



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI KITOSAN  
SUKSINAT SEBAGAI POLIMER MUKOADHESIF  
UNTUK SEDIAAN BUKAL**

**SKRIPSI**

**OFFI EKA HARTISYAH**

**0706163413**

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



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI KITOSAN  
SUKSINAT SEBAGAI POLIMER MUKOADHESIF  
UNTUK SEDIAAN BUKAL**

**SKRIPSI**

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

**OFFI EKA HARTISYAH**

**0706163413**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**PROGRAM STUDI FARMASI**

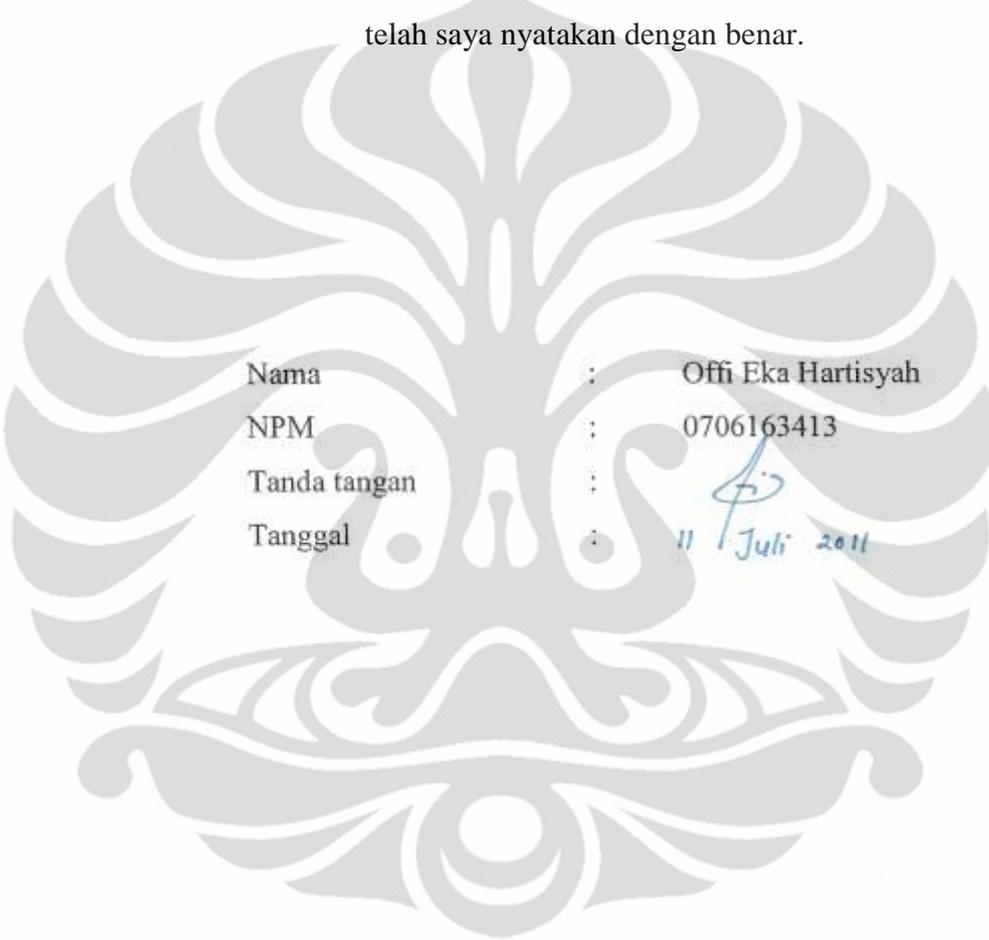
**DEPOK**

**JULI 2011**

ii

## 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 : Offi Eka Hartisyah  
NPM : 0706163413  
Tanda tangan :   
Tanggal : 11 Juli 2011

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Offi Eka Hartisyah  
NPM : 0706163413  
Program Studi : Farmasi  
Judul : Preparasi dan Karakterisasi Kitosan Suksinat sebagai Polimer Mukoadhesif untuk Sediaan Bukal

Telah berhasil dipertahankan dihadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi S1 Reguler Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

### DEWAN PENGUJI

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

Penguji I : Dr. Iskandarsyah, M.S., Apt. (.....)

