



UNIVERSITAS INDONESIA

**PROFIL PELEPASAN ATENOLOL DARI
MATRIKS EKSIPIEN KOPROSES KITOSAN-SSG**

SKRIPSI

**NIDA UL HAQIE
0606070882**

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



UNIVERSITAS INDONESIA

**PROFIL PELEPASAN ATENOLOL DARI
MATRIKS EKSIPIEN KOPROSES KITOSAN-SSG**

SKRIPSI

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

**NIDA UL HAQIE
0606070882**

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

ii

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Nida Ul Haqie

NPM : 0606070882

Tanda Tangan

Tanggal : 08 Juli 2010

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Nida Ul Haqie
NPM : 0606070882
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Profil Pelepasan Atenolol dari Matriks Eksipien
Koproses Kitosan-SSG

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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Prof. Dr. Effionora Anwar, MS ()
Pembimbing II : Dr. Silvia Surini, M.Pharm. Sc. ()
Penguji I : Dra. Rosmala Dewi, Apt. ()
Penguji II : Prof. Dr. Atiek Soemiati, MS ()
Penguji III : Sutriyo, M.Si ()

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : Juli 2010

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur dipanjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan nikmat, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini tepat waktu. Shalawat dan salam semoga senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW. Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Prof. Dr. Effionora Anwar, MS selaku pembimbing I dan Dr. Silvia Surini, M.Pharm. Sc. selaku pembimbing II atas bimbingan dan saran yang diberikan selama penelitian hingga tersusunnya skripsi ini.
3. Dr. Berna Elya, MS selaku koordinator pendidikan dan Drs. Hayun, M.Si selaku pembimbing akademik yang telah memberikan banyak perhatian, saran, dan bantuannya selama ini.
4. Seluruh dosen Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu pengetahuan dan pendidikan yang diberikan selama penulis menimba ilmu di farmasi ini.
5. Keluarga tercinta yaitu Papa, Ibu, Numa, Helmy atas segenap perhatian, doa, dukungan, dan motivasi untuk menyelesaikan penelitian serta pendidikan di farmasi dengan baik. Tak lupa pula kepada Om Majid atas motivasi dan doa untuk penulis.
6. Teman-teman Farmasi 2006 atas kebersamaannya selama 4 tahun ini terutama kepada Sari, Dudu, dan Mba' Celi. Tak lupa pula kepada rekan-rekan penelitian di laboratorium farmasetika dan laboratorium teknologi farmasi atas bantuannya selama penelitian.
7. Seluruh laboran dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala bantuannya selama ini.
8. Distributor bahan-bahan kimia, khususnya PT. Kalbe Farma, Tbk yang menyediakan keperluan penelitian penulis.

9. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah memberikan dukungannya selama penelitian dan penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa penelitian dan penyusunan skripsi ini masih belum sempurna. Oleh karena itu, penulis menerima segala kritik dan saran untuk perbaikan penulisan selanjutnya. Penulis berharap agar skripsi ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan khususnya ilmu 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 : Nida UI Haqie
NPM : 0606070882
Program Studi : 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 :
Profil Pelepasan Atenolol dari Matriks Eksipien Koproces Kitosan-SSG

berserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, 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 : 08 Juli 2010
Yang menyatakan



(Nida UI Haqie)

ABSTRAK

Nama : Nida UI Haqie
Program Studi : Farmasi
Judul : Profil Pelepasan Atenolol dari Matriks Eksipien Koproses Kitosan-SSG

Saat ini, eksipien koproses sedang mendapat perhatian dalam aplikasi farmasetik. Tidak adanya perubahan kimia, kombinasi untuk mendapatkan sifat yang diinginkan banyak, dan efisiensi penggunaan eksipien tunggal dibandingkan campuran eksipien menjadi alasan tingginya minat terhadap eksipien koproses. Pada penelitian ini dibuat eksipien koproses (EK) antara kitosan dan *sodium starch glycolate* (SSG) dengan cara melarutan kitosan 5% b/v dalam asam asetat 0,5 N dan mendispersikan SSG 5% b/v dalam akuades 70°C kemudian keduanya dicampur dengan perbandingan 1:1, 1:2, dan 1:3. Campuran dikeringkan menggunakan *double drum dryer*. Eksipien koproses yang diperoleh dikarakterisasi meliputi karakterisasi kimia, fisik dan fungsional. EK 1:1 dipilih untuk digunakan sebagai matriks dalam sediaan tablet lepas lambat karena menunjukkan hasil karakterisasi yang paling baik. Selain itu, dibuat juga tablet dengan kombinasi matriks antara EK dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC). Tablet dibuat dengan metode granulasi basah dan atenolol digunakan sebagai model obat. Matriks EK menunjukkan profil pelepasan obat yang tertahan selama 8 jam. Penambahan HPMC sebagai kombinasi matriks dengan perbandingan EK-HPMC 1:1 dan 2:1 menunjukkan profil pelepasan obat yang tertahan selama 16 jam sementara matriks EK-HPMC 3:1 menunjukkan profil pelepasan obat yang tertahan selama 12 jam.

Kata Kunci : atenolol, eksipien koproses, kitosan, *sodium starch glycolate*, tablet lepas lambat.

xiv+67 halaman ; 32 gambar; 14 tabel; 9 lampiran

Daftar Acuan : 44 (1979-2010)

ABSTRACT

Name : Nida Ul Haqie
Program Study : Pharmacy
Title : The Release Profile of Atenolol from Chitosan-SSG Coprocessed Excipient Matrix

Coprocessed excipients is currently receiving a great deal of interest in pharmaceutical applications. The absence of chemical changing, a lot of possible combination to achieve the desired characteristics, and the efficiency of using single excipient than a mixture ones are the reasons for this increasing attention. In this research coprocessed excipient (CE) between chitosan and sodium starch glycolate (SSG) was prepared by dissolving chitosan 5% w/v in acetate acid 0,5 N and dispersing SSG 5% w/v in aquadest 70°C then both of them was mixed in ratio 1:1, 1:2, and 1:3. The mixture was dried using double drum dryer. CE was characterized including physical, chemical and functional characterization. CE 1:1 was chosen as sustained release tablet matrix because it showed the best characterization result. Tablet was also prepared using hidroxypropyl methylcellulose (HPMC) and CE as matrix combination. Tablet was prepared by wet granulation method and atenolol was used as drug model. CE matrix showed sustained release profile for 8 hours. The addition of HPMC as matrix combination with ratio of CE-HPMC 1:1 and 2:1 showed sustained release profile 16 hours while matrix tablet containing CE-HPMC 3:1 showed sustained release profile for 12 hours.

Keywords : atenolol, coprocessed excipient, chitosan, sodium starch glycolate, sustained release tablet.
xiv+67 pages ; 32 figures; 14 tables; 9 appendices
Bibliography : 44 (1979-2010)

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	2
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Metode Koproses	3
2.2 Kitosan	4
2.3 <i>Sodium Starch Glycolate</i> (SSG)	5
2.4 Sediaan Lepas Terkendali	6
2.5 Sistem Matriks	7
2.6 Pelepasan Obat	8
2.7 Atenolol	9
2.8 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)	10
BAB 3. METODE PENELITIAN	11
3.1 Lokasi Penelitian	11
3.2 Bahan	11
3.3 Alat	11
3.4 Cara Kerja	12
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	21
4.1 Pembuatan Eksipien Koproses Kitosan-SSG	21
4.2 Karakterisasi Fisik	22
4.3 Karakterisasi Kimia	23
4.4 Karakterisasi Fungsional	24
4.5 Pembuatan Tablet	25
4.6 Evaluasi Granul	26
4.7 Evaluasi Tablet	27
4.8 Pembuatan Kurva Kalibrasi Atenolol dalam HCl 0,1 N dan Dapar Fosfat pH 7,2	28

4.9 Uji Disolusi.....	28
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	32
5.1 Kesimpulan	32
5.2 Saran	32
DAFTAR ACUAN.....	33



DAFTAR GAMBAR

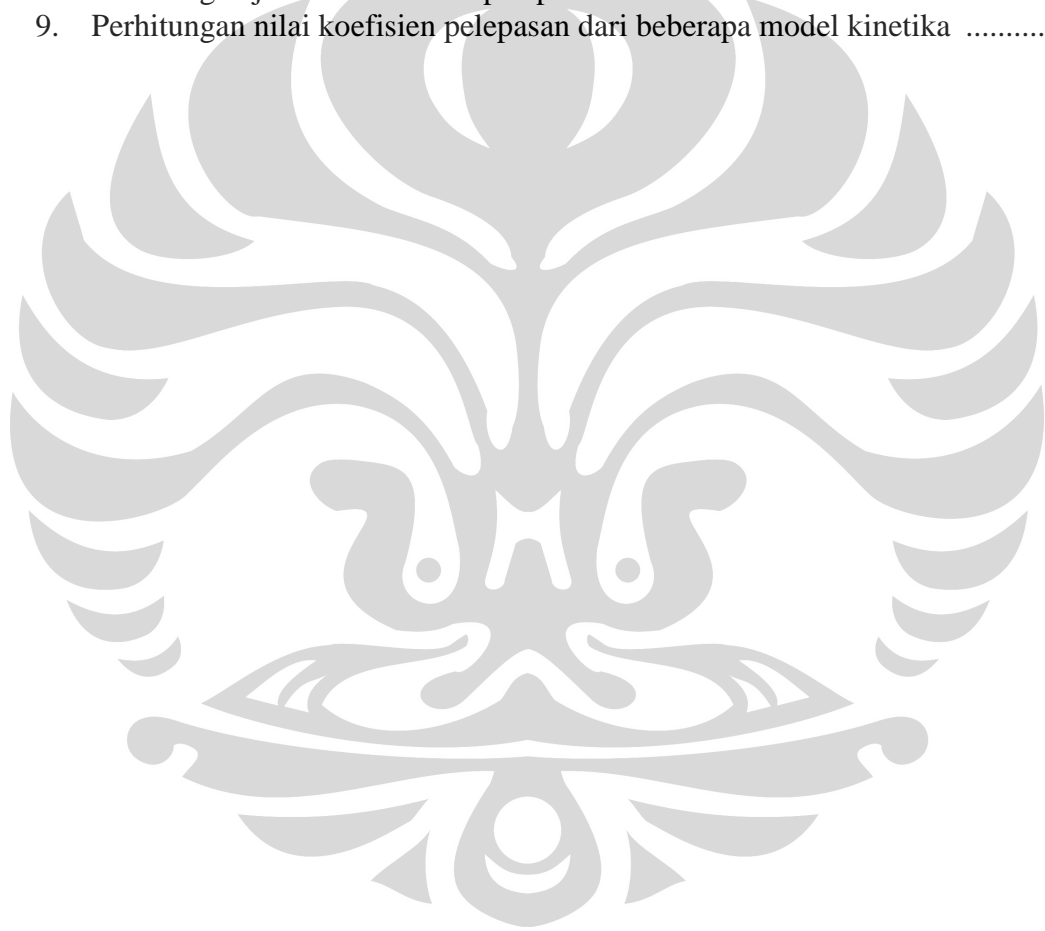
Gambar	Halaman
2.1 Representasi skematik metode koproses	4
2.2 Rumus struktur kitosan	5
2.3 Rumus struktur SSG	6
2.4 Rumus struktur atenolol	9
2.5 Rumus struktur HPMC.....	10
3.1 Alat <i>Differential Scanning Calorimeter</i> (DSC)	37
3.2 Alat <i>Texture Analyser</i>	37
4.1 Perbandingan serbuk eksipien koproses dengan serbuk eksipien penyusun.	38
4.2 Puncak endotermik dari termogram kitosan, SSG, eksipien koproses kitosan-SSG 1:1 dan campuran fisik kitosan-SSG 1:1	39
4.3 Spektrum inframerah kitosan, SSG, eksipien koproses kitosan-SSG 1:1 dan campuran fisik kitosan-SSG 1:1	40
4.4 Daya mengembang dalam medium HCl 0,1 N	41
4.5 Daya mengembang dalam medium dapar fosfat pH 7,2	42
4.6 Grafik daya mengembang dalam medium HCl 0,1 N	43
4.7 Grafik daya mengembang dalam medium dapar fosfat pH 7,2	43
4.8 Diagram batang kadar air (%) Formula 1 sampai Formula 6.....	44
4.9 Diagram batang laju alir (g/detik) Formula 1 sampai Formula 6	44
4.10 Diagram batang sudut reposit (°) Formula 1 sampai Formula 6	45
4.11 Diagram batang indeks kompresibilitas (%) Formula 1 sampai Formula 6	45
4.12 Tablet Formula 1 sampai Formula 6	46
4.13 Diagram batang kandungan obat (%) Formula 1 sampai Formula 6	47
4.14 Diagram batang bobot tablet (mg) Formula 1 sampai Formula 6	47
4.15 Diagram batang ukuran tablet (mm) Formula 1 sampai Formula 6.....	48
4.16 Diagram batang keregasan (%) Formula 1 sampai Formula 6.....	48
4.17 Spektrum serapan larutan atenolol dalam medium HCl 0,1 N	49
4.18 Spektrum serapan larutan atenolol dalam medium dapar fosfat pH 7,2	49
4.19 Kurva kalibrasi atenolol dalam medium HCl 0,1 N	50
4.20 Kurva kalibrasi atenolol dalam medium dapar fosfat pH 7,2	50
4.21 Grafik pelepasan kumulatif atenolol (%).....	51
4.22 Kinetika pelepasan atenolol model Higuchi Formula 2 (EK-HPMC 1:1)	52
4.23 Kinetika pelepasan atenolol model Orde nol Formula 2 (EK-HPMC 1:1)....	52
4.24 Kinetika pelepasan atenolol model Orde satu Formula 2 (EK-HPMC 1:1)	53
4.25 Kinetika pelepasan atenolol model Korsmeyer-Peppas Formula 2 (EK-HPMC 1:1)	53

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Persamaan model kinetika pelepasan obat	8
3.1 Formula tablet eksipien koproses kitosan-SSG	15
3.2 Hubungan sifat alir terhadap sudut reposita	16
3.3 Skala kemampuan mengalir	17
3.4 Penyimpangan bobot rata-rata (%).....	18
4.1 Kekuatan gel pada konsentrasi 10% b/v	54
4.2 Daya mengembang dalam medium HCl 0,1 N	54
4.3 Daya mengembang dalam medium dapar fosfat pH 7,2	54
4.4 Evaluasi granul	55
4.5 Evaluasi tablet	55
4.6 Data serapan larutan atenolol dalam medium HCL 0,1 N	56
4.7 Data serapan larutan atenolol dalam medium dapar fosfat pH 7,2	56
4.8 Data pelepasan kumulatif atenolol (% w/w)	57
4.9 Parameter beberapa model kinetika pelepasan obat	58

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Sertifikat analisis kitosan	59
2. Sertifikat analisis SSG	60
3. Sertifikat analisis atenolol	61
4. Termogram kitosan	62
5. Termogram SSG	63
6. Termogram eksipien koproses kitosan-SSG	64
7. Termogram campuran fisik kitosan-SSG	65
8. Perhitungan jumlah kumulatif pelepasan atenolol	66
9. Perhitungan nilai koefisien pelepasan dari beberapa model kinetika	67



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Eksipien dengan peningkatan sifat fungsional dapat diperoleh dengan mengembangkan eksipien kimiawi baru, membuat *grade* baru dari bahan yang telah ada, dan kombinasi bahan-bahan yang telah ada. Pengembangan eksipien kimiawi baru membutuhkan proses yang lama dan mahal sedangkan pembuatan *grade* baru memiliki keterbatasan modifikasi yang bisa dilakukan. Kombinasi bahan-bahan yang telah ada menjadi pilihan yang menarik untuk meningkatkan fungsionalitas eksipien karena kemungkinan kombinasi untuk mendapatkan sifat yang diinginkan sangat banyak (Nachaegari & Bansal, 2004). Koproses merupakan kombinasi dari dua atau lebih eksipien dengan proses yang sesuai. Eksipien koproses mengalami modifikasi fisik tanpa mengubah sifat kimianya (Gohel, 2005) sehingga menguntungkan untuk pengembangan produk. Selain itu, dalam proses produksi penggunaan eksipien tunggal lebih efisien dibandingkan penggunaan campuran beberapa eksipien.

Saat ini, salah satu eksipien yang mendapat perhatian adalah kitosan. Kitosan merupakan polimer alam hasil N-deasetilasi dari polisakarida kitin yang telah banyak digunakan dalam mengendalikan pelepasan obat untuk pemberian oral (Berger, Reist, Mayer, Felt, & Gurny, 2004). Hidrogel kitosan diketahui bersifat non toksik, biokompatibel, dan biodegradabel (Piyakulawat, Praphaiaksit, Chantarasiri, & Muangsin, 2007). Modifikasi kitosan secara kimiawi telah banyak dilakukan diantaranya yaitu melalui pembentukan kompleks polielektrolit dengan polimer anionik (Piyakulawat, Praphaiaksit, Chantarasiri, & Muangsin, 2007; Bigucci, et al., 2008; Silvia, Hidero, Mariko, Tsuneji, & Kozo, 2003) dan menaut-silangkan kitosan (Tarirai, 2005). Namun, modifikasi tersebut kurang praktis dibandingkan penggunaan metode koproses karena memerlukan tahapan yang lebih rumit.

Salah satu polimer sumbernya melimpah di alam adalah *sodium starch glycolate* (SSG). Polimer yang dihasilkan dari modifikasi kimia amilum kentang dengan cara substitusi atau sambung silang (Tarirai, 2005; Shah & Augsburger, 2002) ini tergolong polimer yang relatif murah karena berbahan dasar pati. SSG merupakan polimer anionik (Shah & Augsburger, 2002) yang memiliki kapasitas pengembangan yang besar, yaitu mencapai 20 kali beratnya (Edge & Miller, 2006). Berdasarkan penelitian, granul SSG dalam konsentrasi tinggi dapat memperlambat pelepasan obat (Bolhuis, Zuurman, & te Wierik, 1997).

Pada penelitian ini dibuat eksipien koproses kitosan-SSG dan kemudian dikarakterisasi. Eksipien koproses kitosan-SSG selanjutnya digunakan sebagai matriks dalam sediaan tablet. Sistem pelepasan yang dikontrol oleh matriks ini diharapkan dapat mengatur laju penghantaran obat dengan konstan dan dalam jumlah yang cukup untuk menjaga level terapeutik obat untuk jangka waktu yang lebih panjang (Khan, 2001). Adapun model obat yang digunakan adalah atenolol. Obat ini bersifat sukar larut di air dan memiliki dosis terapi yang kecil sehingga cocok digunakan sebagai model obat (Sweetman, 2007; Ganiswarna, 1995; Ansel, Allen, & Popovich, 1999).

1.2 Tujuan Penelitian

Mengkarakterisasi eksipien koproses kitosan-SSG dan mengevaluasi profil pelepasan obat secara *in vitro* dalam sediaan tablet yang dibuat menggunakan eksipien koproses kitosan-SSG sebagai matriks dengan menggunakan atenolol sebagai model obat.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

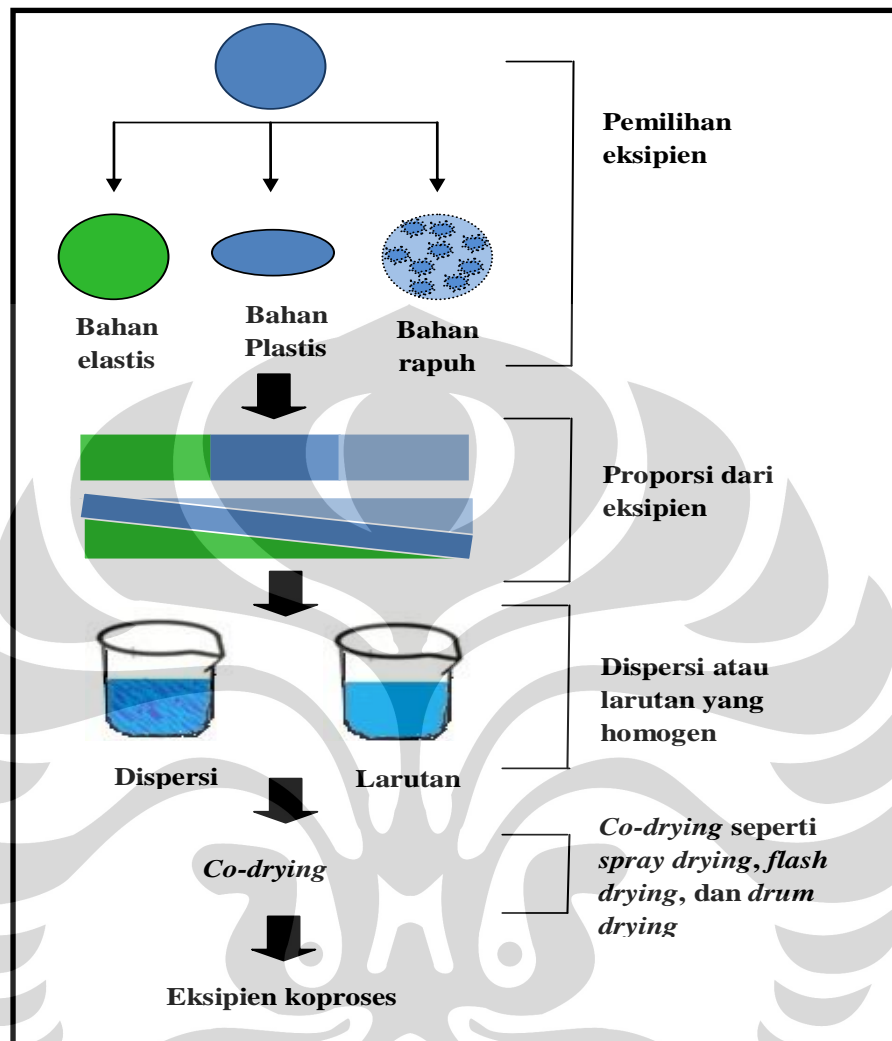
2.1 Metode Koproses

Koproses adalah kombinasi dua atau lebih eksipien dengan proses yang sesuai (Reimerders, 1993). Proses pembuatannya yaitu dengan mencampur larutan atau dispersi homogen eksipien yang akan dikoproses kemudian dikeringkan dengan cara *spray drying*, *flash drying*, dan *drum drying* (Nachaegari & Bansal, 2004). Pada metode koproses, eksipien dimodifikasi secara fisik tanpa mengubah struktur kimianya. Walaupun demikian, eksipien hasil koproses memiliki sifat yang lebih unggul dibandingkan pencampuran fisik sederhana masing-masing eksipien penyusunnya (Gohel, 2005).

