



UNIVERSITAS INDONESIA

**PREPARASI KITOSAN-TRIPOLIFOSFAT SEBAGAI EKSIPIEN
DALAM SEDIAAN TABLET ENTERIK**

SKRIPSI

**FIKA ASTRIYANI
0706264646**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM SARJANA FARMASI
DEPOK
JULI 2011**



UNIVERSITAS INDONESIA

**PREPARASI KITOSAN-TRIPOLIFOSFAT SEBAGAI EKSIPIEN
DALAM SEDIAAN TABLET ENTERIK**

SKRIPSI

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

**FIKA ASTRIYANI
0706264646**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM SARJANA FARMASI
DEPOK
JULI 2011**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Fika Astriyani

NPM : 0706264646

Tanda Tangan : 

Tanggal : 11 Juli 2011

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Fika Astriyani
NPM : 0706264646
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Preparasi Kitosan-Tripolifosfat sebagai Eksipien dalam Sediaan Tablet Enterik

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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Prof. Dr. Effionora Anwar, M.S., Apt. (.....)

Pembimbing II: Dr. Arry Yanuar, M.Si., Apt. (.....)

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

Penguji II : Dra. Juheini Amin, M.Si., Apt. (.....)

Penguji III : Dr. Nelly D. Leswara, M.Sc., Apt. (.....)

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : 11 Juli 2011

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur hanyalah untuk Allah SWT atas limpahan nikmat, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini tepat waktu. Pada kesempatan ini, dengan segala kerendahan hati, penulis ingin menyampaikan terima kasih dan rasa hormat kepada:

1. Prof. Dr. Effionora Anwar, M.S., Apt. dan Dr. Arry Yanuar, M.Si., Apt. selaku pembimbing atas kesabarannya dalam membimbing penulis, memberikan petunjuk dan memberikan banyak masukan selama penelitian hingga tersusunnya skripsi ini.
2. Prof. Dr. Yahdiana Harahap, M.S., Apt. selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
3. Dra. Sundarsih Wahyudi, Apt. dan Dr. Berna Elya, M.Si., Apt. selaku pembimbing akademik yang telah memberikan banyak perhatian, saran, dan bantuan selama penulis menempuh pendidikan di farmasi.
4. Seluruh dosen Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu pengetahuan dan didikannya selama ini.
5. Keluarga tercinta atas segenap kasih sayang, perhatian, dukungan serta motivasi untuk menyelesaikan penelitian serta pendidikan di farmasi dengan sebaik mungkin.
6. Rekan-rekan mahasiswa farmasi angkatan 2007 atas jalinan persahabatan yang indah selama ini, terutama kepada Berwi, Citra, Desy, Khai, Marista, dan Tyas. Serta kepada rekan-rekan KBI Teknologi Farmasi, terutama kepada Adel, Ifthah, Offi, Rina, dan Koko atas bantuan selama proses penelitian dan penyusunan skripsi.
7. Seluruh laboran dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI atas seluruh waktu dan bantuannya, terutama selama proses penelitian.

8. PT. Kimia Farma dan distributor bahan-bahan kimia yang menyediakan keperluan penelitian.
9. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah memberikan dukungannya selama penelitian dan penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa penelitian dan penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis dengan senang hati menerima segala kritik dan saran demi perbaikan di masa yang akan datang. Tak ada yang penulis harapkan selain sebuah keinginan agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan pada umumnya dan ilmu farmasi pada khususnya.

Penulis
2011

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : Fika Astriyani
NPM : 0706264646
Program Studi : Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis karya : Skripsi

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

Preparasi Kitosan-Tripolifosfat sebagai Eksipien dalam Sediaan Tablet Enterik

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non eksklusif 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 : 11 Juli 2011

Yang menyatakan



(Fika Astriyani)

vii

ABSTRAK

Nama : Fika Astriyani
Program Studi : Farmasi
Judul : Preparasi Kitosan-Tripolifosfat sebagai Eksipien dalam Sediaan Tablet Enterik

Kitosan merupakan polimer alam yang bersifat kationik, sehingga kitosan dapat berinteraksi dengan gugus anionik membentuk ikatan taut silang ionik. Dalam penelitian ini, natrium tripolifosfat digunakan sebagai agen penaut silang yang berinteraksi secara ionik dengan kitosan. Tujuan dari penelitian ini adalah preparasi kitosan-tripolifosfat yang akan digunakan sebagai eksipien dalam sediaan tablet enterik. Larutan kitosan 3% (v/v) dan natrium tripolifosfat 0,145% (b/v) direaksikan dengan perbandingan 5:1. Selanjutnya kitosan-tripolifosfat digunakan sebagai eksipien dalam sediaan tablet enterik dengan natrium diklofenak sebagai model obat. Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa kitosan-tripolifosfat dengan derajat substitusi 0,587% P kurang mampu menunda pelepasan natrium diklofenak selama dua jam dalam suasana asam, namun kitosan-tripolifosfat menunjukkan kemampuan yang baik dalam melepaskan zat aktif selama 45 menit dalam suasana basa. Tablet yang mengandung kitosan-tripolifosfat sebanyak 25%, 37,5%, dan 50% berturut-turut melepaskan obat sebesar 64,29%, 50,40%, dan 36,97% selama dua jam dalam suasana asam, sedangkan tablet dengan kombinasi kitosan-tripolifosfat dan hidroksipropil metilselulosa ftalat (HPMCP) dengan perbandingan 20% : 5% dan 16,65% : 8,35% melepaskan obat sebesar 19,54% dan 8,9% selama dua jam dalam suasana asam. Kombinasi kitosan-tripolifosfat dengan HPMCP dapat membantu menahan pelepasan natrium diklofenak dalam medium asam sehingga memenuhi persyaratan sebagai tablet enterik.

Kata Kunci : kitosan, natrium tripolifosfat, natrium diklofenak, reaksi taut silang, tablet enterik

xiv + 67 halaman : 13 gambar; 6 tabel; 22 lampiran

Daftar Pustaka : 33 (1979-2010)

ABSTRACT

Name : Fika Astriyani
Program Study : Pharmacy
Title : Preparation of Chitosan-Tripoliphosphate as Excipient in Enteric Tablet Dosage Form.

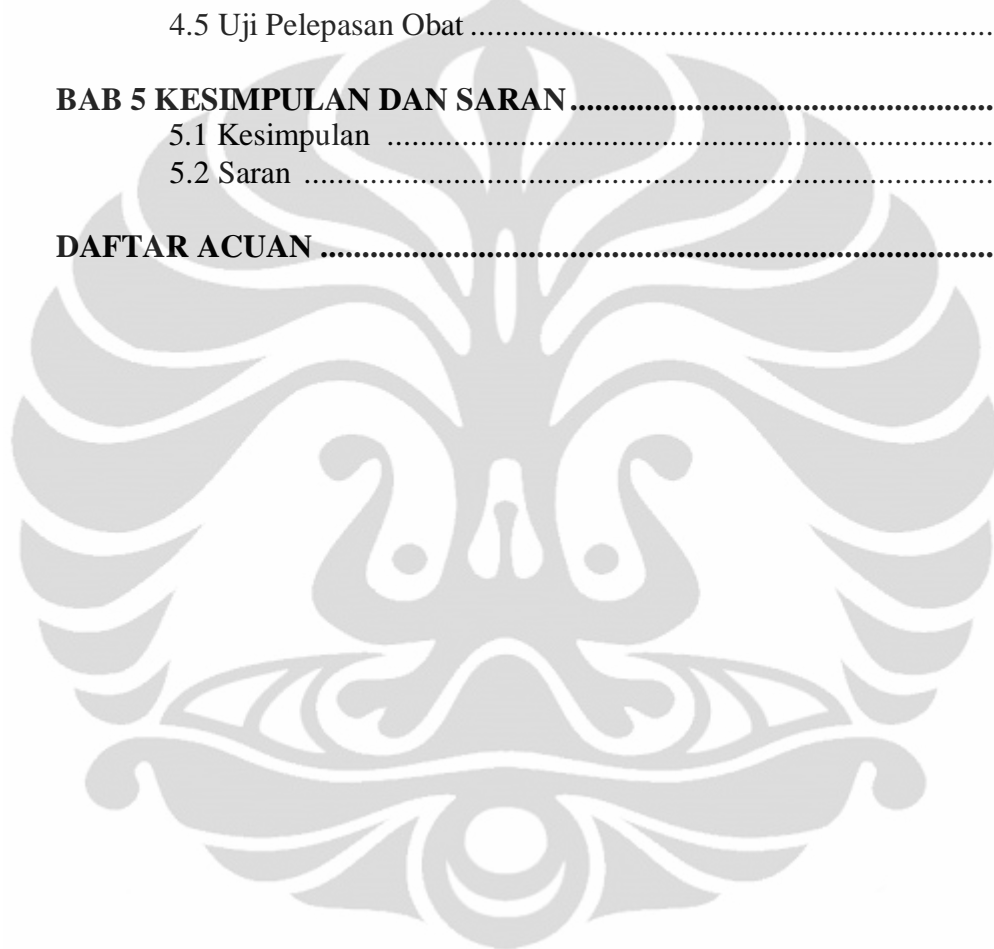
Chitosan is a natural cationic polymer, so that it can interact with anionic site in order to form ionic crosslink reaction. In this research, sodium tripolyphosphate was used as crosslinker that interact ionically with chitosan. The aim of this research was to synthesize chitosan-tripolyphosphate which would be used as excipient in enteric tablet dosage form. Solutions of chitosan 3% (v/v) and sodium tripolyphosphate 0.145% (w/v) were mixed in ratio 5:1. Chitosan-tripolyphosphate was then used as excipient in enteric tablet with diclofenac sodium as drug model. Results of dissolution study showed that chitosan-tripoliphosphate with degree of substitution 0.587% P could not retard the release of sodium diclofenac for two hours in acid medium, but chitosan-tripolyphosphate showed good capability in release sodium diclofenac for 45 minutes in base medium. Tablet that only contains chitosan-tripolyphosphate 25%, 37.5%, 50% released the drug 64.29%, 50.40%, and 36.97% for two hours in acid medium, while tablet that contain combination of chitosan-tripolyphosphate and HPMCP with ratio 5% : 20% and 16.7% : 33.3% release the drug 19.54% and 8.9% for two hours in acid medium. Chitosan-tripolyphosphate in combination with HPMCP could help retard the released of diclofenac sodium in acid medium, so it completed the requirement as enteric tablet.

Keywords : chitosan, crosslinking, diclofenac sodium, enteric tablet, sodium tripolyphosphate
xiv + 67 pages : 13 figures; 6 tables; 22 appendices
Bibliography : 33 (1979-2010)

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian.....	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Kitosan	4
2.2 Reaksi Taut Silang.....	5
2.3 Natrium Tripolifosfat.....	7
2.4 Kitosan-Tripolifosfat	8
2.5 Sediaan Enterik	9
2.6 Natrium Diklofenak.....	10
2.7 Disolusi	11
BAB 3 METODE PENELITIAN	13
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian	13
3.2 Alat	13
3.3 Bahan	13
3.4 Cara Kerja	14
3.4.1 Preparasi Kitosan-Tripolifosfat	14
3.4.2 Karakterisasi Kitosan-Tripolifosfat	14
3.4.3 Pembuatan Tablet Enterik Natrium Diklofenak.....	18
3.4.4 Evaluasi Massa Tablet	19
3.4.5 Evaluasi Tablet Enterik Natrium Diklofenak.....	20
3.4.6 Pembuatan Kurva Kalibrasi Natrium Diklofenak	21
3.4.7 Uji Keseragaman Kandungan Tablet.....	22
3.4.8 Uji Pelepasan Zat Aktif.....	23
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....	25
4.1 Preparasi Kitosan-Tripolifosfat	25
4.2 Karakterisasi Kitosan-Tripolifosfat.....	27

4.2.1 Uji Derajat Substitusi.....	27
4.2.2 Analisis Gugus Fungsi	28
4.2.3 Uji Kelarutan	30
4.2.4 Bentuk dan Morfologi Partikel.....	32
4.2.5 Indeks Mengembang.....	34
4.2.6 Kekuatan Gel.....	34
4.2.7 Indeks Kompresibilitas, Laju Alir, dan Sudut Istirahat	35
4.3 Pembuatan Tablet Enterik Natrium Diklofenak.....	36
4.4 Pembuatan Kurva Kalibrasi Natrium Diklofenak	39
4.5 Uji Pelepasan Obat	40
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	43
5.1 Kesimpulan	43
5.2 Saran	43
DAFTAR ACUAN	44

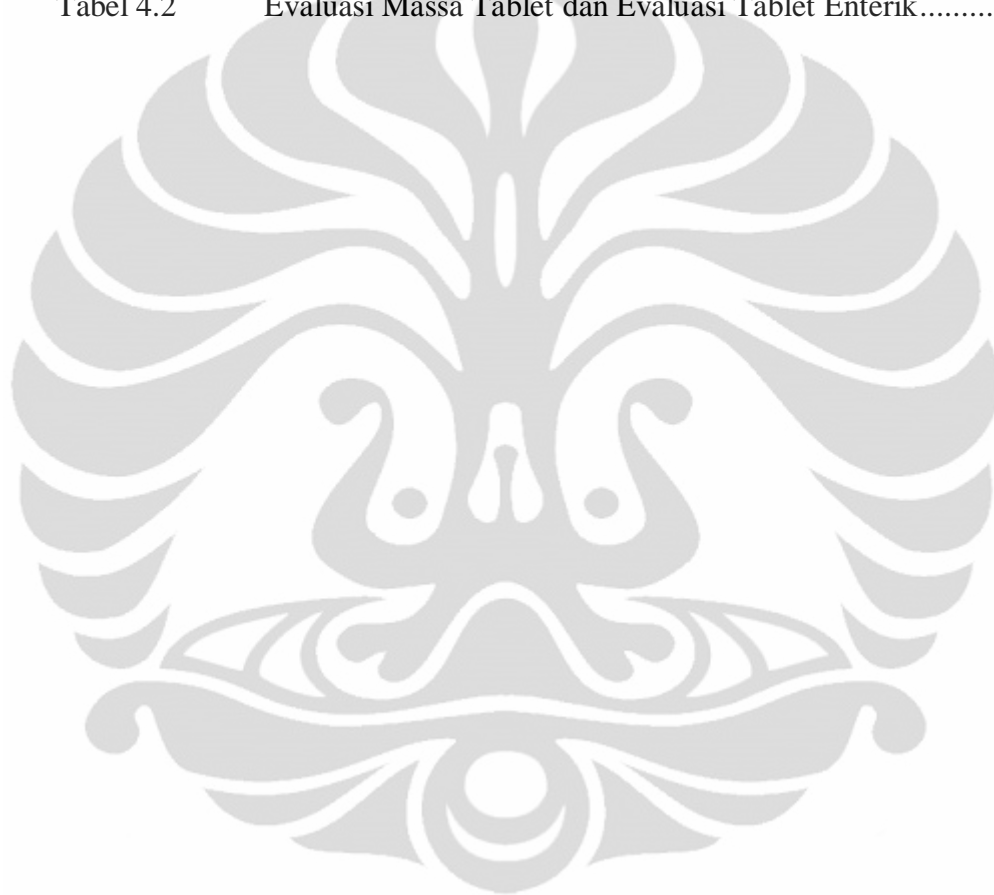


DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1	Struktur Kimia (a) Kitin dan (b) Kitosan 4
Gambar 2.2	Struktur Kimia Natrium Tripolifosfat 7
Gambar 2.3	Disosiasi Natrium Tripolifosfat dalam Air..... 9
Gambar 2.4	Interaksi Kitosan dengan Senyawa Tripolifosfat (a) Deprotonasi dan (b) Ikatan Taut Silang Ionik..... 9
Gambar 2.5	Struktur Kimia Natrium Diklofenak 11
Gambar 4.1	Larutan Kitosan (a) Sebelum Sintesis dan (b) Sesudah Sintesis . 26
Gambar 4.2	Serbuk (a) Kitosan dan (b) Kitosan-Tripolifosfat..... 27
Gambar 4.3	Spektrum Inframerah Kitosan dan Kitosan-Tripolifosfat 29
Gambar 4.4	Mikrofotograf Serbuk Kitosan (a) Perbesaran 200 kali, (b) Perbesaran 500 kali, dan (c) Perbesaran 1000 kali 32
Gambar 4.5	Mikrofotograf Serbuk Kitosan-Tripolifosfat (a) Perbesaran 200 kali, (b) Perbesaran 500 kali, dan (c) Perbesaran 1000 kali 33
Gambar 4.6	Kurva Kalibrasi Natrium Diklofenak dalam Medium Fosfat pH 6,8 pada Panjang Gelombang 276,0 nm Diperoleh Persamaan $y = 0,00357 + 0,02818x$ (nilai $r = 0,99992$)..... 39
Gambar 4.7	Profil Disolusi Tablet Natrium Diklofenak Formula I - Formula V dalam Medium HCl pH 1,2 selama 2 jam dan medium Medium Fosfat pH 6,8 selama 45 Menit pada Suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Setiap Titik Menggambarkan Nilai Rata-rata \pm SD (n=3)..... 41
Gambar 4.8	Profil Disolusi Tablet Natrium Diklofenak Formula I - Formula V dalam Medium Fosfat pH 6,8 selama 45 Menit pada Suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Setiap Titik Menggambarkan Nilai Rata-rata \pm SD (n=3)..... 42

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1	Skala Kemampuan Mengalir 17
Tabel 3.2	Hubungan Sifat Alir terhadap Sudut Istirahat 18
Tabel 3.3	Formulasi Tablet Natrium Diklofenak 19
Tabel 3.4	Persyaratan Uji Keseragaman Bobot Tablet 21
Tabel 4.1	Karakterisasi Serbuk Kitosan dan Kitosan-Tripolifosfat 31
Tabel 4.2	Evaluasi Massa Tablet dan Evaluasi Tablet Enterik..... 38



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1	Kurva Kalibrasi Larutan Standar KH_2PO_4 48
Lampiran 2	Evaluasi Kompresibilitas Massa Tablet..... 48
Lampiran 3	Evaluasi Sudut Istirahat Massa Tablet..... 49
Lampiran 4	Evaluasi Keregasan Tablet Enterik Natrium Diklofenak..... 49
Lampiran 5	Spektrum Serapan Natrium Diklofenak dalam Medium Fosfat pH 6,8..... 50
Lampiran 6	Bagan Perhitungan Kurva Kalibrasi Larutan Standar Natrium Diklofenak..... 51
Lampiran 7	Tablet Enterik Natrium Diklofenak 52
Lampiran 8	Serapan Larutan Standar KH_2PO_4 pada Berbagai Konsentrasi pada Panjang Gelombang 827,0 nm 53
Lampiran 9	Indeks Mengembang Kitosan dan Kitosan-Tripolifosfat..... 54
Lampiran 10	Serapan Natrium Diklofenak pada Berbagai Konsentrasi dalam Medium Fosfat pH 6,8 pada Panjang Gelombang 276,0 nm 55
Lampiran 11	Evaluasi Kekerasan Tablet Enterik Natrium Diklofenak..... 56
Lampiran 12	Evaluasi Keceragaman Bobot Tablet Enterik Natrium Diklofenak..... 57
Lampiran 13	Evaluasi Keceragaman Ukuran (Ketebalan) Tablet Enterik Natrium Diklofenak 58
Lampiran 14	Evaluasi Keceragaman Ukuran (Diameter) Tablet Enterik Natrium Diklofenak 59
Lampiran 15	Evaluasi Keceragaman Kandungan Tablet Enterik Natrium Diklofenak..... 60
Lampiran 16	Uji Pelepasan Obat dari Tablet Enterik Natrium Diklofenak dalam Medium HCl pH 1,2 Selama 2 Jam dan Medium Fosfat pH 6,8 Selama 45 Menit pada Suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ 61
Lampiran 17	Uji Pelepasan Obat dari Tablet Enterik Natrium Diklofenak dalam Medium Fosfat pH 6,8 Selama 45 Menit pada Suhu $37 \pm$ $0,5^\circ\text{C}$ 62
Lampiran 18	Perhitungan Jumlah Kumulatif Pelepasan Natrium Diklofenak dari Tablet Enterik 63
Lampiran 19	Sertifikat Analisis Kitosan 64
Lampiran 20	Sertifikat Analisis Natrium Diklofenak 65
Lampiran 21	Sertifikat Analisis HPMCP 66
Lampiran 22	Sertifikat Analisis Avicel PH 102..... 67

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara yang memiliki wilayah laut yang luas, yaitu sebesar 62% dari luas total wilayahnya atau sekitar 3,1 juta km². Dengan demikian, Indonesia begitu kaya akan bahan yang berasal dari laut yang bisa dikembangkan dan dimanfaatkan sebagai eksipien dalam industri farmasi, yaitu bahan baku dari kitosan. Kitosan merupakan polisakarida linear yang dihasilkan dari deasetilasi senyawa kitin yang terkandung dalam cangkang suku Crustaceae seperti udang, lobster, dan kepiting (Paños, Acosta, dan Heras, 2008). Kitosan memiliki sifat-sifat yang membuatnya potensial untuk digunakan sebagai eksipien dalam pembuatan sediaan farmasi diantaranya sifat non-toksik, biodegradabel, dan biokompatibel (Dutta, Dutta, dan Tripathi, 2004). Selain itu, kitosan juga dapat diperoleh dari sumber alam yang jumlahnya berlimpah dan dapat diperbaharui.

Sifat lain yang dimiliki kitosan adalah kemampuannya untuk terhidrasi dan mengembang dalam lingkungan asam (Säkkinen, 2003). Namun, pengembangan tersebut hanya terjadi pada lingkungan asam seperti pada lambung, sehingga kitosan tidak cocok digunakan sebagai eksipien pada sediaan oral yang menghendaki pelepasan pada lingkungan basa. Oleh karena itu, diperlukan modifikasi untuk memperbaiki keterbatasan tersebut yang diharapkan dapat menunda pengembangan kitosan dalam suasana asam menjadi dalam suasana basa.

