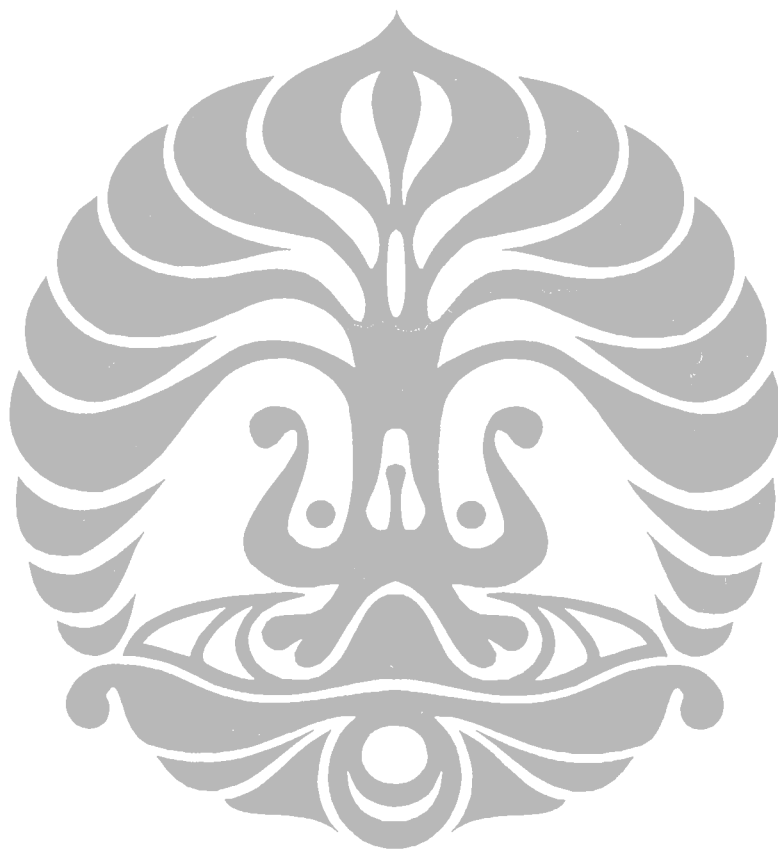


Untuk mengetahui pengaruh pH medium terhadap profil disolusi atenolol dari matriks KPI, uji disolusi juga dilakukan dalam medium asam klorida 0,1 N. Prosedur uji disolusi dalam asam dilakukan dengan cara yang sama seperti dalam larutan dapar fosfat pH 7,2.



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. HASIL

##### 1. Pembuatan dan Karakterisasi Kompleks Polion Kitosan–Natrium

###### Alginat

Hasil uji pendahuluan terhadap kelarutan kitosan dan natrium alginat menunjukkan keduanya dapat larut dalam dapar asetat pH 4 dan 4,5 hingga konsentrasi 0,1% b/v. Uji pendahuluan pengaruh pH terhadap kelarutan dilakukan mulai dari pH 4 hingga 6. Sedangkan uji pendahuluan untuk konsentrasi larutan dilakukan pada konsentrasi 1% b/v, 0,5% b/v, 0,2% b/v, dan 0,1% b/v. Larutan kitosan 0,1% b/v dan larutan natrium alginat 0,1% b/v dalam larutan dapar asetat setelah dicampurkan diperoleh larutan koloid yang keruh, yang bila didiamkan selama 24 jam akan mengendap.

Berdasarkan uji pendahuluan yang dilakukan untuk melihat pengaruh pH medium dan komposisi larutan kitosan-natrium alginat, kondisi terbaik yang menghasilkan bobot rendemen terbesar adalah pada kondisi pH larutan 4,5 dengan perbandingan larutan kitosan dengan larutan natrium alginat 1:1. Pada kondisi ini perolehan kembali KPI sebanyak 68,86%, karena itu, kondisi ini dipilih untuk memproduksi KPI selanjutnya. Rincian bobot rendemen pada

masing – masing pH larutan dan perbandingan dapat dilihat pada Tabel 1 dan Gambar 6.

