



UNIVERSITAS INDONESIA

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI KITOSAN FTALAT
SEBAGAI MatriKS SEDIAAN LEPAS LAMBAT**

SKRIPSI

**RINI NOVITA
0706197704**

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



UNIVERSITAS INDONESIA

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI KITOSAN FTALAT
SEBAGAI MATRIKS SEDIAAN LEPAS LAMBAT**

SKRIPSI

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

**RINI NOVITA
0706197704**

**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 : Rini Novita

NPM : 0706197704

Tanda Tangan : 






Tanggal : 12 Juli 2010

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Rini Novita
NPM : 0706197704
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Judul Skripsi : Preparasi dan Karakterisasi Kitosan Ftalat 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 | : Dr. Arry Yanuar, M.S, Apt | () |
| Penguji I | : Dr. Nelly D Leswara, MSc, Apt | () |
| Penguji II | : Dra. Juheini Amin, MSi | () |
| Penguji III | : Drs. Umar Mansur, MSc | () |

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 12 Juli 2010

KATA PENGANTAR

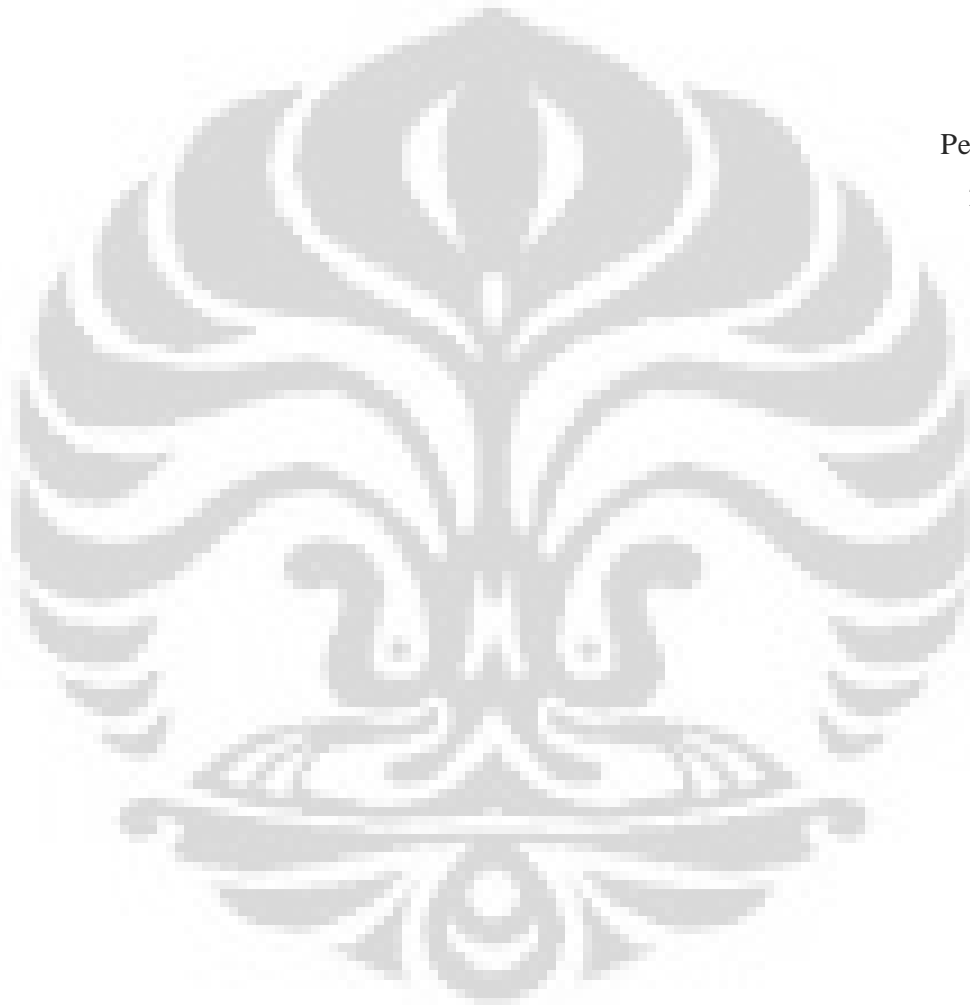
Puji syukur kehadiran Tuhan Yesus Kristus yang senantiasa memberikan kasih dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Dalam pelaksanaan penelitian ini, penulis banyak mendapatkan bantuan berbagai pihak. Untuk itu, saya mengucapkan terima kasih kepada :

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 Dr. Arry Yanuar, MS, Apt selaku Pembimbing II yang telah meluangkan waktu untuk membimbing penulis dan memberikan bantuan serta saran selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
3. Ibu Santi Purnasari, S.Si., M.Si 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, MS selaku Ketua Program Sarjana Ekstensi Departemen Farmasi FMIPA UI.
5. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
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 Farmasetika, Laboratorium Farmakologi, Laboratorium Mikrobiologi dan Laboratorium Kimia, terimakasih atas kebersamaannya selama masa penelitian.
8. Teman-teman ekstensi 2007, khususnya Friska Siahaan dan Bagus Wahyudi, terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya selama ini.
9. Kepada Ellys Marlina, S.Kom, Teddy Sihombing dan Pardamean sinaga yang telah memberikan dukungan moral dan materi kepada peneliti sehingga skripsi ini bisa berlangsung.

10. Dan akhirnya, tak henti penulis mengucapkan syukur dan berterimakasih kepada kedua orang tercinta yang selalu mencurahkan kasih sayang, motivasi, bantuan dan dukungan yang tak ternilai selama ini.

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 : Rini Novita
NPM : 0706197704
Program Studi : Sarjana Ekstensi Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis karya : Skripsi

demikian 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 :

Preparasi dan Karakterisasi Kitosan Ftalat 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



(Rini Novita)

ABSTRAK

Nama : Rini Novita
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Judul : Preparasi dan Karakterisasi Kitosan Ftalat sebagai Matriks Sediaan Lepas Lambat

Kitosan adalah polimer alam yang bersifat nontoksik dan biokompatibel, namun karena dapat larut dalam suasana asam maka dibuat sintesa derivat kitosan yaitu kitosan ftalat. Kitosan direaksikan dengan ftalat anhidrida, kemudian hasil yang diperoleh yaitu kitosan ftalat diuji gugus fungsinya menggunakan FTIR dan ditentukan juga derajat substitusinya secara spektrofotometri UV-Vis. Pada penelitian ini kitosan ftalat digunakan sebagai matriks sediaan lepas lambat dengan teofilin sebagai model obat. Berdasarkan evaluasi FTIR diperoleh gugus amida pada $1660-1670\text{ cm}^{-1}$, gugus aromatis pada 1580 cm^{-1} dengan derajat substitusi sebesar 8,94%. Dari hasil uji disolusi tablet teofilin diketahui bahwa kitosan ftalat memiliki kemampuan sebagai matriks dalam sistem penghantaran sediaan obat lepas lambat.

Kata Kunci: kitosan; kitosan ftalat; teofilin; matriks.

xiv + 62 hal; gambar; tab; lamp
Bibliografi : 21 (1976-2009)

ABSTRACT

Name : Rini Novita
Study Program : Pharmacy Extension
Title : Preparation and Characterization of Chitosan Phthalate as a Matrix of Sustained Release Dossage Form

Chitosan is a natural polymer that is nontoxic and biocompatible, but because it can dissolve in an acid environment, so synthesis of chitosan derivates namely chitosan phthalate is made. Chitosan reacted with phthalate anhydride, then the result is chitosan phthalate was tested using FTIR and degree of substitution of phthalate group was determined by spectrophotometry UV-Vis. In this study, chitosan phthalate used as a matrix of sustained release dossage form with theophylline as a model of drug. Based on FTIR evaluation obtained amida group at $1660-1670\text{ cm}^{-1}$, aromatic group at 1580 cm^{-1} with degree of substitution 8,94%. From the dissolution of theophylline tablets, it is known that chitosan phthalate has an ability as a matrix of sustained release drug delivery system.

Keywords: chitosan; chitosan phthalate; theophylline; matrix.

xiv + 62 pages; figures; tables; appendixes
Bibliography : 21 (1976-2009)

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 |
| ABSTRACK..... | ix |
| DAFTAR ISI | x |
| DAFTAR GAMBAR | xi |
| DAFTAR TABEL | xiii |
| DAFTAR LAMPIRAN | xiv |
| BAB 1. PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Tujuan Penelitian | 2 |
| BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA | 2 |
| 2.1 Kitosan | 3 |
| 2.2 Kitosan Ftalat | 4 |
| 2.3 Sediaan Lepas Lambat | 5 |
| 2.4 Matriks | 8 |
| 2.5 Teofilin | 9 |
| 2.6 Eksipien..... | 10 |
| BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN | 3 |
| 3.1 Lokasi | 11 |
| 3.2 Alat | 11 |
| 3.3 Bahan | 11 |
| 3.4 Cara Kerja | 12 |
| BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN | 4 |
| 4.1 Sintesis Kitosan Ftalat | 23 |
| 4.2 Karakterisasi Kitosan Ftalat | 23 |
| 4.3 Evaluasi Granul | 26 |
| 4.4 Evaluasi Sediaan Tablet | 27 |
| BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN | 5 |
| 5.1 Kesimpulan | 32 |
| 5.2 Saran | 32 |
| DAFTAR REFERENSI | 33 |

DAFTAR GAMBAR

| Gambar | Halaman |
|---|---------|
| 2.1 Struktur kitin dan struktur kitosan | 3 |
| 2.2 Reaksi kitosan dan ftalat anhidrida menghasilkan kitosan ftalat..... | 4 |
| 2.3 Pelepasan obat melalui kontrol difusi melintas membran polimer larut air | 6 |
| 2.4 Pelepasan obat melalui kontrol difusi melintas membran polimer tidak larut air | 7 |
| 2.5 Rumus bangun teofilin | 9 |
| 4.1 Proses sintesis kitosan dengan ftalat anhidrida menjadi kitosan ftalat | 36 |
| 4.2 Endapan kitosan ftalat (A), Endapan kitosan ftalat yang dicuci aseton (B), Endapan kitosan ftalat yang dicuci dietil eter (C) | 36 |
| 4.3 Ftalat anhidrida (A), kitosan (B) dan kitosan ftalat (C) | 36 |
| 4.4 Kelarutan kitosan ftalat pada larutan pH : 1,2 (A); 3,0 (B); 5,0 (C); 6,0 (D); 7,4 (E); 8,0 (F); 9,0 (G); 10,0 (H); 12,0 (I); 14,0 (J) | 37 |
| 4.5 Kelarutan kitosan asal pada larutan pH : 1,2 (A); 3,0 (B); 5,0 (C); 6,0 (D); 7,4 (E); 8,0 (F); 9,0 (G); 10,0 (H); 12,0 (I); 14,0 (J) | 37 |
| 4.6 Spektum IR serbuk kitosan asal..... | 38 |
| 4.7 Spektrum IR serbuk kitosan ftalat | 39 |
| 4.8 Titik isobestik kalium hidrogen ftalat (KHP)..... | 40 |
| 4.9 Serapan kitosan ftalat yang terhidrolisis 48 jam pada λ 262,80 nm | 41 |
| 4.10 Formula tablet 1:11 (F1) dan formula tablet 1:12 (F2)..... | 41 |
| 4.11 Kekerasan tablet F1 dan F2 | 42 |

| | |
|---|----|
| 4.12 Keregasan tablet F1 dan F2 | 42 |
| 4.13 Keseragaman bobot tablet F1 dan F2..... | 42 |
| 4.14 Keseragaman ukuran tablet F1 dan F2..... | 43 |
| 4.15 Kandungan obat tablet F1 dan F2..... | 43 |
| 4.16 Daya mengembang tablet F1 dalam medium asam klorida pH 1,2 pada suhu 37°C selama 2 jam | 44 |
| 4.17 Daya mengembang tablet F2 dalam medium asam klorida pH 1,2 pada suhu 37°C selama 2 jam | 44 |
| 4.18 Daya mengembang tablet F1 dalam medium dapar fosfat pH 7,4 pada suhu 37°C selama 8 jam | 45 |
| 4.19 Daya mengembang tablet F2 dalam medium dapar fosfat pH 7,4 pada suhu 37°C selama 8 jam | 45 |
| 4.20 Grafik daya mengembang tablet F1 dan F2 dalam medium asam klorida pH 1,2 pada suhu 37°C selama 2 jam..... | 46 |
| 4.21 Grafik daya mengembang tablet F1 dan F2 dalam medium dapar fosfat pH 7,4 pada suhu 37°C selama 8 jam..... | 46 |
| 4.22 Penentuan panjang gelombang teofilin dalam medium asam klorida pH 1,2..... | 47 |
| 4.23 Penentuan panjang gelombang teofilin dalam medium dapar fosfat pH 7,4..... | 47 |
| 4.24 Kurva kalibrasi teofilin dalam medium asam klorida pH 1,2 | 48 |
| 4.25 Kurva kalibrasi teofilin dalam medium dapar fosfat pH 7,4 | 48 |
| 4.26 Pelepasan teofilin dari tablet lepas lambat F1 dan F2 selama 10 jam | 49 |

DAFTAR TABEL

| Tabel | Halaman |
|--|---------|
| 3.1 Skala Kemampuan mengalir..... | 14 |
| 3.2 Hubungan sifat alir terhadap sudut reposa | 15 |
| 3.3 Formula tablet teofilin dengan matriks kitosan ftalat sebagai sediaan lepas lambat..... | 15 |
| 3.4 Batas penyimpangan bobot tablet..... | 18 |
| 4.1 Hasil kelarutan kitosan ftalat | 50 |
| 4.2 Hasil kelarutan kitosan asal | 50 |
| 4.3 Karakterisasi kitosan ftalat | 51 |
| 4.4 Evaluasi granul | 51 |
| 4.5 Evaluasi kekerasan tablet | 51 |
| 4.6 Evaluasi keregasan tablet | 52 |
| 4.7 Evaluasi keseragaman bobot | 52 |
| 4.8 Evaluasi keseragaman ukuran | 53 |
| 4.9 Evaluasi kandungan obat..... | 53 |
| 4.10 Persamaan kurva kalibrasi teofilin dalam medium asam klorida pH 1,2..... | 54 |
| 4.11 Persamaan kurva kalibrasi teofilin dalam medium dapar fosfat pH 7,4..... | 54 |
| 4.12 Hasil uji disolusi dalam medium asam klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,4..... | 55 |
| 4.13 Serapan berbagai pH larutan pada panjang gelombang titik isobestik λ 262,80 nm | 56 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|--|---------|
| Lampiran 1 Skema Proses Pembuatan Kitosan Ftalat dari Kitosan dengan Ftalat Anhidrida..... | 57 |
| Lampiran 2 Perhitungan Derajat Subtitusi..... | 58 |
| Lampiran 3 Data Disolusi Tablet Formula 1 | 59 |
| Lampiran 4 Data Disolusi Tablet Formula 2 | 60 |
| Lampiran 5 Sertifikat Analisis Teofilin..... | 61 |
| Lampiran 6 Sertifikat Analisis Kitosan | 62 |

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sediaan lepas lambat merupakan bentuk sediaan yang banyak diteliti karena peranannya dalam memajukan efikasi secara klinik dan meningkatkan kenyamanan pasien. Berbagai keuntungan sediaan lepas lambat diantaranya adalah mengurangi frekuensi pemberian, efek obat lebih seragam, mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah, mengurangi iritasi saluran cerna, mengurangi efek samping obat dan pasien lebih nyaman sehingga meningkatkan efektifitas terapi. Sediaan lepas lambat dirancang ada yang pelepasannya di lambung dan ada yang di usus. Untuk sediaan lepas lambat yang dirancang di usus, akan mencapai efek terapeutik yang diperpanjang dengan pelepasan obat secara perlahan-lahan ke usus (Ansel, 1989).

Untuk memperpanjang lepasnya obat di usus diperlukan suatu sistem yang dapat mengendalikan lepasnya obat, misalnya yaitu matriks yang merupakan satu bentuk pengendalian pelepasan obat dengan menggunakan bahan polimer (Lachman, 1994), salah satunya yang saat ini banyak diteliti di bidang industri adalah kitosan ftalat. Hal ini karena kitosan ftalat tidak mengembang dalam suasana asam, namun mengembang dalam suasana basa, sehingga kitosan ftalat dapat digunakan sebagai matriks pada sistem penghantaran obat lepas di usus (Aiedeh, 1999).