Untuk menunda pengembangan kitosan dalam media asam, modifikasi kitosan dengan reaksi taut silang banyak dilakukan (Drużyńska dan Czubenko, 2010). Reaksi taut silang dapat dilakukan dengan membentuk ikatan kovalen dan dengan membentuk interaksi ionik. Umumnya agen penaut silang yang membentuk reaksi taut silang kovalen bersifat toksik, contohnya glutaraldehid yang bersifat neurotoksik dan glioksal yang bersifat mutagenik. Mekanisme reaksi taut silang lainnya, yaitu reaksi taut silang ionik, dapat digunakan untuk

mengatasi masalah toksisitas yang terjadi pada reaksi taut silang kovalen (Berger, Reist, Mayer, Felt, Peppas, dan Gurny, 2004).

Salah satu contoh hasil modifikasi kitosan dengan reaksi taut silang ionik adalah kitosan-tripolifosfat, yang merupakan hasil reaksi taut silang ionik antara kitosan dengan natrium tripolifosfat sebagai agen penaut silang. Modifikasi kitosan dengan natrium tripolifosfat ini berlangsung dengan adanya interaksi antara gugus amin dari kitosan, yang dapat terprotonasi oleh H^+ dari asam membentuk NH_3^+ , dengan ion tripolifosfat dari natrium tripolifosfat (Bhumkar dan Pokharkar, 2006). Pada lingkungan pH yang tinggi, protonasi pada kitosan menurun dan menginduksi penurunan dari densitas taut silang sehingga memungkinkan kemampuan untuk mengembang dalam lingkungan basa (Berger, Reist, Mayer, Felt, Peppas, dan Gurny, 2004). Sifat ini dapat digunakan dalam pengembangan kitosan-tripolifosfat sebagai eksipien dalam sediaan enterik.

Sediaan enterik merupakan sediaan yang mengandung zat yang tidak melarut atau hancur di lambung tapi dapat larut dan hancur di usus (Departemen Kesehatan RI, 1995). Dengan demikian pelepasan obat dapat ditunda sampai obat melewati lingkungan dengan pH rendah pada lambung dan kemudian obat akan hancur serta diabsorpsi pada lingkungan pH yang lebih tinggi di usus.

Pada penelitian ini, dilakukan modifikasi kitosan menjadi kitosan-tripolifosfat melalui reaksi taut silang ionik. Reaksi taut silang ini diharapkan dapat menghasilkan suatu derivat kitosan yang tidak mengembang dalam suasana asam namun dapat mengembang dan melepaskan zat aktif dalam suasana basa, sehingga dapat diaplikasikan untuk obat yang dilepaskan pada lingkungan dengan pH basa, yaitu di usus. Kitosan-tripolifosfat kemudian digunakan dalam formulasi tablet sebagai eksipien dalam sediaan enterik, untuk melihat apakah kitosan-tripolifosfat dapat melindungi sediaan dari pelepasan zat aktif selama berada dalam suasana asam di lambung. Sebagai model obat, zat aktif yang digunakan adalah natrium diklofenak. Formulasi dibuat dengan metode kempa langsung dan kemudian dilakukan uji disolusi untuk mengetahui profil pelepasan dari tablet natrium diklofenak tersebut.

1.2 Tujuan Penelitian

1. Preparasi eksipien kitosan-tripolifosfat yang digunakan sebagai eksipien pada tablet enterik.
2. Membuat tablet enterik dan mengevaluasi secara *in-vitro* profil pelepasan obat dari tablet enterik yang mengandung eksipien kitosan-tripolifosfat.

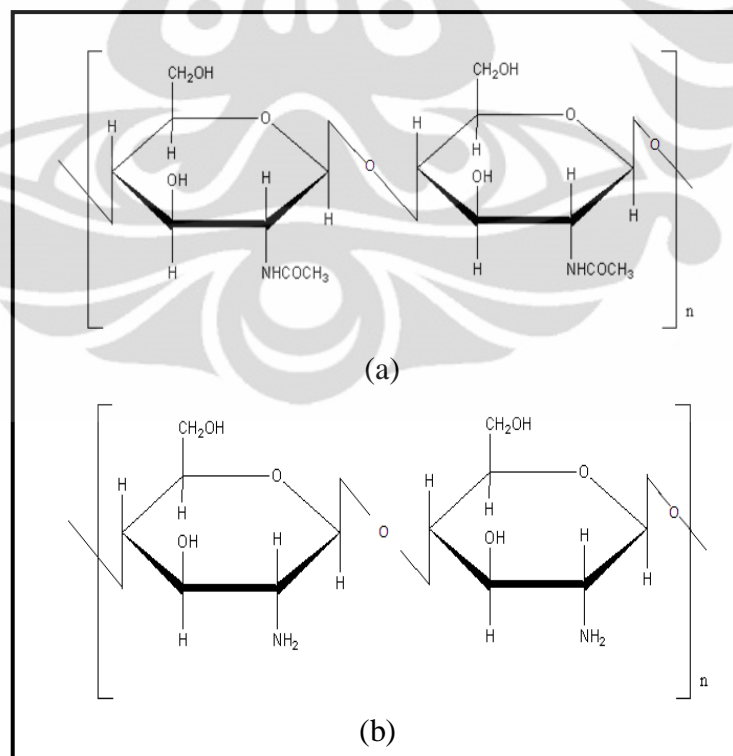


BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kitosan

Kitosan merupakan polisakarida linear yang tersusun dari β (1-4)-2 amino-2-deoksi-D-glukosa (D-glukosamin) dan 2-asetamido-2-deoksi-D-glukosa (N-asetil-D-glukosamin). Kitosan dihasilkan dari deasetilasi senyawa kitin yang terkandung dalam cangkang suku Crustaceae seperti udang, lobster, dan kepiting (Berger, Reist, Mayer, Felt, Peppas, dan Gurny, 2004). Kitosan terdapat dalam bentuk serbuk atau serpihan berwarna putih atau putih kecoklatan dan tidak berbau. Kitosan sangat sukar larut dalam air dan praktis tidak larut dalam etanol 95%, pelarut organik lain dan larutan netral atau basa pada pH di atas 6,5. Kitosan mudah larut dalam larutan asam organik encer maupun pekat (Rowe, Sheskey, dan Owen, 2006).



[Sumber : Kumar, 2000]

Gambar 2.1 Struktur kimia (a) kitin dan (b) kitosan (telah diolah kembali)

Parameter utama yang mempengaruhi karakteristik kitosan adalah bobot molekul dan derajat deasetilasinya (Berger, Reist, Mayer, Felt, Peppas, dan Gurny, 2004). Derajat deasetilasi untuk kitosan umumnya berkisar antara 40%-98% dengan bobot molekul sekitar 50-2000 kDa. Kitosan dengan derajat deasetilasi 40% larut sampai pH 9 sedangkan kitosan dengan derajat deasetilasi sekitar 85% larut hanya sampai pH 6,5 (Illum, 1998). Derajat deasetilasi mempengaruhi jumlah gugus amin bebas di dalam rantai glukosamin. Gugus amin bebas memberikan muatan positif sehingga dapat berinteraksi secara elektrostatik dengan molekul-molekul yang bermuatan negatif. Gugus amin dan gugus hidroksil yang dimiliki oleh kitosan menjadikannya polisakarida yang reaktif (Lee, Lim, Chong, dan Shim, 2009).

Kitosan bersifat kationik dalam lingkungan asam. Hal tersebut disebabkan kitosan memiliki gugus amin yang dapat terprotonasi oleh H^+ dari asam (Rowe, Sheskey, dan Owen, 2006). Sifat kationik dari kitosan menyebabkan kitosan dapat berinteraksi dengan anion membentuk suatu ikatan taut silang ionik. Agen penaut silang yang bisa digunakan untuk membentuk ikatan taut silang ionik dengan kitosan misalnya adalah natrium tripolifosfat (Lifeng, Zirong, Xia, Caihong, dan Zou, 2004).

2.2 Reaksi Taut Silang

Ikatan taut silang merupakan ikatan yang menghubungkan rantai polimer yang satu dengan polimer lain dimana ikatan tersebut berupa ikatan kovalen atau ionik. Reaksi taut silang memberikan pengaruh yang besar baik dalam sifat kimia maupun sifat mekanik dari polimer (Nicholson, 2006). Pembentukan ikatan silang dilakukan dengan penambahan suatu agen penaut silang ke dalam larutan bahan yang akan dimodifikasi (Berger, Reist, Mayer, Felt, Peppas, dan Gurny, 2004).

Ikatan taut silang dapat terjadi dengan dua cara, yaitu dengan membentuk ikatan kovalen dan dengan membentuk ikatan ionik. Dalam reaksi pembentukan ikatan taut silang kovalen, agen penaut silang yang umum digunakan adalah dialdehid, contohnya glioksal (Qing, Fengdong, Borun, dan Qing, 2004) dan glutaraldehid (Monteiro dan Airoidi, 1999). Akan tetapi kedua agen penaut silang tersebut bersifat toksik. Glutaraldehid bersifat neurotoksik, sedangkan

glioksal bersifat mutagenik. Meskipun hasil modifikasi tersebut dimurnikan sebelum pemberian, keberadaan dialdehid bebas yang tidak ikut bereaksi tidak seluruhnya dapat dihilangkan dan dapat memberikan efek toksik. Agen penaut silang kovalen lainnya yang dapat digunakan untuk membentuk reaksi taut silang dengan kitosan telah banyak diteliti sebagai alternatif pilihan. Disamping dialdehid, asam oksalat dan genipin terbukti dapat digunakan sebagai agen penaut silang. Akan tetapi, saat ini masih belum ada data yang lengkap mengenai biokompatibilitas dari senyawa-senyawa tersebut (Berger, Reist, Mayer, Felt, Peppas, dan Gurny, 2004).

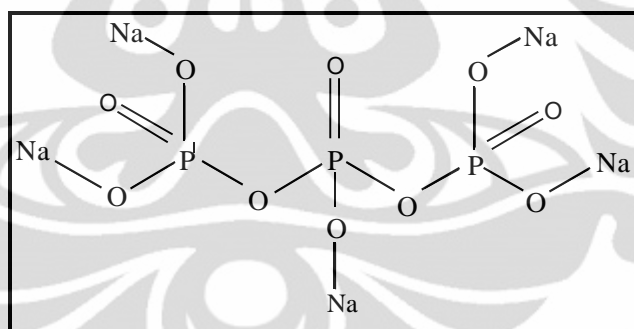
Ikatan taut silang kovalen menghasilkan ikatan yang kuat yang dapat mempengaruhi sifat mekanis gel dan pelepasan obat. Adanya reaksi taut silang menghasilkan permukaan kitosan yang berpori yang memungkinkan masuknya air sehingga dapat diaplikasikan pada sistem penghantaran obat dimana obat dilepaskan melalui mekanisme difusi. Contohnya adalah sistem penghantaran transdermal untuk oksiprenolol HCl atau propranolol HCl dan *beads* untuk pelepasan terkontrol dari indometacin (Berger, Reist, Mayer, Felt, Peppas, dan Gurny, 2004).

Kebanyakan agen penaut silang yang membentuk ikatan kovalen dapat menginduksi toksisitas jika sebelum pemberian masih terdapat sisa dari pereaksi. Untuk mengatasi masalah toksisitas yang terjadi tersebut, dapat dilakukan reaksi taut silang ionik. Kitosan bersifat polikationik dalam lingkungan asam. Sifat ini menyebabkan terjadinya interaksi dengan komponen bermuatan negatif (anionik), baik berupa ion-ion maupun molekul, yang membentuk hubungan ionik antara rantai polimer. Interaksi ionik terjadi antara muatan negatif dari agen penaut silang dengan muatan positif dari rantai polimer kitosan. Diantara molekul-molekul anionik, gugus pelepas fosfat, seperti β -gliserofosfat dan sebagian tripolifosfat, umum digunakan sebagai agen penaut silang ionik (Berger, Reist, Mayer, Felt, Peppas, dan Gurny, 2004). Selain itu, sebagai alternatif dapat juga digunakan natrium sitrat atau natrium sulfat sebagai agen penaut silang (Shu dan Zhu, 2002).

Hasil ikatan taut silang ionik memberikan peluang yang lebih besar untuk diaplikasikan dalam sistem penghantaran obat dibandingkan dengan hasil

interaksi ikatan taut silang kovalen. Ikatan taut silang ionik menghasilkan sifat yang memungkinkan untuk diaplikasikan pada sediaan lepas terkontrol. Hasil ikatan taut silang ionik memungkinkan untuk diaplikasikan tidak hanya pada sistem pelepasan terkontrol dalam suasana asam, namun juga dalam suasana basa. Pada lingkungan pH rendah, adanya protonasi dan adanya gugus amin bebas dari kitosan memungkinkan terjadinya pengembangan dalam pH rendah. Jika pH meningkat, protonasi dari kitosan berkurang dan menginduksi terjadinya pengurangan densitas taut silang, sehingga memungkinkan terjadinya pengembangan dalam suasana basa. Penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa kitosan hasil modifikasi dengan reaksi taut silang ionik dapat diaplikasikan sebagai mikrosfer pada sediaan lepas terkontrol 6-merkaptopurin dan sebagai film untuk sediaan lepas terkontrol dari teofilin (Berger, Reist, Mayer, Felt, Peppas, dan Gurny, 2004).

2.3 Natrium Tripolifosfat



[Sumber : Varshosaz dan Karimzadeh, 2007]

Gambar 2.2 Struktur kimia natrium tripolifosfat (telah diolah kembali)

Natrium tripolifosfat (STPP) merupakan senyawa anorganik dengan rumus molekul $\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$ yang merupakan garam natrium dari pentaanion polifosfat. Natrium tripolifosfat berbentuk serbuk dan/atau butir-butir halus berwarna putih. Senyawa ini mudah larut dalam air, sukar larut dalam metanol, dan tidak larut dalam dietil eter dan n-oktanol.

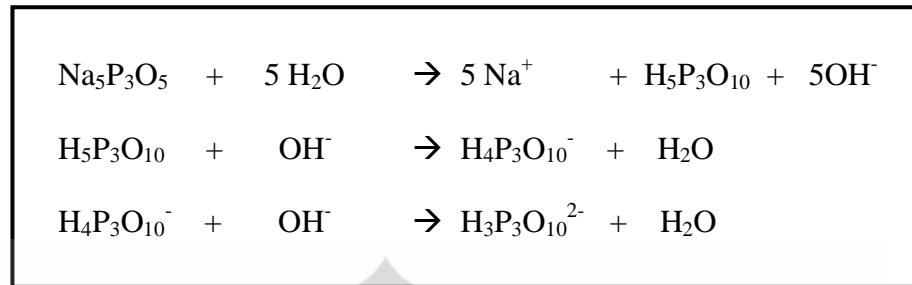
Natrium tripolifosfat merupakan polianion yang dapat membentuk ikatan taut silang dengan molekul kitosan melalui interaksi ionik (Phaechamud, 2008).

Natrium tripolifosfat cukup aman digunakan sebagai agen penaut silang pada proses modifikasi kitosan karena senyawa ini memiliki toksisitas yang rendah dengan nilai LD₅₀ setelah pemberian oral >1000 mg/kg BB serta tidak bersifat mutagenik maupun karsinogenik. Selain itu, natrium tripolifosfat tidak memerlukan kondisi yang khusus pada saat penggunaannya dan rasio ikatan taut silang dapat dengan mudah dikontrol dengan mengatur pH larutan natrium tripolifosfat. Pada aplikasinya, natrium tripolifosfat banyak digunakan dalam produk industri dan rumah tangga yakni sebagai komponen detergen dan pengawet pada makanan.

2.4 Kitosan-Tripolifosfat

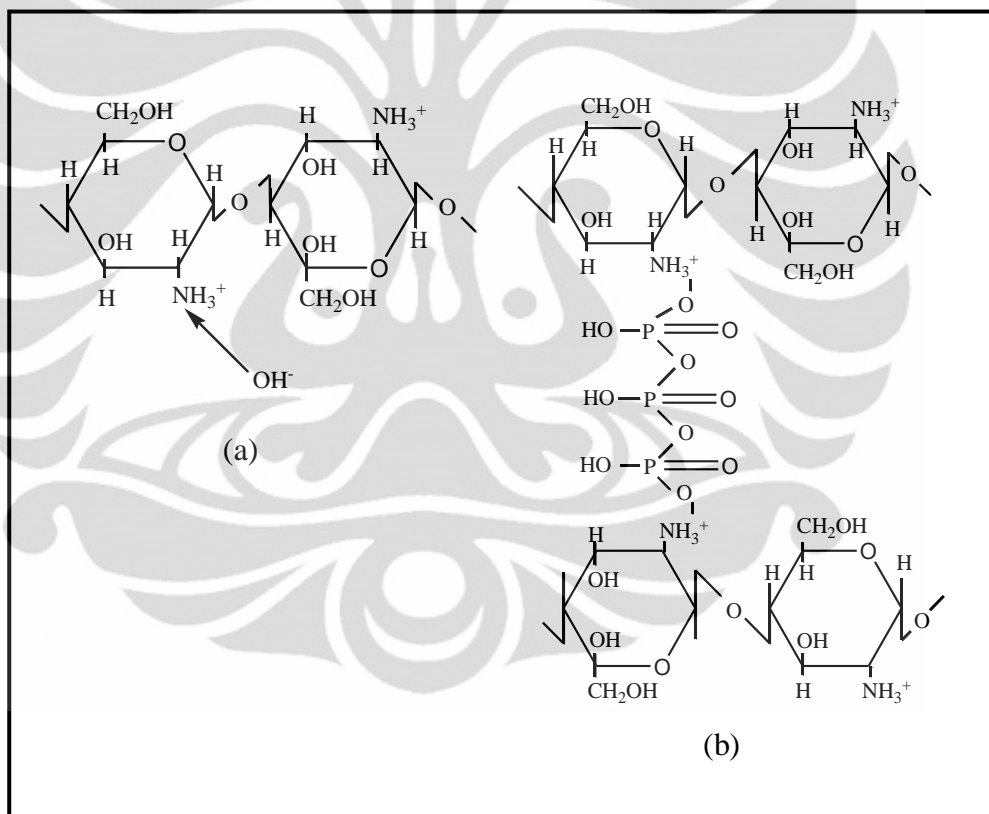
Kitosan-tripolifosfat adalah senyawa turunan dari kitosan yang dihasilkan dari proses taut silang antara kitosan dengan senyawa tripolifosfat, seperti natrium tripolifosfat. Penelitian terkait tentang preparasi kitosan-tripolifosfat telah banyak dilakukan (Shu dan Zhu, 2002; Bhumkar dan Pokharkar, 2006; Lifeng, Zirong, Xia, Caihong, dan Xiangfei, 2004). Kitosan dengan pKa 6,5 merupakan polikationik ketika dilarutkan dalam asam, karena amin bebas dari kitosan akan terprotonasi menghasilkan NH₃⁺. Natrium tripolifosfat (Na₅P₃O₁₀) yang dilarutkan dalam air akan terdisosiasi menghasilkan ion hidroksil dan tripolifosfat. Ion tripolifosfat tersebut kemudian dapat bergabung dengan struktur dari kitosan membentuk kitosan-tripolifosfat (Bhumkar dan Pokharkar, 2006).

Proses modifikasi kitosan dengan natrium tripolifosfat bergantung pada beberapa faktor, yaitu konsentrasi kitosan, pH dan konsentrasi natrium tripolifosfat, dan waktu terjadinya reaksi taut silang (Ko, Park, Park, dan Hwang, 2003). Ikatan taut silang antara kitosan dengan natrium tripolifosfat bergantung pada ketersediaan gugus kationik dan gugus anionik, sehingga pH dari tripolifosfat berperan secara signifikan. Ketika pH natrium tripolifosfat diatur menjadi 3, hanya dihasilkan ion tripolifosfat yang akan berinteraksi dengan gugus amin dari kitosan. Namun pada pH 9, akan dihasilkan ion OH⁻ dan tripolifosfat dan keduanya dapat berkompetisi untuk berinteraksi dengan NH₃⁺ dari kitosan (Bhumkar dan Pokharkar, 2006).



[Sumber: Lee, Mi, Shen, dan Shyu, 2000]

Gambar 2.3 Disosiasi natrium tripolifosfat dalam air (telah diolah kembali)



[Sumber : Bhumkar dan Ponakar, 2006]

Gambar 2.4 Interaksi kitosan dengan senyawa tripolifosfat

(a) Deprotonasi dan (b) Ikatan taut silang ionik (telah diolah kembali)

2.5 Sediaan Enterik

Sediaan enterik merupakan sediaan yang mengandung zat yang tidak melarut atau hancur di lambung tapi dapat larut dan hancur di usus (Departemen

Universitas Indonesia

Kesehatan RI, 1995). Dengan demikian pelepasan obat dapat ditunda sampai obat melewati lingkungan dengan pH rendah pada lambung dan kemudian obat akan hancur serta diabsorpsi pada lingkungan pH yang lebih tinggi di usus. Teknik ini digunakan untuk obat yang dapat rusak atau menjadi tidak aktif karena cairan lambung, untuk obat yang dapat mengiritasi mukosa lambung, dan untuk memfasilitasi proses transit pada saluran pencernaan untuk obat yang lebih baik diabsorpsi di usus (Ansel, 1999). Bentuk dari sediaan enterik ada dua macam yaitu yang pelepasannya diatur oleh polimer penyalut dan yang pelepasannya diatur oleh matriks.