## 2. Analisis Kompleks Poliion

Karakteristik poliion yang terbentuk ditentukan dengan analisis gugus fungsi, analisis bentuk dan permukaan partikel, analisis termodinamika, serta daya mengembang yang dibandingkan dengan polimer asalnya, yaitu kitosan dan natrium alginat.

Bentuk partikel dan bentuk permukaan partikel kitosan, natrium alginat dan poliion ditunjukkan pada Gambar 7 hingga 12 yang merupakan hasil mikrograf dengan SEM. Pada Gambar 7 dan 8 dapat diamati bentuk permukaan partikel kitosan dengan perbesaran 3500 dan 1000 kali. Pada Gambar 9 dan 10 dapat dilihat mikrograf natrium alginat dengan perbesaran 200 dan 100 kali. Bentuk partikel natrium alginat tampak tidak beraturan. Sedangkan pada Gambar 11 dan 12 mikrograf poliion selain tampak tidak beraturan juga ukurannya tidak seragam.

Spektrum IR dari kitosan, natrium alginat, dan poliion dapat dilihat pada Gambar 13 hingga 15. Spektrum IR kitosan yang tampak pada Gambar 13 menunjukkan puncak pada  $1615,27\text{ cm}^{-1}$  yang menandai adanya gugus amin ( $-\text{NH}_2$ ) dan puncak pada  $1367,44$  dan  $1314\text{ cm}^{-1}$  yang juga membuktikan adanya gugus amin ( $-\text{C}-\text{N}$ ). Sedangkan puncak pada  $1027,02\text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya ikatan glikosidik antar monomer. Pita lebar pada

3100-3500  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan gabungan adanya gugus  $-\text{OH}$  dan gugus amin karena berada pada daerah yang sama.

Spektrum IR natrium alginat pada Gambar 14 menunjukkan adanya puncak pada 1605,63  $\text{cm}^{-1}$ . Puncak ini membuktikan adanya gugus  $\text{COO}^-$ . Adanya pita lebar pada 2700-3600  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus  $-\text{OH}$ . Seperti halnya pada kitosan, puncak pada 1027,02  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan adanya ikatan glikosidik.

Spektrum IR kompleks poliion pada Gambar 15 menunjukkan puncak pada 1603,70  $\text{cm}^{-1}$  yang menunjukkan adanya gugus  $-\text{COO}^-$ . Terdapat juga puncak pada 1066,56  $\text{cm}^{-1}$  yang menunjukkan ikatan glikosidik. Pita lebar pada 2600-3600  $\text{cm}^{-1}$  menggambarkan adanya gugus  $-\text{OH}$  yang kemungkinan juga menutupi puncak amin karena berada pada daerah yang sama. Selain itu juga terlihat puncak baru yaitu pada 1517,8  $\text{cm}^{-1}$ .

Penentuan karakteristik dengan DSC ditunjukkan pada Gambar 16 hingga 18 berupa puncak endotermik dan eksotermik. Puncak endotermik kitosan pada 81,7  $^{\circ}\text{C}$ , sedangkan puncak eksotermiknya berada pada 313,5  $^{\circ}\text{C}$  (Gambar 16). Puncak endotermik natrium alginat adalah pada 85,1  $^{\circ}\text{C}$  sedangkan puncak eksotermiknya berada pada 244,4 ; 254 ,4 ; dan 257,7  $^{\circ}\text{C}$  (Gambar 17). Puncak endotermik kompleks poliion ditunjukkan dengan dua buah puncak endotermik, yaitu pada 76,3 dan 197,9  $^{\circ}\text{C}$  (Gambar 18).

