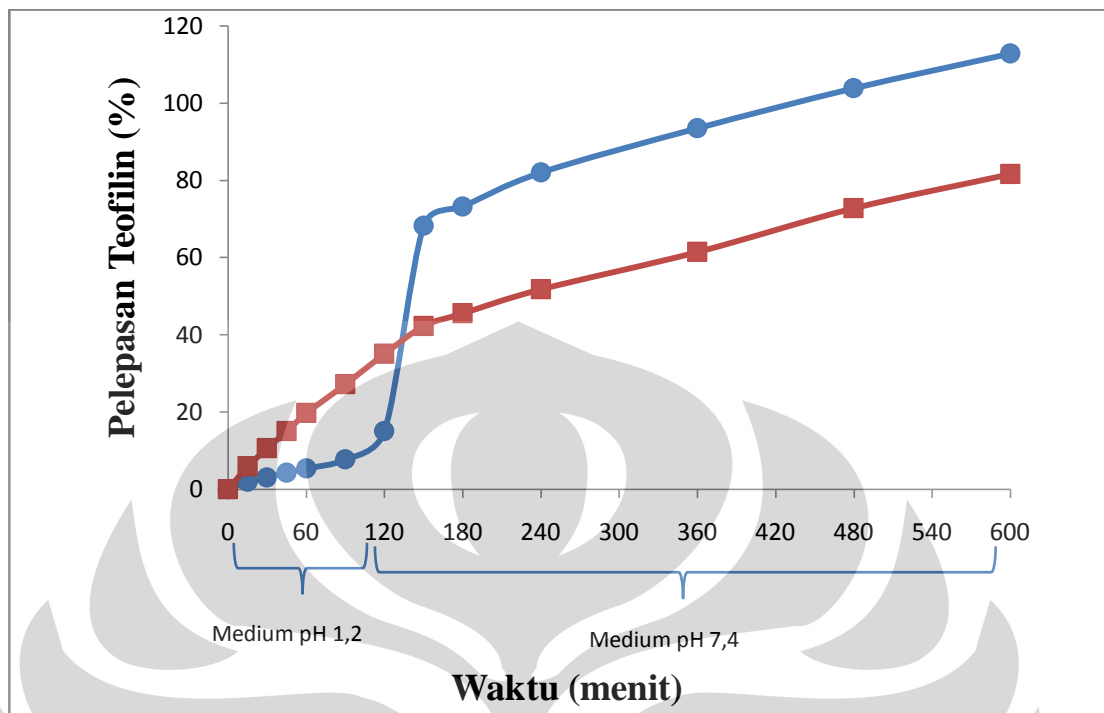
(■)



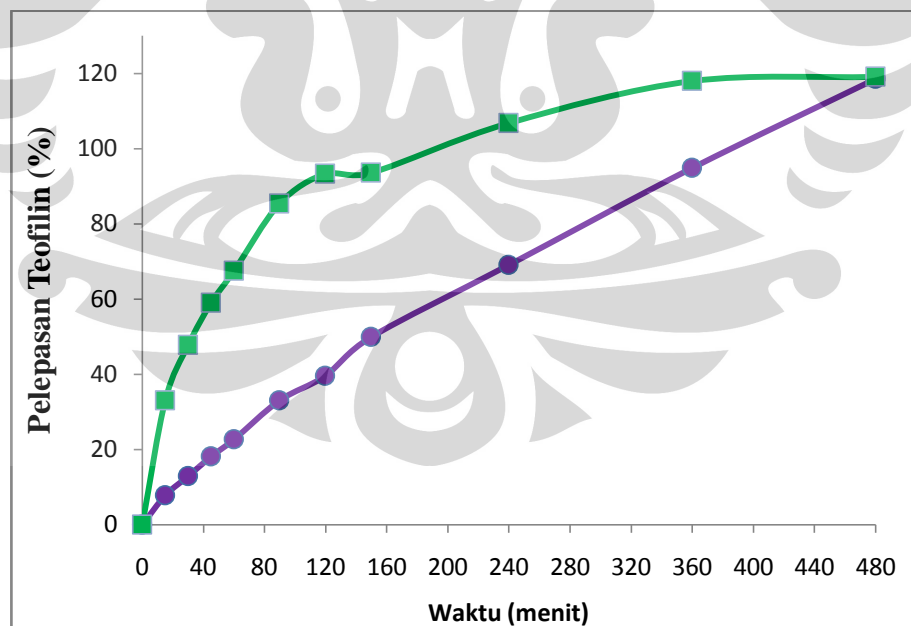
Gambar 4.11. Kurva kalibrasi teofilin dalam asam klorida