Sediaan enterik memberikan efek pelepasan yang tertunda sampai obat melewati lambung. Sediaan lepas tunda merupakan bentuk sediaan yang dirancang untuk menjaga obat dalam bentuk sediaan selama beberapa waktu sebelum pelepasan obat (Grass dan Robinson, 1990).

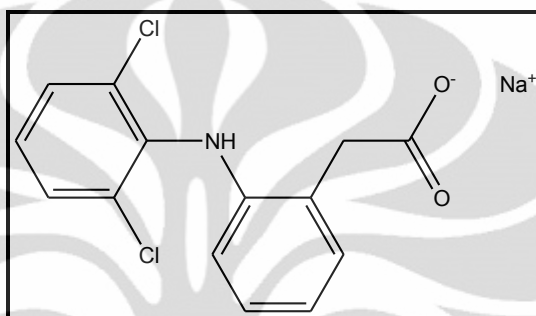
Berikut ini beberapa contoh polimer yang bisa digunakan sebagai eksipien dalam sediaan enterik (Mukherji dan Wilson, 2002):

1. Polimer alam
 - a. *Shellac*
2. Polimer semisintetik
 - a. Hidroksipropil metilselulosa ftalat (HPMCP)
 - b. Hidroksipropil metilselulosa asetat suksinat (HPMCAS)
 - c. Selulosa asetat ftalat (CAP)
3. Polimer sintetik
 - a. Polivinil asetat ftalat (PVAP)
 - b. Kopolimer asam metakrilat
 - c. Polimetil Vinil Eter

2.6 Natrium Diklofenak

Diklofenak merupakan obat analgesik, antipiretik dan antiinflamasi non steroid (AINS) turunan asam fenilasetat. Diklofenak banyak digunakan dalam bentuk garam natrium untuk mengurangi rasa sakit dan berbagai kondisi inflamasi dengan cara penghambatan terhadap enzim siklooksigenase (COX) yang berdampak pada penghambatan sintesis prostaglandin.

Natrium diklofenak berupa serbuk kristal berwarna putih kekuningan, tidak berbau spesifik, dan bersifat agak higroskopis. Zat ini mudah larut dalam metanol, larut dalam air dan etanol, serta praktis tidak larut dalam kloroform dan larutan asam encer. Panjang gelombang maksimum spektrum ultraviolet natrium diklofenak dalam asam encer adalah 273 nm dan dalam basa encer adalah 275 nm (Moffat, Osselton, dan Widdop, 2005).



[Sumber: United States Pharmacopoeial Convention, 2007]

Gambar 2.5 Struktur kimia natrium diklofenak (telah diolah kembali)

Natrium diklofenak merupakan obat golongan analgesik antiinflamasi nonsteroid yang memiliki efek antiinflamasi pada penyakit arthritis rheumatoid. Absorpsi obat ini melalui saluran cerna berlangsung cepat dan lengkap. Obat ini terikat 99% pada protein plasma, mengalami efek metabolisme lintas pertama sebesar 40-50%, dan memiliki waktu paruh yang singkat, yaitu 1-3 jam (Wilmana dan Gan, 2007).

2.7 Disolusi

Disolusi merupakan proses di mana suatu bahan kimia atau obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut. Sedangkan laju disolusi didefinisikan sebagai jumlah zat aktif yang melarut persatuan waktu yang dinyatakan sebagai perubahan konsentrasi dalam cairan disolusi. Pada dasarnya proses disolusi melibatkan dua tahap yang berurutan yaitu melarutnya zat padat pada antar muka dan difusi ke dalam bulk cairan. Noyes dan Whitney mempelajari laju pelarutan obat-obat bentuk padat dan menyimpulkan langkah pelarutan obat meliputi proses pelarutan obat pada permukaan partikel padat, yang membentuk larutan jenuh disekeliling

partikel. Obat yang terlarut dalam larutan dalam larutan jenuh berdifusi ke pelarut dari daerah konsentrasi obat yang tinggi ke daerah konsentrasi obat yang rendah (Shargel, Pong, dan Yu, 2004).

Bentuk sediaan padat setelah diberikan kepada pasien akan mengalami disolusi dalam cairan biologis yang kemudian diikuti oleh absorpsi obat ke dalam sistem sirkulasi. Beberapa kondisi yang dapat mempengaruhi disolusi dan pelepasan obat adalah komponen obat (ukuran partikel, polimorfis, luas permukaan, dan stabilitas kimia di dalam medium), bahan pembantu yang digunakan dalam formulasi, medium (volume, pH, kosolven, dan penambahan enzim atau surfaktan), hidrodinamik (kecepatan agitasi, bentuk alat disolusi, penempatan tablet di dalam alat), dan suhu medium (Shargel, Pong, dan Yu, 2004).

Menurut Farmakope Indonesia edisi IV, uji disolusi suatu sediaan tablet dapat dilakukan dengan menggunakan alat terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor dan keranjang yang berbentuk silinder (aparatus 1), atau batang logam dengan ujung yang berbentuk dayung (aparatus 2). Wadah tercelup sebagian dalam tangas air yang temperaturnya dipertahankan $37 \pm 0,5$ °C. Medium disolusi yang digunakan sesuai dengan yang tertera dalam masing-masing monografi. Untuk disolusi pada natrium diklofenak, digunakan alat uji disolusi aparatus 1 (tipe keranjang). Sediaan diuji disolusi pada medium HCl pH 1,2 selama 2 jam kemudian dilanjutkan disolusi pada medium fosfat pH 6,8 selama 45 menit.

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Formulasi Tablet Departemen Farmasi, Fakultas MIPA Universitas Indonesia. Waktu pelaksanaannya adalah dari bulan Februari 2011 hingga Mei 2011.

3.2 Alat

Neraca analitik (Shimadzu EB-330, Jepang), pH meter (Eutech pH 510, Singapura), pengaduk magnetik (IKA[®] C-MAG HS 7), *homogenizer* (EH 2012 CKL Machinery, Malaysia), ayakan (Retsch, Jerman), *fourier transformation infra red* (Shimadzu FTIR Tipe 8400S, Jepang), *Scanning Electron Microscope* (LEO 420i, Inggris), *Texture analyzer* TA.XTi2 (Rheoner 3305, Jerman), *flowmeter* (Erweka GDT, Jerman), *bulk-tapped density tester* (Pharmerq 245-2E, Indonesia), jangka sorong (Vernier Caliper, China), *friability tester* (Erweka TAR, Jerman), *hardness tester* (Erweka TBH 28, Jerman), mesin pencetak tablet (Erweka AR400, Jerman), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1800, Jepang), *dissolution tester* TDT-08L (Elektrolab, India), oven, dan alat-alat gelas yang umum digunakan dalam laboratorium.

3.3 Bahan

Kitosan derajat deasetilasi 94,2% (Biotech Surindo, Indonesia), natrium tripolifosfat (Wako, Jepang), natrium diklofenak (Yung Zip Chemical, Taiwan), hidroksipropil metilselulosa ftalat (Shin-Etsu Chemical, Jepang), asam asetat (Merck, Jerman), ammodium molibdat (Merck, Jerman), asam askorbat (Merck, Jerman), asam sulfat (Merck, Jerman), asam klorida (Merck, Jerman), kalium klorida (Merck, Jerman), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), natrium hidroksida (Merck, Jerman), Avicel[®] PH 102 (Mingtai Chemical, Cina), talk (Haichen, RRC), mg stearat, dan aquadest.

3.4 Cara Kerja

3.4.1 Preparasi Kitosan-Tripolifosfat

Kitosan sebanyak 6 gram dilarutkan dalam 200 ml asam asetat 1 % (v/v) dengan bantuan *magnetic stirrer* hingga diperoleh larutan kitosan 3% (b/v). Natrium tripolifosfat sebanyak 145 mg dilarutkan dalam 100 ml aquadest hingga diperoleh konsentrasi natrium tripolifosfat 0,145% (b/v). Kemudian larutan kitosan dan natrium tripolifosfat tersebut dicampur dengan perbandingan 5:1 sambil diaduk menggunakan *homogenizer* dengan kecepatan 1500 rpm. Penambahan larutan natrium tripolifosfat ke dalam larutan kitosan dilakukan dengan kecepatan 5 ml/menit. Campuran kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C, lalu digiling dan diayak dengan ayakan 60 mesh hingga didapatkan serbuk kering kitosan-tripolifosfat (Lifeng, Zirong, Xia, Caihong, dan Zou, 2004).

3.4.2 Karakterisasi Kitosan-Tripolifosfat

3.4.2.1 Uji Derajat Substitusi (Mathur, 2003)

a. Pereaksi

Asam askorbat sebanyak 0,5 gram dilarutkan dalam 5,0 ml aquadest sehingga diperoleh larutan asam askorbat 10%. Ammonium molibdat tetrahidrat sebanyak 0,042 gram dilarutkan dalam 0,286 ml H₂SO₄ 1N, kemudian ditambahkan volumenya sampai 10,0 ml sehingga diperoleh larutan ammonium molibdat tetrahidrat 0,42% dalam H₂SO₄ 1N. Pereaksi yang digunakan yaitu campuran dari 1,0 ml asam askorbat 10% dengan 6,0 ml ammonium molibdat tetrahidrat 0,42% dalam H₂SO₄ 1N.

b. Prosedur

1. Sampel kitosan-tripolifosfat didialisis selama 24 jam dalam medium aquadest untuk menghilangkan sisa pereaksi fosfat yang tidak bereaksi dengan kitosan dan untuk menghilangkan garam-garam yang terbentuk selama reaksi.
2. Ditimbang 20 mg sampel dan dikeringkan dalam tanur pada suhu 600°C hingga menjadi abu.
3. Abu sampel didinginkan dan ditambahkan 0,4 ml H₂SO₄ 0,1N.

4. Sampel dipanaskan pada penangas air mendidih selama 10 menit.
5. Filtrat disaring dengan penyaring *whattman* 40. Kemudian filtrat dipindahkan ke dalam labu ukur 25,0 ml, lalu ditambahkan campuran aquadest dan H_2SO_4 0,1N (1:1) hingga batas labu ukur.
6. Sebanyak 3,0 ml sampel dipipet, kemudian ditambahkan 7,0 ml pereaksi campuran. Tabung reaksi dikocok dan dihomogenkan dengan *vortex*, kemudian diinkubasi dalam penangas air pada suhu 45°C selama 20 menit dan didinginkan.
7. Untuk blanko, sebanyak 3,0 ml campuran aquadest dan H_2SO_4 0,1N (1:1) dipipet dan ditambahkan 7,0 ml pereaksi campuran. Tabung reaksi dikocok dan dihomogenkan dengan *vortex*, kemudian diinkubasi dalam penangas air pada suhu 45°C selama 20 menit dan didinginkan.
8. Serapan larutan tersebut kemudian diukur dengan spektrofotometer visibel pada panjang gelombang 827 nm.

c. Pembuatan Kurva Kalibrasi Standar

Kurva kalibrasi dibuat dari larutan standar KH_2PO_4 (100 mg P dalam 1 L). Sebanyak 43,95 mg KH_2PO_4 ditimbang dan dilarutkan dalam 40,0 ml aquadest. Kemudian ditambahkan H_2SO_4 7 N sebanyak 2,5 ml dan aquadest hingga volume 100 mL. Kurva kalibrasi dibuat pada konsentrasi 0,5 ppm; 1,0 ppm; 1,5 ppm; 2,0 ppm; 2,5 ppm; dan 3,0 ppm. Serapan dari masing-masing konsentrasi larutan diukur pada panjang gelombang 827 nm. Setelah diperoleh data serapan, dicari persamaan kurva kalibrasi. Kadar fosfor dihitung dengan menggunakan persamaan kurva kalibrasi standar KH_2PO_4 .

d. Uji Kandungan Fosfor

Metode yang digunakan sama dengan metode untuk penentuan derajat substitusi. Penentuan kandungan fosfor dilakukan baik pada sampel kitosan maupun pada sampel kitosan-tripolifosfat.

3.4.2.2 Analisis Gugus Fungsi

Analisis gugus fungsi menggunakan alat *fourrier transformation infra red* dilakukan untuk mengetahui adanya perubahan gugus fungsi pada kitosan menjadi kitosan-tripolifosfat. Sejumlah ± 1 mg sampel yang akan diuji ditambahkan dengan KBr hingga 50 mg. Campuran tersebut kemudian digerus hingga homogen. Pemeriksaan gugus fungsi dilakukan pada bilangan gelombang 500 sampai 4000 cm^{-1} .

3.4.2.3 Uji Kelarutan

Sebanyak 0,5 gram sampel kitosan dan kitosan-tripolifosfat didispersikan masing-masing dalam 15 ml larutan HCl pH 1,2 dan 15 ml larutan NaOH pH 6,8. Suspensi tersebut kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 2200 rpm selama 30 menit, lalu supernatan yang diperoleh diambil. Supernatan tersebut mengandung sampel yang terlarut. Supernatan dikeringkan pada suhu 100°C (Wadchararat, et al., 2006). Kelarutan sampel dihitung berdasarkan persamaan:

$$\% \text{ Kelarutan (b/b)} = \frac{\text{Berat kering supernatan (g)}}{\text{Berat kering sampel (g)}} \times 100\% \quad (3.1)$$

3.4.2.4 Bentuk dan Morfologi Partikel

Scanning Electron Microscope (SEM) digunakan untuk evaluasi bentuk dan morfologi dari eksipien yang dihasilkan. Perbesaran yang digunakan yaitu sebesar 200 kali, 500 kali, dan 1000 kali. Kemudian sampel diamati pada beberapa pembesaran. Perlakuan tersebut juga dilakukan terhadap sampel kitosan (United States Pharmacopoeial Convention, 2007).

3.4.2.5 Indeks Mengembang

Sampel kitosan-tripolifosfat dimasukkan sebanyak 0,5 gram ke dalam dua buah gelas ukur 10 ml. Catat volume awal (V_0). Ditambahkan larutan HCl pH 1,2 dan larutan NaOH pH 6,8 ke dalam masing-masing gelas ukur. Lakukan pengamatan volume pada kedua sampel (V_i) pada menit ke-15, 30, 45, 60, jam ke-2 hingga jam ke-8 (Mahrag Tur dan Hung, 1998). Perlakuan tersebut juga dilakukan terhadap sampel kitosan. Indeks mengembang dihitung dengan formula dibawah ini:

$$\text{Indeks mengembang (\%)} = \frac{V_t - V_o}{V_o} \times 100\% \quad (3.2)$$

3.4.2.6 Kekuatan Gel

Pengukuran dilakukan dengan menggunakan alat *texture analyzer*. Kitosan-tripolifosfat didispersikan dalam air dengan konsentrasi 3,5% (b/v) hingga membentuk gel, kemudian didiamkan selama satu malam dalam lemari pendingin. Setelah satu malam, sediaan gel dimasukkan ke dalam wadah sampel. Alat penetrasi kemudian diturunkan menyentuh permukaan gel sampai gel tersebut pecah.

3.4.2.7 Kompresibilitas (United States Pharmacopeial Convention, 2007)

Sejumlah ± 10 gram serbuk kitosan-tripolifosfat dimasukkan ke dalam gelas ukur 100 ml, lalu diukur volumenya (V_1). Berat jenis bulk = $\frac{m}{v_1}$. Gelas ukur yang berisi sampel diketuk-ketukkan 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 = $\frac{m}{v_2}$.

$$\text{Indeks Kompresibilitas (\%)} = \frac{BJ_{mampat} - BJ_{bulk}}{BJ_{mampat}} \times 100\% \quad (3.3)$$

$$\text{Rasio Hausner} = \frac{BJ_{mampat}}{BJ_{bulk}} \quad (3.4)$$

Tabel 3.1 Skala kemampuan mengalir

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

[Sumber: United States Pharmacopoeial Convention, 2007]

3.4.2.8 Laju alir dan Sudut Istirahat (United States Pharmacopoeial Convention, 2007)

Pengukuran laju alir dan sudut istirahat dilakukan dengan alat *flowmeter*. Untuk pengukuran laju alir, sejumlah sampel (± 20 gram) dimasukkan ke dalam corong *flowmeter* dan diratakan. Alat dijalankan dan waktu yang diperlukan oleh seluruh sampel untuk mengalir melalui corong dicatat. Laju alir dinyatakan dalam gram/detik.

Untuk pengukuran sudut istirahat, sampel ditimbang ± 20 gram, dimasukkan ke dalam corong *flowmeter*, lalu permukaannya diratakan. Alat dinyalakan dan waktu yang diperlukan seluruh sampel untuk mengalir dicatat. Sudut istirahat ditentukan dengan mengukur sudut kecuraman bukit yang dihitung sebagai berikut:

$$\tan \alpha = \frac{H}{R} \quad (3.5)$$

dimana, α = sudut istirahat ($^{\circ}$)

H = tinggi bukit (cm)

R = jari-jari alas bukit (cm)

Tabel 3.2 Hubungan sifat alir terhadap sudut istirahat

Sudut istirahat ($^{\circ}$)	Kategori sifat alir
25 – 30	Istimewa
31 – 35	Baik
36 – 40	Agak baik
41 – 45	Cukup baik
46 – 55	Buruk
56 – 65	Sangat buruk
>66	Sangat sangat buruk

[Sumber: United States Pharmacopoeial Convention, 2007]

3.4.3 Pembuatan Tablet Enterik Natrium Diklofenak

Tablet enterik natrium diklofenak dibuat dengan metode cetak langsung. Serbuk polimer kitosan-tripolifosfat, Avicel[®] PH 102, natrium diklofenak, dan

HPMCP dicampur hingga homogen. Setelah itu ditambahkan talk dan mg stearat kemudian dicetak secara manual menggunakan alat pencetak tablet. Komposisi dari masing-masing formula dapat dilihat pada Tabel 3.3. Tablet mengandung natrium diklofenak dengan dosis 25 mg per tablet dengan massa total masing-masing tablet sebesar 200 mg.

Tabel 3.3 Formulasi Tablet Natrium diklofenak

Bahan	FI	FII	FIII	FIV	FV
	Jumlah (mg)				
Natrium diklofenak	25	25	25	25	25
Kitosan-tripolifosfat	50	75	100	40	33,3
HPMCP	-	-	-	10	16,7
Avicel® PH 102	117	92	67	117	117
Talk	4	4	4	4	4
Magnesium stearat	4	4	4	4	4
Jumlah	200	200	200	200	200

Keterangan:

- FI (Formula I) = Tablet enterik dengan polimer kitosan-tripolifosfat 25%
 FII (Formula II) = Tablet enterik dengan polimer kitosan-tripolifosfat 37,5%
 FIII (Formula III) = Tablet enterik dengan polimer kitosan-tripolifosfat 50%
 FIV (Formula IV) = Tablet enterik dengan kombinasi polimer kitosan-tripolifosfat 20% dan HPMCP 5%
 FV (Formula V) = Tablet enterik dengan kombinasi polimer kitosan-tripolifosfat 16,65% dan HPMCP 8,35%

3.4.4 Evaluasi Massa Tablet

3.4.4.1 Kompresibilitas (United States Pharmacopoeial Convention, 2007)

Massa tablet ditimbang sebanyak 10 gram (m) dimasukkan ke dalam gelas ukur kemudian diukur volumenya (V_1). Berat jenis bulk = $\frac{m}{V_1}$. Gelas ukur yang berisi massa tablet tersebut diletakkan pada alat *bulk density tester*. Gelas ukur kemudian diketuk-ketukkan sebanyak 300 kali. Percobaan diulangi dengan 300 ketukan kedua untuk memastikan bahwa volume sampel tidak mengalami penurunan, kemudian volumenya diukur (V_2). Berat jenis mampat = $\frac{m}{V_2}$. Indeks

kompresibilitas dihitung dengan persamaan 3.3, sedangkan rasio Hausner dihitung dengan persamaan 3.4.

3.4.4.2 Sudut Istirahat (United States Pharmacopoeial Convention, 2007)

Pengukuran sudut istirahat dilakukan dengan alat *flowmeter*. Sejumlah sampel ditimbang ± 15 gram dan dimasukkan ke dalam corong *flowmeter*, lalu permukaannya diratakan. Alat dinyalakan dan biarkan seluruh massa tablet mengalir. Sudut istirahat ditentukan dengan mengukur sudut kecuraman bukit. Sudut istirahat dihitung dengan persamaan 3.5.

3.4.5 Evaluasi Tablet Enterik Natrium Diklofenak

3.4.5.1 Penampilan Fisik

Pengamatan penampilan tablet meliputi pengamatan bentuk, ketebalan, tekstur permukaan, dan warna tablet.

3.4.5.2 Uji Kekerasan Tablet

Alat penguji kekerasan tablet yang digunakan adalah *hardness tester* Erweka TBH 28. Tablet diletakkan secara horizontal, kemudian dengan gaya motorik, sebuah beban peluncur bergerak pada sebuah rel mendekati tablet dan akhirnya menekan tablet hingga pecah. Pada saat tablet pecah, peluncur segera berhenti dan tekanan yang tepat akan ditunjukkan oleh angka digital pada alat dalam satuan kP. Angka yang tertera pada alat kemudian dicatat. Pada penelitian ini, jumlah tablet yang digunakan dalam uji kekerasan adalah enam tablet.

