



UNIVERSITAS INDONESIA

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI KITOSAN SUKSINAT
SEBAGAI BAHAN PENYALUT PADA TABLET SALUT
ENTERIK**

SKRIPSI

**KOKO PRAKOSO
0706264766**

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



UNIVERSITAS INDONESIA

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI KITOSAN SUKSINAT
SEBAGAI BAHAN PENYALUT PADA TABLET SALUT
ENTERIK**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
sarjana farmasi**

**KOKO PRAKOSO
0706264766**

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

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Koko Prakoso

NPM : 0706264766

Tanda Tangan :



Tanggal : 7 Juli 2011

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Koko Prakoso
NPM : 0706264766
Program studi : Sarjana Farmasi
Judul : Preparasi dan Karakterisasi Kitosan Suksinat sebagai Bahan Penyalut pada Tablet Salut 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 : Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc., Apt.

()

Penguji I : Pharm. Dr. Joshita Djajadisastra, MS., Apt.

()

Penguji II : Prof. Dr. Atiek Soemiati, MS., Apt.

()

Penguji III : Dr. Anton Bahtiar, M.Biomed., Apt.

()

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 7 Juli 2011

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Allah SWT yang telah memberikan kesempatan memberikan segala nikmatNya hingga saat ini saya mampu menyelesaikan skripsi dengan baik. Sholawat serta salam tercurahkan kepada junjungan nabi Muhammad SAW, seorang suri tauladan yang menjadi teladan selama proses pengerjaan skripsi sehingga segala halang rintang dapat dilalui dengan bijak. Penulisan skripsi ini dilandaskan pada syarat yang ditetapkan Departemen Farmasi untuk memperoleh gelar sarjana.

Saya menyadari bahwa selama penyusunan, pengerjaan, dan penyelesaian penulisan tidak dapat dilakukan seorang diri melainkan ada banyak pihak yang membantu dan mendukung secara materi, tenaga, dan moral. Pada kesempatan yang terbatas ini saya ingin menyampaikan terima kasih dan rasa hormat kepada:

1. Prof. Dr. Yahdiana Harahap, M.S, selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian dan menyusun skripsi ini.
2. Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc., Apt selaku pembimbing atas perhatian, kesabaran, pengertian, dan dedikasinya dalam proses pengerjaan skripsi mulai dari tahap persiapan hingga penyelesaian skripsi.
3. Dr. Dra. Berna Elya, M.Si., Apt selaku pembimbing akademik yang memberikan banyak perhatian dan pertolongannya dalam setiap kendala khususnya kendala administrasi.
4. Seluruh dosen farmasi yang dengan senang hati menjadi tempat bertanya dan memberikan jawaban yang memuaskan sehingga masalah dapat diselesaikan dengan baik.
5. Seluruh laboran Departemen Farmasi FMIPA UI yang secara langsung ataupun tidak membantu pengerjaan skripsi.
6. PT. Kimia Farma yang telah memberi bantuan bahan untuk memperlancar pengerjaan skripsi.
7. Keluarga tercinta yang senantiasa mendukung secara finansial dan moral dengan penuh perhatian dan motivasi selama proses penyelesaian skripsi.

8. Sahabat-sahabat seperjuangan teknologi farmasi dan farmasetika yang dengan senang hati membantu satu sama lain walaupun kondisi masing-masing telah disibukkan dengan skripsi serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu per satu yang telah mendukung, menyemangati, dan memberikan pertolongan selama penelitian dan penyelesaian skripsi.

Penulis menyadari bahwa penelitian dan penyusunan skripsi masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis menerima dengan senang hati semua bentuk kritik dan saran demi perbaikan tulisan ini di masa yang akan datang. Penulis berharap semua yang tertulis di dalam skripsi ini dapat bermanfaat bagi dunia pengetahuan khususnya dunia farmasi.

Penulis

2011

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

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

Nama : Koko Prakoso
NPM : 0706264766
Program Studi : Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Pengetahuan Alam
Jenis Karya : Skripsi

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

Preparasi dan Karakterisasi Kitosan Suksinat sebagai Bahan Penyalut pada Tablet Salut Enterik

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan), dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 7 Juli 2011

Yang menyatakan



Koko Prakoso

ABSTRAK

Nama : Koko Prakoso
Program studi : Farmasi
Judul : Preparasi dan Karakterisasi Kitosan Suksinat sebagai Bahan Penyalut pada Tablet Salut Enterik

Kitosan merupakan polimer alam bersifat biodegradabel dan biokompatibel yang berpotensi sebagai eksipien farmasetika. Namun, kitosan memiliki batasan penggunaan, yaitu kitosan hanya larut dalam medium asam. Pada penelitian ini dilakukan modifikasi kimia terhadap kitosan dengan reaksi substitusi gugus suksinat ke dalam gugus amin kitosan. Modifikasi menggunakan metode pelarut air dan menghasilkan kitosan suksinat. Kitosan suksinat yang dihasilkan dikarakterisasi dan digunakan sebagai bahan penyalut pada sediaan tablet salut enterik natrium diklofenak. Karakterisasi yang dilakukan meliputi karakterisasi fisik (organoleptis, morfologi, sifat termal, kelarutan), kimia (derajat substitusi, pengenalan gugus suksinat, pH), dan fungsional (viskositas, daya mengembang). Hasil karakterisasi tersebut diperoleh bentuk polimer yang tidak beraturan dan permukaan kasar. Kelarutan kitosan suksinat mengalami perluasan pada medium basa dan memiliki derajat substitusi sebesar 3,65 mol/g. Kitosan suksinat selanjutnya digunakan sebagai penyalut dengan konsentrasi 3% dan 4%, serta dikombinasikan dengan HPMCP perbandingan (3:1) dan (2:1) dengan konsentrasi 3%. Tablet salut enterik dievaluasi meliputi penampilan fisik, keseragaman bobot dan ukuran, ketebalan salut, kenaikan bobot, uji waktu hancur pada medium asam selama 2 jam, dan uji disolusi. Tablet salut enterik dengan konsentrasi kitosan suksinat 3% dan 4% hancur setelah 1 jam dalam medium asam dan belum dapat menahan pelepasan obat dalam medium asam dibawah 10%. Kombinasi kitosan suksinat dengan HPMCP perbandingan (3:1) 3% tidak hancur setelah 1 jam dalam medium asam dan mampu menahan pelepasan obat dalam medium asam sampai 8,53%. Kombinasi kitosan suksinat-HPMCP (3:1) 3% sudah memenuhi persyaratan sebagai penyalut pada sediaan tablet salut enterik.

Kata kunci : Natrium diklofenak, tablet salut enterik, N-asilasi kitosan, kitosan suksinat
xiv + 84 halaman : 16 gambar; 14 tabel; 33 lampiran
Daftar Acuan : 38 (1979-2009)

ABSTRACT

Name : Koko Prakoso
Progra study : Pharmacy
Title : Preparation and Characterization of Chitosan Succinate as a Coating Polymer on Enteric Coated Tablet

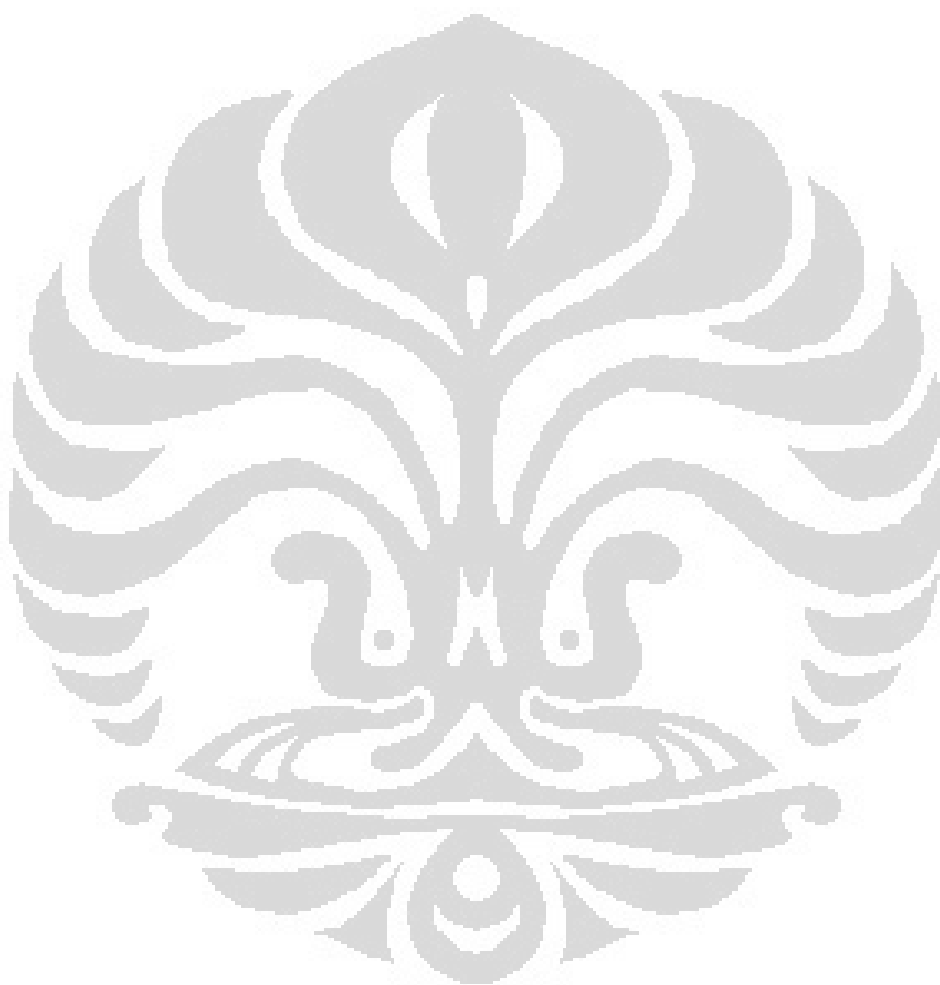
Chitosan, a natural polymer with biodegradable and biocompatible characteristics, has the potential to be developed as a pharmaceutical excipient. Nevertheless, chitosan has constraint in its use in which chitosan can only soluble in acid. In this study, chemical modification was carried out of chitosan by substituting succinate group into chitosan amine group. This reaction use water solvent method obtaining chitosan succinate. Chitosan succinate were then characterized and used as coating agent in enteric coated tablet dosage forms containing sodium diclofenac as drug model. Characterizations of chitosan succinate includes physical characterizations (organoleptic, morphology, thermal, solubility), chemical (subtitution degree, succinate group introduction, pH), and functional (viscosity, swelling). The results, chitosan succinate had irregular shape and rough surface. It was soluble in a wider pH range compared to chitosan. The chitosan succinate also had substitution degree at 3,65 mole/g. Chitosan succinate was used as coating agent with concentration 3%, 4%, and combined with HPMCP in (3:1) and (2:1) 3%. The obtained tablets were evaluated by its physical appearance, uniformity of weight and size, thickness film, disintegration time for an hour in acid and dissolution. The result revealed that enteric coated tablet with 3% and 4% of chitosan succinate dissolved after 1 hour in acid yet can not hold drugs release in acid medium under 10%. Enteric coated tablet with combination of chitosan succinate and HPMCP (3:1) and (2:1) 3% did not dissolve after 1 hour in acid medium and can hold drugs release up to 8,53% in acid. This combination has filled requirement as coated in enteric coated tablet dosage forms.

Keywords : Sodium diclofenac, enteric coated tablets, N-acylation chitosan, chitosan succinate
xiv + 84 pages : 16 pictures; 14 tables; 33 appendices
Bibliography : 38 (1979-2009)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	iv
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	2
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Tablet Salut	3
2.2 Tablet Salut Enterik	5
2.3 Sistem Pelepasan Obat Tertunda	6
2.4 Polimer Salut Enterik.....	7
2.5 Kitosan.....	8
2.6 Kitosan Suksinat.....	10
2.7 N-Asilasi Kitosan Suksinat.....	11
2.8 Natrium Diklofenak.....	12
BAB 3. METODE PELAKSANAAN	14
3.1 Tempat dan Waktu Penelitian	14
3.2 Bahan	14
3.3 Alat	14
3.4 Cara Kerja	15
3.5 Tablet Inti.....	18
3.6 Tablet Salut.....	23
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	28
4.1 Preparasi Kitosan Suksinat	28
4.2 Karakterisasi Fisik Kitosan Suksinat	29
4.3 Karakterisasi Kimia Kitosan Suksinat.....	35
4.4 Karakterisasi Fungsional Kitosan Suksinat.....	39
4.5 Formulasi dan Evaluasi Tablet Inti	42
4.6 Formulasi dan Evaluasi Tablet Salut	46

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	56
5.1 Kesimpulan.....	56
5.2 Saran	56
DAFTAR ACUAN	57



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Representasi Skematik Proses Pembentukan Lapis Tipis.....	4
Gambar 2.2	Rumus Struktur Kitin.....	9
Gambar 2.3	Rumus Struktur Kitosan.....	9
Gambar 2.4	Rumus Struktur Kitosan Suksinat.....	11
Gambar 2.5	Reaksi N-asilasi Kitosan dengan Suksinat Anhidrida.....	11
Gambar 2.6	Struktur Natrium Diklofenak.....	13
Gambar 4.1	Serbuk Kitosan Suksinat.....	29
Gambar 4.2	Mikrofotograf Kitosan Suksinat.....	30
Gambar 4.3	Termogram Kitosan dan Kitosan Suksinat secara <i>Differential Scanning Calorimetri</i>	31
Gambar 4.4	Spektrum Inframerah Kitosan dan Kitosan Suksinat.....	38
Gambar 4.5	Rheogram Kitosan Suksinat 3% dan 4% dalam Amoniak 0,03%.....	39
Gambar 4.6	Kurva Indeks Mengembang Kitosan dan Kitosan Suksinat dalam Medium HCl pH 1,2 Selama 2 jam.....	41
Gambar 4.7	Kurva Indeks Mengembang Kitosan dan Kitosan Suksinat dalam Medium Fosfat pH 6,8 Selama 45 Menit.....	41
Gambar 4.8	Penampilan Tablet Inti.....	44
Gambar 4.9	Tampilan Fisik Tablet Salut.....	49
Gambar 4.10	Profil Disolusi Tablet Inti dan Tablet Salut dalam Medium HCl pH 1,2 Selama 2 Jam dan Medium Fosfat pH 6,8 Selama 45 Menit.....	54

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Formulasi Tablet Inti.....	19
Tabel 3.2	Persyaratan Keseragaman Bobot.....	21
Tabel 3.3	Formulasi Polimer Penyalut.....	24
Tabel 3.4	Formulasi Penyalut <i>Sealing</i>	24
Tabel 3.5	Persyaratan Keseragaman Bobot.....	26
Tabel 4.1	Hasil Pengamatan Uji Kelarutan Secara Kualitatif dalam Berbagai pH.....	32
Tabel 4.2	Hasil Uji Kelarutan Kitosan Suksinat dalam Berbagai pH secara Semikuantitatif.....	34
Tabel 4.3	pH Kitosan Suksinat dalam Berbagai Konsentrasi.....	36
Tabel 4.4	Data Evaluasi Massa Tablet Natrium Diklofenak	43
Tabel 4.5	Data Hasil Evaluasi Tablet Inti.....	44
Tabel 4.6	Evaluasi Tablet Salut.....	48
Tabel 4.7	Data Keseragaman Ukuran Tablet Salut.....	50
Tabel 4.8	Data Uji Ketebalan Salut.....	51
Tabel 4.9	Data Keseragaman Bobot Tablet Salut.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Gambar Proses Sintesis Kitosan Suksinat.....	61
Lampiran 2	Rheogram Larutan Penyalut dalam Larutan Amonium 0,03%..	62
Lampiran 3	Gambar Spektrum Inframerah Kitosan.....	63
Lampiran 4	Gambar Spektrum Inframerah Kitosan Suksinat.....	64
Lampiran 5	Gambar Spektrum Serapan Natrium Diklofenak dalam Medium Fosfat pH 6,8.....	65
Lampiran 6	Gambar Kurva kalibrasi Natrium Diklofenak dalam Medium Fosfat pH 6,8 pada λ 276 nm.....	66
Lampiran 7	Gambar Profil Disolusi Tablet Inti Natrium Diklofenak	66
Lampiran 8	Tabel Data Uji Daya Mengembang Kitosan dan Kitosan Suksinat.....	67
Lampiran 9	Tabel Data Disolusi Tablet Inti Natrium Diklofenak pada Suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,05^{\circ}\text{C}$	67
Lampiran 10	Tabel Hasil Uji Disolusi Tablet Salut pada Suhu $37^{\circ}\text{C} \pm$ $0,05^{\circ}\text{C}$	68
Lampiran 11	Tabel Data Viskositas Kitosan Suksinat 3%.....	69
Lampiran 12	Tabel Data Viskositas Kitosan Suksinat 4%.....	69
Lampiran 13	Tabel Data Viskositas Kitosan Suksinat – HPMCP (2:1) 3%....	70
Lampiran 14	Tabe Data Viskositas Kitosan Suksinat-HPMCP (3:1) 3%.....	70
Lampiran 15	Tabel Pembakuan NaOH.....	71
Lampiran 16	Tabel Pembakuan HCl.....	71
Lampiran 17	Tabel Data Penetapan Derajat Subtitusi.....	71
Lampiran 18	Tabel Data Evaluasi Massa Tablet Inti.....	71
Lampiran 19	Tabel Data Kurva Kalibrasi Natrium Diklofenak pada Medium Fosfat pH 6,8 pada λ 276 nm.....	72
Lampiran 20	Tabel Data Kekerasan Tablet Inti.....	72
Lampiran 21	Tabel Data Uji Waktu Hancur Tablet Inti.....	73
Lampiran 22	Tabel Data Uji Keseragaman Bobot Tablet Inti.....	73
Lampiran 23	Tabel Data Uji Keseragaman Ukuran Tablet Inti.....	74
Lampiran 24	Data Uji Keseragaman Bobot Tablet Salut.....	75
Lampiran 25	Tabel Data Uji Keseragaman Ukuran Tablet Salut.....	76
Lampiran 26	Tabel Data Uji Kenaikan Bobot Tablet Salut.....	77
Lampiran 27	Tabel Data Serapan Kitosan Suksinat dalam Berbagai pH....	77
Lampiran 28	Sertifikat Analisis Natrium Diklofenak.....	78
Lampiran 29	Sertifikat Analisis Avicel pH 102.....	80
Lampiran 30	Sertifikat Analisis Kitosan.....	81
Lampiran 31	Sertifikat Analisis HPMCP.....	82
Lampiran 32	Sertifikat Analisis Suksinat Anhidrida.....	83
Lampiran 32	Perhitungan Jumlah Kumulatif Pelepasan Natrium Diklofenak dari Tablet Salut.....	84

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Teknologi tablet salut saat ini menjadi umum digunakan dalam sistem penghantaran obat. Jenis tablet salut yang berkembang yaitu tablet salut gula, lapis tipis, dan salut enterik. Tablet salut enterik merupakan salah satu sediaan yang digunakan untuk sediaan obat dengan sistem pelepasan tertunda, yaitu menahan pelepasan obat di lambung dan lepas dengan cepat ketika memasuki usus dengan tujuan untuk melindungi iritasi saluran cerna ataupun mencegah terjadinya degradasi zat aktif oleh enzim-enzim pencernaan (Lachman, Lieberman, & Schwartz, 1990). Sediaan tablet salut enterik perlu didukung dengan polimer-polimer penyalut yang memiliki kemampuan khusus yang mampu menahan pelepasan obat di lambung, yaitu polimer yang tidak larut dalam suasana lambung (Porter, Sackett, & Liu, 2007).

Polimer enterik hasil modifikasi selulosa sudah banyak beredar di pasaran antara lain hidroksi propil metilselulosa ftalat, hidroksi propil metilselulosa asetat ftalat, dan selulosa asetat suksinat. Polimer enterik tersebut merupakan hasil substitusi menggunakan asam dikarboksilat seperti asam suksinat dan asam ftalat terhadap derivat selulosa. Kedua asam tersebut mampu meningkatkan sifat enterik derivat selulosa (Rowe, Sheskey, & Owen, 2006).

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk memperbanyak ketersediaan polimer yang bersifat enterik, salah satunya adalah modifikasi kitosan menjadi kitosan suksinat dan kitosan ftalat dengan prediksi dapat menjadi polimer enterik sama seperti yang terjadi pada modifikasi derivat selulosa (Noerati, Radiman, Achmad, & Ariwahjoedi, 2007 ; Aiedeh & Taha, 1999). Kitosan suksinat dan kitosan ftalat mempunyai gugus karboksilat yang berpotensi dapat meningkatkan kelarutan kitosan dalam medium basa karena gugus karboksilat dapat terionisasi menjadi ion karboksil. Gugus suksinat yang tersubstitusi menyebabkan penurunan kelarutan kitosan dalam medium asam sehingga kemungkinan hasil modifikasi kitosan tersebut dapat digunakan sebagai polimer enterik (Champagne, 2008).

Kitosan suksinat merupakan hasil reaksi N-asilasi kitosan dengan mensubstitusi gugus suksinil ke gugus amin dari unit glukosamin (Yan, Chen & Gu, 2006 ; Noerati, Radiman, Achmad, & Ariwahjoedi, 2007). Reaksi substitusi ini menggunakan pelarut air dan menghasilkan ikatan amida yang dapat mengurangi jumlah gugus amin bebas. Jumlah gugus amin bebas mempengaruhi kelarutan kitosan dalam medium asam.

Kitosan larut dalam asam akibat terprotonasinya gugus $-NH_2$ menjadi $-NH_3^+$. Berkurangnya gugus amin dapat menurunkan kelarutan kitosan dalam asam (Aiedeh & Taha, 1999 ; Dutta & Tripathi, 2004). Kitosan memiliki sifat-sifat yang membuatnya potensial digunakan sebagai eksipien farmasetika diantaranya memiliki biokompatibilitas yang baik, toksisitas yang rendah serta biodegradabel. Selain itu, kitosan juga dapat diperoleh dari sumber alam yang jumlahnya berlimpah karena berasal dari limbah cangkang Crustaceae seperti udang, kepiting, dan lobster (Sakkinen, 2003 ; Borzacchiello, et al., 2001).

Penelitian kali ini merupakan modifikasi kimia N-asilasi kitosan dengan anhidrida suksinat menggunakan metode pelarut air, kemudian dikarakterisasi meliputi karakterisasi fisik (organoleptis, morfologi, sifat termal, kelarutan), karakterisasi kimia (derajat substitusi, pH, pengenalan gugus suksinat), dan karakterisasi fungsional (viskositas dan daya mengembang). Kitosan suksinat dikarakterisasi selanjutnya digunakan sebagai bahan penyalut pada sediaan tablet salut enterik dengan natrium diklofenak sebagai model obatnya. Tablet salut enterik tersebut dievaluasi meliputi keseragaman ukuran dan bobot, kenaikan bobot, ketebalan salut, waktu hancur dan disolusi.

1.2 Tujuan Penelitian

1. Memperoleh polimer kitosan suksinat sebagai hasil sintesis dari kitosan dengan anhidrida suksinat menggunakan pelarut air
2. Melakukan karakterisasi polimer kitosan suksinat yang dihasilkan
3. Mengaplikasikan polimer kitosan suksinat hasil sintesis sebagai bahan penyalut pada tablet salut enterik dan dievaluasi sebagai tablet salut enterik

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tablet Salut

Tablet salut yang telah dikenal luas diantaranya adalah tablet salut gula, tablet salut tipis (enterik dan non enterik), dan tablet salut kompresi (*compression coating*). Tujuan penyalutan tablet antara lain adalah memperbaiki penampilan obat, menutupi rasa, bau, warna obat, memberikan perlindungan fisik dan kimia pada obat (stabilitas terhadap suasana asam lambung pada salut enterik), serta mengendalikan pelepasan obat dari tablet. Ada tiga komponen utama yang penting dalam penyalutan tablet, yaitu sifat-sifat tablet, proses penyalutan, dan suasana penyalut (Porter & Bruno, 1990).

Tablet yang akan disalut harus memiliki sifat-sifat yang sesuai selama proses penyalutan. Tablet inti sebaiknya berbentuk sferis, elips, bikonveks, bulat, atau bikonveks oval agar tablet dapat mengikuti perputaran dan bergerak bebas dalam panci penyalut. Kekerasan dan keregasan tablet menjadi perhatian utama karena pada proses penyalutan akan saling berbenturan. Jika tablet rapuh maka akan terjadi pecahan-pecahan hasil kikisan atau benturan yang pada akhirnya menyebabkan rusaknya tekstur pada permukaan tablet.