Gambar 4.12. Kurva kalibrasi teofilin dalam dapar fosfat pH 7,4



Gambar 4.13. Pelepasan teofilin dari tablet lepas lambat Formula I (●) dan Formula II (■) selama 10 jam



Gambar 4.14. Pelepasan teofilin dari tablet lepas lambat formula I dalam medium asam klorida pH 1,2 (●) dan medium dapar fosfat pH 9 (■) selama 8 jam



TABEL

Tabel 4.1. Evaluasi granul tablet

Evaluasi granul	Formula	
	FI	FII
Laju alir granul (gr/detik)	6,61	6,57
Indeks Kompresibilitas(%)	17,25	11,82
sudut reposita (°)	36,86	36,52

Tabel 4.2. Evaluasi keregasan Tablet

Formula	keregasan (%)
FI	51,09
FII	50,00

Tabel 4.3. Evaluasi kekerasan tablet

Tablet ke	FI	FII
1	2,34	3,66
2	2,34	3,66
3	3,16	3,66
4	3,66	3,16
5	3,16	3,66
6	3,16	3,16
7	2,34	3,16
8	3,16	2,96
9	3,66	3,16
10	3,16	2,96
11	3,16	3,16
12	2,34	3,66
13	3,16	3,16
14	3,16	3,16
15	2,34	3,16
16	2,34	3,66
17	3,16	2,96
18	2,34	2,96
19	3,16	3,16
20	3,16	3,16
Rata-rata	2,94	3,27
SD	0,46	0,27
KV	15,64	8,25

Tabel 4.4. Evaluasi keseragaman ukuran

Tablet ke	ketebalan (cm)	
	FI	FII
1	0,42	0,43
2	0,43	0,43
3	0,42	0,43
4	0,42	0,43
5	0,42	0,43
6	0,43	0,42
7	0,43	0,42
8	0,43	0,42
9	0,43	0,43
10	0,42	0,43
11	0,42	0,42
12	0,43	0,42
13	0,43	0,42
14	0,42	0,43
15	0,42	0,43
16	0,42	0,43
17	0,42	0,42
18	0,42	0,43
19	0,42	0,42
20	0,42	0,42
Rata-rata	0,423	0,425
SD	0,0049	0,0051
KV	1,15	1,2

Tabel 4.5. Evaluasi keseragaman bobot

Tablet ke	Bobot tablet (mg)	
	I	II
1	699	698
2	700	700
3	699	700
4	702	701
5	697	701
6	703	701
7	696	704
8	698	702
9	698	702
10	702	698
11	698	698
12	698	699
13	699	698
14	698	700
15	698	699
16	698	698
17	699	699
18	698	701
19	699	699
20	701	700
Rata-rata	699	699,9
SD	1,77	1,65
KV	0,25	0,23

Tabel 4.6. Persamaan kurva kalibrasi teofilin dalam medium asam klorida pH 1,2

Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
4	0,204
6	0,307
8	0,407
10	0,506
12	0,613
14	0,706
$y = 3,6952 \cdot 10^{-3}x - 0,0503$	
$r = 0,9998$	

Tabel 4.7. Persamaan kurva kalibrasi teofilin dalam medium dapar fosfat pH 7,4

Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
3	0,171
5	0,283
7	0,397
9	0,506
11	0,618
13	0,728
$y = 4,9 \cdot 10^{-3}x - 0,0557$	
$r = 0,9999$	

Tabel 4.8. Hasil uji disolusi dalam medium asam klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,4