3.4.5.3 Uji Keregasan Tablet (United States Pharmacopoeial Convention, 2007)

Keregasan atau kerapuhan tablet merupakan parameter kekuatan mekanis tablet. Alat uji yang digunakan adalah *friabilator*. Jumlah tablet yang digunakan dalam uji keregasan adalah sepuluh tablet. Tablet dibersihkan dari debu dan ditimbang (W_1) dengan timbangan analitik. Kemudian sepuluh tablet tersebut dimasukkan ke dalam alat uji keregasan. Alat dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit (100 putaran). Setelah selesai, tablet dikeluarkan dan dibersihkan dari debu kemudian ditimbang kembali bobotnya (W_2). Selisih berat

10 tablet sebelum dan sesudah perlakuan dihitung. Keregasan tablet dinyatakan dalam selisih bobot sebelum dan setelah pengujian dibagi bobot mula-mula dikalikan 100%.

$$\% \text{ keregasan} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100 \% \quad (3.6)$$

3.4.5.4 Uji Keseragaman Bobot (Departemen Kesehatan RI, 1979)

Sebanyak 20 tablet ditimbang dan dihitung bobot rata-ratanya, kemudian ditimbang satu per satu. Persyaratannya adalah tidak lebih dari dua tablet menyimpang lebih besar dari kolom A dan tidak satu tablet pun yang menyimpang lebih besar dari kolom B.

Tabel 3.4 Persyaratan uji keseragaman bobot tablet

Berat rata-rata	Selisih persen	
	A	B
25 mg atau kurang	15	30
26 mg – 150 mg	10	20
151 mg – 300 mg	7,5	15
Lebih dari 300 mg	5	10

[Sumber: Departemen Kesehatan RI, 1979]

3.4.5.5 Uji Keseragaman Ukuran Tablet (Departemen Kesehatan RI, 1979)

Keseragaman ukuran tablet dilakukan dengan mengukur diameter dan ketebalan masing-masing tablet menggunakan jangka sorong. Menurut Farmakope Indonesia III, kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ kali kali tebal tablet.

3.4.6 Pembuatan Kurva Kalibrasi Natrium Diklofenak

Ditimbang 100,0 mg natrium diklofenak, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml. Ditambahkan medium fosfat pH 6,8 secukupnya, kocok hingga larut sempurna. Kemudian ditambahkan medium fosfat pH 6,8 hingga batas labu ukur kemudian dihomogenkan (larutan natrium diklofenak 1000 ppm). Sebanyak 10,0 ml larutan tersebut dipipet kemudian dimasukkan dalam labu ukur 100,0 ml.

Universitas Indonesia

Ditambahkan medium fosfat pH 6,8 hingga batas labu ukur, kemudian dikocok hingga homogen (larutan natrium diklofenak 100 ppm). Dipipet sebanyak 10,0 ml larutan 100 ppm, dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml. Ditambahkan larutan medium fosfat pH 6,8 hingga batas labu ukur, dikocok hingga homogen (larutan natrium diklofenak 10 ppm). Serapan dari larutan 10 ppm diukur dan panjang gelombang maksimum yang diperoleh dicatat.

Larutan natrium diklofenak untuk kurva kalibrasi dibuat dari larutan induk natrium diklofenak 100 ppm. Kurva kalibrasi enam titik dibuat dengan konsentrasi larutan 8 ppm, 10 ppm, 15 ppm, 20 ppm, 25 ppm, dan 30 ppm. Sebanyak 8,0 ml; 10,0 ml; 15,0 ml; 10,0 ml; 25,0 ml; dan 15,0 ml larutan induk natrium diklofenak 100 ppm masing-masing dimasukkan di kedalam labu ukur 100,0 ml; 100,0 ml; 100,0 ml; 50,0 ml; 100,0 ml; dan 50,0 ml, lalu volumenya dicukupkan hingga batas menggunakan medium fosfat pH 6,8. Serapan diukur pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari spektrum serapan. Setelah diperoleh data serapan, maka dicari persamaan regresi liniernya.

3.4.7 Uji Keseragaman Kandungan Tablet

Sebanyak 10 tablet dari tiap formula digunakan untuk uji keseragaman kandungan obat dalam tablet. Masing-masing tablet dihancurkan hingga menjadi serbuk, kemudian ditimbang dan dilarutkan dalam medium fosfat pH 6,8. Setelah itu cairan disaring dan dilakukan pengenceran yang sesuai, kemudian diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV visibel pada panjang gelombang 276 nm. Jumlah obat yang terkandung dalam sampel dihitung dengan kurva kalibrasi dari larutan standar. Persyaratan keseragaman kandungan dipenuhi jika jumlah zat aktif dalam masing-masing dari 10 satuan sediaan terletak antara 85% hingga 115% dari yang tertera pada etiket, dan simpangan baku relatif kurang dari atau sama dengan 6,0%. Jika 1 satuan terletak di luar rentang 85% hingga 115% dan tidak ada satuan yang terletak antara rentang 75% hingga 125%, atau jika simpangan baku relatif lebih besar dari 6,0% atau jika kedua kondisi tidak dipenuhi, dilakukan uji 20 satuan tambahan. Persyaratan dipenuhi jika tidak lebih dari 1 satuan dari 30 terletak di luar rentang 85% hingga 115% dan tidak ada

satuan yang terletak di luar rentang 75% hingga 125% dan simpangan baku relatif dari 30 satuan tidak lebih dari 7,8% (Departemen Kesehatan RI, 1995).

3.4.8 Uji Pelepasan Zat Aktif

3.4.8.1 Pembuatan larutan HCl pH 1,2 dan larutan Fosfat pH 6,8

Larutan HCl pH 1,2 dibuat dengan cara mencampur 50,0 ml kalium klorida 0,2 M dengan 85,0 ml asam klorida 0,2 M, kemudian ditambahkan aquadest bebas karbon dioksida hingga 200,0 ml.

Larutan fosfat pH 6,8 dibuat dengan cara mencampur 22,4 ml NaOH 0,2 M dengan 50 ml kalium dihidrogen fosfat 0,2 M, kemudian ditambahkan aquadest bebas karbon dioksida hingga 200,0 ml (Departemen Kesehatan RI, 1995).

3.4.8.2 Uji Disolusi

Uji pelepasan zat aktif dilakukan menggunakan alat uji disolusi aparatus 1 (tipe keranjang). Jumlah tablet yang digunakan dalam uji disolusi adalah tiga tablet dari masing-masing formulasi. Uji pelepasan obat dilakukan dalam 900 ml medium HCl pH 1,2 selama 2 jam kemudian dilanjutkan dalam 900 ml medium fosfat pH 6,8 selama 45 menit pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan 50 rpm.

Larutan HCl pH 1,2 dimasukkan ke dalam tiga wadah disolusi. Larutan fosfat pH 6,8 dimasukkan ke dalam tiga wadah lainnya. Suhu medium tersebut diatur hingga mencapai suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Wadah yang berisi medium HCl pH 1,2 masing-masing dimasukkan satu tablet. Setelah 2 jam, tablet diambil dan dimasukkan ke dalam wadah yang berisi medium fosfat pH 6,8. Proses pengambilan sampel dalam medium basa dilakukan pada menit ke 5, 10, 15, 25, 35, dan 45. Jumlah sampel yang diambil sebanyak 10 ml pada setiap waktu kemudian jumlah cairan yang terambil diganti oleh sejumlah medium fosfat pH 6,8 yang sama. Kadar natrium diklofenak dalam medium basa ditentukan secara spektrofotometri menggunakan panjang gelombang maksimum yang diperoleh pada pembuatan spektrum serapan. Untuk mengukur jumlah natrium diklofenak yang dilepaskan dalam asam, terlebih dahulu pH medium asam dinaikkan hingga mencapai pH 6,8 dengan penambahan natrium hidroksida 0,2 M dan kalium dihidrogen fosfat 0,2 M. Serapan kemudian diukur pada panjang gelombang

maksimum yang diperoleh pada pembuatan spektrum serapan dan jumlah kumulatif obat yang dilepaskan di asam dihitung menggunakan persamaan kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam medium fosfat pH 6,8.



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Preparasi Kitosan-Tripolifosfat

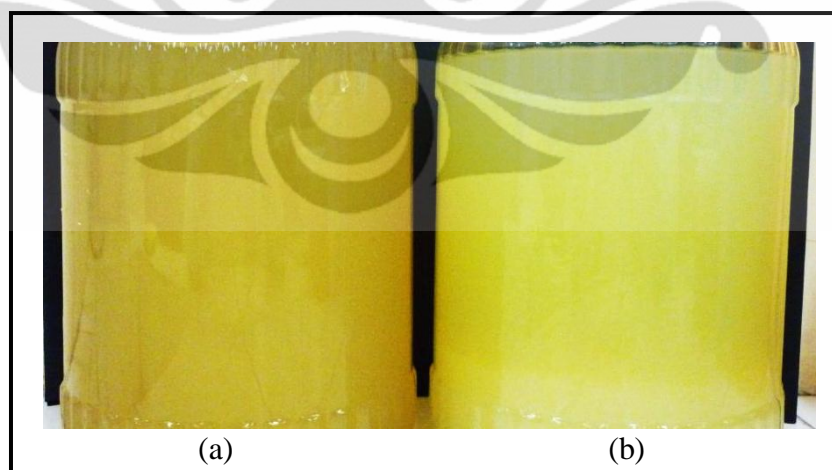
Tahap pertama yang dilakukan dalam penelitian ini adalah pembuatan polimer kitosan-tripolifosfat melalui reaksi taut silang ionik antara kitosan dengan natrium tripolifosfat. Pembentukan kitosan-tripolifosfat merupakan reaksi yang terjadi akibat adanya interaksi antara dua muatan yang berbeda, yaitu NH_3^+ dari kitosan dengan $\text{P}_3\text{O}_{10}^{5-}$ dari natrium tripolifosfat. Kitosan-tripolifosfat dibuat dengan mereaksikan larutan kitosan dalam asam asetat dengan larutan natrium tripolifosfat dalam aquadest. Penggunaan aquadest sebagai pelarut natrium tripolifosfat dikarenakan sifat kelarutan natrium tripolifosfat yang mudah larut dalam aquadest, sedangkan penggunaan asam asetat sebagai pelarut kitosan dikarenakan sifat kelarutan kitosan yang lebih mudah larut dalam asam lemah dibandingkan dalam asam kuat (contohnya HCl).

Untuk memperoleh kondisi terbaik yang dapat melarutkan kitosan, dilakukan optimasi terhadap konsentrasi dan pH pelarut yang digunakan. Percobaan pendahuluan dilakukan untuk pemilihan konsentrasi asam asetat pada konsentrasi 1% (v/v) dan 2% (v/v). Hasilnya asam asetat dengan konsentrasi 1% (v/v) terpilih untuk melarutkan kitosan. Pemilihan konsentrasi tersebut dimaksudkan untuk meminimalisasi bau yang ditimbulkan dari asam asetat. Berdasarkan percobaan pendahuluan pengaruh pH terhadap kelarutan kitosan, medium asam asetat dengan pH 3,05 merupakan kondisi pH medium terpilih. Hal itu disebabkan kitosan yang digunakan memiliki derajat deasetilasi yang cukup tinggi, yaitu sebesar 94,2%. Derajat deasetilasi yang tinggi menyebabkan kitosan memiliki banyak gugus NH_2 bebas, sehingga memerlukan kondisi yang sangat asam untuk dapat berinteraksi dengan semua gugus NH_2 tersebut agar kitosan dapat larut sempurna. Selain itu, pH 3,05 berada di dalam rentang nilai pKa kitosan yaitu 6,5 (Säkkinen, 2003).

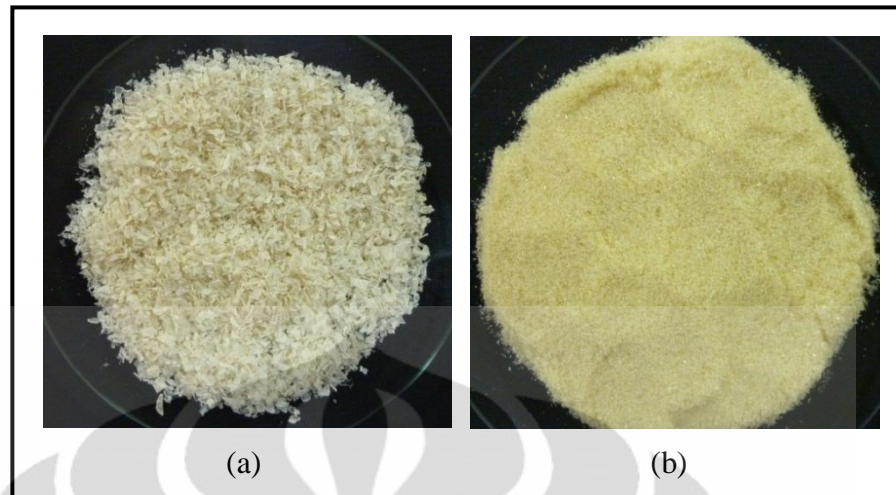
Untuk membentuk suatu reaksi taut silang ionik, kedua bahan yang digunakan harus terionisasi dan memiliki muatan yang berlawanan (Berger, Reist,

Mayer, Felt, Peppas, dan Gurny, 2004). Reaksi ionisasi pada natrium tripolifosfat dipengaruhi oleh kondisi pH larutan (Bhumkar dan Pokharkar, 2006). Pada saat proses sintesis, pH larutan natrium tripolifosfat yang digunakan adalah pH 9,08. Pada pH tersebut, natrium tripolifosfat terdisosiasi menjadi ion tripolifosfat dan ion hidroksil. Kedua ion tersebut akan berkompetisi untuk berinteraksi dengan NH_3^+ dari kitosan. Hal ini menyebabkan berkurangnya ion tripolifosfat yang berinteraksi dengan NH_3^+ dari kitosan sehingga didapatkan kitosan-tripolifosfat yang memiliki derajat substitusi yang kecil.

Hasil yang diperoleh setelah pencampuran larutan kitosan dan larutan natrium tripolifosfat yaitu terbentuknya larutan campuran kitosan-tripolifosfat yang berwarna kuning (Gambar 4.1) dengan pH sebesar 4,04. Selanjutnya, larutan tersebut dikeringkan dalam oven dengan suhu 50°C dan dihaluskan dengan ayakan 60 mesh sehingga didapatkan serbuk kering kitosan-tripolifosfat. Secara organoleptis serbuk kitosan dan hasil sintesis kitosan-tripolifosfat memiliki perbedaan warna, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 4.2. Serbuk kitosan-tripolifosfat yang dihasilkan berbentuk seperti serpihan plastik ringan berwarna coklat kekuningan, sedangkan kitosan berupa lembaran berwarna putih kecoklatan.



Gambar 4.1. Larutan kitosan (a) sebelum sintesis dan (b) sesudah sintesis



Gambar 4.2 Serbuk (a) kitosan dan (b) kitosan-tripolifosfat

4.2 Karakterisasi Kitosan-Tripolifosfat

4.2.1 Uji Derajat Substitusi

4.2.1.1 Pembuatan Kurva Kalibrasi Standar

Kurva kalibrasi dibuat dengan larutan standar KH_2PO_4 . Larutan induk dibuat dengan konsentrasi 439,5 ppm setara dengan 100 ppm fosfor (P). Larutan induk tersebut kemudian diencerkan menjadi beberapa konsentrasi dan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum 827 nm lalu dibuat persamaan kurva kalibrasi. Persamaan kurva kalibrasi yang diperoleh yaitu $y = 0,26802 x - 0,08187$ dengan nilai $r = 0,99991$.

4.2.1.2 Uji Kandungan Fosfor

Tujuan dilakukan penetapan kandungan fosfor adalah untuk mengoreksi derajat substitusi yang dinyatakan dalam persen fosfor dengan mengurangi kandungan fosfor pada kitosan-tripolifosfat dengan kandungan fosfor yang memang sudah ada di dalam kitosan yang belum disintesis. Berdasarkan hasil pengukuran, kitosan mengandung 0,387% P (b/b) sedangkan kitosan-tripolifosfat mengandung 0,587% P (b/b). Rendahnya derajat substitusi dari polimer hasil sintesis disebabkan karena larutan natrium tripolifosfat yang ditambahkan pada saat sintesis dalam konsentrasi yang kecil, yaitu hanya sebesar 0,145% (b/v).

Kitosan merupakan polimer alam yang diperoleh dari laut yaitu dari proses deasetilasi kitin dari cangkang Crustaceae yang mengandung logam atau bahan pencemar, seperti fosfat (Mahata, Dharma, Ryanto, dan Rizal, 2008). Hal ini dikarenakan laut mengandung banyak mineral atau logam-logam yang dapat terperap dalam biota laut, termasuk Crustaceae. Unsur tersebut dapat ikut terbawa saat proses pembuatan kitosan, sehingga saat uji kandungan fosfor pada kitosan diperoleh kandungan fosfor sebanyak 0,387% P (b/b).

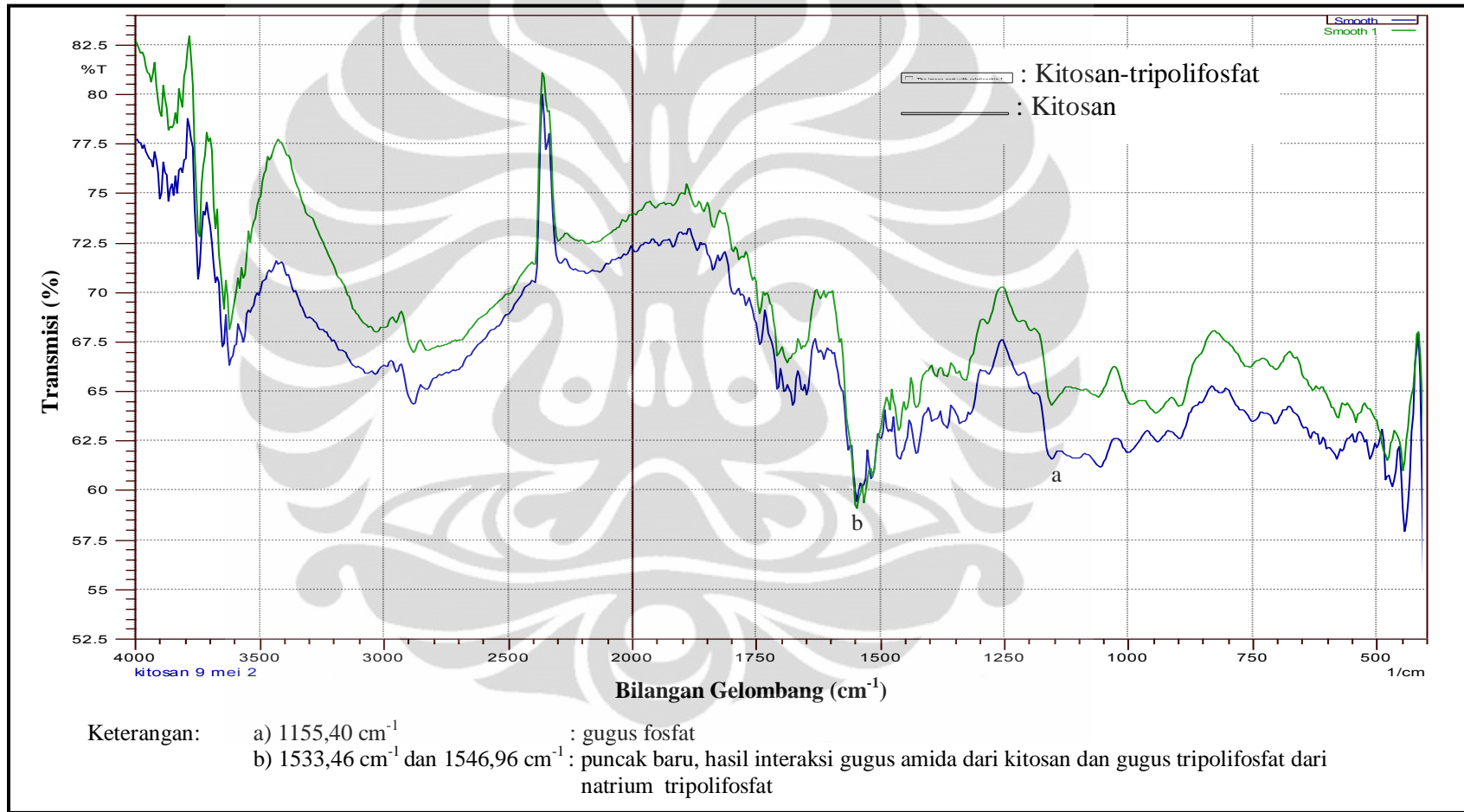
4.2.1.3 Penetapan Derajat Substitusi

Reaksi yang terjadi dalam penetapan derajat substitusi yaitu fosfat dalam kitosan dan kitosan-tripolifosfat bereaksi dengan ammonium molibdat dalam suasana asam untuk membentuk kompleks fosfomolibdat. Dengan penambahan agen pereduksi, yaitu asam askorbat, molibdenum dalam kompleks fosfomolibdat akan tereduksi dan memberikan serapan yang kemudian diukur dengan spektrofotometer UV-VIS (Mathur, 2003).

Sebelum penetapan derajat substitusi kitosan-tripolifosfat dilakukan, sampel tersebut didialisis selama 48 jam dalam medium aquadest untuk menghilangkan sisa pereaksi fosfat yang tidak bereaksi selama proses sintesis dan garam-garam yang terbentuk selama reaksi. Karena kitosan juga memiliki kandungan fosfor, maka nilai derajat substitusi pada kitosan-tripolifosfat perlu dikurangi dengan kandungan fosfor dalam kitosan yang belum disintesis. Berdasarkan hasil pengukuran, kitosan-tripolifosfat memiliki nilai derajat substitusi sebesar 0,200% P (b/b). Nilai derajat substitusi ini merupakan persentase jumlah fosfor yang terkandung di dalam kitosan-tripolifosfat.

4.2.2 Analisis Gugus Fungsi

Karakterisasi kimia dilakukan dengan analisis gugus fungsi menggunakan alat *fourrier transformation infra red* (FTIR). Analisis gugus fungsi ini bertujuan untuk mengetahui apakah kitosan-tripolifosfat yang disintesis telah terbentuk. Hasil spektrum FTIR dari kitosan dan kitosan-tripolifosfat dapat dilihat pada Gambar 4.3.