Kemampuan kitosan, natrium alginat, poliion, dan campuran fisik kitosan-natrium alginat 1:1 untuk mengembang diamati dalam tiga medium berbeda, yaitu aquadest, larutan dapar fosfat pH 7,2 dan larutan asam klorida

0,1 N selama 2 jam. Pengujian ini dilakukan terhadap masing-masing polimer yang sebelumnya dicetak dengan bobot 100 mg. Keranjang yang biasa digunakan pada alat disolusi tipe satu dijadikan alat bantu untuk memudahkan proses uji kemampuan mengembang (Gambar 19).

Dalam aquadest, kompleks poliiion cenderung untuk terus mengalami kenaikan daya mengembang, sedangkan ketiga polimer yang lain pada awalnya mengalami kenaikan, tetapi akhirnya mengalami penurunan. Dalam larutan dapar fosfat pH 7,2, keempat bahan yang dicetak mempunyai kecenderungan mengalami kenaikan daya mengembang pada awalnya, tetapi kemudian perlahan-lahan mengalami penurunan hingga akhir. Pada larutan asam klorida 0,1 N, daya mengembang terbesar ditunjukkan oleh kompleks poliiion dibandingkan dengan kitosan, natrium alginat, maupun campuran fisik (Gambar 20). Data lengkap mengenai hasil uji kemampuan mengembang dapat dilihat pada Tabel 2-4. Sedangkan bentuk grafiknya dapat dilihat pada Gambar 22-24.

### **3. Profil Disolusi Atenolol dari Matriks KPI Kitosan-Natrium Alginat**

Sebelum dilakukan uji disolusi, dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum untuk atenolol dalam medium larutan dapar fosfat pH 7,2 dan asam klorida pH 1,2. Berdasarkan kurva absorpsi, diketahui bahwa panjang gelombang maksimum untuk atenolol dalam larutan dapar fosfat dan asam klorida 0,1 N adalah pada 274,5 nm (Gambar 25 dan 27), sedikit

bergeser dari yang tercantum dalam literatur, yaitu 274 nm (29). Dari data serapan pada berbagai konsentrasi larutan, dibuat regresi linier dan diperoleh persamaan  $Y = -8,7333 \times 10^{-3} + (4,6806 \times 10^{-3})X$  untuk atenolol dalam dapar fosfat pH 7,2 dengan  $r = 0,9999$  (Gambar 26 dan Tabel 5). Sedangkan dalam asam klorida 0,1 N diperoleh persamaan  $Y = 9,3114 \times 10^{-3} + (4,511 \times 10^{-3})X$  dengan  $r = 0,9993$  (Gambar 28 dan Tabel 6).

Bentuk profil disolusi tablet KPI dibandingkan dengan tablet kitosan, natrium alginat, dan campuran fisik terhadap waktu dalam medium larutan dapar fosfat pH 7,2 dapat dilihat pada Gambar 29. Sedangkan data hasil disolusi dapat dilihat pada Tabel 7. Berdasarkan data tersebut total atenolol yang dilepaskan yaitu 90,86% dari matriks kitosan, 98,54% dari matriks natrium alginat, 93,62% dari matriks KPI, dan 93,60 dari matriks campuran fisik kitosan-natrium alginat 1:1. Jumlah ini merupakan kumulatif atenolol setelah dilakukan disolusi selama 8 jam dalam medium dapar fosfat pH 7,2.

Pada Tabel 7 dapat terlihat bahwa dari keempat matriks, natrium alginat dan campuran fisik dapat menahan pelepasan atenolol pada awal disolusi. Sedangkan kompleks polion tidak dapat menahan lepasnya sejumlah besar atenolol pada 15 menit pertama, yaitu melepas atenolol sebesar 85,36%.

KPI menunjukkan kemampuan mengembang yang baik dalam asam. Karena itu uji disolusi atenolol dari matriks KPI juga dicoba dilakukan dalam asam klorida 0,1 N untuk melihat perbedaannya dengan hasil uji disolusi atenolol dalam dapar fosfat pH 7,2.