Beberapa contoh eksipien koproses antara lain:

- a. Koproses superdisintegran yang terdiri dari *crospovidone* dan SSG yang menghasilkan eksipien dengan laju alir dan karakteristik kompresi yang baik, waktu disintegrasi cepat serta meningkatkan disolusi obat (Gohel, Parikh, Brahmbhatt, & Shah, 2007).
- b. StarLac yaitu eksipien koproses antara laktosa monohidrat dan amilum jagung. StarLac memiliki kompaktibilitas yang baik dan waktu hancur yang cepat (Hauschild & Picker, 2004).
- c. Kollidon SR yaitu koproses antara polinvinil asetat dan polivinil pirolidon. Kollidon SR digunakan sebagai eksipien cetak langsung untuk tujuan lepas lambat (Fussnegger, 2007)

Representasi skematik metode koproses dapat dilihat pada gambar berikut:

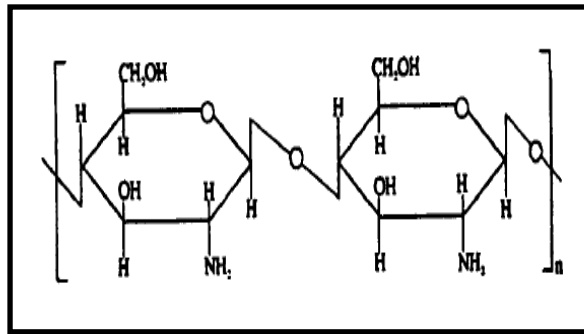


[Sumber: Nachaegari & Bansal, 2004]

Gambar 2.1 Representasi skematik metode koproses “telah diolah kembali”

2.2 Kitosan

Kitosan merupakan polisakarida terdiri dari kopolimer glukosamin dan N-asetilglukosamin dan dapat diperoleh dengan deasetilasi parsial kitin dari *crustaceae* (Illum, 1998). Kitosan dibuat melalui empat tahap, yaitu deproteinisasi, demineralisasi, dekolerasi, dan deasetilasi terhadap kulit udang atau kepiting (Dutta, Dutta, & Tripathi, 2004).



[Sumber: Kumar, 1999]

Gambar 2.2 Rumus struktur kitosan

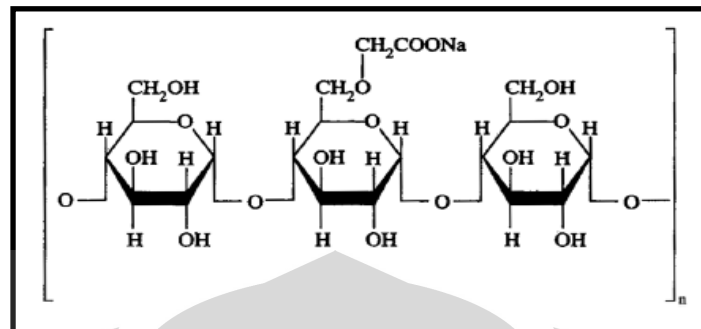
Parameter utama yang mempengaruhi karakteristik kitosan adalah bobot molekul dan derajat deasetilasinya (Berger, Reist, Mayer, Felt, & Gurny, 2004). Polimer kitosan memiliki bobot molekul bervariasi yaitu 50 kDa-2000 kDa dan derajat deasetilasinya berkisar 40-98% (Illum, 1998). Kitosan dengan derajat deasetilasi 40% larut sampai pH 9 sedangkan kitosan dengan derajat deasetilasi sekitar 85% larut hanya sampai pH 6,5. Viskositas kitosan meningkat dengan peningkatan konsentrasi dan peningkatan derajat deasetilasi (Sakkinen, 2003; Illum, 1998).

Kitosan bersifat hidrofilik sehingga dapat menahan air didalam strukturnya dan membentuk gel. Pembentukan gel kitosan terjadi pada kondisi asam dan sedikit asam (Sakkinen, 2003). Karakter polimer kationik, sifat gel dan kemampuan membentuk film menjadi daya tarik kitosan untuk dimanfaatkan dalam mengendalikan kecepatan pelepasan obat dan memperpanjang durasi efek terapeutik serta memungkinkan untuk menargetkan obat pada loka aksinya (Piyakulawat, Praphaiaksit, Chantarasiri, & Muangsin, 2007; Illum, 1998).

2.3 *Sodium Starch Glycolate* (SSG)

Sodium starch glycolate (SSG) berupa serbuk putih sampai putih pucat, tidak berbau, tidak berasa dan bersifat mudah mengalir (Edge & Miller, 2006). SSG merupakan karboksimetil eter tersubstitusi dari poly- α -glukopiranosida yang diperoleh dari sambung silang dan karboksimetilasi amilum kentang (Tarirai,

2005). Menurut USPNF, SSG adalah garam natrium dari eter karboksimetil amilum yang mengandung natrium 2,8-4,2% (Edge & Miller, 2006).



[Sumber: Shah & Augsburger, 2002]

Gambar 2.3 Rumus struktur SSG

SSG sedikit larut dalam etanol 95% dan praktis tidak larut dalam air. Bobot molekul SSG umumnya $5 \times 10^5 - 1 \times 10^6$. Ada dua tipe SSG, yaitu tipe A dan tipe B. Jika 1 gram zat didispersikan ke dalam 30 mL air, maka SSG tipe A memiliki rentang pH 5,5 – 7,5 sedangkan tipe B memiliki rentang pH 3,0 – 5,0 (Edge & Miller, 2006).

SSG secara luas digunakan pada sediaan farmasetik oral sebagai disintegran dalam formulasi kapsul dan tablet. SSG juga dapat digunakan sebagai agen pensuspensi. SSG merupakan bahan yang tidak toksik dan tidak mengiritasi (Edge & Miller, 2006).

2.4 Sediaan Lepas Terkendali

Bentuk sediaan lepas terkendali merupakan bentuk sediaan yang dirancang dengan teknologi khusus sehingga obat lepas mengikuti kinetika orde nol dalam jumlah yang cukup untuk menjaga obat pada level terapetiknya untuk waktu yang lebih panjang (Krowczynski, 1987). Sistem pelepasan terkendali tidak hanya dimanfaatkan untuk mencapai pelepasan obat yang diperpanjang tetapi juga dapat dimanfaatkan untuk melokalisasi obat dikenal dengan istilah sistem spesifik-loka aksi atau sistem penghantaran tertarget. (Jantzen & R., 1996). Keuntungan sistem penghantaran ini diantara lain (Chien & Lin, 2007):

1. Mengontrol pemberian dari dosis terapetik obat pada laju penghantaran yang diinginkan

2. Menjaga konsentrasi obat dalam rentang terapi yang optimal untuk memperpanjang durasi pengobatan
3. Memaksimalkan hubungan khasiat-dosis
4. Mengurangi efek samping
5. Meminimalkan frekuensi pemberian dosis
6. Meningkatkan kepatuhan pasien

Pada umumnya, obat-obat yang cocok untuk untuk pelepasan yang diperpanjang memiliki karakteristik sebagai berikut (Ansel, Allen, & Popovich, 1999):

1. Menunjukkan absorpsi dan ekskresi yang tidak terlalu lambat maupun sangat cepat
2. Diabsorpsi secara seragam dari saluran pencernaan
3. Dosis pemberiannya relatif kecil
4. Memiliki batas keamanan yang baik
5. Digunakan pada pengobatan pada kondisi kronis dibandingkan kondisi akut

2.5 Sistem Matriks

Sistem matriks merupakan salah satu cara untuk mengontrol pelepasan obat. Dalam sistem matriks, obat terdispersi homogen di seluruh polimer matriks (Jantzen & R., 1996). Dua faktor utama yang mengontrol pelepasan obat dari sistem matriks yang dikontrol oleh *swelling* yaitu laju infiltrasi medium ke dalam matriks, diikuti dengan proses relaksasi (hidrasi, pembentukan gel atau pengembangan) dan laju erosi matriks (Varma, Kaushal, Garg, & Garg, 2004).

Faktor yang dapat mempengaruhi pelepasan obat dari matriks yaitu karakteristik obat, variabel polimer dan aspek formulasi. Karakteristik obat meliputi kelarutan, jumlah, bobot molekul, ukuran serta bentuk partikel obat. Variabel polimer meliputi tipe polimer, viskositas polimer, jumlah polimer, sifat partikel polimer dan kombinasi polimer. Aspek formulasi meliputi teknik pembuatan dan eksipien dalam formulasi (Varma, Kaushal, Garg, & Garg, 2004).

2.6 Pelepasan Obat

Berbagai model kinetika telah diusulkan untuk menjelaskan karakteristik pelepasan obat dari matriks polimer lepas terkendali. Persamaan yang umum digunakan yaitu persamaan orde nol, persamaan akar Higuchi dan persamaan empiris Korsmeier-Peppas (Ravi, Ganga, & Saha, 2007; Varma, Kaushal, Garg, & Garg, 2004).

Tabel 2.1 Persamaan model kinetika pelepasan obat

Model Kinetika	Persamaan
Orde nol	$M_t/M_0 = k_0.t$
Orde satu	$\ln M_t/M_0 = k_1.t$
Higuchi	$M_t/M_0 = k_H.t^{1/2}$
Korsmeier-Peppas	$M_t/M_0 = k.t^n$

Keterangan:

M_t/M_0 = fraksi obat yang lepas pada waktu t

k_0 , k_1 , k_H , dan k = konstanta pelepasan obat untuk masing-masing persamaan

Persamaan orde nol menjelaskan sistem dimana laju pelepasan obat tidak bergantung konsentrasinya. Persamaan orde satu menjelaskan pelepasan dari sistem bergantung konsentrasi obat. Persamaan Higuchi menjelaskan pelepasan obat dari matriks yang tidak larut sebagai akar dari waktu dan laju pelepasan obat bergantung laju difusi obat (Shoab, Tazeen, Merchant, & Yousuf, 2006; Maswadeh, Al Hanbali, Kanaan, Shakya, & Maraqa, 2010).

Untuk mengetahui mekanisme pelepasan obat, data 60% pelepasan obat pertama di cocokkan ke dalam persamaan Korsmeier peppas. Pada persamaan ini, n adalah pangkat difusional yang menunjukkan mekanisme pelepasan obat. Untuk tablet silindris, harga $n = 0,45$ menunjukkan *Fickian* atau pelepasan *case I*, $0,45 < n < 0,89$ menunjukkan *non-Fickian* atau pelepasan anomali, $n = 0,89$ menunjukkan pelepasan *case II* dan $n > 0,89$ mengindikasikan pelepasan *super case II*. Pada pelepasan *Fickian*, kecepatan pelepasan obat lebih kecil dari kecepatan relaksasi polimer (erosi). Jadi, pelepasan obat terutama bergantung pada difusinya melalui

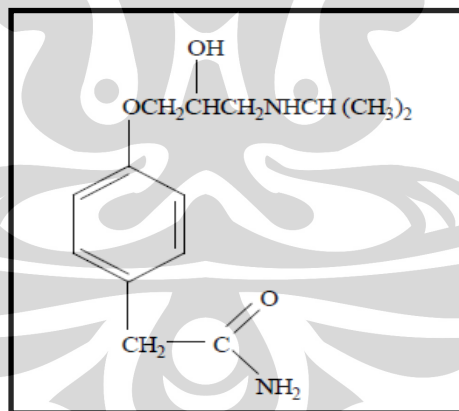
matriks. Untuk pelepasan *non-Fickian*, kecepatan pelepasan obat bergantung pada efek kombinasi difusi obat dan relaksasi polimer (Ravi, Ganga, & Saha, 2007).

Kriteria penerimaan uji disolusi untuk tablet lepas terkendali adalah sebagai berikut (Banakar, 1992):

1. Pada waktu yang sama dengan 0,25 D: 20-50% terlarut ($Q_{0,25}$).
2. Pada waktu yang sama dengan 0,5 D: 45-75% terlarut ($Q_{0,5}$).
3. Pada waktu hingga 1,0 D: tidak kurang dari 75% terlarut ($Q_{1,0}$) di mana D adalah frekuensi dosis lazim yang tertera pada label atau interval pemberian dosis.

2.7 Atenolol

Pemerian atenolol berupa serbuk putih atau hampir putih. Atenolol sedikit larut dalam air, larut dalam alkohol dan sedikit larut dalam diklormetan (Sweetman, 2007). Obat ini memiliki nilai pKa 9,6. Panjang gelombang maksimum spektrum ultraviolet atenolol dalam asam encer adalah 274 nm dan 280 nm (Moffat, 2005).



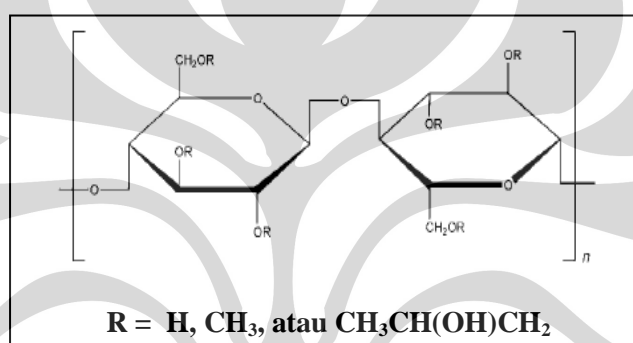
[Sumber: Moffat, 2005]

Gambar 2.4 Rumus struktur atenolol

Atenolol merupakan obat antihipertensi golongan β -bloker selektif jantung (Ganiswarna, 1995). Atenolol diabsorpsi sekitar 50% setelah pemberian oral. Konsentrasi plasma dicapai dalam 2-4 jam. Pada pengobatan hipertensi, atenolol diberikan secara oral dengan dosis 50-100 mg sehari (Sweetman, 2007).

2.8 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

HPMC merupakan selulosa yang tersubstitusi sebagian o-metil dan o-(2-hidroksipropil). HPMC berbentuk serbuk berserat atau granul putih atau putih krem, tidak berbau dan tidak berasa. Bobot molekul HPMC berkisar antara 1×10^5 – $1,5 \times 10^6$. HPMC larut dalam air dingin dan membentuk larutan koloid yang kental, praktis tidak larut kloroform, etanol 95% dan eter. Pada sediaan oral, HPMC digunakan sebagai pengikat tablet, agen salut-film, dan sebagai matriks untuk formulasi tablet lepas terkendali (Harwood, 2006).



[Sumber: Harwood, 2006]

Gambar 2.5 Rumus struktur HPMC

HPMC banyak digunakan dalam pembuatan sistem penghantaran obat terkendali secara oral. Pada pelepasan terkendali yang menggunakan polimer larut air seperti HPMC, polimer harus terhidrasi cepat pada permukaan luar tablet untuk membentuk lapisan gel. Kecepatan pembentukan penting untuk mencegah pembasahan bagian dalam tablet dan mencegah disintegrasi matriks inti. Lapisan gel pelindung mengontrol penetrasi air ke dalam tablet. Jika lapisan terluar telah terhidrasi penuh dan terlarut, maka terbentuk lapisan baru yang menggantikan untuk menahan masuknya air dan mengontrol difusi obat (Gavourian, Safari, Adibkia, Parviz, & Nokhodchi, 2007).

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Formulasi Tablet Departemen Farmasi FMIPA UI. Waktu pelaksanaannya adalah dari bulan Februari 2010 hingga Mei 2010.

3.2 Bahan

Kitosan (Vital House, Indonesia), SSG (Nandasan, India), HPMC E4M (ShinEtsu, Jepang), atenolol (Calao, Italia), HCl 37% (Merck, Jerman), asam asetat (Merck, Jerman), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), natrium hidroksida (Merck, Jerman), polivinil pirolidon (BASF, Jerman), alkohol 96%, talk, dan magnesium stearat.

3.3 Alat

Neraca analitik Tipe EB-330 (Shimadzu, Jepang), spektrofotometer UV-Vis tipe UV-1800 (Shimadzu, Jepang), *flowmeter* GDT (Erweka, Jerman), *dissolution tester* (Erweka, Jerman), *friability tester* TAR (Erweka, Jerman), *hardness tester* Erweka TBH28 (Erweka, Jerman), *moisturizer balance* Adam AMB 50, mesin pencetak tablet AR400 (Erweka, Jerman), ayakan (Retsch), jangka sorong (Vernier Caliper, China), *bulk-tapped density* 245-2E (Pharmeq, Indonesia), Alat pengaduk ultrasonik (Branson), pH meter Eutech pH 510 (Jenway, Jerman), *texture analyser* (Rheoner, Jerman), *thermal analysis* DSC 6 (Perkin Elmer, USA), *homogenizer* EH2012 CKL (Machinery, Malaysia), *fourier transform infra red* Tipe 8400S (Shimadzu, Jepang), *double drum drier* (R. Simon Dryers, Inggris), blender (Phillips, Belanda), oven, termometer dan alat-alat gelas.

3.4 Cara Kerja

3.4.1 Pembuatan Eksipien Koproses Kitosan-SSG

Larutan kitosan 5% b/v dibuat dengan cara melarutkan kitosan dalam asam asetat 0,5 N dibantu dengan menggunakan alat pengaduk ultrasonik. SSG 5% b/v dibuat dengan cara mendispersikan SSG dalam akuades 70°C. Kedua cairan dicampur dengan perbandingan 1:1, 1:2 dan 1:3 kemudian diaduk dengan *homogenizer* kecepatan 600 rpm selama 30 menit. Selanjutnya campuran larutan dikeringkan menggunakan alat *double drum dryer* pada suhu 80°C. Lapisan atau serpihan-serpihan tipis yang diperoleh ditampung lalu dihaluskan menggunakan blender dan diayak hingga diperoleh ukuran partikel 60 mesh (160-250 µm). Kemudian dilakukan karakterisasi terhadap massa yang diperoleh. Sebagai perbandingan, dibuat campuran fisik kitosan-SSG (1:1).

3.4.2 Karakterisasi Fisik

3.4.2.1 Penampilan Fisik

Uji dilakukan terhadap serbuk eksipien koproses kitosan-SSG meliputi bentuk, warna, dan sifat fisik lainnya

3.4.2.2 Analisis Termal (Ribiero, Silvia, Ferreira, & Veiga, 2005)

Metode *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) digunakan untuk menentukan sifat termal. Sebanyak kurang lebih 5 mg sampel diletakkan pada silinder aluminium berdiameter 5 mm. Silinder tersebut ditutup dengan lempengan aluminium lalu sampel dimasukkan ke dalam alat DSC (Gambar 3.1). Proses endotermik dan eksotermik yang terjadi pada sampel tercatat pada alat perekam. Prosedur ini juga dilakukan terhadap serbuk kitosan, SSG dan campuran fisik kitosan-SSG (1:1).

3.4.3 Karakterisasi Kimia (Piyakulawat, Praphaiaksit, Chantarasiri, & Muangsin, 2007)

Karakterisasi kimia eksipien koproses dilakukan dengan menganalisis gugus fungsinya. Analisis gugus fungsi dilakukan untuk melihat perubahan kimia pada kitosan-SSG koproses. Percobaan ini dilakukan menggunakan alat FTIR. Eksipien koproses ditimbang sebanyak 2 mg kemudian tambahkan kurang lebih 148 mg serbuk KBr yang telah dikeringkan selama 24 jam dalam oven dengan temperatur 105 °C. Gerus homogen campuran tersebut di dalam mortir kemudian serbuk dimasukkan pada alat spektrofotometer inframerah dan dilakukan pemindaian dari daerah bilangan gelombang 4000 cm⁻¹ sampai dengan 400 cm⁻¹. Cara yang sama juga dilakukan terhadap serbuk kitosan, SSG, dan campuran fisik keduanya (1:1).

3.4.4 Karakterisasi Fungsional

3.4.4.1 Uji Kekuatan Gel

Eksipien koproses kitosan-SSG diuji kekuatan gelnya menggunakan alat *texture analyser* (Gambar 3.2). Serbuk dilarutkan dalam asam asetat 0,5 N dengan konsentrasi 10 % b/v hingga membentuk gel. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan alat *texture analyser*. Sediaan gel dimasukkan ke dalam wadah sampel kemudian alat penetrasi diturunkan sampai permukaan gel. Cara yang sama dilakukan juga terhadap serbuk kitosan, serbuk SSG dan serbuk campuran fisik kitosan-SSG (1:1).

3.4.4.2 Uji Daya Mengembang

Sebanyak 100 mg serbuk kitosan-SSG koproses ditimbang, kemudian dicelupkan ke dalam 20 ml media larutan HCl 0,1 N kemudian ditimbang setiap 1 jam sampai beratnya konstan. Prosedur yang sama dilakukan dalam medium dapar

fosfat pH 7,2. Uji dilakukan juga terhadap serbuk kitosan, serbuk SSG dan serbuk campuran fisik kitosan-SSG (1:1).

Penyerapan air ditentukan berdasarkan persamaan berikut:

$$\% \text{ penyerapan air} = \frac{W_n - W_0}{W_0} \times 100\%$$

Keterangan: W_n = berat serbuk terhidrasi

W_0 = berat serbuk kering.

3.4.5 Pembuatan Tablet

Eksipien koproses kitosan-SSG dengan perbandingan terpilih yang menunjukkan karakter paling baik selanjutnya digunakan sebagai matriks pada sediaan tablet. Pada penelitian ini, tablet dibuat menggunakan metode granulasi basah dengan menggunakan PVP sebagai pengikat.

Matriks EK-HPMC dibuat dengan cara mencampur serbuk eksipien koproses kitosan-SSG dan HPMC dengan perbandingan 1:1, 2:1 dan 3:1. Tablet dibuat dengan cara mencampur atenolol ke dalam serbuk EK-HPMC. Massa atenolol dan matriks tersebut ditambahkan larutan pengikat PVP 10% (b/v) dalam alkohol 96 % sebanyak 5 % dari massa formula, kemudian dicampur hingga homogen. Massa yang diperoleh diayak dengan menggunakan ayakan mesh 8 dan dikeringkan dengan menggunakan oven pada suhu 40 °C hingga granul kering. Massa granul dilakukan pengayakan kembali dengan pengayak mesh 18 ditambahkan talk dan magnesium stearat, kemudian diaduk homogen. Massa granul dilakukan uji kadar air, laju alir, sudut reposita dan kompresibilitas sebelum massa dicetak. Tablet dicetak pada mesin pencetak tablet dan dilakukan evaluasi tablet. Cara yang sama juga digunakan untuk membuat tablet dengan matriks campur fisik-HPMC dengan perbandingan (1:1), eksipien koproses saja, dan kitosan saja.

Tabel 3.1 Formula tablet eksipien koproses kitosan-SSG (dalam mg)

Komposisi	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Atenolol	50	50	50	50	50	50
EK	595	297,5	396,7	446,3	-	-
Kitosan	-	-	-	-	198,3	595
SSG	-	-	-	-	198,3	
HPMC	-	297,5	198,3	148,7	198,3	-
Mg stearat	7	7	7	7	7	7
Talk	13	13	13	13	13	13
PVP	35	35	35	35	35	35
Total	700	700	700	700	700	700

Keterangan:

- F1 = Matriks eksipien koproses
- F2 = Matriks EK-HPMC (1:1)
- F3 = Matriks EK-HPMC (2:1)
- F4 = Matriks EK-HPMC (3:1)
- F5 = Matriks Campuran Fisik-HPMC (1:1:1)
- F6 = Matriks Kitosan

3.4.6 Evaluasi Granul

3.4.6.1 Kadar Air

Granul yang akan diukur kadar airnya dimasukkan ke dalam alat *moisture analyzer* sebanyak 2 gram. Kemudian dilakukan pengukuran dan tunggu hingga nilai kadar air muncul pada layar dalam satuan %.