Kitosan ftalat merupakan hasil modifikasi dari kitosan sedangkan kitosan sendiri adalah polimer alam yang dihasilkan dari senyawa kitin yang terdeasetilasi. Kitosan memiliki sifat tidak toksik dan biokompatibel, sehingga dapat dikembangkan sebagai eksipien untuk penghantaran obat gastrointestinal (Sugita, 2009). Kitosan dimodifikasi menjadi kitosan ftalat dengan tujuan kitosan termodifikasi memiliki kemampuan mengembang dalam suasana basa yang mampu menahan pelepasan obat ke usus. Oleh karena itu diharapkan modifikasi kitosan ftalat berpotensi sebagai matriks untuk sediaan lepas lambat di usus.

Pada penelitian ini dilakukan pembuatan senyawa termodifikasi kitosan ftalat dari proses sintesis antara kitosan dengan ftalat anhidrida yang kemudian dikarakterisasi untuk mengetahui bahwa hasil sintesa yang dihasilkan adalah kitosan ftalat dan mempelajari karakter lain dari kitosan ftalat tersebut. Karakterisasi gugus fungsi dilakukan dengan menggunakan *Fourier-Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR), penentuan derajat substitusi dan uji kelarutan. Menurut literatur spektrum IR kitosan ftalat menunjukkan *peak* gugus amida pada daerah $1660-1670\text{ cm}^{-1}$ dan *peak* gugus aromatis pada daerah 1580 cm^{-1} , sedangkan pada spektrum IR kitosan normal tidak muncul *peak* pada daerah tersebut. Penentuan derajat substitusi dimaksudkan untuk mengetahui jumlah ftalat yang bereaksi dengan kitosan, karena kitosan merupakan polimer, maka jumlah tersebut dinyatakan dengan derajat substitusi dan uji kelarutan bertujuan untuk mengetahui adanya perubahan sifat kelarutan kitosan ftalat sebagai senyawa modifikasi dari kitosan (Aiedeh, 1999).

Setelah dikarakterisasi, kitosan ftalat dibuat sebagai matriks pada tablet lepas lambat dengan menggunakan teofilin sebagai model obat. Tablet lepas lambat dibuat menggunakan metode granulasi basah dan dilakukan evaluasi terhadap pelepasan obatnya dengan menggunakan uji disolusi terhadap kedua formula (Banakar, 1992).

1.2 Tujuan Penelitian

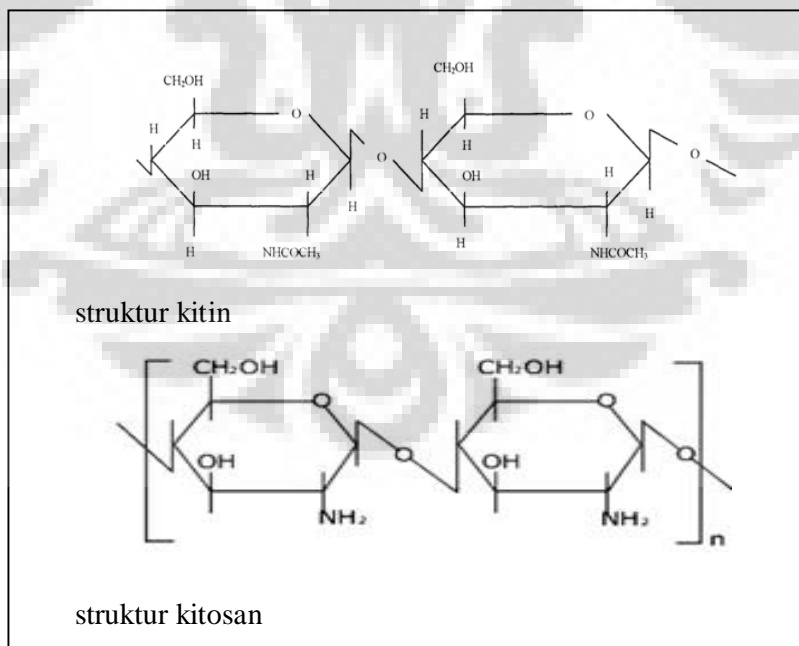
- 1.2.1 Membuat kitosan ftalat dari kitosan dan mengkarakterisasinya.
- 1.2.2 Memformulasi dan mengevaluasi kitosan ftalat sebagai matriks pada sediaan lepas lambat.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kitosan

Kitosan adalah hasil deasetilasi dari senyawa kitin yang menghasilkan gugus amin yang reaktif (Sugita, 2009). Beda kitin dengan kitosan terletak pada kelarutan dan gugus yang menempel pada C-2. Kitosan larut dalam asam asetat encer, sedangkan kitin tidak dapat larut dalam asam asetat encer, tetapi dapat larut dalam 5% Litium klorida/N,N-dimetilasetamid (LiCl/DMAc). Pada kitosan, gugus yang menempel pada C-2 adalah gugus amin, sedangkan pada kitin, gugus yang menempel pada C-2 adalah gugus asetamid (Khor, 2001). Perubahan kondisi sintesis dari kitin akan menentukan derajat deasetilasi. Derajat deasetilasi menunjukkan persentase dari gugus amin pada struktur polimer dan derajat asetilasi kitosan umumnya 85 - 97% (Sugita, 2009).



Gambar 2.1. Struktur kitin dan struktur kitosan (Sugita,2009).

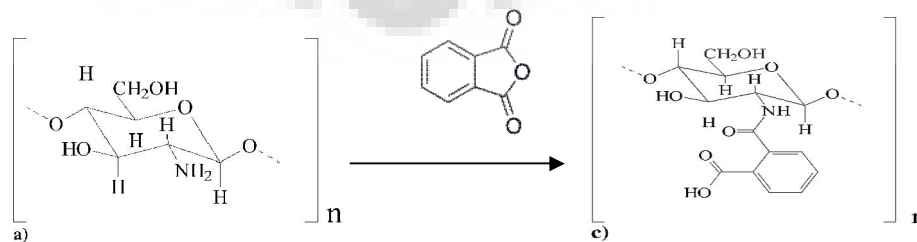
Kitosan merupakan polisakarida linier yang tersusun dari β -(1-4)-2-amino-2-deoksi-D-glukosa(D-glukosamin) (Windholz, 1976). Kitosan merupakan padatan amorf yang berwarna putih kekuningan yang kebanyakan larut dalam asam organik pada pH sekitar 4,0 tetapi tidak larut pada pH lebih besar dari pH 6,5; praktis tidak larut dalam etanol; dalam air; pelarut basa dan pelarut organik lainnya (Sugita, 2009).

Kitosan komersial tersedia dengan berbagai kemurnian dan kualitas, sehingga berat molekul kitosan juga bermacam-macam, antara 10.000-100.000, demikian juga derajat deasetillasinya. Kitosan komersial telah banyak digunakan dalam industri farmasi sebagai agen penyalut, mukoadesif, pengikat tablet, dan meningkatkan kekentalan (Rowe, Sheskey dan Owen, 2006).

2.2 Kitosan Ftalat

Kitosan dapat dimodifikasi dengan memanfaatkan reaktivitas dari gugus amin dan gugus hidroksil primer dan sekunder (Dutta, Joydeep, Tripathi, 2004). Untuk dapat digunakan sebagai bahan matriks maka hasil modifikasi kitosan harus tidak mengembang dalam suasana asam, tetapi mengembang dalam suasana basa. Menurut literatur, diketahui bahwa kitosan ftalat merupakan hasil modifikasi kitosan yang tidak larut dalam suasana asam, tetapi larut dalam suasana basa. Kitosan ftalat merupakan polimer sehingga dapat digunakan sebagai matriks. Oleh karena itu diperkirakan kitosan ftalat dapat digunakan sebagai matriks pada sediaan lepas lambat (Aiedeh, 1999).

Mekanisme pembentukan kitosan menjadi kitosan ftalat akan dijelaskan pada gambar dibawah ini.



Gambar 2.2. Reaksi kitosan dan ftalat anhidrida menghasilkan kitosan ftalat (Aiedeh, 1999).

Dilakukan karakterisasi terhadap kitosan termodifikasi yang dihasilkan, untuk mengetahui bahwa zat yang dihasilkan adalah benar kitosan ftalat dan untuk mengetahui karakter lain dari kitosan ftalat. Karakterisasi yang dilakukan melalui *Fourier-Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR), penentuan derajat substitusi dan uji kelarutan. Menurut literatur spektrum IR kitosan ftalat terlihat *peak* gugus amida pada daerah $1660-1670\text{ cm}^{-1}$ dan *peak* gugus aromatis pada daerah 1580 cm^{-1} , sedangkan pada spektrum IR kitosan normal tidak muncul *peak* pada daerah tersebut. Penentuan derajat substitusi dimaksudkan untuk mengetahui jumlah ftalat yang bereaksi dengan kitosan, karena kitosan merupakan polimer maka jumlah tersebut dinyatakan dengan derajat substitusi, dan uji kelarutan bertujuan untuk mengetahui adanya perubahan sifat kelarutan kitosan ftalat sebagai senyawa modifikasi dari kitosan (Aiedeh,1999).

2.3 Sediaan Lepas Lambat

2.3.1 Definisi Sediaan Lepas Lambat

Sediaan lepas lambat merupakan bentuk sediaan yang dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh secara perlahan-lahan atau bertahap. Obat dalam sediaan pelepasan lambat mempunyai sistem pelepasan obat yang unik, yaitu mula-mula dilepaskan kira-kira separuh dari dosis total yang merupakan dosis inisial, kemudian diikuti dengan pelepasan sisa obat secara bertahap dan seragam selama periode waktu tertentu (Ansel, 1989).

2.3.2 Kelebihan dan kekurangan sediaan lepas lambat

Kelebihan bentuk sediaan lepas lambat dibandingkan bentuk sediaan konvensional adalah mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah, mengurangi frekuensi pemberian, meningkatkan kepuasan dan kenyamanan pasien, mengurangi efek samping yang merugikan dan mengurangi biaya pemeliharaan kesehatan (Ansel, 1989). Sedangkan kekurangan sediaan lepas lambat diantaranya adalah biaya produksi lebih mahal dibanding sediaan konvensional, efektifitas

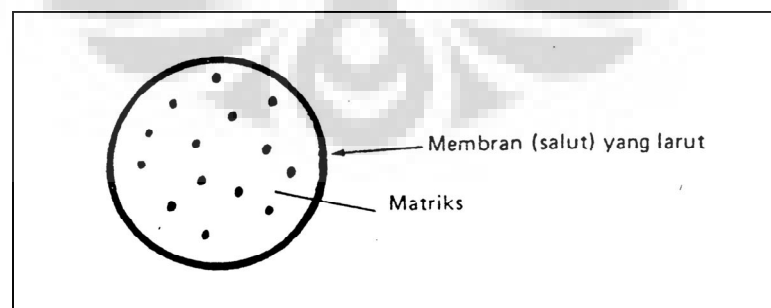
pelepasan obat dipengaruhi dan dibatasi oleh lama tinggal di saluran cerna, jika penderita mendapat reaksi samping obat atau secara tiba-tiba mengalami keracunan maka untuk menghentikan obat dari sistem tubuh akan lebih sulit dibanding sediaan konvensional (Shargel, 2004; Krowczynski, 1987).

2.3.3 Mekanisme pelepasan sediaan lepas lambat (Shargel, 2004; Lieberman, 1990).

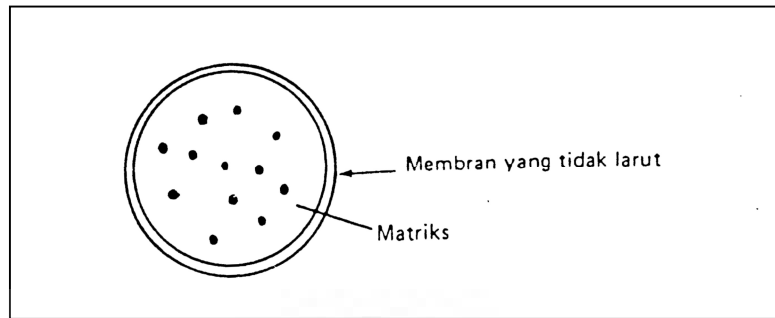
Mekanisme pelepasan sediaan lepas lambat dapat dikendalikan beberapa cara, yaitu :

1. Sistem pelepasan obat yang dikendalikan secara difusi

Pada mekanisme ini, obat dapat berdifusi keluar melalui sistem matriks. Mekanisme pelepasan obat yang terjadi berawal dari terlarutnya obat di dalam membran dan diikuti oleh difusi dan terlepasnya obat dari permukaan pada sisi lain dari membran. Pada sistem matriks, obat secara seragam terlarut dan terdispersi di dalam polimer. Pada sistem ini, pelepasan obat difasilitasi oleh disolusi yang bertahap dari matriks dan dikendalikan oleh kelarutan dan porositas matriks. Sistem matriks dapat memberikan pelepasan obat yang tidak konstan, karena dengan meningkatnya jarak difusi menyebabkan molekul obat yang berada di bagian tengah membutuhkan waktu yang lebih lama untuk berdifusi keluar dari matriks. Sedangkan untuk mekanisme pelepasan obat yang tidak terlarut didalam membran, laju pelepasannya diatur oleh permeabilitas membran maupun matriks.



Gambar 2.3. Pelepasan obat melalui kontrol difusi melintas membran polimer larut air (Shargel,2004).



Gambar 2.4. Pelepasan melalui kontrol difusi melintas membran polimer tidak larut air (Shargel, 2004).

2. Sistem pelepasan obat yang dikendalikan secara disolusi

Pelepasan obat pada sistem ini dikendalikan dengan mengatur kecepatan melarutnya polimer yang digunakan. Sistem ini dapat digunakan untuk menahan pelepasan obat dengan menempatkan lapisan obat pada matriks yang memiliki kecepatan terlarut yang dapat dikontrol, maka obat dapat dilepaskan secara perlahan.

3. Sistem pelepasan obat yang dikendalikan melalui proses osmosis

Osmosis didefinisikan sebagai proses berpindahnya air melalui membran semipermeabel ke dalam suatu larutan. Akibat perpindahan air, maka terjadi peningkatan tekanan di dalam larutan, tekanan yang dihasilkan dinamakan tekanan osmotik. Pada sistem ini, membran semipermeabel digunakan untuk mengendalikan permeasi dari air, sehingga kecepatan air yang masuk akan mengendalikan kecepatan pelepasan obat. Kecepatan pelepasan obat dapat konstan selama konsentrasi obat melewati membran juga tetap.

4. Sistem pelepasan obat melalui proses erosi

Pada sistem ini, polimer pada matriks akan mengalami erosi atau pengikisan karena terbentuk ikatan labil akibat reaksi yang terjadi secara hidrolisis atau enzimatik. Seiring dengan terkikisnya polimer, maka obat akan dilepaskan ke dalam medium di sekitarnya.

2.3.4 Jumlah obat yang diperbolehkan untuk terlarut pada sediaan lepas lambat

Untuk sediaan dengan lepas lambat terdapat aturan yang diperbolehkan untuk jumlah obat yang terlarut dengan penggunaan sediaan suatu obat yang dihubungkan melalui frekuensi atau interval pemberian obat (D) yaitu (Banakar, 1992) :

- a. Pada waktu yang sama dengan 20 – 45% terdisolusi ($Q_{2,5}$)
- b. Pada waktu yang sama dengan 46 – 75% terdisolusi ($Q_{0,5}$)
- c. Pada waktu yang sama dengan tidak kurang dari 75% terdisolusi ($Q_{1,0}$).

2.4 Matriks

Sistem matriks merupakan salah satu bentuk pengendalian pelepasan zat 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 paranteral, topikal, dan oral seperti injeksi, implant, transdermal, dan sediaan berbentuk suspensi, emulsi, granula, dan tablet. (Ansel, 1989; Shargel, 2004).