Dapat terlihat pada Tabel 8 sebanyak 91,14% atenolol terdisolusi dari matriks KPI setelah 8 jam dilakukan disolusi dalam asam klorida 0,1 N. Pada awal disolusi atenolol yang dilepaskan lebih sedikit, yaitu 55,33%, bila dibandingkan dengan disolusi atenolol dalam dapar fosfat, yaitu 85,36%.

## **B. PEMBAHASAN**

### **1. Pembuatan dan Karakterisasi KPI Kitosan–Natrium Alginat**

Tahap pertama yang dilakukan dalam penelitian ini adalah pembuatan poliion (KPI) antara kitosan dengan natrium alginat. Untuk memperoleh kondisi terbaik yang dapat menghasilkan KPI terbanyak, dilakukan perlakuan terhadap larutan kitosan dan natrium alginat, yaitu dengan memvariasikan pH larutan dan komposisi masing-masing larutan yang dicampurkan.

Untuk membentuk suatu poliion, kedua polimer harus terionisasi dan mempunyai muatan yang berlawanan. Reaksi ionisasi ini sangat dipengaruhi oleh kondisi pH larutan, di mana pada pH yang optimal ikatan ionik akan lebih banyak terbentuk sehingga poliion yang dihasilkan akan meningkat. Jika pH optimal berada pada daerah netral maka dalam medium asam dengan pH rendah jumlah ikatan ionik yang terjadi sedikit, dan jika pH ditingkatkan mendekati suasana netral maka jumlah ikatan ionik yang terjadi akan meningkat, namun jika pH medium terus ditingkatkan menjadi basa, jumlah ikatan ionik akan berkurang kembali (3).

Dapar asetat pH 4 dan 4,5 menjadi pelarut yang dipilih karena sifat kelarutan kitosan dan natrium alginat yang dapat larut pada pH tersebut serta pH larutan berada di antara rentang nilai pKa kitosan dan natrium alginat. Pada awalnya, dilakukan uji pendahuluan terhadap kelarutan kitosan dan natrium alginat pada pH 4 hingga 6. Dari beberapa pH yang diuji coba, kitosan dan natrium alginat dapat larut dalam pH 4 dan 4,5. Selain kondisi pH, uji pendahuluan juga dilakukan terhadap konsentrasi masing-masing larutan. Berdasarkan hasil studi pendahuluan terhadap kelarutan kedua zat, maka ditetapkan untuk membuat larutan dengan konsentrasi 0,1% b/v. Kemudian disiapkan larutan induk kitosan dan natrium alginat pada pH tersebut. Kedua larutan kemudian dicampurkan dengan perbandingan 1:1, 1:9, 3:7, 7:3, dan 9:1. Variasi dalam komposisi ini bertujuan agar dapat menetapkan suatu perbandingan tertentu antara kitosan dengan natrium alginat yang membentuk kompleks dengan jumlah terbanyak.

Dari hasil percobaan tersebut, diketahui bahwa kondisi pH larutan 4,5 dengan perbandingan larutan kitosan dan larutan natrium alginat sebesar 1:1 menjadi kondisi terpilih untuk pembuatan poliiion selanjutnya. Pada kondisi tersebut diperoleh kompleks sebesar 68,86%. Perincian data perolehan kompleks poliiion terdapat pada Tabel 1.

Larutan kitosan dan natrium alginat dengan konsentrasi 0,1% dalam dapar asetat pH 4,5 merupakan kondisi terpilih dalam penelitian ini. Kitosan yang mempunyai nilai pKa 6,3 dapat larut dalam asam dan tidak larut dalam pH netral dan basa (13,14), sedangkan natrium alginat dengan nilai pKa 3,38



untuk monomer asam manuronat dan 3,65 untuk monomer asam guluronat stabil dalam larutan dengan pH 4,5 hingga 10 (17). Berdasarkan harga derajat disosiasinya, pada media asam, sebagian besar kitosan akan terion. Sebaliknya, sebagian besar natrium alginat akan terion pada media basa. Karena itu, dapat diperkirakan bahwa pH optimum media yang akan menghasilkan KPI terbanyak berada pada kisaran pH antara harga derajat disosiasi kedua zat. Gambaran pengaruh pH terhadap pembentukan KPI dapat diamati pada Gambar 4.