Gambar 4.3. Spektrum inframerah kitosan dan kitosan-tripolifosfat

Spektrum IR kitosan menunjukkan puncak pada daerah bilangan gelombang adanya puncak pada bilangan gelombang $1548,89\text{ cm}^{-1}$ yang menandakan adanya gugus N–H untuk amin primer. Selain itu terdapat pula puncak pada bilangan gelombang $1155,40\text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan adanya gugus fosfat. Pada bilangan gelombang $1155,40\text{ cm}^{-1}$ spektrum IR kitosan-tripolifosfat juga terlihat adanya puncak yang menunjukkan adanya gugus fosfat. Namun puncak gugus fosfat pada spektrum IR kitosan terlihat kurang tajam dibandingkan puncak gugus fosfat pada spektrum IR kitosan-tripolifosfat. Hal ini disebabkan fosfat yang terdapat dalam kitosan hanya berupa pengotor yang tidak berinteraksi dengan gugus-gugus yang ada di dalam kitosan. Hal tersebut didukung dengan hasil derajat substitusi yang menyatakan bahwa kitosan dan kitosan-tripolifosfat sama-sama mengandung gugus fosfat, namun kandungan fosfat yang dimiliki kitosan lebih kecil daripada kitosan-tripolifosfat. Pada spektrum IR kitosan-tripolifosfat muncul dua puncak yang baru yang tidak dimiliki spektrum IR kitosan, yaitu pada bilangan gelombang $1533,46\text{ cm}^{-1}$ dan $1546,96\text{ cm}^{-1}$. Puncak tersebut muncul akibat adanya interaksi antara gugus amida dari kitosan dengan gugus tripolifosfat dari natrium tripolifosfat.

4.2.3 Uji Kelarutan

Pengujian terhadap kelarutan polimer kitosan-tripolifosfat dilakukan dengan mendispersikan kitosan-tripolifosfat dalam larutan HCl pH 1,2 dan larutan NaOH pH 6,8, kemudian membandingkan kelarutannya dengan kelarutan kitosan dalam medium tersebut. Data pengukuran uji kelarutan ditampilkan pada Tabel 4.1.

Kitosan memiliki persentase kelarutan yang tinggi dalam larutan HCl pH 1,2, yaitu sebesar 61,66% (b/b). Sifat kitosan yang mudah larut dalam pH asam dikarenakan adanya gugus NH_2 pada kitosan yang terprotonasi menjadi NH_3^+ . Di samping itu, kitosan memiliki nilai pKa sebesar 6,5 yang menyebabkan kitosan memiliki kelarutan yang baik dalam medium dengan derajat keasaman yang lebih kecil dibanding nilai pKa kitosan. Sifat kelarutan kitosan yang mudah larut pada larutan HCl pH 1,2 juga masih ditunjukkan pada sampel kitosan-tripolifosfat, namun dengan kuantitas yang lebih sedikit, yaitu sebesar 24,17% (b/b). Kitosan-

tripolifosfat masih memiliki kelarutan yang cukup baik dalam larutan HCl pH 1,2 yang kemungkinan disebabkan karena masih adanya gugus NH_2 dari kitosan yang tidak bereaksi dengan ion hidroksil dan tripolifosfat dari natrium tripolifosfat, sehingga gugus NH_2 bebas tersebut terprotonasi dalam suasana asam menjadi NH_3^+ sehingga kitosan-tripolifosfat dapat larut dalam medium asam.

Tabel 4.1 Karakterisasi serbuk kitosan dan kitosan-tripolifosfat

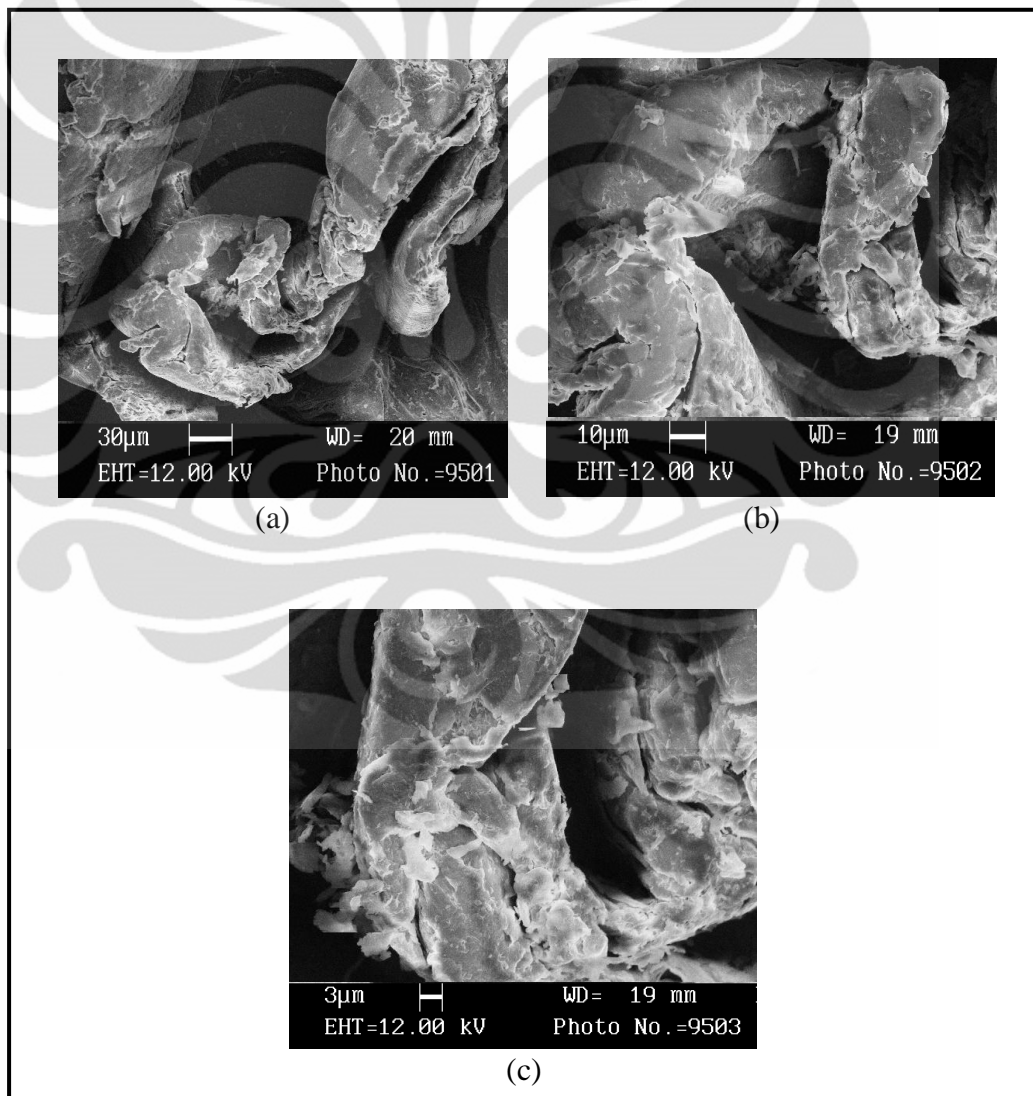
Pengamatan	Kitosan	Kitosan-tripolifosfat
Kandungan Fosfor (% P)	0,387	0,587
Derajat Substitusi (% P)	-	0,200
Kelarutan (% b/b)		
Dalam Medium HCl pH 1,2	61,66	24,17
Dalam Medium NaOH pH 6,8	0,00	7,33
Indeks Mengembang Selama 8 Jam (% v/v)		
Dalam Medium HCl pH 1,2	53,85	115,38
Dalam Medium NaOH pH 6,8	0,00	100
Kekuatan gel pada konsentrasi 3,5%	-	10,89 g/cm ²
Indeks Kompresibilitas (%)	18,6	26,9
Rasio Hausner	1,23	1,37
Laju Alir (g/detik)	Tidak dapat ditentukan	Tidak dapat ditentukan
Sudut Istirahat (°)	Tidak dapat ditentukan	Tidak dapat ditentukan

Dari data tersebut dapat disimpulkan bahwa adanya modifikasi secara taut silang ionik membuat kitosan-tripolifosfat memiliki kelarutan yang lebih luas dibandingkan dengan kitosan. Terlihat bahwa terjadi perubahan kelarutan di basa. Kitosan-tripolifosfat menunjukkan kemampuan untuk larut dalam suasana basa, sedangkan kitosan tidak larut dalam medium basa. Adanya reaksi taut silang ionik

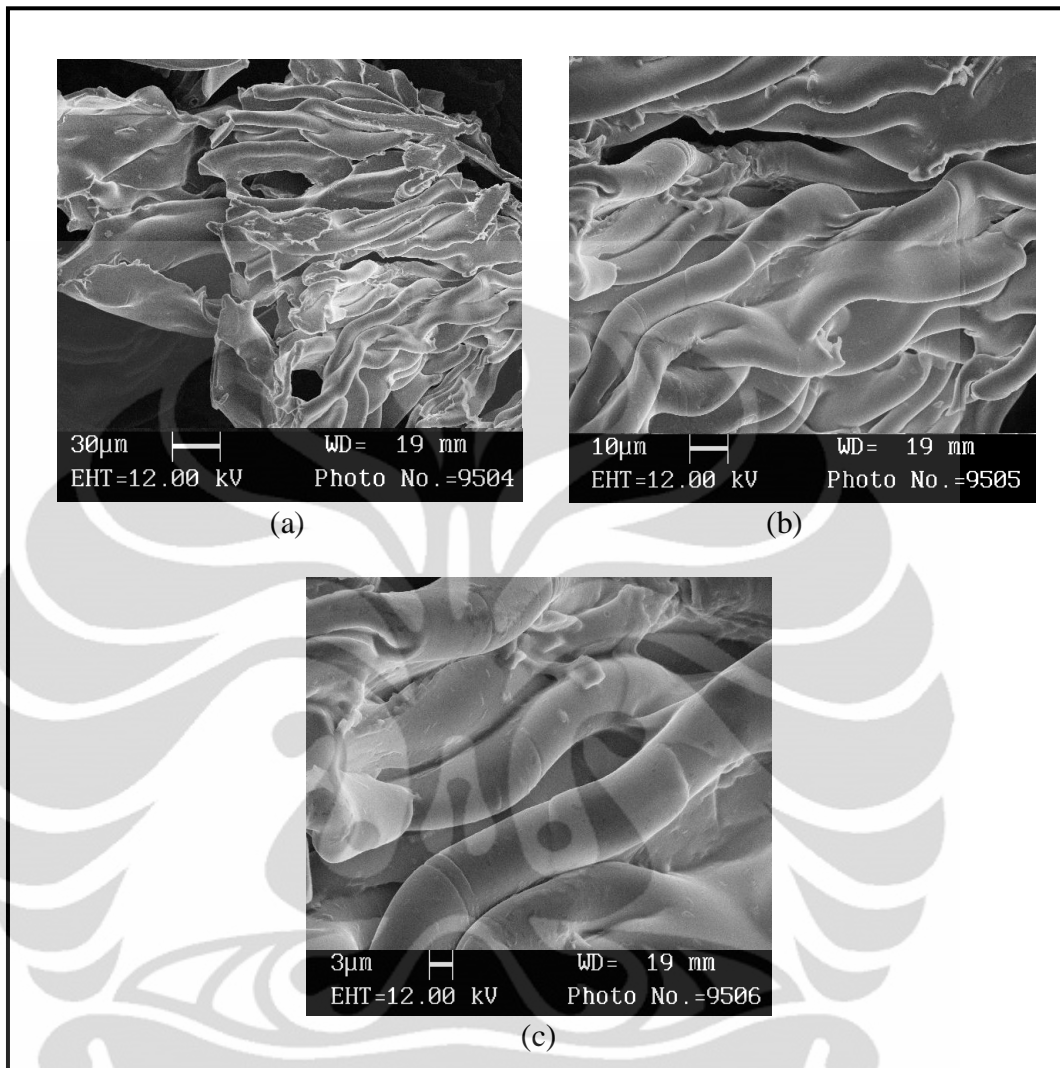
antara kitosan dengan ion tripolifosfat dan hidroksil menyebabkan air dapat terjerap dengan baik dalam rantai polimer kitosan-tripolifosfat.

4.2.4 Bentuk dan Morfologi Partikel

Hasil analisis bentuk dan morfologi partikel dari kitosan dan kitosan-tripolifosfat dengan menggunakan alat *Scanning Electron Microscope* pada perbesaran 200 kali, 500 kali, dan 1000 kali ditampilkan pada Gambar 4.4 dan Gambar 4.5.



Gambar 4.4 Mikrofotograf serbuk kitosan
(a) Pembesaran 200 kali, (b) Pembesaran 500 kali, dan (c) Pembesaran 1000 kali



Gambar 4.5. Mikrofotograf serbuk kitosan-tripolifosfat (a) Pembesaran 200 kali, (b) Pembesaran 500 kali, dan (c) Pembesaran 1000 kali

Dari gambar tersebut terlihat bahwa bentuk partikel kitosan berupa lekukan-lekukan dengan permukaan yang agak kasar, sedangkan bentuk partikel kitosan-tripolifosfat berupa serat menyerupai lekukan yang terpilin dengan permukaan yang halus. Adanya perbedaan bentuk partikel tersebut dikarenakan untaian rantai polimer dari kitosan mengalami ikatan taut silang. Dengan adanya interaksi taut silang ionik, untaian-untaian rantai polimer kitosan saling terikat satu sama lain sehingga dapat terbentuk partikel yang menyerupai tabung.

4.2.5 Indeks mengembang

Pengukuran indeks mengembang dilakukan pada larutan HCl pH 1,2 dan larutan NaOH pH 6,8 selama 8 jam. Medium ini dipilih untuk mengetahui sifat eksipien dalam lambung dan usus, karena selanjutnya polimer akan digunakan sebagai eksipien dalam sediaan tablet enterik. Sampel dimasukkan kedalam gelas ukur dan dimasukkan larutan yang sesuai. Sampel dibiarkan mengembang dalam medium dan waktu yang telah ditentukan. Indeks mengembang polimer kitosan-tripolifosfat dilihat berdasarkan pertambahan volume polimer dalam setiap kondisi pH.

Dari data indeks mengembang pada Tabel 4.1 terlihat bahwa kitosan dan kitosan-tripolifosfat memiliki kemampuan untuk mengembang dalam larutan HCl pH 1,2. Hal ini disebabkan kitosan dan kitosan-tripolifosfat mengandung gugus NH_2 yang pada suasana asam dapat terprotonasi menjadi NH_3^+ sehingga pada medium HCl pH 1,2 kedua eksipien tersebut dapat mengembang. Akan tetapi, nilai indeks mengembang kitosan-tripolifosfat lebih besar daripada kitosan. Hal ini disebabkan selain adanya protonasi pada gugus NH_2 , masuknya ion tripolifosfat dan hidroksil pada reaksi taut silang dapat meningkatkan polaritas dari struktur kitosan-tripolifosfat sehingga dapat meningkatkan pengikatan air dari medium yang digunakan.

Perubahan sifat dari kitosan menjadi kitosan-tripolifosfat ini ditunjukkan dengan kemampuan kitosan-tripolifosfat untuk mengembang di basa yang tidak ditunjukkan oleh kitosan. Hal ini dapat dilihat dengan tidak adanya perubahan volume dari kitosan setelah dimasukkan larutan NaOH pH 6,8 selama 8 jam. Kitosan-tripolifosfat mampu mengembang dalam larutan NaOH pH 6,8. Perubahan sifat ini disebabkan karena adanya ion tripolifosfat dan hidroksil dari natrium tripolifosfat yang menempel pada gugus NH_2 kitosan pada kitosan-tripolifosfat sehingga mendorong terjadinya pengikatan terhadap molekul air.

4.2.6 Kekuatan gel

Kekuatan gel merupakan daya tahan suatu gel terhadap tekanan luar dan menggambarkan sifat kohesivitas gel dalam mempertahankan bentuknya. Uji

kekuatan gel kitosan dan kitosan-tripolifosfat dilakukan pada konsentrasi 3,5% dengan menggunakan alat *texture analyzer*.

Hasil percobaan yang diperoleh yaitu gel yang terbuat dari kitosan dengan konsentrasi 3,5% dalam medium asam asetat tidak memiliki nilai kekuatan gel, sedangkan gel yang terbuat dari kitosan-tripolifosfat dalam medium aquadest memiliki nilai 10,89 g/cm². Hal ini menunjukkan bahwa kekuatan gel kitosan dapat ditingkatkan dengan modifikasi kitosan-tripolifosfat secara taut silang. Hal tersebut didukung dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa modifikasi kitosan secara taut silang dapat meningkatkan sifat kekuatan gel (Prajapati dan Patel, 2010). Hal tersebut disebabkan oleh adanya interaksi ionik antara ion tripolifosfat dengan NH₃⁺ dari kitosan menyebabkan untai-untai polimer kitosan yang pada awalnya berupa polimer linear menjadi saling berhubungan satu dengan lainnya sehingga dapat menghasilkan sifat kekuatan gel yang lebih kuat.

Berdasarkan karakteristik daya mengembang dan kekuatan gel yang dimiliki oleh kitosan-tripolifosfat, eksipien ini memiliki potensi untuk diaplikasikan sebagai matriks tablet pada sediaan lepas lambat.

4.2.7 Indeks Kompresibilitas, Laju Alir, dan Sudut Istirahat

Penentuan indeks kompresibilitas, laju alir, dan sudut istirahat bertujuan untuk mengetahui kemampuan suatu bahan untuk mengalir dan dikempa menjadi tablet. Berdasarkan hasil evaluasi, kitosan dan kitosan-tripolifosfat memiliki indeks kompresibilitas berturut-turut sebesar 18,6% dan 26,9%, dengan nilai rasio Hausner berturut-turut adalah 1,23 dan 1,37. Berdasarkan skala kemampuan mengalir (United States Pharmacopoeial Convention, 2007), kitosan termasuk dalam kategori serbuk dengan sifat alir agak baik, sedangkan kitosan-tripolifosfat termasuk ke dalam kategori serbuk dengan sifat alir buruk. Untuk laju alir dan sudut istirahat tidak dapat ditentukan karena serbuk tidak bisa mengalir pada alat *flowmeter*. Hal ini disebabkan karena secara organoleptis serbuk kitosan-tripolifosfat berbentuk seperti serpihan plastik yang kecil dan ringan sehingga menyulitkan untuk dapat mengalir. Jika dilakukan pengamatan bentuk dan morfologi partikel, serbuk dengan kemampuan mengalir yang baik memiliki

partikel berbentuk sferis dengan permukaan kasar. Berdasarkan data analisis bentuk dan morfologi partikel yang diperoleh dari alat *Scanning Electron Microscope* (SEM) pada Gambar 4.4 dan Gambar 4.5, bentuk dari partikel serbuk kitosan berupa lekukan-lekukan dengan permukaan yang agak kasar, sedangkan bentuk partikel serbuk kitosan-tripolifosfat berupa serat menyerupai lekukan yang terpilin dengan permukaan yang halus. Bentuk partikel serbuk ini seperti membuat kitosan dan kitosan-tripolifosfat sulit untuk mengalir.

4.3 Pembuatan Tablet Enterik Natrium Diklofenak

Pada penelitian ini, tablet enterik natrium diklofenak diformulasi agar tablet dapat menunda pelepasan obat dalam suasana asam. Natrium diklofenak dipilih sebagai model obat karena efek samping dari zat aktif tersebut yang dapat mengiritasi lambung sehingga perlu ditunda pelepasannya di lambung. Hal ini menyebabkan natrium diklofenak dengan pemberian oral harus dibuat dalam sediaan lepas tunda.

Evaluasi massa tablet dilakukan terhadap semua formula. Data hasil evaluasi massa tablet dapat dilihat pada Tabel 4.2. Dinilai dari indeks kompresibilitas dan rasio Hausner, massa tablet dari formula I sampai V memiliki sifat alir yang buruk. Indeks kompresibilitas massa tablet dari semua formula berkisar antara 26,30% - 28,60%, sedangkan rasio Hausner berkisar antara 1,36-1,40. Sifat kompresibilitas massa tablet yang buruk ini disebabkan karena secara fisik serbuk kitosan-tripolifosfat berbentuk serpihan serbuk yang halus dan ringan. Sudut istirahat massa tablet dari semua formula berkisar antara 25,1° - 26,5°. Dinilai dari sudut istirahatnya, formula I sampai V memiliki sifat alir yang istimewa.

Massa tablet enterik natrium diklofenak yang sudah dievaluasi kemudian dicetak dengan metode kempa langsung. Tablet yang sudah dicetak kemudian dievaluasi dengan uji penampilan fisik, kekerasan, keregasan, keseragaman bobot, keseragaman ukuran, keseragaman kandungan, dan uji pelepasan zat aktif obat. Data hasil evaluasi tablet dapat dilihat pada Tabel 4.2. Setelah massa tablet dicetak, diperoleh tablet berbentuk bulat pipih dengan permukaan yang kasar yang memiliki satu garis tengah. Warna tablet semua formula adalah putih kekuningan.

Hal tersebut disebabkan serbuk polimer kitosan-tripolifosfat berwarna coklat kekuningan, sedangkan serbuk Avicel[®] PH 102 dan HPMCP berwarna putih. Semakin banyak jumlah kitosan-tripolifosfat yang digunakan, warna tablet yang dihasilkan semakin kekuningan.