3.4.6.2 Laju Alir dan Sudut Reposa (USP 30-NF 25, 2006)

Laju alir ditetapkan dengan menggunakan alat *flowmeter*. Bahan ditimbang dan dimasukkan ke dalam corong, lalu permukaannya diratakan. Alat dinyalakan dan waktu yang diperlukan seluruh granul untuk mengalir dicatat. Laju alir dihitung dengan satuan gram per detik.

Sudut reposita ditentukan dengan mengukur sudut kecuraman bukit yang dihitung sebagai berikut:

$$\tan \alpha = \frac{h}{r}$$

Keterangan: α = sudut reposita ($^{\circ}$)

h = tinggi bukit (cm)

r = jari-jari alas bukit (cm)

Tabel 3.2 Hubungan sifat alir terhadap sudut reposita

Sudut reposita ($^{\circ}$)	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

3.4.6.3 Rasio Hausner dan Uji Kompresibilitas (USP 30-NF 25, 2007)

Masukkan serbuk yang akan diukur kompresibilitasnya ke dalam gelas ukur hingga tepat 100 mL, kemudian timbang dengan seksama. Diperoleh berat jenis *bulk*. Selanjutnya masukkan kembali serbuk ke dalam gelas ukur dan ketuk-ketukkan sebanyak 300 kali. Ukur volumenya dan hitung berat jenis mampatnya. Perhitungannya sebagai berikut :

$$\text{Hausner rasio} = \frac{\text{BJ mampat}}{\text{BJ bulk}}$$

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

Tabel 3.3 Skala kemampuan mengalir

Indeks Kompresibilitas (%)	Rasio Hausner	Sifat alir
<10	1,00 – 1,11	Istimewa
11 – 15	1,12 – 1,18	Baik
16 – 20	1,19 – 1,25	Cukup baik
21 – 25	1,26 – 1,34	Agak baik
26 – 31	1,35 - 1,45	Buruk
32 – 37	1,46 – 1,59	Sangat buruk
>38	>1,6	Sangat buruk sekali

3.4.7 Evaluasi Tablet

3.4.7.1 Penampilan Fisik Tablet

Penampilan fisik tablet yang diperhatikan meliputi bentuk permukaan, warna, dan tekstur.

3.4.7.2 Keseragaman Ukuran (Farmakope Indonesia edisi III, 1979)

Tablet diukur dengan menggunakan jangka sorong untuk mengukur diameter dan ketebalan. Tablet yang memenuhi persyaratan keseragaman ukuran adalah jika diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ tebal tablet. Jumlah tablet yang diukur 20 buah.

3.4.7.3 Keseragaman Bobot (Farmakope Indonesia edisi III, 1979)

Keseragaman bobot dilakukan terhadap 20 tablet sampel. Kedua puluh tablet tersebut ditimbang, lalu ditentukan bobot rata-ratanya. Bobot tablet sat-persatu juga ditimbang lalu penyimpangan bobot dari masing-masing tablet terhadap bobot rata-rata tablet ditentukan. Tablet dianggap memenuhi syarat jika

tidak ada dua tablet yang menyimpang dari kolom A dan tidak ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari kolom B. Jika tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet. Tidak 1 tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak 1 tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada kolom B.

Tabel 3.4 Penyimpangan bobot rata-rata (%)

Bobot rata-rata	% penyimpangan A	% penyimpangan B
< 25 mg	15	30
26-150 mg	10	20
151-300 mg	7,5	15
>300 mg	5	10

3.4.7.4 Kekerasan Tablet (Lachman, 1986)

Alat penguji kekerasan tablet yang digunakan adalah *Hardness tester* Erweka. Umumnya kekerasan tablet berkisar antara 4 – 10 Kp (tergantung pada diameter dan besar tablet yang dibuat). Caranya adalah satu buah tablet diletakkan tegak lurus pada alat, kemudian dilihat pada tekanan berapa tablet tersebut pecah.

3.4.7.5 Keregasan Tablet (USP 30-NF 25, 2006)

Tablet dibuat bebas-debu sebelum dilakukan pengujian. Tablet ditimbang dengan seksama lalu diletakkan didalam drum. Drum diputar sebanyak 100 putaran. Tablet dikeluarkan dari drum dan dibersihkan dari debu dan kemudian ditimbang kembali. Keregasan dinyatakan dalam persentase selisih bobot sebelum dan setelah dilakukan pengujian. Kehilangan bobot yang diperbolehkan tidak lebih dari 1%. Untuk tablet dengan bobot lebih dari 650 mg jumlah tablet yang diuji sebanyak 10 buah.

$$\text{Keregasan tablet} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\%$$

Keterangan : W1 = berat tablet awal

W2 = berat tablet akhir

3.4.8 Pembuatan Larutan HCl 0,1 N

Larutan HCl 0,1 N dibuat dengan cara mengencerkan asam hidroklorida 12N dalam akuades bebas CO₂ secukupnya hingga diperoleh normalitas 0,1 N .

3.4.9 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,2 (Farmakope Indonesia edisi III, 1979)

Larutan dapar fosfat dibuat dengan cara mencampur 50,0 mL kalium dihidrogen fosfat 0,2 M dengan 34,7 mL natrium hidroksida 0,2 M dan diencerkan dengan air bebas karbondioksida secukupnya hingga 200,0 mL.

3.4.10 Uji Kandungan Obat

Sebanyak 3 tablet dari tiap formula dilakukan uji kandungan obat. Masing-masing tablet dihancurkan hingga menjadi serbuk, kemudian ditimbang dan dilarutkan dalam HCl 0,1 N secukupnya dalam labu takar 100,0 mL. Setelah itu cairan disaring dan dicukupkan volumenya hingga batas labu takar. Cairan dipipet 6,0 mL dan dimasukkan kedalam labu takar 50,0 mL kemudian dicukupkan volumenya hingga batas labu takar. Serapan diukur menggunakan spektrofotometer UV-Visibel pada panjang gelombang 273,60 nm. Jumlah obat yang terkandung dalam sampel dihitung dengan bantuan kurva kalibrasi dari larutan standar.

3.4.11 Pembuatan Kurva Kalibrasi Atenolol dalam HCl 0,1 N dan Dapar Fosfat pH 7,2

Sebelum pembuatan kurva kalibrasi, dilakukan penentuan terlebih dahulu terhadap panjang gelombang maksimum atenolol dalam HCl 0,1 N dan dapar fosfat pH 7,2. Sebanyak kurang lebih 100 mg atenolol ditimbang secara seksama kemudian dilarutkan dalam larutan HCl 0,1 N dalam labu takar 100,0 ml. Sebanyak 25,0 ml larutan dipipet secara kuantitatif, dimasukkan ke dalam labu takar 100 ml, lalu diencerkan dengan larutan asam klorida 0,1 N hingga batas.

Kemudian larutan dikocok hingga homogen. Selanjutnya, dari larutan tersebut dipipet masing-masing 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0; dan 14,0 ml secara kuantitatif. Selanjutnya larutan diencerkan dalam labu ukur 25,0 ml hingga batas tanda dengan larutan HCl 0,1 N hingga diperoleh larutan dengan kadar masing-masing 40, 60, 80, 100, 120, dan 140 ppm. Masing-masing larutan kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Kurva kalibrasi atenolol dalam HCl 0,1 N diperoleh dengan memplot serapan terhadap konsentrasi larutan. Prosedur yang sama juga dilakukan untuk memperoleh kurva kalibrasi atenolol dalam larutan dapar fosfat pH 7,2.

3.4.12 Pelepasan obat

Uji dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan obat. Sebanyak 3 tablet dari masing-masing formula dilakukan uji disolusi dengan menggunakan alat uji disolusi tipe 1 (keranjang). Selama 2 jam pertama uji dilakukan dalam medium 900 mL HCl 0,1 N. Selanjutnya, medium HCl 0,1 N dituang dari labu disolusi dan ditambahkan 900 mL dapar fosfat pH 7,2 kedalam labu (jeda penggantian medium tidak lebih dari 5 menit). Uji dilanjutkan kembali dalam medium dapar fosfat pH 7,2 selama 8 jam. Pengambilan sampel sebanyak 10 ml dilakukan pada menit ke 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480 dan 600. Volume sampel yang diambil segera digantikan dengan media yang segar untuk mempertahankan agar volume tetap konstan. Sampel diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum yang telah diperoleh. Profil pelepasan diperoleh dengan memplot prosentase obat yang dilepaskan terhadap waktu.

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pembuatan Eksiapien Koproses Kitosan-SSG

Eksiapien koproses kitosan-SSG dibuat dengan cara mencampur kitosan 5% b/v dan SSG 5% b/v. Pelarut yang digunakan untuk melarutkan kitosan adalah asam asetat 0,5 N pH 2,9 sedangkan untuk SSG digunakan akuades 70°C. Pelarut tersebut dipilih berdasarkan hasil optimasi yang menghasilkan campuran paling stabil, tidak memisah dan tidak mengendap untuk waktu yang lama.

Konsentrasi kitosan dan SSG yang akan dicampurkan masing-masing sebesar 5%. Berdasarkan hasil optimasi, konsentrasi larutan kitosan 5% merupakan konsentrasi optimum untuk mendapat kitosan dalam konsentrasi tertinggi namun tetap mudah larut dalam asam asetat 0,5 N pH 2,9. Konsentrasi SSG 5% juga dipilih berdasarkan hasil optimasi yang dilakukan. Selain itu, konsentrasi larutan yang sama antara kitosan dan SSG juga memudahkan dalam hal pembuatan eksiapien koproses dengan berbagai perbandingan yang diinginkan karena dengan konsentrasi larutan yang sama maka akan diperoleh perbandingan volume sama dengan perbandingan bobotnya.

Teknik pencampuran yang digunakan yaitu mencampurkan SSG ke dalam kitosan. Tujuannya yaitu agar memudahkan pencampuran dan campuran lebih mudah dihomogenkan. Pencampuran dilakukan menggunakan *homogenizer* dengan kecepatan pengadukan 600 rpm selama 30 menit. Lama dan kecepatan pengadukan diatur agar diperoleh campuran kitosan dan SSG yang homogen. Campuran dikeringkan menggunakan *double drum dryer*. Alasan pemilihan alat pengering ini yaitu rendemen yang dihasilkan relatif lebih besar dan efisiensi waktu yang lebih baik dibandingkan menggunakan alat pengering *spray dryer*. Serpihan eksiapien koproses kitosan-SSG dihaluskan menggunakan blender dan diayak dengan ayakan nomor 60 (160-250 μ m).

4.2 Karakterisasi Fisik

4.2.1 Penampilan Fisik

Serbuk eksipien koproses dapat dilihat pada Gambar 4.1. Warna serbuk eksipien koproses bervariasi dari kuning keemasan sampai kuning kecoklatan. Perbedaan intensitas warna ini dipengaruhi oleh perbandingan kitosan-SSG yang digunakan. Semakin banyak SSG dalam eksipien koproses intensitas warna kuning semakin berkurang. Karakter serbuk eksipien koproses yang dihasilkan bersifat ringan, mengembang, tidak berasa dan berbau asam. Untuk menghilangkan bau asam, serbuk eksipien koproses di oven vakum. Eksipien koproses yang selanjutnya digunakan adalah yang berukuran 160-250 μ m. Tujuannya adalah untuk memperoleh ukuran partikel eksipien koproses yang seragam.

4.2.2 Analisis Termal

Analisis termal dilakukan terhadap serbuk kitosan, SSG, EK kitosan-SSG, dan campuran fisik kitosan-SSG. Perilaku termal yang dapat diamati dengan DSC antara lain suhu *glass transition*, suhu melebur dan rekristalisasi. *Glass transition* adalah perubahan bentuk zat dari bentuk amorf yang mudah larut menjadi bentuk *glassy* (kristal) yang sukar larut. Dalam proses produksi, suhu penyimpanan produk harus berada dibawah suhu *glass transition* (T_g) untuk menghindari ketidakstabilan produk. Pada suhu di atas suhu *glass transition*, zat dapat mengalami dekomposisi yang berupa peleburan atau rekristalisasi. Pada termogram analisis termal, suhu melebur ditunjukkan dengan puncak endotermik sementara suhu rekristalisasi ditunjukkan dengan puncak eksotermik. Oleh karena itu, analisis termal sangat bermanfaat dalam proses produksi untuk menjaga suhu pengolahan agar dapat menghindari dekomposisi yang tidak diinginkan (Craig & Reading, 2007).

Termogram hasil analisis dengan DSC dapat dilihat pada Gambar 4.2. Berdasarkan termogram, dapat diketahui bahwa suhu melebur kitosan pada 91,9°C

dan suhu melebur SSG berada pada 92,5°C. Suhu melebur EK kitosan-SSG berada pada 75,8°C dan suhu melebur campuran fisik kitosan-SSG berada pada 91,2°C. Berdasarkan hasil analisis, dapat dilihat perbedaan suhu melebur yang nyata antara eksipien koproses dengan eksipien penyusunnya. Suhu melebur eksipien koproses berada dibawah suhu melebur kitosan maupun SSG sedangkan pada campuran fisik kitosan-SSG suhu meleburnya tidak berbeda jauh dengan suhu melebur kitosan dan SSG. Hal ini menunjukkan bahwa terjadi perubahan fisik antara eksipien koproses dengan eksipien penyusunnya yang ditandai dengan perubahan suhu melebur.

4.3 Karakterisasi Kimia

Karakterisasi kimia eksipien koproses dilakukan dengan menganalisis hasil spektrum inframerah. Spektrum inframerah dari kitosan, SSG, eksipien koproses kitosan-SSG serta campuran fisik kitosan-SSG dapat dilihat pada Gambar 4.3. Spektrum inframerah kitosan menunjukkan adanya puncak pada 1575,89 cm^{-1} yang menandai adanya gugus amin ($-\text{NH}$) dan puncak lebar pada 1068,60 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus amin ($\text{C}-\text{N}$). Puncak pada 2889,46 cm^{-1} menandai adanya gugus C-H. Pita lebar pada 3100-3500 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus $-\text{OH}$. Spektrum inframerah SSG menunjukkan puncak pada 1150 cm^{-1} yang menandai adanya gugus eter ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$) dan puncak pada 1606,76 yang menandai adanya gugus karbonil dari garam asam karboksilat ($\text{C}=\text{O}$). Puncak pada 2939,61 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus C-H. Pita lebar pada 3100-3500 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus $-\text{OH}$.

Spektrum inframerah eksipien koproses kitosan-SSG serta campuran fisik kitosan-SSG menunjukkan puncak gabungan antara puncak kitosan dan SSG. Puncak pada 1150 cm^{-1} menandai adanya gugus eter ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$) dan puncak pada 1610 cm^{-1} menandai gugus garam asam karboksilat ($\text{C}=\text{O}$) dari SSG. Pada bilangan gelombang 1560-1570 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus amin ($-\text{NH}$) dan puncak lebar pada 1068 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus amin ($\text{C}-\text{N}$) yang sedikit bergeser dari spektrum kitosan. Gugus C-H yang terdapat pada spektrum kitosan maupun SSG ditunjukkan pada bilangan gelombang 2889,46-2906,82 cm^{-1} . Pita

lebar pada $3100-3500\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus $-\text{OH}$ yang dimiliki oleh spektrum kitosan dan SSG. Spektrum inframerah eksipien koproses kitosan-SSG yang mirip dengan spektrum campuran fisik kitosan-SSG dan merupakan spektrum gabungan eksipien penyusunnya menunjukkan bahwa tidak terjadi interaksi kimiawi diantara gugus kitosan dan SSG.

4.4 Karakterisasi Fungsional

4.4.1 Uji Kekuatan Gel

Uji dilakukan menggunakan alat *texture analyser*. Hasil uji kekuatan gel dapat dilihat pada Tabel 4.1. Berdasarkan nilai kekuatan gelnnya dapat dilihat bahwa kitosan memiliki kekuatan gel yang paling besar yaitu $25,88\text{ gf/mm}$ dan sebaliknya SSG tidak memiliki kekuatan gel. Adapun kekuatan gel eksipien koproses 1:1 yaitu $2,56\text{ gf/mm}$ sedangkan eksipien koproses 1:2 dan 1:3 tidak memiliki kekuatan gel. Kekuatan gel penting dalam menentukan kemampuan matriks (Colombo, Bettini, Santi, & Peppas, 2000). Oleh karena itu, eksipien koproses kitosan-SSG 1:1 yang memiliki kekuatan gel $2,56\text{ gf/mm}$ dipilih untuk digunakan sebagai matriks pada sediaan tablet.

4.4.2 Uji Daya Mengembang

Hasil uji daya mengembang dapat dilihat pada Tabel 4.2 dan 4.3 serta Gambar 4.4 sampai 4.7. Uji daya mengembang dilakukan untuk mengetahui kemampuan mengembang dari kitosan, SSG, EK kitosan-SSG, dan campuran fisik kitosan-SSG. Kemampuan penghantaran obat ditentukan oleh pembentukan lapisan gel terluar pada permukaan matriks. Jika pembentukan gel polimer berjalan lambat, pelarut dapat berpenetrasi ke dalam matriks mengakibatkan larutnya obat dan pecahnya matriks. Lapisan gel bertindak sebagai pelindung matriks. Kecepatan pembentukan dan kestabilan lapisan gel merupakan faktor yang penting. Berdasarkan literatur, ketebalan lapisan gel dapat mempengaruhi kinetika pelepasan dari matriks (Colombo, Bettini, Santi, & Peppas, 2000). Oleh

karena itu, uji daya mengembang penting dilakukan untuk mengetahui kecepatan pembentukan lapisan gel, kestabilan lapisan gel serta ketebalan lapisan gel yang dihasilkan.

Uji dilakukan terhadap masing-masing serbuk polimer. Hal tersebut dikarenakan eksipien koproses yang dihasilkan tidak dapat dikempa langsung menjadi tablet. Partikel-partikel eksipien yang berupa serpihan memiliki kohesivitas yang lemah diantara sesamanya sehingga pada saat dicetak langsung partikel tidak dapat menyatu. Untuk memudahkan pengujian, digunakan alat bantu keranjang disolusi dan kertas saring.

Dalam larutan HCl 0,1 N, daya mengembang paling besar dimiliki oleh eksipien koproses kitosan-SSG, yaitu mencapai sepuluh kali berat awal. Pada satu jam pertama, pengembangan kitosan berat mencapai sembilan kali berat awal. Akan tetapi, setelah dua jam beratnya menyusut karena kitosan melarut dalam medium asam. Daya mengembang paling rendah dimiliki oleh SSG. Padahal menurut teori, SSG mampu mengembang hingga dua puluh kali berat awalnya. Hal ini dikarenakan SSG menyerap air dengan cepat namun kemudian melarut dan terbawa oleh medium karena SSG tidak dapat membentuk gel yang dapat bertahan di dalam kertas saring.

Dalam larutan dapar fosfat pH 7,2 daya mengembang terbesar ditunjukkan oleh eksipien koproses dibandingkan dengan kitosan, SSG, maupun campuran fisik kitosan-SSG. Urutan kemampuan daya mengembang selanjutnya dari yang terbesar yaitu kitosan, campuran fisik, dan SSG. Berdasarkan hasil uji tersebut dapat diketahui bahwa eksipien koproses memiliki daya mengembang yang lebih besar dalam kedua medium dibandingkan eksipien penyusunnya.

4.5 Pembuatan Tablet

Dengan memperhatikan hasil karakterisasi eksipien koproses, perbandingan eksipien yang terpilih untuk digunakan sebagai matriks tablet adalah eksipien koproses kitosan-SSG 1:1. Pada penelitian ini, formula yang dibuat ada enam variasi. Formula 1 dibuat menggunakan eksipien koproses kitosan-SSG sebagai matriks tunggal untuk melihat kemampuan eksipien koproses dalam menahan

pelepasan obat. Hidroksiopropil metilselulosa (HPMC) digunakan dalam Formula 2, 3, dan 4 untuk membantu menahan pelepasan obat. Formula 5 dan 6 berturut-turut menggunakan matriks campuran fisik kitosan-SSG dan kitosan tunggal sebagai pembanding kemampuan menahan pelepasan obat eksipien koproses dengan komponen penyusunnya. Komposisi matriks yang digunakan dalam semua formula sebesar 85%.

Metode yang dipilih pada pembuatan tablet adalah metode granulasi basah. Metode ini dipilih karena indeks kompresibilitas eksipien koproses yang buruk sehingga tidak memungkinkan untuk cetak langsung maupun granulasi kering. Ketika dicetak menggunakan metode cetak langsung, serbuk eksipien koproses tidak saling menyatu dan sangat regas. Metode granulasi basah diharapkan dapat memperbaiki indeks kompresibilitas dari eksipien koproses. Granulasi basah dilakukan menggunakan pengikat PVP. Berdasarkan literatur, PVP digunakan sebagai pengikat dalam rentang konsentrasi 0,5-5% (Rowe, Sheskey, & Owen, 2006). Semua formula dibuat menggunakan PVP dengan konsentrasi 5%.

4.6 Evaluasi Granul

Hasil keseluruhan evaluasi granul dapat dilihat pada Tabel 4.4. Setelah melalui proses pengeringan dan pengayakan, granul masing-masing formula diperiksa kadar airnya. Hasil pengujian kadar air menunjukkan bahwa rentang kadar air keenam formula 5,70 - 917% (Gambar 4.8). Kadar air semua formula lebih tinggi dari kadar maksimal yang diizinkan. Hal tersebut disebabkan oleh pengaruh sifat higroskopis dari HPMC dan kitosan (Rowe, Sheskey, & Owen, 2006). Kadar air tertinggi dimiliki Formula 6 (mengandung matriks kitosan tunggal) dan kadar air terkecil dimiliki oleh Formula 3 (mengandung matriks EK-HPMC 2:1) sebesar 5,70%.

Hasil uji laju alir keenam formula berkisar pada rentang 1,47-2,64 g/detik. Berdasarkan hubungan sudut reposa dengan laju alir maka Formula 2, 3, 4 dan 5 memiliki laju alir yang termasuk kategori istimewa yaitu pada rentang 25-30° (Rowe, Sheskey, & Owen, 2006). Formula 1 dan 6 termasuk kategori yang memiliki laju alir baik. Perbedaan ini dipengaruhi oleh adanya HPMC di dalam

formula. Bentuk HPMC yang granular turut memperbaiki laju alir massa tablet. Hal tersebut dapat dilihat pada Formula 2 sampai 5 yang menggunakan HPMC memiliki laju alir yang lebih baik. Diagram batang laju alir dan sudut repositi tiap formula dapat dilihat pada Gambar 4.9 dan Gambar 4.10. Berdasarkan indeks kompresibilitasnya, Formula 1, 2, 3, dan 5 memiliki kategori indeks kompresibilitas yang baik sedangkan Formula 4 dan 6 tergolong memiliki kategori indeks kompresibilitas yang cukup baik. Diagram batang indeks kompresibilitas dapat dilihat pada Gambar 4.11.