Suatu matriks dapat digambarkan sebagai pembawa padat inert yang di dalamnya obat tersuspensi (tercampur) secara merata. Matriks digolongkan menjadi 3 karakter yaitu (Ansel, 1989; Lachman, 1994) :

1. Matriks tidak larut, inert

Polimer inert yang tidak larut seperti polietilen, polivinil klorida dan etilselulosa telah digunakan sebagai dasar untuk banyak formulasi di pasaran. Tablet yang dibuat dari bahan-bahan ini didesain untuk dimakan dan tidak pecah dalam saluran cerna.

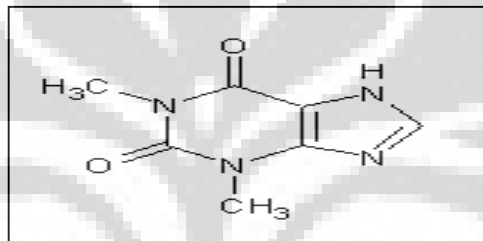
2. Matriks tidak larut, terkikis

Matriks jenis ini mengontrol pelepasan obat melalui difusi pori dan erosi. Bahan-bahan yang termasuk dalam golongan ini adalah asam stearat, stearil alkohol, malam carnauba dan polietilen glikol.

3. Matriks Hidrofilik

Sistem ini mampu mengembang dan diikuti oleh erosi dari bentuk gel sehingga obat dapat terdisolusi dalam media air. Matriks hidrofilik diantaranya adalah metil selulosa, Hidroksietil selulosa, Hidroksipropil metilselulosa, Natrium karboksimetilselulosa, Natrium alginat, Xanthan gum dan carbopol. Bila bahan tersebut kontak dengan air, maka akan terbentuk lapisan matriks terhidrasi. Lapisan ini bagian luarnya akan mengalami erosi sehingga menjadi terlarut.

2.5 Teofilin



Gambar 2.5. Rumus bangun teofilin (The USP Convention, 2006).

Teofilin merupakan serbuk hablur berwarna putih, tidak berbau dan berasa pahit, namun stabil di udara. Teofilin sukar larut dalam air, etanol, kloroform dan eter, tetapi mudah larut dalam air panas, larutan alkali hidroksida dan ammonium hidroksida. Teofilin mengandung satu molekul air hidrat atau anhidrat. Mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979).

Teofilin termasuk dalam obat Perangsang susunan saraf pusat derivat metilxantin yang kuat. Teofilin diabsorpsi cepat setelah pemberian oral rektal atau parenteral. Pada umumnya adanya makanan dalam lambung akan memperlambat kecepatan absorpsi teofilin tetapi tidak mempengaruhi derajat besarnya absorpsi. Umumnya tablet teofilin untuk pemberian oral digunakan 100 dan 200 mg (Ganiswara, 1995).

2.6 Eksipien

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 (Wade, 2006).

2.6.2 Magnesium stearat

Magnesium stearat merupakan serbuk halus, putih, berbau lemah, mudah melekat di kulit, bebas dari butiran. Kelarutannya tidak larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter. Magnesium stearat biasa digunakan sebagai pelumasan. Konsentrasi yang biasa digunakan antara 0,25 - 5% (Wade, 2006).

2.6.3 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. Penggunaan laktosa juga menunjukkan disintegrasi yang cepat dan keregasan yang baik (Wade, 2006; Lieberman, 1990).

BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Lokasi

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Formulasi Tablet, Laboratorium Farmasetika, Laboratorium Farmasi Fisik dan Laboratorium Kimia Kuantitatif Departemen Farmasi MIPA UI.

3.2 Alat

Neraca analitik EB-330 (Shimadzu, Jepang), pH meter 510 (Eutech, Singapura), spektrofotometer UV_Vis 1601 (Shimadze, Jepang), spektrofotometer FTIR, disolusi electrolab TDT-08L (Merck, Jerman), mesin pencetak tablet AR-400 (Erweka, Jerman), *moisture analyzer* AMB 50 (Adam, Amerika), *friability tester*, jangka sorong (Butterfly), disintegrator ZT3 (Erweka, Jerman), oven (Inventum, Belanda), buret, statif, ayakan, waterbath, stirer, termometer, desikator, sentrifuse dan alat-alat gelas.

3.3 Bahan

Kitosan (Vital House, Indonesia), ftalat anhidrida (Merck, Jerman), teofilin (Bratako, Indonesia), amilum (Bratako, Indonesia), magnesium stearat (Bratako, Indonesia), laktosa (Bratako, Indonesia), kalium hidrogen ftalat (Merck, Jerman), kalium klorida (Merck, Jerman), kalium hidroksida (Merck, Jerman), asam klorida (Merck, Jerman), piridin (Merck, Jerman), natrium hidroksida (Merck, Jerman), natrium klorida (Merck, Jerman), aseton (Bratako, Indonesia), dietil eter (Merck, Jerman), dan kalium bromid (Merck, Jerman).

3.4 Cara Kerja

3.4.1 Pembuatan sintesa kitosan ftalat (Aiedeh, 1999).

Kitosan serbuk 1,0 g dilarutkan dalam 50,0 mL larutan asam klorida 0,37% pada temperatur ruang (point 1). Ftalat anhidrida 0,92 g dilarutkan dalam 5,0 mL piridin (point 2). Larutan ftalat anhidrida (point 2) dimasukkan setetes demi setetes ke dalam larutan kitosan dalam asam klorida 0,37% (point 1) dengan pengadukan kuat. pH dipertahankan 7 dengan penambahan setetes demi setetes larutan natrium hidroksida 1,0 M, setelah 40 menit, reaksi diakhiri dengan penambahan 200,0 mL larutan natrium klorida 20%. Larutan sintesis kemudian disentrifuse selama 30 menit dengan kecepatan 30 rpm., endapan yang terbentuk dicuci dengan 100,0 ml aseton dan 100,0 ml dietil eter, kemudian dikeringkan ke dalam oven pada suhu 40°C selama 72 jam maka didapat konjugat kitosan ftalat.

3.4.2 Karakterisasi kitosan ftalat

3.4.2.1 Penampilan fisik

Serbuk kitosan ftalat dilakukan uji terhadap penampilan fisik meliputi warna, bentuk dan bau.

3.4.2.2 *Fourier-Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR)

Kitosan ftalat yang dihasilkan dicampur dengan kalium bromid yang telah dikeringkan. Kadar kitosan ftalat dalam kalium bromid adalah 0,2% b/b. Lalu, campuran tersebut digerus dengan menggunakan lumpang dan alu. Gerus hingga kira-kira homogen, tetapi jangan terlalu lama, karena kalium bromid yang lebih halus bersifat lebih higroskopis. Setelah itu, campuran tersebut dimasukan ke dalam tempat sampel pada alat IR. Lalu, kendalikan alat IR melalui komputer, maka akan didapat spektrum IR (Harmita, 2006). spektrum IR kitosan ftalat terlihat *peak* gugus amida pada daerah 1660-1670 cm^{-1} dan *peak* gugus aromatis pada daerah 1580 cm^{-1} , sedangkan pada spektrum IR kitosan asal tidak muncul *peak* pada daerah tersebut (Aiedeh, 1999)

3.4.2.3 Penentuan derajat substitusi

Derajat substitusi (dinyatakan dalam g%) ditentukan melalui perbandingan antara jumlah asam ftalat pada kalium hidrogen ftalat (KHP) (dalam gram) terhadap jumlah ftalat pada kitosan ftalat (dalam gram) (Aiedeh, 1999). Jumlah asam ftalat diperoleh melalui penentuan panjang gelombang pada titik isobestik KHP dengan cara 0,01 gram KHP dilarutkan dengan 100,0 ml aquades, kemudian dilakukan dua belas kali pengenceran dengan beberapa macam pH larutan mulai dari pH 1,2; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,4; 8,0; 9,0; 10,0; 11,0 sampai 12,0. Kedua belas larutan ini diukur dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis, kemudian ditentukan titik isobestiknya. Dari titik isobestik tersebut akan diperoleh panjang gelombang maksimum untuk mengukur jumlah asam ftalat.

Sedangkan jumlah ftalat pada kitosan ftalat diperoleh dengan cara kitosan ftalat 0,01 gram dihidrolisis dengan menggunakan larutan natrium hidroksida 3,0 M sebanyak 100,0 ml selama 48 jam. Kitosan asal juga diperlakukan sama dan larutan yang dihasilkan digunakan sebagai blanko, Kemudian diukur dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang titik isobestik KHP yang diperoleh.

3.4.2.4 Kelarutan

Kitosan ftalat dilarutkan pada berbagai larutan yang memiliki pH berbeda, yaitu pada pH 1,2; 3,0; 5,0; 6,0; 7,4; 8,0; 9,0; 10,0; 12,0; dan 14,0. Uji kelarutan juga dilakukan pada kitosan pada pH yang sama sebagai pembanding.

3.4.2.5 Kadar air

Kitosan ftalat di timbang seksama ± 2 gram ke dalam krusibel porselen yang telah dibuat bobot tetap dengan pemanasan 105°C pada *moisture analyzer* AMB 50. Percobaan dilakukan dua kali untuk memastikan persentase kadar air tidak mengalami perubahan.

3.4.2.6 Indeks kompresibilitas

Ditimbang lebih kurang 20 gram sampel lalu dimasukkan dalam gelas ukur 100 ml, lalu diukur volumenya (V_1). Berat jenis bulk = m/V_1 . gelas ukur yang berisi sampel diketuk-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 .

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

Tabel 3.1. Skala kemampuan mengalir (The USP Convention, 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 |

3.4.2.7 Laju alir dan sudut reposa

Laju alir ditetapkan dengan menggunakan alat flowmeter. Sejumlah bahan ditimbang dan dimasukkan dalam corong lalu diratakan. Alat dinyalakan dan waktu yang diperlukan untuk seluruh granul mengalir dicatat. Laju alir dihitung dengan satuan gram per detik. Sudut reposa ditentukan dengan mengukur sudut kecuraman bukit yang dihitung sebagai berikut :

$$\text{Tg } \alpha = H/R$$

α = sudut reposa ($^{\circ}$ C)

H = tinggi bukit (cm)

R = jari-jari atas bukit (cm)

Tabel 3.2. Hubungan sifat alir terhadap sudut reposita (The USP Convention, 2006).

| Sudut reposita (°) | 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 |

3.4.3 Pembuatan tablet teofilin dengan matriks kitosan ftalat sebagai sediaan lepas lambat.

Tabel 3.3. Formula tablet teofilin dengan matriks kitosan ftalat sebagai sediaan lepas lambat.

| Nama Bahan | Formula 1 (mg) | Formula 2 (mg) |
|------------------|-------------------|-------------------|
| Teofilin | 50 | 50 |
| Kitosan ftalat | 550 | 600 |
| Pasta amilum 6 % | 42 | 42 |
| Mg stearat | 3,5 | 3,5 |
| Laktosa | 54,5 | 4,5 |
| Bobot tablet | 700 | 700 |

Keterangan : Formula 1 = perbandingan teofilin dan kitosan ftalat (1:11)

Formula 2 = perbandingan teofilin dan kitosan ftalat (1:12)

Tablet teofilin dibuat dengan menggunakan metode granulasi basah, dengan cara mencampurkan teofilin kedalam serbuk kitosan ftalat, kemudian Massa teofilin dan matriks tersebut ditambahkan larutan pengikat pasta amilum 6%, kemudian dicampur hingga homogen. Massa yang diperoleh diayak dengan menggunakan ayakan mesh 8 dan dikeringkan dengan menggunakan oven pada suhu 40°C selama 12 jam hingga granul kering. Massa granul dilakukan pengayakan kembali dengan pengayak mesh 18. Lalu massa granul ditambahkan laktosa dan magnesium stearat, kemudian dicampur homogen. Massa granul

dilakukan uji laju alir, sudut reposa dan kompresibilitas sebelum massa dicetak. Tablet dicetak pada mesin pencetak tablet dan dilakukan evaluasi tablet.

3.4.4 Evaluasi granul

3.4.4.1 Indeks kompresibilitas

Ditimbang lebih kurang 20 gram sampel lalu dimasukkan dalam gelas ukur 100,0 ml, lalu diukur volumenya (V_1). Berat jenis bulk = m/V_1 . gelas ukur yang berisi sampel diketuk-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 .

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

3.4.4.2 Laju alir dan sudut reposa

Laju alir ditetapkan dengan menggunakan alat flowmeter. Sejumlah bahan ditimbang dan dimasukkan dalam corong lalu diratakan. Alat dinyalakan dan waktu yang diperlukan untuk seluruh granul mengalir dicatat. Laju alir dihitung dengan satuan gram per detik. Sudut reposa ditentukan dengan mengukur sudut kecuraman bukit yang dihitung sebagai berikut :

$$\text{Tg } \alpha = H/R$$

α = sudut reposa ($^{\circ}$ C)

H = tinggi bukit (cm)

R = jari-jari atas bukit (cm)

3.4.5 Evaluasi tablet

3.4.5.1 Penampilan tablet

Penampilan fisik dari tablet yang diperhatikan antara lain bentuk, warna dan permukaan tablet, serta ada tidaknya bau dan kerusakan pada tablet tersebut.

3.4.5.2 Uji kekerasan tablet

Masing-masing 10 tablet dari tiap batch diukur kekerasannya dengan alat pengukur kekerasan tablet. Tablet harus memiliki kekuatan atau kekerasan tertentu, serta tahan terhadap kerenyahan agar dapat bertahan terhadap guncangan mekanik pada saat pembuatan, penyimpanan dan pendistribusian (Ansel, 1989). Alat penguji kekerasan tablet yang digunakan adalah alat uji Erweka.

3.4.5.3 Uji keregasan tablet

Pada umumnya tablet harus cukup keras untuk tahan pecah waktu dikemas, didistribusikan sampai ditangani secara normal, tapi tablet juga harus cukup lunak untuk melarut dan menghancurkan dengan sempurna begitu digunakan konsumen atau dapat dipatahkan di antara jari-jari bila memang tablet ini perlu untuk dibagi pada pemakaiannya. Keregasan tablet merupakan parameter kekuatan mekanis tablet. keregasan tablet ditentukan dengan menggunakan alat friability tester. Sebelumnya 10 tablet dibersihkan dari debu dan ditimbang lalu masukkan 10 tablet tersebut ke dalam alat. lalu alat dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit (100 kali putaran), alat dibersihkan dari debu kemudian ditimbang kembali. Selisih berat sebelum dan sesudah perlakuan dihitung. Tablet tersebut dinyatakan memenuhi persyaratan jika kehilangan berat tidak lebih dari 0,5%. Keregasan tablet dihitung dengan menggunakan persamaan sebagai berikut (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979):

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

Keterangan :

W1= Berat tablet awal

W2= Berat tablet akhir

3.4.5.4 Keseragaman bobot

Keseragaman bobot dilakukan terhadap 20 tablet sampel. Kedua puluh tablet tersebut ditimbang, lalu ditentukan bobot rata-ratanya. Bobot tablet satu per satu 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 menyimpang dari kolom B. Jika tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet. Tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada kolom B.

Cara perhitungan penyimpangan bobot tablet terhadap bobot rata-rata:

$$\text{Penyimpangan(\%)} = \frac{\text{Bobot 1 tablet} - \text{bobot tablet rata-rata}}{\text{Bobot tablet rata-rata}} \times 100 \%$$

Tabel 3.4. Batas penyimpangan bobot tablet (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979).

| 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 |

3.4.5.5 Keseragaman ukuran tablet

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 Departemen Kesehatan Republik Indonesia, (1979), kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari 1/3 kali tebal tablet.

3.4.6 Pembuatan larutan klorida pH 1,2 dan larutan dapar fosfat pH 7,4 (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995)

3.4.6.1 Larutan asam klorida pH 1,2

Larutan klorida pH 1,2 dibuat dengan mencampur 50,0 mL kalium klorida 0,2 M dengan 85,0 mL asam klorida 0,2 M dan diencerkan dengan air bebas karbondioksida secukupnya hingga 200,0 mL.

3.4.6.2 Larutan dapar fosfat pH 7,4

Larutan dapar fosfat dibuat dengan mencampur 50,0 mL kalium dihidrogen fosfat 0,2 M dengan 39,1 mL natrium hidroksida 0,2 M dan diencerkan dengan air bebas karbondioksida secukupnya hingga 200,0 mL.