Pada uji kekerasan tablet, kekerasan tablet paling besar dimiliki oleh Formula V yaitu 7,57 kP sedangkan paling kecil dimiliki oleh Formula III yaitu 2,72 kP. Tablet Formula I, II, dan IV berturut-turut memiliki nilai kekerasan sebesar 4,28 kP; 4,51 kP; dan 5,35 kP. Untuk uji keregasan tablet, tablet dengan Formula I sampai V memiliki nilai keregasan antara 0,65%-1,42%. Semakin banyak jumlah kitosan-tripolifosfat yang digunakan dalam formula, kekerasan tablet menjadi semakin kecil dan keregasan tablet menjadi semakin besar. Hal ini disebabkan bentuk serbuk kitosan-tripolifosfat yang berupa serpihan serbuk yang halus dan ringan sehingga membuat daya ikat antar partikel dari bahan yang digunakan menjadi tidak cukup kuat. Penggunaan Avicel[®] PH 102 sebagai pengikat dalam formulasi mampu meningkatkan kekerasan dan menurunkan keregasan tablet sehingga massa tablet menjadi lebih kompak dan kuat. Menurut United States Pharmacopoeial edisi 30, pada uji keregasan kehilangan bobot tidak boleh lebih dari 1%. Sehingga tablet yang tidak memenuhi persyaratan ini adalah tablet formula III.

Bobot tablet dari masing-masing formula relatif seragam berada pada kisaran antara 199 sampai 203 mg. Selisih persentase keseragaman bobot dari semua formula berkisar antara 0,31% - 0,78%. Hal ini menunjukkan bahwa tidak lebih dari dua tablet menyimpang lebih besar dari kolom A dan tidak satu pun tablet menyimpang lebih besar dari kolom B. Pada kolom A, selisih persen yang menjadi batas atas sebesar 7,5% dan pada kolom B selisih persen yang menjadi batas atas sebesar 15%. Hal ini menunjukkan semua formula tablet memenuhi persyaratan selisih persentase untuk tablet dengan berat rata-rata 200 mg pada uji keseragaman bobot.

Tabel 4.2 Evaluasi massa tablet dan evaluasi tablet enterik

	F I	F II	F III	F IV	F V
Indeks kompresibilitas (%)	26,30	28,60	27,90	28,07	26,89
Rasio Hausner	1,36	1,40	1,39	1,39	1,37
Sudut istirahat (°)	25,94	25,10	26,50	25,90	25,20
Kekerasan (kP)	4,51 ± 0,36	4,28 ± 0,25	2,72 ± 0,11	5,35 ± 0,23	7,57 ± 0,36
Keregasan (%)	0,88	0,78	1,42	0,84	0,65
Keseragaman bobot (%)	201,15 ± 1,27	199,96 ± 1,99	200,27 ± 1,90	203,6 ± 0,91	203,08 ± 1,25
Keseragaman ukuran (mm)	Ø = 8,22 ± 0,00 d = 3,06 ± 0,00	Ø = 8,22 ± 0,00 d = 2,98 ± 0,08	Ø = 8,22 ± 0,00 d = 3,07 ± 0,03	Ø = 8,22 ± 0,00 d = 2,90 ± 0,00	Ø = 8,22 ± 0,00 d = 3,02 ± 0,00
Keseragaman Kandungan obat (%)	96,96 ± 0,57	95,50 ± 0,53	98,98 ± 0,56	98,77 ± 0,81	98,09 ± 1,32

Keterangan:

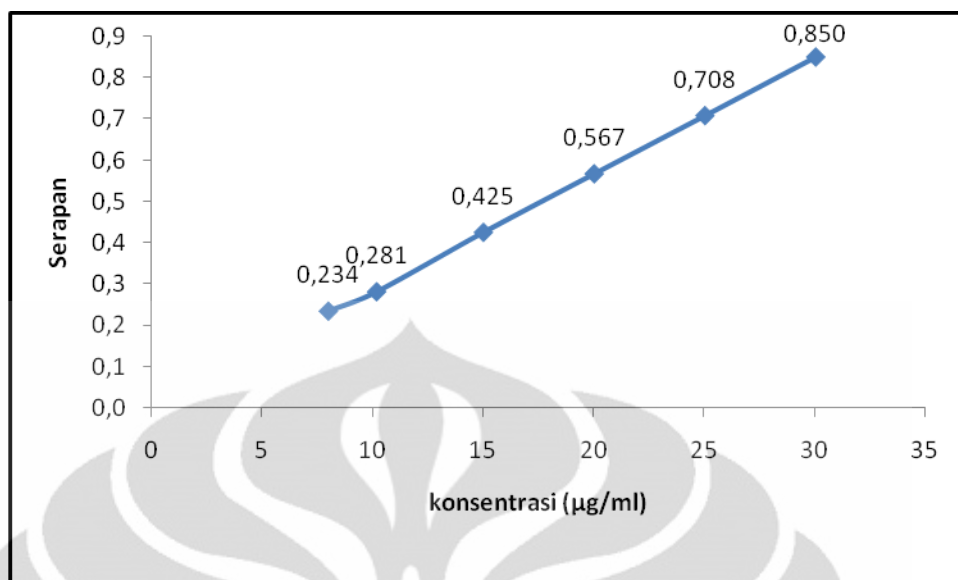
- FI (Formula I) = Tablet enterik dengan polimer kitosan-tripolifosfat 25%
 FII (Formula II) = Tablet enterik dengan polimer kitosan-tripolifosfat 37,5%
 FIII (Formula III) = Tablet enterik dengan polimer kitosan-tripolifosfat 50%
 FIV (Formula IV) = Tablet enterik dengan kombinasi polimer kitosan-tripolifosfat 20% dan HPMCP 5%
 FV (Formula V) = Tablet enterik dengan kombinasi polimer kitosan-tripolifosfat 16,65% dan HPMCP 8,35%

Evaluasi keseragaman ukuran menunjukkan hasil akhir yang baik untuk seluruh formula. Diameter tablet dari tiap formula seragam, yaitu 8,22 mm dengan ketebalan berkisar antara 2,90-3,07 mm. Tablet pada seluruh formula memenuhi keseragaman ukuran yang disyaratkan oleh Farmakope Indonesia edisi III, yaitu diameter tablet tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ kali dan tidak lebih dari 3 kali tebal tablet.

Kandungan obat dalam tablet dari lima formula berkisar antara 95,50% - 98,98%. Kandungan obat terkecil dimiliki oleh Formula I (formula yang mengandung polimer kitosan-tripolifosfat 37,5%) yaitu sebesar 95,50% sedangkan terbesar dimiliki oleh Formula III (formula yang polimer kitosan-tripolifosfat 50%) yaitu sebesar 98,98%. Hasil lengkap uji keseragaman kandungan dapat dilihat pada Tabel 4.2. Uji kandungan obat pada seluruh formula memenuhi syarat yang tercantum pada Farmakope Indonesia edisi IV, yaitu masing-masing dari 10 satuan tablet mengandung zat aktif antara 85% hingga 115% dari yang tertera pada etiket, dan simpangan baku relatif kurang dari atau sama dengan 6,0.

4.4 Pembuatan Kurva Kalibrasi Natrium Diklofenak

Kurva serapan natrium diklofenak tidak dapat dibuat dalam medium HCl pH 1,2 karena kelarutannya yang kecil dalam medium ini. Oleh karena itu, pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak hanya dilakukan dalam medium fosfat pH 6,8. Berdasarkan hasil percobaan, panjang gelombang maksimum natrium diklofenak dalam medium fosfat pH 6,8 diperoleh pada konsentrasi 10,2 ppm sebesar 276,0 nm. Panjang gelombang yang diperoleh tersebut bergeser 1 nm dari yang tercantumkan dalam literatur yaitu 275 nm. Persamaan kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam medium fosfat pH 6,8 adalah $y = 0,00357 + 0,02818x$ dengan nilai $r = 0,99992$. Kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam medium fosfat pH 6,8 dapat dilihat pada Gambar 4.6.

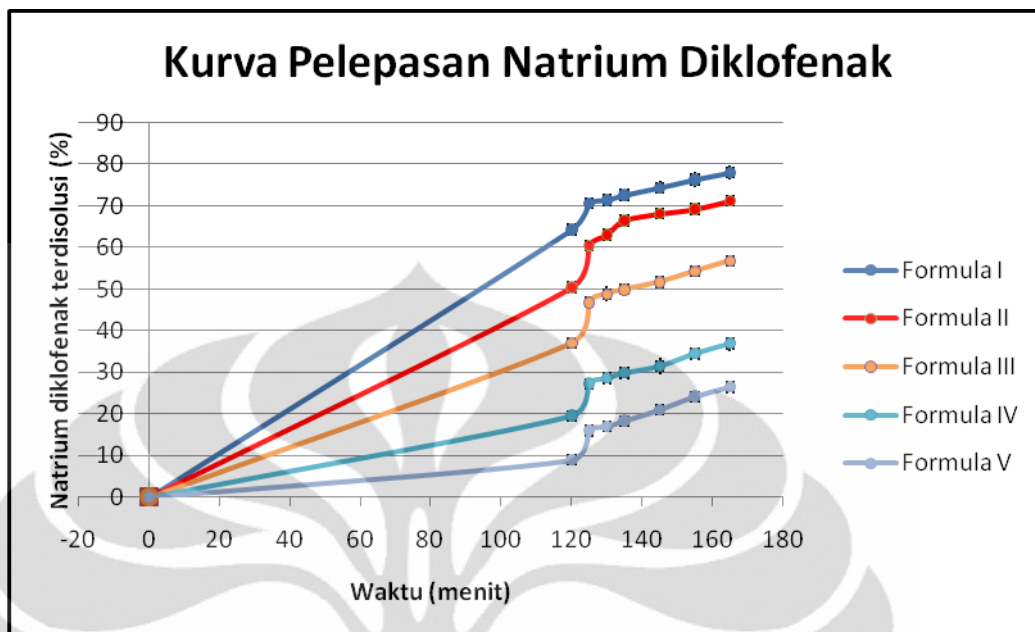


Gambar 4.6 Kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam medium fosfat pH 6,8 pada panjang gelombang 276,0 nm diperoleh persamaan $y = 0,00357 + 0,02818x$ (nilai $r = 0,99992$).

4.5 Uji Pelepasan Obat

Hasil uji pelepasan natrium diklofenak pada tablet enterik formula I-V dalam medium HCl pH 1,2 dan medium fosfat pH 6,8 ditunjukkan pada Gambar 4.7. Tablet yang dibuat dengan mencampurkan kitosan-tripolifosfat sebagai eksipien dalam sediaan diharapkan mampu menunda pelepasan obat di medium asam dan mampu memberikan pelepasan obat yang segera di medium basa. Oleh karena itu, uji disolusi merupakan evaluasi paling penting yang harus dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan obat dari sediaan tablet yang dibuat.

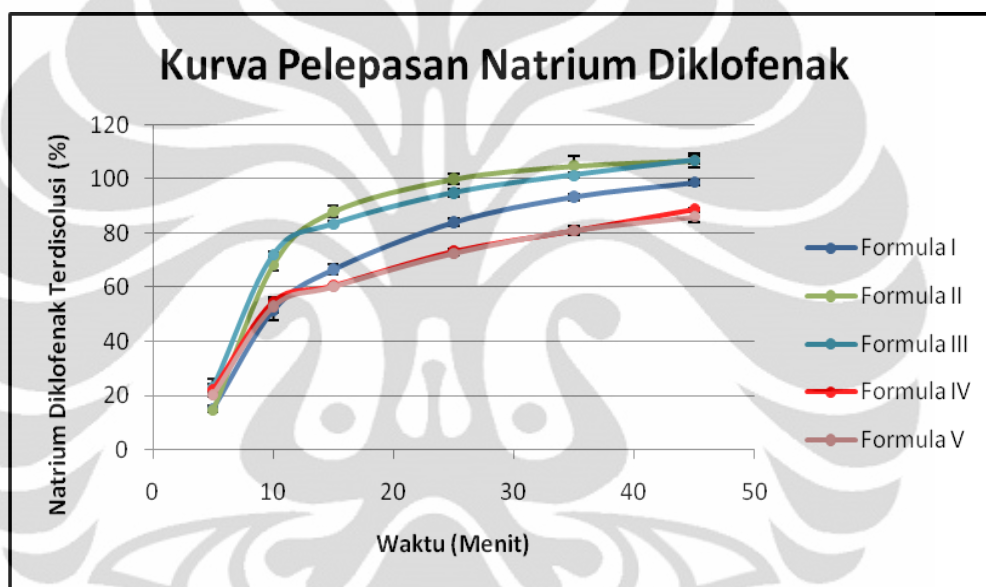
Terdapat kendala dalam menentukan jumlah obat yang terdisolusi dalam medium asam. Hal ini disebabkan sifat natrium diklofenak yang sedikit larut dalam medium asam. Oleh karena itu untuk mengetahui kekuatan polimer yang digunakan dalam menunda pelepasan zat aktif dalam medium asam, pengukuran dilakukan dengan menaikkan pH medium asam menjadi pH 6,8 setelah disolusi selama 2 jam dalam suasana asam dengan penambahan NaOH 0,2 M dan KH_2PO_4 0,2 M. Kemudian serapan sampel diukur pada panjang gelombang 276,0 nm dan dihitung menggunakan kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam medium fosfat pH 6,8. Sedangkan untuk mengukur jumlah obat yang dilepaskan dalam medium basa, dilakukan penyamplingan pada menit ke 5, 10, 15, 25, 35, dan 45 yang dilakukan secara triplo dan diukur serapannya pada panjang gelombang 276,0 nm.



Gambar 4.7 Profil disolusi tablet natrium diklofenak formula I - formula V dalam medium HCl pH 1,2 selama 2 jam dan medium medium fosfat pH 6,8 selama 45 menit pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata \pm SD (n=3)

Berdasarkan data pada Gambar 4.7, jumlah kumulatif obat yang dilepaskan dari Formula I-V berturut-turut selama 2 jam 45 menit sebesar 77,99%, 71,19%, 56,76%, 36,83%, dan 26,37%. Formula I adalah formula dengan jumlah kitosan-tripolifosfat yang digunakan sebesar 25% dari bobot tablet, formula II menggunakan kitosan-tripolifosfat sebesar 37,5% dari bobot tablet, dan formula III menggunakan kitosan-tripolifosfat sebesar 50% dari bobot tablet. Sedangkan formula IV dan V merupakan formula kombinasi antara kitosan-tripolifosfat dengan HPMCP dengan perbandingan berturut-turut sebesar 5% : 20% dan 16,7% : 33,3%. Tablet formula I-V dalam media asam, berturut-turut melepaskan zat aktif sekitar 64,29%, 50,40%, 36,97%, 19,54%, dan 8,9%. Dari hasil yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa semakin banyak polimer kitosan-tripolifosfat yang digunakan, semakin kecil pelepasan obat di asam. Namun kitosan-tripolifosfat yang terbentuk masih belum cukup kuat menunda pelepasan zat aktif dalam suasana asam dan belum memenuhi persyaratan tablet enterik, yaitu tidak boleh melepaskan obat di medium asam lebih dari 10% (Shargel, Pong, dan Yu, 2005).

Dari data uji pelepasan obat dapat dilihat bahwa polimer belum cukup kuat untuk menahan pelepasan obat dalam suasana asam. Namun pada uji pendahuluan yang dilakukan, polimer kitosan-tripolifosfat menunjukkan kemampuan yang baik dalam melepaskan zat aktif dalam suasana basa. Hal ini dibuktikan dengan uji disolusi pada tablet dalam medium basa tanpa didahului disolusi pada media asam. Semua formula mampu memberikan pelepasan zat aktif lebih besar dari 80% selama 45 menit di basa. Hasil uji disolusi tablet enterik dalam medium fosfat pH 6,8 dapat dilihat pada Gambar 4.8.



Gambar 4.8 Profil disolusi tablet natrium diklofenak formula I - formula V dalam medium fosfat pH 6,8 selama 45 menit pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata \pm SD (n=3)

Berdasarkan data disolusi dalam medium basa pada Gambar 4.8 dapat disimpulkan bahwa polimer kitosan-tripolifosfat berpotensi untuk dijadikan eksipien sediaan enterik karena eksipien mampu melepaskan zat aktif dengan baik dalam medium basa. Untuk meningkatkan fungsinya sebagai eksipien dalam sediaan enterik terlebih dahulu harus dilakukan optimasi pada penelitian selanjutnya dengan meningkatkan derajat substitusi pada saat pembuatan eksipien kitosan-tripolifosfat. Hal tersebut bertujuan untuk meningkatkan jumlah ion tripolifosfat dan hidroksil yang masuk, sehingga mengurangi jumlah gugus amida bebas dan dapat meningkatkan kemampuan eksipien menunda pelepasan zat aktif dalam suasana asam.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Polimer kitosan-tripolifosfat dapat terbentuk pada pH larutan natrium tripolifosfat 9,08 dengan penambahan natrium tripolifosfat sebanyak 0,145 % (b/v) yang ditunjukkan dengan persentase kelarutan dalam asam sebesar 24,17% (b/b) dan dalam basa sebesar 7,33% (b/b), indeks mengembang dalam asam sebesar 115,38% (v/v) dan dalam basa sebesar 100% (v/v), serta kekuatan gel sebesar 10,89 g/cm².
2. Tablet enterik yang mengandung polimer kitosan-tripolifosfat dengan derajat substitusi sebesar 0,200% P kurang mampu menunda pelepasan zat aktif dalam suasana asam, namun kemampuan polimer dalam melepaskan zat aktif dalam suasana basa telah cukup baik.
3. Tablet enterik yang hanya mengandung kitosan-tripolifosfat sebanyak 25%, 37,5%, dan 50% berturut-turut melepaskan obat sebesar 64,29%, 50,40%, dan 36,97% selama dua jam dalam suasana asam, sedangkan tablet dengan kombinasi kitosan-tripolifosfat dan HPMCP dengan perbandingan 20% : 5% dan 16,65% : 8,35% melepaskan obat sebesar 19,54% dan 8,9% selama dua jam dalam suasana asam.

5.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian selanjutnya untuk meningkatkan derajat substitusi dari kitosan-tripolifosfat agar eksipien yang terbentuk lebih kuat menunda pelepasan obat dalam suasana asam. Selain itu perlu juga dilakukan penelitian lebih lanjut untuk aplikasi dari kitosan-tripolifosfat sebagai matriks dalam sediaan lepas lambat.

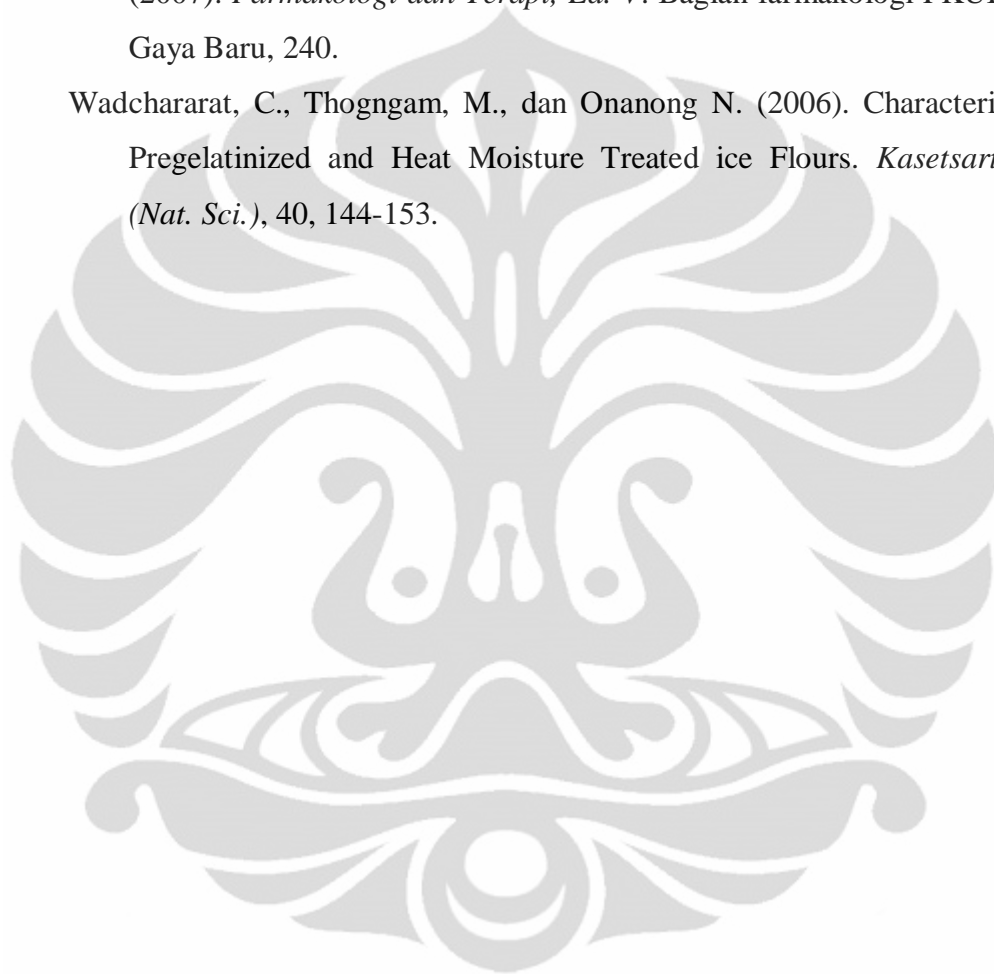
DAFTAR ACUAN

- Ansel, H.C., Allen, L.V., dan Popovich, N.G. (1999). *Modified Release Dosage Forms and Drug Delivery Systems* dalam: Ansel, H.C., Allen, L.V., dan Popovich, N.G. (1999). *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th edition*. USA: Lippincott Williams dan Wilkins.
- Berger, J., M. Reist, J.M. Mayer, O. Felt, N.A. Peppas, dan Gurny, R. (2004). Structure and Interactions in Covalently and Ionically Crosslinked Chitosan Hydrogels for Biomedical Applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57, 19-34.
- Bhumkar, D. R., dan Pokharkar, V. B. (2006). Studies on Effect of pH on Crosslinking of Chitosan with Sodium Tripolyphosphate: A Technical Note. *AAPS Pharmasitech*, 7 (2), 1-6.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1979). *Farmakope Indonesia Edisi Ketiga*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 6-7, 753, 755.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia Edisi Keempat*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 999-1001, 1068.
- Dutta, P.K., Dutta, J., dan Tripathi, V.S. (2004). Chitin and Chitosan: Chemistry, Properties and Applications. *Journal of Scientific and Industrial Research*, 63, 20-31.
- Drużyńska, M.G., dan Czubenko, J. O. (2010). The Effect of Ionic Crosslinking on Thermal Properties of Hydrogel Chitosan Membranes. *Progress on Chemistry and Application of Chitin and Its Derivates*, XV, 25-32.
- Grass, G.M., dan Robinson, J.R. (1990). *Sustained and Controlled Release Drug Delivery System* dalam: Banker, G.S. dan Rhodes, C.T. (1990). *Modern Pharmaceutics Second Edition*. New York & Basel: Marcel Dekker, Inc. P., 636.
- Illum, L. (1998). Chitosan and Its Use as a Pharmaceutical Excipient. *Pharmaceutical Research*, Vol. 15, 1326-1331.