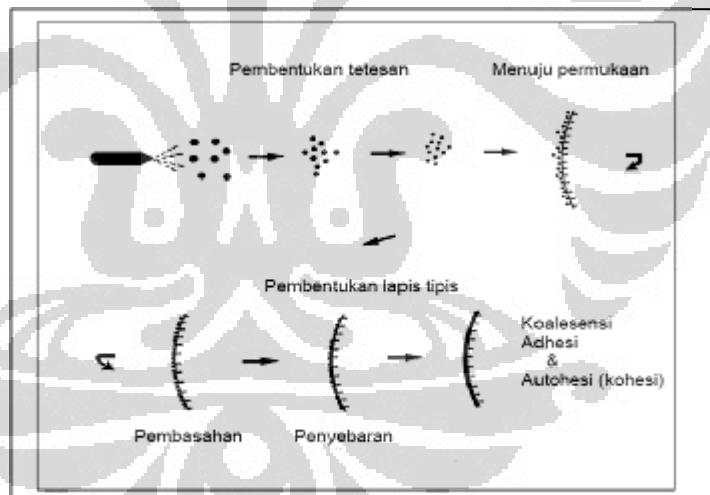
Susunan medium penyalut terdiri dari polimer pembentuk lapis tipis, *plasticizer*, zat warna, dan pelarut. Polimer yang digunakan hendaknya dapat membentuk lapisan tipis yang koheren pada permukaan tablet, larut dalam pelarut yang digunakan, stabil terhadap cahaya, panas, kelembaban udara, kompatibel dengan bahan tablet yang akan disalut, tidak memiliki bau, rasa, tidak memiliki efek farmakologi, dan bahan lain yang digunakan dalam susunan penyalut ataupun zat aktif, serta memiliki nilai estetika yang baik agar produk yang dihasilkan menarik (Lachman, Lieberman, & Schwartz, 1990). Penggunaan *plasticizer* dengan perbandingan yang tepat dalam susunan penyalut dapat memberikan fleksibilitas lapisan salut. Contoh *plasticizer* yang sering digunakan dikategorikan menjadi tiga kelompok yaitu:

- a. Polioliol (Gliserol, propilen glikol, ester)

- b. Organik (ester ftalat, triasetin)
- c. Minyak/gliserida (minyak jarak monogliserida terasetilasi)

Pelarut yang digunakan dalam susunan penyusun penyalut dapat berupa pelarut tunggal atau kombinasi. Contoh dari pelarut yang digunakan adalah air, etanol, metilklorida, metanol, aseton, dan isopropanol. Zat warna yang digunakan harus dapat memberi warna nyata dan menarik. Zat warna terbagi menjadi tiga jenis yaitu pewarna organik (*sunset yellow*), pewarna anorganik (titanium oksida), dan pewarna alami (karmin) (Cole, 1995).

Metode penyalutan yang digunakan tergantung dari fasilitas yang tersedia. Metode yang umum digunakan adalah suspensi cair (*fluid bed technology*), penyelupan (*dip coating*), kompresi, dan penyalutan menggunakan panci penyalut (*pan coating*). Proses penyalutan dengan dengan metode semprot seperti diperlihatkan dalam Gambar 2.1 berikut yang memaparkan tahapan-tahapan dari awal hingga akhir proses penyalutan:



[Sumber: Porter & Bruno, 1990]

Gambar 2.1. Representasi skematik proses pembentukan lapisan tipis

Medium penyalut yang disemprotkan akan teratomisasi menjadi tetesan halus. Tetesan ini akan membasahi permukaan tablet dan meyebar serta berkoalensi membentuk suatu salut lapisan tipis. Tahap pertama diawali terjadinya penguapan pelarut dengan cepat dari tetesan halus sehingga menyebabkan

peningkatan konsentrasi polimer setempat (peningkatan viskositas). Pada tahap kedua, kehilangan pelarut yang berkoalensi dengan kecepatan yang lebih rendah pada permukaan sediaan yang disalut selanjutnya dikendalikan oleh kecepatan difusi pelarut melalui matriks polimer. Pada tahap ketiga terjadi mobilisasi molekul polimer pada titik pepadatan. Tahap akhir memperlihatkan kehilangan pelarut secara perlahan dari lapis tipis penyalut pada kecepatan yang rendah sekali tergantung pada suhu. Kehilangan pelarut dari lapisan penyalut akan berlangsung secara terus menerus pada kecepatan yang rendah dan pada akhirnya membentuk lapisan lapis tipis (Porter & Bruno, 1990).

Validasi pada proses penyalutan meliputi evaluasi parameter dasar seperti suhu penyalutan, lama penyalutan, peralatan, dan komposisi penyalut. Beberapa faktor penting untuk menghindari retaknya penyalut adalah bentuk dan ukuran tablet, partikel yang akan disalut, komposisi medium penyalut, ketebalan polimer penyalut, sifat alami matriks tablet, dan perbandingan partikel penyalut dengan total bobot tablet, serta kekuatan kempa yang digunakan pada pembuatan tablet (Lachman, Lieberman, & Schwartz, 1990).

2.2 Tablet Salut Enterik

Formulasi sediaan enterik biasanya didesain untuk melindungi saluran pencernaan dari iritasi zat aktif ataupun untuk melindungi zat aktif dari degradasi oleh enzim pencernaan. Pada kasus yang sering terjadi, sejumlah kecil zat aktif dapat berdifusi keluar dari inti selama perjalanan sediaan melalui saluran pencernaan. Pada uji disolusi tablet salut enterik tidak lebih dari 10% zat aktif lepas setelah 2 jam berada cairan lambung (Departemen Kesehatan RI, 1995).

Pada formulasi salut enterik, waktu transit di lambung dan waktu perjalanan ke usus halus merupakan salah satu pertimbangan utama. Selain tergantung pada saat sebelum, ketika, atau sesudah makan, sediaan tablet salut enterik juga dipengaruhi oleh ukuran partikel dan sifat disintegrasi dari formulasi tablet salut enterik.

Nilai pH pada usus halus secara terus menerus meningkat dari pH 6 pada usus dua belas jari dan pH 7,5 mendekati usus besar. Oleh sebab itu, lokasi lepas

yang spesifik dapat dicapai dengan membentuk penyalut atau menggunakan penyalut yang terlarut pada rentang pH ini. Penyalut dengan disolusi di sekitar pH 6 secara partikular menarik karena akan terdisolusi dengan cepat setelah tablet enterik memasuki duodenum. Sediaan enterik yang lepas di dekat daerah usus besar membutuhkan penyalut yang terdisolusi pada pH sekitar 7. Sebagai contoh, pada pengobatan tukak usus besar dengan asam 5-aminosalisilat yang lepas pada pH 7 di dekat usus besar.

Satu hal yang harus diperhatikan pada sediaan tablet salut enterik adalah obat harus aktif dan dapat diabsorpsi dengan sangat baik pada daerah pencernaan selain lambung. Selain itu, kombinasi dosis awal yang lepas dengan segera di saluran pencernaan dan pemberian sediaan yang lepasnya ditunda / diperlambat pada jalur usus halus akan meningkatkan efisiensi pemakaian obat (Lachman, Lieberman, & Schwartz, 1990).

2.3 Sistem Pelepasan Obat Tertunda

Produk obat oral konvensional seperti tablet dan kapsul diformulasikan untuk melepaskan zat aktif segera setelah pemberian oral untuk mencapai absorpsi sistemik yang cepat dan sempurna. Konsentrasi obat dalam plasma dapat turun sesuai dengan profil farmakokinetik obat walaupun absorpsi obat sempurna. Hal ini menyebabkan konsentrasi obat dalam plasma turun di bawah konsentrasi efektifitas minimum (*minimum effective plasma concentration*), sehingga aktivitas terapeutik menurun. Untuk mengatasi masalah ini, diberikan sediaan dengan pelepasan termodifikasi agar konsentrasi obat di dalam plasma dapat dijaga. Saat ini berbagai produk obat dengan sistem pelepasan termodifikasi telah dikembangkan untuk mengatur laju dan waktu pelepasan obat. Bentuk sediaan dengan pelepasan obat termodifikasi diartikan sebagai bentuk sediaan dengan karakteristik pelepasan obat pada waktu dan lokasi yang dipilih untuk mencapai tujuan terapeutik. Beberapa tipe pelepasan obat yang termasuk dalam kategori ini adalah:

1. Pelepasan obat diperpanjang (*Extended-release drug product*): bentuk sediaan dimana frekuensi pemberian dosis berkurang minimal dua kali lipat

dibandingkan pada sediaan konvensional dengan pelepasan segera (*immediate-release dosage form*). Contoh: pelepasan obat terkendali (*controlled-release*), pelepasan obat tertahan (*sustained-release*), dan pelepasan obat dengan kerja panjang (*long-acting drug product*).

2. Pelepasan obat tertunda (*Delayed-release drug product*): bentuk sediaan yang melepaskan zat aktif tidak langsung setelah diberikan, walaupun mungkin ada bagian yang dilepaskan segera setelah pemberian. Contoh: bentuk sediaan enterik.
3. Pelepasan obat tertarget (*Targeted-release drug product*): bentuk sediaan yang melepaskan zat aktif di sekitar atau pada targetnya. Pelepasan tertarget ini memungkinkan untuk pelepasan segera atau pelepasan diperpanjang (Shargel & Yu, 2004).

2.4 Polimer Salut Enterik

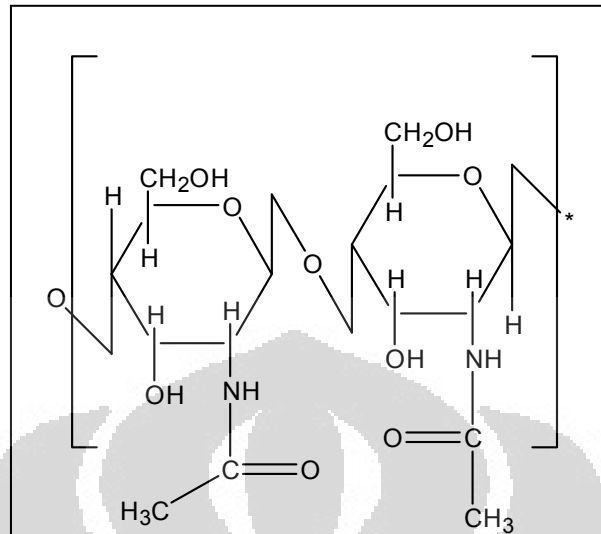
Proses penyalutan tablet bergantung pada jenis polimer yang digunakan. Polimer tersebut harus memenuhi kriteria guna dapat berfungsi sebagai bahan penyalut. Kriteria yang diperlukan antara lain dapat menutupi rasa dan bau dari zat aktif, daya mengembang sesuai dengan yang diinginkan, memiliki daya tahan terhadap cairan lambung (salut enterik), dan memiliki ketahanan pada daerah tertentu yang diinginkan. Kriteria-kriteria ini tidak dapat dipenuhi oleh semua eksipien penyalut. Hanya sebagian eksipien yang dapat digunakan sebagai polimer enterik yang memenuhi persyaratan tersebut (Niazi, 2004). Berikut beberapa polimer yang sering digunakan sebagai bahan penyalut lapis tipis dan penyalut enterik:

1. Selulosa dan derivatnya
 - a. Selulosa asetat ftalat
 - b. Hidroksi propil metilselulosa ftalat
 - c. Hidroksi propil metilselulosa asetat suksinat
 - d. Hidroksi propil etilselulosa

2. Asam metakrilat dan ester metakrilat
 - a. Polimer anionik dan kationik asam metakrilat
 - b. Kopolimer metakrilat
 - c. Kopolimer akrilat dan metakrilat
 - d. Kopolimer etakrilat dan metilmetakrilat
3. Polivinil asetat ftalat
4. Polivinil pirolidon
5. *Shellac*

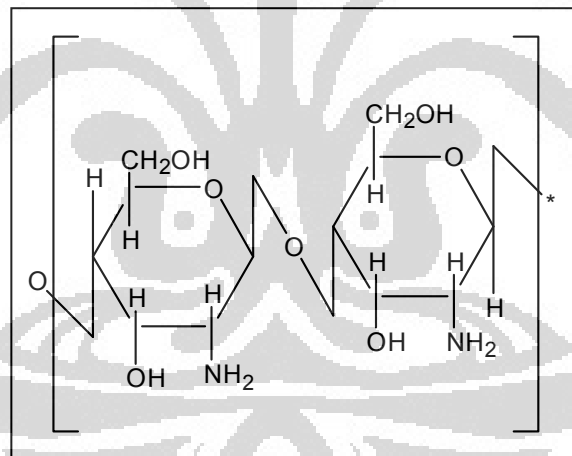
2.5 Kitosan

Indonesia sebagai negara kepulauan merupakan pengeksport hasil laut seperti udang, kepiting, dan lobster terbesar di Asia. Limbah cangkang yang dihasilkan dapat dimanfaatkan untuk menghasilkan kitosan. Kitosan merupakan polisakarida linear yang dihasilkan dari deasetilasi senyawa kitin yang terkandung dalam limbah cangkang suku Crustaceae seperti udang, lobster, kepiting dan sebagainya (Illum, 1998). Kitin adalah senyawa bermolekul besar yang merupakan polimer linier dari N-asetil - D-glukosamin (N-asetil-2-amino-2-deoksi-D-glukopiranos) yang dihubungkan oleh ikatan β -D (1-4). Unit D-glukosamin pada kitosan mempunyai nilai pKa 7,5, sedangkan nilai pKa dari polimernya sekitar 6,5 (Sakkinen, 2003). Kitosan mudah larut dalam medium asam organik encer maupun pekat dan bersifat polikationik dalam lingkungan asam. Hal ini dikarenakan kitosan memiliki gugus amin yang dapat terprotonasi menjadi amin kationik oleh H^+ dari asam (Rowe, Sheskey, & Owen, 2006). Meskipun kitosan mempunyai rantai polimer yang terdiri dari gugus hidrofilik dan bersifat hidrofobik, kitosan tidak dapat larut dalam air dan pelarut organik misalkan DMSO, DMF, NMP, alkohol dan piridin. Hal tersebut disebabkan oleh struktur kristal kitosan yang berasal dari ikatan hidrogen intramolekul dan intermolekul (Champagne, 2008). Kitosan akan terpresipitasi pada pH lebih besar dari 7. Kitosan sebagai polimer alam bersifat biodegradabel dan biokompatibel. Kitosan secara *in vivo* terdegradasi oleh lisozim dan menghasilkan N-asetil-glukosamin (Borzacchiello, et al., 2001).



(Sumber: Sakkinen, 2003)

Gambar 2.2. Rumus struktur kitin (telah diolah kembali)



(Sumber: Sakkinen, 2003)

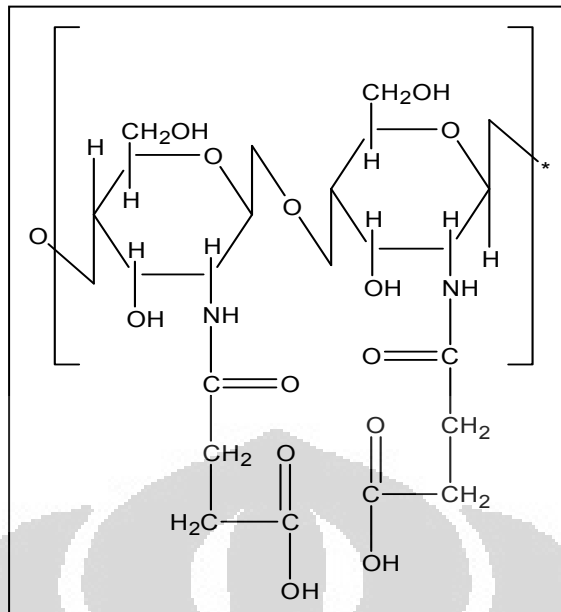
Gambar 2.3. Rumus struktur kitosan (telah diolah kembali)

Berdasarkan bobot molekulnya, polimer kitosan dibagi menjadi tiga jenis yaitu kitosan berbobot molekul rendah (*Low Molecular Weight Chitosan*) dengan berat molekul kurang dari 150 kDa, kitosan berbobot molekul tinggi (*High Molecular Weight Chitosan*) dengan berat molekul antara 700-1000 kDa, dan kitosan berbobot molekul sedang (*Medium Molecular Weight Chitosan*) dengan

bobot molekul antara 150 kDa - 700 kDa (Jon, Lee, & Lee, 2007). Derajat deasetilasi untuk kitosan umumnya berkisar antara 66%-95% (Wong, 2009). Derajat deasetilasi mempengaruhi jumlah gugus amin bebas di dalam rantai glukosamin. Gugus amin bebas memberikan muatan positif sehingga dapat berinteraksi secara elektrostatis dengan molekul-molekul yang bermuatan negatif. Gugus amin dan gugus hidroksil yang dimiliki oleh kitosan menjadikannya polisakarida yang reaktif (Lee, Hosun, Chong, & Woo, 2009). Oleh karena itu, kitosan dapat mengalami reaksi spesifik pada gugus aminnya, seperti N-asilasi dan reaksi Schiff. Sifat fungsional kitosan bergantung pada panjang rantai, densitas muatan, dan distribusi muatan (Rowe, Sheskey, & Owen, 2006).

2.6 Kitosan Suksinat

Kitosan suksinat merupakan hasil N-asilasi kitosan dengan anhidrida suksinat dalam keadaan netral pada suhu kamar (Taha, 1999). Pada medium asam asetat 1%, amin primer akan terprotonasi menjadi amin kationik (NH_3^+). Gugus kationik ini akan bereaksi dengan gugus anionik ($-\text{COO}^-$) yang terbentuk dari anhidrida suksinat yang mengalami pembukaan siklik. Substitusi gugus suksinat dilakukan pada suasana pH 6-7 dengan menambahkan NaOH sebagai pengatur pH (Noerati, Radiman, Achmad, & Ariwahjoedi, 2007). Suksinat berikatan dengan gugus NH_2 pada C2 membentuk suksinil kitosan seperti pada Gambar 2.4. Kitosan suksinat memperlihatkan sifat kelarutan yang baik dalam medium dengan pH di bawah 4 dan di atas 7, namun memperlihatkan kelarutan yang tidak sempurna pada pH 4 – 7 (Yan, Chen & Gu, 2006 ; Champagne, 2008).

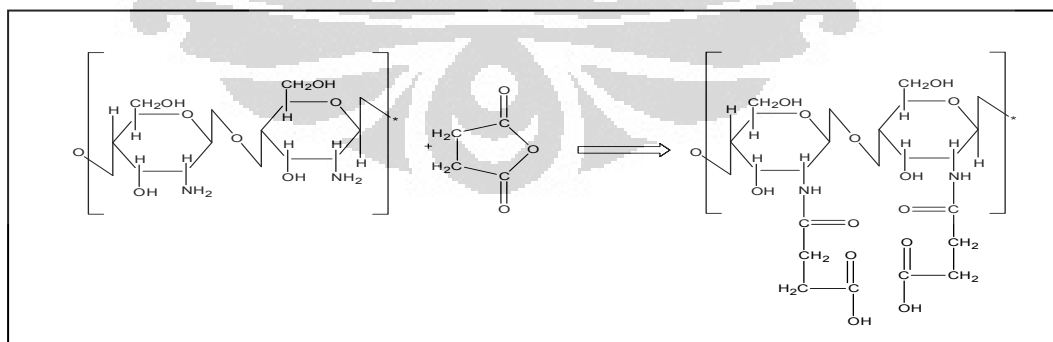


(Sumber: Aiedeh & Taha, 1999)

Gambar 2.4. Rumus struktur kitosan suksinat

2.7 N-Asilasi Kitosan Suksinat

N-asilasi kitosan dengan anhidrida asam yang dilakukan dalam campuran asam asetat encer dan metanol pada suhu ruangan diteruskan pada gugus fungsi N-amin secara selektif. Selain itu, N-asilasi dengan gugus besar (*bulky*) dan anhidrida siklik dapat menurunkan keteraturan ikatan hidrogen intermolekul kitosan, sehingga derivat kitosan yang dihasilkan sangat larut dalam air (Champagne, 2008).



(Sumber: Aiedeh & Taha, 1999)

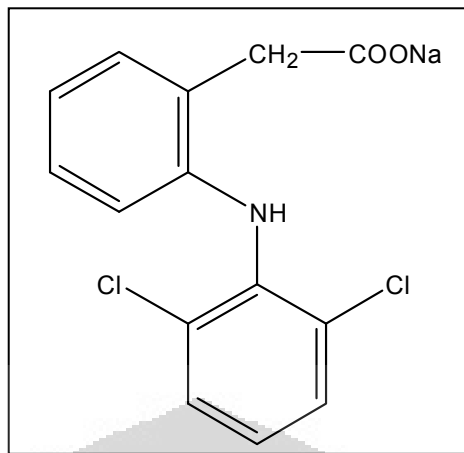
Gambar 2.5. Reaksi N-asilasi kitosan dengan suksinat anhidrida (telah diolah kembali)

Derivat – derivat hasil reaksi N-asilasi kitosan dengan anhidrida siklik akan terlarut pada pH di bawah 4 dan di atas 7, namun tidak terlarut sempurna pada pH 4 – 7. Kelarutan pada pH di bawah 4 disebabkan oleh masih terjadinya protonasi dari gugus N –amino ($-\text{NH}_2$ menjadi $-\text{NH}_3^+$), sedangkan kelarutan pada pH di atas 7 disebabkan oleh perubahan gugus karboksil menjadi ion karboksilat ($-\text{COOH}$ menjadi $-\text{COO}^-$) (Champagne, 2008). Pada pH 4 – 7, gugus karboksil mengalami ionisasi sebagian dan berada pada keadaan isoelektrik sehingga menurunkan kelarutan derivat kitosan (Aiedeh & Taha, 1999 ; Yan, Chen & Gu, 2006 ; Champagne, 2008).

2.8 Natrium Diklofenak

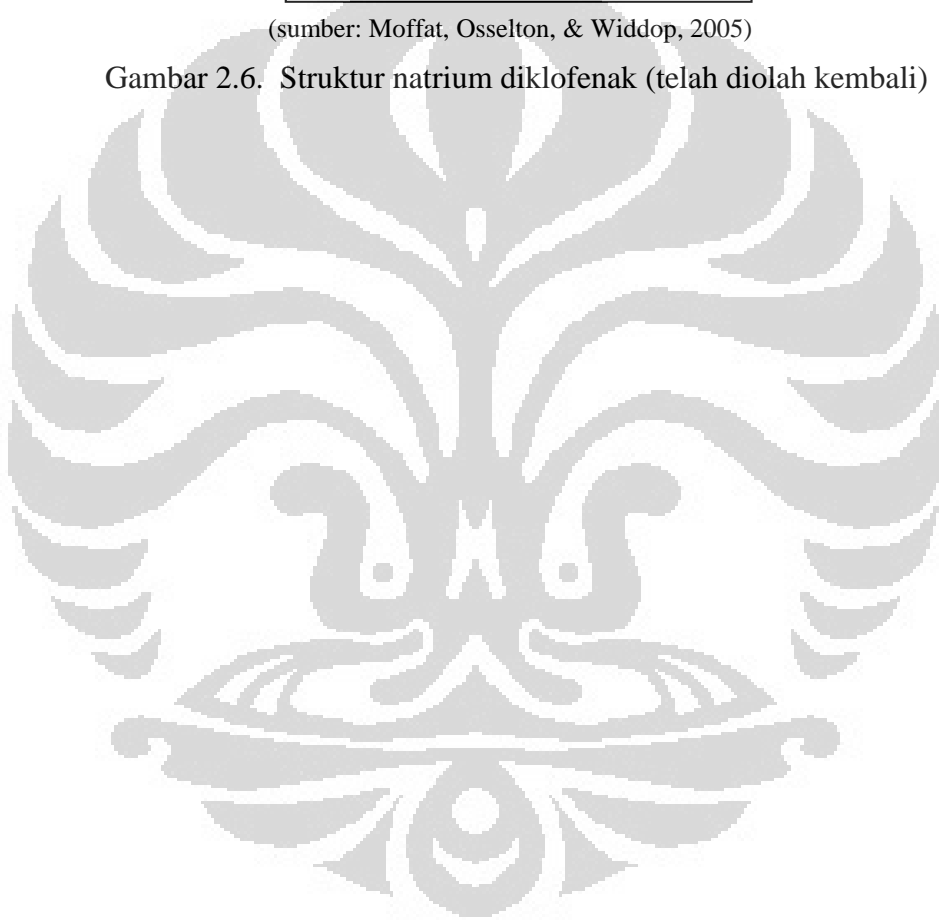
Natrium diklofenak merupakan obat turunan asam fenilasetat yang digunakan sebagai analgesik, antipiretik dan antiinflamasi non steroid (AINS) non selektif. Natrium diklofenak memiliki mekanisme kerja menghambat kerja enzim siklooksigenase 1 dan siklooksigenase 2 sehingga pembentukan prostaglandin, tromboksan, dan prostasiklin terhambat. Penghambatan pembentukan prostaglandin ini akan menurunkan efek inflamasi. Diklofenak biasanya digunakan dalam bentuk garam yaitu natrium diklofenak dan kalium diklofenak. Dosis umum untuk natrium diklofenak berkisar antara 75-150 mg per hari dalam dosis terbagi. Natrium diklofenak berbentuk serbuk kristal putih atau kekuningan dan agak higroskopis. Natrium diklofenak sedikit larut dalam air, larut dalam alkohol, agak larut dalam aseton, sukar larut dalam asam, dan sangat larut dalam metil alkohol (Sweetman, 2009).