3.4.7 Penentuan panjang gelombang maksimum teofilin

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

3.4.8 Kandungan obat

Sejumlah 20 tablet dihancurkan hingga menjadi serbuk. Kemudian ditimbang secara seksama sejumlah serbuk yang setara dengan 100 mg teofilin dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml, lalu dilarutkan dalam asam klorida pH 1,2. Volume dicukupkan dengan asam klorida pH 1,2 sampai batas dan disaring. Diambil 5,0 ml larutan dan dimasukkan ke dalam labu 50,0 ml dan dicukupkan hingga batas dengan asam klorida pH 1,2 hingga diperoleh kadar teofilin sebesar 100 ppm. Penentuan kandungan obat teofilin dilakukan dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum teofilin dalam asam klorida pH 1,2. Percobaan dilakukan sebanyak tiga kali. Kandungan obat teofilin dalam tablet harus berada dalam persyaratan kadar yang ditentukan Departemen Kesehatan Republik Indonesia (1979), yaitu berada pada rentang 97,0 - 102,0%.

3.4.9 Uji daya mengembang

Proses uji daya mengembang ini menggunakan alat bantu berupa keranjang disolusi. Dilakukan penimbangan terhadap berat awal tablet (W_1). Lalu tablet yang telah ditimbang dimasukkan ke dalam keranjang disolusi lalu dicelupkan ke dalam gelas piala 50,0 ml yang berisi 40,0 ml medium larutan asam klorida pH 1,2 dalam penangas air suhu 37°C. setelah 30 menit, keranjang disolusi diangkat dikeluarkan dari medium, dikeringkan secara hati-hati, lalu ditimbang. 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 8 jam dengan interval waktu 30, 60, 120, 240, 360 dan 480 menit. Kemampuan mengembang tablet tersebut dihitung dengan rumus berikut:

$$\frac{(W_2 - W_1) \times 100 \%}{W_1}$$

Keterangan:

W1= berat awal tablet

W2= berat akhir tablet

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

Sebanyak kurang lebih 100 mg teofilin ditimbang secara seksama kemudian dilarutkan dalam larutan asam klorida pH 1,2 dalam labu takar 100,0 ml. 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 dipipet 10,0 ml dan diencerkan dalam labu takar 100,0 ml hingga batas tanda dengan larutan asam klorida pH 1,2, sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi masing-masing 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm, dan 14 ppm. Kemudian larutan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum 270 nm. Kurva kalibrasi teofilin dalam asam klorida pH 1,2 diperoleh dengan memplot serapan terhadap konsentrasi larutan.

Prosedur yang sama juga dilakukan untuk memperoleh kurva kalibrasi teofilin dalam larutan dapar fosfat pH 7,4. Kurang lebih 100 mg teofilin ditimbang secara seksama kemudian dilarutkan dalam larutan asam klorida pH 7,4 dalam labu takar 100,0 ml. selanjutnya, dari larutan tersebut dipipet masing-masing 3,0; 5,0; 7,0; 9,0; 11,0; dan 13,0 ml secara kuantitatif. Selanjutnya larutan dipipet 10,0 ml dan diencerkan dalam labu takar 100,0 ml hingga batas tanda dengan larutan asam klorida pH 7,4, sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi masing-masing 3 ppm, 5 ppm, 7 ppm, 9 ppm, 11 ppm, dan 13 ppm. Pengukuran dilakukan pada panjang gelombang maksimum 275 nm.

3.4.11 Uji disolusi

Sebanyak 3 tablet dari masing-masing formula dilakukan uji disolusi dengan menggunakan alat uji disolusi tipe 1 (keranjang). Media disolusi yang digunakan adalah 900,0 ml larutan asam klorida pH 1,2 dan 900,0 ml larutan dapar fosfat pH 7,4 pada temperatur $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan kecepatan 50 rpm. Selama 2

jam pertama dalam media asam klorida pH 1,2 dan 8 jam kemudian dalam media dapar fosfat pH 7,4. Pengambilan sampel sebanyak 10,0 ml dilakukan pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480, 600 dan volume sampel yang diambil segera digantikan dengan media yang baru agar volume tetap konstan. Setelah difiltrasi dan dilakukan pengenceran yang sesuai, sampel larutan dianalisis pada λ maksimum 270 nm pada media asam klorida pH 1,2 dan λ maksimum 275 pada media dapar fosfat pH 7,4 dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Jumlah obat yang terkandung dalam sampel dihitung dengan bantuan kurva kalibrasi dari larutan standar (Hanson, 1990; The USP Convention, 2006).



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Sintesis Kitosan Ftalat

Sintesis kitosan ftalat pada dasarnya merupakan reaksi substitusi ftalat pada kitosan. Pada Gambar 4.1 terlihat kitosan dilarutkan dalam asam klorida 0,37% karena kelarutan kitosan yang hanya dapat larut dalam suasana asam, selanjutnya larutan kitosan direaksikan dengan ftalat anhidrida. Reaksi yang terjadi adalah pembentukan amida oleh anhidrida. Atom N dari kitosan yang bersifat nukleofil akan menyerang atom C dari gugus anhidrida sehingga atom N dan C tersebut akan berikatan (McMurry, 2000). Selanjutnya, penambahan natrium hidroksida dilakukan untuk menjaga kondisi reaksi tetap pH 7. Kemudian setelah larutan ftalat anhidrida telah habis diteteskan ke dalam larutan kitosan, dilakukan pengadukan selama 40 menit setelah itu reaksi dihentikan dengan penambahan natrium klorida 20%. Endapan yang terbentuk dicuci dengan aseton dan dietil eter untuk menghilangkan pelarut pada sintesa kitosan ftalat yang dapat dilihat pada Gambar 4.2. Setelah itu dikeringkan kedalam oven pada suhu 40°C selama 72 jam (Aiedeh, 1999).

4.2 Karakterisasi Kitosan Ftalat

4.2.1 Penampilan

Pada Gambar 4.3 terlihat serbuk kasar kitosan ftalat berwarna putih kekuningan dan tidak berbau.

4.2.2 Uji *Fourier-Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR)

Pada Gambar 4.7 terlihat spektrum IR kitosan ftalat dengan *peak* gugus amida pada daerah 1660-1670 cm^{-1} dan *peak* gugus aromatis pada daerah 1580

cm^{-1} , yang menunjukkan adanya penambahan gugus yang tidak ditemui pada kitosan asal, dimana pada spektrum IR kitosan asal tidak muncul *peak* pada daerah tersebut yang dapat dilihat pada Gambar 4.6, hal ini karena kitosan asal tidak memiliki gugus aromatis pada strukturnya (Aiedeh, 1999).

4.2.3 Penentuan derajat substitusi

Derajat substitusi (dinyatakan dalam g%) ditentukan melalui perbandingan antara jumlah asam ftalat pada kalium hidrogen ftalat (KHP) (dalam gram) terhadap jumlah ftalat pada kitosan ftalat (dalam gram) (Aiedeh, 1999). Jumlah asam ftalat dan jumlah ftalat diperoleh melalui pengukuran pada panjang gelombang titik isobestik KHP yaitu 262,80 nm yang terlihat pada Gambar 4.8. Setelah dilakukan pengukuran pada panjang gelombang 262,80 nm, maka diperoleh serapan asam ftalat yaitu 0,048 dengan konsentrasi 10 $\mu\text{g/ml}$ dan serapan ftalat yaitu 0,043 yang terlihat pada Gambar 4.9. Sehingga diketahui konsentrasi ftalat sebanyak 0,8958 mg. Kemudian dibagi dengan penimbangan awal kitosan ftalat pada saat dihidrolisis yaitu 10,009 mg, maka diketahui ftalat yang tersubstitusi sebanyak 8,94%. Cara perhitungan dapat terlihat pada Lampiran 2.

Menurut literatur, jumlah ftalat tersubstitusi adalah 8,1% (Aiedeh, 1999). Hal ini menunjukkan adanya perbedaan persentase dari 8,1% menjadi 8,94%. Derajat substitusi yang diperoleh sedikit lebih tinggi, karena kitosan ftalat yang diperoleh dari hasil sintesis kurang murni. Hal ini mungkin karena adanya natrium klorida pada sintesa kitosan ftalat.

4.2.4 Kelarutan

Pada Gambar 4.4 terlihat kitosan ftalat dilarutkan pada berbagai larutan pH yang berbeda, yaitu pada pH 1,2; 3,0; 5,0; 6,0; 7,4; 8,0; 9,0; 10,0; 12,0; dan 14,0. Sebagai pembanding digunakan kitosan asal dilarutkan pada pH yang sama seperti uji kelarutan kitosan ftalat yang dapat dilihat pada Gambar 4.5.

Kelarutan kitosan ftalat berbanding terbalik dari kelarutan kitosan. Pada Tabel 4.1 dan Tabel 4.2 diketahui bahwa kitosan ftalat pada pH berkisar 1,2 – 5 tidak larut sedangkan pada kitosan asal larut, namun pada pH 6 – 14 kitosan ftalat larut sedangkan pada kitosan tidak larut. Hal ini dikarenakan dengan adanya penambahan ftalat anhidrida pada kitosan mengalami perubahan pada stukturanya, sehingga sifat kelarutannya juga berubah yang tadinya larut dalam suasana asam pada kitosan asal jadi berubah larut dalam suasana basa pada kitosan ftalat (Aiedeh, 1999).

4.2.5 Kadar air

Pada Tabel 4.3 terlihat kadar air kitosan ftalat sebesar 4,26%. Hal ini harus diperhatikan karena bila kadar air terlalu besar akan mengakibatkan granul sukar mengalir, sehingga menghasilkan ukuran tablet yang tidak seragam baik bobot, ketebalan maupun diameternya selain itu tablet menjadi lengket-lengket serta permukaan tablet menjadi tidak licin dan sebaliknya jika kadar air terlalu kecil, tablet akan mudah pecah dan sulit dihasilkan tablet dengan kekerasan yang diinginkan (Lachman, 1994).

4.2.6 Uji indeks kompresibilitas, laju alir dan sudut reposit

Pada Tabel 4.3 terlihat uji indeks kompresibilitas kitosan ftalat sebesar 26,5% dan laju alir kitosan ftalat yaitu 3,3 gram/detik dengan sudut reposit kitosan ftalat 55⁰C. Penentuan indeks kompresibilitas, laju alir dan sudut reposit serbuk kitosan ftalat bertujuan mengetahui kemampuannya untuk mengalir dan pada saat dikempa, sehingga akan diperoleh granul yang seragam dan saat dibentuk akan memperoleh tablet yang kompak, namun setelah dilakukan uji indeks kompresibilitas, laju alir dan sudut reposit pada kitosan ftalat ternyata memiliki sifat yang kurang baik, hal ini mungkin dikarenakan ukuran kitosan ftalat yang tidak seragam, maka untuk memperbaiki sifatnya dilakukan pencetakan tablet dengan metode granulasi basah (Lachman, 1994).

4.3 Evaluasi Granul

4.3.1 Uji indeks kompresibilitas

Pada Tabel 4.4 dapat terlihat uji indeks kompresibilitas pada formula 1 (1:11) dan formula 2 (1:12) berkisar antara 15,90 - 19,23%. Penentuan indeks kompresibilitas granul bertujuan untuk mengetahui kemampuannya pada saat dikempa, sehingga pada saat dicetak akan memperoleh tablet yang kompak (Lachman, 1994). Setelah dilakukan uji kompresibilitas, ternyata menghasilkan tablet yang mudah dikempa, hal ini mungkin karena metode granulasi basah yang dilakukan pada formulasi, sehingga menghasilkan ukuran granul yang lebih seragam, maka kemampuan granul untuk dikempa cukup baik (The USP Convention, 2006).

4.3.2 Uji laju alir, sudut reposita dan kadar air

Hasil data laju alir dan sudut reposita granul dapat dilihat pada Tabel 4.4. Berdasarkan hubungan sifat alir dengan sudut reposita, diketahui bahwa granul formula 1 dan formula 2 memiliki laju alir 4,37 - 4,67 gram/detik dengan sudut reposita pada granul formula 1 dan formula 2 berturut-turut 29,53°C dan 33,69°C sehingga memiliki sifat alir yang baik (The USP Convention, 2006). Hal ini mungkin dikarenakan dari metode granulasi basah yang dilakukan, sehingga serbuk kitosan ftalat menjadi sedikit lebih seragam pada saat pembentukan massa granul (Lachman, 1994).

Granul kedua formula memiliki kadar air antara 3,5 - 4,81%. Kadar air dalam granul ini merupakan salah satu faktor yang akan mempengaruhi pencetakan tablet. Kadar air yang terlalu besar akan menyebabkan tablet lengket-lengket serta permukaan tablet menjadi tidak licin, namun jika kadar air dalam granul terlalu kecil tablet akan mudah pecah dan sulit dihasilkan tablet dengan kekerasan yang diinginkan. Kadar air yang tinggi dalam granul juga dapat mengakibatkan granul sukar mengalir, sehingga ukuran tablet yang dihasilkan tidak seragam baik bobot ketebalan maupun diameternya (Lachman, 1994).

4.4 Evaluasi Sediaan Tablet

4.4.1 Penampilan fisik

Pada Gambar 4.10 terlihat kedua formula tablet memiliki bentuk silinder pipih dan memiliki warna yang hampir serupa yaitu berwarna putih agak kekuningan. Permukaan tablet rata tetapi memiliki tekstur permukaan yang sedikit kasar dan tidak berbau. Hal ini mungkin dikarenakan masih menempelnya atau kurang bersihnya *punch* pada mesin cetak. Makin tinggi jumlah kitosan ftalat dalam formula menunjukkan warna tablet menjadi putih kekuningan. Hal itu karena warna serbuk kitosan ftalat yang berwarna putih agak kekuningan, sedangkan bahan tambahan lain yang digunakan berwarna putih.

4.4.2 Kekerasan tablet

Kekerasan tablet berada pada rentang 10,08 - 11,08 kP. Kekerasan tablet masing-masing formula dikontrol dengan tekanan pengempaan yang sama yaitu sebesar 10 kP, hal itu bertujuan agar kekerasan tidak mempengaruhi disolusi obat dari tablet, akan tetapi nilai kekerasan yang dihasilkan tidak persis sama. Pada Tabel 4.5 dan Gambar 4.11 terlihat bahwa adanya kecenderungan peningkatan kekerasan tablet dengan bertambahnya konsentrasi kitosan ftalat dalam formula, hal itu dikarenakan sifat kitosan memiliki daya ikat yang baik (Rowe, Sheskey, dan Owen, 2006).

4.4.3 Keregasan tablet

Pada Tabel 4.6 dan Gambar 4.12 diketahui keregasan tablet kedua formula berada pada rentang 0,11 - 0,12%. Pengukuran keregasan tablet juga merupakan salah satu indikator kekuatan tablet. Umumnya keregasan tablet dipengaruhi oleh kekerasan. Pada formula ini, semakin keras tablet keregasannya semakin kecil. Formula yang paling tidak regas adalah formula 2 (0,12%) dengan kekerasan yang paling tinggi (11 kP). Sebaliknya, formula yang paling regas adalah formula 1

(0,11%) yang memiliki kekerasan paling rendah (10 kP) dari semua formulam dan diketahui bahwa kedua formula tablet memenuhi kriteria keregasan yaitu tidak lebih dari 0,5% (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979).

4.4.4 Keseragaman bobot

Pada Tabel 4.7 dan Gambar 4.13 diketahui seluruh formula tablet memiliki keseragaman bobot yang kurang seragam, bobot tablet tersebut berkisar antara 698,4 - 702,7mg, namun evaluasi keseragaman bobot menunjukkan hasil akhir yang baik untuk seluruh formula. Tablet pada semua formula memenuhi keseragaman bobot yaitu tidak ada satu tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 5% pada kolom A dan tidak satu tabletpun yang menyimpang 10% dari kolom B (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979).