Medium	Waktu (menit)	% Teofilin terdisolusi	
		I	II
	0	0	0
Asam klorida pH 1,2	15	1,98±0,08	5,95±0,03
	30	3,09±0,38	10,59±0,44
	45	4,23±0,55	15,12±0,56
	60	5,35±0,68	19,73±0,92
	90	7,76±1,48	27,19±1,43
	120	15,11±1,53	35,03±1,77
Dapar fosfat pH 7,4	30	68,27±6,07	42,27±1,91
	60	73,22±6,15	45,52±1,96
	120	82,05±5,45	51,81±2,08
	180	93,47±9,12	61,40±2,47
	240	103,79±6,62	72,74±2,24
	360	112,85±6,21	81,64±2,28

Tabel 4.9. Uji daya mengembang dalam medium asam klorida pH 1,2

Waktu (menit)	Daya mengembang pada medium Asam klorida pH 1,2	
	FI	FII
	15	93,51±4,35
30	111,11±5,23	87,12±66,46
45	116,26 ±6,45	90,17±61,29
60	124,32 ±8,42	107,32±53,98
90	141,50 ±13,00	100,55±50,79
120	152,08 ±10,34	96,41±50,39

Tabel 4.10. Uji daya mengembang dalam medium dapar fosfat pH 7,4

Waktu (menit)	Daya mengembang pada medium dapar fosfat pH 7,4	
	FI	FII
30	128,007±10,03	128,00±10,03
60	141,559±15,64	141,55±15,64
120	131,573±9,32	131,57±9,32
180	142,653±5,60	142,65±5,60
240	142,177±3,99	142,17±3,99
360	133,761±11,18	133,76±11,18

Tabel 4.11. Data uji kelarutan N-(2-karboksibenzil)kitosan secara kualitatif

pH	Hasil Kelarutan
1,2	+4
3	+4
5	+2
6	+1
7,4	+1
8	+2
9	+3
10	+4
11	+4
12	+4

Keterangan =

+1 = tidak larut

+3 = agak larut

+2 = sedikit larut

+4 = larut



LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat analisis kitosan Vital House

PT.VITALHOUSE INDONESIA

BIOTECHNOLOGY (CHITIN & CHITOSAN)

Jl.Raya Waruduwur Km.7 Mundu, Cirebon 45173 West Java-
IndonesiaTelp.62.231-510636 Fax.62.231.510716 E-mail : vital_house@yahoo.com**CERTIFICATION OF ANALYSIS**

Product Name	Crab Chitosan Powder (Medicine Grade)/ Flake
Production Date	Dec. 14 ,2009
Analysis Date	Dec.15 , 2009
Expiry Date	Dec.14 , 2011

Items	Specification	Results
Appearance	White,Light Yellow or Pale Yellow	Light Yellow Or Pale Yellow
Odor	Oderless	Odorless
Particle Size	10 – 40 mesh	20 mesh
Moisture Content	10% Max	8.57%
Degree Of Deacetylation	95% Min	97.57%
Viscosity	15-20 Cps	20.2 Cps
Insolubles	1% Max	Pass
Heavy metals	10 ppm Max	Complies
Arsenic	1 ppm Max	Complies
Coli Form Bacilius	Negatif	Negative
Microbe	3×10^7 cells/g Max	Complies
pH	7.0-8.0	7.0

PT.VITALHOUSE INDONESIA



Authorized signature

Lampiran 2. Sertifikat analisis 2-karboksibenzaldehid

Certificate Of Analysis

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/CertOfAnalysisPage.do?symbol=1...>

Generated by Foxit PDF Creator © Foxit Software

<http://www.foxitsoftware.com> For evaluation only.

Certificate of Analysis

SIGMA-ALDRICH®

Product Name 2-Carboxybenzaldehyde,
97%

Product Number 116017

Product Brand ALDRICH

CAS Number 119-67-5

Molecular Formula C₈H₆O₃

Molecular Weight 150.13

TEST**APPEARANCE****INFRARED SPECTRUM****TITRATION****GAS LIQUID****CHROMATOGRAPHY****QUALITY CONTROL****ACCEPTANCE DATE****SPECIFICATION**WHITE TO TAN POWDER,
CRYSTALS, CRYSTALLINE

CONFORMS TO STRUCTURE.

96.5%-103.5% (WITH NaOH)

96.5% (MINIMUM)

LOT 02530AE RESULTS

WHITE POWDER

CONFORMS TO STRUCTURE.