Natrium diklofenak diabsorpsi melalui saluran cerna dengan cepat. Obat ini terikat 99% pada protein plasma dan mengalami efek metabolisme lintas pertama sebesar 40-50%. Waktu paruhnya singkat sekitar 1-3 jam. Efek samping yang ditimbulkan adalah mual, gastritis, eritema kulit dan sakit kepala (Ganeswara, 2007).



(sumber: Moffat, Osselton, & Widdop, 2005)

Gambar 2.6. Struktur natrium diklofenak (telah diolah kembali)



BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Formulasi Tablet, Laboratorium Kimia Farmasi Kuantitatif dan Laboratorium Farmasi Fisika, dan Laboratorium Farmasetika Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia. Waktu pelaksanaan dimulai dari bulan Februari sampai Mei 2011.

3.2 Alat

Mesin pencetak tablet (Korsch, Jerman), spektrofotometer UV-1800 (Shimadzu, Jepang), pH meter (Eutech, pH 510), *fourier-transform infrared spectrometer* 8400 S (Shimadzu, Jepang), pH meter (Eutech, Singapura), *friability tester* tipe TAR (Erweka, Jerman), alat uji waktu hancur tipe ED-2 (Electrolab, Jerman), alat disolusi tipe TDT-08L (Electrolab, Jerman), ayakan (Retsch, Jerman), *hardness tester* tipe TBH 28 (Erweka, Jerman), *flowmeter* tipe GDT (Erweka, Jerman), *bulk density tester* (Erweka, Jerman), jangka sorong (Venier Caliper, Cina), viskometer Brookfield (Brookfield synchrolectic, Jerman), *homogenizer* (EH 2012 CKL Machinery, Malaysia), mesin penyalut tipe AR (Erweka, Jerman), panci penyalut, *spraygun* (Meiji, Jepang), kompresor (Swan), *shaker*, pengaduk magnetik, timbangan analitik, alat-alat gelas.

3.3 Bahan

Kitosan (Surindo Biotech, Indonesia), suksinat anhidrida (Merck, Jerman), metanol (Ajax Chemicals, Australia), HCl 37% p.a (Merck, Jerman), asam asetat (Merck, Jerman), NaOH (Merck, Jerman), kalium bromida (Merck, Jerman), kalium hidrogen ftalat (Merck, Jerman), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), natrium tetraborat/ borax (Merck, Jerman), gliserol (Brataco, Indonesia), talk (Haichin, Cina), Avicel[®] PH 102 (Mingtai Chemical, Cina), laktosa anhidrat (DMW International, Belanda), natrium diklofenak (Dipharma Francis, Italia), Primogel[®] (DMW International, Belanda), polivinil pirolidon (O-

BASF Chemical Company, Jerman), hidroksipropil metilselulosa ftalat (Shin-Etsu Chemical, Jepang), etanol 95%, indikator PP, metil merah, larutan FeCl_3 dan aquadest.

3.4 Cara Kerja

3.4.1 Pembuatan Kitosan Suksinat (Aiping, Tian, Lanhua, Hao, dan Ping, 2006)

Sebanyak 4 gram kitosan dilarutkan dalam 400 ml asam asetat 1,0 %. Sebanyak 4 gram anhidrida suksinat dilarutkan dalam 400 ml metanol, kemudian dimasukkan ke dalam medium kitosan sedikit demi sedikit. pH medium dijaga agar naik dengan penambahan NaOH 1,0 N sedikit demi sedikit. Reaksi dibiarkan berlangsung sampai pH medium mencapai 7 dan terbentuk endapan. Endapan disaring dan dicuci dengan menggunakan metanol. Endapan yang diperoleh kemudian didialisa selama 24 jam dan kemudian dikeringkan pada suhu 40°C . Massa kering dihaluskan dan diayak dengan ayakan 60 mesh.

3.4.2. Karakterisasi Fisik

3.4.2.1 Organoleptis

Uji dilakukan terhadap penampilan fisik serbuk kitosan suksinat yang dihasilkan meliputi warna, bentuk, dan bau (Ansel, Allen, & Popovich, 1999).

3.4.2.2 Bentuk dan Morfologi Partikel

Scanning Electron Microscope (SEM) digunakan untuk evaluasi bentuk, morfologi (tekstur) dan ukuran dari eksipien yang dihasilkan (kitosan suksinat). Perbesaran yang digunakan 200x, 500x, 1000x, dan 5000x.

3.4.2.3 Sifat Termal (Turk, Hascicel, & Gohul, 2009)

Sifat termal kitosan suksinat ditentukan secara *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). Sebanyak ± 5 mg kitosan suksinat diletakkan pada silinder alumunium berdiameter 5 mm. Silinder tersebut ditutup dengan lempengan alumunium lalu sampel dimasukkan ke dalam alat DSC. Pengukuran dilakukan

pada suhu 30°C – 250°C. Proses eksotermik dan endotermik yang terjadi pada sampel tercatat pada *recorder*.

3.4.2.4 Kelarutan

a. Uji Kelarutan Kualitatif

Kitosan dan kitosan suksinat masing-masing ditimbang sebanyak \pm 50 mg dan dilarutkan ke dalam berbagai medium pelarut yaitu aquadest, medium HCl pH 1,2, HCl pH 3 dan pH 5, medium fosfat pH 6,8 dan 7,4, medium NaOH pH 10 dan pH 12 dengan volume masing-masing 10 ml. Selanjutnya, diaduk menggunakan *shaker* selama 2 jam. Pengamatan uji kelarutan dilakukan secara visual.

b. Uji Kelarutan Semikuantitatif

Kitosan suksinat \pm 50 mg dilarutkan ke dalam 10 ml berbagai medium pelarut yaitu aquadest, medium HCl pH 1,2, medium HCl pH 3 dan pH 5, medium fosfat pH 6,8 dan 7,4, medium NaOH pH 10, pH 12, dan pH 13. Medium diaduk menggunakan *Shaker* selama 2 jam dengan kecepatan 200 rpm. Medium disaring, filtrat dipipet sebanyak 5,0 ml dan dimasukkan ke dalam labu ukur 25,0 ml. Volume ditambahkan hingga batas menggunakan NaOH 0,1 N. Serapan diukur pada panjang gelombang 228 nm (Aiedeh dan Taha, 1999).

3.4.3 Karakterisasi Kimia

3.4.3.1 Pengenalan Gugus Suksinat Menggunakan *Fourier Transform Infrared Spectrometer*

Sejumlah serbuk sampel dibentuk menjadi pelet untuk mengetahui adanya perubahan gugus fungsi pada kitosan menjadi kitosan suksinat. Sejumlah \pm 2 mg sampel yang akan diuji ditimbang bersama dengan 98 mg KBr. Kedua bahan tersebut kemudian digerus hingga homogen. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan *Fourier Transformation Infra Red (FTIR)* pada bilangan gelombang 400 cm⁻¹ sampai 4000 cm⁻¹ (Aiedeh & Taha, 1999).

3.4.3.2 Penetapan Derajat Substitusi

a. Pembakuan NaOH 1,0 N

Pembakuan NaOH 1,0 N dilakukan dengan menggunakan kalium hidrogen ftalat (KHP). KHP dikeringkan selama 2 jam pada suhu 120°C, kemudian didinginkan dan disimpan dalam desikator. KHP yang telah dikeringkan ditimbang sebanyak 500 – 600 mg dan dilarutkan dalam 50 ml aquadest bebas CO₂. Medium ditambahkan 3 tetes indikator PP dan dikocok hingga homogen. Medium dititrasi dengan NaOH 1N menggunakan buret mikro.

Rumus :

$$N_{\text{NaOH}} = \frac{\text{Massa}_{\text{KHP}}}{BE_{\text{KHP}} \times V_{\text{NaOH}}} \quad BE_{\text{KHP}} = 204,2$$

b. Pembakuan HCl 1,0 N

Pembakuan HCl 1,0 N dilakukan dengan menggunakan natrium tetraborat. Natrium tetraborat ditimbang seksama 600 mg dan dimasukkan ke dalam erlenmeyer 200 ml. Kemudian aquadest sebanyak 50 ml ditambahkan ke dalam erlenmeyer dan ditambahkan 2 tetes indikator metil merah. Medium dikocok hingga homogen dan dititrasi dengan HCl 1N menggunakan buret mikro.

Rumus :

$$N_{\text{HCl}} = \frac{\text{Massa}_{\text{borax}}}{BE_{\text{borax}} \times V_{\text{NaOH}}} \quad BE_{\text{Borax}} = 190,72$$

c. Penetapan Derajat Substitusi

Kitosan suksinat ditimbang seksama sebanyak 100 mg dan dilarutkan dalam 15,0 ml NaOH 1,0 N yang telah dibakukan. Medium ini ditambahkan indikator metil merah sebanyak 3 tetes. Kelebihan NaOH dititrasi dengan HCl 1,0 N yang telah dibakukan sampai titik akhir titrasi yang ditandai dengan perubahan warna dari kuning menjadi jingga.

Rumus :

$$DS \text{ (mol / gram)} = \frac{[N_{\text{NaOH}} \cdot V_{\text{NaOH}} - N_{\text{HCl}} \cdot V_{\text{HCl}}]}{\text{massa kitosan suksinat}}$$

3.4.3.3 Uji pH

pH meter dikalibrasi terlebih dahulu menggunakan medium dapar pH 4 dan 7. Sejumlah kitosan suksinat ditimbang kemudian dilarutkan dalam aquadest dengan berbagai konsentrasi sebagai berikut, 0,5%; 1%; 2%; 5%; 10% (b/v), kemudian pH dari masing-masing medium tersebut diukur dengan pH meter.

3.4.4 Karakterisasi Fungsional

3.4.4.1 Pengukuran Viskositas

Serbuk didispersikan dalam larutan amonium 0,03% (v/v) dengan konsentrasi polimer 3% dan 4% (b/v). Kitosan suksinat ditimbang sebanyak 6 g dan 8 g, kemudian dimasukkan ke dalam gelas piala dan dilarutkan dengan amonium encer 0,03% hingga volume 200 ml. Viskositas diukur menggunakan viskometer Brookfield dengan kecepatan putaran spindel diatur mulai dari 0,5; 1; 2; 2,5; 5; 10; dan 20 rpm, kemudian diputar kembali dari 20; 10; 5; 2,5; 2; 1; dan 0,5 rpm. Hasil pembacaan skala pada tiap rpm dicatat. Viskositas dihitung dan kurva sifat aliran dibuat.

3.4.4.2 Evaluasi Daya Mengembang

Sebanyak ± 100 mg serbuk kitosan suksinat dimasukkan ke dalam gelas ukur 10 ml sehingga didapatkan volume yang terukur ± 1 ml. Sebanyak 2 ml medium HCl pH 1,2 dan medium fosfat pH 6,8 pada suhu 37°C dimasukkan ke dalam gelas ukur yang berbeda. Daya mengembang diukur berdasarkan kenaikan volume serbuk kitosan suksinat menit ke-15, 30, 45, 60, 90 dan 120. Penyerapan air ditentukan berdasarkan persamaan berikut:

$$\text{penyerapan air} = \frac{V_t - V_0}{V_0} \times 100 \%$$

di mana V_t adalah volume serbuk kitosan suksinat yang terbaca pada waktu t dan V_0 adalah volume awal serbuk kitosan suksinat.

3.5 Tablet Inti

Tablet inti mengandung natrium diklofenak dengan dosis 25 mg per tablet. Massa total tablet sebesar 300 mg.

Tabel 3.1 Formulasi tablet inti

Bahan	Jumlah (mg)
Natrium diklofenak	25
Laktosa anhidrat	60
Avicel [®] PH 102	200
Primogel [®]	9
Talk	6
Berat tablet	300

3.5.1 Cara Pembuatan Tablet Inti

Tablet inti dibuat dengan menggunakan metode kempa langsung. Semua bahan ditimbang kemudian dicampur dan diaduk hingga homogen. Massa tablet yang telah homogen diuji sifat kompresibilitas, sudut reposita, dan laju alir. Kemudian dicetak tablet ukuran 300 mg.

3.5.2 Evaluasi Massa Tablet dan Tablet Inti

3.5.2.1 Perbandingan Hausner dan Uji Kompresibilitas

Massa tablet (m) ditimbang, dimasukkan ke dalam gelas ukur dan dibaca volume yang terlihat (V_1). Gelas ukur diketuk-ketukan sebanyak 300 kali selama 1 menit sampai volumenya tetap (V_2), kemudian dimasukkan nilainya ke dalam rumus.

(Berat jenis *bulk* = m/V_1 , Berat jenis mampat = m/V_2)

$$\text{Hausner Ratio} = \frac{V_2}{V_1} \times 100 \%$$

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

3.5.2.2 Laju Alir dan Sudut Reposa

Sejumlah bahan ditimbang lalu dimasukkan ke dalam corong *flowmeter*, dan diratakan bagian atasnya. Alat dijalankan dan diukur waktu yang dibutuhkan oleh seluruh bahan untuk mengalir melalui corong. Laju alir dinyatakan dalam gram/detik, dinyatakan baik jika mengalir tidak lebih dari 10 detik. Pengukuran sudut reposa dilakukan setelah serbuk mengalir bebas, diukur tinggi dan $\frac{1}{2}$ lebar serbuk.

Sudut reposa diperoleh dengan persamaan berikut:

$$\alpha = \text{Arc Tan} \left(\frac{h}{r} \right)$$

Keterangan: α = sudut istirahat
 h = tinggi serbuk
 r = jari-jari serbuk

3.5.2.3 Uji Keseragaman Ukuran

Sebanyak 20 tablet diukur diameter dan tebalnya menggunakan jangka sorong. Uji keseragaman ukuran memenuhi persyaratan apabila diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ kali tebal tablet (Departemen Kesehatan RI, 1979).

3.5.2.4 Uji Keseragaman Bobot

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 3.2. Persyaratan keseragaman bobot

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)

3.5.2.5 Uji Kekerasan

Steaker dihubungkan dengan stop kontak. Alat dihidupkan dengan menekan “*switch Power on*” pada bagian belakang alat. Tablet diletakkan pada alat, kemudian tombol “*Start*” ditekan. Tunggu sebentar hingga tablet pecah. Angka yang tertera pada layar *display* kemudian dicatat dalam satuan Kp. Tombol *reset* ditekan agar kembali ke posisi semula. Perlakuan diulangi terhadap 10 tablet lainnya

3.5.2.6 Uji Keregasan

Sebanyak 20 tablet dibersihkan dari debu dan ditimbang yang akan diuji keregasannya, kemudian dicatat beratnya rata-ratanya (a gram). Alat dihubungkan melalui stop kontak. Tablet dimasukkan ke dalam wadah pemutar, kemudian alat dioperasikan selama 4 menit atau 100 kali putaran (dinyalakan dengan memutar *timer*) sampai waktunya habis dan alat berhenti berputar. Tablet yang telah di putar ditimbang kembali berat rata-ratanya, kemudian dicatat beratnya (b gram). Uji keregasan tablet dapat diterima apabila bobot yang hilang kurang dari 1,0% (Departemen Kesehatan RI, 1995).

Persentase keregasan dihitung dengan rumus :

$$\% \text{ keregasan} = \frac{a-b}{a} \times 100 \%$$

Keterangan: a = massa 20 tablet setelah dilakukan uji

b = massa 20 tablet mula-mula

3.5.2.7 Uji Waktu Hancur

Aquadest dimasukkan ke dalam wadah pemanas hingga dapat merendam gelas piala. Gelas piala diisi dengan aquadest sebanyak 750 ml. Satu tablet dimasukkan pada masing-masing tabung yang berjumlah 6 pada keranjang. Satu cakram dimasukkan pada tiap tabung. Bila 1 tablet atau 2 tablet tidak hancur sempurna, pengujian diulangi dengan 12 tablet lainnya. Syaratnya tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna (Departemen Kesehatan RI, 1995).

3.5.2.8 Uji Pelepasan Zat Aktif

a. Pembuatan Medium HCl pH 1,2 dan Medium Fosfat pH 6,8

Medium HCl pH 1,2 dibuat dengan cara mencampur 50,0 ml kalium klorida 0,2 M dengan 85,0 ml HCl 0,2 M, kemudian ditambahkan aquadest hingga 200,0 ml.

Medium 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 hingga 200,0 ml (Departemen Kesehatan RI, 1995).

b. Pembuatan Kurva Kalibrasi Natrium Diklofenak dalam Medium Fosfat pH 6,8

Sebanyak ± 100 mg serbuk natrium diklofenak ditimbang seksama dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml, kemudian dilarutkan menggunakan medium fosfat pH 6,8 dan dicukupkan hingga batas. Sebanyak 10,0 ml medium dipipet dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml dan dicukupkan volumenya hingga batas. Kemudian dipipet 8 ml; 10 ml; 15 ml; 10 ml; 25 ml; dan 15 ml, kemudian masing-masing dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml; 100 ml; 100 ml; 50 ml; 100 ml; dan 50 ml, kemudian dicukupkan volumenya hingga batas

menggunakan medium fosfat pH 6,8. Konsentrasi yang didapatkan 8, 10, 15, 20, 25, dan 30 ppm diukur serapannya pada λ 276 nm. Serapan hasil pengukuran digunakan untuk mendapatkan persamaan regresi linear.

c. Uji Disolusi

Uji disolusi tablet inti natrium diklofenak mengikuti prosedur disolusi tablet natrium diklofenak lepas tunda. Disolusi dilakukan menggunakan alat tipe 2 yaitu tipe basket, kecepatan 50 rpm, dan menggunakan medium HCl pH 1,2 sebanyak 900 ml selama 2 jam. Pengambilan sampel pada medium asam dilakukan pada menit ke 120. Setelah 2 jam disolusi pada medium asam, medium disolusi diganti dengan medium fosfat pH 6,8. Disolusi pada medium basa dilakukan selama 45 menit dengan waktu pengambilan sampel pada menit 5, 10, 15, 25, 35, dan 45 (Departemen Kesehatan RI, 1995). Hasil pengambilan sampel diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada λ 276 nm (Moffat, Osselton & Widdop, 2005).

3.6 Tablet Salut

3.6.1 Preparasi Tablet Salut

Panci untuk penyalutan dibersihkan dari karat, debu dan kotoran lain. Karat dibersihkan menggunakan cairan anti karat. Debu dan kotoran lain dibersihkan terlebih dahulu dengan menggunakan kertas pembersih yang telah dibasahi aseton, kemudian dibilas dengan air. Setelah bersih, panci dibiarkan sampai kering kemudian dipasang pada mesin berputar (*dynamo*) Erweka.

Alat penyemprot medium penyalut (*spray gun*) dibilas dengan air. Kemudian selang angin dipasang yang menghubungkan penyemprot dengan kompresor. Katup keluarannya angin ditutup dan kompresor dinyalakan sampai jarum pengukur tekanan angin menunjukkan angka 25 psi. Orientasi dilakukan terlebih dahulu untuk mendapatkan pola semprotan yang halus. Pengereng disiapkan sebagai penghasil udara panas suhu 50°C – 70°C yang berguna untuk mempercepat proses pengering.

Tabel 3.3. Formulasi polimer penyalut

Bahan	Formula (g)			
	F1	F2	F3	F4
Kitosan suksinat	3	4	2,25	2
HPMCP	-	-	0,75	1
Gliserin 30%	0,9	1,2	0,9	0,9
Larutan amonium 0,03% ad	100	100	100	100

Keterangan:

F1 (Formulasi 1) = Penyalut dengan kitosan suksinat 3%

F2 (Formulasi 2) = Penyalut dengan kitosan suksinat 4%

F3 (Formulasi 3) = Penyalut dengan kitosan suksinat-HPMCP (3:1) 3%

F4 (Formulasi 4) = Penyalut dengan kitosan suksinat-HPMCP (2:1) 3%

Gliserin yang digunakan 30% dari total polimer penyalut

Tabel 3.4. Formulasi penyalut *sealing*

Bahan	Formula (g)
PVP	3
Etanol 95% ad	100

Proses persiapan medium penyalut:

- PVP dilarutkan menggunakan etanol 95% hingga seluruh PVP larut. Volume etanol 95% ditambahkan hingga 100 ml.
- Kitosan suksinat didispersikan ke dalam larutan amonium 0,03% perlahan-lahan menggunakan *homogenizer* hingga seluruhnya terdispersi. Larutan amonium 0,03% ditambahkan hingga volume 100 ml. Formulasi kombinasi dibuat dengan cara melarutkan HPMCP ke dalam 5 ml NaOH 1N menggunakan *homogenizer*. Medium diencerkan dengan penambahan larutan amonium 0,03% hingga volume 75 ml. Kitosan suksinat dilarutkan sedikit demi sedikit sampai terdispersi. Gliserin dimasukkan ke dalam medium dan

dicukupkan volumenya hingga 100 ml. Larutan penyalut diuji viskositasnya menggunakan viskometer Brookfield.

Sebanyak 40 tablet inti dimasukkan ke dalam panci salut dan disemprotkan cairan penyegel PVP 3% sebanyak 3 kali penyemprotan. Panci salut dialirkan udara panas sekitar suhu $50^{\circ}\text{C} - 70^{\circ}\text{C}$. Setelah proses penyemprotan selesai, tablet dibiarkan dalam panci penyalut yang tetap berputar sampai dingin dengan tetap dilakukan proses pengeringan menggunakan pengering.

Tablet hasil *sealing* digunakan dalam proses penyalutan menggunakan empat medium penyalut. Sebanyak 40 tablet hasil *sealing* dimasukkan ke dalam panci salut. Alat putar panci dinyalakan dan dilakukan penyemprotan sebanyak 5 kali dengan diiringi proses pengeringan.

3.6.2 Evaluasi Tablet Salut

3.6.2.1 Penampilan Umum

Evaluasi dilakukan dengan melihat penampilan umum tablet salut seperti warna, bau, bentuk, dan permukaan tablet salut.

3.6.2.2 Keseragaman Ukuran Ketebalan Salut

Sebanyak 20 tablet diukur diameter dan tebalnya menggunakan jangka sorong. Uji keseragaman ukuran memenuhi persyaratan apabila diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ kali tebal tablet (Departemen Kesehatan RI, 1979).

3.6.2.3 Ketebalan Salut

Data keseragaman ukuran digunakan sebagai data perhitungan interval ketebalan salut pada masing-masing tablet salut.

$$\text{Tebal salut tepi bawah} = T_1 - T_2$$

$$\text{Tebal salut tepi atas} = D_1 - D_2$$

Keterangan: T_1 = tebal tablet salut

T_2 = tebal tablet hasil *sealing*

D_1 = diameter tablet salut

D_2 = diameter tablet hasil *sealing*

Tebal salut merupakan interval batas atas dan batas bawah.

3.6.2.3 Uji Kenaikan Bobot

Uji kenaikan bobot dilakukan dengan cara menimbang 20 tablet salut kemudian dihitung bobot rata-rata tablet salut. Kenaikan bobot dihitung sebagai berikut:

$$\text{Kenaikan bobot (\%)} = (\pi - \mu) \div \mu$$

Keterangan: π = bobot rata-rata tablet salut

μ = bobot rata-rata tablet inti

Kenaikan bobot yang dipersyaratkan untuk tablet salut selaput adalah 2-5% (Lachman, Lieberman, & Schwartz, 1990).

3.6.2.4 Keseragaman Bobot

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 3.5 Persyaratan keseragaman bobot

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)

3.6.2.5 Uji Waktu Hancur

Tablet dimasukkan pada masing-masing tabung kemudian dilakukan uji kehancuran menggunakan medium HCl pH 1,2 selama 1 jam pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm$

2°C. Persyaratan yang tertera tidak boleh satu pun tablet salut yang hancur, retak, ataupun melunak. Uji dilanjutkan pada medium fosfat pH 6,8 selama 45 menit. Setelah 45 menit seluruh tablet harus hancur sempurna (Departemen Kesehatan RI, 1995).

3.6.2.6 Uji Disolusi Salut Enterik

Sejumlah volume cairan lambung buatan menggunakan medium HCl pH 1,2 dimasukkan ke dalam 3 wadah disolusi. Sejumlah volume cairan usus halus buatan menggunakan medium fosfat pH 6,8 dimasukkan ke dalam 3 wadah lainnya. Medium HCl pH 1,2 dan medium fosfat pH 6,8 dibiarkan hingga suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Sebanyak satu tablet diletakkan ke dalam wadah berisi medium HCl pH 1,2. Disolusi menggunakan tipe basket selama 2 jam dalam HCl pH 1,2. Pengambilan sampel dilakukan pada menit ke 120. Disolusi selama 2 jam berakhir, alat basket diangkat dan medium diganti menjadi medium fosfat pH 6,8 dan dilakukan disolusi selama 45 menit (Departemen Kesehatan RI, 1995). Sampel diambil pada menit ke 125, 130, 135, 145, 155, dan 165. Kadar natrium diklofenak ditentukan secara spektrofotometri menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada λ 276 nm (Moffat, Osselton & Widdop, 2005).