4.4.5 Keseragaman ukuran

Pada Tabel 4.8 dan Gambar 4.14 diketahui kedua formula tablet memiliki diameter yang seragam yaitu 1,3 cm, dengan ketebalan tablet 0,44 - 0,47cm. Evaluasi keseragaman ukuran menunjukkan hasil akhir yang baik untuk seluruh formula. Menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia (1979), tablet pada semua formula memenuhi keseragaman ukuran yang telah disyaratkan yaitu: diameter tabletnya tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ dan tidak lebih dari 3 kali tebal tablet. Hal ini mungkin karena sifat indeks kompresibilitas dan laju alir pada granul cukup baik, sehingga pada saat tablet dicetak menghasilkan ukuran tablet yang hampir seragam (Lachman, 1994).

4.4.6 Kandungan obat

Pada Tabel 4.9 dan Gambar 4.15 diketahui bahwa kandungan obat dari kedua formula adalah berkisar antara 97,54 - 99,66% dan masih memenuhi persyaratan kandungan obat untuk teofilin menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia (1979), yaitu kandungan teofilin berkisar antara

97,0 - 102,0%. Namun kandungan teofilin pada formula 1 dan 2 cukup berbeda, hal ini mungkin dikarenakan kurang meratanya pencampuran teofilin pada bahan tambahan lain pada saat di granulasi basah.

4.4.7 Uji daya mengembang

Pada Gambar 4.16 sampai Gambar 4.21 diketahui bentuk dan data evaluasi daya mengembang pada medium asam klorida pH 1,2 dan medium dapar fosfat pH 7,4 dari waktu ke waktu kemampuan mengembangnya meningkat. Uji daya mengembang dilakukan pada medium asam klorida pH 1,2 selama 2 jam dan medium dapar fosfat pH 7,4 selama 8 jam, dari hasil uji daya mengembang diketahui bahwa kemampuan mengembang kedua formula lebih baik terjadi pada medium dapar fosfat dibandingkan dalam medium asam klorida pH 1,2. Hal ini mungkin dikarenakan sifat kitosan ftalat yang tidak larut dan tidak mengembang dalam suasana asam, melainkan larut dan mengembang dalam suasana basa (Aiedeh, 1999).

4.4.8 Penentuan panjang gelombang maksimum dan kurva serapan teofilin dalam larutan asam klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,4

Berdasarkan literatur, panjang gelombang maksimum teofilin dalam medium asam terletak pada 270 nm dan panjang gelombang maksimum teofilin dalam medium dapar fosfat terletak pada 275 nm (Moffat, 1986). Pada penentuan panjang gelombang maksimum teofilin dalam medium asam klorida pH 1,2 menunjukkan bahwa panjang gelombang maksimum teofilin sama seperti literatur tidak mengalami pergeseran yaitu 270 nm yang dapat terlihat pada Gambar 4.22. Sedangkan Pada Gambar 4.23 terlihat panjang gelombang dalam medium dapar fosfat pH 7,4 mengalami pergeseran menjadi 271,40 nm.

4.4.9 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. Pada Tabel 4.10 sampai Tabel 4.11 dan Gambar 4.24 sampai Gambar 4.25 diketahui :

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

$$y = 3,6952 \cdot 10^{-3}x - 0,0503 \text{ dan } r = 0,99989$$

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

$$y = 4,9 \cdot 10^{-3}x - 0,0557 \text{ dan } r = 0,99998$$

4.4.10 Uji disolusi

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 isi lambung dan disolusi dilanjutkan dalam medium dapar fosfat pH 7,4 selama 8 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 $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Hasil uji disolusi kedua formula dapat dilihat pada Tabel 4.12 dan Gambar 4.26 yang menunjukkan bahwa pelepasan obat terbesar terdapat pada formula 1 (teofilin-kitosan ftalat 1:11) dengan persentase teofilin terdisolusi selama 10 jam yaitu 98,80%, sedangkan pelepasan obat terkecil terdapat pada formula 2 (teofilin-kitosan ftalat 1: 12) dengan persentase teofilin terdisolusi selama 10 jam yaitu 86,60%. Pada awal disolusi terlihat adanya pelepasan obat dalam jumlah yang relatif lebih tinggi pada medium asam klorida pH 1,2 dengan pelepasan teofilin pada formula 1 sebesar 44,63% dan formula 2 sebesar 38,11%. Hal itu kemungkinan disebabkan oleh disolusi teofilin yang cepat pada daerah permukaan tablet dan mulai terbentuknya pori pada matriks akibat berpenetrasinya cairan medium disolusi untuk melarutkan obat, dan pembentukan pori pada matriks

tersebut akan memfasilitasi proses difusi obat yang terletak pada permukaan yang lebih dalam (Ansel, 1989; Shargel, 2004).

Ketika tablet kedua formula didisolusi pada medium dapar fosfat pH 7,4 selama 8 jam terlihat bahwa pelepasan obat sedikit lebih lambat dari medium asam klorida pH 1,2 karena sifat daya mengembang kedua formula yang cukup baik dalam suasana basa (Aiedeh, 1999). Tetapi pada akhirnya obat yang dilepaskan pada jam ke 10 cukup besar. Hal ini mungkin dikarenakan perbandingan jumlah kitosan ftalat dengan teofilin yang digunakan kurang tinggi. Sehingga matriks kitosan ftalat tidak cukup mampu untuk menahan pelepasan teofilin.

Dengan diketahui jumlah pelepasan teofilin selama 10 jam pada formula 1 sebesar 98,80% dan formula 2 sebesar 86,60%, berdasarkan aturan Banakar (1992), tablet kedua formula masuk pada kriteria $Q_{1,0}$ dengan syarat pelepasan obatnya tidak kurang dari 75% yang menunjukkan bahwa tablet formula 1 dan formula 2 dapat digunakan sebagai tablet lepas lambat untuk 10 jam.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa telah diperoleh kitosan ftalat dari modifikasi kitosan dan berhasil dikarakterisasi, dari spektrum IR kitosan ftalat terlihat adanya peak gugus amida pada daerah $1660-1670\text{ cm}^{-1}$ dan peak gugus aromatis pada daerah 1580 cm^{-1} . Pada penentuan derajat substitusi diketahui banyaknya ftalat tersubstitusi sebesar 8,94% dan dari uji kelarutan menunjukkan kitosan ftalat tidak larut pada pH 1,2 - 5 tetapi larut pada pH 6 - 14. Pelepasan teofilin selama 10 jam dari tablet formula 1 sebesar 98,80% dan formula 2 sebesar 86,60% sehingga kedua formula hanya dapat digunakan sebagai tablet lepas lambat untuk 10 jam.

5.2 SARAN

Untuk menyempurnakan penelitian ini diperlukan proses sintesis dengan menambahkan jumlah ftalat anhidrida yang direaksikan dengan kitosan, yang bertujuan untuk meningkatkan derajat substitusinya, sehingga dapat mengurangi kelarutan dan pelepasan obat dalam suasana asam.

DAFTAR REFERENSI

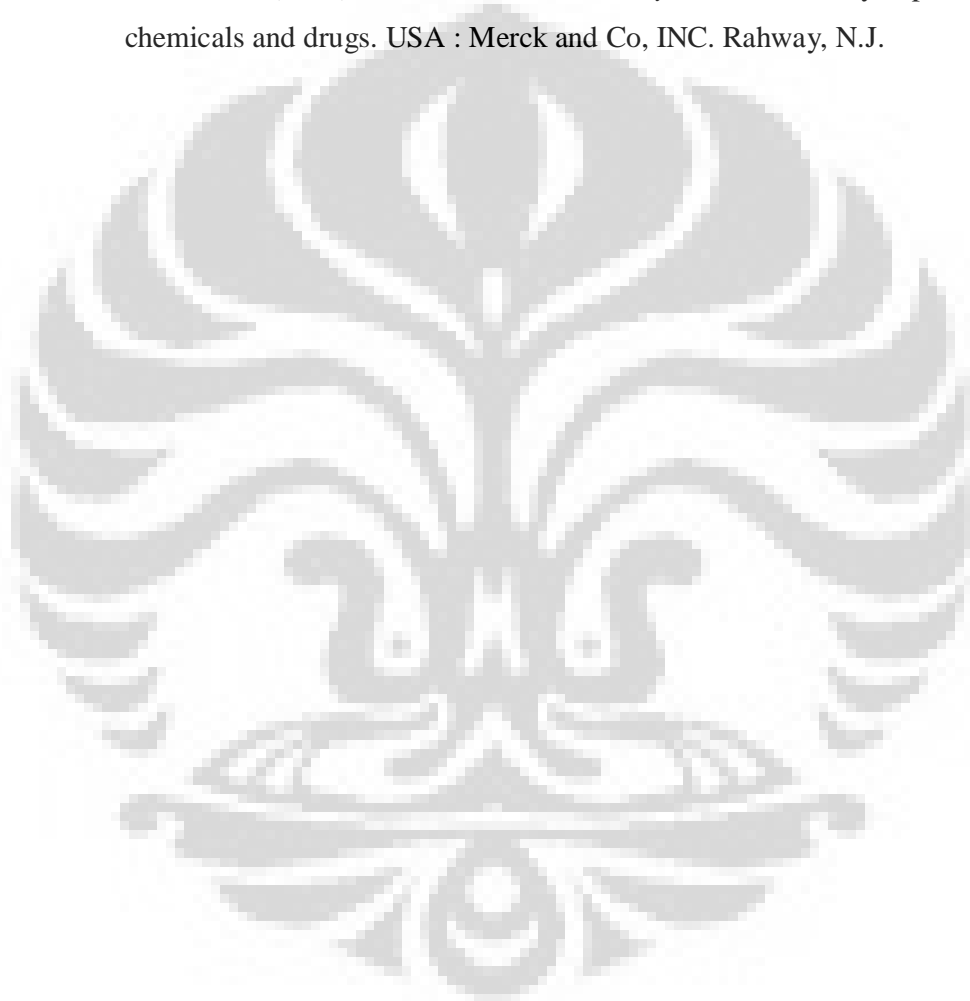
- Aiedeh, Khaled, Mutasem O. Taha. (1999). Synthesis of Chitosan Succinate and Chitosan Phthalate and Their Evaluation as Suggested Matrices in Orally Administered, Colon Specific Drug Delivery System. Jordan : Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, The University of Jordan. Arch. Pharm. Med. Chem, 103-106.
- Ansel, Howard C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, edisi IV. Depok : Universitas Indonesia Press.
- Banakar, U.V. (1992). *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1979). *Farmakope Indonesia*, edisi III. Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia*, edisi IV. Jakarta.
- Dutta, Pradip Kumar, Joydeep Dutta, V S Tripathi. (2004). Chitin and Chitosan: Chemistry, Properties, and Application. Allahabad : Department of Chemistry, Motilal Nehru National Institute of Technology.
- Ganiswara, G.S. (1995). *Farmakologi dan Terapi*, edisi IV. Bagian farmakologi FKUI. Jakarta: Gaya Baru.

- Hanson, W. A. (1990). *Handbook of Dissolution Testing* 2nd Edition. Oregon: Aster Publishing Corp.13.
- Harmita. (2006). *Buku Ajar Analisis Fisikokimia*. Depok : Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
- Khor, Eugene. (2001). *Chitin Fulfilling & Biomaterials Promise*. Singapore : Department of Chemistry, National University of Singapore.
- Krowczynski, L. (1987). *Extended-Release Dossage Form*. Florida : CRC Press.
- Lachman, Leon, dan Lieberman, Herbert A. (1994). *Teori dan Praktek farmasi Industri*, edisi 2. Jakarta : Universitas Indonesia Press
- Lieberman, AH. (1990). *Pharmaceutical Dosage Forms Tablet*, Volume 3 Edisi II. Revised and Expanded. New York and Bassel : Marcel Dekker, Inc.
- McMurry, John. (2000). *Organic Chemistry Fifth Edition*. Amerika: Cornell University.
- Moffat, A.C (editor). (1986). *Clarke's Isolation and Identification of Drugs* 2nd Edition. London : The Pharmaceutical Press.
- Shargel, Leon. (2004). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics Appletoncentury Crufts*. New York.
- Sugita, Purwantiningtias. (2009). *Kitosan Sumber Biomaterial Masa Depan*. Bogor : IPB Press.
- Rowe, Raymond C., Paul J. Sheskey, Sian C. Owen (Ed). (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipient fifth edition*. London : Pharmaceutical Press.

The USP Convention. (2006). The United States Pharmacopoeia XXX-The National Formulary vol. 25. Rockville: Author.

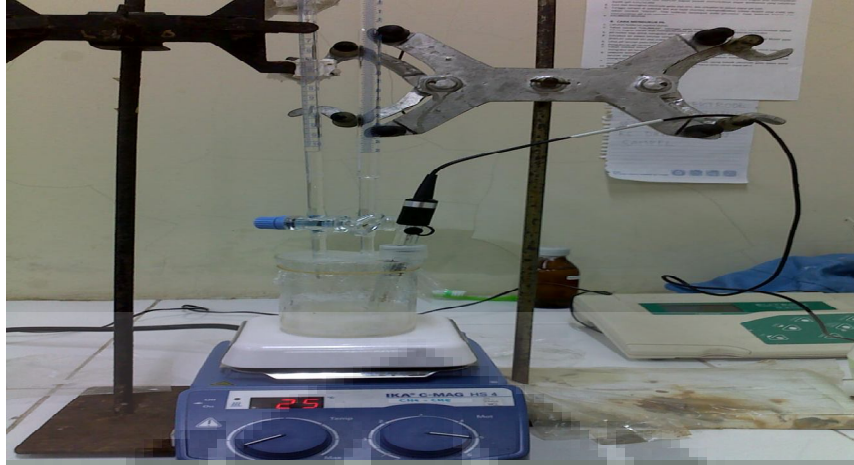
Wade, A dan P.J. Weller. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition. London: The pharmaceutical Press

Windholz, Martha. (1976). *The Merck Indeks Ninthy edition*. An encyclopedia of chemicals and drugs. USA : Merck and Co, INC. Rahway, N.J.

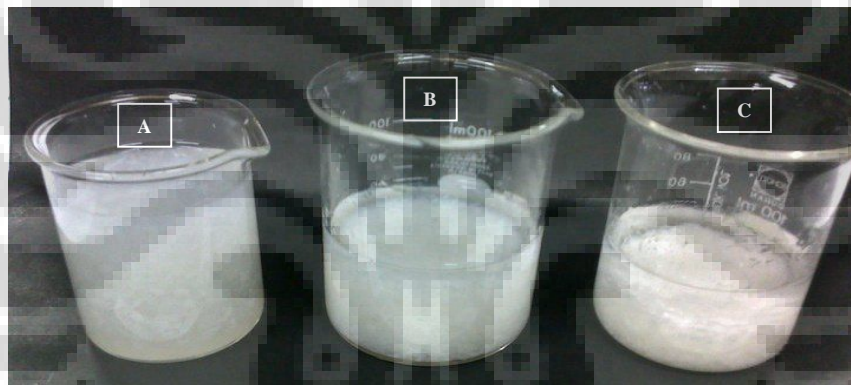




GAMBAR



Gambar 4.1. Proses sintesis kitosan dengan ftalat anhidrida menjadi kitosan ftalat



Gambar 4.2. Endapan kitosan ftalat (A), Endapan kitosan ftalat yang dicuci aseton (B), Endapan kitosan ftalat yang dicuci dietil eter (C).