100.0% (WITH NaOH)

98.7%

FEBRUARY 2006



Barbara Rajzer, Supervisor
Quality Control
Milwaukee, Wisconsin USA

Lampiran 3.Sertifikat analisis natrium borohidrat

SIGMA-ALDRICH**ALDRICH**
ChemistryRiedstrasse 2, D-89555 Steinheim/Germany
Tel: +49 73 2997 2550 Fax: +49 73 2997 2557**Certificate of Analysis**

Product Name: SODIUM BOROHYDRIDE
ReagentPlus[®], 99 %

Product Number: 213462

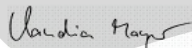
Product Brand: Aldrich

Molecular Formula: H₂BNa

Molecular Mass: 37.83

CAS Number: 16940-66-2

TEST	SPECIFICATION	LOT S83001 RESULTS
APPEARANCE (COLOR)	WHITE	WHITE
APPEARANCE (FORM)	POWDER	POWDER
ASSAY (GASVOLUMETR.)	98.5 - 101.5 %	98.7 %
QC RELEASE DATE	29/APR/09	



Claudia Mayer, Manager
Quality Control
Steinheim, Germany

Sigma-Aldrich warrants, that its products conform to the information contained in this and other Sigma-Aldrich publications. Purchaser must determine the suitability of the product for its particular use. See reverse side of invoice for additional terms and conditions of sale. The values given on the 'Certificate of Analysis' are the results determined at the time of analysis.

Lampiran 4. Sertifikat analisis teofilin

HASIL PEMERIKSAAN = **PT.BRATACO**

Nama Ratan : Theophyllin Anhydras
 Batch : J 0521/09 (200906018)
 Fx : China
 E.D : 05-2013
 Grade : Farma

jenis pemeriksaan	Persyaratan F.I.V	Hasil
Pemerian	Serbuk hablur putih, tidak berbau, rasa pahit, stabil di udara	sesuai
Kelarutan	Sukar larut dalam air, mudah larut dalam air panas, mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam ammonium hidroksida, agak sukar larut dalam etanol, kloroform dan eter	sesuai
identifikasi	Menurut cara identifikasi pada F.I ed. III	sesuai
Kuasaman	Larutkan 250 mg dalam 75 ml air, tambahkan 1 tts merah metil LP diperlukan tidak lebih dari 1,0 ml natrium hidroksida 0,02 N untuk mengubah warna merah menjadi kuning	sesuai
Jarak lebur	270-274°C	271,2
Susut pengeringan	Hidrat antara 7,5% dan 9,5%. Anhidrat tidak lebih 0,5%	0,2%
Kadar	97,0% - 102,0%	99,65%
Kesimpulan	Memenuhi syarat	