Kesulitan dalam penetapan bobot molekul polimer menyebabkan konsentrasi larutan ditetapkan menggunakan konsep bobot per volume (rasio bobot). Kondisi pH larutan diupayakan sama sebelum dicampurkan untuk menghindari terjadinya perubahan jumlah gugus yang terion setelah kedua larutan dicampurkan. Hal ini dapat berpengaruh terhadap jumlah kompleks yang dihasilkan. Bila pH larutan masing-masing polimer tidak sama, ada kemungkinan yang terbentuk bukan kompleks polimer, tetapi tercampur dengan endapan polimer awal yaitu kitosan maupun natrium alginat yang mengendap kembali akibat perubahan pH medium.

## **2. Analisis Kompleks Polimer**

Spektrum infra merah (IR) dari kitosan, natrium alginat, dan polimer dapat dilihat pada Gambar 13 hingga 15. Spektrum IR kitosan yang tampak pada Gambar 13 menunjukkan puncak pada  $1615,27 \text{ cm}^{-1}$  yang menandai

adanya gugus amin ( $-\text{NH}_2$ ). Puncak pada  $1367,44$  dan  $1314 \text{ cm}^{-1}$  juga membuktikan adanya gugus amin ( $-\text{C}-\text{N}$ ). Sedangkan puncak pada  $1027,02 \text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya ikatan glikosidik antarmonomer. Puncak yang lebar pada  $3100-3500 \text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus  $-\text{OH}$  yang diduga menutupi puncak  $-\text{NH}_2$  karena terbentuk suatu pita lebar pada daerah bilangan gelombang yang sama.

Spektrum IR natrium alginat pada Gambar 14, memperlihatkan adanya puncak pada  $1605,63 \text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan adanya gugus  $\text{COO}^-$ . Adanya pita lebar pada  $2700-3600 \text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus  $-\text{OH}$ . Seperti halnya pada kitosan, puncak pada  $1027,02 \text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya ikatan glikosidik.

Spektrum IR poliion pada Gambar 15 menunjukkan puncak pada  $1603,70 \text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan adanya gugus  $-\text{COO}^-$ . Terdapat juga puncak pada  $1066,56 \text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan ikatan glikosidik. Pita lebar pada  $2600-3600 \text{ cm}^{-1}$  menggambarkan adanya gugus  $-\text{OH}$  yang diduga menutupi puncak  $-\text{NH}_2$  karena keduanya berada pada daerah bilangan gelombang yang sama. Selain itu juga terlihat puncak baru yaitu pada  $1517,8 \text{ cm}^{-1}$ .

Analisis gugus fungsi ini bertujuan untuk mengetahui apakah kompleks poliion berhasil terbentuk. Karena itu, spektrum IR kompleks poliion dibandingkan dengan spektrum IR kitosan dan natrium alginat. Apabila terjadi interaksi ionik antara kitosan dengan natrium alginat, maka selain terdapat puncak-puncak yang menunjukkan gugus-gugus yang terdapat dalam kitosan

dan natrium alginat, akan ada puncak lain yang terlihat. Hal ini terbukti dengan munculnya puncak pada  $1517,8 \text{ cm}^{-1}$ . Puncak ini membuktikan terjadinya interaksi ionik antara atom nitrogen dari gugus amin kitosan dengan atom oksigen dari gugus karboksilat natrium alginat (Gambar 5).

Analisis DSC bertujuan untuk memahami kecenderungan polimer terhadap energi panas. Analisis ini dilakukan dengan mengukur suhu puncak yang terjadi saat energi atau panas yang diserap atau dibebaskan oleh bahan pada saat bahan tersebut dipanaskan, didinginkan atau ditahan pada tekanan tetap. Pada saat yang bersamaan alat dapat menghitung jumlah energi yang diserap atau dibebaskan tersebut. Analisis dilakukan terhadap serbuk polimer, serbuk kitosan, dan serbuk natrium alginat.