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

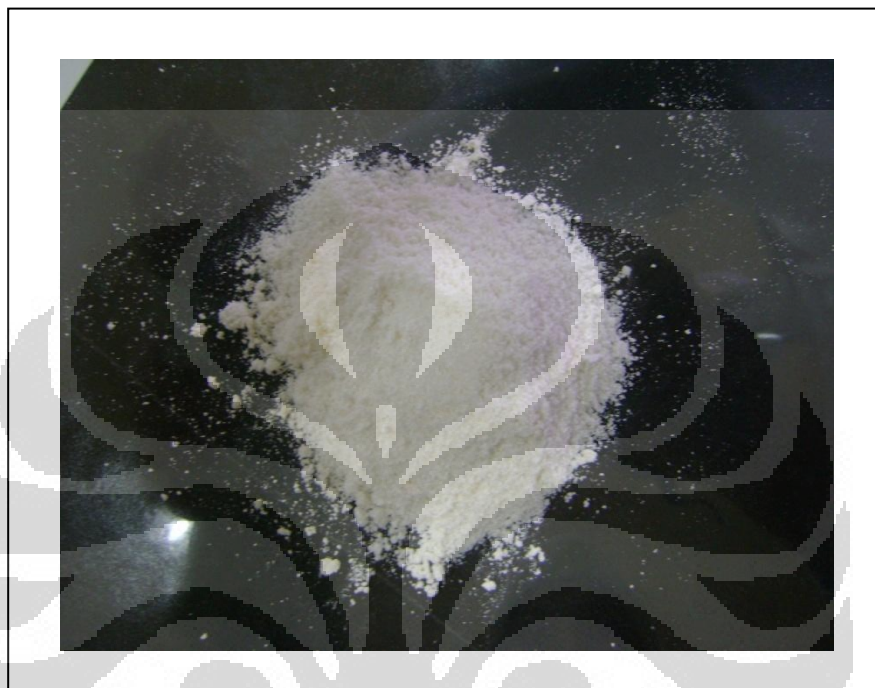
4.1 Preparasi Kitosan Suksinat

Proses preparasi kitosan suksinat diawali dengan melarutkan kitosan dalam medium asam asetat. Proses pelarutan kitosan dilakukan sedikit demi sedikit agar diperoleh medium kitosan yang larut sempurna. Pelarutan kitosan langsung dalam jumlah besar berakibat pada waktu pelarutan menjadi lebih lama dan akan terlihat kitosan yang mengembang dan tidak larut. Di sisi lain, suksinat anhidrida dilarutkan ke dalam metanol sampai larut. Proses sintesis menggunakan prinsip yang identik dengan proses titrasi. Medium kitosan sebagai titrat sedangkan medium suksinat anhidrida sebagai titrannya. Volume titran yang ditambahkan sebanyak 25,0 ml dalam satu periode dengan penambahan NaOH 1,0 N sebanyak ± 5 ml untuk menaikkan pH dan mempertahankannya hingga pH 7. Siklus ini dilakukan berulang dengan pengecekan pH pada setiap siklus dan proses pengadukan menggunakan pemutar magnet sampai terbentuk medium putih susu dan endapan putih. Waktu yang dibutuhkan untuk memperoleh endapan putih tidak lebih dari 8 jam. Endapan kemudian disaring dan didialisis selama 24 jam. Selama dialisis berlangsung, medium dialisis diganti per 1 jam dengan uji kualitatif terhadap asam asetat menggunakan FeCl_3 . Dialisis dihentikan saat medium dialisis menunjukkan hasil negatif terhadap FeCl_3 . Hasil dialisis dikeringkan pada suhu 40°C . Pada proses sintesis ini penambahan medium suksinat anhidrida tidak boleh berlebihan karena akan berakibat pada penurunan pH sintesis yang signifikan. Jika pH turun terlalu rendah, maka suksinat anhidrida akan menjadi asam suksinat sehingga tidak akan tersubstitusi. Selain itu, penambahan NaOH juga perlu diperhatikan agar tidak terjadi kenaikan pH menjadi sangat basa. Jika hal ini terjadi maka kitosan akan mengendap.

4.2 Karakterisasi Fisik Kitosan Suksinat

4.2.1 Penampilan Fisik

Secara organoleptis serbuk kitosan suksinat yang dihasilkan berupa granul berwarna putih kekuningan dapat dilihat pada Gambar 4.1.

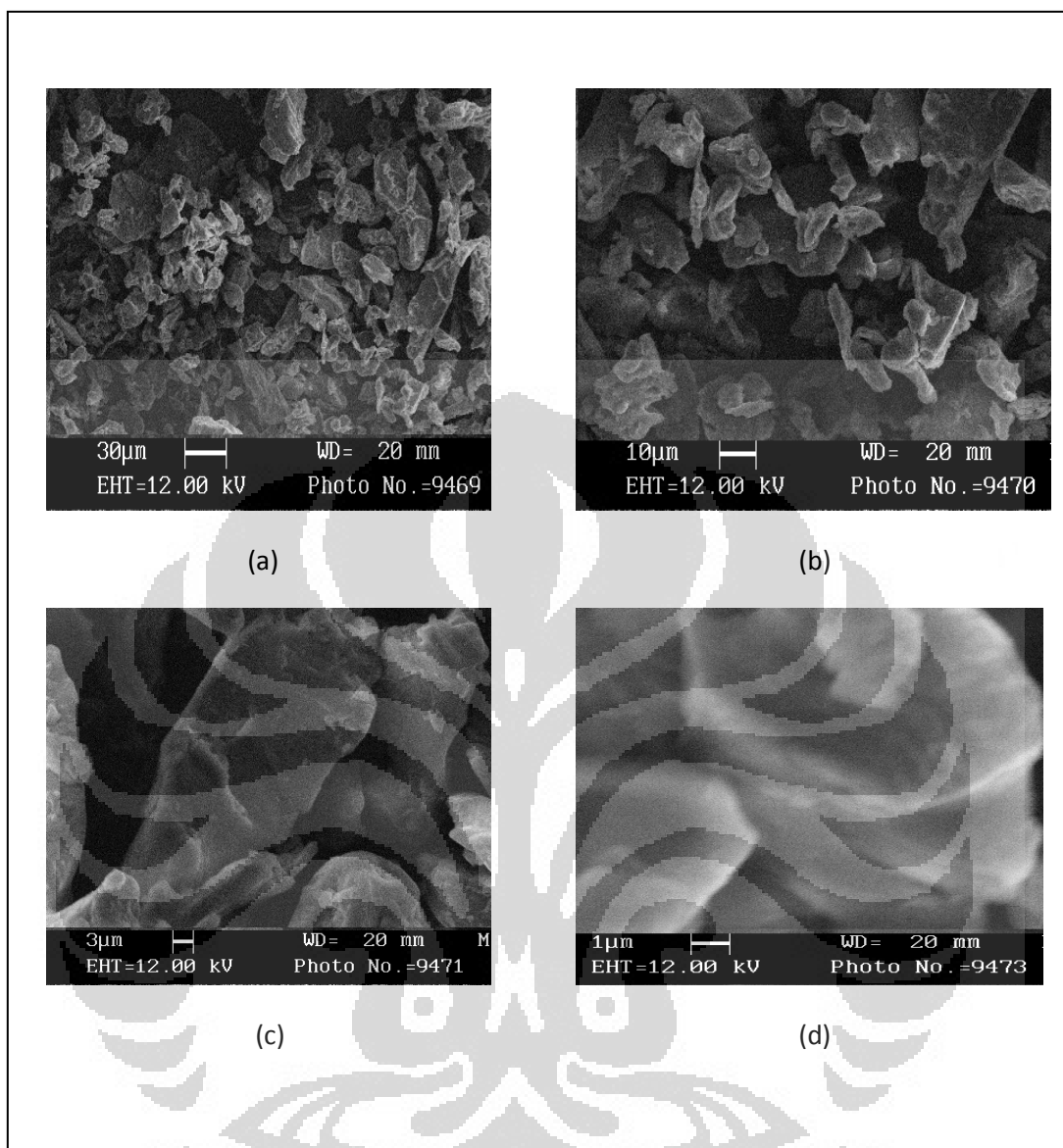


Gambar 4.1. Serbuk kitosan suksinat

Pada beberapa hasil sintesis dihasilkan serbuk dengan warna lebih coklat. Perbedaan ini diakibatkan pada proses pemanasan yang berlebihan sehingga warna menjadi coklat. Oleh karena itu, waktu pemanasan harus menjadi perhatian agar serbuk yang dihasilkan tidak coklat akibat terlalu lama pemanasannya.

4.2.2 Bentuk dan Morfologi Partikel

Berdasarkan hasil SEM kitosan suksinat dan kitosan yang ditunjukkan pada Gambar 4.2, terlihat bahwa bentuk kitosan suksinat seperti serpihan tidak beraturan dan tekstur permukaan kasar dan tidak berpori. Tekstur permukaan berpori menyebabkan indeks kompresibilitas menjadi kurang baik. Permukaan kasar menyebabkan aliran granul kitosan suksinat menjadi buruk.

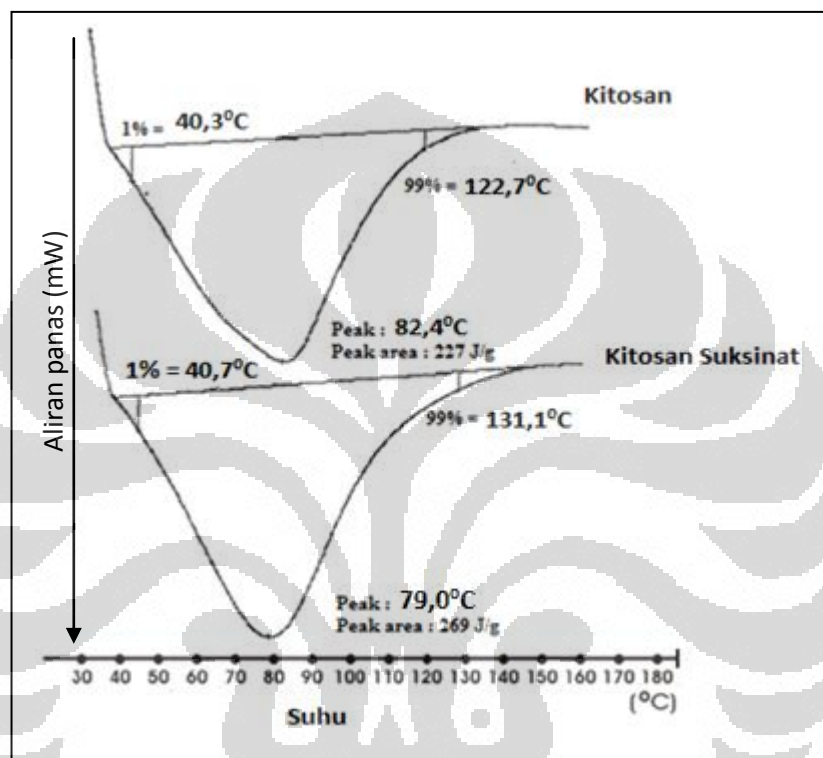


Gambar 4.2. Mikrofotograf kitosan suksinat, (a) pembesaran 200x, (b) pembesaran 500x, (c) pembesaran 1000x, (d) pembesaran 5000x

4.2.3 Sifat Termal

Karakterisasi fisik sifat termal kitosan suksinat diukur menggunakan metode *Differential Scanning Calorimetri* (DSC). Analisis ini bertujuan untuk memahami sifat polimer terhadap panas. Analisis ini dilakukan dengan mengukur suhu puncak yang terjadi saat energi atau panas yang diserap atau dibebaskan oleh polimer saat polimer tersebut dipanaskan, didinginkan, atau ditahan pada tekanan

tetap. Puncak endotermik menunjukkan terjadinya proses peleburan polimer sedangkan puncak eksotermik menunjukkan polimer terdegradasi termal (Cavalcanti, et al., 2004). Pengetahuan tentang puncak tersebut sangat penting dalam proses pengolahan polimer yang akan menggunakan panas agar tidak terjadi dekomposisi yang tidak diinginkan pada saat pengolahan.



Gambar 4.3. Termogram kitosan dan kitosan suksinat dengan *Differential Scanning Calorimetri* dengan laju pemanasan $10^{\circ}\text{C}/\text{menit}$ atmosfer nitrogen


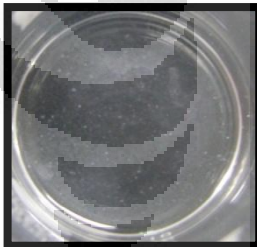

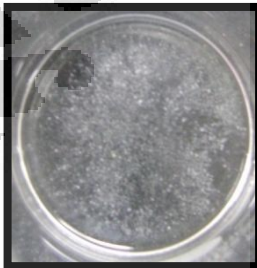

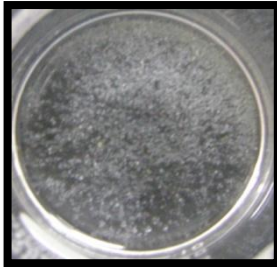
Hasil pengamatan pada Gambar 4.3 menunjukkan bahwa rentang peleburan antara kitosan dengan kitosan suksinat masing-masing pada suhu $40,3^{\circ}\text{C} - 122,7^{\circ}\text{C}$ dan suhu $40,7^{\circ}\text{C} - 131,1^{\circ}\text{C}$. Suhu awal peleburan hampir sama yaitu $\pm 40^{\circ}\text{C}$ tetapi suhu akhir peleburan mengalami sedikit perubahan. Hal ini mungkin saja disebabkan oleh penambahan bobot pada kitosan. Perubahan juga terjadi pada suhu puncak peleburan yaitu kitosan pada suhu $82,4^{\circ}\text{C}$ dan kitosan suksinat pada suhu 79°C . Hasilnya berupa penurunan suhu puncak peleburan. Jadi, kemungkinan semakin tinggi berat molekul dari suatu zat, polimer tersebut

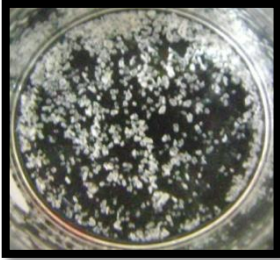
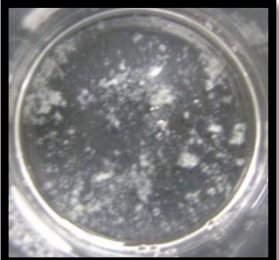
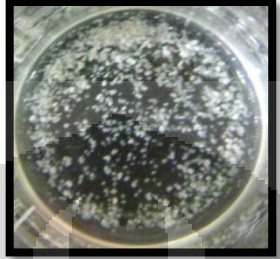
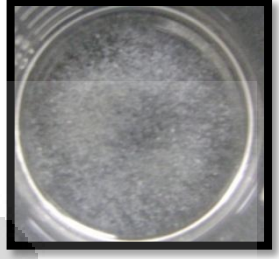

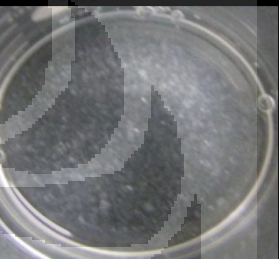
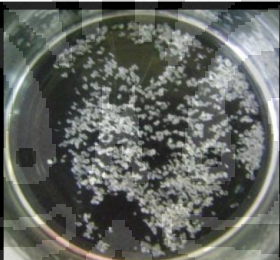
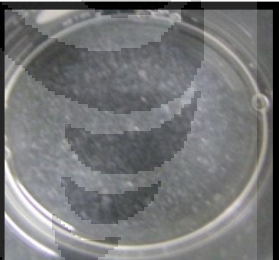


meningkat kerapatannya, maka sifat termal rentang peleburan juga akan meningkat (Reading, Craig, & Duncan, 2007).

4.2.4 Kelarutan

Uji kelarutan dilakukan secara kualitatif dan semikuantitatif. Uji kualitatif secara visual terjadi perubahan kelarutan pada medium basa. Kitosan suksinat dimasukkan ke dalam medium dengan pH yang berbeda-beda kemudian di aduk dan diamati kelarutannya secara visual. Hasil pengamatan secara visual selanjutnya dibuktikan dengan hasil pengujian kelarutan secara semikuantitatif. Hasil uji kelarutan kitosan suksinat secara kualitatif dalam berbagai pH dapat dilihat dari Tabel 4.1.

Tabel 4.1. Hasil pengamatan uji kelarutan secara kualitatif dalam berbagai pH

		Kelarutan	
Larutan	pH	Kelarutan Visual Kitosan	Kelarutan Visual Kitosan Suksinat
HCl 0,1 %	1,2		
Larutan HCl	3		
Larutan HCl	5		

Aquadest	6,45		
Larutan fosfat	6,8		
Larutan fosfat	7,4		
Larutan fosfat	10		
NaOH	12		



Berdasarkan hasil pengamatan visual pada Tabel 4.1, kelarutan kitosan suksinat lebih luas dibandingkan kelarutan kitosan. Perluasan kelarutan kitosan suksinat terjadi pada pH 6,8-13. Perluasan kelarutan kitosan suksinat pada pH basa terjadi secara signifikan pada pH 12 dan pH 13 dengan tidak adanya serbuk kitosan suksinat yang tampak. Hasil pengamatan kelarutan kitosan suksinat dilanjutkan dengan uji kelarutan secara semikuantitatif. Perbandingan menggunakan kelarutan kitosan suksinat dalam medium pH 13 yang memiliki serapan paling besar. Hasil uji kelarutan kitosan suksinat secara semikuantitatif dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2. Hasil uji kelarutan kitosan suksinat dalam berbagai pH secara semikuantitatif

Medium	pH	Kitosan suksinat (g/100 ml)	Ratio terhadap pembeding NaOH pH 13
HCl	1,2	0,154	0,77
HCl	3	0,017	0,09
HCl	5	0,022	0,11
Aquadest	6	0,018	0,09
Fosfat	6,8	0,091	0,46
Fosfat	7,4	0,142	0,71
NaOH	10	0,157	0,79
NaOH	12	0,161	0,81
NaOH	13	0,200	1

Berdasarkan Tabel 4.1-4.2, kelarutan kitosan termodifikasi mengalami perluasan kelarutan pada medium basa. Perluasan terjadi pada pH 6,8-13 dengan

kelarutan terbesar pada medium NaOH pH 13. Perluasan kelarutan disebabkan oleh tersubstitusinya gugus amin kitosan oleh gugus suksinat. Gugus suksinat dapat terionisasi pada medium basa sehingga meningkatkan kelarutan dalam basa. Kelarutan kitosan dalam medium HCl pH 1,2 masih sangat baik. Hal ini disebabkan oleh adanya gugus amin yang belum tersubstitusi sehingga masih ada gugus amin yang terprotonasi dalam medium asam. Berdasarkan hasil pengamatan secara visual, kitosan suksinat tidak terjadi perubahan kelarutan dalam aquadest, sedangkan kelarutan secara semikuantitatif menghasilkan kelarutan sebesar 0,018 g/100ml. Hal ini mungkin saja disebabkan oleh nilai derajat substitusi yang kecil sehingga jumlah gugus amin primer masih banyak yang terprotonasi dibandingkan dengan jumlah gugus suksinat (Noerati, Radiman, Achmad, & Ariwahjoedi, 2007).

4.3 Karakterisasi Kimia Kitosan Suksinat

4.3.1 Derajat Substitusi

Uji penetapan derajat substitusi bertujuan untuk mengetahui berapa banyak gugus suksinat yang tersubstitusi membentuk amida dengan gugus amin pada kitosan. Metode yang digunakan adalah titrasi asam basa tidak langsung. Prinsip titrasi ini adalah dengan memberikan NaOH berlebih yang telah dibakukan sebagai sarana pembentukan garam dengan gugus karboksilat pada suksinat yang tersubstitusi. NaOH berlebih kemudian dititrasi dengan HCl. Derajat substitusi dihitung dengan mengurangi mol total NaOH dengan mol HCl kemudian dibandingkan dengan massa kitosan suksinat yang digunakan. Hasil pengujian didapatkan derajat substitusi sebesar 3,65 mol/g. Hasil ini berarti terdapat 3,65 mol gugus suksinil dalam 1 gram kitosan suksinat.

Besar kecilnya derajat substitusi dapat disebabkan oleh rentang waktu reaksi dan jumlah suksinat anhidrida yang direaksikan. Menurut penelitian sebelumnya, jika rentang waktu reaksi diperpanjang maka kemungkinan lebih banyak lagi suksinat yang akan tersubstitusi. Perpanjangan waktu reaksi pernah dilakukan sampai 24 jam dengan derajat substitusi yang dihasilkan mencapai 0,73 (perbandingan area proton gugus suksinat dengan proton metil) (Yang, 2009). Hal

yang perlu diperhatikan dalam proses penetapan derajat substitusi adalah masih adanya asetil yang mungkin saja bisa terhidrolisis oleh NaOH. Akibatnya derajat substitusi yang dihasilkan tidak dapat menginterpretasikan jumlah suksinat yang tersubstitusi.

4.3.2 pH

Uji pH kitosan suksinat dilakukan pada berbagai konsentrasi mulai dari 0,5% - 10% dalam pelarut aquadest. Uji terlebih dahulu dilakukan terhadap pH aquadest. Kemudian masing-masing konsentrasi diuji kelarutannya. Hasil pengukuran pH pada masing-masing konsentrasi dapat dilihat pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3. pH kitosan suksinat dalam berbagai konsentrasi

Konsentrasi kitosan suksinat (%)	pH
0,5	6,70 ± 3,10
1	6,75 ± 2,87
2	6,74 ± 2,37
5	6,66 ± 0,83
10	6,71 ± 1,64
Aquadest	6,45

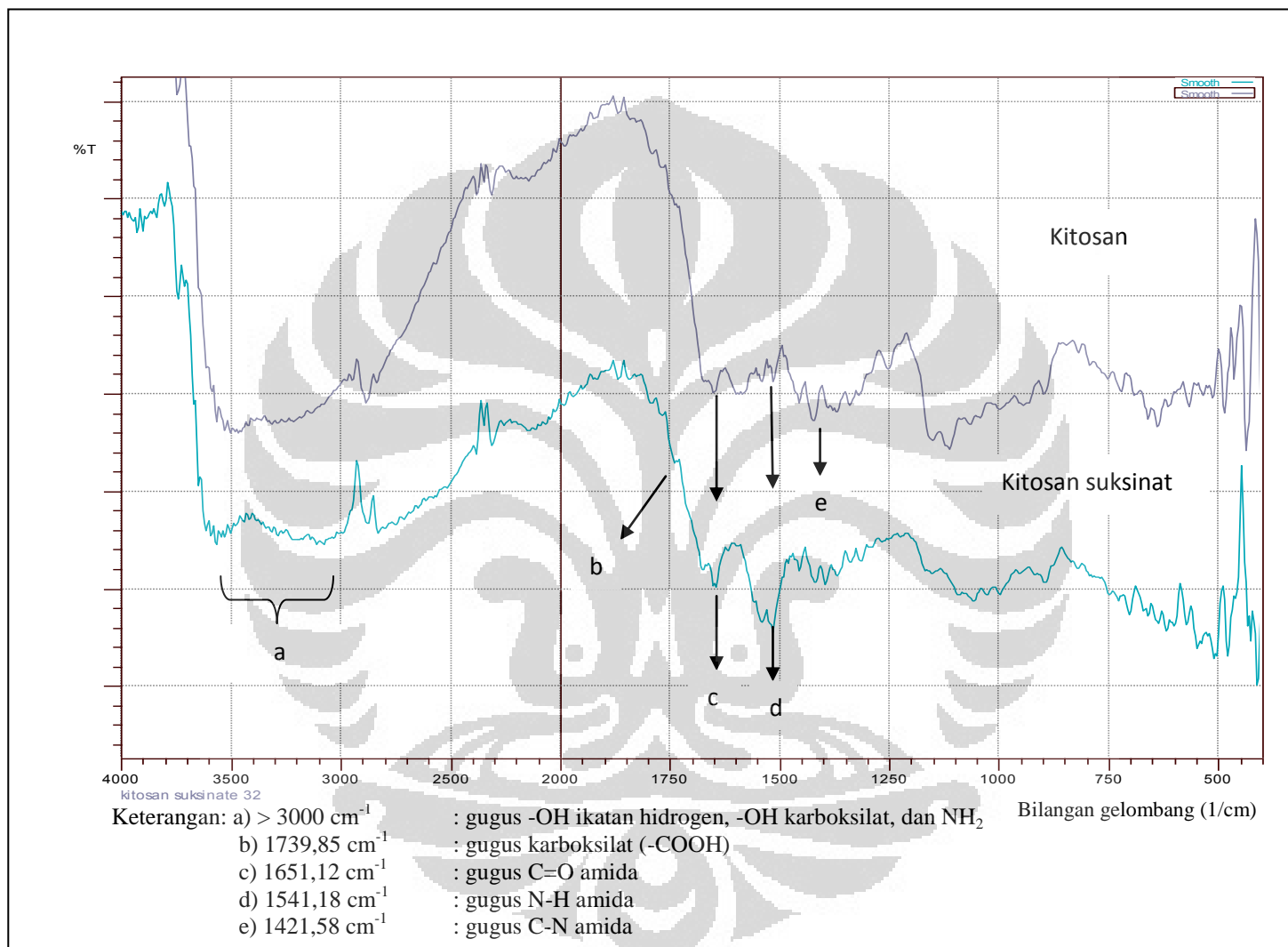
Berdasarkan data pada Tabel 4.3, diketahui bahwa pH yang dihasilkan tidak berbeda jauh dengan pH aquadest. Konsentrasi 1% memiliki pH terbesar sekitar 6,75. Berdasarkan hasil ini, dapat disimpulkan bahwa pH kitosan suksinat mendekati netral sehingga cukup aman digunakan sebagai eksipien farmasi.