Pemeriksa

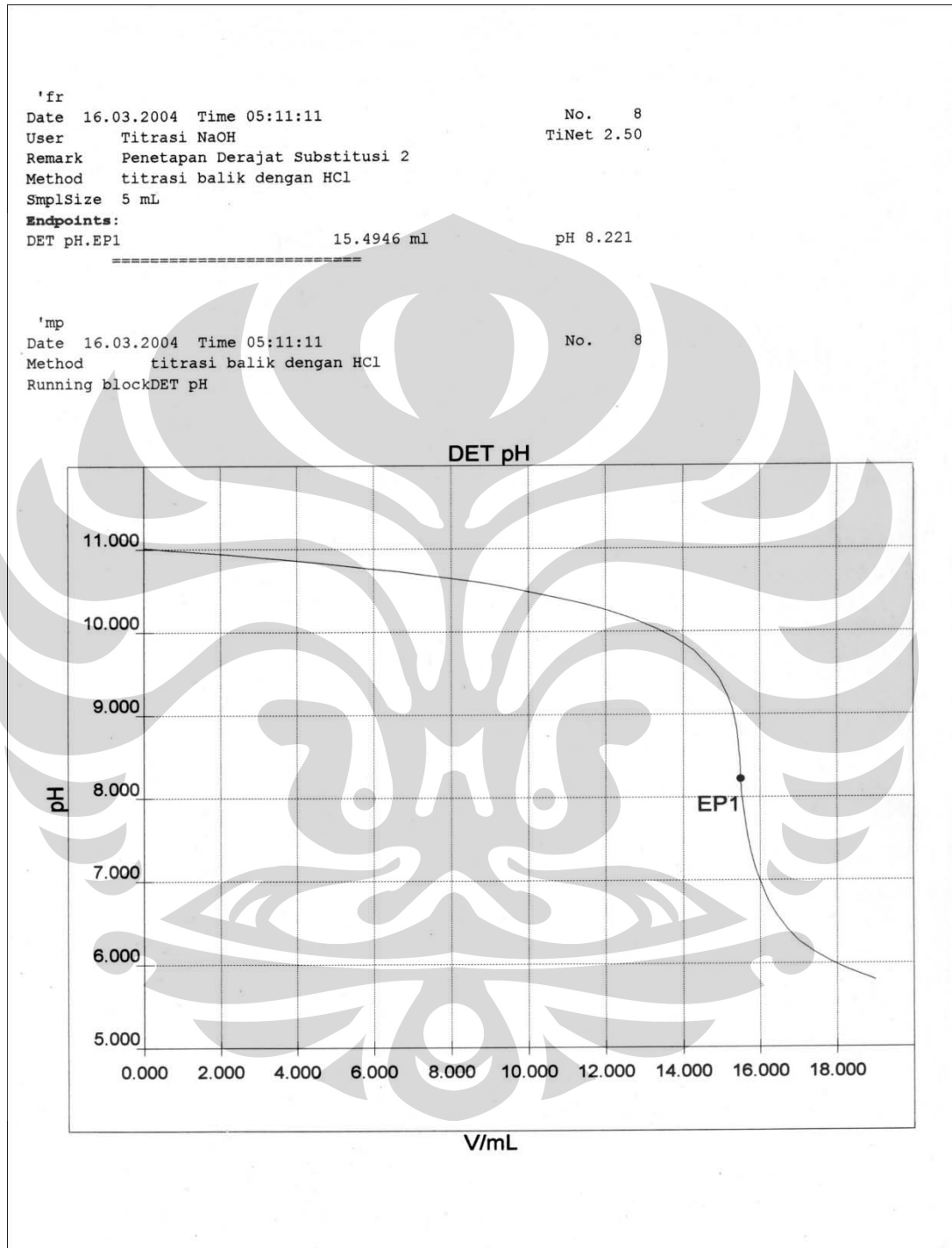
 Nur Komarawati
 Analis

Cikarang, 18...08...2009
 Pandangguny Jawab

 Apoteker
 S.I.K. 3836/B

HEAD OFFICE : Jember
 BRANCH OFFICE :
 * JAWARA : Jember
 * BANJANG : Jember
 * BEMAREAS : Jember
 * DONGA : Jember
 * SURABAYA : Jember
 * MUDRA : Jember
 SUBBRANCH OFFICE :
 TAWARAN, BOPK, SPANANG, CANGKRA, THAMALATA, BOLA, PUNHONG, PTO, BECAL, MELANG, SENGARU, BEMAREAS, PELINDANG, MELUBER
 The National Chain and Regenerent Delivery