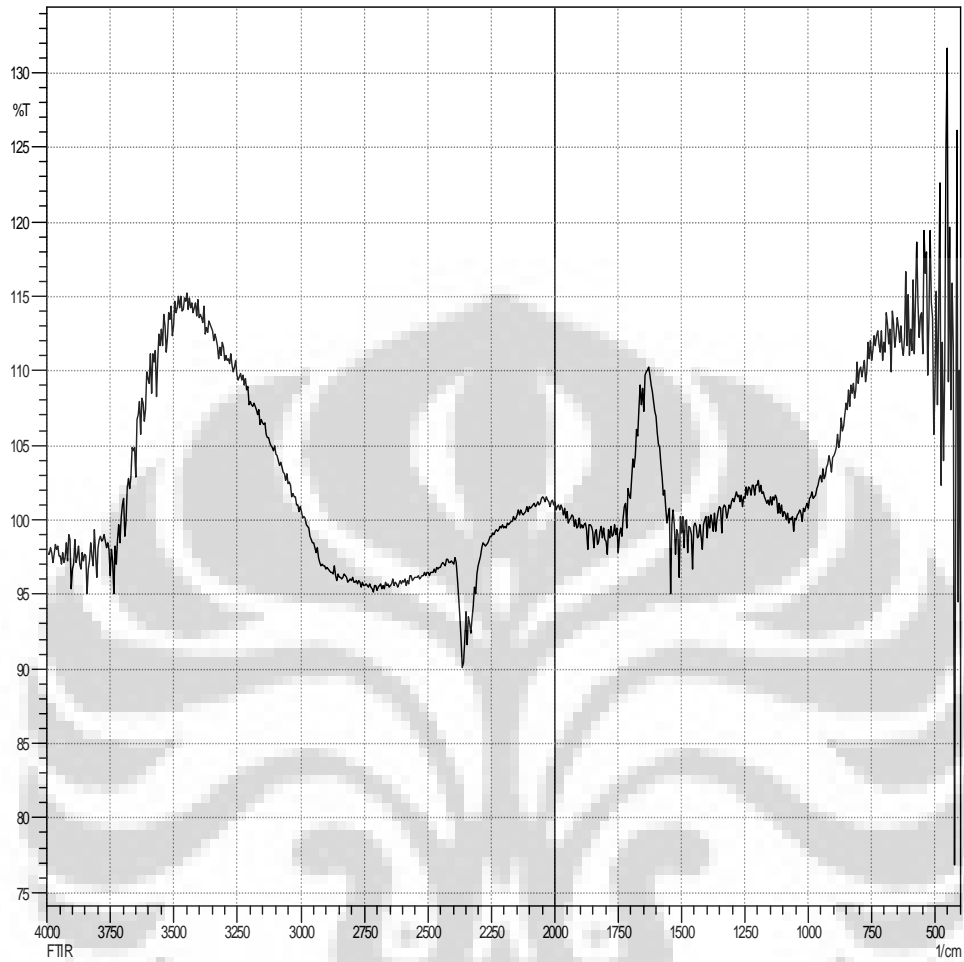
Gambar 4.3. Ftalat anhidrida (A), kitosan (B) dan kitosan ftalat (C)



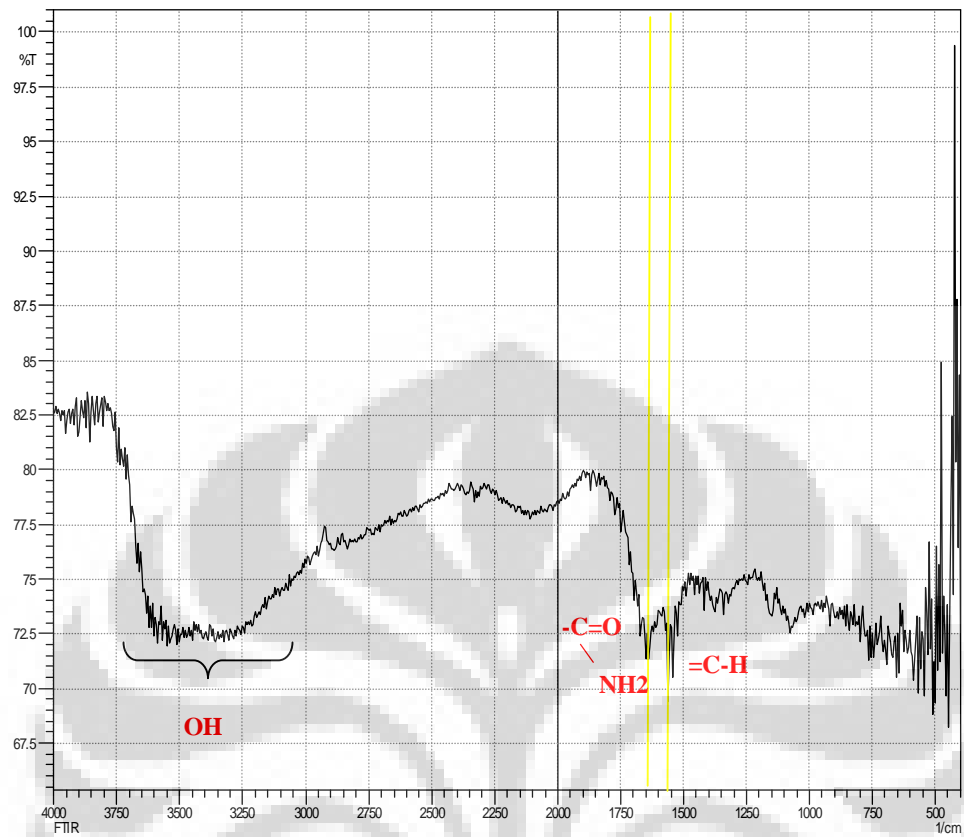
Gambar 4.4. Kelarutan kitosan ftalat pada larutan pH : 1,2 (A); 3,0 (B); 5,0 (C); 6,0 (D); 7,4 (E); 8,0 (F); 9,0 (G); 10,0 (H); 12,0 (I) dan 14,0 (J).



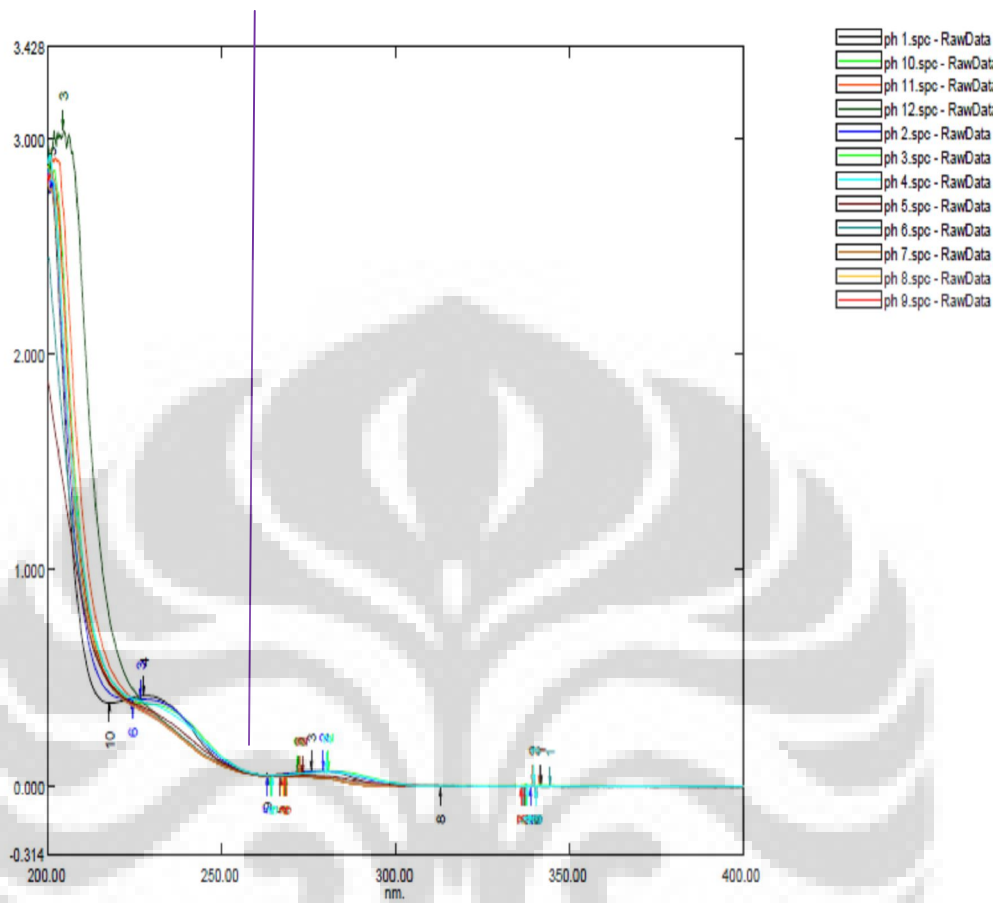
Gambar 4.5. Kelarutan kitosan asal pada larutan pH : 1,2 (A); 3,0 (B); 5,0 (C); 6,0 (D); 7,4 (E); 8,0 (F); 9,0 (G); 10,0 (H); 12,0 (I) dan 14,0 (J).



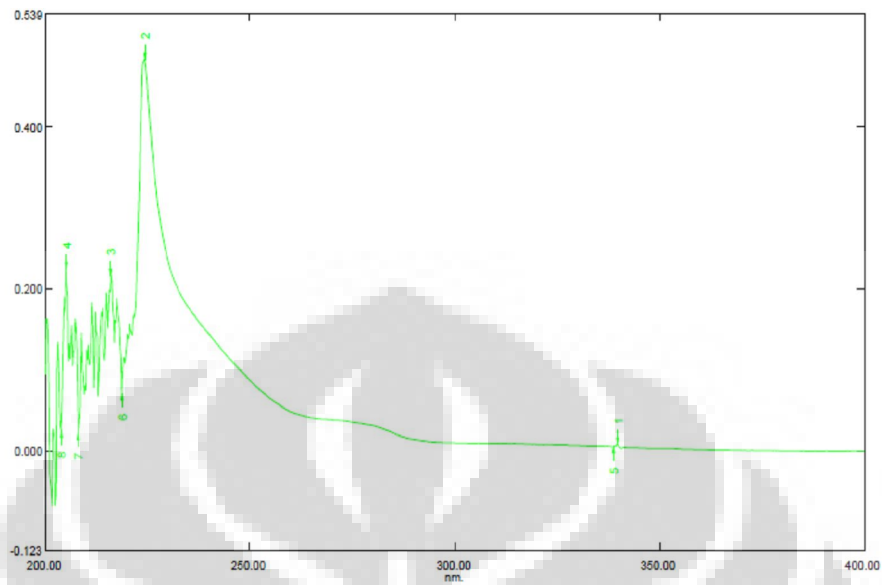
Gambar 4.6. Spektum IR serbuk kitosan asal



Gambar 4.7. Spektrum IR serbuk kitosan ftalat



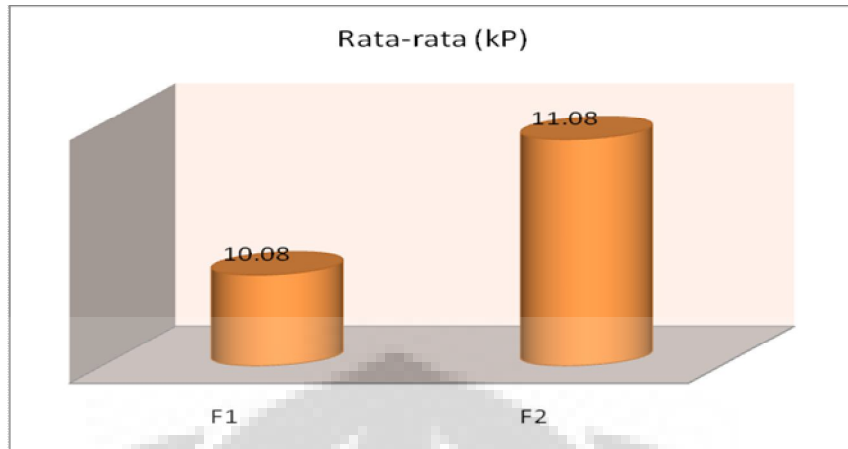
Gambar 4.8. Titik isobestik kalium hidrogen ftalat (KHP)



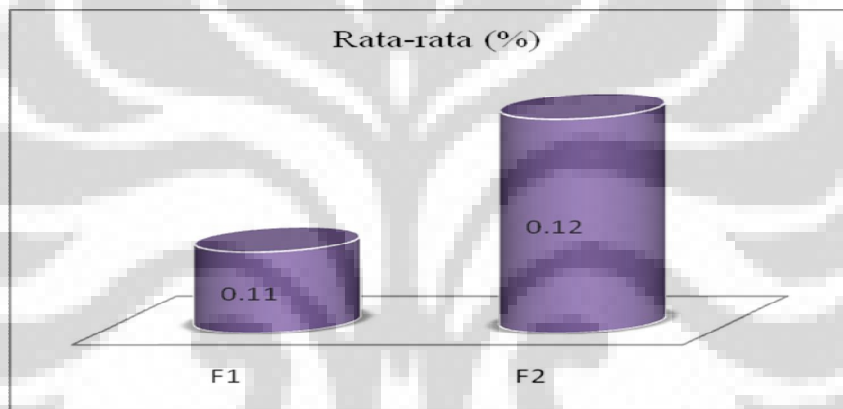
Gambar 4.9. Serapan kitosan ftalat yang terhidrolisis 48 jam pada λ 262,80 nm



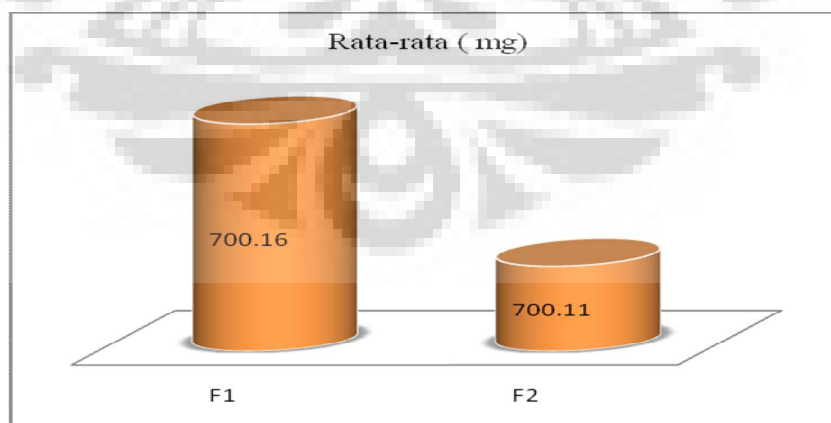
Gambar 4.10. Formula tablet 1:11 (F1) dan formula tablet 1:12 (F2)



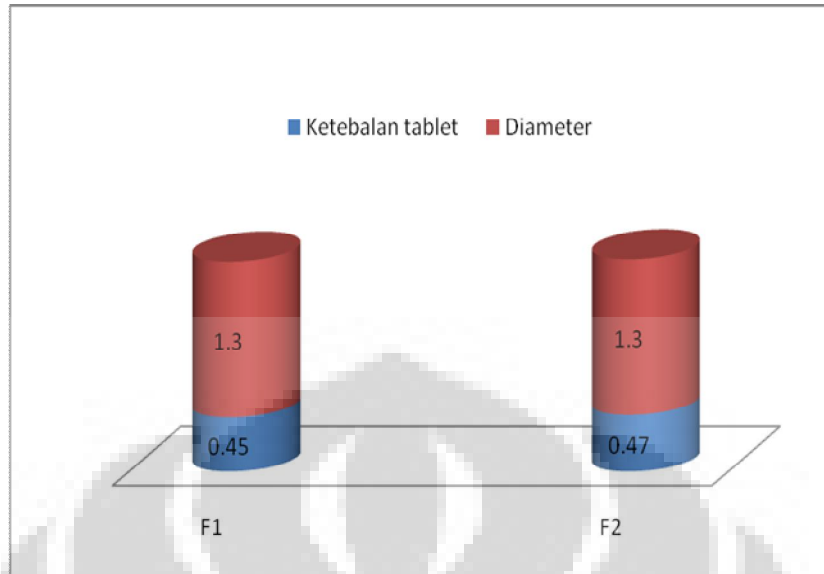
Gambar 4.11. Kekerasan tablet F1 dan F2



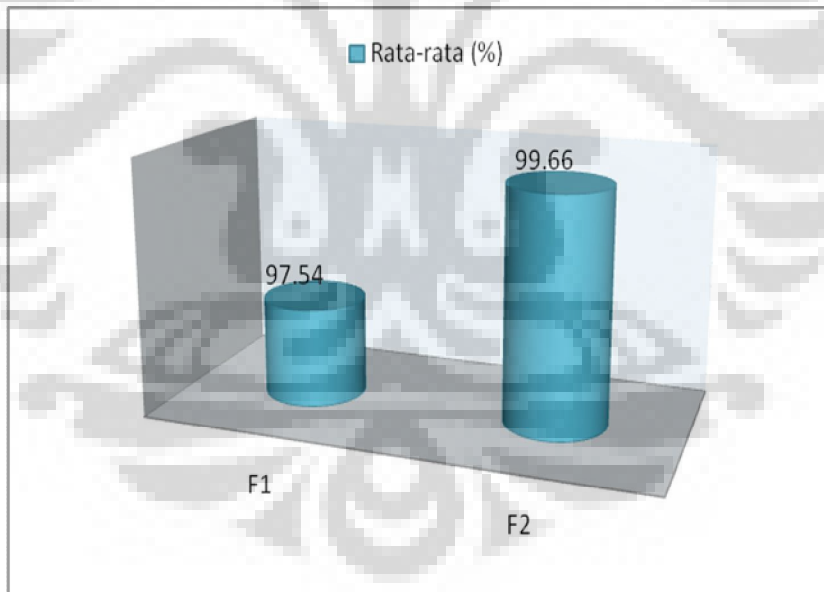
Gambar 4.12. Keregasan tablet F1 dan F2



Gambar 4.13. Keseragaman bobot tablet F1 dan F2



Gambar 4.14. Keseragaman ukuran tablet F1 dan F2



Gambar 4.15. Kandungan obat tablet F1 dan F2



Gambar 4.16. Daya mengembang tablet F1 dalam medium asam klorida pH 1,2 pada suhu 37 °C selama 2 jam