4.3.3 Pengenalan Gugus Suksinat dengan FTIR

Karakterisasi kimia untuk mengetahui tersubstitusinya gugus suksinat digunakan alat *Fourier Transformation Infra Red* (FTIR). Spektrum kitosan dan kitosan suksinat ditunjukkan pada Gambar 4.4. Berdasarkan penelitian sebelumnya, spektrum IR kitosan berada pada puncak 1655 cm^{-1} , 1560 cm^{-1} , dan 1380 cm^{-1} (Shigemasa, Matsura, Sashiwa dan Saimoto, 1996). Spektrum IR kitosan

menunjukkan puncak pada $1651,12\text{ cm}^{-1}$ yang menandakan adanya gugus C=O amida, 1540 cm^{-1} menandakan ikatan N-H amida, dan $1421,58\text{ cm}^{-1}$ merupakan tanda ikatan C-N amida. Puncak $-\text{NH}_2$ spesifik amin primer pada bilangan gelombang 3400 cm^{-1} tidak terlihat akibat tertutupi oleh puncak $-\text{OH}$. Spektrum $-\text{OH}$ sifatnya lebar dan monomer kitosan memiliki jumlah gugus $-\text{OH}$ jauh lebih banyak dibandingkan dengan gugus amin.

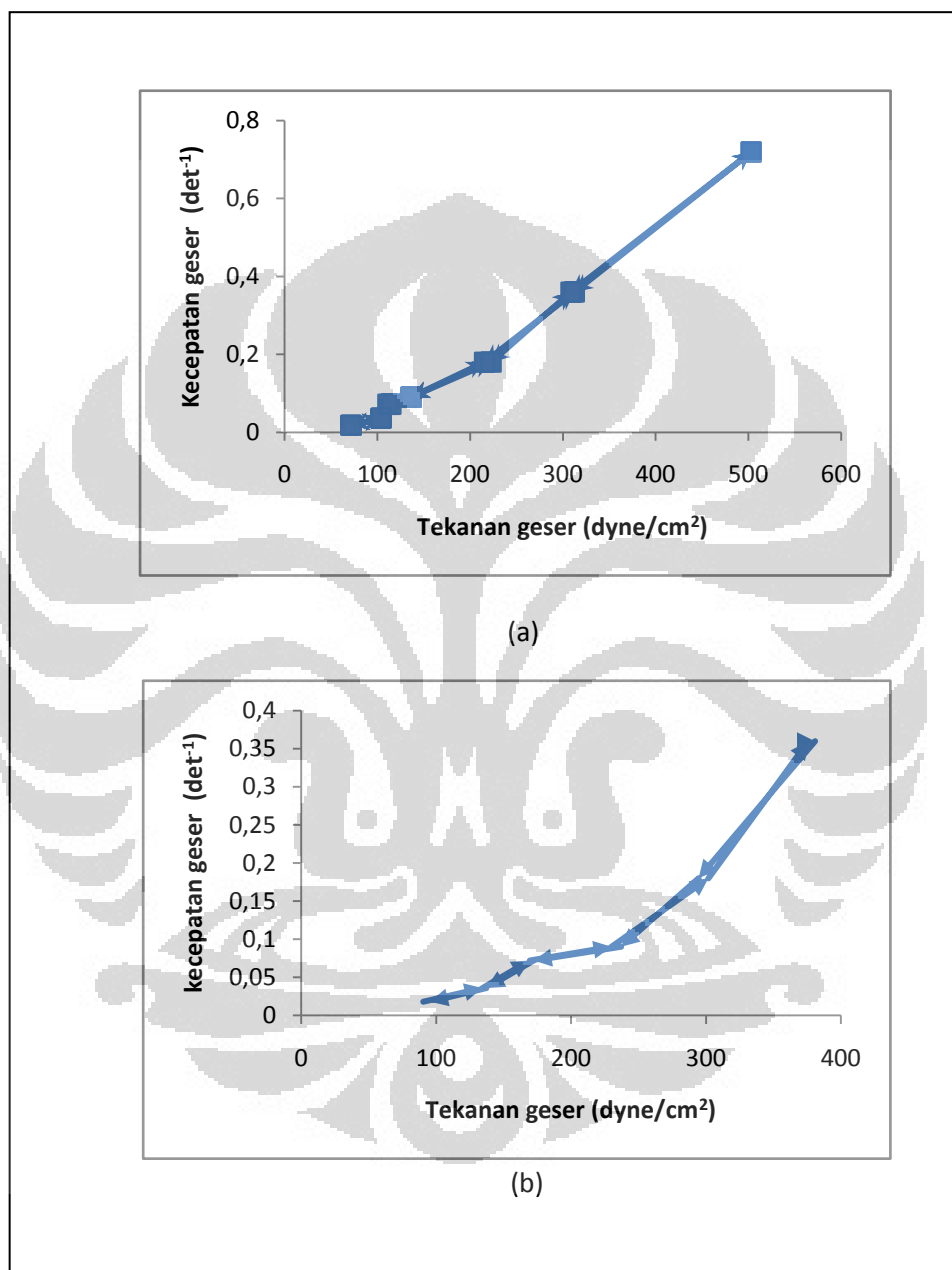
Spektrum IR kitosan suksinat dihasilkan puncak-puncak yang hampir sama dengan kitosan. Puncak $1645,33\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya C=O amida, ikatan C-N tidak terlihat dan ikatan N-H terletak puncaknya pada $1541,18\text{ cm}^{-1}$. Hasil kedua spektrum IR antara kitosan dan kitosan suksinat menunjukkan peningkatan intensitas pada puncak C=O dan N-H amida pada spektrum IR kitosan suksinat. Semula pada kitosan puncak amida hanya disebabkan oleh adanya asetil kemudian meningkat akibat gugus amida dari ikatan antara gugus amin dengan suksinil. Peningkatan ini membuktikan terjadi reaksi substitusi pada gugus amin kitosan. Hal ini diperkuat dengan terbentuknya puncak C=O karboksilat pada bilangan gelombang $1739,85\text{ cm}^{-1}$. Puncak C=O terbentuk akibat terbukanya siklik dari suksinat anhidrida dengan salah satu gugus karboksilatnya membentuk amida dengan gugus amin kitosan sedangkan gugus karboksilat yang satunya memberikan puncak pada bilangan gelombang $1739,85\text{ cm}^{-1}$ (Lima & Airoidi 2003).



Gambar 4.4. Spektrum inframerah kitosan dan kitosan suksinat

4.4 Karakterisasi Fungsional Kitosan Suksinat

4.4.1 Viskositas



Gambar 4.5. Rheogram kitosan suksinat dalam larutan amonium 0,03%; (a) kitosan suksinat 3%, (b) kitosan suksinat 4%

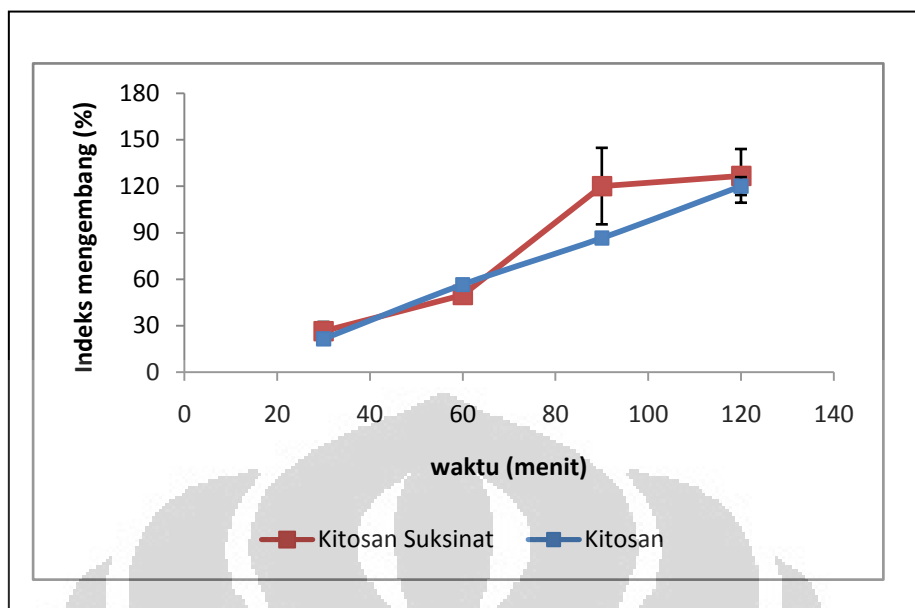
Pengukuran viskositas kitosan suksinat dilakukan pada larutan amonium encer 0,03% (b/v). Sifat alir kitosan tidak banyak berubah ketika dimodifikasi menjadi kitosan suksinat. Uji dilakukan pada kitosan suksinat konsentrasi 3% dan 4%. Berdasarkan hasil uji, dapat disimpulkan bahwa kitosan suksinat memiliki sifat alir pseudoplastis yang dapat dilihat pada Gambar 4.5.

Peningkatan konsentrasi kitosan suksinat menyebabkan meningkatnya viskositas medium. Rheogram lengkung untuk bahan-bahan pseudoplastis gaya per satuan luas (*shearing stress*) terhadap molekul-molekul bahan berantai panjang. Dengan meningkatnya *shearing stress*, molekul-molekul yang secara normal tidak beraturan mulai menyusun sumbu yang panjang dalam arah aliran. Pengarahan ini mengurangi tahanan dalam dari bahan tersebut dan mengakibatkan perbedaan kecepatan (*rate of share*) yang lebih besar pada setiap *shearing stress* berikutnya (Martin, Swarbrick, & Cammarata, 2008).

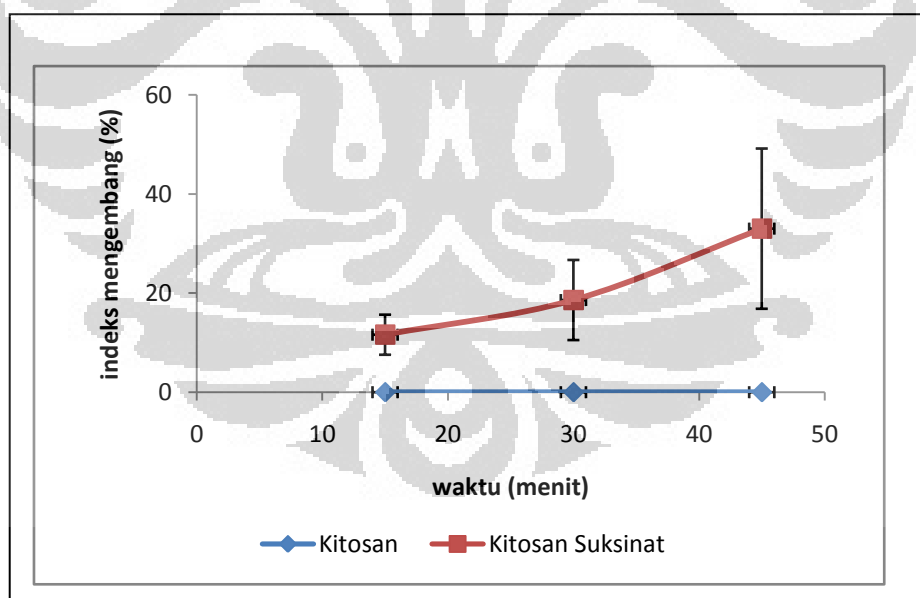
4.4.2 Daya Mengembang

Uji daya mengembang dilakukan pada dua medium yaitu HCl pH 1,2 dan medium fosfat pH 6,8. Uji dilakukan sesuai dengan waktu yang diperlukan yaitu 2 jam pada medium asam dan 45 menit pada medium basa. Data pengembangan polimer pada kedua medium dapat dilihat pada Gambar 4.6 – 4.7. Uji ini dilakukan untuk mengetahui kondisi polimer saat berada pada lambung maupun usus. Berdasarkan data daya mengembang dapat diperkirakan pengaruh N-asilasi kitosan terhadap daya mengembang di suasana asam.

Kitosan merupakan polimer hidrogel sensitif pH yang dapat mengalami perubahan muatan kationik akibat terprotonasinya gugus amin dalam suasana asam menyebabkan kitosan menjadi hidrofilik sehingga dapat menarik air masuk dan polimer mengembang. Peristiwa ini terjadi pada lingkungan asam pada lambung. Kondisi usus menunjukkan hasil sebaliknya yaitu kitosan menjadi hidrofobik.



Gambar 4.6. Kurva indeks mengembang kitosan dan kitosan suksinat dalam HCl pH 1,2 selama 2 jam. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata \pm SD (n=3)



Gambar 4.7. Kurva indeks mengembang kitosan dan kitosan suksinat dalam medium fosfat pH 6,8 selama 45 menit. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata \pm SD (n=3)

Berdasarkan hasil uji daya mengembang yang ditunjukkan pada Gambar 4.6-4.7, diketahui bahwa daya mengembang polimer kitosan suksinat dalam medium asam masih sangat baik sebesar 50% pada menit ke 60 dan meningkat tajam menjadi 126,6% pada 1 jam berikutnya. Hal ini disebabkan masih banyaknya gugus amin yang belum tersubstitusi sehingga gugus tersebut terprotonasi menjadi $-\text{NH}_3^+$ membuatnya menjadi lebih hidrofilik. Kitosan suksinat dalam medium fosfat pH 6,8 mempunyai daya mengembang sebesar 16,1% setelah 45 menit. Peristiwa mengembangnya kitosan suksinat ini disebabkan oleh terdeprotonasinya gugus $-\text{COOH}$ menjadi $-\text{COO}^-$ yang membuatnya menjadi hidrogel anionik yang mampu menarik air ke dalam. Daya mengembang dalam medium basa dipengaruhi oleh derajat substitusi. Semakin besar derajat substitusi maka daya mengembang dalam medium basa akan menjadi lebih besar akibat dari banyaknya gugus karboksilat yang terdeprotonasi.

4.5 Formulasi dan Evaluasi Tablet Inti

4.5.1 Pembuatan Tablet Inti

Tablet inti dibuat dengan menggunakan metode kempa langsung dengan bobot 300 mg. Metode ini dipilih karena lebih praktis, sederhana, dan murah. Pemilihan kempa langsung juga didasarkan pada penggunaan zat aktif yang sangat kecil serta sifat higroskopis natrium diklofenak. Avicel[®] PH 102 digunakan sebagai pengikat dengan persentase yang besar. Hal ini bertujuan untuk meningkatkan kekompakan tablet sehingga menghasilkan nilai keregasan yang rendah. Laktosa anhidrat digunakan sebagai pengisi tambahan bersama Avicel[®] PH 102 dan Primogel sebagai disintegran serta talk sebagai *anti adherent*. Penambahan disintegran ditujukan agar tablet segera hancur pada saat mencapai usus.

4.5.2 Evaluasi Massa Tablet

Evaluasi massa tablet dilakukan untuk mengetahui kualitas laju alir massa tablet yang akan dicetak. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 4.4.

Tabel 4.4. Data evaluasi massa tablet natrium diklofenak

Evaluasi	Hasil
Laju alir	4,22 g/detik
Sudut istirahat	21,8°
Indeks kompresibilitas	13,52%
Ratio Hausner	1,16

Berdasarkan hasil evaluasi massa tablet pada Tabel 4.4, sudut reposit yang dihasilkan berada di bawah rentang istimewa. Indeks kompresibilitas dan ratio Hausner menunjukkan kategori baik. Kesimpulan dari hasil evaluasi massa tablet adalah massa tablet memiliki laju alir yang baik untuk dilakukan pencetakan dengan metode kempa langsung.

4.5.3 Kurva Kalibrasi Natrium Diklofenak

Kurva serapan natrium diklofenak dibuat pada medium fosfat pH 6,8. Panjang gelombang maksimum diperoleh pada konsentrasi 10,2 ppm sebesar 276 nm, bergeser batokromik 1 nm dari yang tercantumkan dalam literatur yaitu 275 nm (Moffat, Osselton, & Widdop, 2005).

Panjang gelombang maksimum 276 nm digunakan untuk membuat kurva kalibrasi. Larutan natrium diklofenak dibuat dalam enam konsentrasi dan diukur serapannya pada λ 276 nm. Konsentrasi dan serapan kemudian dihasilkan persamaan garis sebagai berikut:

$$Y = 0,00357 + 0,02818x \quad r = 0,99992.$$

4.5.4 Evaluasi Tablet Inti

Massa tablet yang telah memenuhi kriteria dicetak dengan bobot 300 mg. Tablet yang telah dicetak dievaluasi meliputi penampilan fisik, keseragaman ukuran dan bobot, kekerasan, keregasan, waktu hancur serta pelepasan zat aktif dalam medium asam dan basa. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 4.5.

Tabel 4.5. Data hasil evaluasi tablet inti

Evaluasi	Hasil
Penampilan	Bulat bikonveks, putih, permukaan licin dan mengkilat
Bobot tablet	302,70 ± 1,34 mg
Diameter tablet	9,0 ± 0 mm
Tebal tablet	4,403 ± 0,126 mm
Keregasan	0,11%
Kekerasan	13,752 ± 1,57 Kp
Waktu hancur	5,49 ± 0,41 menit (5 menit 30 detik)
Pelepasan obat	105,48 ± 2,73%

Berdasarkan hasil evaluasi tablet inti, dapat disimpulkan bahwa tablet inti yang dibuat layak digunakan untuk preparasi tablet salut. Bentuk bikonveks yang terlihat pada Gambar 4.8 ditujukan agar tablet bergulir selama proses penyalutan pada panci.



Gambar 4.8. Penampilan tablet inti

Diameter tablet yang dihasilkan seragam sebesar 9,0 mm dan tebal tablet 4,403 ± 0,126 mm. Keregasan yang diperoleh sebesar 0,105% merupakan hasil yang sangat baik karena dalam proses penyalutan membutuhkan tablet yang kuat.

Hasil keregasan ini dapat meminimalisasi terjadinya kerusakan tablet selama proses penyalutan. Rendahnya nilai keregasan disebabkan oleh penggunaan Avicel[®] PH 102 sebagai pengikat dengan konsentrasi yang besar dalam formulasi sehingga massa tablet menjadi lebih kompak dan kuat (Yihong & Zhang, 2000). Kekerasan tablet juga baik yaitu sebesar 13,75 Kp. Waktu hancur tablet rata-rata 5,49 menit atau sekitar 5 menit 30 detik. Waktu hancur tablet inti natrium diklofenak memenuhi waktu hancur tablet konvensional yaitu waktu hancur kurang dari 15 menit (Departemen Kesehatan RI, 1979). Nilai kekerasan yang tinggi sebesar 13,75 Kp tidak membuat waktu hancur menjadi panjang. Hal ini dikarenakan adanya Primogel[®] yang berfungsi sebagai disintegran yang sangat baik.

Uji disolusi tablet inti natrium diklofenak menggunakan prosedur disolusi tablet natrium diklofenak pelepasan tertunda. Disolusi pada medium HCl pH 1,2 dilakukan selama 2 jam, kemudian dilanjutkan disolusi pada medium fosfat pH 6,8 selama 45 menit (Departemen Kesehatan RI, 1995). Jumlah natrium diklofenak yang terukur selama 2 jam dalam medium HCl pH 1,2 sebanyak $105,48 \pm 2,73\%$ dan jumlah kumulatif dengan penambahan waktu 45 menit dalam medium fosfat pH 6,8 sebesar $106,11 \pm 2,76\%$. Hasil disolusi tablet inti dinyatakan baik karena selama total waktu 2 jam telah terlepas 100% natrium diklofenak. Hal ini disebabkan pada tablet tidak diberi perlakuan untuk menahan pelepasan natrium diklofenak.

Natrium diklofenak mengalami siklisasi dalam medium asam sehingga kelarutannya menjadi sangat kecil dalam medium HCl pH 1,2 hingga <1 mg/ml. Nilai kelarutan ini membuat natrium diklofenak menjadi tidak terukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Frutos, Ballesteros, dan Palomo, 1999). Oleh karena itu, jumlah natrium diklofenak yang dilepaskan diukur dengan cara menaikkan pH medium HCl pH 1,2 hingga pH 6,8. Peningkatan pH dilakukan dengan penambahan natrium hidroksida dan kalium dihidrogen fosfat. Pengukuran serapan natrium diklofenak menggunakan panjang gelombang 276 nm.

4.6 Formulasi dan Evaluasi Tablet Salut

4.6.1 Preparasi dan Viskositas Medium Penyalut

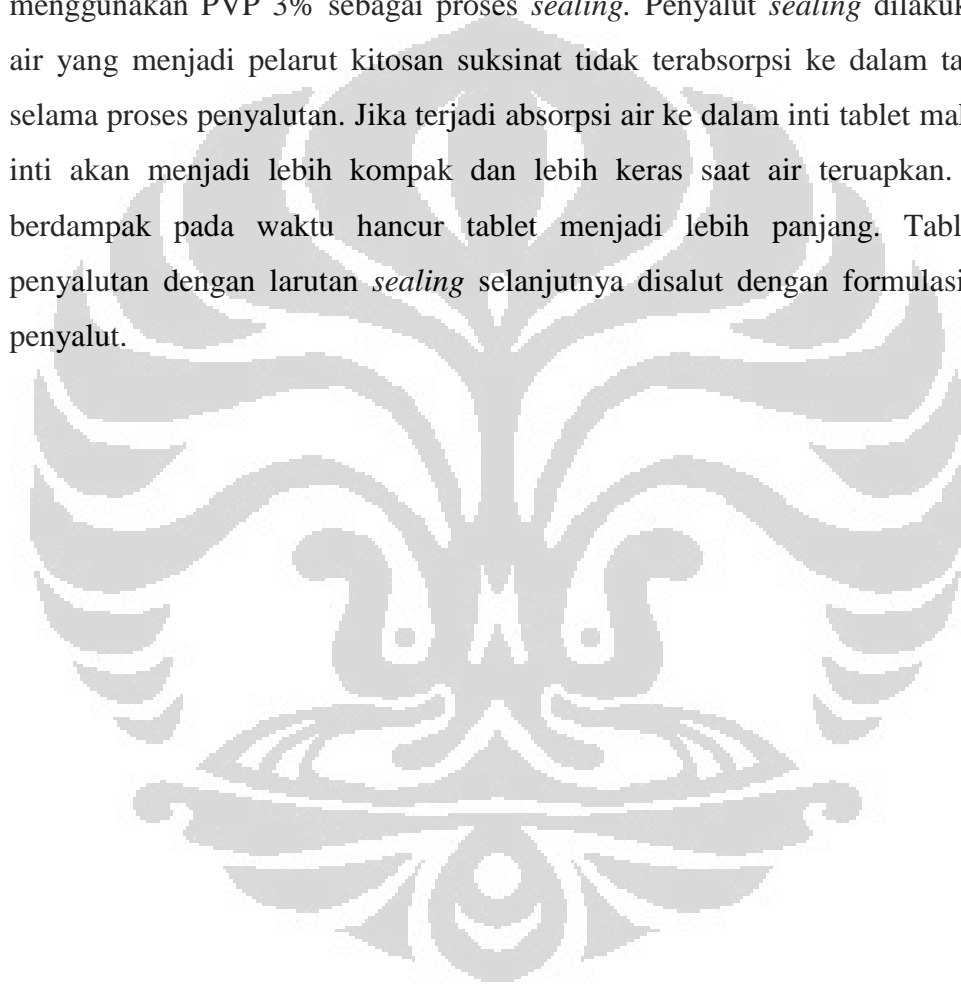
Preparasi medium penyalut dilakukan terhadap 6 formulasi yaitu medium kitosan suksinat 3%, 4%, dan 5% serta tiga formulasi kombinasi kitosan suksinat dengan HPMCP yaitu kitosan suksinat-HPMCP (3:1) 3%, kitosan suksinat-HPMCP (2:1) 3%, dan kitosan suksinat-HPMCP (3:1) 4%. Masing-masing formulasi menggunakan persentase *plasticizer* yang sama yaitu 30% dari polimer. *Plasticizer* digunakan sebagai bahan pengelastis. Hal ini untuk mencegah lapisan salut menjadi rapuh. Konsentrasi *plasticizer* yang umum digunakan antara 30% - 50% dari total polimer salut yang digunakan. Konsentrasi 30% merupakan konsentrasi terendah yang menjadi pilihan untuk mencegah peningkatan viskositas larutan karena *plasticizer* memiliki sifat meningkatkan viskositas larutan. Kitosan suksinat memiliki viskositas yang besar, jika konsentrasi *plasticizer* lebih tinggi akan menyebabkan larutan menjadi lebih kental. Hal ini akan membuat larutan penyalut sulit mengalir selama proses penyalutan.