- Ko, J.A., Park, H.J., Park, Y.S., Hwang, S.J., dan Park, J.B. (2003). Chitosan Microparticle Preparation for Controlled Drug Release by Response Surface Methodology. *Journal of Microencapsulation*, 20, 791-797.
- Kumar, M.N.V.R. (2000). A Review of Chitin and Chitosan Application. *Reactive & Functional Polymer*, 46, 1-27.
- Lee, D. W., Lim, H., Chong, H.N., dan Shim, W.S. (2009). Advances in Chitosan Material and Its Hybrid Derivatives: A Review. *The Open Biomaterials Journal*, 1, 10-20.
- Lee, S. T., Mi, F. L., Shen, Y. J., dan Shyu, S. S. (2000). Equilibrium and Kinetic Studies of Copper (II) Ion Uptake by Chitosan Tripolyphosphate Chelating Resin. *Polymer*, 42, 1879-1892.
- Lifeng, Q., Zirong, X., Xia, J., Caihong, H., dan Xiangfei, Z. (2004). Preparation and Antibacterial Activity of Chitosan Nanoparticles. *Carbohydrate Research*, 339, 2693-2700.
- Mahrag T. K. dan Hung, C. S. (1998). Evaluation of Possible Mechanism(s) of Bioadhesion. *International Journal of Pharmaceutical*, 160, 61-74.
- Mahata, M. E., Dharma, A., Ryanto, H.I., Rizal, Y. (2008). Effect of Substituting Shrimp Waste Hydrolysate of *Penaeus merguensis* for Fish Meal in Broiler Performance. *Pakistan Journal of Nutrition*, 6, 806-810.
- Mathur, A. (2003). Studies on Phosphorilation Status of Starch in Potato Tubers (*Solanum tuberosum L.*). *Academic dissertation Departement of Biotechnology and Environmental Sciences Thapar Institute of Engineering and Technology Patiala*.
- Moffat, A.C., Osselton, M. D., dan Widdop, B. (2005). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons 3rd edition*. London: Pharmaceutical Press, 533-534.
- Monteiro, O. A. C., Airoidi, C. (1999). Some Studies of Crosslinking Chitosan-Glutaraldehyde Interaction in a Homogeneous System. *International Journal of Biological Macromolecules*, 26, 119-128.**
- Mukherji, G., Wilson, C. G. Enteric Coating for Colonic Delivery dalam: Rathbone, M. J., Hadgraft, J., Roberts, M. S. (2002). *Modified-Release Drug Delivery Technology*. New York: Marcell Dekker, Inc., 224-228.

- Nicholson, J.W. (2006). *Crosslinking* dalam: Nicholson, J.W. (2006). *The Chemistry of Polymers 3rd edition*. UK: RSC Publishing, 56.
- Paños, I., Acosta, N., Heras, A. (2008). New Drug Delivery Systems Based on Chitosan. *Current Drug Discovery Technologies*, 5, 333-341.
- Prajapati, B.G. dan Patel, M.M.. (2010). Crosslinked Chitosan Gel for Local Drug Delivery of Clotrimazole. *E-Journal of Science & Technology*, 6 (5), 43-52.
- Phaechamud, T. (2008). Hydrophobically Modified Chitosans and Their Pharmaceutical Applications. *International Journal Pharmaceutical Science Technology*, 1, 2-9.
- Qing, Y., Fengdong, D., Borun, L., dan Qing, S. (2004). Studies of Cross-linking Reaction on Chitosan Fiber with Glyoxal. *Carbohydrate Polymers*, 59, 205-210.
- Rowe, R.C., Sheskey P.J., dan Owen, S.C. (2006). *Handbook of Pharmaceutic Excipients 5th edition*. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 159-162.
- Säkkinen, M. (2003). Biopharmaceutical evaluation of microcrystalline chitosan as release-rate-controlling hydrophilic polymer in granules for gastro-retentive druge delivery. *Academic dissertation Faculty of Science of the University of Helsinki*.
- Shargel, L., Pong, S. W., dan Yu, A. B. C. (2004). *Biopharmaceutic Consideration in Drug Product Design: Introduction* dalam: Shargel, L., Pong, S. W., dan Yu, A. B. C. (2004). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics 5th Edition*. Appleton Century Croffts.
- Shu, X.Z., Zhu, K.J. (2002). Controlled Release Properties of Ionically Cross-linked Chitosan Beads: The Influence of Anion Structure. *International Journal of Pharmaceutical*, 233, 217-225.
- United States Pharmacopoeial Convention. (2007). *The United States Pharmacopoeia, 30st revision and The National Formulary, 25th revision*. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc., 242, 618, 652, 674, 1735.

- Varshosaz, J., Karimzadeh, S. (2007). Development of Cross-linked Chitosan Films for Oral Mucosal Delivery of Lidocaine. *Research in Pharmaceutical Science*, 2, 43-52.
- Wilmana, P.F., Gan, S. (2007). Analgesik-Antipiretik Analgesik-Antiinflamasi Nonsteroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya dalam: Gunawan, G. S. (2007). *Farmakologi dan Terapi*, Ed. V. Bagian farmakologi FKUI. Jakarta: Gaya Baru, 240.
- Wadchararat, C., Thogngam, M., dan Onanong N. (2006). Characterization of Pregelatinized and Heat Moisture Treated ice Flours. *Kasetsart Journal (Nat. Sci.)*, 40, 144-153.





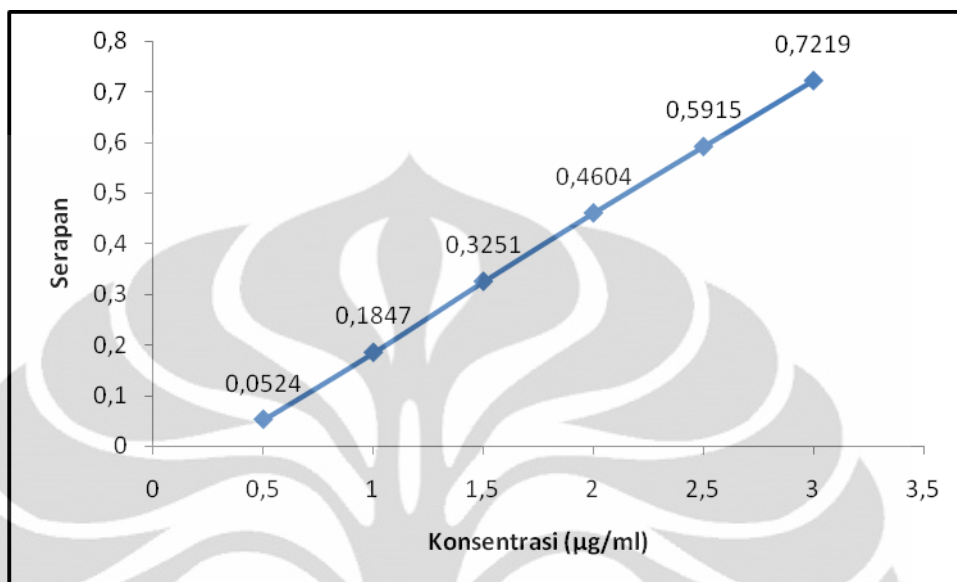
Lampiran



Daftar Lampiran

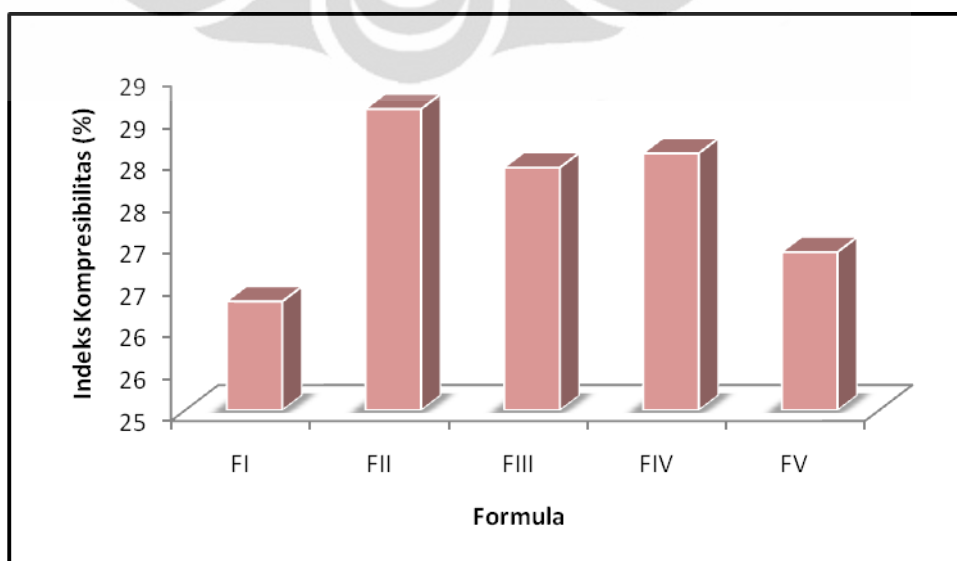
Lampiran Gambar	1 – 7
Lampiran Tabel	8 – 17
Lampiran Rumus Perhitungan	18
Lampiran Sertifikat	19 - 22

Lampiran 1.
Kurva kalibrasi larutan standar KH_2PO_4

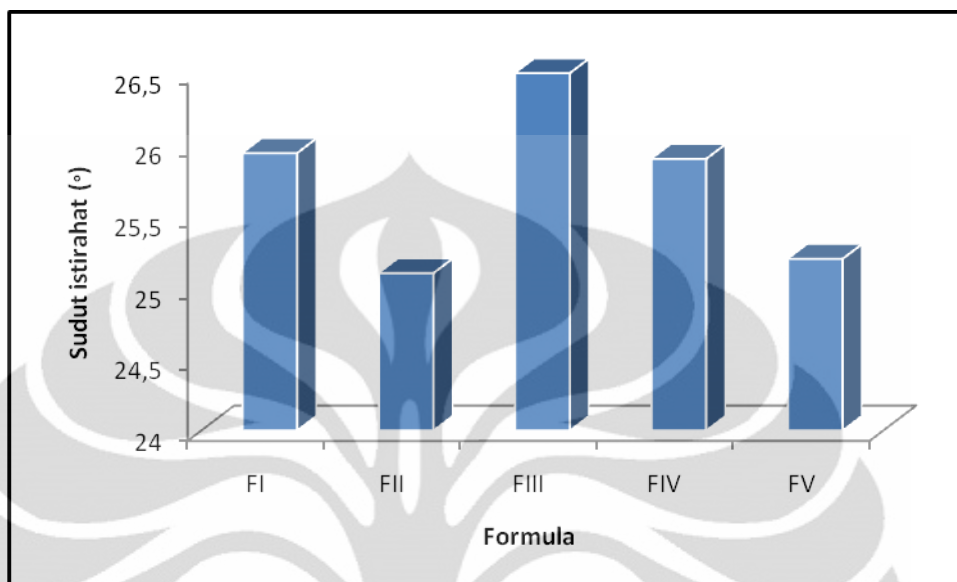


Keterangan: Kurva kalibrasi larutan standar KH_2PO_4 diukur pada panjang gelombang 827,0 nm diperoleh persamaan $y = 0,26802 x - 0,08187$ (nilai $r = 0,99991$).

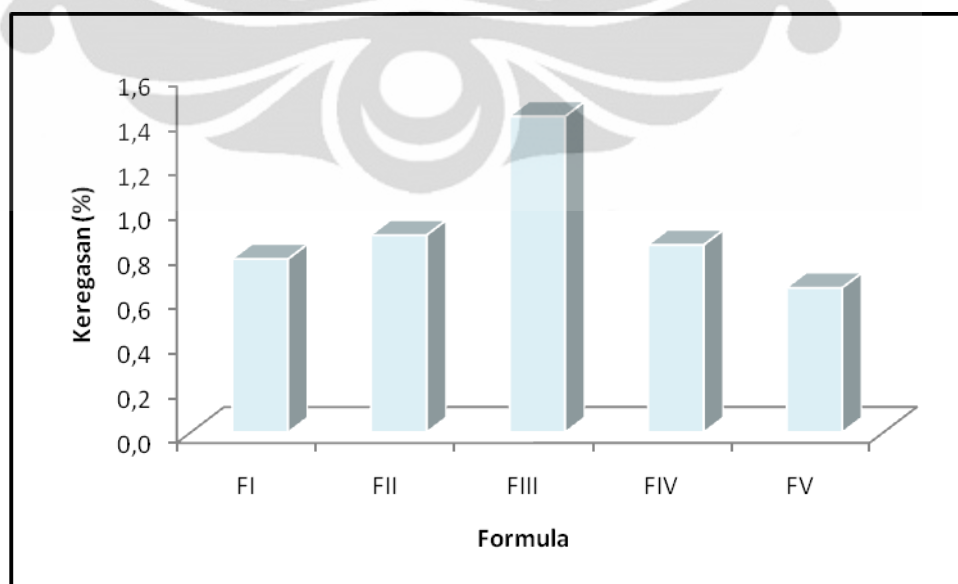
Lampiran 2.
Evaluasi kompresibilitas massa tablet



Lampiran 3.
Evaluasi sudut istirahat massa tablet

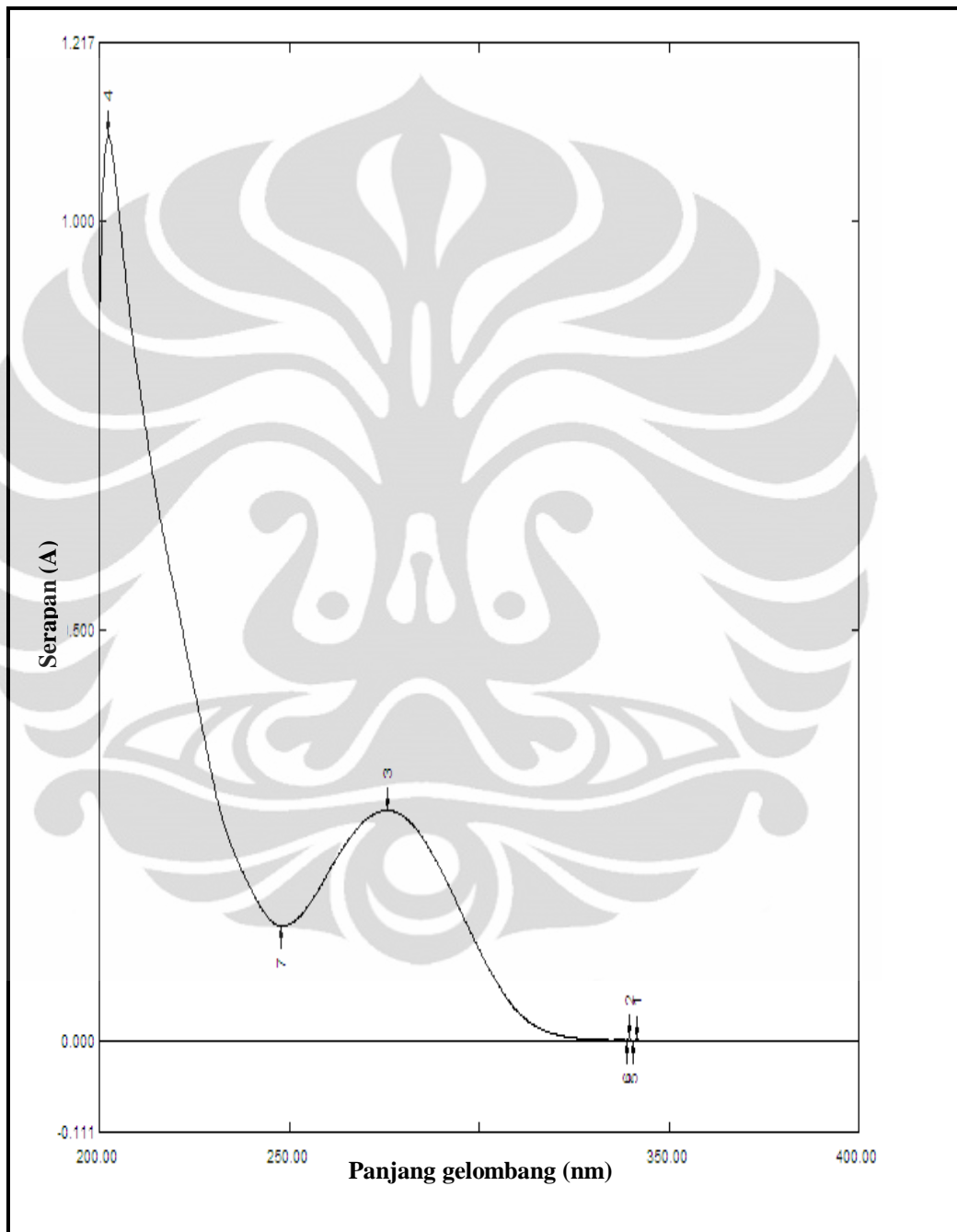


Lampiran 4.
Evaluasi keregasan tablet enterik natrium diklofenak



Lampiran 5.

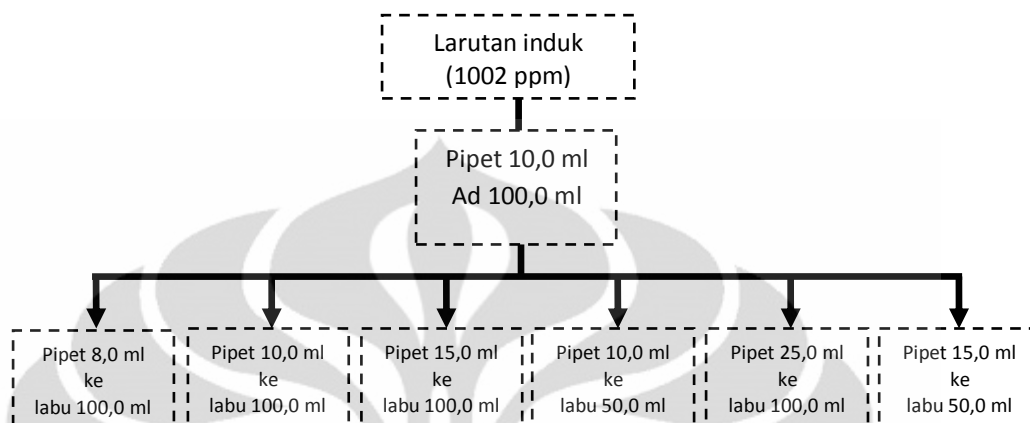
Spektrum serapan natrium diklofenak dalam medium fosfat pH 6,8



Keterangan: Panjang gelombang maksimum natrium diklofenak ditunjukkan pada panjang gelombang 276,0 nm

Lampiran 6.