4.7 Evaluasi Tablet

Tablet Formula 1 sampai 4 berwarna kuning sedangkan tablet Formula 5 dan 6 berwarna putih seperti yang terlihat pada Gambar 4.12. Permukaan tablet rata namun memiliki tekstur yang agak kasar. Hasil evaluasi tablet secara keseluruhan dapat dilihat pada Tabel 4.5 dan diagram batangnya dapat dilihat pada Gambar 4.13 - 4.16. Tablet berbentuk silinder dengan diameter 13 mm dan tebal 5-6 mm. Hasil tersebut memenuhi persyaratan keseragaman ukuran yang tertera dalam Farmakope Indonesia tablet yaitu diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ tebal tablet.

Evaluasi keseragaman bobot menunjukkan hasil bahwa keenam formula memenuhi persyaratan yaitu tidak ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih dari 5% dari bobot rata-rata tablet (Farmakope Indonesia, 1979). Bobot rata-rata tablet keenam formula berada pada rentang 696-712 mg. Kekerasan tablet yang paling tinggi dimiliki oleh Formula 5 yaitu 6,30 kP sedangkan yang paling rendah dimiliki oleh Formula 3 yaitu 2,37 kP.

Berdasarkan USP-NF, Formula 1, 2, 4, dan 5 memenuhi persyaratan keregasan yaitu kehilangan berat tidak lebih dari 1,0% sedangkan Formula 3 dan 6 tidak memenuhi persyaratan tersebut. Keregasan pada tablet disebabkan oleh daya ikat antar massa tablet yang akan dicetak rendah sehingga setelah dicetak tablet yang dihasilkan yang kurang kompak

Kandungan obat dalam tablet dari empat formula berkisar antara 122,01-139,15%. Kandungan obat terkecil dimiliki oleh Formula 1 (yang mengandung

eksipien koproses saja) yaitu 122,01% sedangkan terbesar dimiliki oleh Formula 4 139,15% yang mengandung matriks EK-HPMC 3:1. Uji kandungan obat pada seluruh formula tidak memenuhi syarat yang tercantum pada Farmakope Indonesia edisi IV, yaitu tablet atenolol mengandung tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah atenolol yang tertera di etiket. Tingginya kadar obat di dalam formula dikarenakan obat dan matriks tidak tercampur homogen pada saat proses granulasi. Pada saat ditambahkan pengikat ke dalam massa obat dan matriks, terbentuk massa yang lengket sehingga sulit untuk menghomogenkan obat dan matriks.

4.8 Pembuatan Kurva Kalibrasi Atenolol dalam HCl 0,1 N dan Dapar Fosfat pH 7,2

Penentuan spektrum serapan atenolol dalam medium HCl 0,1 N dan dapar fosfat pH 7,2 telah dilakukan sebelum pembuatan kurva kalibrasi (Gambar 4.18 dan 4.19). Persamaan kurva kalibrasi atenolol dalam medium HCl 0,1 N adalah $y = 0,0047x + 0,0003$ dan $r = 0,9999$. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 4.6 dan Gambar 4.20. Persamaan kurva kalibrasi atenolol dalam medium dapar fosfat pH 7,2 adalah $y = y = 0,0046x + 0,0088$ dan $r = 0,9999$. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 4.7 dan Gambar 4.21.

4.9 Pelepasan obat

Uji dilakukan untuk mempelajari profil pelepasan obat dari tablet pada masing-masing formula. Uji dilakukan menggunakan alat uji disolusi tipe I (keranjang) dengan kecepatan 50 rpm. Medium yang digunakan adalah HCl 0,1 N selama 2 jam dan dilanjutkan pada dapar fosfat pH 7,2 selama 8 jam untuk mewakili cairan isi lambung dan cairan isi usus.

Hasil uji pelepasan obat keenam formula dapat dilihat pada Tabel 4.8 dan grafik dapat dilihat pada Gambar 4.22. Pelepasan obat terbesar terjadi pada Formula 6 yaitu formula yang mengandung kitosan saja yang melepaskan obat sebanyak 105,89% dalam waktu 10 jam. Pada waktu sampling awal, dapat dilihat

bahwa pelepasan obat dalam matriks kitosan tunggal dapat diperlambat. Hal tersebut disebabkan oleh kemampuan kitosan membentuk gel pada suasana asam dalam waktu yang cepat. Lapisan gel tersebut bertindak sebagai pelindung matriks untuk menahan masuknya air dan transport obat. Selain kecepatan pembentukan lapisan gel, kestabilan lapisan gel juga mempengaruhi pelepasan obat dari matriks (Colombo, Bettini, Santi, & Peppas, 2000). Hidrogel kitosan memiliki kecenderungan untuk melarut (Berger, Reist, Mayer, Felt, & Gurny, 2004) sehingga seiring berjalannya waktu matriks kitosan semakin terkikis mengakibatkan obat yang terkandung didalamnya turut melarut.

Formula 1 yang mengandung EK saja memiliki kemampuan memperlambat pelepasan obat lebih baik dibandingkan kitosan tunggal. Pada awalnya, jumlah obat yang dilepaskan dari matriks EK lebih tinggi dibandingkan jumlah obat yang dilepaskan dari matriks kitosan tunggal. Hal ini disebabkan pembentukan lapisan gel pada matriks kitosan tunggal lebih cepat dibandingkan pada matriks EK saja. Selanjutnya, matriks kitosan tunggal mulai mengalami erosi karena kestabilan lapisan gel yang dibentuknya lemah akibatnya obat lebih cepat melarut dalam medium. Eksiipien koproses kitosan-SSG memiliki kestabilan lapisan gel yang lebih baik dibandingkan kitosan tunggal sehingga matriks ini mempunyai kemampuan menahan pelepasan obat yang lebih baik. Berdasarkan penelitian, granul SSG dalam konsentrasi tinggi dapat memperlambat pelepasan obat karena efek pembentukan barrier kental dalam granul selama proses disolusi (Bolhuis, Zuurman, & te Wierik, 1997). Pada akhir waktu disolusi, jumlah obat yang dilepaskan dari matriks eksiipien koproses sebesar 83,14%.

Formula 2, 3 dan 4 dibuat menggunakan kombinasi matriks EK dan HPMC dengan rasio 1:1, 2:1 dan 3:1. Penambahan HPMC dalam matriks Formula 2, 3, 4, dan 5 bertujuan untuk membantu menahan pelepasan obat. Jumlah kumulatif obat yang dilepaskan dari Formula 2, 3, dan 4 berturut-turut sebanyak 76,25%; 77,78%; dan 86,39%. Pada Formula 5 yang mengandung matriks campuran fisik kitosan-SSG-HPMC (1:1:1), jumlah obat yang dilepaskan sebanyak 94,70%. Dengan membandingkan Formula 5 dan Formula 3 yang memiliki komposisi persentase eksiipien koproses dan campuran fisik dalam tablet yang sama

jumlahnya dapat diketahui bahwa eksipien koproses memiliki kemampuan penahanan obat yang lebih baik dibanding campuran fisiknya saja.

Data yang diperoleh dari uji disolusi dianalisis dengan cara mencocokkan terhadap beberapa persamaan kinetika pelepasan obat seperti kinetika orde nol, orde satu, Higuchi dan Korsmeyer-Peppas untuk mengetahui profil pelepasan obat dari sediaan. Sediaan yang menunjukkan profil pelepasan obat yang mengikuti persamaan orde nol menunjukkan kecepatan pelepasan yang konstan dari waktu ke waktu tanpa terpengaruh oleh konsentrasi obat dalam sediaan. Profil pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde satu menunjukkan kecepatan pelepasan obat yang tergantung konsentrasi obat di dalamnya. Kecepatan pelepasan obat makin lama makin lambat.

Dari tiap persamaan kinetika yang dicocokkan, diperoleh nilai konstanta pelepasan obat (k), koefisien korelasi (r), dan nilai eksponen difusi Peppas (n). Dengan memperhatikan koefisien relasi yang didapat (Tabel 4.9), pelepasan obat dari Formula 1, 2, 3, 5, dan 6 mengikuti kinetika Higuchi sedangkan untuk Formula 4 lebih mengikuti kinetika orde nol. Kinetika Higuchi menjelaskan profil pelepasan obat yang tergantung oleh akar waktu. Pelepasan obat makin lama semakin lambat karena jarak yang ditempuh obat untuk keluar dari matriks semakin panjang. Formula 4 yang mengikuti kinetika orde nol memiliki pelepasan obat yang linear terhadap waktu. Persamaan orde nol menjelaskan sistem dimana laju pelepasan obat tidak bergantung konsentrasinya (Shoab, Tazeen, Merchant, & Yousuf, 2006).

Untuk mengetahui mekanisme pelepasan obat, data yang diperoleh pada uji disolusi dicocokkan ke dalam persamaan Korsmeyer-Peppas. Analisis mekanisme pelepasannya diperhatikan berdasarkan nilai n atau eksponen pelepasan. Untuk sediaan dengan geometri silindris seperti tablet, nilai $n \leq 0,45$ maka pelepasan zat aktif mengikuti mekanisme difusi Fickian, nilai $0,45 < n < 0,89$ maka pelepasan zat aktif mengikuti mekanisme difusi non-Fickian, nilai $n = 0,89$ maka pelepasan zat aktif mengikuti mekanisme *case II (relaxational) transport* dan nilai $n > 0,89$ maka pelepasan mengikuti *super case II transport* (Dash, Murthy, Nath, & Chowdury, 2010).

Berdasarkan hasil yang ditampilkan pada Tabel 4.9, diketahui bahwa

mekanisme pelepasan obat dari seluruh formula mengikuti $n > 0,89$ yang berarti pelepasan obatnya mengikuti mekanisme *super case II transport*. Pelepasan obat dari sediaan yang mengikuti mekanisme ini melibatkan difusi, erosi matriks dan relaksasi polimer (Emami, Tajeddin, & Ahmadi, 2008). Formula 1, 2, 3, 5, dan 6 mengikuti kinetika Higuchi sehingga yang lebih dominan adalah pelepasan obat karena difusi sedangkan Formula 4 mengikuti kinetika orde nol sehingga yang lebih dominan adalah erosi polimer. Berdasarkan perhitungan (Banakar, 1992), dapat diketahui bahwa dari nilai $Q_{0,5}$ Formula 1 mampu menahan pelepasan obat selama 8 jam. Formula 2 dan 3 mampu menahan pelepasan obat selama 16 jam sedangkan Formula 4 mampu menahan pelepasan obat selama 12 jam.

Dengan memperhatikan hasil keseluruhan karakterisasi, dapat diketahui bahwa eksipien koproses memiliki daya mengembang yang lebih besar dibandingkan eksipien penyusunnya. Profil pelepasan obat dari tablet lepas lambat yang menggunakan eksipien koproses sebagai matriks menunjukkan eksipien koproses belum memenuhi kriteria penggunaan tablet untuk tujuan pemakaian selama 24 jam. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan metode pembuatan eksipien koproses yang berbeda misalnya dengan metode semprot kering. Selain itu, penggunaan eksipien koproses pada bentuk sediaan yang berbeda misalnya pada tablet lepas cepat juga perlu diteliti lebih lanjut.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

- a. Karakterisasi kimia dengan spektroskopi inframerah menunjukkan tidak adanya perubahan kimiawi pada eksipien koproses kitosan-SSG. Eksipien koproses kitosan-SSG memiliki suhu lebur yang lebih rendah dan daya mengembang yang lebih besar daripada eksipien penyusunnya.
- b. Profil pelepasan eksipien koproses (Formula 1) memperlihatkan profil pelepasan yang tertahan selama 8 jam dengan jumlah obat yang dilepaskan dalam waktu 10 jam sebesar 83,14%. Penambahan HPMC sebagai kombinasi matriks dengan perbandingan yang berbeda menunjukkan profil pelepasan obat yang tertahan 16 jam untuk Formula 2 (EK-HPMC = 1:1) dan Formula 3 (EK-HPMC = 2:1) sementara Formula 4 (EK-HPMC = 3:1) menunjukkan profil pelepasan yang tertahan selama 12 jam. Seluruh formula mengikuti mekanisme pelepasan *super case II transport*.

5.2 Saran

- a. Eksipien koproses kitosan-SSG dibuat dengan metode yang berbeda misalnya menggunakan metode semprot kering (*spray drying*)
- b. Penggunaan eksipien koproses kitosan-SSG pada bentuk sediaan lain misalnya pada tablet lepas cepat (*fast release*)

DAFTAR ACUAN

- Ansel, H., Allen, L. V., & Popovich, N. G. (1999). *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. (Ed. ke-7). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Banakar, U.V. (1992). *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Berger, J., Reist, M., Mayer, J. M., Felt, O., & Gurny, R. (2004). Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications. *Eur J of Pharm and Biopharm* , **57**, 35-52.
- Bigucci, F., Luppi, B., Cerchiara, T., Sorrenti, M., Bettinetti, G., Rodroquez, L., et al. (2008). Chitosan/pectin polyelectrolyte complexes: Selection of suitable preparative conditions for colon-specific delivery of vancomycin. *Eur J of pharm sci*, **35**, 435-441.
- Bolhuis, G., Zuurman, K., & te Wierik, G. (1997). Improvement of dissolution of poorly soluble drugs by solid deposition on a superdisintegrant. II. The choice of superdisintegrants and effect of granulation. *Eur J of Pharm Sci* , **5**, 63-69.
- Chien, Y., & Lin, S. (2007). Drug delivery: Controlled release. *Dalam Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York: Informa Healthcare USA, Inc.
- Colombo, P., Bettini, R., Santi, P., & Peppas, N. (2000). Swellable matrices for controlled drug delivery: Gel-layer behaviour, mechanism and optimal performance. *PSTT* , **3** (6), 198-204.
- Craig, D. Q., & Reading, M. (ed.). (2007). *Thermal Analysis of Pharmaceuticals*. New York: CRC Press.
- Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., & Chowdury, P. (2010). Kinetic modelling on drug release from controlled drug delivery system. *Acta Poloniae Pharmaceutica* , **67** (3), 217-223.
- Dutta, P. K., Dutta, J., & Tripathi, V. S. (2004). Chitin and chitosan: Chemistry, properties and applications. *J of Sci & Ind Res* , **63**, 20-31.

- Edge, S., & Miller, R. W. (2006). Sodium starch glycolate. *Dalam R. Miller, R. C. Rowe, P. J. Sheskey, & S. C. Owen (ed.), Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Ed. ke-5). London: Pharmaceutical Press.
- Emami, J., Tajeddin, M., & Ahmadi, F. (2008). Preparation and in vitro evaluation of sustained-release matrix tablets of flutamide using synthetic and naturally occurring polymer. *Iranian J of Pharm Res* , **7** (4), 247-257.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia (Ed. ke-3). (1979). *Farmakope Indonesia*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia (Ed. ke-4). (1995). *Farmakope Indonesia*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Fussnegger, B. 2007. Kollidon SR: A polyvinyl acetate based excipient for DC-sustained release oral dosage form.
- Ganiswarna, S. (ed.). (1995). *Farmakologi dan terapi* (Ed. ke-4). Jakarta: Fakultas Kedokteran UI.
- Gavourian, T., Safari, A., Adibkia, K., Parviz, F., & Nokhodchi, A. (2007). A drug release study from hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) matrices using QSPR modeling. *J of Pharm Sci* , **96** (12), 3334-3351.
- Gohel, M. (2005). A Review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Sci* , **8** (1), 76-93.
- Gohel, M. C., Parikh, R. K., Brahmhatt, B. K., & Shah, A. R. (2007). Preparation and assessment of novel coprocessed superdisintegrant consisting of crospovidone and sodium starch glycolate: A technical note. *AAPS PharmSciTech* , **8** (1).
- Harwood, R. (2006). Hypromellose. dalam R. C. Rowe, P. J. Sheskey, & S. C. Owen (ed.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: Pharmaceutical Press.
- Hauschild, K., & Picker, K. M. (2004). Evaluation of a new coprocessed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation. *AAPS PharmSci* , **6** (2), 1-12.
- Illum, L. (1998). Review chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. *Pharm Res* , **15** (9), 1326-1329.

- Jantzen, G., & R., J. (1996). Sustained- and controlled release drug delivery system. dalam G. S.B, & C. T. R. (ed.), *Modern Pharmaceutics*. New York & Basel: Marcel Dekker, Inc.
- Khan, G. (2001). Controlled release oral dosage forms: Some recent advances in matrix type drug delivery system. *The Science* , **1** (5), 350-354.
- Krowczynski, Leszek. 1987. *Extended Release Dosage Forms*. CRC Press, Boca Raton:
- Kumar, M. N. (1999). Chitin and chitosan fibres: A review. *Indian Academy of Sciences* , **22** (5), 905-915.
- Lachman, L., H.A. Lieberman & Kanig, J.L.. (1986). *The Theory dan Practice of Industrial Pharmacy 3rd edition*. Lea & Febriger, Philadelphia
- Maswadeh, H. A., Al Hanbali, O. A., Kanaan, R. A., Shakya, A. K., & Maraqa, A. (2010). Testing lyoequivalency for three commercially sustained-release tablets containing diltiazem hydrochloride. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research* , **67** (1), 93-97.
- Moffat, A. (2005). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. London: Pharmaceutical Press.
- Nachaegari, S. K., & Bansal, A. K. (2004). Coprocessed excipients for solid dosage form. *Pharm Tech* , 54-58.
- Piyakulawat, P., Praphaiaksit, N., Chantarasiri, N., & Muangsin, N. (2007). Preparation and evaluation of chitosan/carrageenan beads for controlled release of sodium diclofenac. *AAPS PharmSciTech* , **8** (4).
- Ravi, P. R., Ganga, S., & Saha, R. N. (2007). Design and study of lamivudine oral controlled release tablets. *AAPS PharmSciTech* , **8** (7).
- Reimerders, D. (1993). The near future of tablet excipients. *Manufacturing chemist* , **64** (7), 14-15.
- Ribiero, A., Silvia, C., Ferreira, D., & Veiga, F. (2005). Chitosan-reinforced alginate microsphere obtained through the emulsification/internal gelation technique. *Eur J of Pharm Sci*, **25**, 31-40.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Owen, S. C. (ed.). (2006). *Handbook of Pharmaceutical excipients* (Ed. ke-5). London: Pharmaceutical Press.

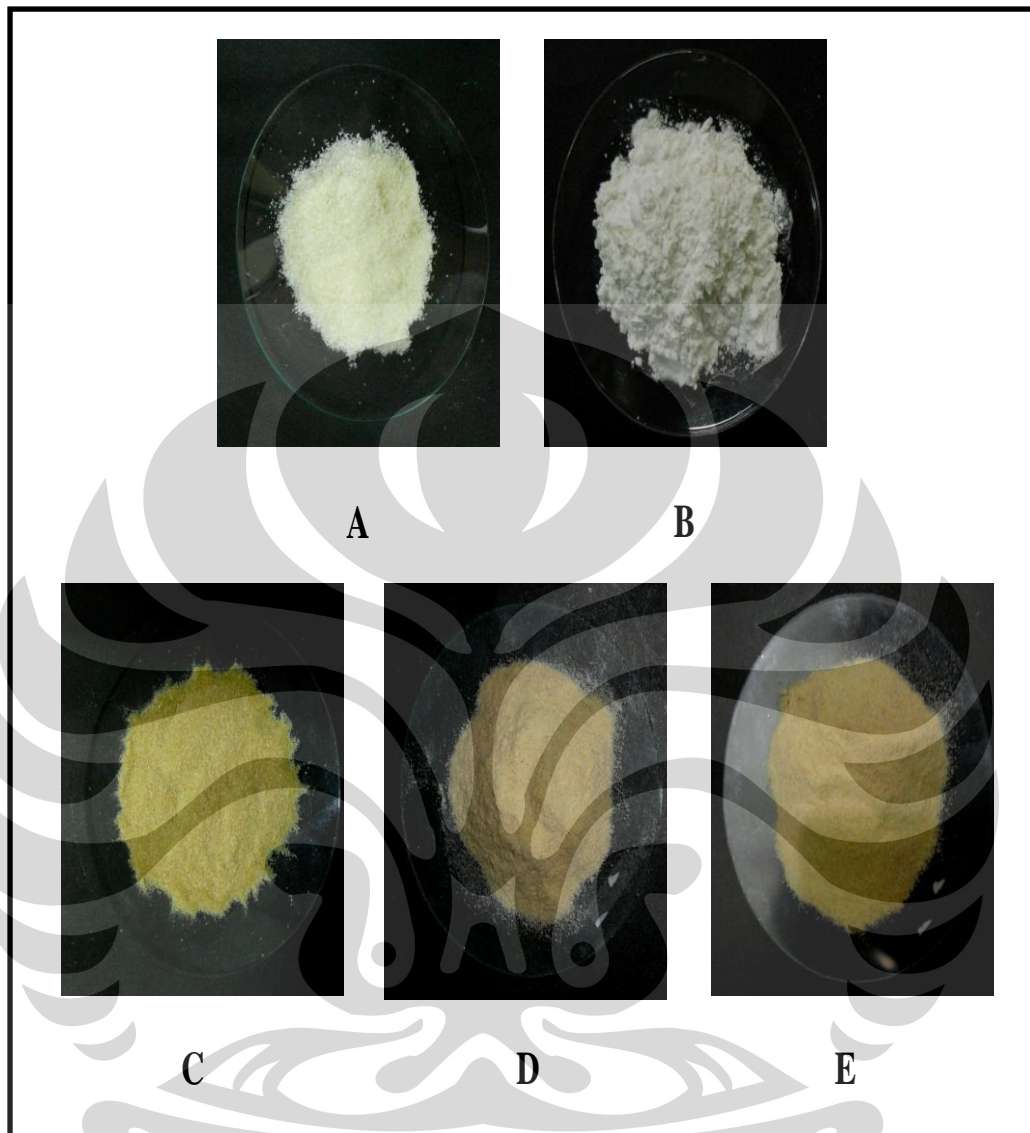
- Sakkinen, M. (2003). Biopharmaceutical evaluation of microcrystalline chitosan as release-rate-controlling hydrophilic polymer in granules for gastro-retentive drug delivery. *Disertasi Akademik* . Faculty of Science of the University of Helsinki.
- Shah, U., & Augsburger, L. (2002). Multiple sources of sodium starch glycolate, NF: Evaluation of functional equivalence and development of standard performance tests. *Pharm Dev and Tech* , **7** (3), 345-359.
- Shoab, M. H., Tazeen, J., Merchant, H. A., & Yousuf, R. I. (2006). Evaluation of drug release kinetics from ibuprofen matrix tablets using HPMC. *Pak. J. Pharm. Sci.* , **19** (2), 119-214.
- Silvia Surini, Hidero Akiyama, Mariko Morishita, Tsuneji Nagai, & Kozo Takayama. (2003). Release phenomena of insulin from an implantable device composed of a polyion complex of chitosan and sodium hyaluronate. *J of Controlled Release* , **90**, 291-301.
- Sweetman, S. (ed.). (2007). *Martindale: The Complete Drug Reference* (Ed. ke-35). London: The Pharmaceutical Press.
- Tarirai, C. (2005). Cross-linked chitosan matrix systems for sustained drug release. Tesis Magister Farmasi Tshwane University of Technology.
- The United States Pharmacopoeia, 30st revision and The National Formulary, 25th revision.* (2006). Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention, Inc.
- Varma, M. V., Kaushal, A. M., Garg, A., & Garg, S. (2004). Factors affecting mechanism and kinetics of drug release from matrix-based oral controlled drug delivery systems. *AM J Drug Delivery* , **2** (1), 43-57.
- Wade, A., & Weller, P. (1994). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Ed ke-2.). London: The Pharmaceutical Press.