Penentuan karakteristik dengan DSC ditunjukkan pada Gambar 16 hingga 18 berupa puncak endotermik dan eksotermik. Puncak endotermik kitosan pada  $81,7^{\circ}\text{C}$ , sedangkan puncak eksotermiknya berada pada  $313,5^{\circ}\text{C}$ . Puncak endotermik natrium alginat adalah pada  $85,1^{\circ}\text{C}$  sedangkan puncak eksotermiknya berada pada  $244,4^{\circ}\text{C}$ ,  $254,4^{\circ}\text{C}$ , dan  $257,7^{\circ}\text{C}$ . Puncak endotermik polimer ditunjukkan dengan dua buah puncak endotermik, yaitu pada  $76,3^{\circ}\text{C}$  dan  $197,9^{\circ}\text{C}$ .

DSC dapat digunakan untuk membedakan polimer murni dengan polimer yang terbentuk. Puncak endotermik pada rentang suhu  $25 - 125^{\circ}\text{C}$  berhubungan dengan peralihan akibat hilangnya air yang sesuai dengan sifat hidrofilik dari kitosan dan natrium alginat. Sifat termal polisakarida berhubungan dengan struktur dan sifat hidrofilisitas yang dipengaruhi oleh

aktivitas air. Adanya puncak endotermik ganda pada KPI kemungkinan disebabkan karena interaksi yang kuat antara gugus karboksilat dari alginat dan gugus amin dari kitosan (30).

Bentuk partikel dan bentuk permukaan partikel kitosan, natrium alginat dan poliion ditunjukkan pada Gambar 7 hingga 12 yang merupakan hasil mikrograf dengan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Pada Gambar 7 dan 8 dapat diamati bentuk permukaan partikel kitosan dengan perbesaran 3500 dan 1000 kali. Pada Gambar 9 dan 10 dapat dilihat mikrograf natrium alginat dengan perbesaran 200 dan 100 kali. Bentuk partikel natrium alginat tampak tidak beraturan. Sedangkan pada Gambar 11 dan 12 mikrograf poliion selain tampak tidak beraturan juga ukurannya tidak seragam. Perbesaran yang digunakan kurang optimal sehingga tidak dapat teramati dengan jelas apakah partikel ketiga bahan berpori atau tidak.

Kemampuan kitosan, natrium alginat, poliion, dan campuran fisik untuk mengembang dilakukan dalam tiga medium berbeda, yaitu aquadest, larutan dapar fosfat pH 7,2 dan larutan asam klorida 0,1 N selama 2 jam. Pengujian ini dilakukan terhadap masing – masing polimer yang sebelumnya dicetak dengan bobot 100 mg dengan alat cetak tablet.

Dalam aquadest, poliion cenderung untuk terus mengalami kenaikan daya mengembang, sedangkan ketiga polimer yang lain pada awalnya mengalami kenaikan, tetapi akhirnya mengalami penurunan. Dalam larutan dapar fosfat pH 7,2, keempat bahan yang dicetak mempunyai kecenderungan mengalami kenaikan daya mengembang pada awalnya,

tetapi kemudian lama – kelamaan mengalami penurunan hingga akhir. Pada larutan asam klorida 0,1 N, daya mengembang terbesar ditunjukkan oleh poliion, bahkan bila dibandingkan dengan daya mengembang pada medium yang lain. Hal yang sama terjadi pada penelitian mengenai kompleks poliion yang lain (17). Kondisi KPI setelah dilakukan uji daya mengembang dalam asam klorida 0,1 N dapat dilihat pada Gambar 20. Data lengkapnya dapat dilihat pada Tabel 2, 3 dan 4. Sedangkan bentuk grafiknya dapat dilihat pada Gambar 22, 23, dan 24.