Penguji II : Dr. Anton Bahtiar, M. Biomed., Apt. (.....)

Penguji III : Dr. Harmita, Apt. (.....)

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 11-7-2011

## KATA PENGANTAR

*“InsyaAllah tidak akan sia-sia perjuangan kecil  
dalam membangun peradaban ini”*

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Allah SWT karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi Jurusan Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Saya menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibu Prof. Dr. Yahdiana Harahap, M.S., Apt sebagai Kepala Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc., Apt. selaku pembimbing dan pembimbing akademik yang telah memberikan banyak bimbingan, saran, dukungan dan semangat, mulai dari awal masa perkuliahan sampai penulisan skripsi.
3. Seluruh dosen/staf pengajar di Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu dan didikan yang telah diberikan selama ini.
4. Seluruh laboran dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI atas seluruh waktu dan bantuannya selama masa pendidikan dan penelitian.
5. Distributor bahan – bahan kimia, khususnya PT. Kimia Farma, Tbk atas bantuan bahan yang diberikan.
6. Keluarga tercinta, Ayah, Ibu, Irham, Ni Tin dan Ni Af atas kesabarannya, kasih sayang, dukungan, perhatian dan doanya untuk menyelesaikan pendidikan dan penelitian di farmasi dengan sebaik mungkin.

7. Keluarga – keluarga baru di Depok, anak – anak IMAMI UI yang menjadi sahabat – sahabat senasib di tanah rantau.
8. Kepada kakak – kakak kelas dan adik – adik kelas atas persaudaraan baru di farmasi, terima kasih atas segenap bantuan, pinjaman buku serta diktat kuliah yang sangat membantu penulis selama menempuh studi di farmasi.
9. Rekan – rekan keluarga farmasi UI 2007 atas persaudaraan yang indah selama masa perkuliahan, semoga bisa berucap salam suatu saat nanti.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah memberikan bantuan dan dukungan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Saya berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Penulis menyadari bahwa penelitian dan penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga penulis menerima segala kritik dan saran yang membangun, demi tercapainya hasil yang lebih baik. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan pada umumnya dan khususnya ilmu farmasi.

Penulis  
2011

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

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

Nama : Offi Eka Hartisyah  
NPM : 0706163413  
Program Studi : Farmasi  
Departemen : Farmasi  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Jenis karya : Skripsi

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

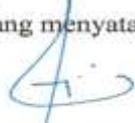
Preparasi dan Karakterisasi Kitosan Suksinat sebagai Polimer Mukoadhesif untuk Sediaan Bukal

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 : 10 Juli 2011

Yang menyatakan  
  
( Offi Eka Hartisyah )

## ABSTRAK

Nama : Offi Eka Hartisyah  
Program Studi : Farmasi  
Judul : Preparasi dan Karakterisasi Kitosan Suksinat sebagai Polimer Mukoadhesif untuk Sediaan Bukal

Kitosan memiliki sifat-sifat yang membuatnya potensial untuk digunakan sebagai eksipien farmasetika. Salah satu keterbatasan penggunaan kitosan adalah sifat mukoadhesifnya berkurang jika diaplikasikan pada pH yang netral atau lebih dari 6,5. Pada penelitian ini dilakukan modifikasi kitosan menjadi kitosan suksinat. Kitosan suksinat yang diperoleh dikarakterisasi dan digunakan sebagai polimer mukoadhesif untuk sediaan bukal dalam bentuk film. Kitosan suksinat disintesis dari kitosan dan anhidrida suksinat dengan menggunakan metanol sebagai pelarut. Derajat substitusi yang diperoleh adalah 3,65 (mol/gram) dan menunjukkan perbedaan dengan polimer asalnya dari karakteristik fisik, karakteristik kimia, dan karakteristik fungsional. Kitosan suksinat memiliki kelarutan yang lebih baik daripada kitosan di dalam medium basa. Kitosan suksinat yang diperoleh kemudian diformulasikan sebagai film bukal dengan konsentrasi 2% dan 4%, lalu dibandingkan dengan film kitosan dan HPMC. Film kitosan suksinat 2% dan 4% mempunyai kekuatan bioadhesif yang lebih besar dari kitosan, namun lebih kecil jika dibandingkan dari film HPMC. Selain itu, film kitosan suksinat 2% dan 4% memberikan waktu mukoadhesif yang lebih lama dari film kitosan dan film HPMC. Hasil ini memperlihatkan bahwa kitosan suksinat yang disintesis dapat dijadikan sebagai polimer mukoadhesif untuk sediaan bukal.