Gambar 3.1 Alat *Differential Scanning Calorimeter* (DSC)

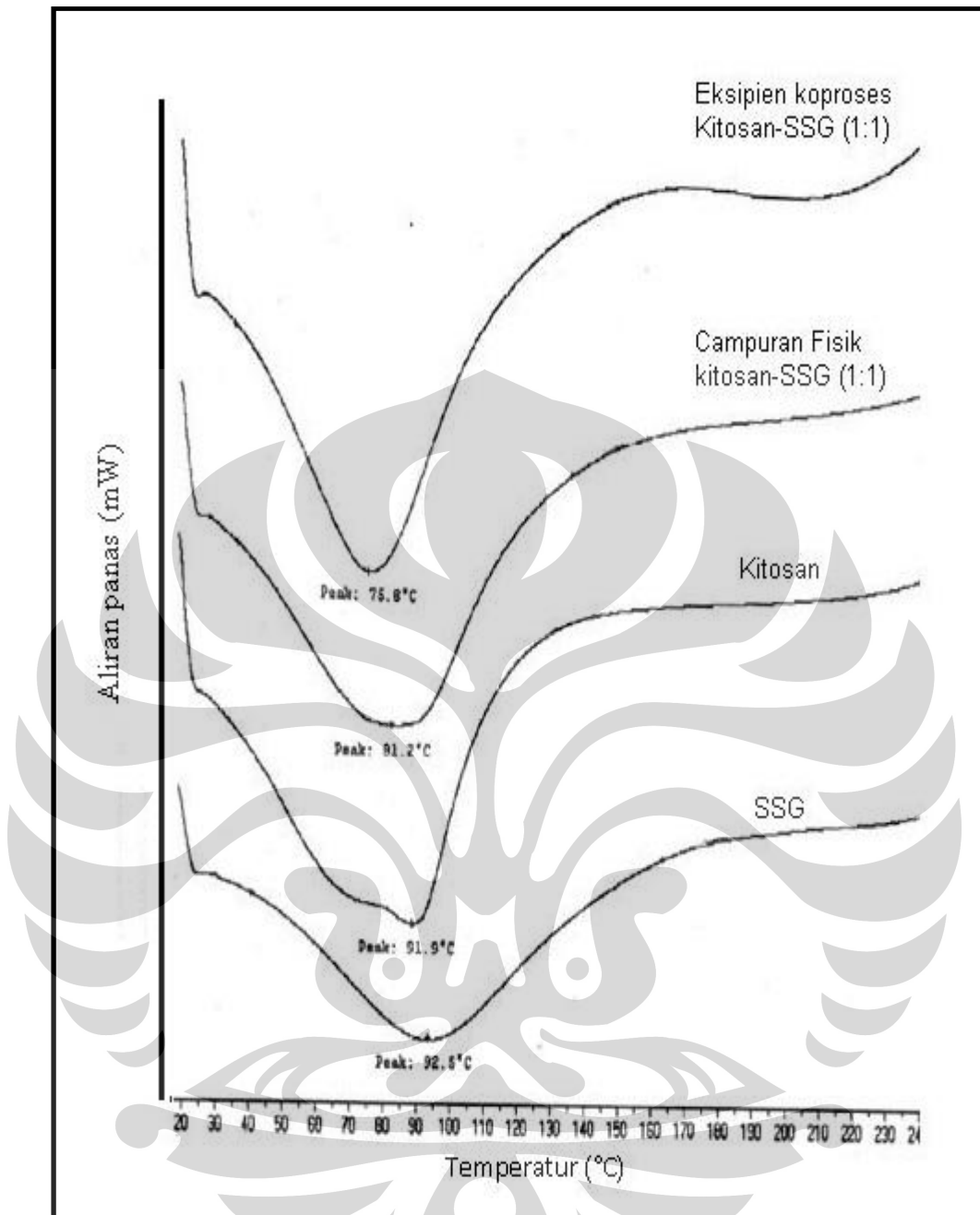


Gambar 3.2 Alat *Texture Analyser*

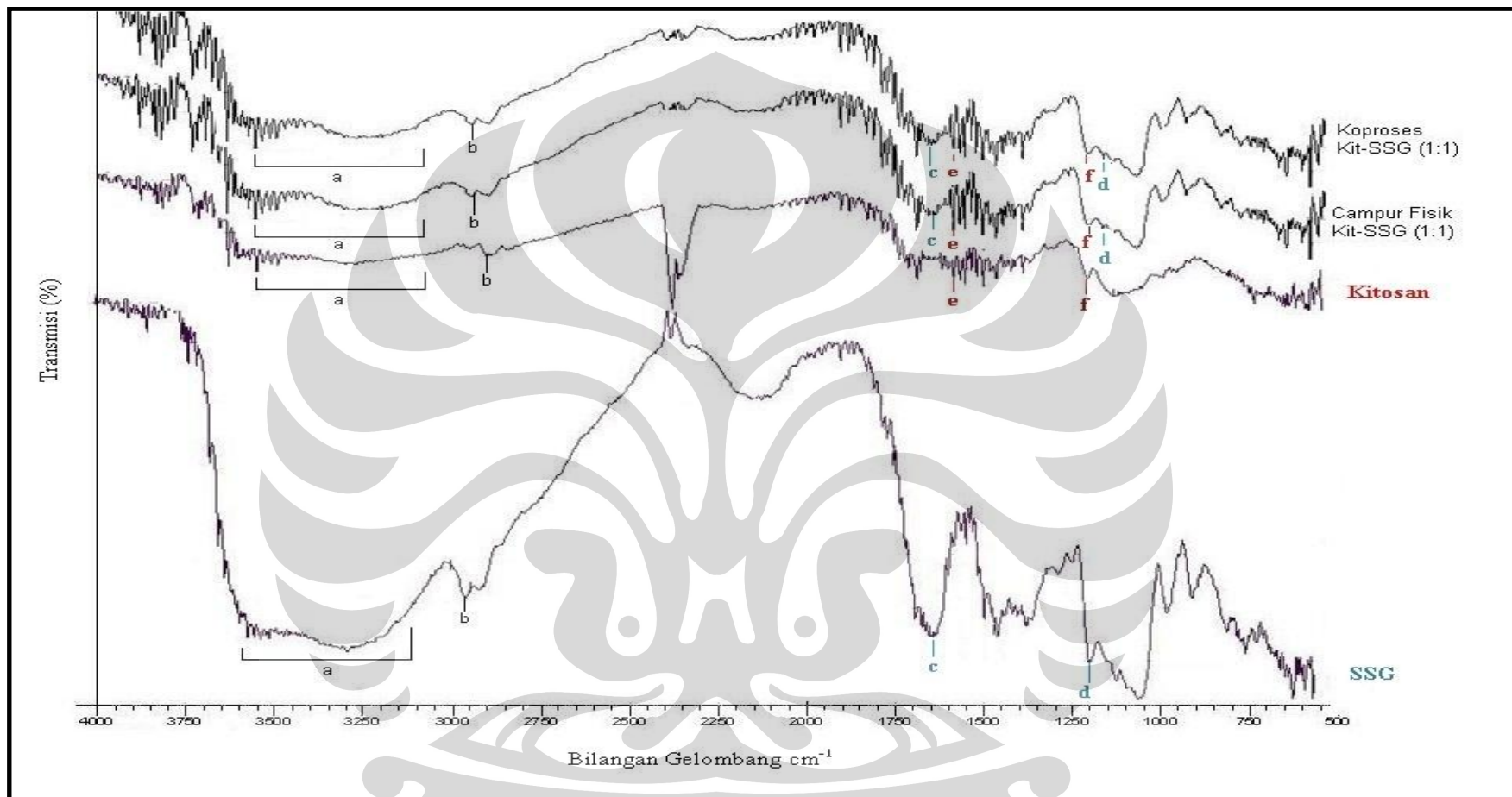


D = Serbuk eksipien koproses 1:2
E = Serbuk eksipien koproses 1:3

Gambar 4.1 Perbandingan serbuk eksipien koproses dengan serbuk eksipien penyusun



Gambar 4.2 Puncak endotermik dari termogram kitosan, SSG, eksipien koproses kitosan-SSG 1:1 dan campuran fisik kitosan-SSG 1:1



Keterangan :

a = -OH (3100-3500 cm⁻¹)

b = -CH (2889,46 cm⁻¹)

c = -C=O (16076,76-1610 cm⁻¹)

d = -C-O-C (1150 cm⁻¹)

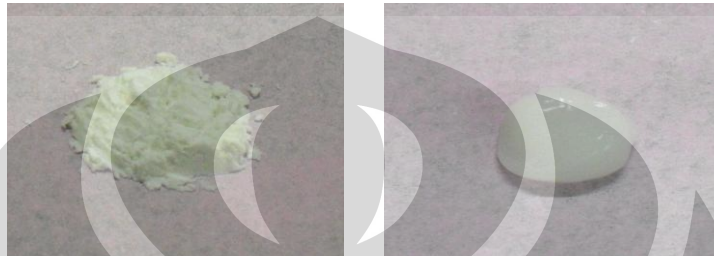
e = -NH (1560-1575,89 cm⁻¹)

f = -C-N (1068-1068,80 cm⁻¹)

Gambar 4.3 Spektrum inframerah kitosan, SSG, ekspien koproses kitosan-SSG 1:1 dan campuran fisik kitosan-SSG 1:1



(a)



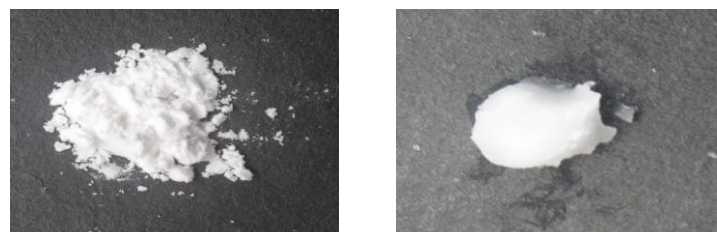
(b)



(c)



(a)

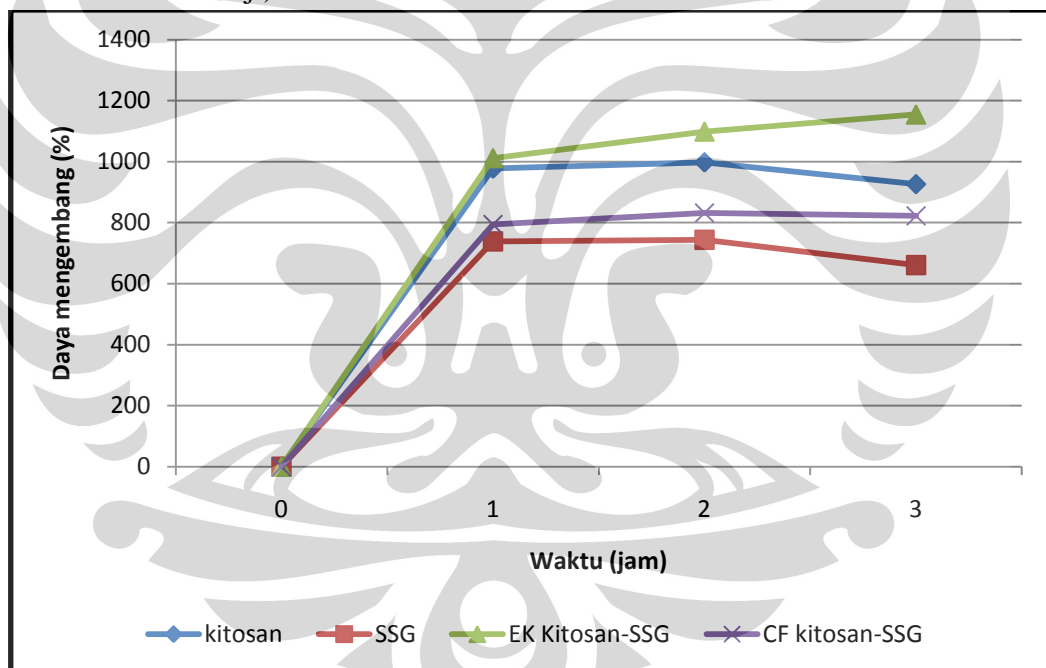


(b)

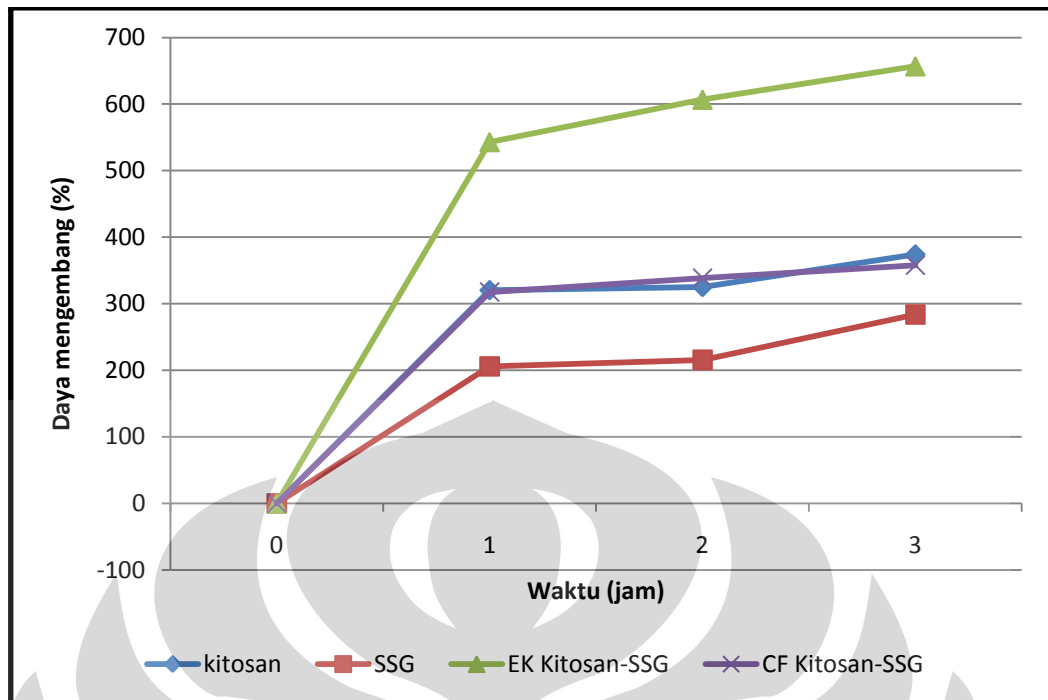
Keterangan :

- (a) = Kitosan (c) = Eksiipien koproses
 (b) = SSG (d) = Campuran fisik

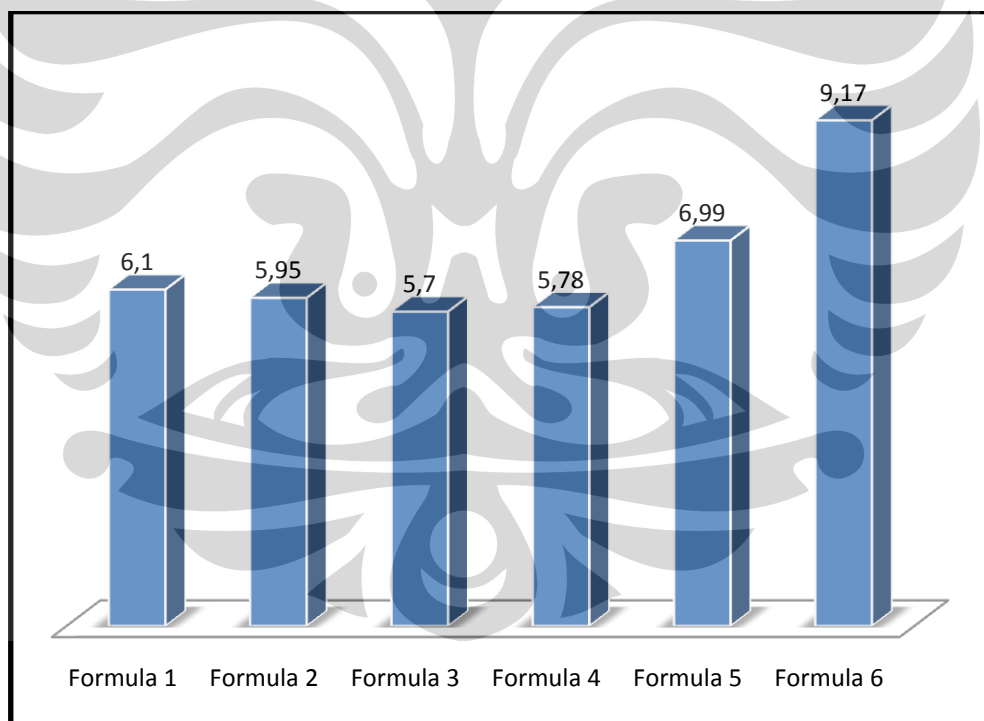
Gambar 4.5 Daya mengembang dalam medium dapar fosfat pH 7,2 (sebelah kiri sebelum dilakukan uji dan sebelah kanan setelah dilakukan uji)



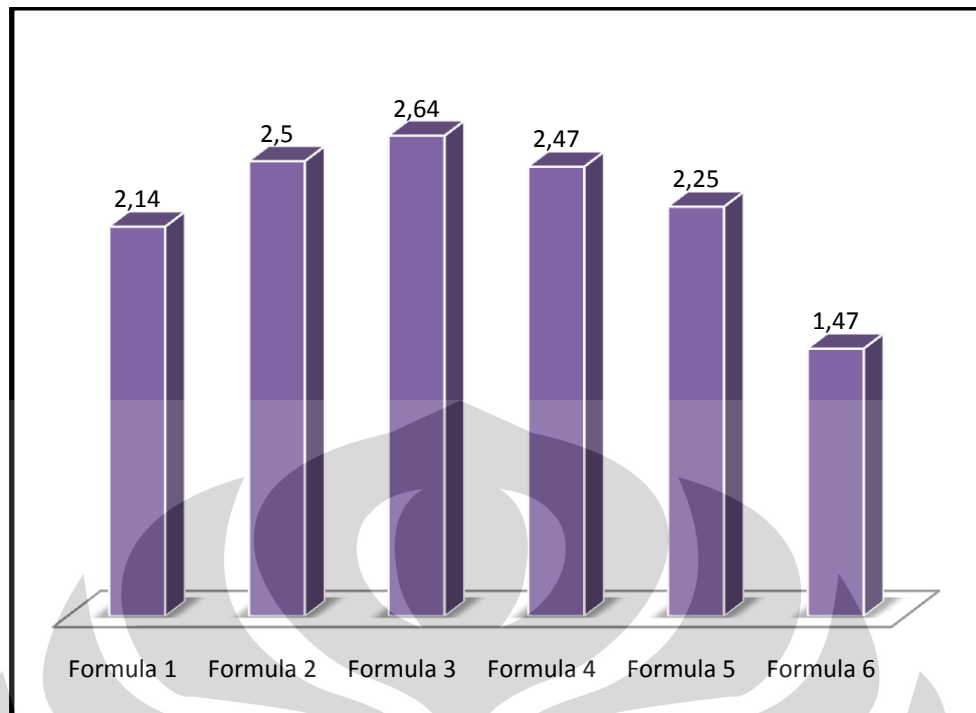
Gambar 4.6 Grafik daya mengembang dalam medium HCl 0,1 N



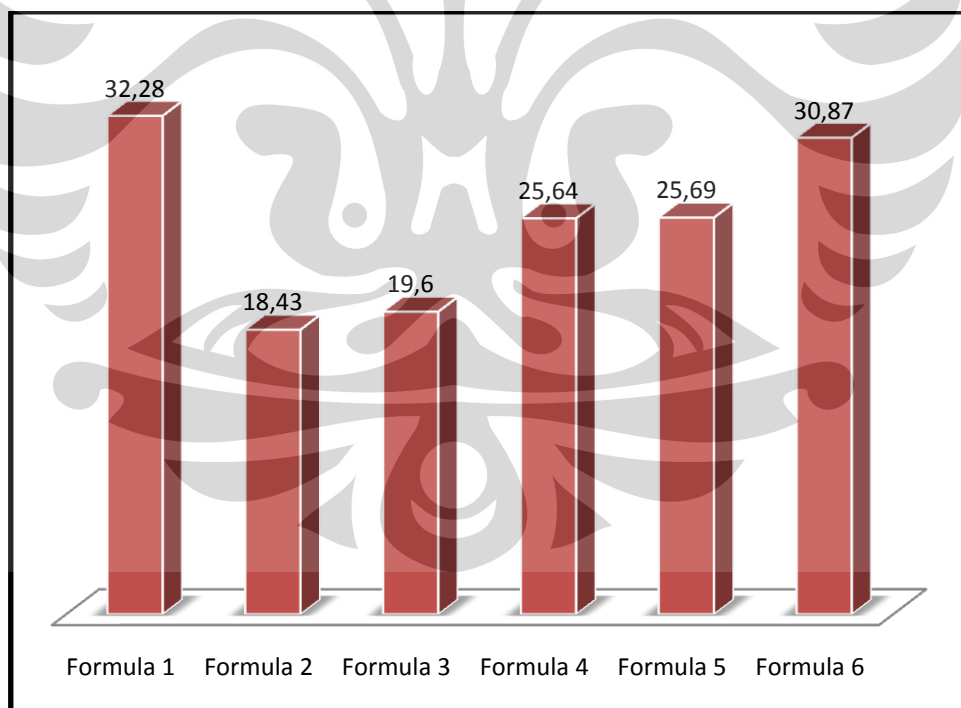
Gambar 4.7 Grafik daya mengembang dalam medium dapar fosfat pH 7,2