Pada dasarnya kitosan maupun natrium alginat mempunyai kemampuan mengembang yang cukup baik. Penurunan daya mengembang setelah menit 45 atau 60 kemungkinan disebabkan karena hilangnya polimer karena larut dalam medium akibat proses erosi.

Polimer hidrofilik mempunyai struktur tiga dimensi yang mampu mengembang dalam air atau cairan biologis, dan menahan sejumlah cairan (19). Struktur polimer yang berupa anyaman akan mengembang atau menggelembung ketika aliran air masuk ke dalam sistem sehingga struktur anyaman tersebut menegang. Struktur tidak melarut karena sistem terdiri dari jaringan (anyaman) ikatan karbon-karbon kovalen yang memegang bersama semua unit ulang dan rantai-rantai (18).

Yang terjadi pada uji daya mengembang dalam penelitian ini kemungkinan disebabkan oleh karena muatan yang berlawanan dari kedua polimer. Pada suasana basa, gugus karboksilat dari alginat akan terion, sedangkan gugus amin kitosan tidak. Akibatnya, ikatan elektrostatik antara

keduanya akan hilang. Medan elektrostatik di sekitar gugus karboksilat yang berkontribusi terhadap mengembangnya gel. Sebaliknya, pada suasana asam, gugus amin kitosan lebih banyak terion, sedangkan gugus karboksilat alginat tidak terion sehingga ikatan elektrostatik juga hilang dan akibat pengaruh medan elektrostatik gugus amin kitosan gel dapat mengembang (32). Perbedaan kemampuan mengembang yang signifikan antara KPI dalam medium asam dan basa kemungkinan akibat pengaruh dari derajat disosiasi masing-masing gugus. Pada medium asam, yaitu pH 1,2, kitosan akan terionisasi dan meningkatkan densitas muatan polimer. Kondisi ini meningkatkan tekanan osmotik di dalam partikel gel karena repulsi elektrostatik antara ion ammonium ( $\text{NH}_4^+$ ). Perbedaan tekanan osmotik di dalam dan di luar larutan medium diseimbangkan dengan mengembangnya gel. Pada suasana basa, terjadi mekanisme yang sama, tetapi yang terionisasi adalah gugus karboksilat. Pada pH 4-7 kedua ion akan sama-sama terion, sehingga terjadi interaksi antara ionik kation dan anion sehingga kemampuan mengembangnya menurun (31). Skema mekanisme mengembangnya KPI dapat dilihat pada Gambar 21.

### **3. Profil Disolusi Atenolol dari Matriks Kompleks Poliion Kitosan-Natrium Alginat**

Untuk mengetahui profil pelepasan obat dari matriks KPI, digunakan atenolol sebagai model obat. Atenolol merupakan obat antihipertensi dengan mekanisme kerja menghambat secara selektif reseptor  $\beta$  di jantung. Atenolol

digunakan sebagai model karena dosis yang cukup kecil yaitu 25-100 mg perhari. Hal ini menjadi pertimbangan utama karena KPI yang dihasilkan jumlahnya terbatas. Selain itu, penetapan kadar atenolol dalam sampel hasil disolusi dapat ditetapkan dengan cepat menggunakan spektrofotometer *UV-Visible*.

Sebelumnya dicetak suatu matriks padat dengan cara cetak langsung dengan alat pencetak tablet yang terdiri dari 50 mg bahan aktif yaitu atenolol dan 150 mg bahan pembentuk matriks hingga diperoleh pellet dengan bobot akhir 200 mg dengan cara cetak langsung. Penetapan dosis 50 mg untuk satu pellet didasarkan pada dosis lazim atenolol dalam satu hari (27). Untuk melihat perbedaan profil pelepasan atenolol dari matriks KPI dengan kitosan dan natrium alginat, maka dicetak juga matriks padat dengan cara yang sama dengan bahan pembentuk matriks kitosan, natrium alginat, dan campuran fisik kitosan dan natrium alginat dengan perbandingan 1:1. Perbandingan yang digunakan pada campuran fisik didasarkan pada perbandingan larutan yang digunakan untuk membuat KPI.