Bagan perhitungan kurva kalibrasi larutan standar natrium diklofenak



Perhitungan kurva kalibrasi larutan standar natrium diklofenak

Larutan induk:

$$\text{Natrium diklofenak} = \frac{100,2 \text{ mg}}{100,0 \text{ ml}} \times 1000 = 1002 \text{ ppm}$$

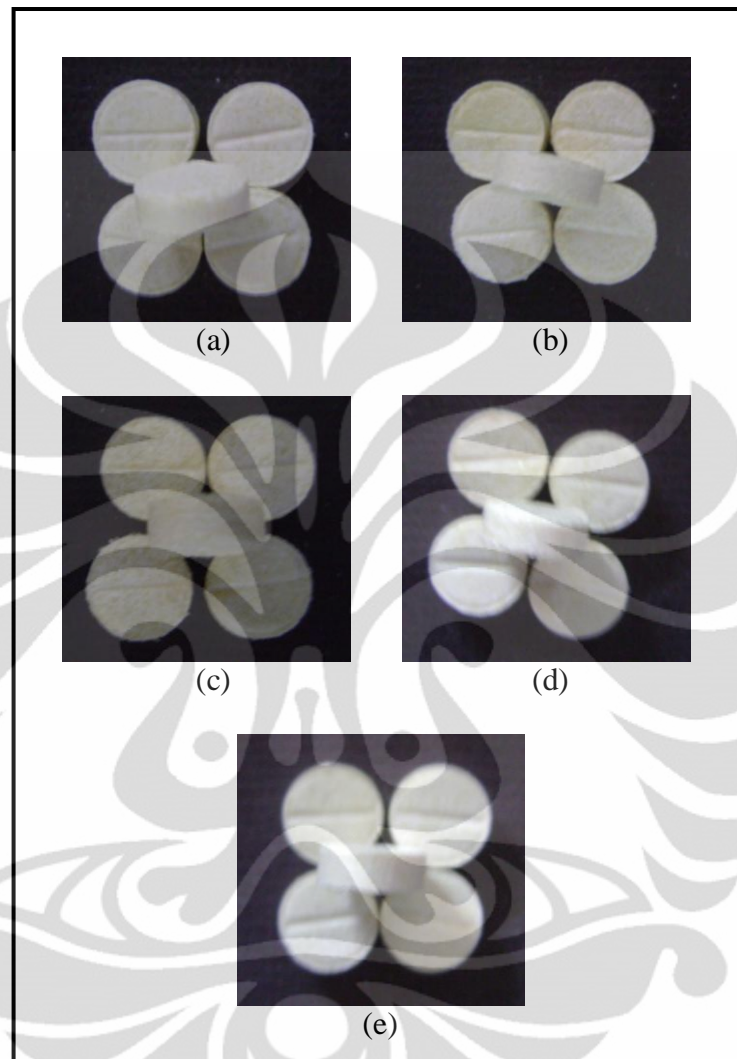
$$\frac{10,0 \text{ ml}}{100,0 \text{ ml}} \times 1002 \text{ ppm} = 100,2 \text{ ppm}$$

Konsentrasi untuk kurva kalibrasi:

- a. Pipet 8,0 ml : $\frac{8,0 \text{ ml}}{100,0 \text{ ml}} \times 100,2 \text{ ppm} = 8,016 \text{ ppm}$
- b. Pipet 10,0 ml : $\frac{10,0 \text{ ml}}{100,0 \text{ ml}} \times 100,2 \text{ ppm} = 10,20 \text{ ppm}$
- c. Pipet 15,0 ml : $\frac{15,0 \text{ ml}}{100,0 \text{ ml}} \times 100,2 \text{ ppm} = 15,03 \text{ ppm}$
- d. Pipet 10,0 ml : $\frac{10,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 100,2 \text{ ppm} = 20,04 \text{ ppm}$
- e. Pipet 25,0 ml : $\frac{25,0 \text{ ml}}{100,0 \text{ ml}} \times 100,2 \text{ ppm} = 25,05 \text{ ppm}$
- f. Pipet 15,0 ml : $\frac{15,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 100,2 \text{ ppm} = 30,06 \text{ ppm}$

Lampiran 7.

Tablet enterik natrium diklofenak



Keterangan: (a) Formula I, (b) Formula II, (c) Formula III, (d) Formula IV, dan (e) Formula V

Lampiran 8.

Serapan larutan standar KH_2PO_4 pada berbagai konsentrasi pada panjang gelombang 827,0 nm

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan (A)
0,5	0,0524
1	0,1847
1,5	0,3251
2	0,4604
2,5	0,5915
3	0,7219

$$a = 0,08187$$

$$b = 0,26802 x$$

$$r = 0,99991$$

$$y = 0,08187 + 0,26802 x$$

Lampiran 9.
Indeks mengembang kitosan dan kitosan-tripolifosfat

Menit	Indeks mengembang (%)			
	Kitosan		Kitosan-tripolifosfat	
	HCl pH 1,2	NaOH pH 6,8	HCl pH 1,2	NaOH pH 6,8
0	0,00	0,00	0,00	0,00
15	0,00	0,00	100,00	100,00
30	53,85	0,00	103,85	100,00
45	53,85	0,00	115,38	100,00
60	53,85	0,00	115,38	100,00
120	53,85	0,00	115,38	100,00
180	53,85	0,00	115,38	100,00
240	53,85	0,00	115,38	100,00
300	53,85	0,00	115,38	100,00
360	53,85	0,00	115,38	100,00
420	53,85	0,00	115,38	100,00
480	53,85	0,00	115,38	100,00

Lampiran 10.

Serapan natrium diklofenak pada berbagai konsentrasi dalam medium fosfat pH 6,8 pada panjang gelombang 276,0 nm

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan (A)
8,016	0,234
10,20	0,281
15,03	0,425
20,04	0,567
25,05	0,708
30,06	0,850

$$a = 0,00357$$

$$b = 0,02818$$

$$r = 0,99992$$

$$y = 0,00357 + 0,02818x$$

Lampiran 11.
Evaluasi kekerasan tablet enterik natrium diklofenak

Tablet ke-	Kekerasan (kP)				
	F I	F II	F III	F IV	F V
1	4,58	4,17	2,75	5,60	7,64
2	4,30	4,07	2,54	5,09	7,95
3	4,95	4,58	2,75	5,09	7,84
4	4,28	4,00	2,75	5,60	7,23
5	4,89	4,28	2,65	5,40	7,74
Rata-rata	4,51	4,28	2,72	5,35	7,57
SD (kP)	0,36	0,25	0,11	0,23	0,36
KV (%)	0,079	0,059	0,039	0,043	0,048

Keterangan:

SD = Standar Deviasi

KV = Koefisien Variasi

Lampiran 12.

Evaluasi keseragaman bobot tablet enterik natrium diklofenak

Tablet	Bobot (mg)				
	F I	F II	F III	F IV	F V
1	199,7	203,7	200,5	204,5	204,7
2	198,6	198,3	201,6	204,2	203,0
3	198,7	197,7	200,3	203,8	202,4
4	201,6	200,5	201,6	204,0	202,9
5	199,8	200,1	201,0	204,3	204,9
6	201,7	201,9	201,0	202,9	204,4
7	200,2	202,8	200,2	203,2	201,4
8	201,5	202,7	196,0	202,0	204,1
9	201,6	198,7	197,3	204,9	203,3
10	200,4	199,7	197,7	204,5	204,2
11	201,5	196,6	197,2	204,1	200,3
12	201,5	196,8	198,5	204,5	203,8
13	201,7	197,3	201,5	203,2	204,2
14	202,6	200,8	201,3	204,5	202,5
15	202,7	199,3	201,9	203,0	202,8
16	201,1	201,2	202,2	203,2	201,1
17	202,4	199,7	200,8	202,1	201,9
18	202,4	199,9	201,4	202,0	203,1
19	202,9	200,5	202,9	204,2	204,0
20	200,3	200,9	200,5	202,9	202,6
Rata-rata	201,15	199,96	200,27	203,6	203,08
SD (mg)	1,27	1,99	1,90	0,91	1,25
KV (%)	0,006	0,010	0,009	0,004	0,006

Keterangan:

SD = Standar Deviasi

KV = Koefisien Variasi

Lampiran 13.
Evaluasi keseragaman ukuran (ketebalan) tablet enterik natrium diklofenak

Tablet	Ketebalan (mm)				
	F I	F II	F III	F IV	F V
1	3,06	2,90	3,16	2,90	3,02
2	3,06	3,04	3,06	2,90	3,02
3	3,06	3,06	3,06	2,90	3,02
4	3,06	2,90	3,16	2,90	3,02
5	3,06	3,04	3,06	2,90	3,02
6	3,06	3,06	3,06	2,90	3,02
7	3,06	2,90	3,06	2,90	3,02
8	3,06	3,04	3,06	2,90	3,02
9	3,06	3,06	3,06	2,90	3,02
10	3,06	2,90	3,06	2,90	3,02
11	3,06	3,04	3,06	2,90	3,02
12	3,06	3,06	3,06	2,90	3,02
13	3,06	2,90	3,06	2,90	3,02
14	3,06	3,04	3,06	2,90	3,02
15	3,06	3,06	3,06	2,90	3,02
16	3,06	2,90	3,06	2,90	3,02
17	3,06	2,90	3,06	2,90	3,02
18	3,06	2,90	3,06	2,90	3,02
19	3,06	2,90	3,06	2,90	3,02
20	3,06	2,90	3,06	2,90	3,02
Rata-rata	3,060	2,975	3,070	2,900	3,020
SD (mm)	0,00	0,08	0,03	0,00	0,00
KV (%)	0,000	0,026	0,010	0,000	0,000

Keterangan:

SD = Standar Deviasi

KV = Koefisien Variasi

Lampiran 14.
Evaluasi keseragaman ukuran (diameter) tablet enterik natrium diklofenak

Tablet	Diameter (mm)				
	F I	F II	F III	F IV	F V
1	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
2	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
3	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
4	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
5	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
6	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
7	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
8	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
9	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
10	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
11	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
12	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
13	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
14	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
15	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
16	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
17	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
18	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
19	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
20	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
Rata-rata	8,22	8,22	8,22	8,22	8,22
SD (mm)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
KV (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Keterangan:

SD = Standar Deviasi

KV = Koefisien Variasi

Lampiran 15.
Evaluasi keseragaman kandungan tablet enterik natrium diklofenak

Tablet	Kadar (%)				
	F I	F II	F III	F IV	F V
1	98,09	95,26	98,45	99,51	98,80
2	96,67	95,97	98,80	99,16	99,51
3	96,32	96,32	99,87	99,16	99,16
4	97,03	94,55	98,80	99,51	99,16
5	97,03	95,61	99,51	98,45	99,51
6	97,03	95,61	99,16	99,87	98,09
7	97,38	95,97	99,16	97,74	96,67
8	97,38	95,61	99,51	97,38	96,32
9	96,32	95,26	98,45	98,45	97,38
10	96,32	94,90	98,09	98,45	96,32
Rata-rata	96,96	95,50	98,98	98,77	98,09
SD (%)	0,57	0,53	0,56	0,81	1,32
KV (%)	0,006	0,006	0,006	0,008	0,013

Keterangan:

SD = Standar Deviasi

KV = Koefisien Variasi

Lampiran 16.

Uji pelepasan obat dari tablet enterik natrium diklofenak dalam medium HCl pH 1,2 selama 2 jam dan medium fosfat pH 6,8 selama 45 menit pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Na diklofenak terdisolusi (%)															
Waktu	Formula I			Formula II			Formula III			Formula IV			Formula V		
0	0,00	±	0,00	0,00	±	0,00	0,00	±	0,00	0,00	±	0,00	0,00	±	0,00
120	64,29	±	1,24	50,40	±	0,23	36,97	±	0,29	19,54	±	0,15	8,90	±	0,24
125	70,57	±	1,06	60,47	±	0,68	46,81	±	1,32	27,22	±	0,54	15,93	±	0,40
130	71,43	±	1,01	63,05	±	0,29	48,79	±	1,87	28,54	±	0,47	16,95	±	0,52
135	72,61	±	0,96	66,51	±	0,50	49,90	±	1,35	29,79	±	0,86	18,27	±	0,37
145	74,41	±	1,53	68,12	±	0,54	51,69	±	0,93	31,43	±	1,95	20,92	±	0,50
155	76,34	±	1,85	69,21	±	0,54	54,28	±	0,30	34,45	±	0,98	24,08	±	0,43
165	77,99	±	1,68	71,19	±	0,68	56,76	±	0,41	36,83	±	1,72	26,37	±	0,53

Keterangan:

- Formula I = Tablet enterik dengan polimer kitosan-tripolifosfat 25%
- Formula II = Tablet enterik dengan polimer kitosan-tripolifosfat 37,5%
- Formula III = Tablet enterik dengan polimer kitosan-tripolifosfat 50%
- Formula IV = Tablet enterik dengan kombinasi polimer kitosan-tripolifosfat 20% dan HPMCP 5%
- Formula V = Tablet enterik dengan kombinasi polimer kitosan-tripolifosfat 16,65% dan HPMCP 8,35%

Lampiran 17.

Uji pelepasan obat dari tablet enterik natrium diklofenak dalam medium fosfat pH 6,8 selama 45 menit pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Waktu	Natrium diklofenak terdisolusi (%)											
	Formula I		Formula II		Formula III		Formula IV		Formula V			
5	15,51	± 0,57	15,00	± 1,17	23,31	± 3,09	22,54	± 1,68	20,62	± 0,82		
10	51,70	± 3,95	68,53	± 2,17	72,29	± 1,06	54,78	± 1,50	53,04	± 2,22		
15	66,67	± 1,76	88,00	± 2,08	83,56	± 1,02	60,68	± 0,55	60,36	± 0,64		
25	84,03	± 1,55	100,04	± 1,70	95,08	± 1,45	73,29	± 1,06	72,67	± 0,89		
35	93,40	± 1,23	104,85	± 3,54	101,61	± 0,87	80,92	± 0,20	81,03	± 1,66		
45	98,65	± 1,04	106,79	± 2,62	107,06	± 1,50	88,76	± 0,67	86,03	± 1,91		

Keterangan:

- FI (Formula I) = Tablet enterik dengan polimer kitosan-tripolifosfat 25%
- FII (Formula II) = Tablet enterik dengan polimer kitosan-tripolifosfat 37,5%
- FIII (Formula III) = Tablet enterik dengan polimer kitosan-tripolifosfat 50%
- FIV (Formula IV) = Tablet enterik dengan kombinasi polimer kitosan-tripolifosfat 20% dan HPMCP 5%
- FV (Formula V) = Tablet enterik dengan kombinasi polimer kitosan-tripolifosfat 16,65% dan HPMCP 8,35%

Lampiran 18.

Perhitungan jumlah kumulatif pelepasan natrium diklofenak dari tablet enterik

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

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

Pelepasan natrium diklofenak dari tablet (mg) di asam selama 2 jam:

$$\text{Menit ke-120} = W_t = \frac{(Y_{120} - a) \times F_p \times M}{b \times 1000}$$

Pelepasan kumulatif natrium diklofenak dari tablet (mg) di basa selama 45 menit:

$$\text{Menit ke-125} = W_t = \frac{(Y_{125} - a) \times F_p \times M}{b \times 1000} + W_{t(120)}$$

$$\text{Menit ke-130} = W_t = \frac{(Y_{130} - a) \times F_p \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{125} - a) \times F_p \times S}{b \times 1000} + W_{t(120)}$$

$$\text{Menit ke-165} = W_t = \frac{(Y_{165} - a) \times F_p \times M}{b \times 1000} + \dots + \frac{(Y_{125} - a) \times F_p \times S}{b \times 1000} + W_{t(120)}$$

Keterangan:

W_t = Jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terdisolusi pada waktu t

W_o = banyaknya natrium diklofenak yang terdapat dalam tablet

Y_t = serapan natrium diklofenak pada menit ke-t

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

F_p = faktor pengenceran

M = volume medium disolusi yang digunakan (900 ml)

S = volume pengambilan sampel (10 ml)

a = koefisien intersep kurva kalibrasi

b = slope kurva kalibrasi

Lampiran 19.

Sertifikat analisis kitosan



Invoice No. : -
 Batch No. : 07A0111.M.HM.CHC
 Quantity : 2 Kg
 Analysis Date : February 02nd, 2011

CHITOSAN – MEDICAL/FOOD GRADE		
Items	Specification Standard	Test Result
Appearance	Off White - Pure White	Off White
Particle Size	Flake - Powder (User Requirement)	#80
Degree of Deacetylation	≥ 85 %	94.2 %
Viscosity	10 - 500 cps (User Requirement)	36.1 cps
Moisture Content	≤ 10 %	8.64 %
Ash Content	≤ 1.5 %	1.05 %
Protein Content	≤ 0.5 %	complies
pH (1%)	7 - 8	complies
Insoluble	< 1 %	complies
Total Plate Count	< 1000 cfu/g	complies
Yeast and Mold	< 40 cfu/g	complies
Pathogenic Bacteria	Absent	complies
Heavy Metals	< 10 ppm	complies

Cirebon, February 04th, 2011


 Sunan
 QA&QC Manager

Komp. Pelabuhan Perikanan Kajawanan, Jl. Pelabuhan Perikanan No.1 Cirebon - 45113, Indonesia P. 0231 - 224 1001F. 0231 - 224 101

Lampiran 20.

Sertifikat analisis natrium diklofenak

PT. KIMIA FARMA

Plant Jakarta
 KF Plant Jakarta Jl. Rawasalem V No.1 Kawasan Industri Puloasung Jakarta Timur
 Phone : 021-4603354 Fax : 021-4603143

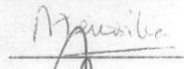


14 JAN 2011

Hasil Pemeriksaan Laboratorium

BAHAN BAKU

No. BTBS : GRA1-11000006 <i>1/11</i> Tgl. BTBS : 03/01/2011 Gudang / Lokasi : Plant Jakarta Bahan Nama Barang : 1000203 NATRII DICLOFENAC	No. LA / HPL : QAJ1-11000006 ✓ Tgl. Sampling : 04/01/2011 Tgl. Mulai Periksa : 12/01/2011 Tgl. Selesai Periksa : 12/01/2011 Diperiksa Oleh : Putri Tgl. Periksa Ulang : 12/01/2012 MFD : 28/04/2010 ED : 28/04/2015 Pemasok : PT. GLOBAL CHEMINDO No. Batch/lot : DCS0410001
Merek/Produsen : Yung Zip Chemical Ind Co. Ltd, Taiwan Jumlah Barang : 11 Box @ 10 kg = 110 kg Jumlah Sample : 40 Gram 4 x 10 g (1 - 4) Diambil Oleh : M. Rusdi	

Pemeriksaan	Hasil	Syarat	Unit	Methods
Pemerian	1 - 4 = Serbuk kristal berwarna putih, tidak berbau	Serbuk kristal berwarna putih atau hampir putih, higroskopik		USP 32
Identifikasi	1 - 4 = Memenuhi Pengujian	Memenuhi Pengujian		USP 32
pH (1 % b/v dalam air)	7.27	7 - 8.5		USP 32 (MPF0008)
Susut Pengeringan (105 derajat C, 3 Jam)	0.06	< 0.5	%	USP 32
Kadar	100.04		%	USP 32
Kadar Terhadap Zat Kering	100.1	99 - 101	%	USP 32
Kesimpulan	: Diluluskan			
Note	: Analisa ©			

Authorization	In Charge / Position	Signature	Date Time	Notes
Prepare by	<u>Lucia Hendrika</u> Supervisor Pemeriksaan Bahan Baku		12/1/11	
Verified by	<u>Drs. Hadi Kardoko</u> Asman Pengawasan Mutu		13/1/11	
Approved by	<u>Drs. Tia Muheningsih</u> Manager Pemastian Mutu		13/1-11	

Lampiran 21.
Sertifikat analisis HPMCP

Shin-Etsu 2010/08/23 (1/1)

Certificate of Analysis



Shin-Etsu Chemicals, Ltd. Quality Assurance Department
 Naoetsu Plant
 28-1, Nishifukuji-cho, Nishiku,
 Joetsu-shi, Niigata Prefecture, Japan

Product Name	HPMCP (Hydroxymethylcellulose Phthalate, NF)
Grade	HP-55
Nominal Phthalyl Content	31 %
Viscosity Type	40 cSt
Lot Number	0062063
Quantity	625kg
Manufacture Date	2010/06/09
Recommended Re-Evaluation Date	2013/06/08
Analysis Date	2010/06/11
Issue No.	DS120100802665002-1-01
Remark	<p>Monographs <467> Residual Solvents (OVI) Requirements : meets the requirements. This product complies with the specifications described in the current NF. This product is manufactured in accordance with GMP. • Shin-Etsu Chemical recommends that the customer's quality control unit may re-evaluate the quality of this material on its own responsibility prior to use after the Recommended Re-Evaluation date. Storage Conditions: Store containers sealed and in a dry place. Keep away from heat or sunlight.</p>

Test Item	Unit	Test Result	Specification
Appearance		White Powder or Granules	
Identification		Conforms	Conforms
Viscosity	cSt	42.5	32 - 48
Water	%	0.9	5.0 Max.
Residue on Ignition	%	0.01	0.20 Max.
Chloride	%	Not more than 0.07	Not more than 0.07
Heavy Metals	%	Not more than 0.001	Not more than 0.001
Limit of Free Phthalic Acid	%	0.13	1.0 Max.
Phthalyl Content	%	32.9	27.0 - 35.0
Hydroxyl Content	%	19.4	18.0 - 22.0
Hydroxypropoxyl Content	%	6.1	5.0 - 9.0

PT. LAWSIM ZECHA
JAKARTA

Lampiran 22.
Sertifikat analisis avicel PH 102


HASIL PEMERIKSAAN

Nama Bahan : Microcel PH 102
Batch : J 0917/10 (90542)
Ex : Mingtai Chemical
Grade : Farma

Jenis pemeriksaan	Persyaratan USP nf 19	Hasil
Pemerian	Serbuk kristal atau hablur putih tidak berbau, tidak berasa	sesuai
Kelarutan	Praktis tidak larut dalam air, dalam larutan asam dan pelarut organik, agak mudah larut dalam larutan NaOH 5%	sesuai
Identifikasi	Larutan 10% b/v tambahkan larutan iod 0,1N ; negatif	sesuai
pH	6,0 - 7,0 (larutan 1% b/v dalam air)	6,0
Susut pengeringan	Tidak lebih dari 7,0%	5,6%


Kesimpulan : *Memenuhi syarat*

Pemeriksa



Tatang Suhartono
Analis

Cikarang, 12-11-2010
Penanggung Jawab



Dr. Tri Hartati
Apoteker
S.I.K. 3836/13

HEAD OFFICE : Jl. Cideng Barat No. 78, Jakarta Pusat 10150, Telp. (021) 3522733 (tunling) Fax : (021) 3522734, E-mail : bcs@brataco.com
BRANCH OFFICE :
• JAKARTA : Jl. Mangga Pince V No. 5, Jakarta 11180, Telp. (021) 6290113 (tunling 3 lines) Fax : (021) 6292431
• BANDUNG : Jl. Brastani Raya Blok 11/2 No. 5, Jakarta 14240 Telp. (021) 4564092-94 Fax : (021) 4532815
• TERASGAJI : Jl. Kembangan No. 8, Bandung Telp. (022) 6071126, 6138901 Fax : (022) 5031979
• CIKARANG : Jl. Terusan Jakarta No. 271, Cikarang Telp. (022) 2191217, 2191038-3019 Fax : (022) 7210310
• PERMANGA : Jl. Cikarang Perumahan No. 10 Telp. (024) 8415172, 8415840 Fax : (024) 8414999