Lampiran 5. Pembakuan NaOH dengan KHP secara Potensiometri

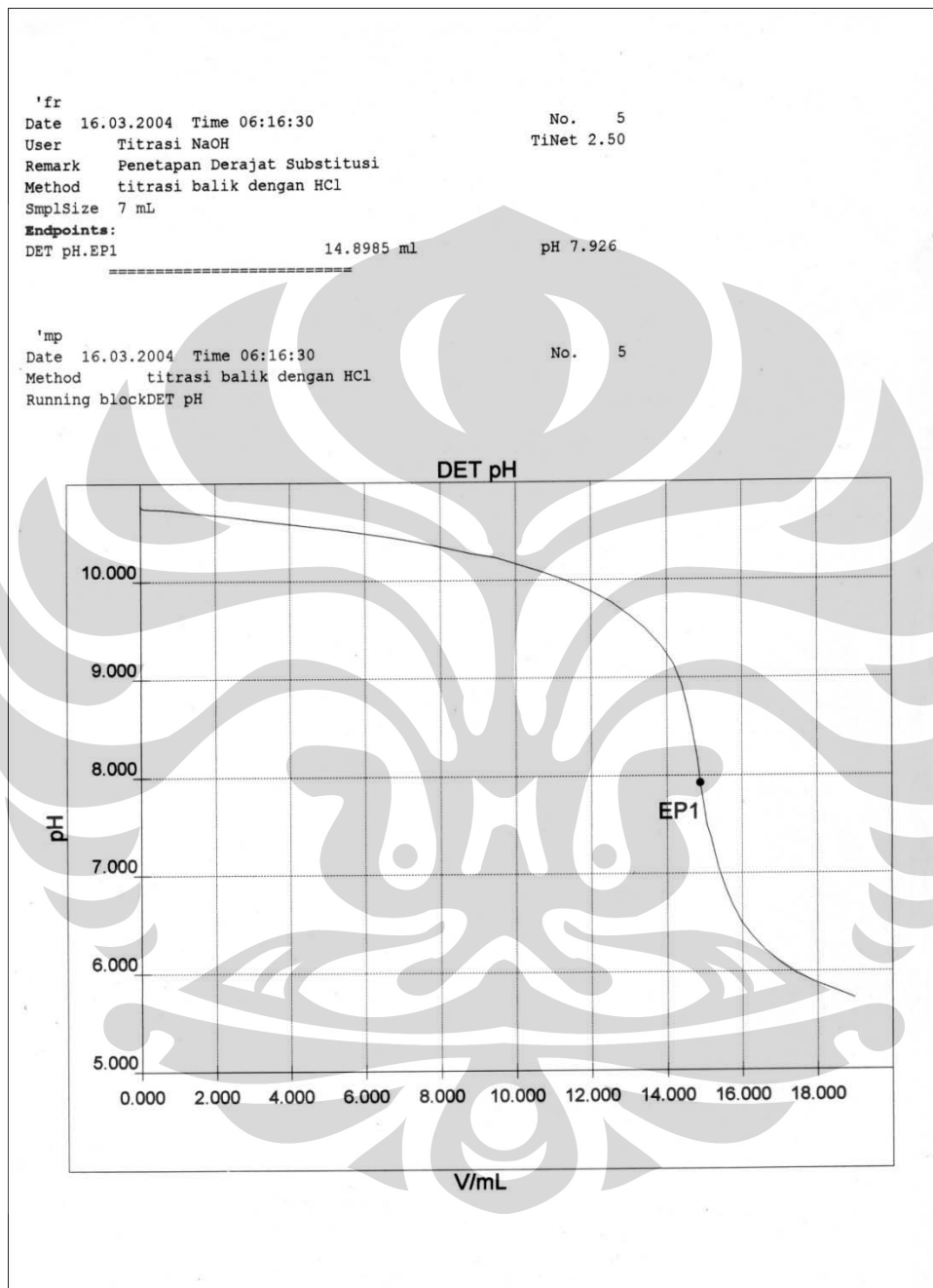


(Lanjutan)