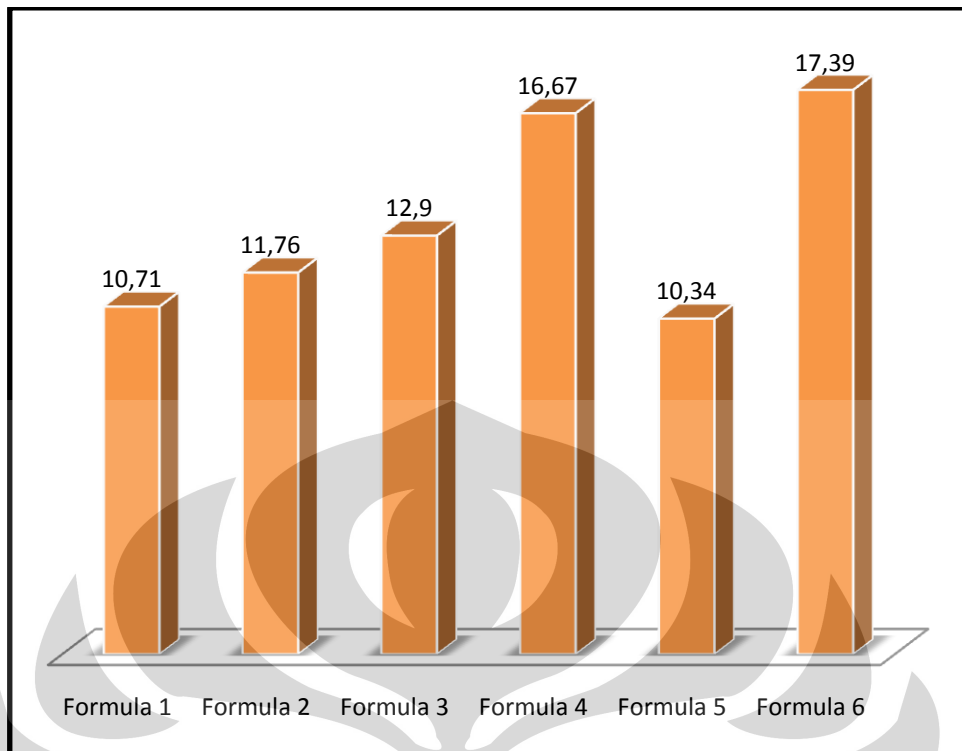
Gambar 4.8 Diagram batang kadar air (%) Formula 1 sampai Formula 6



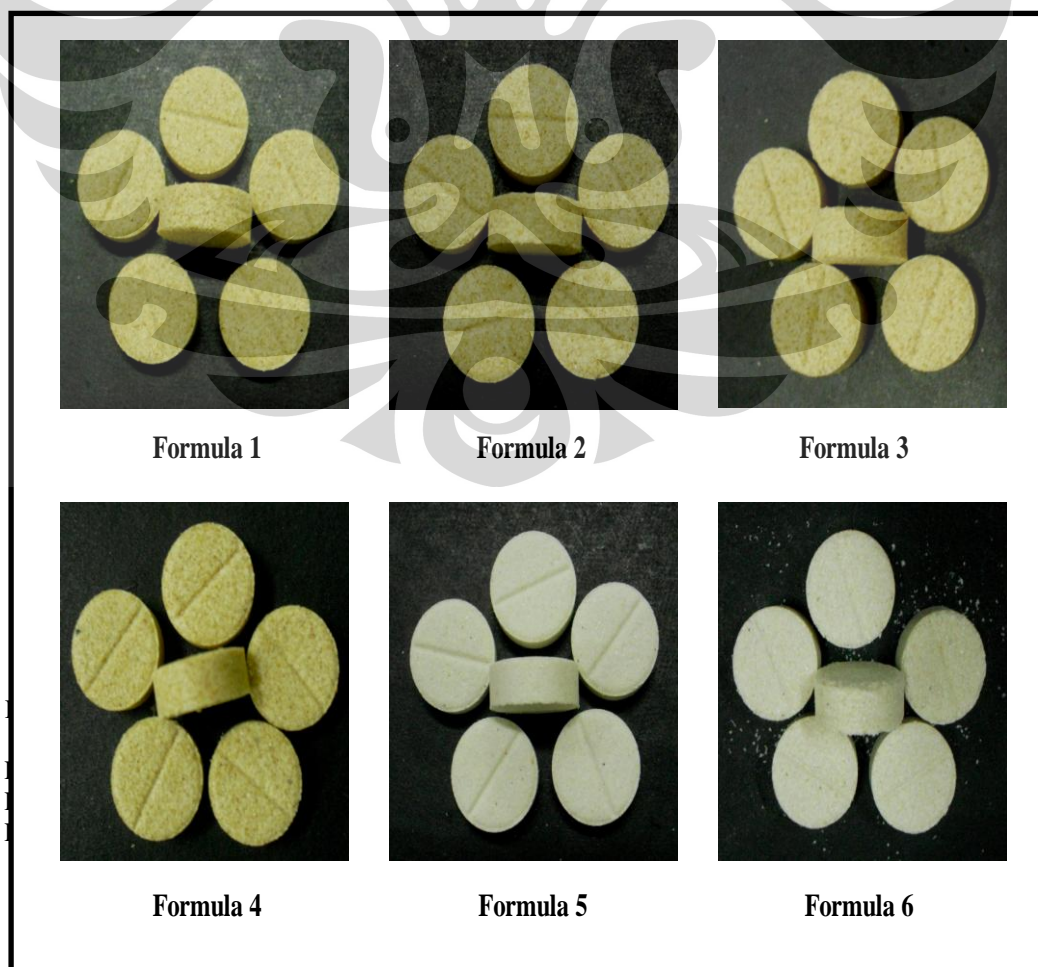
Gambar 4.9 Diagram batang laju alir (g/detik) Formula 1 sampai Formula 6



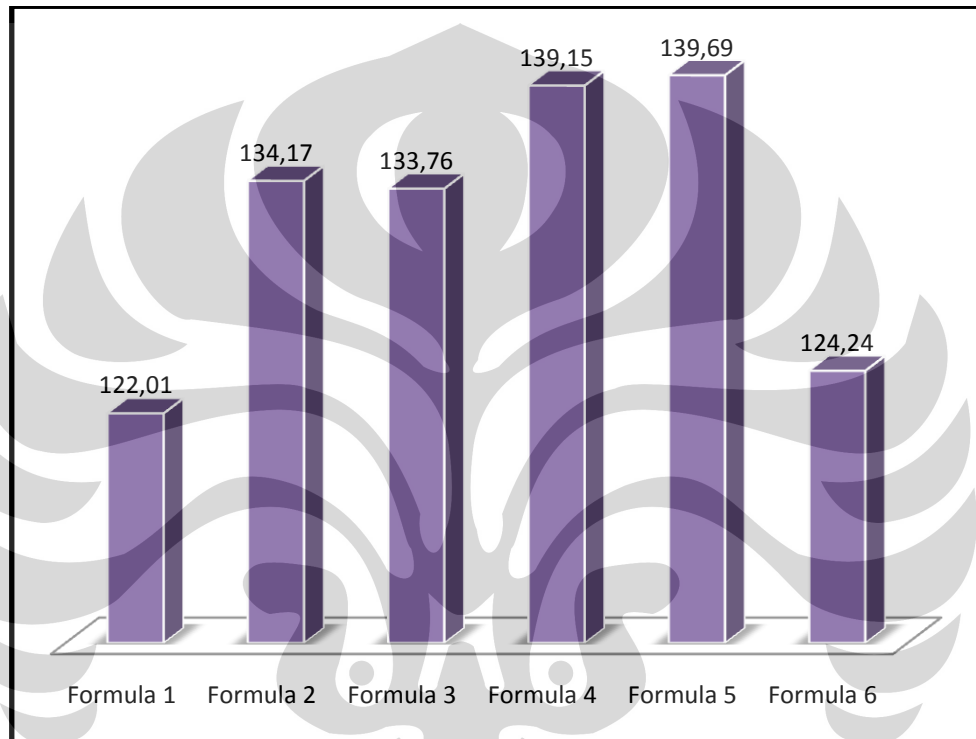
Gambar 4.10 Diagram batang sudut reposit (°) Formula 1 sampai Formula 6



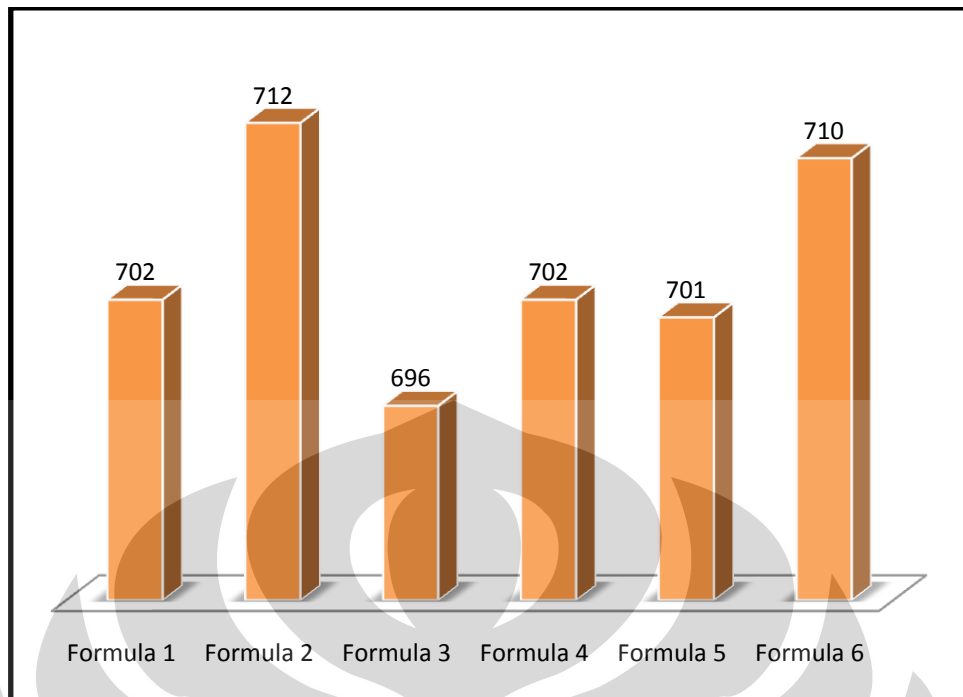
Gambar 4.11 Diagram batang indeks kompresibilitas (%) Formula 1 sampai Formula 6



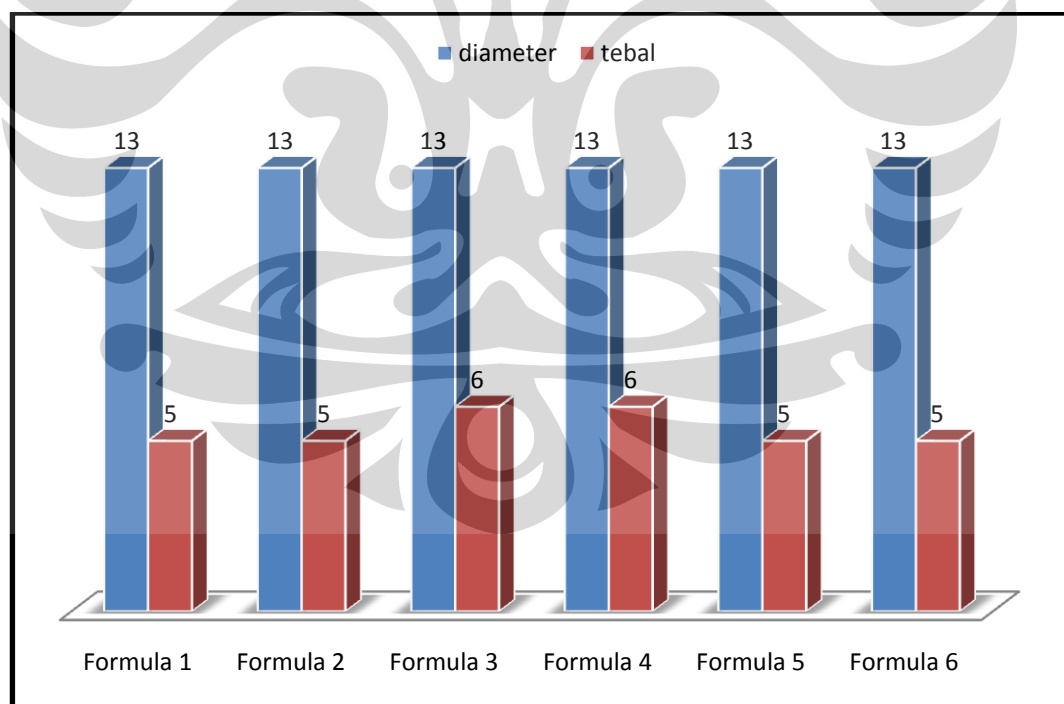
Gambar 4.12 Tablet Formula 1 sampai Formula 6



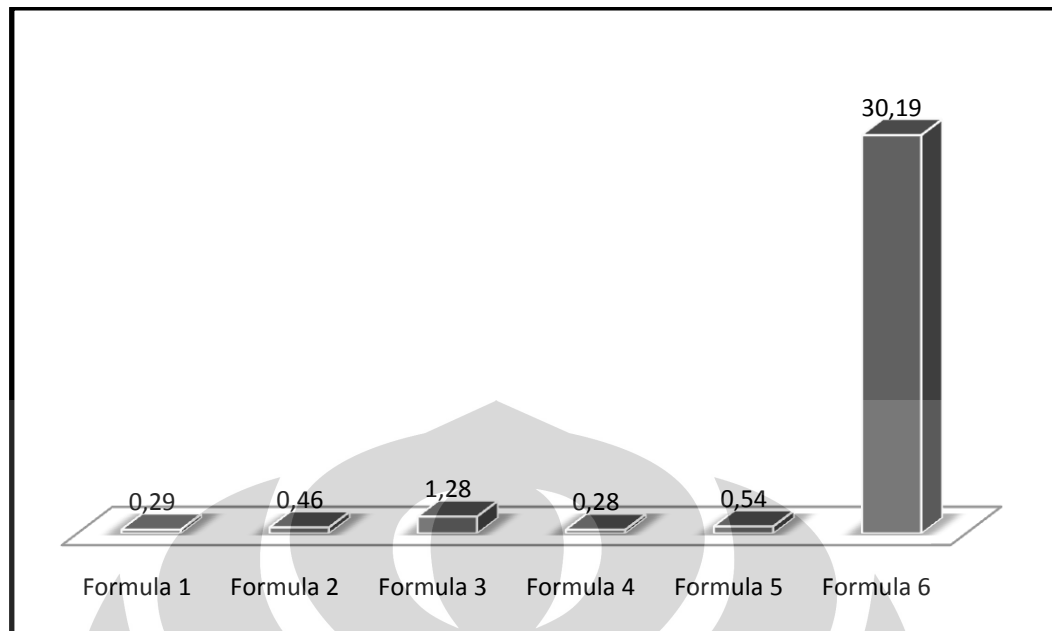
Gambar 4.13 Diagram batang kandungan obat (%) Formula 1 sampai Formula6



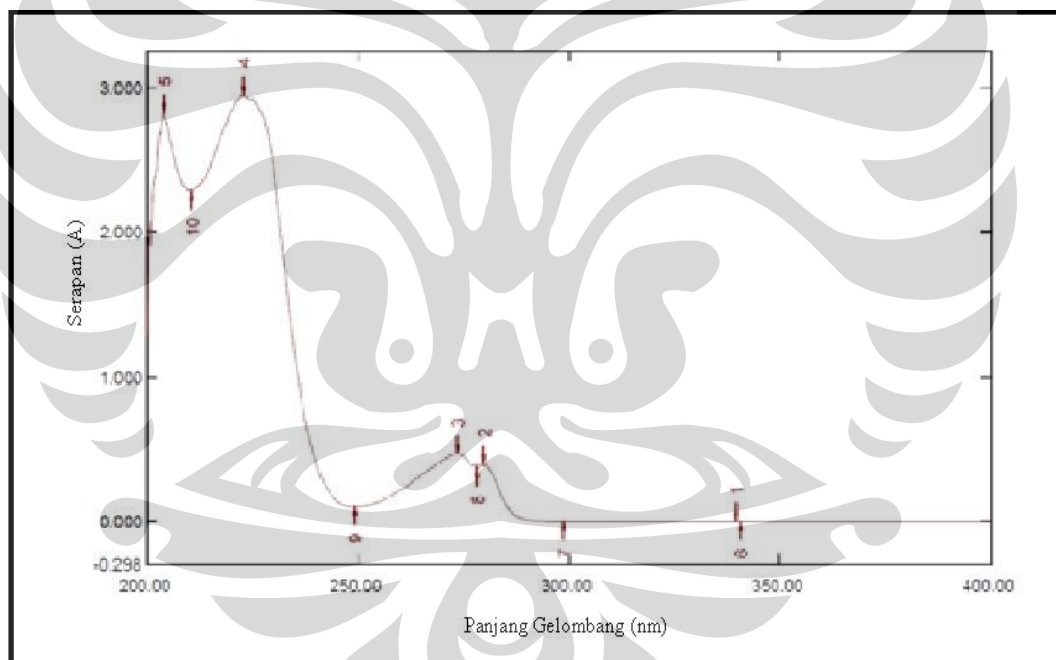
Gambar 4.14 Diagram batang bobot tablet (mg) Formula 1 sampai Formula 6



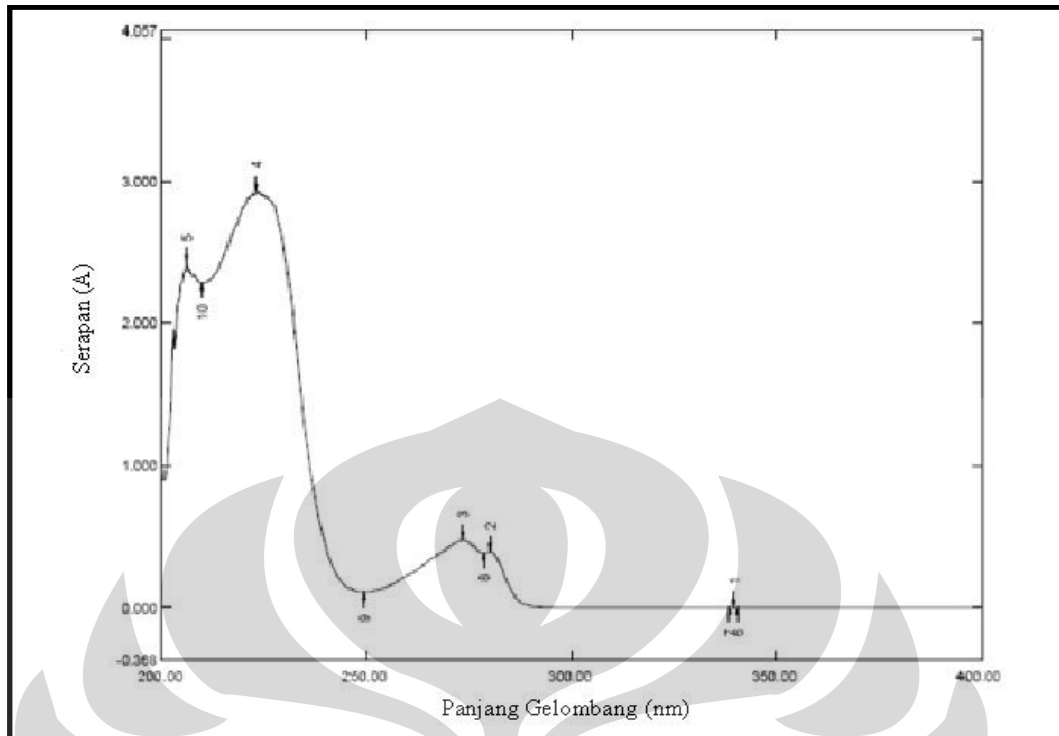
Gambar 4.15 Diagram batang ukuran tablet (mm) Formula 1 sampai Formula 6



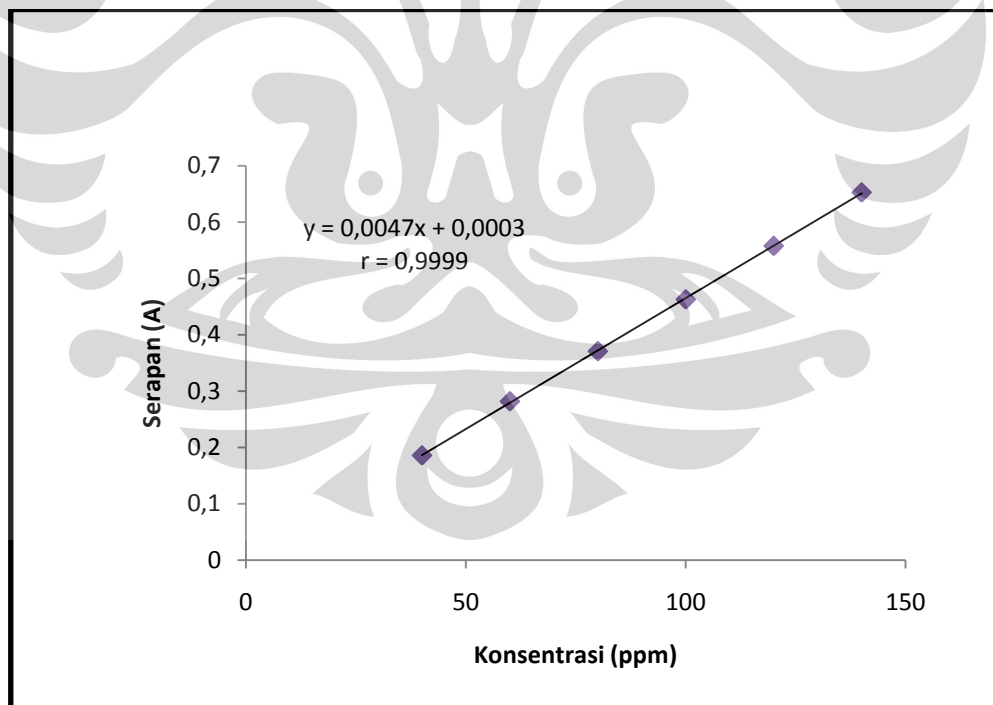
Gambar 4.16 Diagram batang keregasan (%) Formula 1 sampai Formula 6



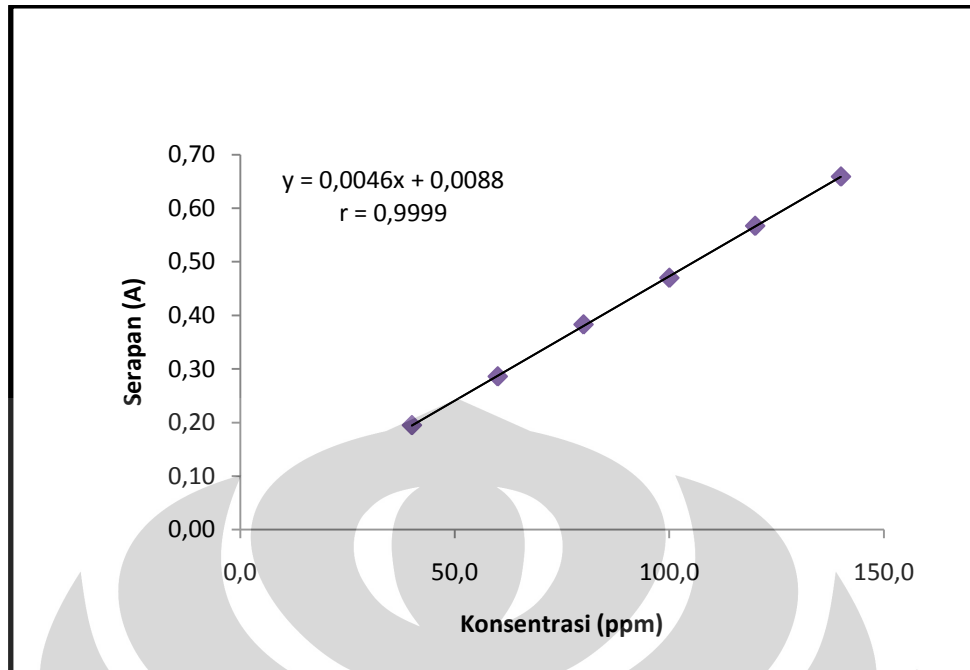
Gambar 4.17 Spektrum serapan larutan atenolol dalam medium HCl 0,1 N pada panjang gelombang maksimum 273,60 nm