Larutan penyalut yang telah dibuat selanjutnya diuji viskositasnya menggunakan viskometer Brookfield. Larutan penyalut kitosan suksinat 3%, 4%, kombinasi kitosan suksinat-HPMCP (3:1) dan (2:1) dengan konsentrasi total 3% dapat dilakukan uji viskositas dengan hasil viskositas berturut-turut 1825,7 cps, 2775,5 cps, 1809,4 cps, 1491 cps. Larutan penyalut dengan konsentrasi kitosan suksinat 5%, kitosan suksinat-HPMCP (3:1) 4% secara fisik sudah tidak dapat mengalir sehingga tidak dilakukan pengukuran viskositas dan tidak dilanjutkan ke proses penyalutan. Larutan penyalut dengan konsentrasi kitosan suksinat 4% memiliki viskositas terbesar dibandingkan dengan larutan penyalut lainnya. Hal ini berkaitan dengan konsentrasi yang digunakan. Semakin besar konsentrasi yang digunakan maka viskositas larutan akan meningkat (Guillory, 2009). Larutan penyalut kombinasi kitosan suksinat-HPMCP (3:1) 3% memiliki viskositas yang lebih besar dari kombinasi kitosan suksinat (2:1) 3%. Hal ini menunjukkan bahwa penambahan HPMCP tidak meningkatkan viskositas larutan penyalut. Berdasarkan studi pendahuluan ini, formulasi medium penyalut yang digunakan

selanjutnya adalah kitosan suksinat 3%, kitosan suksinat 4%, dan kombinasi kitosan suksinat-HPMCP (3:1) 3%, dan kitosan suksinat-HPMCP (2:1) 3%.

4.6.2 Preparasi Tablet Salut

Proses penyalutan menggunakan penyemprot (*spray gun*) ukuran besar dengan volume yang digunakan sebanyak 100 ml untuk setiap formulasi. Sebelum disalut dengan larutan penyalut F1-F4, tablet inti terlebih dahulu disalut menggunakan PVP 3% sebagai proses *sealing*. Penyalut *sealing* dilakukan agar air yang menjadi pelarut kitosan suksinat tidak terabsorpsi ke dalam tablet inti selama proses penyalutan. Jika terjadi absorpsi air ke dalam inti tablet maka tablet inti akan menjadi lebih kompak dan lebih keras saat air teruapkan. Hal ini berdampak pada waktu hancur tablet menjadi lebih panjang. Tablet hasil penyalutan dengan larutan *sealing* selanjutnya disalut dengan formulasi larutan penyalut.



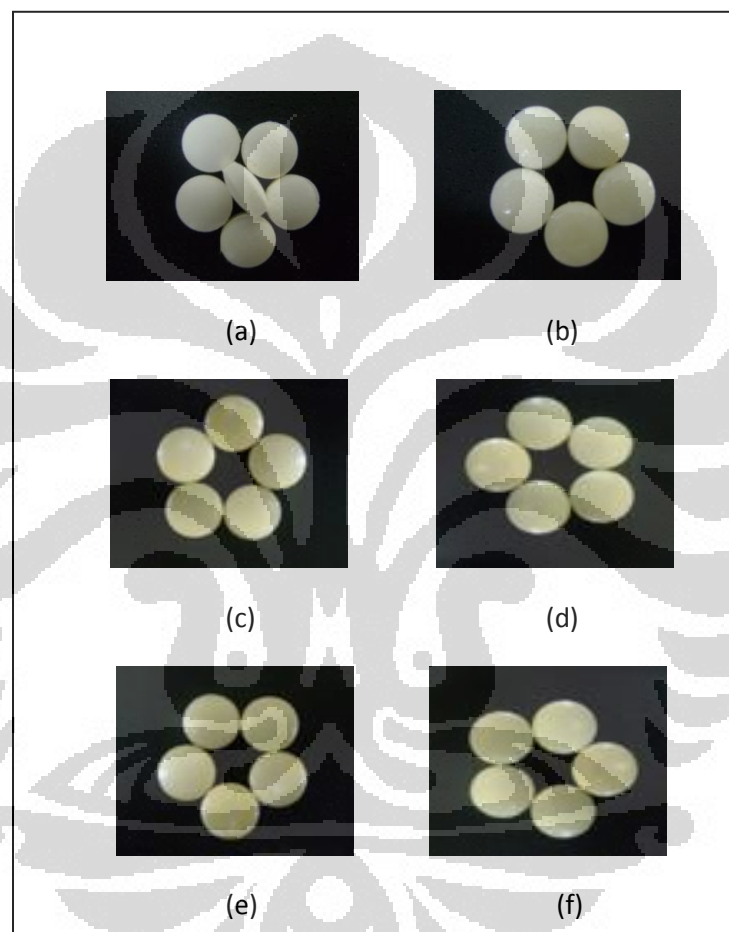
4.6.3 Evaluasi Tablet Salut

Tabel 4.6. Evaluasi tablet salut

Evaluasi	<i>Sealing</i> (PVP 3%)	F1	F2	F3	F4
Penampilan fisik	Bulat bikonveks, warna putih, permukaan licin dan mengkilat	Bulat bikonveks, warna putih, permukaan halus dan tidak mengkilat	Bulat bikonveks, warna coklat, permukaan halus dan tidak mengkilat	Bulat bikonveks, warna coklat, permukaan halus dan tidak mengkilat	Bulat bikonveks, warna coklat, permukaan halus dan tidak mengkilat
Tebal	4,423 ± 0,001 mm	4,453 ± 0,001 mm	4,478 ± 0,0016 mm	4,449 ± 0,0002 mm	4,439 ± 0,002 mm
Diameter	9,015 ± 0,0022 mm	9,048 ± 0,002 mm	9,063 ± 0,001 mm	9,038 ± 0,002 mm	9,031 ± 0,001 mm
Bobot	309,3 ± 0,32 mg	322,1 ± 0,86 mg	327,6 ± 0,59 mg	322,8 ± 1,02 mg	322,4 ± 1,12 mg
Kenaikan bobot	2,19%	4,31%	5,87%	4,96%	4,54%
Uji waktu hancur (Medium Asam)	Hancur	Hancur	Tidak hancur	Tidak hancur	Tidak hancur
Uji waktu hancur (Medium basa)	Tidak dilakukan	Tidak dilakukan	20,95 ± 1,871 menit (20 menit 57 detik)	19,11 ± 0,119 menit (19 menit 7 detik)	17,75 ± 1,294 menit (17 menit 45 detik)
Uji disolusi (medium asam 2 jam)	Tidak dilakukan	32,386 ± 0,613%	16,998 ± 1,083%	8,532 ± 0,892%	6,735 ± 1,157%
Uji disolusi (medium basa 45 menit)	Tidak dilakukan	102,987 ± 1,196%	96,793 ± 2,453%	93,483 ± 3,553%	91,971 ± 2,973%

4.6.3.1 Penampilan Fisik

Semua tablet yang disalut dengan medium penyalut F1-F4 memberikan hasil permukaan salut yang halus dan tidak mengkilat. Permukaan salut yang halus mungkin saja diperoleh dengan proses pengeringan yang baik. Warna tablet salut F1 putih berbeda dengan F2-F4 yang berwarna coklat karena polimer yang dihasilkan berbeda warna. Tablet salut dapat dilihat pada Gambar 4.9.



Gambar 4.9. Tampilan fisik; (a) tablet inti, (b) *sealing*, (c) tablet salut F1, (d) tablet salut F2, (e) tablet salut F3, (f) tablet salut F4

4.6.3.2 Keseragaman Ukuran

Uji keseragaman ukuran dilakukan dengan mengukur diameter dan tebal tablet salut. Setiap tablet salut memenuhi persyaratan keseragaman ukuran

diameter tidak lebih dari 3 kali dan kurang dari 1 1/3 kali tebal tablet (Departemen Kesehatan RI, 1979).

Tabel 4.7. Data keseragaman ukuran tablet salut

Formulasi	Diameter tablet salut		Tebal tablet salut	
	Mean (mm)	KV (%)	Mean (mm)	KV (%)
F1	9,048	0,02	4,453	0,02
F2	9,063	0,01	4,478	0,03
F3	9,038	0,02	4,449	0,01
F4	9,031	0,02	4,439	0,04

Berdasarkan hasil keseragaman ukuran, diperoleh data tablet salut F2 memiliki tebal 4,478 mm dan diameter tablet salut 9,063 mm lebih besar dari tablet salut F1, F3, dan F4 tebal berturut-turut 4,453 mm, 4,449 mm, 4,439 mm dan diameter berturut-turut 9,048 mm, 9,038 mm, dan 9,031 mm. Tablet salut F1, F3, dan F4 yang memiliki konsentrasi yang sama yaitu 3% menunjukkan perbedaan tebal dan diameter tablet salut. Diameter dan tebal F1 lebih besar dari pada tablet salut F3 dan F4. Formulasi kombinasi tablet salut F3 dan F4 menunjukkan bahwa F3 memiliki tebal dan diameter lebih besar dari F4. Seluruh tablet salut F1-F4 memiliki nilai koefisien variasi di bawah 2% dan memenuhi parameter keseragaman.

Perbedaan tebal dan diameter tablet salut dapat disebabkan oleh konsentrasi dan viskositas medium penyalut. Semakin besar konsentrasi polimer penyalut yang digunakan maka viskositas medium penyalut akan semakin besar (Guillory, 2009). Tablet salut F2 memiliki konsentrasi yang lebih besar sehingga menghasilkan diameter dan tebal yang jauh lebih besar. Viskositas terbesar ditunjukkan pada medium penyalut F2 sebesar 2775,5 cps. Tablet salut F1, F3, dan F4 memiliki konsentrasi yang sama tetapi viskositas berbeda. Medium penyalut F1 memiliki nilai viskositas lebih besar dari medium penyalut F3 dan F4 yaitu 1825,7 cps. Viskositas medium penyalut F3 1809,4 cps dan 1491 cps untuk

medium penyalut F4. Viskositas memiliki pengaruh terhadap diameter dan tebal tablet salut. Hal ini terbukti dari perbedaan viskositas formulasi dengan konsentrasi polimer yang sama pada F1, F3, dan F4. Perbedaan viskositas ini disebabkan oleh adanya pengurangan jumlah kitosan suksinat yang digantikan HPMCP.

4.6.3.3 Ketebalan Salut

Ketebalan salut diukur menggunakan data keseragaman tebal dan diameter tablet salut pada masing-masing formulasi. Ketebalan salut merupakan selisih antara tebal dan diameter tablet salut dengan tebal dan diameter tablet inti. Tabel 4.8 menunjukkan ketebalan tablet salut pada masing-masing formulasi tablet salut.

Tabel 4.8. Data uji ketebalan salut

Formulasi	Interval ketebalan salut
F1	48 - 50 μm
F2	63 - 75 μm
F3	38 - 46 μm
F4	31 - 36 μm

Tablet salut F2 memiliki interval ketebalan yang terbesar di antara seluruh tablet salut. Hal ini disebabkan oleh konsentrasi kitosan suksinat yang digunakan paling besar yaitu 4%. Sementara itu, tablet salut kombinasi kitosan suksinat dengan HPMCP menunjukkan bahwa tablet salut F3 menghasilkan ketebalan yang lebih besar dibandingkan dengan tablet salut F4. Tablet salut F1 memiliki tebal salut lebih besar dari tablet salut F3 dan F4. Perbedaan ketebalan salut yang diukur dengan membandingkan diameter dan tebal tablet salut dengan tablet inti dipengaruhi pula oleh konsentrasi polimer yang digunakan dan viskositas medium penyalut (Brady, Durig, & Sherwin, 2009).

4.6.3.4 Uji Kenaikan Bobot

Tablet salut F2 memiliki pertambahan bobot paling besar yaitu 5,87%. Tablet salut F1 dan tablet salut kombinasi kitosan siksinat dengan HPMCP F3 dan F4 memiliki pertambahan bobot yang hampir sama yaitu 4,31%, 4,96%, dan 4,54%. Kenaikan bobot tablet salut dapat meningkatkan penahanan pelepasan obat dalam suasana asam, namun kenaikan bobot lebih dari 5% sudah tidak memenuhi kriteria sebagai tablet salut lapis. Tablet salut F2 tidak memenuhi persyaratan sebagai salut lapis karena kenaikan bobot melebihi 5%.

Kenaikan bobot dipengaruhi oleh konsentrasi polimer dan *plasticizer* yang digunakan. Peningkatan konsentrasi polimer mempengaruhi viskositas larutan penyalut menjadi lebih kental. Kenaikan bobot tablet salut dapat pula dipengaruhi oleh teknik dan jumlah penyemprotan. Jumlah larutan penyalut yang disemprotkan dalam satu kali penyemprotan bisa saja berbeda.

4.6.3.5 Keseragaman Bobot

Bobot rata-rata seluruh tablet salut berada pada kisaran di atas 300 mg. Hal ini berarti 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 5% dan pada kolom B selisih persen yang menjadi batas atas sebesar 10%.

Tabel 4.9. Data keseragaman bobot tablet salut

Formulasi	Keseragaman bobot	
	Mean (mm)	KV (%)
F1	322,1	1,19
F2	327,6	0,92
F3	322,8	0,88
F4	322,4	1,21

Nilai koefisien variasi yang diperoleh pada Tabel 4.9 menunjukkan bahwa seluruh tablet salut memenuhi persyaratan keseragaman bobot dengan koefisien variasi <2%. Hasil uji juga didapatkan bahwa tidak ada satu pun tablet salut yang menyimpang lebih dari 5% dari tabel A dan tabel B.

4.6.3.6 Uji Waktu Hancur

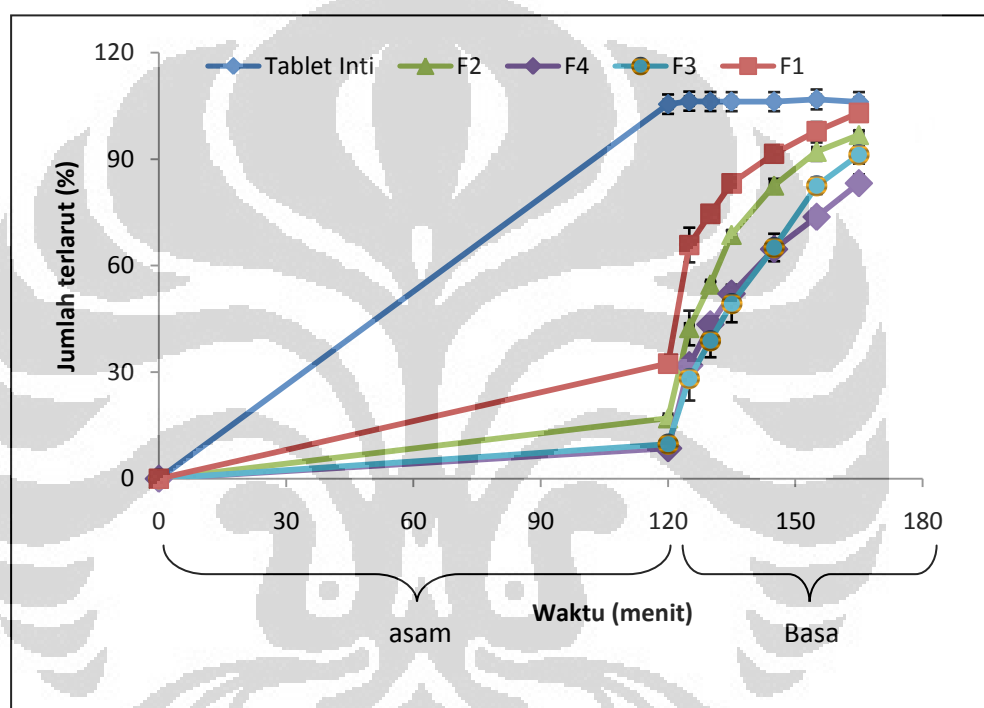
Uji waktu hancur tablet salut enterik dilakukan pada dua medium yaitu medium HCl pH 1,2 dan medium fosfat pH 6,8. Uji pada medium HCl pH 1,2 dilakukan selama 1 jam dengan syarat dalam waktu tersebut tablet tidak boleh hancur, retak, ataupun melunak (Departemen Kesehatan RI, 1995). Uji dilanjutkan pada medium fosfat pH 6,8 selama 45 menit dengan parameter tablet uji sudah tidak terbentuk massa tablet. Waktu 45 menit yang digunakan mengikuti metode disolusi sediaan lepas tertunda natrium diklofenak yang tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi IV.

Berdasarkan hasil uji waktu hancur, tablet salut F1 belum mampu digunakan sebagai bahan penyalut karena tablet melunak setelah 1 jam dalam medium HCl pH 1,2. Tablet salut F2-F4 lebih mampu bertahan secara bentuk fisik dalam medium asam selama 1 jam. Tablet salut tersebut selanjutnya diuji dalam medium basa selama 45 menit. Tablet salut F2 memiliki waktu hancur dalam medium basa selama 20 menit 57 detik, lebih panjang dari tablet salut F3 selama 19 menit 7 detik dan F4 17 menit 45 detik. Hasil uji kehancuran dapat dilihat pada Tabel 4.5.

Tablet salut F1 dengan konsentrasi kitosan suksinat 3% belum mampu bertahan dalam medium asam selama 1 jam. Hal ini dapat disebabkan oleh masih tingginya kelarutan polimer dalam medium asam. Tablet salut F2 dengan konsentrasi kitosan suksinat 4% mengalami perbaikan ketahanan dalam medium asam. Perbaikan ketahanan tablet salut F2 terhadap asam mungkin disebabkan oleh peningkatan konsentrasi polimer. Tablet salut F3 dan F4 merupakan kombinasi kitosan suksinat dengan HPMCP, memiliki konsentrasi polimer yang sama dengan tablet salut F1 tetapi dapat lebih bertahan dalam asam. Hal ini disebabkan oleh adanya HPMCP yang merupakan polimer enterik yang baik

sehingga lapisan salut bertahan dengan baik dalam suasana asam. Waktu hancur tablet salut F2 dalam medium basa lebih lama dibandingkan dengan tablet salut kombinasi F3 dan F4. Hal ini disebabkan oleh adanya HPMCP dalam tablet salut kombinasi F3 dan F4 yang dapat mengembang dan larut dengan cepat pada medium basa pH 6,8 (Rowe, Sheskey, & Owen, 2006).

4.6.3.4 Uji Disolusi



Gambar 4.10. Profil disolusi tablet inti dan tablet salut F1-F4 dalam medium HCl pH 1,2 selama 2 jam dan medium fosfat pH 6,8 selama 45 menit. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata \pm SD (n=3)

Berdasarkan profil disolusi tablet salut natrium diklofenak pada Gambar 4.10, tablet salut F1 dan F2 belum dapat menahan pelepasan obat dalam medium asam karena pelepasan pada asam masih di atas 10%, yaitu sekitar 32,368% dan 16,998% secara berturut-turut. Menurut Farmakope Indonesia edisi IV, sediaan salut enterik memenuhi persyaratan jika pelepasan obat dalam medium HCl pH 1,2 di bawah 10%. Besarnya natrium diklofenak yang dilepaskan disebabkan oleh

masih besarnya kemampuan kitosan suksinat untuk larut dalam asam. Tablet salut kombinasi F3 dan F4 menunjukkan hasil yang lebih baik dengan pelepasan natrium diklofenak dalam medium asam di bawah 10%, yaitu 8,532% dan 6,735% secara berturut-turut. Kombinasi penyalut enterik antara kitosan suksinat dengan HPMCP memperbaiki kualitas tablet salut karena HPMCP merupakan polimer enterik.

Hasil pelepasan obat tablet F1 dan F2 setelah disolusi selama 45 menit dalam medium fosfat pH 6,8 menghasilkan jumlah kumulatif obat terlarut mencapai 102,987% dan 96,793% secara berturut-turut. Di sisi lain, tablet salut kombinasi F3 dan F4 memperoleh jumlah kumulatif sebesar 91,179% dan 83,195% secara berturut-turut. Jumlah natrium diklofenak yang dilepaskan dalam medium fosfat pH 6,8 tidak terlepas dari pelebaran kelarutan kitosan suksinat dalam basa. Semua tablet salut F1-F4 memenuhi persyaratan pelepasan kumulatif dalam medium basa karena telah melebihi $Q + 5\%$ dimana Q tablet lepas tunda natrium diklofenak sebesar 75%.

Berdasarkan penelitian ini, kitosan suksinat telah berhasil disintesis menggunakan metode pelarut air. Derajat substitusi kitosan suksinat yang diperoleh sebesar 3,65 mol/g dengan perluasan kelarutan dalam medium basa. Peningkatan daya mengembang kitosan suksinat terjadi pula dalam medium basa. Kitosan suksinat selanjutnya digunakan sebagai penyalut dengan 4 formulasi yaitu F1-F4. Formulasi F1 dan F2 belum mampu digunakan sebagai bahan penyalut pada sediaan tablet salut enterik karena pelepasan obat dalam asam masih lebih dari 10%, namun pelepasan obat kumulatif tablet salut F1 dan F2 dalam medium basa memenuhi persyaratan tablet salut enterik dengan pelepasan zat aktif lebih dari 80%. Oleh karena itu, agar dapat menahan pelepasan obat dalam medium asam perlu dikombinasikan dengan polimer enterik seperti hidroksi propil metil selulosa ftalat (HPMCP). Tablet salut enterik kombinasi kitosan suksinat dengan HPMCP F3 dan F4 mampu menahan pelepasan obat dalam asam di bawah 10% dan jumlah kumulatif obat yang dilepaskan dalam medium basa melebihi 80% sehingga memenuhi persyaratan sebagai tablet salut enterik.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Kitosan suksinat telah berhasil diperoleh dari reaksi N-asilasi kitosan dengan suksinat anhidrida menggunakan pelarut air.
2. Diperoleh hasil karakterisasi kitosan suksinat dengan derajat substitusi sebesar 3,65 mol/g dan perubahan kelarutan dalam medium basa.
3. Kombinasi kitosan suksinat dengan HPMCP perbandingan (3:1) dengan konsentrasi 3% mampu menahan pelepasan obat dalam medium asam di bawah 10% dan memenuhi jumlah kumulatif obat yang dilepaskan lebih dari 80%.

5.2. Saran

1. Kitosan suksinat yang dihasilkan perlu dilakukan aplikasi lainnya menjadi bentuk sediaan lain seperti bahan salut pada sediaan tablet salut lepas terkendali.
2. Perlu dilakukan penelitian selanjutnya dengan mereaksikan kembali gugus asil lainnya seperti ftalat anhidrida agar diperoleh polimer yang lebih menahan pelepasan obat dalam asam.
3. Perlu dilakukan optimasi terhadap rentang waktu reaksi terhadap derajat substitusi agar diperoleh nilai derajat substitusi yang lebih besar.

DAFTAR ACUAN

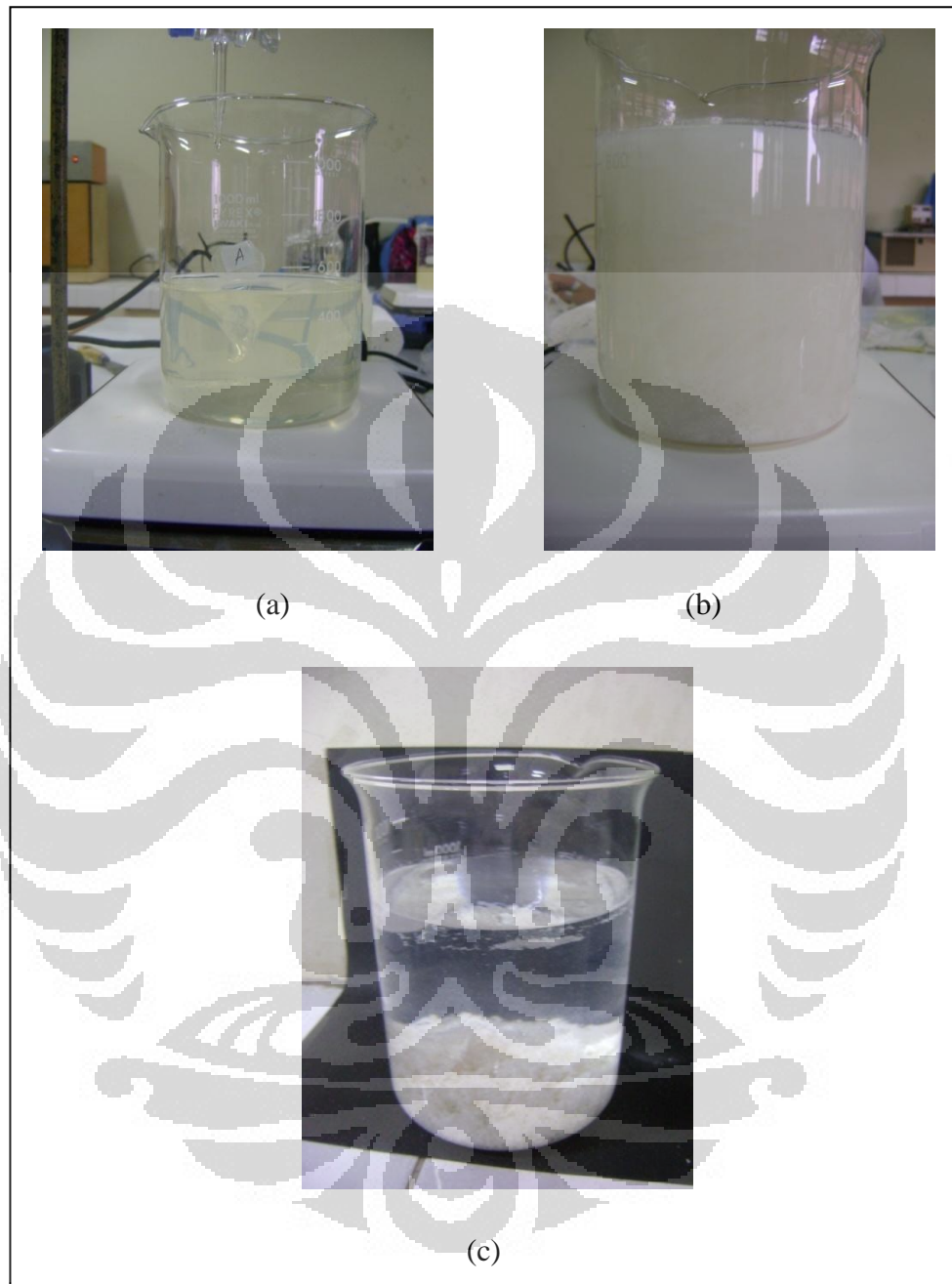
- Ansel, H.C., Allen, L.V., & Popovich, N.G. (1999). *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System, 7th edition*. USA: Lippincott Williams & Winkins
- Aiedeh, Khaled dan O. Taha. (1999). Synthesis of Chitosan Succinate and Chitosan Phthalate and Their Evaluation as Suggested Matrices in Orally Administered, Colon-Specific Drug Delivery System. *Arch. Pharm.Pharm.Med.Chem.*332, 103 – 107
- Aiping, Zhu., Tiam, Wu., Lanhua., Hao, Ming., & Ping, Chok. (2006). Synthesis and Characterization of N-succinyl-chitosan and Its Self-assembly of Nanospheres. *Carbohydrate Polymers* 66, 274–279
- Borzacchiello A., Ambrosio L., Netti PA., Nicolais L., Peniche C., Gallardo A., San, RJ. (2001). Chitosan-based hydrogels: synthesis and characterization. *J Mat Sci: Materials in Medicine* 12, 861-864.
- Brady, James E., Thomas Dürig, and Sherwin S. Shang. (2009). Polymer Properties and Characterization. Dalam : Qiu, Yihong, Yisheng Chen, dan Geoff G. Z. Zhang. (ed). (2009). *Developing Solid Oral Dosage Forms* (211). New York : Academic Press
- Champagne, Laki M. (2008). The Synthesis of Water Soluble n-Acyl Chitosan Derivatives for Characterization as Antibacterial Agents. *Academic Dissertation The Department of Chemistry, B.S. Xavier University of Louisiana*
- Cole, Graham. (1995). *Pharmaceutical Coating Technolgy*. USA: Taylor & Francis Group, LLC. 7-49, 442.
- Departemen Kesehatan RI. (1979). *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta. 6, 7, 1050,
- Departemen Kesehatan RI. (1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta. 145, 1083-1085, 1086-1087, 1143.