time/s	V/mL	pH	ERC
0.000	0.0000	11.015	0.0
1.920	0.0100	11.015	6.4
3.920	0.0200	11.012	7.3
6.240	0.0300	11.013	4.5
9.680	0.2840	11.003	2.0
13.600	0.6640	10.988	1.4
17.600	1.4140	10.961	1.3
21.520	2.1720	10.935	1.4
25.520	2.9340	10.901	1.4
29.520	3.6760	10.872	1.5
33.600	4.4280	10.837	1.6
37.600	5.1660	10.801	1.7
41.440	5.9000	10.763	1.8
45.360	6.6300	10.726	1.9
49.280	7.3620	10.682	2.0
53.200	8.0740	10.637	2.2
57.120	8.7840	10.591	2.5
60.960	9.4900	10.534	2.9
70.800	10.1640	10.465	3.2
76.320	10.8020	10.402	3.4
80.400	11.4560	10.332	3.8
84.400	12.0960	10.248	4.6
88.320	12.6960	10.153	5.5
93.360	13.2620	10.042	6.7
97.840	13.7800	9.922	8.5
102.560	14.2700	9.769	11.3
108.720	14.6580	9.598	15.4
114.320	14.9420	9.424	20.9
122.080	15.1520	9.236	28.3
129.680	15.2760	9.077	36.8
136.240	15.3560	8.917	44.9
142.400	15.3940	8.821	53.4
151.200	15.4420	8.641	59.1
158.880	15.4620	8.515	63.2
162.800	15.4740	8.467	67.0
174.640	15.4880	8.291	68.8
180.640	15.4980	8.221	68.8
189.440	15.5080	8.101	66.7
194.000	15.5180	8.049	61.1
204.960	15.5800	7.834	53.8
220.240	15.6660	7.550	48.6
231.120	15.7560	7.346	42.0
242.080	15.8760	7.140	34.9
251.120	16.0260	6.954	29.2
260.800	16.2180	6.740	24.1
267.600	16.4260	6.587	19.4
275.600	16.7020	6.411	15.6
283.440	17.0040	6.264	12.1
289.520	17.3600	6.148	9.2
294.800	17.7980	6.032	7.3
300.400	18.2780	5.928	NV
305.360	18.7980	5.840	NV
308.560	19.0000	5.798	NV

=====

Lampiran 6. Penetapan Kadar N-(2-karboksibenzil)kitosan dengan KHP secara Potensiometri



(Lanjutan)

time/s	v/mL	pH	ERC
0.000	0.0000	10.774	0.0
2.000	0.0100	10.763	21.2
4.000	0.0200	10.758	20.4
6.640	0.0300	10.749	14.0
11.920	0.1140	10.741	5.5
15.840	0.7580	10.727	1.5
21.040	1.5440	10.693	1.4
24.880	2.2900	10.662	1.6
28.720	3.0380	10.625	1.6
34.480	3.7720	10.591	1.6
38.560	4.5100	10.556	1.6
42.400	5.2480	10.524	1.7
46.240	5.9920	10.481	2.0
54.800	6.7060	10.438	2.2
59.680	7.4200	10.389	2.4
63.440	8.1180	10.334	2.6
67.280	8.8000	10.276	2.7
78.080	9.4740	10.230	3.1
83.840	10.1680	10.148	3.7
87.760	10.7480	10.077	4.2
91.520	11.3700	9.988	4.9
95.360	11.9580	9.890	5.9
100.080	12.5180	9.776	7.4
104.800	13.0300	9.631	9.1
115.280	13.4340	9.500	11.3
120.880	13.8560	9.323	15.1
126.880	14.1820	9.135	21.7
133.920	14.4100	8.913	29.3
140.000	14.4960	8.786	34.8
145.600	14.5540	8.690	38.0
155.280	14.6760	8.474	41.9
168.080	14.8120	8.178	46.5
178.880	14.8780	7.985	48.9
185.040	14.9100	7.893	48.4
211.360	15.0080	7.650	45.7
227.600	15.0680	7.495	40.3
238.640	15.1760	7.366	34.3
249.120	15.3720	7.066	30.9
259.120	15.5360	6.869	27.0
266.400	15.7320	6.693	22.1
274.800	15.9740	6.509	17.7
280.720	16.2440	6.371	13.9
287.200	16.5900	6.224	11.1
293.600	16.9720	6.099	8.9
299.200	17.4080	5.985	6.9
303.520	17.8900	5.895	NV
307.280	18.4380	5.812	NV
310.240	19.0000	5.729	NV