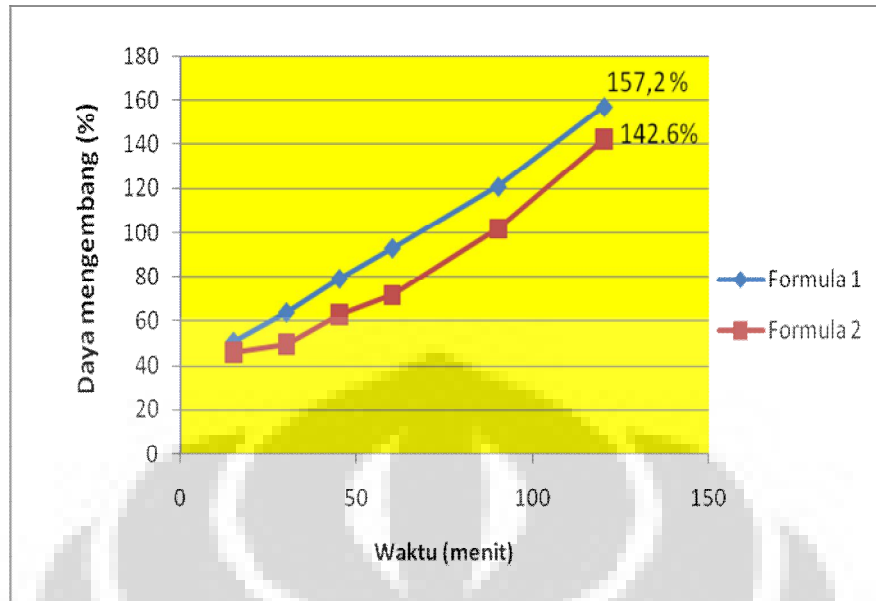
Gambar 4.17. Daya mengembang tablet F2 dalam medium asam klorida pH 1,2 pada suhu 37 °C selama 2 jam



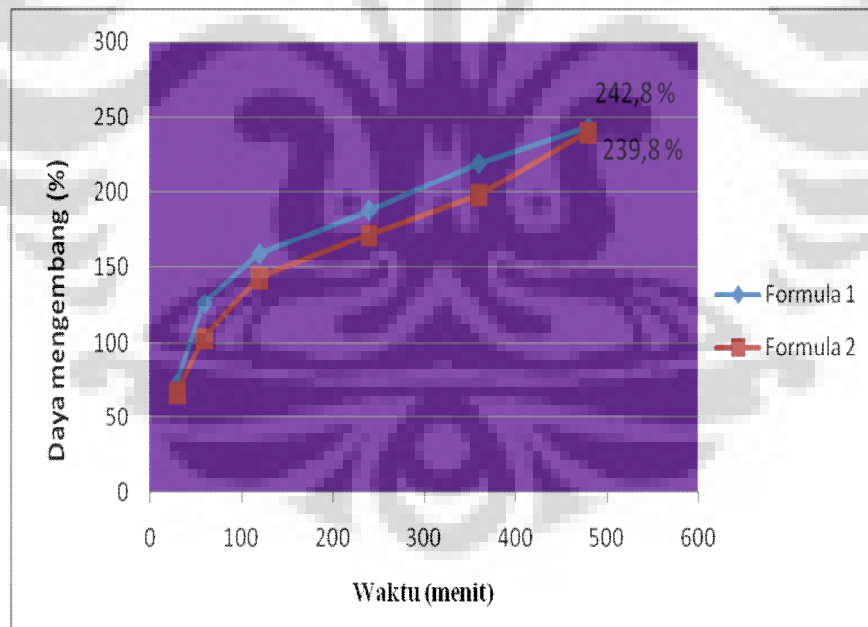
Gambar 4.18 Daya mengembang tablet F1 dalam medium dapar fosfat pH 7,4 pada suhu 37 °C selama 8 jam



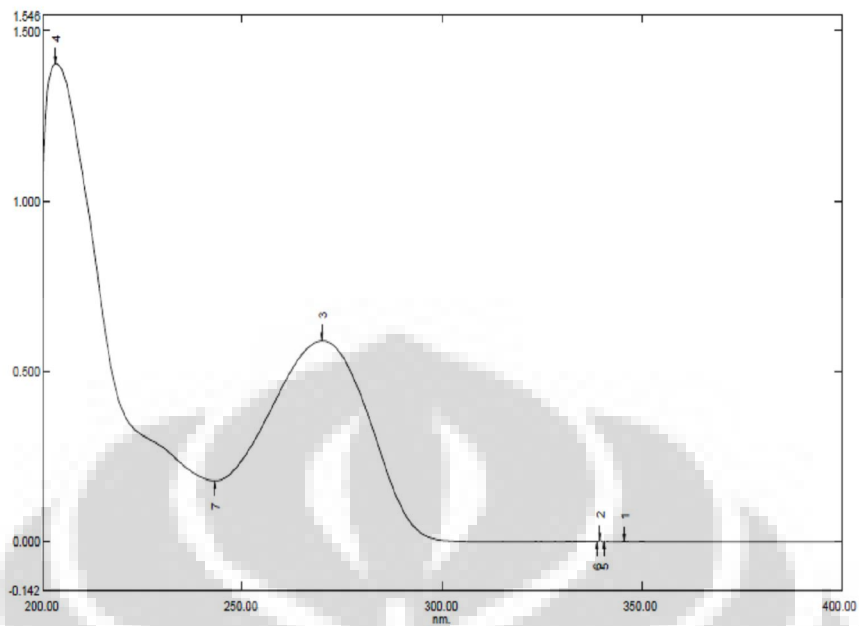
Gambar 4.19. Daya mengembang tablet F2 dalam medium dapar fosfat pH 7,4 pada suhu 37°C selama 8 jam



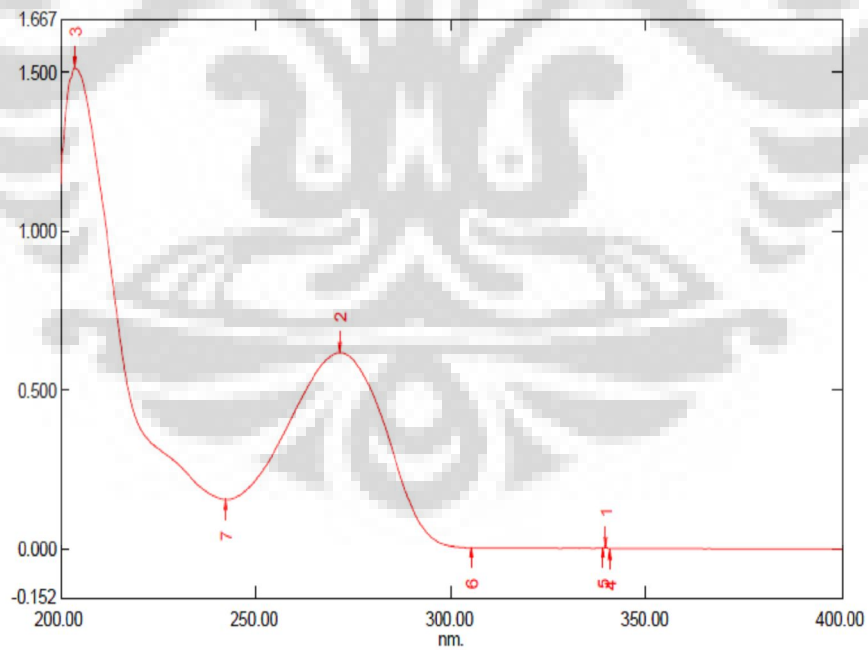
Gambar 4.20. Grafik daya mengembang tablet F1 dan F2 dalam medium asam klorida pH 1,2 pada suhu 37 °C selama 2 jam



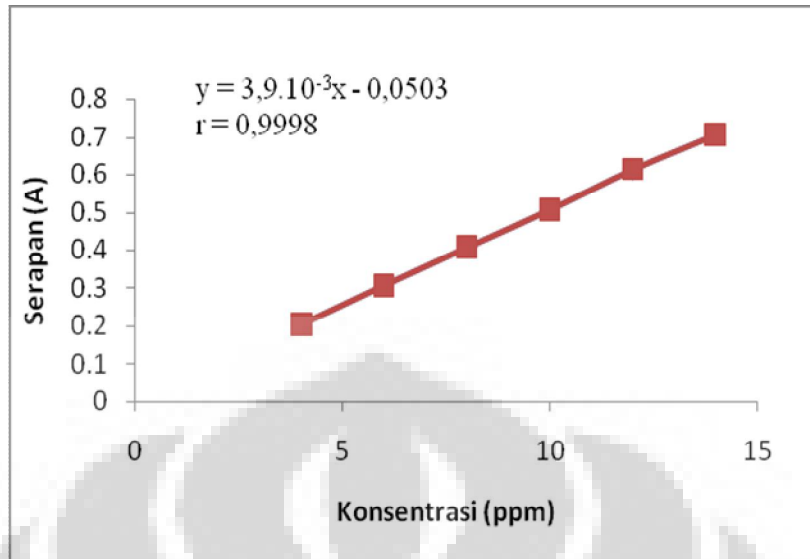
Gambar 4.21. Grafik daya mengembang tablet F1 dan F2 dalam medium dapar fosfat pH 7,4 pada suhu 37°C selama 8 jam.



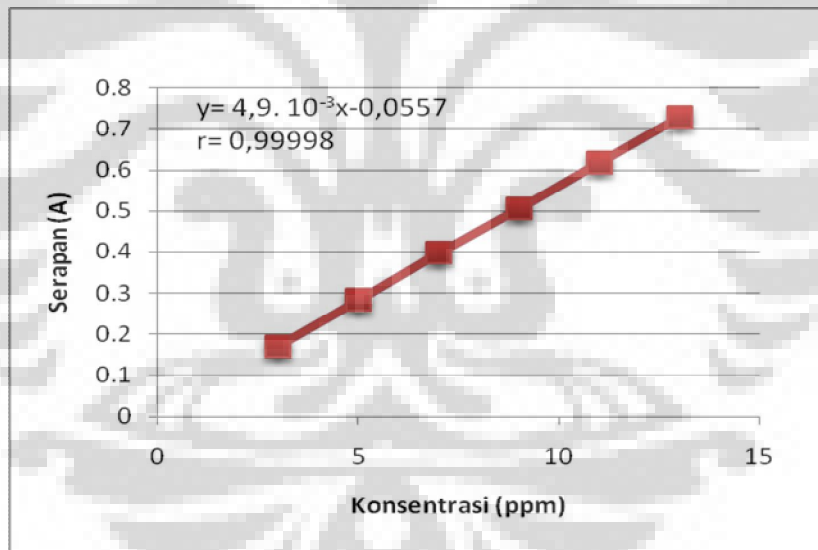
Gambar 4.22. Penentuan panjang gelombang teofilin dalam medium asam klorida pH 1,2



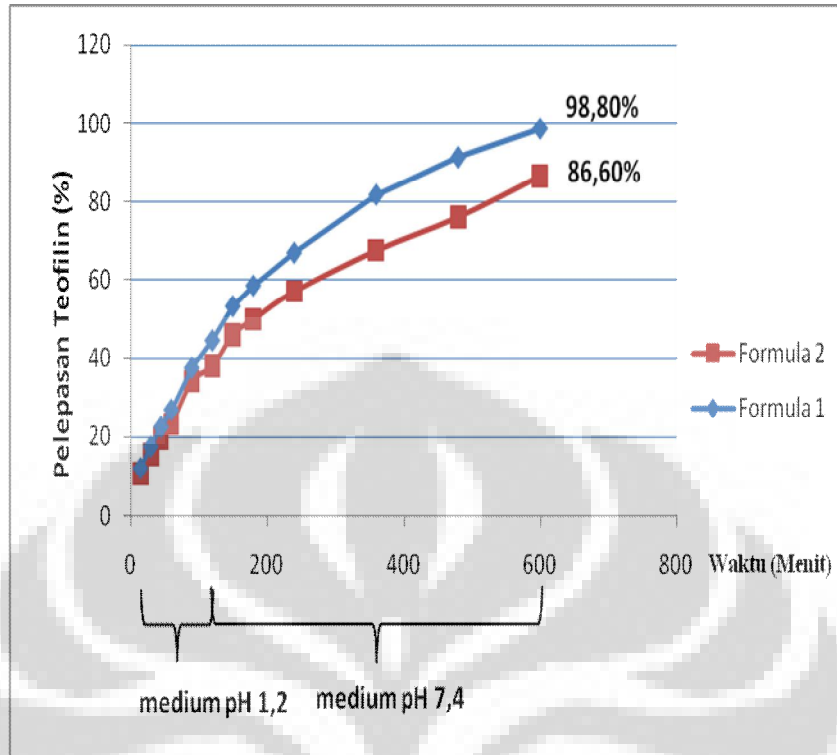
Gambar 4.23. Penentuan panjang gelombang teofilin dalam medium dapar fosfat pH 7,4



Gambar 4.24. Kurva kalibrasi teofilin dalam medium asam klorida pH 1,2



Gambar 4.25. Kurva kalibrasi teofilin dalam medium dapar fosfat pH 7,4



Gambar 4.26 . Pelepasan teofilin dari tablet lepas lambat F1 dan F2 selama 10 jam.