- Dutta, P. Kumar., & Tripathi, V.S. (2004). Chitin and Chitosan: Chemistry, Properties, and Applications. *Journal of Scientific and Industrial Research* 63, 20-31.
- Frutos, P., Palomo, M.E., Ballesteros, M.P. (1999). Analysis of diclofenac sodium and derivatives. *Journal of pharm and Biomed* vol 21, 83-94
- Ganeswara, G.S. (ed.). (2007). *Farmakologi dan Terapi edisi 5*. Jakarta: Bagian farmakologi Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.
- Guillory, J. Keith. (2009). *Developing solid oral dosage forms: Pharmaceutical theory and practice*. USA: Charon Tech
- Illum, L. (1998). Chitosan and Its Use as a Pharmaceutical Excipient. *Pharmaceutical Research* 15 (9)
- Jon, S, E. Lee, J. J. Lee, I-H. (2007). Transmucosal Delivery of Pharmaceutical Active Substances. *United States Patent Application Publication*. US20070292387.
- Kumar, M.N.V.R. (1999). Chitin and Chitosan fibres: A review. *Mater Sci* 22 (5), 905-915. Indian Academy of Sciences Database
- Lachman, Leon., Lieberman, Herbert A., & Joseph B.Schwartz. (Ed.). (1990). *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 3* (2nd Ed.) 123- 138, 784,592. USA: Marcel Dekker.
- Lee, Duck Weon, Hosun Lim, Chong, Ha Na, dan Woo Sub Shim. (2009). Advances in Chitosan Material and its Hybrid Derivatives: A Review. *The Open Biomaterials Journal* 1, 10-20.
- Lima IS, Airoidi C. (2003). Interaction of copper with chitosan and succinic anhydride derivative - a factorial design evaluation of the chemisorption process. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng* 229, 129-136.
- Martin, A., Swarbrick, J., & Cammarata, A. (1990). *Farmasi Fisika : Dasar – Dasar Kimia Fisik dalam Ilmu Farmasetik, jilid 2, edisi III*. (Joshita, Penerjemah) Jakarta : UI Press, 859
- Mathiowitz, Edith. (Ed.). (1999). *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Volume 1 & 2. New York: John Wiley & Sons. 299 – 309

- Moffat, Anthony C, M. Osselton, D & Widdop, B. (2005). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons 3rd Edition*. London: Pharmaceutical Press.
- Noerati, Cyntia L. Radiman, Achmad, Saadijah & Ariwahjoedi, Bambang. (2007). Sintesis Kitosan Suksinat Larut Air. *Akta Kimindo* 2(2),113-116
- Porter, S. C., & Bruno, C. H. (1990). Coating of Pharmaceutical Solid Dosage Forms. Dalam H. A. Lieberman, L. Lachman, & J. B. Schwartz. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (2nd ed., Vol. 3, 93-113). USA: Marcel Dekker.
- Porter, Stuart., Sackett, Gary., Liu, Lirong. (2009). Development, optimization, and scale-up of process parameter: pan coaring. Dalam Qiu, Yihong, Yisheng Chen and Geoff G. Z. Zhang (ed). *Developing Solid Oral Dosage Forms* (211). New York : Academic Press
- Reading, M., Craig, Q. M., & Duncan. (2007). *Thermal Analysis of Pharmaceutical*. USA: Taylor & Francis Group
- Rowe, R.C, Sheskey, P.J., & Owen, S.C. (2006). *Handbook of Pharmaceutic Excipients 5th edition*. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Sakkinen, 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*.
- Niazi, K. Sarfaraz (2004). *Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations Volume 1: Compressed solid product*. New York: CRC Press
- Shargel, L., Yu, Andrew. (2004). *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics (5th ed)*. USA: Mc. Graw Hills Acces Pharmacy
- Shigemasa, Y. Matura, H. Sashiwa, H. Saimoto, H. (1996). Evaluation of different absorbance ratios from IR spectroscopy for analyzing the degree of deacetylation in chitin, *Int. J biol Macromol* 18, 237-242
- Sweetman, Sean C (ed.). (2009). *Martindale the Extra Pharmacopoeia 36th edition*. London: Pharmaceutical Press.

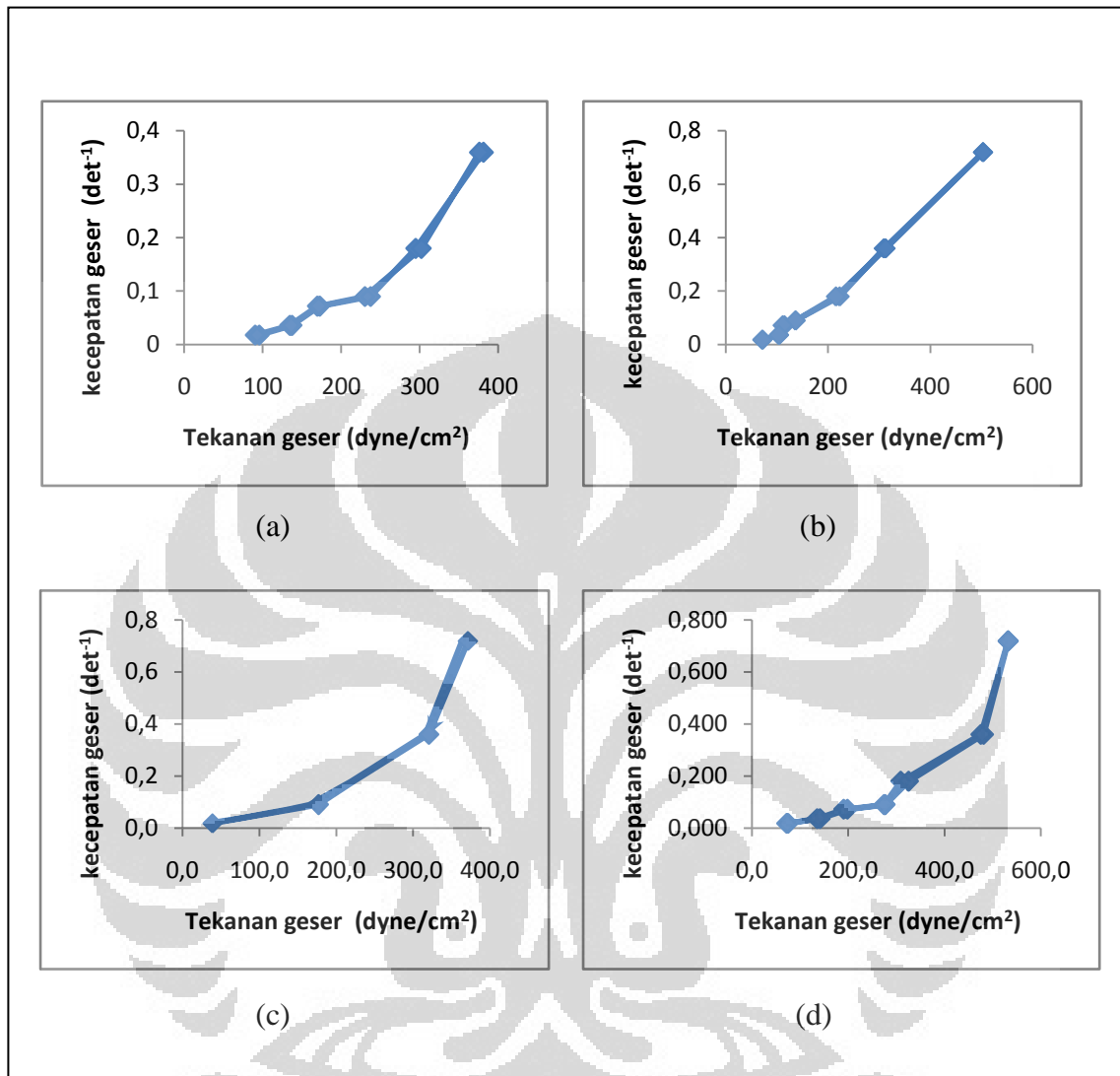
- Turk, C. T., Hascicek, & Gonul, N. (2009). Evaluation of Drug-polimer Interaction in Polymeric Microsphere Containing Diltiazem Hydrochloride. *J. Thermal Analysis and Calorimetry* 95 (3) 856-869
- Wong, Tin W. (2009). Chitosan and Its Use in Design of Insulin Delivery System. *Recent Patents on Drug Delivery and Formulation* 3, 8-25.
- Yan, Chengyun, Chen, Dawei., & Gu, Jiwei. (2006). Preparation of N-succinyl – Chitosan and Their Physical Chemical Properties as a Novel Excipient. *Yakugaku Zasshi* 126 (9), 789-793
- Yang, Hao. (2009). Relationships between the molecular structure and moisture-absorption and moisture retention abilities of succinyl chitosan. *J Biotech* 8 (17)
- Yihong, Q., & Zhang, G. (2000). Research and Development Aspects of Oral Controlled Release Dosage Form. Dalam D. L. Wise (Ed.). *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology* (469). New York: Marcel Dekker.

Lampiran 1.
Gambar proses sintesis kitosan suksinat



Keterangan: (a) medium awal kitosan; (b) medium selama sintesis; (c) hasil sintesis

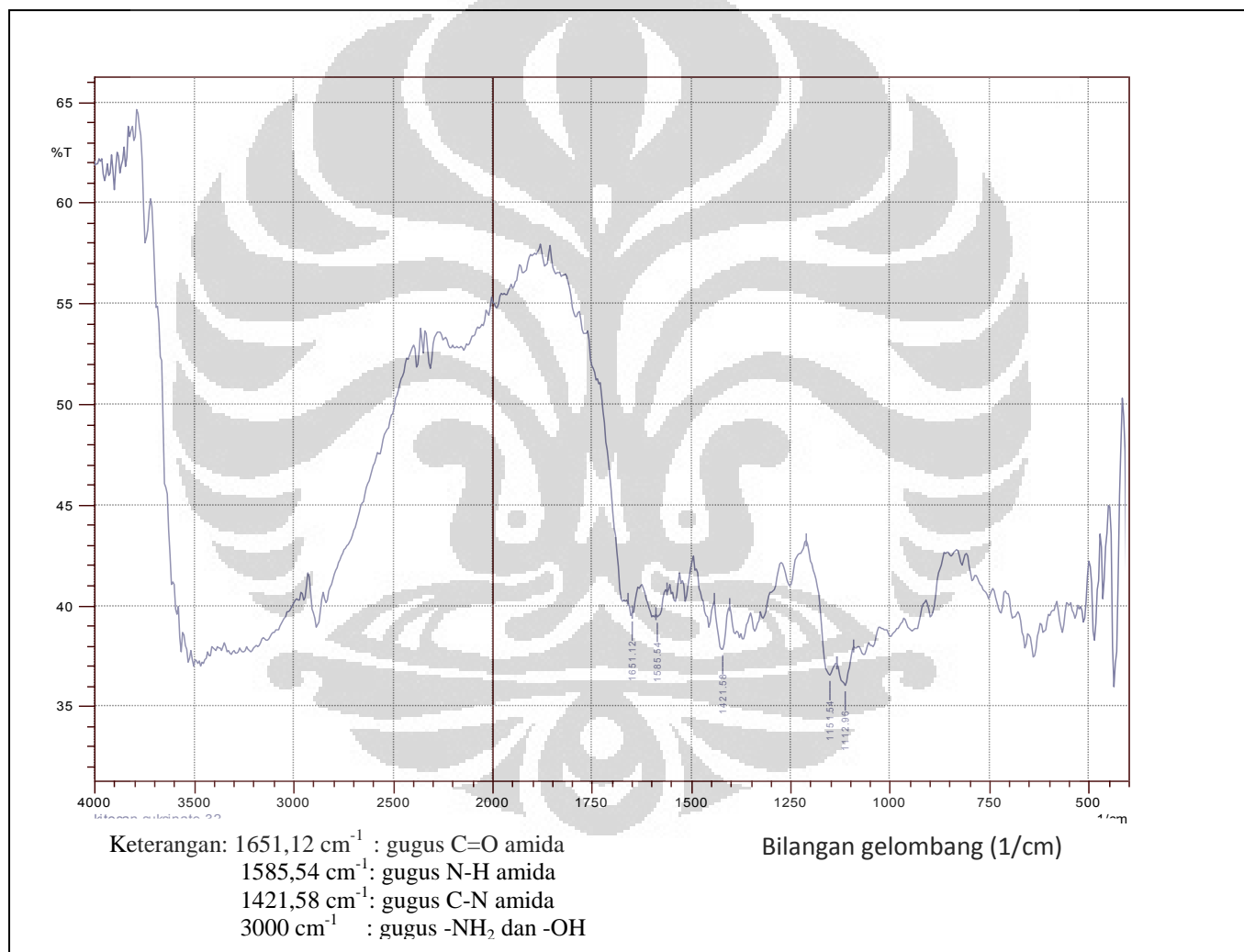
Lampiran 2.
Rheogram larutan penyalut dalam larutan amonium 0,03%



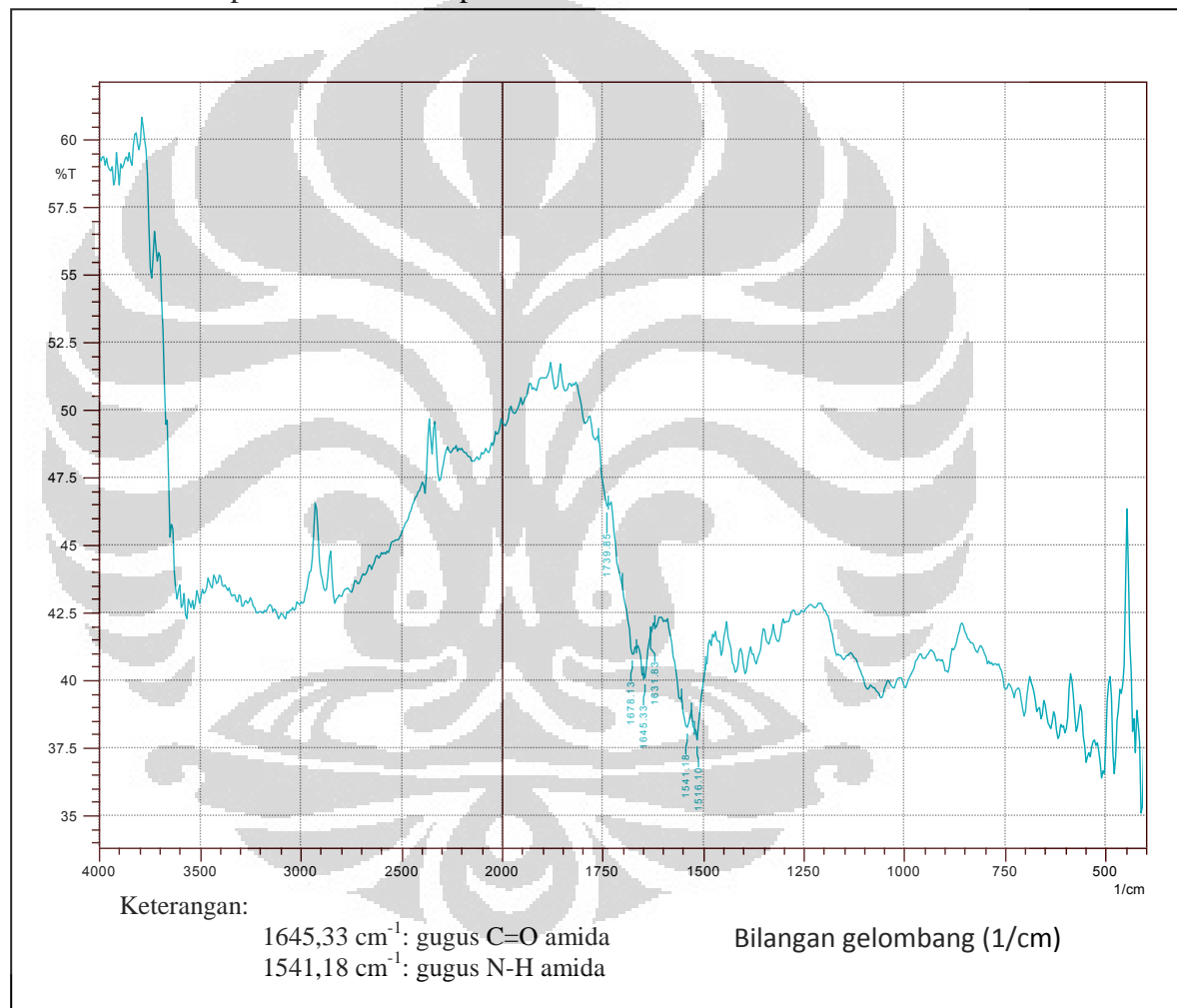
Keterangan:

- (a) : Medium penyalut kitosan suksinat 3%
- (b) : Medium penyalut kitosan suksinat 4%
- (c) : Medium penyalut kombinasi kitosan suksinat-HPMCP (3:1) 3%
- (d) : Medium penyalut kombinasi kitosan suksinat-HPMCP (2:1) 3%

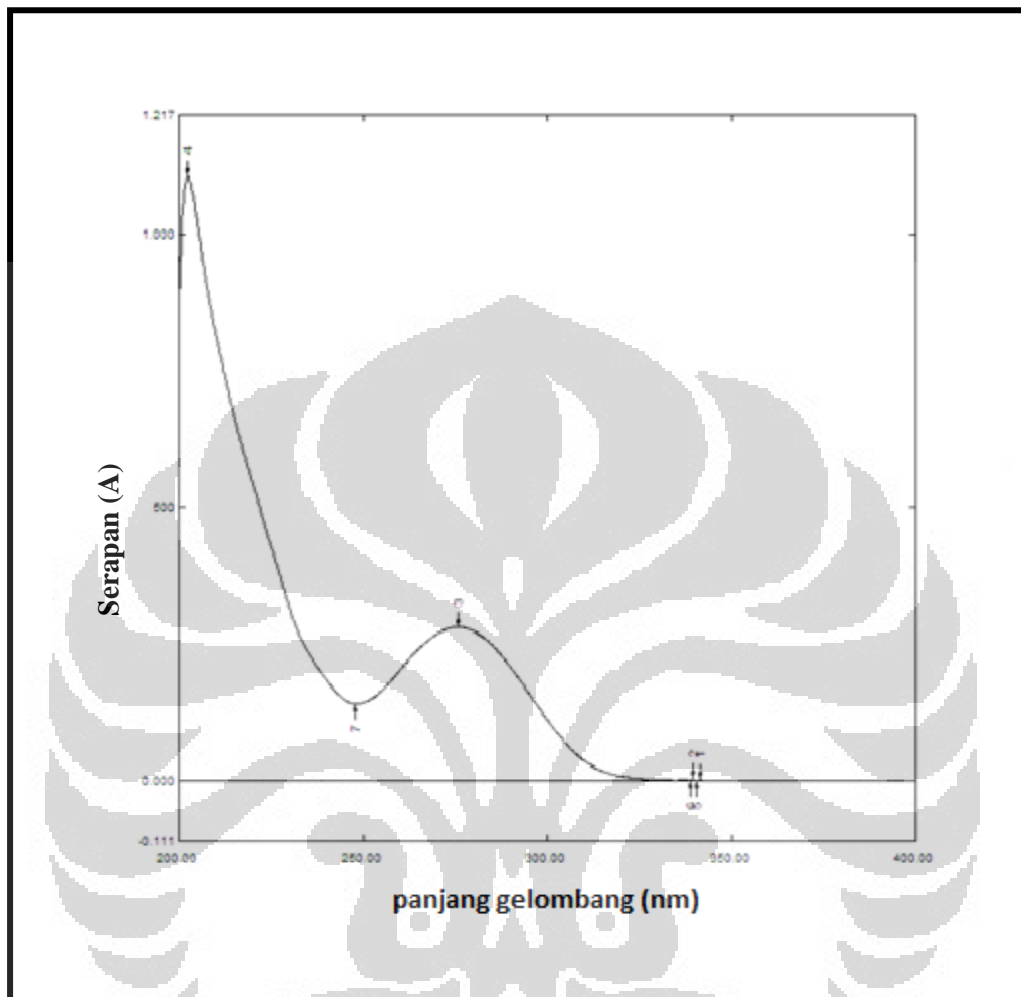
Lampiran 3. Gambar spektrum inframerah kitosan



Lampiran 4. Gambar spektrum inframerah kitosan suksinat

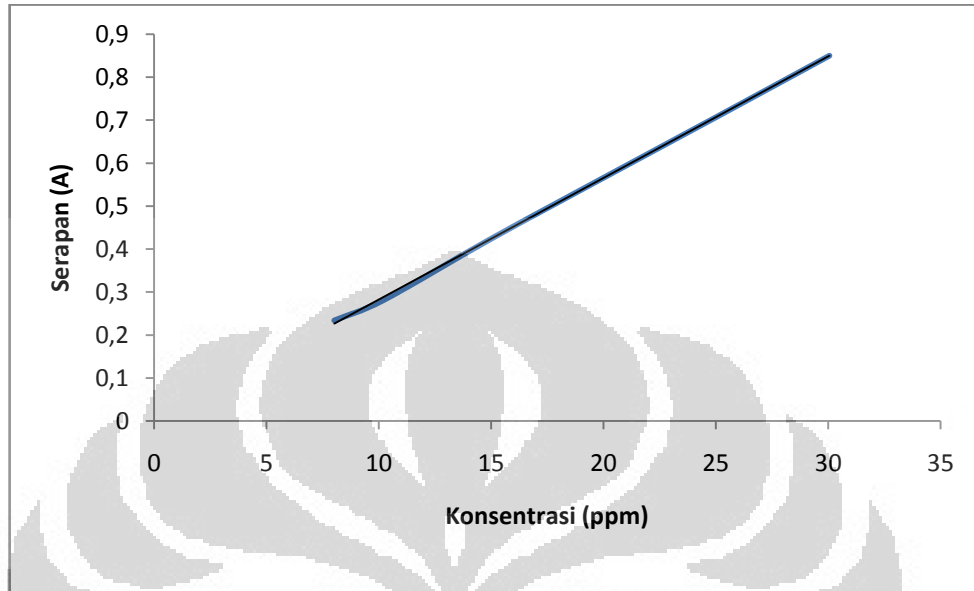


Lampiran 5.
Gambar spektrum serapan natrium diklofenak dalam medium fosfat pH 6,8

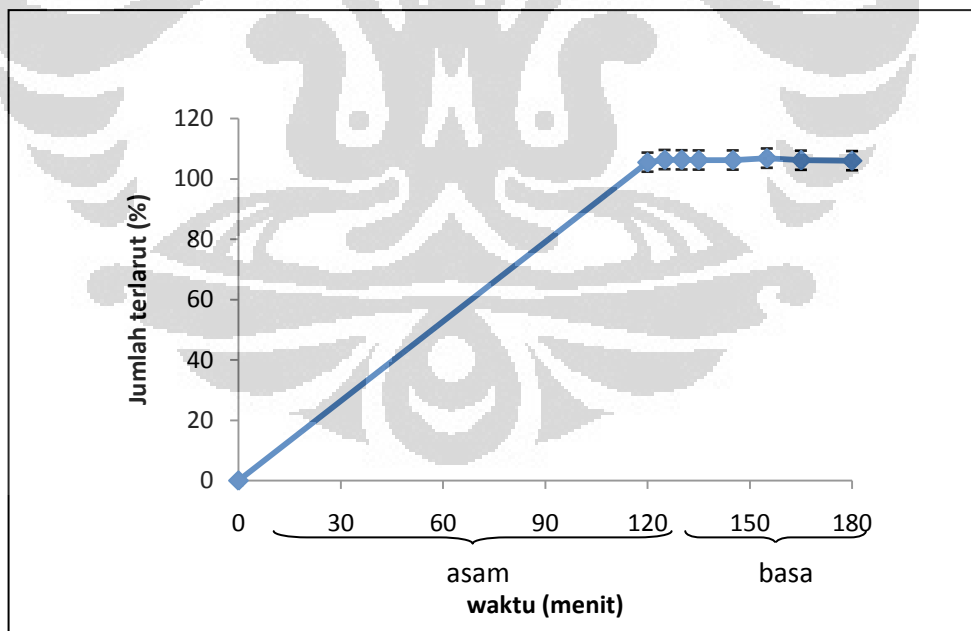


Keterangan: panjang gelombang maksimum natrium diklofenak ditunjukkan pada λ 276,0 nm

Lampiran 6.
Gambar kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam medium fosfat pH 6,8
pada λ 276 nm



Lampiran 7.
Gambar profil disolusi tablet inti natrium diklofenak



Keterangan: natrium diklofenak terdisolusi dalam medium HCl pH 1,2 selama 2 jam dilanjutkan dalam medium fosfat pH 6,8 selama 45 menit. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata \pm SD (n=3)

Lampiran 8.