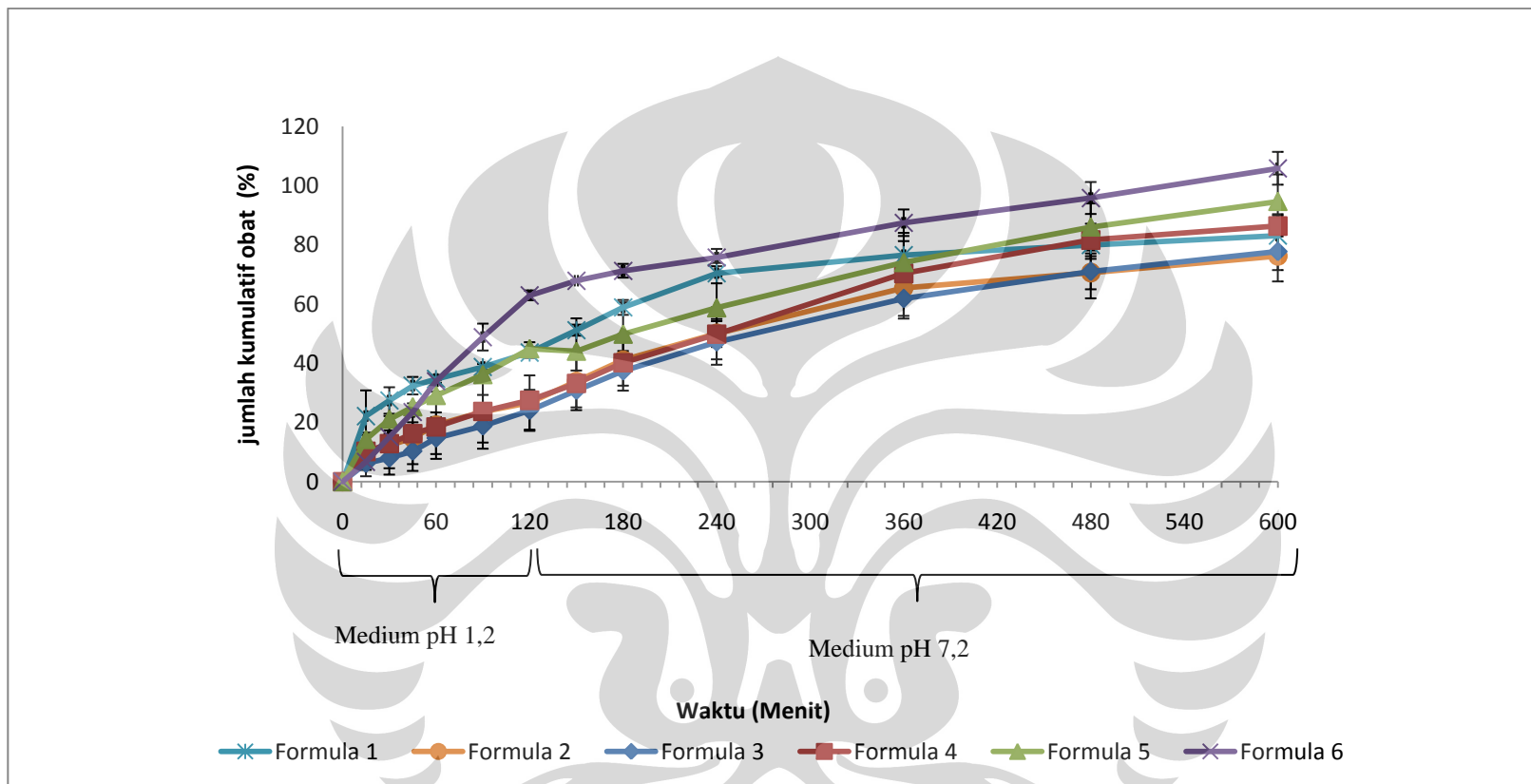
Gambar 4.18 Spektrum serapan larutan atenolol dalam medium dapar fosfat pH 7,2 pada panjang gelombang maksimum 274,00 nm



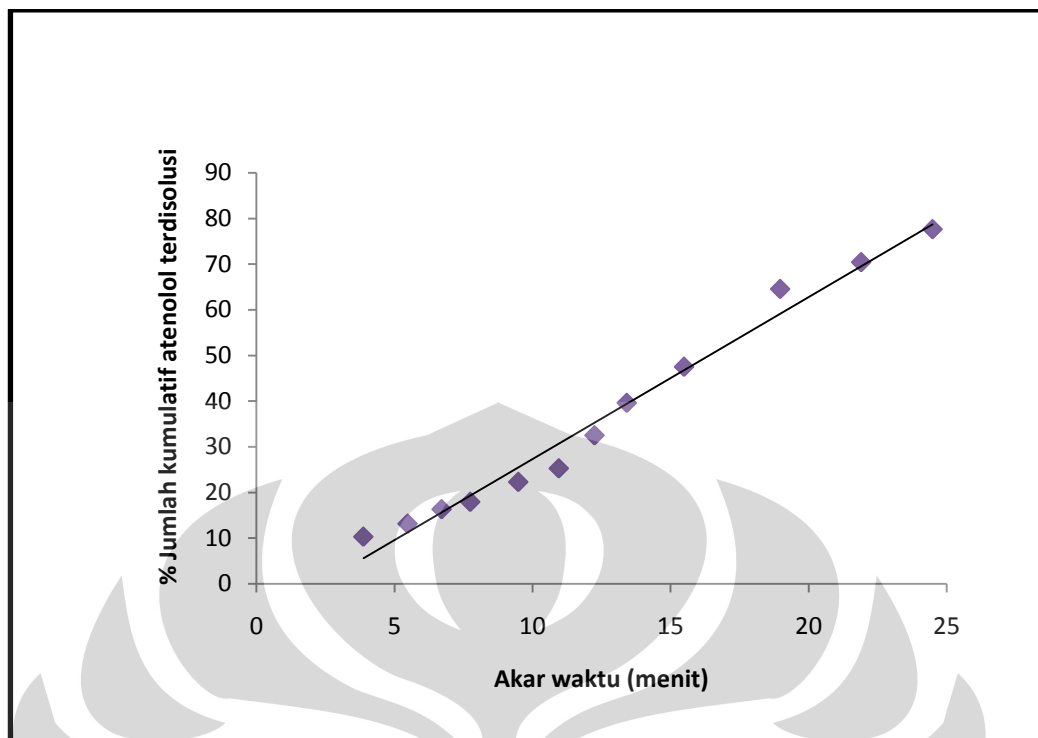
Gambar 4.19 Kurva kalibrasi atenolol dalam medium HCl 0,1 N pada panjang gelombang maksimum 273,60 nm



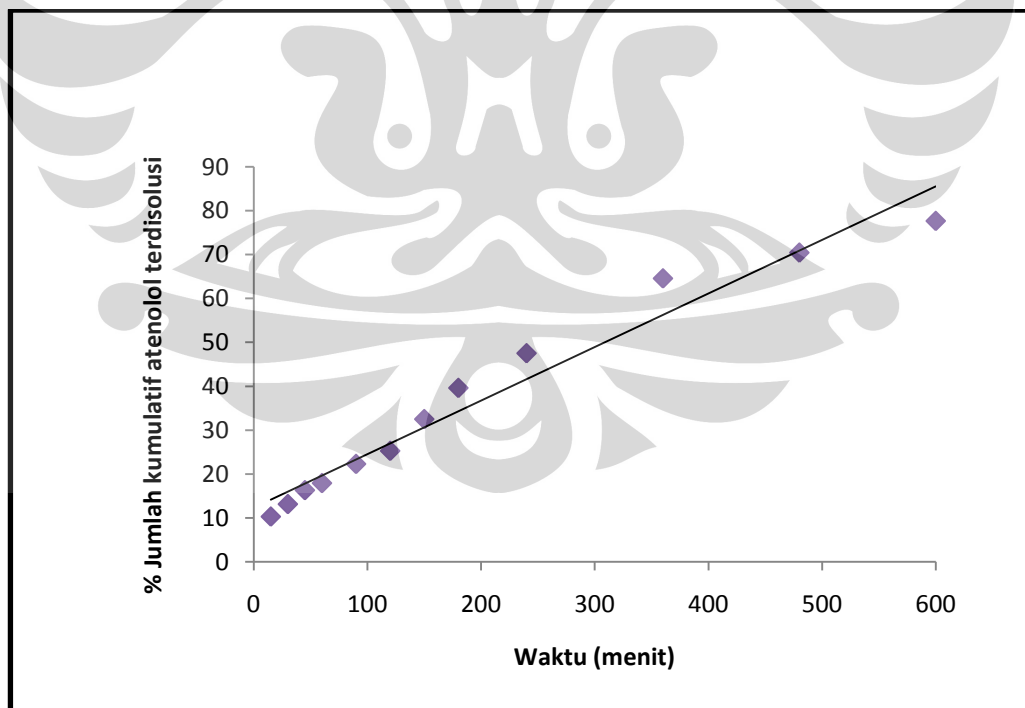
Gambar 4.20 Kurva kalibrasi atenolol dalam medium dapar fosfat pH 7,2 pada panjang gelombang maksimum 274,00 nm



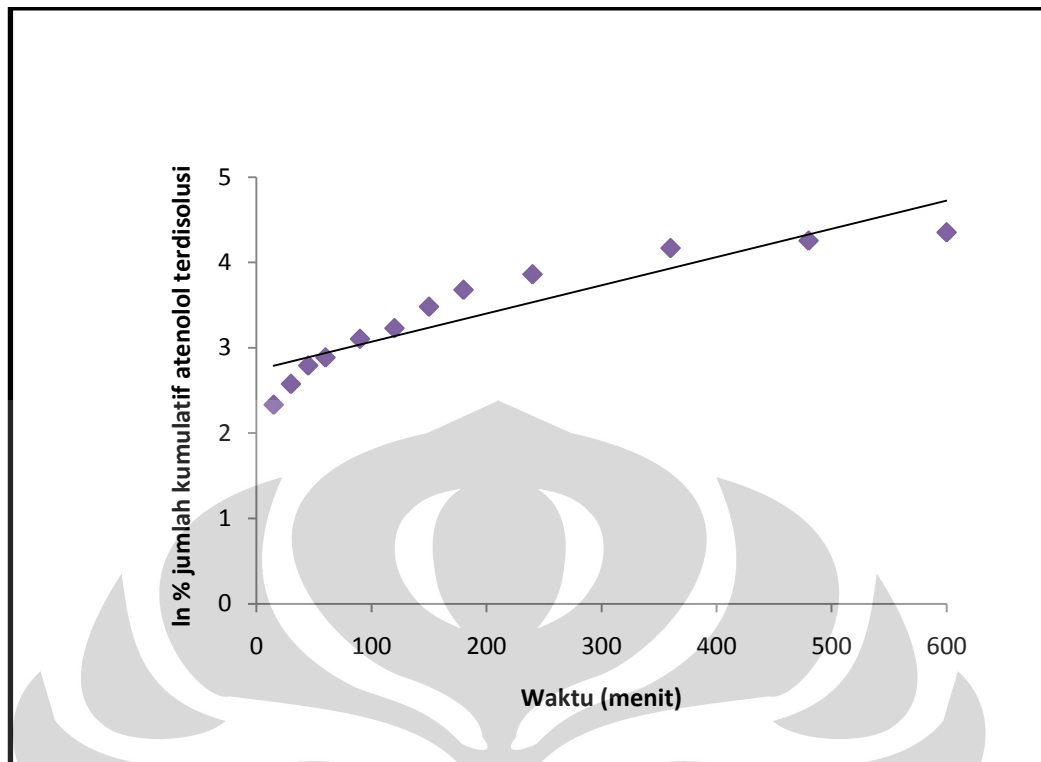
Gambar 4.21 Grafik pelepasan kumulatif atenolol (%) dalam medium HCl 0,1 N selama 2 jam dan dilanjutkan dalam medium dapar fosfat pH 7,2 selama 8 jam. Uji dilakukan pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata ($n=3$)



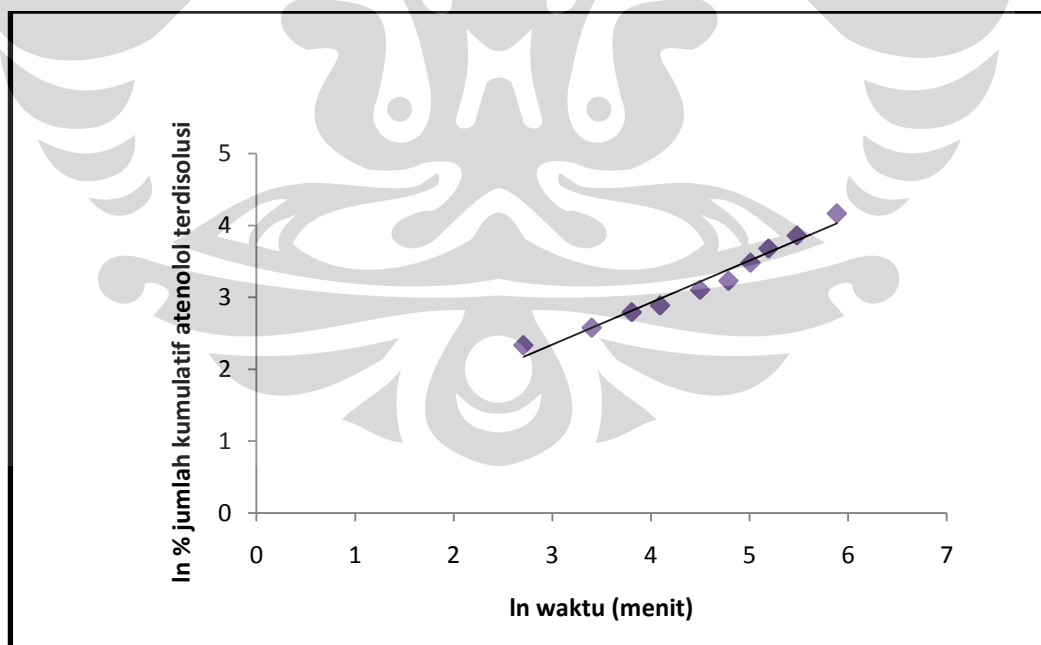
Gambar 4.22 Kinetika pelepasan atenolol model Higuchi Formula 2 (EK-HPMC 1:1)



Gambar 4.23 Kinetika pelepasan atenolol model Orde nol Formula 2 (EK-HPMC 1:1)



Gambar 4.24 Kinetika pelepasan atenolol model Orde satu Formula 2 (EK-HPMC 1:1)



Gambar 4.25 Kinetika pelepasan atenolol model Korsmeyer-Peppas Formula 2 (EK-HPMC 1:1)

Tabel 4.1 Kekuatan gel pada konsentrasi 10% b/v

Eksipien	Kekuatan Gel (gf/mm)			Rata-rata	Standar deviasi
	percoobaan I	percoobaan II	percoobaan III		
	Kitosan	26,55	26,33		
SSG	-	-	-	-	-
Koproses Kitosan-SSG 1:1	2,52	2,59	2,56	2,56	0,04
Koproses Kitosan-SSG 1:2	-	-	-	-	-
Koproses Kitosan-SSG 1:3	-	-	-	-	-

Tabel. 4.2 Daya mengembang dalam medium HCl 0,1 N

Waktu (jam)	Daya mengembang (%)			
	Kitosan	SSG	EK Kitosan-SSG	Campuran Fisik Kitosan-SSG
0	0±0	0±0	0±0	0±0
1	977,27 ± 63,823	738,69 ± 34,969	1011,6 ± 222,64	793,92 ± 55,148
2	997,89 ± 51,656	744,12 ± 38,063	1098,6 ± 244,67	832,23 ± 90,473
3	926,46 ± 40,636	661,13 ± 36,862	1154,5 ± 231,78	822,56 ± 92,96

Tabel. 4.3 Daya mengembang dalam medium dapar fosfat pH 7,2

Waktu (jam)	Daya mengembang (%)			
	Kitosan	SSG	EK Kitosan-SSG	Campuran Fisik Kitosan-SSG
0	0±0	0±0	0±0	0±0
1	320,29 ± 143,51	205,88 ± 62,46	543,16 ± 36,41	317,61 ± 73,40
2	325,00 ± 110,95	215,63 ± 50,48	606,95 ± 29,76	338,74 ± 61,20
3	373,97 ± 124,35	283,84 ± 31,00	657,11 ± 132,52	357,90 ± 68,27

Tabel 4.4 Evaluasi granul

Parameter	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Kadar air (%)	6,10	5,95	5,70	5,78	6,99	9,17
Laju alir (g/detik)	2,14	2,50	2,64	2,47	2,25	1,47
Sudut reposa (°)	32,38	18,43	19,60	25,64	25,69	30,87
Indeks kompresibilitas (%)	10,71	11,76	12,9	16,67	10,34	17,39
Rasio Hausner	1,12	1,13	0,87	1,2	1,12	1,21

Tabel 4.5 Evaluasi tablet

Parameter	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Kandungan obat	122,01±8,00	134,17±9,11	133,76±3,45	139,15±3,45	129,69±4,87	124,24±13,81
Bobot (mg)	702±3,77	712±2,58	696±2,64	702±1,40	701±2,1	710±5,16
Diameter (mm)	13±0,03	13±0,05	13±0,02	13±0,03	13±0,03	13±0,01
Tebal (mm)	5±0,07	5±0,12	6±0,07	6±0,03	5±0,02	5±0,01
Kekerasan (kP)	3,46±0,34	5,26±1,03	2,37±0,50	3,49±0,41	6,30±0,38	5,25±1,09
Keregasan (%)	0,29	0,46	1,28	0,28	0,54	30,19

Tabel 4.6 Data serapan atenolol dalam medium HCL 0,1 N pada panjang gelombang maksimum 273,60 nm

Konsentrasi atenolol (ppm)	Serapan (A)
40	0,186
60	0,282
80	0,371
100	0,463
120	0,558
140	0,653
Persamaan kurva kalibrasi	$y = 0,0047x + 0,0003$
Koefisien korelasi	$r = 0,9999$

Tabel 4.7 Serapan atenolol dalam medium dapar fosfat pH 7,2 pada panjang gelombang maksimum 274,00 nm

Konsentrasi atenolol (ppm)	Serapan (A)
40	0,195
60	0,286
80	0,383
100	0,470
120	0,567
140	0,659
Persamaan kurva kalibrasi	$y = 0,0046x + 0,0088$
Koefisien korelasi	$r = 0,9999$

Tabel 4.8 Pelepasan kumulatif atenolol secara *in vitro* Formula 1 sampai Formula 6 (% w/w)

Medium	Waktu (menit)	Pelepasan atenolol dari matriks (% w/w)													
		F1		F2		F3		F4		F5		F6			
HCl 0,1 N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	15	22,17 ± 8,67	10,27 ± 6,28	6,18 ± 4,36	10,24 ± 2,62	14,28 ± 1,49	6,71 ± 0,60								
	30	27,42 ± 4,48	12,29 ± 7,77	8,00 ± 5,63	12,83 ± 4,48	21,11 ± 1,04	15,10 ± 1,04								
	45	32,43 ± 2,96	14,78 ± 8,86	10,33 ± 6,71	16,22 ± 3,83	25,31 ± 1,15	23,54 ± 1,14								
	60	34,69 ± 1,36	19,09 ± 9,77	14,75 ± 7,05	18,55 ± 4,86	29,13 ± 1,28	33,90 ± 0,47								
	90	38,74 ± 1,00	23,68 ± 10,48	18,82 ± 7,69	23,74 ± 5,57	36,18 ± 1,32	48,86 ± 4,54								
	120	43,65 ± 1,81	26,74 ± 9,16	24,10 ± 6,93	27,52 ± 0,52	44,93 ± 2,19	62,96 ± 1,66								
dapar fosfat pH 7,2	150	51,19 ± 1,87	33,92 ± 8,84	30,86 ± 6,69	33,21 ± 0,85	44,09 ± 11,08	67,90 ± 0,28								
	180	58,87 ± 2,51	41,15 ± 8,71	37,45 ± 6,70	40,22 ± 0,30	49,84 ± 10,75	71,26 ± 2,32								
	240	70,46 ± 3,45	50,11 ± 8,79	47,23 ± 7,73	49,85 ± 4,37	58,75 ± 10,60	75,72 ± 2,92								
	360	76,55 ± 4,73	65,46 ± 9,45	61,90 ± 6,80	70,36 ± 3,10	74,06 ± 9,99	87,49 ± 4,49								
	480	80,01 ± 4,72	70,66 ± 8,72	71,06 ± 6,06	81,67 ± 5,48	86,06 ± 7,94	95,85 ± 5,40								
	600	83,14 ± 7,23	76,25 ± 8,59	77,78 ± 6,29	86,39 ± 3,52	94,70 ± 9,11	105,89 ± 5,55								

Tabel 4.9 Parameter beberapa model kinetika pelepasan obat

Parameter	Model Kinetika Pelepasan Obat			
	Orde Nol	Orde Satu	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
	F1			
r	0,9030	0,5925	0,9827	0,9682
k	0,1224	0,0036	3,5025	1,4430
n				1,2239
	F2			
r	0,9751	0,7386	0,9894	0,9918
k	0,1272	0,0045	3,3945	1,1901
n				1,4614
	F3			
r	0,9792	0,7895	0,9864	0,9943
k	0,1340	0,0051	3,5496	0,8685
n				1,4024
	F4			
r	0,9833	0,7810	0,9819	0,9950
k	0,1463	0,0049	3,8419	1,0257
n				1,4326
	F5			
r	0,9591	0,6672	0,9991	0,9874
k	0,1540	0,0042	4,2193	1,3326
n				1,3141
	F6			
r	0,8890	0,6543	0,9696	0,9940
k	0,1632	0,0046	4,6818	0,8582
n				1,1278

Lampiran 1. Sertifikat analisis kitosan


PT.VITALHOUSE INDONESIA
BIOTECHNOLOGY (CHITIN & CHITOSAN)
 Jl.Raya Waruduwur Km.7 Mundu, Cirebon 45173 West Java-
 Indonesia
 Telp.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



Lampiran 2. Sertifikat analisis *Sodium Starch Glycolate* (SSG)

GUJARAT MICROWAX PRIVATE LIMITED

UNIT - II

Sodium Starch Glycolate Type A Ph. Eur., NF, JP
CERTIFICATE OF ANALYSIS

Batch No: 6210912033

Manufacturing date: December, 2009

Manufacturing Site: Nandasan, India

Expiry Date: November, 2013 (4 years)

Description Almost white, fine, free-flowing powder, very hygroscopic, practically insoluble in methylene chloride. It gives a translucent suspension in water.
Examined under a microscope it conforms to the description of Ph. Eur.