=====

Lampiran 7. Data hasil uji disolusi formula I dan formula II

	Waktu (menit)	Serapan			Obat yang dilepaskan (%)			Rata-rata
		Tab.I	Tab.II	Tab.III	Tab.I	Tab.II	Tab.III	
Formula I	0	0	0	0	0	0	0	0
	15	0,21	0,22	0,23	1,89	1,99	2,06	1,98±0,08
	30	0,34	0,30	0,39	3,10	2,70	3,48	3,09±0,38
	45	0,47	0,40	0,53	4,23	3,67	4,78	4,23±0,55
	60	0,58	0,51	0,67	5,29	4,70	6,07	5,35±0,68
	90	0,79	0,72	0,21	7,26	6,60	2,03	7,76±1,48
	120	0,31	0,31	0,37	14,25	14,23	16,80	15,11±1,53
	150	0,21	0,24	0,22	64,39	65,26	74,99	68,27±6,07
	180	0,34	0,36	0,35	69,42	70,01	80,04	73,22±6,15
	240	0,67	0,57	0,56	80,70	77,49	87,78	82,05±5,26
	360	0,18	0,17	0,21	88,55	87,96	103,73	93,47±9,12
480	0,25	0,24	0,24	100,48	99,56	111,14	103,79±6,62	
600	0,29	0,29	0,29	109,46	109,18	119,75	112,85±6,21	
Formula II		Tab.I	Tab.II	Tab.III	Tab.I	Tab.II	Tab.III	
	0	0	0	0	0	0	0	0
	15	0,16	0,17	0,17	5,91	5,95	5,98	5,95±0,03
	30	0,28	0,30	0,30	10,09	10,95	10,74	10,59±0,44
	45	0,40	0,43	0,41	14,68	15,76	14,93	15,12±0,56
	60	0,52	0,57	0,53	18,99	20,76	19,43	19,73±0,92
	90	0,71	0,79	0,74	25,92	28,76	26,91	27,19±1,43
	120	0,18	0,20	0,19	33,08	36,56	35,44	35,03±1,77
	150	0,21	0,21	0,22	40,10	43,71	43,00	42,27±1,91
	180	0,29	0,30	0,31	43,28	46,96	46,31	45,52±1,96
	240	0,47	0,488	0,48	49,50	53,54	52,39	51,81±2,08
360	0,79	0,77	0,77	58,59	63,25	62,35	61,40±2,47	
480	0,22	0,22	0,22	70,40	74,89	72,92	72,74±2,24	
600	0,27	0,27	0,27	79,07	83,44	82,42	81,64±2,28	

Lampiran 8. Pelepasan teofilin dari tablet lepas lambat Formula I dalam asam klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 9 selama 8 jam

Medium Waktu (menit)	Serapan			Obat yang dilepaskan (%)			Rata-rata	
	Tab.I	Tab.II	Tab.III	Tab.I	Tab.II	Tab.III		
0	0	0	0	0	0	0	0	
15	0,22	0,22	0,20	7,91	8,06	7,34	7,77±0,37	
30	0,38	0,30	0,33	13,87	12,87	12,00	12,92±0,93	
45	0,52	0,49	0,48	18,71	17,95	17,47	18,04±0,62	
Asam klorida pH 1,2	60	0,64	0,62	0,60	23,32	22,69	21,85	22,62±0,73
	90	0,20	0,17	0,17	36,18	31,50	31,11	32,93±2,81
	120	0,20	0,22	0,22	36,93	40,61	40,93	39,48±2,22
	150	0,30	0,27	0,27	55,22	44,45	49,79	49,82±5,38
	240	0,38	0,38	0,40	69,95	63,51	73,58	69,02±5,10
	360	0,53	0,53	0,53	98,44	87,46	98,54	94,81±9,96
	480	0,68	0,64	0,64	126,16	107,31	122,32	118,60±10,19
		Tab.I	Tab.II	Tab.III	Tab.I	Tab.II	Tab.III	
0	0	0	0	0	0	0	0	
15	0,23	0,48	0,22	41,92	17,25	39,95	33,04±13,70	
30	0,29	0,18	0,33	52,40	31,91	58,82	47,71±14,05	
45	0,33	0,26	0,38	59,78	47,83	69,31	58,97±10,76	
60	0,35	0,33	0,42	64,73	60,52	77,23	67,49±8,68	
Dapar fosfat pH 7,4	90	0,45	0,44	0,49	83,86	80,69	91,31	85,28±5,45
	120	0,51	0,47	0,53	94,25	86,75	98,91	93,30±6,13
	150	0,55	0,50	0,61	93,19	84,83	102,50	93,51±8,83
	240	0,61	0,64	0,64	103,55	107,22	109,56	106,78±3,03
	360	0,65	0,68	0,75	111,11	115,31	127,36	117,93±8,43
	480	0,33	0,35	0,36	114,22	119,94	123,06	119,07±4,47