Pada penentuan panjang gelombang maksimum atenolol dalam larutan dapar fosfat pH 7,2 maupun dalam asam klorida 0,1 N diketahui panjang gelombang maksimum untuk atenolol adalah 274,5 nm. Panjang gelombang ini sedikit bergeser dengan yang tercantum dalam literatur yaitu 274 nm (29).

Bentuk profil disolusi tablet KPI dibandingkan dengan tablet kitosan, natrium alginat, dan campuran fisik terhadap waktu dalam medium larutan

dapar fosfat pH 7,2 dapat dilihat pada Gambar 29. Sedangkan data hasil disolusi dapat dilihat pada Tabel 6. Berdasarkan data tersebut total atenolol yang dilepaskan yaitu 90,86% dari matriks kitosan, 98,54% dari matriks natrium alginat, 93,62% dari matriks KPI, dan 93,60 dari matriks campuran fisik. Jumlah ini merupakan kumulatif atenolol setelah dilakukan disolusi selama 8 jam dalam medium dapar fosfat pH 7,2. Uji disolusi atenolol dari KPI dilakukan pada medium dengan pH 7,2 disebabkan karena awalnya KPI akan dikembangkan untuk sediaan implan yang umumnya diaplikasikan di bawah kulit dengan pH sekitar 7,2.

Pada Tabel 7 dapat terlihat bahwa dari keempat matriks, natrium alginat dan campuran fisik, merupakan bahan pembentuk matriks yang dapat menahan pelepasan atenolol pada awal disolusi. Hal ini kemungkinan disebabkan karena terbentuknya lapisan penghalang berupa gel di sekitar matriks karena terjadinya ionisasi gugus karboksilat. Mekanismenya seperti telah dijelaskan pada bagian uji daya mengembang. Pada medium dengan pH 7,2, gugus karboksilat natrium alginat akan terionisasi dan meningkatkan densitas muatan polimer. Kondisi ini meningkatkan tekanan osmotik di dalam partikel gel karena repulsi elektrostatis antara ion karboksilat ( $-\text{COO}^-$ ). Perbedaan tekanan osmotik di dalam dan di luar larutan medium diseimbangkan dengan mengembangnya gel. Lapisan gel ini membantu menahan laju disolusi atenolol dengan cara difusi.

Pada pH 7,2, daya mengembang KPI tidak terlalu baik karena kedua gugus karboksilat dan ammonium keduanya terionisasi sehingga interaksi



yang terjadi adalah antarmuatan yang berlawanan. Karena itu, kemampuan matriks untuk menahan disolusi obat berkurang. Selain itu terkikisnya sebagian KPI dari matriks padat juga turut mempercepat terjadinya disolusi atenolol.

Pada uji kemampuan mengembang, diketahui bahwa KPI menunjukkan kemampuan mengembang yang baik dalam asam. Karena itu disolusi atenolol dari matriks KPI juga dilakukan dalam asam klorida 0,1 N untuk melihat perbedaannya dengan disolusi atenolol dari KPI dalam dapar fosfat pH 7,2.

Dapat terlihat pada Tabel 8 sebanyak 91,14% atenolol terdisolusi dari matriks KPI setelah 8 jam. Pada awal disolusi atenolol yang dilepaskan lebih sedikit, yaitu 55,33%, bila dibandingkan dengan disolusi atenolol dalam dapar fosfat, yaitu 85,36%. Hasil tersebut menunjukkan atenolol dilepas secara perlahan dari matriks pada medium asam. Lapisan gel yang terbentuk diseputar matriks menyebabkan disolusi atenolol berlangsung perlahan secara difusi.

Dari penelitian ini diketahui KPI yang dihasilkan menunjukkan perbedaan profil disolusi bila dibandingkan dengan kitosan dan natrium alginat. Dapat diperkirakan bahwa KPI bisa dikembangkan lebih lanjut untuk sediaan farmasi dengan pelepasan terkendali pada loka absorpsi dalam lambung.