Characteristics	Specifications	Reference	Results
Identification (NF A, B, C, D)	passes	NF	passes*
Identification (Ph. Eur. A)	passes	Ph. Eur.	passes
Identification (Ph. Eur. B, C, D)	passes	Ph. Eur.	passes*
Identification (JP 1, 2, 3)	passes	JP	passes*
pH	5.5 - 7.5	Ph. Eur., NF, JP	6.7
Loss on Drying	Max. 10.0 %	Ph. Eur., NF, JP	7.0%
Assay (Na ⁺ from Starch glycolate)	2.8 - 4.2 %	Ph. Eur., NF, JP	2.9%
Sodium chloride	Max. 7.0 %	Ph. Eur., NF, JP	5.4%
Appearance of solution	passes	Ph. Eur.	passes*
Sodium glycolate	Max. 2.0 %	Ph. Eur., NF, JP	passes*
Heavy Metals	Max. 20 ppm	Ph. Eur., USP, JP	passes*
Iron	Max. 20 ppm	Ph. Eur., USP, JP	< 10 ppm
Sulphated ash	Max. 15.0 %	In house	8.1%
Particle size [through 140 mesh]	Min. 99 %	In-house	passes

Microbial Analysis	Specifications	Reference	Results
Total Aerobic Microbial Plate Count	Max. 1000 CFU/g	Ph. Eur., USP	45
Total Yeast and Molds Cont	Max. 100 CFU/g	Ph. Eur., USP	10
E. Coli, Pseudomonas Aeruginosa	Absent in 10 g	Ph. Eur., USP	Absent
Staph. Aureus, Salmonella Spec.	Absent in 10 g	Ph. Eur., USP	Absent

* Results reported are expected results based on historical data.

The raw materials, manufacturing process and product do not contain any of the solvents listed in Residual Solvents (Ph. Eur.<5.4>, USP<467>) except for ethanol limited to <3.0%.

For GUJARAT MICROWAX PVT. LTD. (Unit-2)

Chemist Quality Control / Jayesh prajapati / DATE : 17/12/2009

Manufacturer:
INDIA
Gujarat Corporate Office

Sales + Marketing:
WORLDWIDE
JRS PHARMA GMBH+CO.KG

USA + CANADA
JRS PHARMA LP

401/402 Sarthik Square
Nr. GNFC Tower
Sarkhej-Gandhinagar Highway

Holzmuhle 1
D-73494 Rosenberg (Germany)
Phone: + 49 (0) 79 67 / 1 52-0

2981 Route 22, Suite 1
Patterson, NY 12563-2359
Toll-Free: (800) 431-2457

Lampiran 3. Sertifikat analisis atenolol

calao

Certificate of Analysis

CAS NO. 29122-68-7 - HS NO. 2924.29.90.90

Product:	ATENOLOL		
Batch No.:	AM20109078	Mfg. date:	September 2009
Quantity:	50 KG	Exp. date:	August 2014

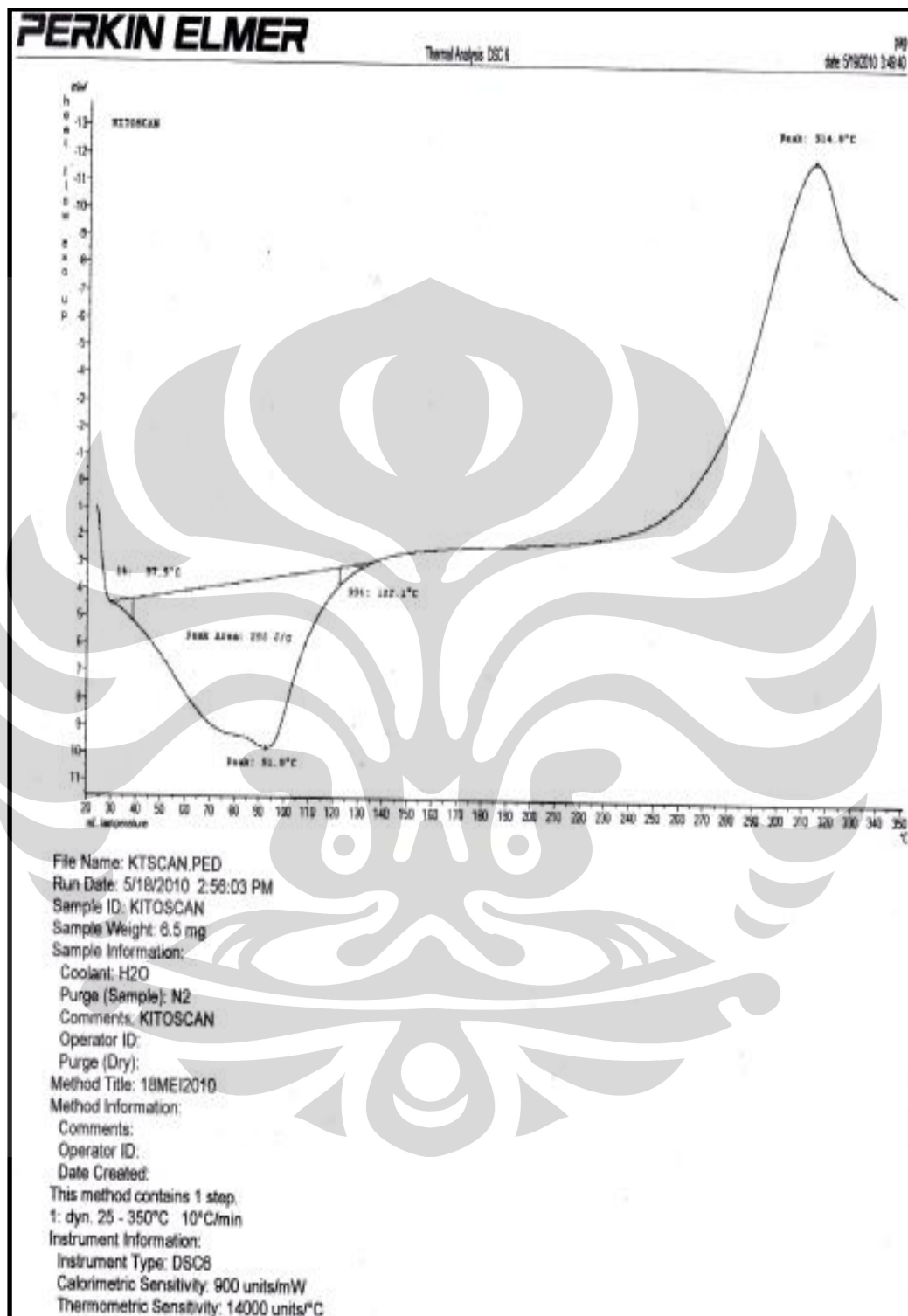
Test	Specifications	Results
Appearance	A white or almost white powder	Conform
Solubility	Sparingly soluble in water, soluble in ethanol, slightly soluble in methylene chloride.	Conform
Identification	Identification A,B, D. a) Melting Point: 152°C to 155°C b) By UV: 1.15 TO 1,20 d) T.L.C.: to comply	152°C -154 °C. 1.17 Conform
Appearance of solution	1.0% w/v solution in water should be clear & not more intensely coloured than degree 6 of the range of reference solutions of the most appropriate colour.	Conform
Optical rotation	+ 0.10° to - 0.10°	0°
Chlorides	NMT 0.1%	Conform
Loss on drying	NMT 0.5% w/w	0.35%
Sulphated ash	NMT 0.1 % w/w	0.079%
Assay (On dry basis)	99.0 – 101.0% w/w	99.63%
Related substances	Any individual impurity: NMT 0.25% Total impurity: NMT 0.5%	0.09% 0.29%
Additional tests		
Bulk density (*)		
1) Untapped	Informative	0.25 gm/ml
2) Tapped (By 50 strokes)		0.36 gm/ml
Colour intensity	NMT 0.060	0.019%
Solubility rate	NLT 80.0%	96.22%
The product is conform to <input checked="" type="checkbox"/> Ph. Eur.		
(*) Bulk density determined as per in-house requirement		

APPROVED

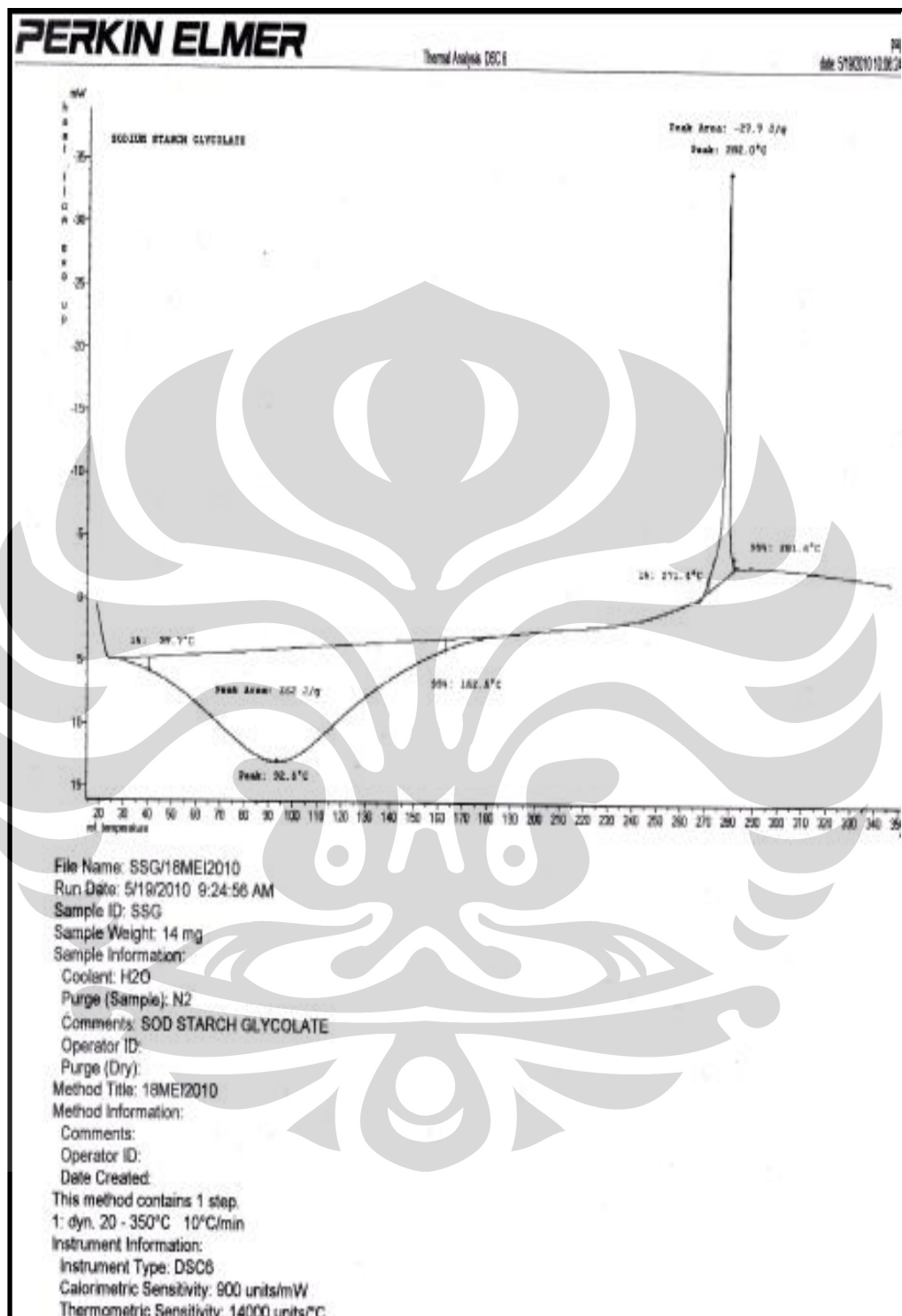
CALAO s.r.l. - Via G.B. Grassi, 15 - 20157 Milano - Italy
Cap. Soc. € 260.000 i.v. - Reg. Impr. Milano 178510 - R.E.A. Milano 974988 - P.IVA/VAT IT 03821040155

Operator	Tel. +39 02 332078 1	Fax +39 02 33201013	E-mail: resfar@calao.it
Business Develop. & Sales	Tel. +39 02 332078 602	Fax +39 02 33201013	E-mail: customerservice@calao.it
Medical	Tel. +39 02 332078 603	Fax +39 02 3570027	E-mail: teedep@calao.it
Regulatory Affairs & Serinfar	Tel. +39 02 332078 605	Fax +39 02 3570027	E-mail: regaff@calao.it
Financial & Administration	Tel. +39 02 332078 604	Fax +39 02 33202146	E-mail: idma@calao.it

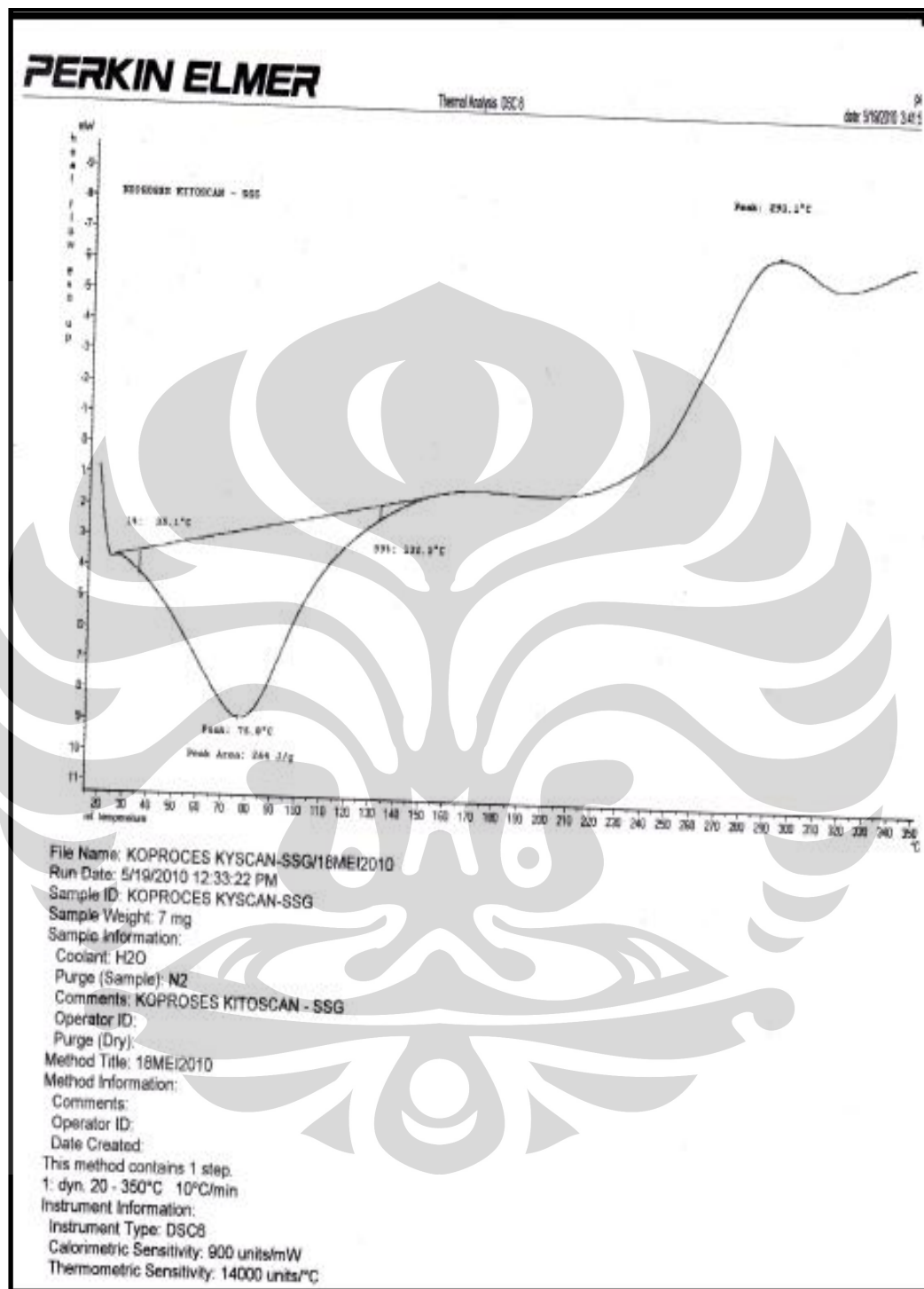
Lampiran 4. Termogram kitosan



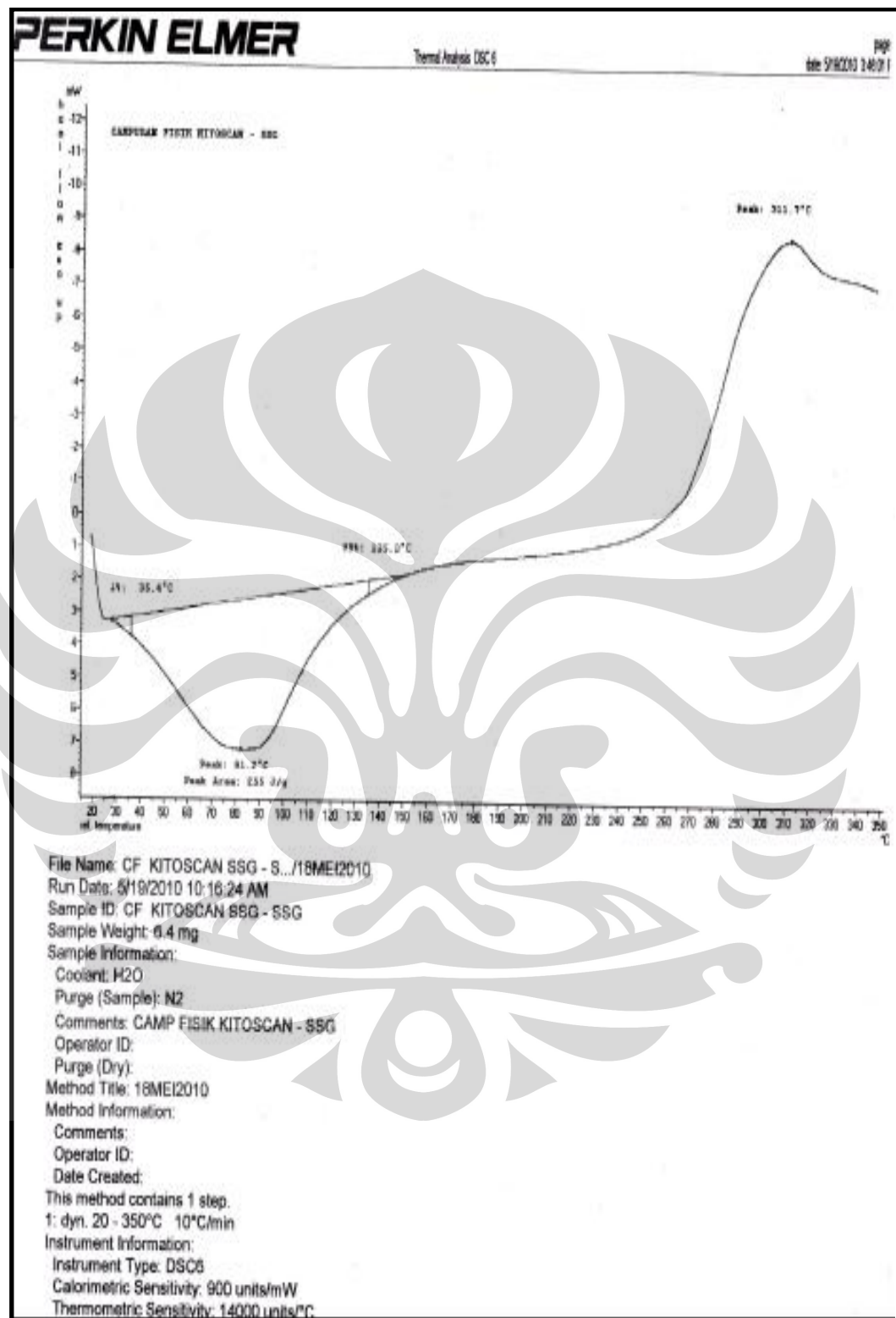
Lampiran 5. Termogram SSG



Lampiran 6. Termogram ekspisien koproses kitosan-SSG



Lampiran 7. Termogram campuran fisik kitosan-SSG



Lampiran 8. Perhitungan jumlah kumulatif pelepasan atenolol

$$W_t = \frac{(Y_t - a) \times F_p \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{t-1} - a) \times F_p \times S}{b \times 1000}$$

$$\% \text{ disolusi} = \frac{W_t}{W_o} \times 100\%$$

Pelepasan atenolol dari tablet (mg):

$$\text{Menit ke } - 15 = \frac{(Y_{15} - a) \times F_p \times M}{b \times 1000}$$

$$\text{Menit ke } - 30 = \frac{(Y_{30} - a) \times F_p \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{15} - a) \times F_p \times S}{b \times 1000}$$

$$\text{Menit ke } - 45 = \frac{(Y_{45} - a) \times F_p \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{30} - a) \times F_p \times S}{b \times 1000} + \frac{(Y_{15} - a) \times F_p \times S}{b \times 1000}$$

$$\text{Menit ke } - 600 = \frac{(Y_{600} - a) \times F_p \times M}{b \times 1000} + \dots + \frac{(Y_{15} - a) \times F_p \times S}{b \times 1000}$$

Keterangan:

W_t = jumlah akumulatif atenolol yang terdisolusi pada waktu t

W_o = banyaknya atenolol yang terdapat dalam tablet

Y_t = serapan atenolol pada menit ke-t

Y_{t-1} = serapan atenolol pada menit sebelum menit ke-t

F_p = faktor pengenceran

M = volume medium disolusi yang digunakan (900 mL)

S = volume pengambilan sampel (10 mL)

a = koefisien intersep kurva kalibrasi

b = slope kurva kalibrasi

Lampiran 9. Perhitungan nilai koefisien pelepasan dari beberapa model kinetika

Persamaan Umum	$y = a + bx$
Orde nol	$M_t / M_0 = k_0.t$
Orde satu	$\ln M_t / M_0 = k_1.t$
Higuchi	$M_t / M_0 = k_H.t^{1/2}$
Korsmeyer-Peppas	$M_t/M_0 = k.t^n$

Dengan mengolah data hasil disolusi menjadi persamaan $y = bx + a$, maka dapat dihitung nilai-nilai koefisien sebagai berikut:

k_0 , k_1 dan $k_H = b$ untuk kinetika pelepasan orde nol, orde satu, dan Higuchi

$\ln k = a \rightarrow k = \text{arc ln } a$; $n = b$ untuk kinetika pelepasan Korsmeyer-Peppas

Contoh perhitungan Model Kinetika Korsmeyer-Peppas dari Formula 2:

t (waktu)	$\ln t$ (x)	$\ln M_t/M_0$ (y)
15	0	0
30	2,70805	2,333615
45	3,01197	2,577157
60	3,806662	2,792542
90	4,094345	2,886902
120	4,49981	3,104604
150	4,787492	3,229776
180	5,010635	3,481342
240	5,192957	3,679044
360	5,480639	3,860885
480	5,886104	4,167367
600	0	0

$$y = 1,4614x + 0,1740 \quad n = 1,4614$$

$$r = 0,9918 \quad k = 1,1901$$