Tabel data uji daya mengembang kitosan dan kitosan suksinat

Waktu	Kitosan		Kitosan Suksinat	
	Medium HCl pH 1,2			
30	21,6	± 2,886	26,6	± 5,773
60	56,6	± 2,886	50	± 2,887
90	86,6	± 2,886	120	± 24,664
120	120	± 5,773	126,6	± 17,32
Medium fosfat pH 6,8				
15	0	± 0	11,6	± 4,041
30	0	± 0	18,6	± 8,0829
45	0	± 0	33	± 16,166

Lampiran 9.

Tabel data disolusi tablet inti natrium diklofenak pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,05^{\circ}\text{C}$.

Tablet Inti		
Medium	Waktu (menit)	Jumlah kumulatif ± SD (%)
HCl pH 1,2	0	0 ± 0,000
	120	105,467 ± 2,730
	5	106,318 ± 2,682
	10	106,219 ± 2,688
	15	106,173 ± 2,681
fosfat pH 6,8	25	106,170 ± 2,680
	35	106,799 ± 2,794
	45	106,113 ± 2,756
	60	105,967 ± 2,757

Lampiran 10.
Tabel hasil uji disolusi tablet salut F1-F4 pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,05^{\circ}\text{C}$

Medium	Waktu (menit)	Formulasi			
		F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)
HCl pH 1,2	0	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0 ± 0	0 ± 0
	120	32,386 ± 0,613	16,998 ± 1,083	8,532 ± 0,892	6,735 ± 1,157
	5	65,798 ± 4,882	42,423 ± 6,193	31,855 ± 3,016	28,181 ± 2,773
	10	74,609 ± 0,803	54,661 ± 4,622	43,471 ± 2,192	38,799 ± 3,356
	15	83,170 ± 1,171	68,703 ± 5,281	52,084 ± 4,175	49,318 ± 3,473
fosfat pH 6,8	25	91,479 ± 1,847	82,597 ± 3,873	64,602 ± 7,065	65,094 ± 1,679
	35	97,854 ± 2,592	92,084 ± 2,279	73,755 ± 9,041	82,43 ± 4,795
	45	102,987 ± 1,196	96,793 ± 2,453	83,195 ± 8,124	91,179 ± 2,973
	60	107,030 ± 2,645	99,704 ± 2,196	95,26 ± 4,914	100,275 ± 1,906

Keterangan:

- F1 : Tablet salut dengan penyalut kitosan suksinat 3%
 F2 : Tablet salut dengan penyalut kitosan suksinat 4%
 F3 : Tablet salut dengan penyalut kitosan suksinat-HPMCP (3:1) 3%
 F4 : Tablet salut dengan penyalut kitosan suksinat-HPMCP (2:1) 3%
 Durasi waktu : Medium HCl pH 1,2 selama 2 jam dan medium fosfat pH 6,8 selama 45 menit

Lampiran 11.
Tabel data viskositas kitosan suksinat 3%

spindel	Kecepatan (rpm)	Skala yang terbaca (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times F$)	Tekanan geser ($F/A = dr \times 7,187$)	Kecepatan geser ($dv/dr = F/A \times (1/\eta)$)
1	0,5	10	400	4000	71,87	0,0179675
1	1	14,5	200	2900	104,2115	0,035935
1	2	16	100	1600	114,992	0,07187
1	2,5	19	80	1520	136,553	0,0898375
1	5	31	40	1240	222,797	0,179675
1	10	43	20	860	309,041	0,35935
1	20	70	10	700	503,09	0,7187
1	20	70	10	700	503,09	0,7187
1	10	43,5	20	870	312,6345	0,35935
1	5	30	40	1200	215,61	0,179675
1	2,5	19	80	1520	136,553	0,0898375
1	2	15,5	100	1550	111,3985	0,07187
1	1	14,5	200	2900	104,2115	0,035935
1	0,5	10	400	4000	71,87	0,0179675

Lampiran 12.
Tabel data viskositas kitosan suksinat 4%

spindel	Kecepatan (rpm)	Skala yang terbaca (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times F$)	Tekanan geser ($F/A = dr \times 7,187$)	Kecepatan geser ($dv/dr = F/A \times (1/\eta)$)
1	0,5	13,3	400	5320	95,5871	0,0179675
1	1	19,1	200	3820	137,2717	0,035935
1	2	24	100	2400	172,488	0,07187
1	2,5	33	80	2640	237,171	0,0898375
1	5	41	40	1640	294,667	0,179675
1	10	53	20	1060	380,911	0,35935
1	10	52,3	20	1046	375,8801	0,35935
1	5	42	40	1680	301,854	0,179675
1	2,5	32	80	2560	229,984	0,0898375
1	2	23,6	100	2360	169,6132	0,07187
1	1	18,7	200	3740	134,3969	0,035935
1	0,5	12,6	400	5040	90,5562	0,0179675

Lampiran 13.
Tabel data viskositas kitosan suksinat – HPMCP (2:1) 3%

spindel	Kecepatan (rpm)	Skala yang terbaca (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times F$)	Tekanan geser ($F/A = dr \times 7,187$)	Kecepatan geser ($dv/dr = F/A \times (1/\eta)$)
1	0,5	5,4	400	2160	38,810	0,018
1	1	10,3	200	2060	74,026	0,036
1	2	19,8	100	1980	142,303	0,072
1	2,5	24,6	80	1968	176,800	0,090
1	5	31	40	1240	222,797	0,180
1	10	44,6	20	892	320,540	0,359
1	20	51,7	10	517	371,568	0,719
1	20	50,6	10	506	363,662	0,719
1	10	44	20	880	316,228	0,359
1	5	30,5	40	1220	219,204	0,180
1	2,5	23	80	1840	165,301	0,090
1	2	19	100	1900	136,553	0,072
1	1	10	200	2000	71,870	0,036
1	0,5	4,3	400	1720	30,904	0,018

Lampiran 14.
Tabel data viskositas kitosan suksinat-HPMCP (3:1) 3%

Spindel	Kecepatan (rpm)	Skala yang terbaca (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\eta = dr \times F$)	Tekanan geser ($F/A = dr \times 7,187$)	Kecepatan geser ($dv/dr = F/A \times (1/\eta)$)
1	0,5	7,6	400	3040	54,621	0,018
1	1	12,4	200	2480	89,119	0,036
1	2	21	100	2100	150,927	0,072
1	2,5	32	80	2560	229,984	0,090
1	5	45,3	40	1812	325,571	0,180
1	10	49,2	20	984	353,600	0,359
1	20	54	10	540	388,098	0,719
1	20	53,2	10	532	382,348	0,719
1	10	48	20	960	344,976	0,359
1	5	43	40	1720	309,041	0,180
1	2,5	31,8	80	2544	228,547	0,090
1	2	19,8	100	1980	142,303	0,072
1	1	10,4	200	2080	74,745	0,036
1	0,5	5	400	2000	35,935	0,018

Lampiran 15.
Tabel pembakuan NaOH

Berat	Vol. NaOH 1 N	N NaOH
500,7	2,32	1,0568
500,0	2,30	1,0645

Lampiran 16.
Tabel pembakuan HCl

Berat	Vol. HCl 1 N	N HCl
549,5	3,02	0,9540
556,2	3,08	0,9469

Lampiran 17.
Tabel data penetapan derajat substitusi

Berat	Vol. NaOH 1 N (ml)	Vol. HCl 1 N (ml)	DS (mol/g)
100,8	15,0	16,35	3,669
101,9	15,0	16,35	3,630
101,5	15,0	16,35	3,644

Lampiran 18.
Tabel data evaluasi massa tablet inti

Evaluasi	Hasil
Kompresibilitas	13,52%
Ratio Hausner	1,157
Sudut reposa	21,8
Laju alir	4,223 g/det

Lampiran 19.
Tabel data kurva kalibrasi natrium diklofenak pada medium fosfat pH 6,8
pada λ 276 nm

Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
8,016	0,234
10,2	0,281
15,03	0,425
20,04	0,567
25,05	0,708
30,06	0,85

Persamaan kurva kalibrasi: $y = 0,00357 + 0,02818x$

Lampiran 20.
Tabel data kekerasan tablet inti

No	Kekerasan tablet (kP)
1	12,84
2	10,29
3	13,15
4	15,59
5	15,39
6	15,29
7	13,65
8	13,15
9	13,96
10	14,21

Rata-rata kekerasan = 13,752 kP
Standar deviasi = 1,57 kP

Lampiran 21.
Tabel data uji waktu hancur tablet inti

No	waktu
1	5 menit 19 detik
2	5 menit 53 detik
3	5 menit 29 detik
4	6 menit 5 detik
5	5 menit 15 detik
6	4 menit 59 detik

Rata-rata waktu hancur = 5,49 menit atau 5 menit 29 detik
Standar deviasi = 0,412 menit

Lampiran 22.
Tabel data uji keseragaman bobot tablet inti

No	massa tablet
1	304,600
2	304,000
3	311,400
4	306,000
5	300,200
6	308,500
7	313,500
8	306,300
9	295,800
10	299,900
11	306,000
12	299,200
13	297,700
14	295,200
15	297,700
16	309,200
17	303,300
18	296,700
19	298,600
20	302,600

Rata-rata bobot tablet = 302,720 mg
Standar deviasi = 1,34 mg
Koefisien variasi = 2,76%

Lampiran 23.

Tabel data uji keseragaman ukuran tablet inti

No	Tebal (mm)	Diameter (mm)
1	4,220	9,000
2	4,500	9,000
3	4,300	9,000
4	4,220	9,000
5	4,500	9,000
6	4,380	9,000
7	4,380	9,000
8	4,500	9,000
9	4,480	9,000
10	4,380	9,000
11	4,400	9,000
12	4,480	9,000
13	4,420	9,000
14	4,720	9,000
15	4,480	9,000
16	4,280	9,000
17	4,300	9,000
18	4,420	9,000
19	4,500	9,000
20	4,200	9,000

Rata-rata tebal tablet inti : $4,403 \pm 0,126$ mm

Rata-rata diameter tablet inti : 9 ± 0 mm

Lampiran 24.
Tabel data uji keseragaman bobot tablet salut

Keseragaman Bobot Tablet Salut					
No	<i>Sealing</i> Massa Tablet (mg)	F1 Massa Tablet (mg)	F2 Massa Tablet (mg)	F3 Massa Tablet (mg)	F4 Massa Tablet (mg)
1	309,3	321,8	328,4	324,1	322,1
2	309,1	322,4	327,6	324,3	322,4
3	309,4	323,3	327,4	323,1	321,2
4	309,4	322,8	327,4	322,8	320,4
5	309,1	322,8	327,9	324,3	322,5
6	309,3	322,3	328,1	323,7	322,5
7	309,2	323,3	328,3	323,4	324,5
8	309,3	324,8	327,4	323,7	323,5
9	309,1	322,7	327,1	324,9	322,9
10	310,2	322,3	327,4	324,7	322,8
11	308,9	322,1	328,4	325,1	323,1
12	309,9	322,4	326,9	322,1	323,4
13	308,8	322,1	327,4	322,1	323,1
14	309,8	322,9	327,1	324,5	323,9
15	309,1	322,7	327,7	324,4	322,9
16	309,4	324,2	328,4	324,6	323,5
17	309,5	324,3	326,3	324,5	322,5
18	309,2	321,3	327,5	321,9	323,8
19	309,2	322,4	327,1	322,3	322,9
20	309,3	322,2	328,4	324,4	320,0
Mean	309,3 mg	322,1 mg	327,6 mg	322,8 mg	322,4 mg
KV	1,34%	1,19%	0,92%	0,88%	1,21%

Keterangan:

F1 : Tablet salut dengan penyalut kitosan suksinat 3%

F2 : Tablet salut dengan penyalut kitosan suksinat 4%

F3 : Tablet salut dengan penyalut kitosan suksinat-HPMCP (3:1) 3%

F4 : Tablet salut dengan penyalut kitosan suksinat-HPMCP (2:1) 3%

Lampiran 25.
Tabel data uji keseragaman ukuran tablet salut

Keseragaman Ukuran											
No	F1		F2		F3		F4				
	Tebal (mm)	Diameter (mm)	Tebal (mm)	Diameter (mm)	Tebal (mm)	Diameter (mm)	Tebal (mm)	Diameter (mm)			
1	4,253	9,048	4,478	9,061	4,449	9,037	4,437	9,031			
2	4,244	9,044	4,321	9,063	4,444	9,038	4,439	9,031			
3	4,300	9,048	4,532	9,061	4,421	9,035	4,441	9,032			
4	4,220	9,045	4,448	9,065	4,433	9,038	4,433	9,032			
5	4,321	9,046	4,477	9,063	4,449	9,038	4,433	9,031			
6	4,380	9,048	4,479	9,063	4,448	9,038	4,437	9,031			
7	4,213	9,045	4,457	9,063	4,441	9,035	4,436	9,032			
8	4,231	9,048	4,473	9,062	4,439	9,038	4,436	9,032			
9	4,411	9,048	4,451	9,063	4,433	9,038	4,433	9,031			
10	4,380	9,047	4,487	9,063	4,335	9,034	4,433	9,031			
11	4,265	9,048	4,478	9,061	4,441	9,038	4,437	9,031			
12	4,263	9,048	4,489	9,063	4,445	9,038	4,444	9,031			
13	4,291	9,048	4,439	9,063	4,440	9,036	4,439	9,032			
14	4,310	9,048	4,477	9,063	4,345	9,038	4,439	9,031			
15	4,333	9,047	4,477	9,062	4,431	9,038	4,391	9,031			
16	4,280	9,048	4,461	9,062	4,444	9,038	4,442	9,031			
17	4,300	9,044	4,466	9,063	4,443	9,038	4,436	9,031			
18	4,360	9,048	4,479	9,063	4,446	9,037	4,437	9,033			
19	4,500	9,049	4,480	9,063	4,440	9,038	4,439	9,030			
20	4,339	9,048	4,477	9,067	4,448	9,038	4,440	9,031			
Mean diameter:					KV diameter:						
F1	: 9,048 mm		F2	: 9,063 mm		F1:	0,02%		F2:	0,01%	
F3	: 9,038 mm		F4	: 9,031 mm		F3:	0,02%		F4:	0,02%	
Mean tebal:					KV tebal:						
F1	: 4,453 mm		F2	: 4,478 mm		F1:	0,02%		F2:	0,03%	
F3	: 4,449 mm		F4	: 4,439 mm		F3:	0,01%		F4:	0,04%	

Keterangan:

- F1 : Tablet salut dengan penyalut kitosan suksinat 3%
 F2 : Tablet salut dengan penyalut kitosan suksinat 4%
 F3 : Tablet salut dengan penyalut kitosan suksinat-HPMCP (3:1) 3%
 F4 : Tablet salut dengan penyalut kitosan suksinat-HPMCP (2:1) 3%

Lampiran 26.
Tabel data uji kenaikan bobot tablet salut

Bobot rata-rata tablet salut				
<i>Sealing</i> Massa Tablet (mg)	F1 Massa Tablet (mg)	F2 Massa Tablet (mg)	F3 Massa Tablet (mg)	F4 Massa Tablet (mg)
209,3	322,1	327,6	322,8	322,4

Lampiran 27.
Tabel data serapan kitosan suksinat dalam berbagai pH

Medium	pH	serapan (A)	Konsentrasi yang terlarut (g/100ml)
HCl	1,2	0,144	0,154
HCl	3	0,016	0,017
HCl	5	0,022	0,024
Aquadest	6,45	0,018	0,019
Fosfat	6,8	0,091	0,097
Fosfat	7,4	0,142	0,152
NaOH	10	0,148	0,157
NaOH	12	0,151	0,161
NaOH	13	1,992	0,200

Lampiran 28.
Sertifikat analisis natrium diklofenak



DIPHARMA FRANCIS S.r.l.

Certificate of analysis

Manufacturing site
DIPHARMA FRANCIS S.r.l.
Via Bissone 5
20021 Baranzate MI
Italy

Issued
16.03.2010

Code
500277

Ref. DDT.
8100391

Ref. Order
TP/P/III/20100290

Batch Nr. 1000174
Mfg. date 16.12.2009
Release date 22.01.2010
Retest date 15.12.2014
Analysis nr. 40000032072

Buyer 3000087

PT TATARASA PRIMATAMA
RUKO SENTRA NIAGA
11610 JAKARTA
Indonesia

End User 3000087

PT TATARASA PRIMATAMA

Product

DICLOFENAC SODIUM BP/USP

TEST	UM	SPECIFICATIONS	REFERENCES	RESULTS
Appearance		A white or slightly yellowish hygroscopic crystalline powder.	EP/USP	Conform to description
Identification - IR Spectrum		Positive	EP/USP	Positive
Reaction of Sodium		Positive	EP/USP	Positive
Identification by TLC		Positive	EP	Positive
Identification by HPLC		Positive	USP	Positive
Appearance of solution		Conform	EP/USP	Conform
Absorbance of solution		max 0,050	EP/USP	0,003
Heavy Metals	ppm	max 10	EP/USP	< 10
Loss on drying	%	max 0,5	EP/USP	0,1
Water (KF)	%	max 0,5	Company	0,0
pH	%	7,0 - 8,5	USP	7,5
Each other Impurity (TLC)	%	max 0,1	EP/Company	< 0,1
1-(2,6-dichlorophenyl)-2-indolinone HPLC	%	max 0,05	EP/USP	0,02
Impurity E EP (HPLC)	%	max 0,1	EP/USP	< 0,0
Impurity Dik/7 (HPLC)*	%	max 0,1	EP/USP	< 0,0
Impurity Dik/5 (HPLC)*	%	max 0,1	EP/USP	< 0,0
Each other known impurity (HPLC)	%	max 0,1	EP/USP	< 0,0
Each unknown impurity (HPLC)	%	max 0,10	EP/USP	0,02
Total Impurities (HPLC)	%	max 0,3	EP/USP	0,0
Assay (potentiometric)	%	99,0 - 101,0	EP/USP	100,8
Isopropanol (GC)	µg/g	max 500	Company	18
Ethyl Acetate (GC)	µg/g	max 100	Company	< 10
Toluene (GC)	µg/g	max 890	Company	< 10

Pg. 1/2

Lanjutan lampiran 28.

Since 1949
Dipharma

DIPHARMA FRANCIS S.r.l.

Certificate of analysis	Buyer
<p>Manufacturing site DIPHARMA FRANCIS S.r.l. Via Bissone 5 20021 Baranzate MI Italy</p> <p>Issued 16.03.2010</p> <p>Code 500277</p> <p>Ref. DDT. 8100391</p> <p>Ref. Order TP/P/III/20100250</p> <p>Batch Nr. 1000174 Mfg. date 16.12.2009 Release date 22.01.2010 Retest date 15.12.2014 Analysis nr. 4000032072</p>	<p>3000087</p> <p>PT TATARASA PRIMATAMA RUKO SENTRA NIAGA 11610 JAKARTA Indonesia</p> <p>End User 3000087 PT TATARASA PRIMATAMA</p>
	<p>Product DICLOFENAC SODIUM BP/USP</p>
TEST	UM SPECIFICATIONS REFERENCES RESULTS
<p>Diclofenac Sodium USP EP</p> <p>* DIK/6 = N-Phenyl 2,6-Dichloroaniline * DIK/7 = N-Chloroacetyl-N-phenyl-2,6-Dichloroaniline</p> <p>Residual Solvents (as per USP 467): We can certify that there is no potential for specific toxic solvents (class 1) to be present and that material, if tested, will comply with established standards.</p>	
Quality Control <u><i>Freud</i></u>	Quality Assurance <u><i>Label</i></u>

Pg. 2/2

Lampiran 29.

Sertifikat analisis Avicel® PH 102


PT. BRATACO
**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



Dra. Tri Hartati
 Apoteker
 S.I.K. 3836/B

HEAD OFFICE : Jl. Cideng Barat No. 78, Jakarta Pusat 10150, Telp. (021) 3522733 (hunting) Fax: (021) 3522734, E-mail: brcwel@brataco.com
 BRANCH OFFICE :
 • JAKARTA : Jl. Mangga Besar V No. 5, Jakarta 11180, Telp. (021) 6290113 (hunting 3 line) Fax: (021) 6291430
 • BANDUNG : Jl. Bunderan Raya Blok T02 No. 5, Jakarta 14240 Telp. (021) 4564992-91 Fax: (021) 4532815
 • PEKABANGSA : Jl. Kelenjen No. 8, Bandung Telp. (022) 8077129, 8080901 Fax: (022) 8031979
 • PEKABANGSA : Jl. Tolosan Jikhita No. 77G, Bandung Telp. (022) 7191277, 7210108-909 Fax: (022) 7210318
 • PEKABANGSA : Jl. Diponegoro No. 66, Bandung Telp. (024) 8110777, 8110800 Fax: (024) 8110990

Lampiran 30.

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


 Sunsa
 QA&QC Manager

Lampiran 31

Sertifikat Analisis HPMCP

Shin-Etsu

2010/08/23 (1/1)

Certificate of Analysis

Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.
 Naoetsu Plant
 28-1, Nishifuku-cho, Nishiku,
 Joetsu-shi, Niigata Prefecture, Japan



Product Name HPMCP
 (Hydroxymethyl Cellulose Phthalate, NF)
 Grade HP-55
 Nominal Phthalyl Content 31 %
 Viscosity Type 40 cSt
 Lot Number 0062083
 Quantity 625kg
 Manufacture Date 2010/06/09
 Recommended Re-Evaluation Date * 2013/06/08
 Analysis Date 2010/06/11
 Issue No. DS120100902665002-1-01
 Remark

Monographs <967> 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.

Test Item	Unit	Test Result	Specification
Appearance		White Powder or Granules	
Identification		Confirms	Confirms
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 32
Sertifikat analisis suksinat anhidrida



Certificate of Analysis

<http://certificates.merck.de>

Date of print: 13.01.2011

8.00683.0500 Succinic anhydride for synthesis
Batch S4949283

Batch Values

Assay (morpholine method)	99.2	%
Melting range		
lower value	116.3	°C
upper value	118.3	°C
Identity (IR)	passes test	

Date of examination (DD.MM.YYYY): 23.11.2007
Minimum shelf life (DD.MM.YYYY): 30.11.2012

Dr. Wolfgang Bolkart

responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

Lampiran 33.
Perhitungan jumlah kumulatif pelepasan natrium diklofenak dari tablet salut

$$W_t = (V_1 \cdot C) + (V_2 \cdot \sum_{i=0}^{(n-1)} C)$$

$$\% \text{ disolusi} = \frac{W_t}{W_0} \times 100\%$$

Keterangan:

- W_t : Jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terdisolusi pada waktu t
 W_0 : Banyaknya natrium diklofenak yang terkandung dalam tablet salut
 C : Konsentrasi natrium diklofenak yang terdisolusi pada waktu t
 V_1 : Volume medium disolusi
 V_2 : Volume cairan yang dipipet