TABEL

Tabel 4.1. Hasil kelarutan kitosan ftalat

| No. | pH | Kelarutan | Keterangan |
|-----|-----|-----------|----------------------------|
| 1. | 1,2 | +++++ | Tidak larut |
| 2. | 3 | ++++ | Tidak larut dan menggumpal |
| 3. | 5 | +++ | Sedikit mulai larut |
| 4. | 6 | ++ | Mulai larut |
| 5. | 7,4 | + | Larut |
| 6. | 8 | + | Larut |
| 7. | 9 | + | Larut |
| 8. | 10 | + | Larut |
| 9. | 12 | + | Larut |
| 10. | 14 | + | Larut |

Tabel 4.2. Hasil kelarutan kitosan asal

| No. | pH | Kelarutan | Keterangan |
|-----|-----|-----------|---------------------|
| 1. | 1,2 | + | Larut |
| 2. | 3 | + | Larut |
| 3. | 5 | +++ | Tidak terlalu larut |
| 4. | 6 | ++++ | Mulai tidak larut |
| 5. | 7,4 | +++++ | Tidak larut |
| 6. | 8 | +++++ | Tidak Larut |
| 7. | 9 | +++++ | Tidak Larut |
| 8. | 10 | +++++ | Tidak Larut |
| 9. | 12 | +++++ | Tidak Larut |
| 10. | 14 | +++++ | Tidak Larut |

Tabel 4.3. Karakterisasi kitosan ftalat

| Karakterisasi | Kitosan Ftalat |
|----------------------------|----------------|
| Kadar air (%) | 4,26 |
| Indeks kompresibilitas (%) | 26,5 |
| Laju alir (gram/detik) | 3,3 |
| Sudut reposa (°C) | 55 |

Tabel 4.4. Evaluasi granul

| Evaluasi granul | Formula 1 | Formula 2 |
|----------------------------|-----------|-----------|
| Kadar air (%) | 3,5 | 4,81 |
| Laju alir (gram/detik) | 4,37 | 4,67 |
| Indeks kompresibilitas (%) | 15,90 | 19,23 |
| Sudut reposa (°C) | 29,53 | 33,69 |

Tabel 4.5. Evaluasi kekerasan tablet

| Tablet ke | Kekerasan tablet (kP) | |
|-----------|-----------------------|-----------|
| | Formula 1 | Formula 2 |
| 1 | 10,02 | 11,05 |
| 2 | 10,12 | 11,03 |
| 3 | 10,22 | 11,13 |
| 4 | 10,04 | 11,20 |
| 5 | 10,03 | 1,02 |
| 6 | 10,02 | 11,07 |
| 7 | 10,11 | 11,14 |
| 8 | 10,15 | 11,04 |
| 9 | 10,04 | 11,08 |
| 10 | 10,08 | 11,04 |
| Rata-rata | 10,08 | 11,08 |
| SD | 0,06 | 0,05 |

Table 4.6. Evaluasi keregasan tablet

| Formula | Keregasan (%) |
|---------|---------------|
| 1 | 0,11 |
| 2 | 0,12 |
| SD | 0,007 |

Tabel 4.7. Evaluasi keseragaman bobot

| Tablet ke | Keseragaman bobot (cm) | |
|-----------|------------------------|-----------|
| | Formula 1 | Formula 2 |
| 1 | 700,2 | 702,5 |
| 2 | 698,8 | 698,9 |
| 3 | 698,4 | 699,7 |
| 4 | 700,1 | 700,7 |
| 5 | 699,5 | 698,8 |
| 6 | 700,5 | 700,6 |
| 7 | 699,8 | 699,1 |
| 8 | 700,3 | 700,7 |
| 9 | 700,1 | 700,5 |
| 10 | 702,7 | 700,2 |
| Rata-rata | 700,16 | 700,11 |
| SD | 1,09 | 1,05 |

Tabel 4.8. Evaluasi keseragaman ukuran

| Tablet ke | Ketebalan (cm) | |
|----------------------|----------------|-----------|
| | Formula 1 | Formula 2 |
| 1 | 0,45 | 0,47 |
| 2 | 0,46 | 0,46 |
| 3 | 0,44 | 0,48 |
| 4 | 0,45 | 0,48 |
| 5 | 0,44 | 0,47 |
| 6 | 0,47 | 0,46 |
| 7 | 0,45 | 0,48 |
| 8 | 0,46 | 0,46 |
| 9 | 0,46 | 0,47 |
| 10 | 0,45 | 0,48 |
| Rata-rata | 0,45 | 0,47 |
| SD | 1,49 | 1,50 |
| Diameter tablet (cm) | 1,3 | 1,3 |

Tabel 4.9. Evaluasi kandungan obat

| Tablet | Kandungan obat (%) | |
|-----------|--------------------|-----------|
| | Formula 1 | Formula 2 |
| 1 | 98,33 | 100,71 |
| 2 | 97,53 | 100,32 |
| 3 | 96,74 | 97,93 |
| Rata-rata | 97,54 | 99,66 |
| SD | 0,79 | 1,50 |

Tabel 4.10. 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 |

$y = 3,6 \cdot 10^{-3}x - 0,0503$
 $r = 0,99989$

Tabel 4.11. 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 |
| 12 | 0,728 |

$y = 4,9 \cdot 10^{-3}x - 0,0557$
 $r = 0,99998$

Tabel 4.12. Hasil uji disolusi dalam medium asam klorida pH 1,2 dan dapar fosfat
pH 7,4

| Medium | Waktu | % teofilin terdisolusi | |
|----------------------------|-------|------------------------|--------------|
| | | Formula 1 | Formula2 |
| | 0 | 0 | 0 |
| <i>Asam klorida pH 1,2</i> | 15 | 12,09 ± 0.36 | 10,81 ± 0.30 |
| | 30 | 17,57 ± 0.52 | 15,76 ± 0.27 |
| | 45 | 22,54 ± 0.53 | 19,81 ± 0.23 |
| | 60 | 26,95 ± 0.41 | 23,38 ± 0.33 |
| | 90 | 37,60 ± 1.79 | 34,27 ± 0.99 |
| | 120 | 44,63 ± 1.52 | 38,11 ± 1.89 |
| | 150 | 53,32 ± 1.35 | 46,20 ± 2.19 |
| <i>Dapar fosfat pH 7,4</i> | 180 | 58,60 ± 1.57 | 50,00 ± 2.22 |
| | 240 | 67,07 ± 1.63 | 57,09 ± 2.38 |
| | 360 | 81,94 ± 4.36 | 67,58 ± 2.39 |
| | 480 | 91,48 ± 3.86 | 74,60 ± 2.11 |
| | 600 | 98,80 ± 3.66 | 86,60 ± 2.43 |

Tabel 4.13. Serapan berbagai pH larutan pada panjang gelombang titik isobestik λ 262,80 nm

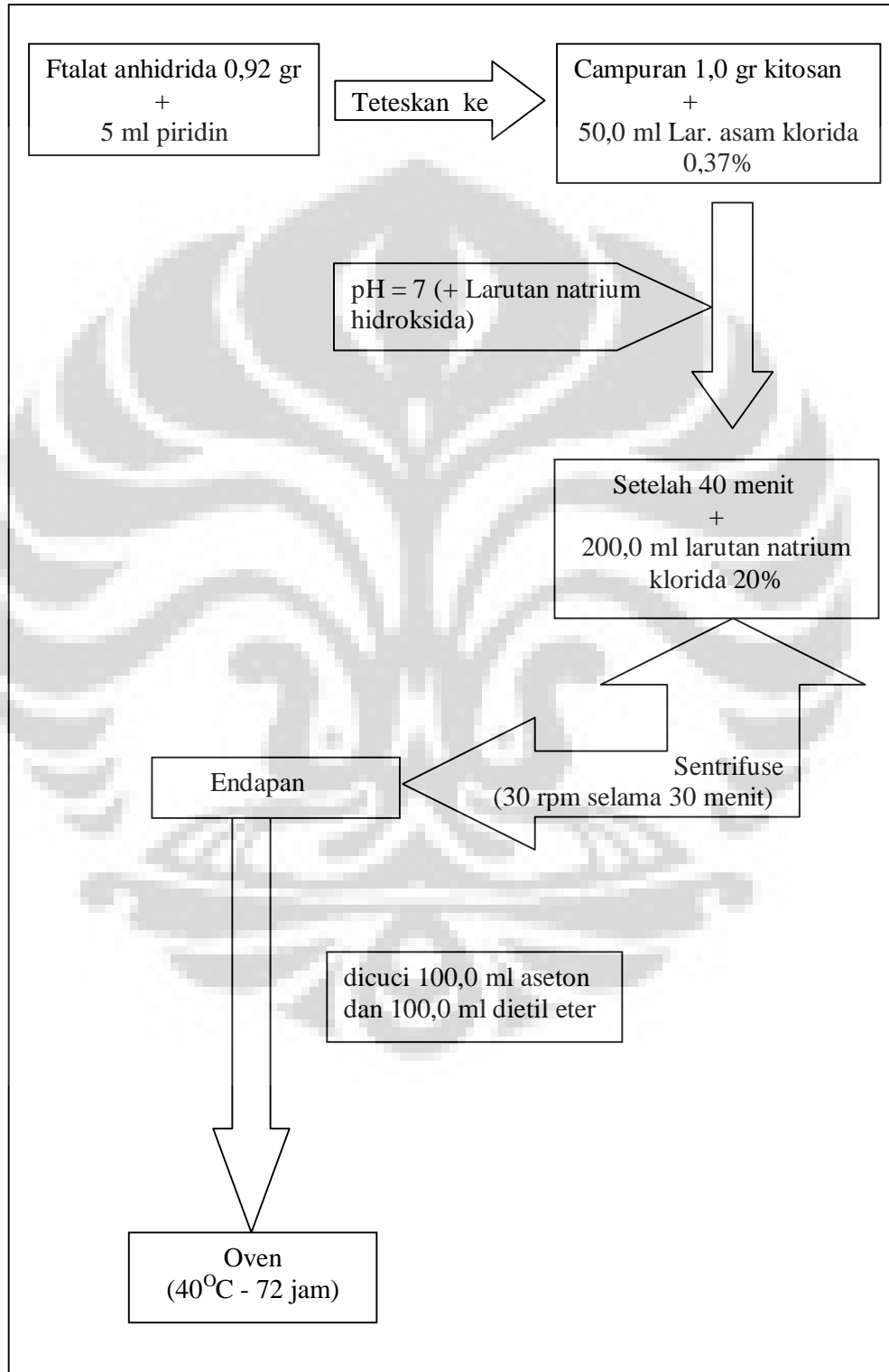
| pH larutan | Serapan (A) |
|------------|-------------|
| 1,2 | 0,052 |
| 2 | 0,050 |
| 3 | 0,047 |
| 4 | 0,049 |
| 5 | 0,049 |
| 6 | 0,050 |
| 7,4 | 0,049 |
| 8 | 0,047 |
| 9 | 0,049 |
| 10 | 0,049 |
| 11 | 0,049 |
| 12 | 0,050 |



LAMPIRAN

Lampiran 1

Skema Proses Pembuatan Kitosan Ftalat dari Kitosan dengan Ftalat Anhidrida



Lampiran 2

Perhitungan Derajat Subtitusi

Diketahui serapan asam ftalat dari KHP 0,048 nm dengan konsentrasi 10 $\mu\text{g/ml}$ dan serapan ftalat dari kitosan ftalat 0,043 nm dengan penimbangan awal kitosan ftalat yang dihidrolisis sebanyak 10,009 mg, dicari jumlah ftalat tersubtitusi yang dinyatakan sebagai derajat subtitusi ?

Jawab :

Menggunakan rumus :

$$\frac{A1}{C1} = \frac{A2}{C2}$$

A1 = serapan asam ftalat dari KHP

A2 = serapan ftalat dari kitosan ftalat

C1 = konsentrasi KHP

C2 = konsentrasi ftalat dari kitosan ftalat

Penyelesaian :

$$\frac{0,048}{10 \mu\text{g/ml}} = \frac{0,043}{C2}$$

$$C2 = \frac{0,043 \times 10}{0,048}$$

$$= 8,95 \mu\text{g/ml}$$

$$= 0,00895 \text{ mg/ml} \times 100 \text{ ml} = 0,895 \text{ mg}$$

Jumlah ftalat tersubtitusi (derajat subtitusi) = $\frac{0,895 \text{ mg}}{10,009 \text{ mg}} \times 100\%$

$$= \frac{0,895}{10,009} \times 100\%$$

$$= 8,94\%$$

Lampiran 3

Data Disolusi Tablet Formula 1

| WAKTU (menit) | OBAT YANG DILEPASKAN (mg) | | | OBAT YANG DILEPASKAN (%) | | | RATA-RATA (%) | SD |
|------------------|------------------------------|----------|----------|-----------------------------|----------|----------|------------------|------|
| | Tablet 1 | Tablet 2 | Tablet 3 | Tablet 1 | Tablet 2 | Tablet 3 | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | 6,17 | 6,12 | 5,83 | 12,35 | 12,24 | 11,67 | 12,09 | 0,36 |
| 30 | 9,03 | 8,80 | 8,51 | 18,07 | 17,61 | 17,03 | 17,57 | 0,52 |
| 45 | 11,57 | 11,19 | 11,06 | 23,14 | 22,38 | 22,12 | 22,54 | 0,53 |
| 60 | 13,71 | 13,35 | 13,36 | 27,43 | 26,70 | 26,72 | 26,95 | 0,41 |
| 90 | 18,00 | 18,62 | 19,77 | 36,01 | 37,24 | 39,55 | 37,60 | 1,79 |
| 120 | 22,40 | 23,02 | 21,51 | 44,81 | 46,05 | 43,02 | 44,63 | 1,52 |
| 150 | 26,89 | 27,18 | 25,89 | 53,79 | 54,37 | 51,79 | 53,32 | 1,35 |
| 180 | 29,62 | 29,87 | 28,40 | 59,25 | 59,74 | 56,81 | 58,60 | 1,57 |
| 240 | 33,88 | 34,11 | 32,60 | 67,77 | 68,23 | 65,20 | 67,07 | 1,63 |
| 360 | 41,71 | 42,67 | 38,51 | 83,43 | 85,35 | 77,02 | 81,94 | 4,36 |
| 480 | 47,08 | 46,60 | 43,52 | 94,17 | 93,21 | 87,05 | 91,48 | 3,86 |
| 600 | 49,25 | 49,65 | 47,29 | 99,50 | 98,30 | 97,59 | 98,80 | 3,66 |

Lampiran 4

Data Disolusi Tablet Formula 2

| WAKTU | OBAT YANG DILEPASKAN (mg) | | | OBAT YANG DILEPASKAN (%) | | | RATA-RATA (%) | SD |
|-------|------------------------------|----------|----------|-----------------------------|----------|----------|------------------|------|
| | Tablet 1 | Tablet 2 | Tablet 3 | Tablet 1 | Tablet 2 | Tablet 3 | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | 5,24 | 5,42 | 5,55 | 10,49 | 10,85 | 11,10 | 10,81 | 0,30 |
| 30 | 7,73 | 8,01 | 7,90 | 15,47 | 16,02 | 15,80 | 15,76 | 0,27 |
| 45 | 9,77 | 9,99 | 9,95 | 19,55 | 19,99 | 19,91 | 19,81 | 0,23 |
| 60 | 11,51 | 11,84 | 11,73 | 23,02 | 23,68 | 23,46 | 23,38 | 0,33 |
| 90 | 17,04 | 17,68 | 16,69 | 34,08 | 35,36 | 33,38 | 34,27 | 0,99 |
| 120 | 19,01 | 20,01 | 18,12 | -38,03 | 40,03 | 36,25 | 38,11 | 1,89 |
| 150 | 23,00 | 24,24 | 22,05 | 46,01 | 48,48 | 44,11 | 46,20 | 2,19 |
| 180 | 24,85 | 26,18 | 23,97 | 49,70 | 52,37 | 47,94 | 50,00 | 2,22 |
| 240 | 28,34 | 29,82 | 27,46 | 56,69 | 59,65 | 54,92 | 57,09 | 2,38 |
| 360 | 33,29 | 35,15 | 32,93 | 66,58 | 70,31 | 65,86 | 67,58 | 2,39 |
| 480 | 37,11 | 38,43 | 36,34 | 74,23 | 76,87 | 72,69 | 74,60 | 2,11 |
| 600 | 43,32 | 44,49 | 42,06 | 86,65 | 88,99 | 84,12 | 86,60 | 2,43 |

Lampiran 5
Sertifikat Analisis Teofilin

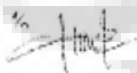
HASIL PEMERIKSAAN = **PT. BRATACO**

Nama Ratan : Theophyllin Anhydrous
Batch : J 0521/09 (200906018)
Ex : Ciura
E.D : 05-2013
Grade : Farma

| Jenis pemeriksaan | Persyaratan FI IV | 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 |
| Kegesaman | Larutkan 250 mg dalam 75 ml air, tambahkan 1 tts merkuri 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
Analisis

Cikarang 18...08 2009

Panangguny Jawab



Apoteker
S.I.K. 3936/B

| HEAD OFFICE | BRANCH OFFICE |
|-------------|---------------|
| Jakarta | Jakarta |
| SURABAYA | SURABAYA |
| SEMARANG | SEMARANG |
| BOGOR | BOGOR |
| SURABAYA | SURABAYA |
| MLANG | MLANG |

TANGERANG, BOGOR, PADANG, CIGUGUR, TAMPOLANA, SOLO, PURWOREJO, PEKAB, MALANG, BOJONEgara, BEKOWANG, MELAKSIA
 The First Choice Chemicals and Ingredients Supplier

Lampiran 6

Sertifikat Analisis Kitosan

PT.VITALHOUSE INDONESIA

BIOTECNOLOGY (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, Liht 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 | 3x10⁷ cells/g Max | Complies |
| pH | 7.0-8.0 | 7.0 |

PT.VITALHOUSE INDONESIA



Authorized Signature