Kata Kunci : derajat substitusi, film bukal, kitosan suksinat, mukoadhesif

xv + 90 hal. ; 26 gambar; 5 tabel; 25 lampiran

Daftar acuan : 50 (1979 – 2011)

## ABSTRACT

Name : Offi Eka Hartisyah  
Study Program : Pharmacy  
Title : Preparation dan Characterization of Chitosan Succinate as Buccal Mucoadhesive Polymer

Chitosan has several properties which make it potentially valuable as a pharmaceutical excipient. Despite that, chitosan showed that its mucoadhesive properties would decrease in neutral and alkali solution with pH more than 6,5. In this research, chitosan was modified into chitosan succinate by using anhydride succinate. The obtained chitosan succinate was characterized and used for buccal film dosage form. Degree of substitution of chitosan succinate was 3,65 (mol/gram) and it showed different characterization from unmodified chitosan based on its physical, chemical, and utilities properties. Chitosan succinate had better solubility properties in alkali solution than unmodified chitosan. Then, chitosan succinate was used as film buccal in concentration 2 % and 4 %, and was compared with unmodified chitosan and HPMC as positive and negative blank. The mucoadhesive study showed that bioadhesive strength of film buccal chitosan succinate 2 % and chitosan succinate 4 % were higher than unmodified chitosan but lower than HPMC. It also showed that mucoadhesive time of film buccal chitosan succinate 2 % and chitosan succinate 4 % were longer than chitosan and HPMC. The results demonstrate that chitosan succinate has great potential to be applied as mucoadhesive polymer for buccal dosage form.

Keywords : buccal film, chitosan succinate, degree of substitution, mucoadhesive

xv + 90 pages ; 26 pictures; 5 tables; 25 attachments

Bibliography : 50 (1979 – 2011)

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN SAMPUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>iv</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>vi</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR RUMUS .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xv</b>
<b>BAB 1. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Tujuan Penelitian .....	3
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>4</b>
2.1 Kitosan Suksinat .....	4
2.2 Morfologi dan Sistem Penghantaran Obat Bukal .....	10
2.3 Mukoadhesif .....	17
2.4 Propranolol HCl .....	22
<b>BAB 3. METODE PELAKSANAAN .....</b>	<b>24</b>
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	24
3.2 Bahan .....	24
3.3 Alat .....	24
3.4 Cara Kerja .....	25
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>34</b>
4.1 Pembuatan Kitosan Suksinat .....	34
4.2 Karakterisasi Fisik .....	35
4.3 Karakterisasi Kimia .....	42
4.4 Karakterisasi Fungsional .....	46
4.5 Pembuatan Film Bukal Mukoadhesif .....	49
4.6 Evaluasi Film Bukal Mukoadhesif .....	49
4.7 Daya Mengembang Film Bukal .....	53
4.8 Bentuk Permukaan Film Bukal Mukoadhesif .....	54
4.9 Uji Mukoadhesifitas .....	56
4.10 Pembuatan Kurva Kalibrasi Propranolol HCl .....	59
4.11 Uji Pelepasan Obat in Vitro .....	59

<b>BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>63</b>
5.1 Kesimpulan .....	63
5.2 Saran .....	63
<b>DAFTAR ACUAN .....</b>	<b>64</b>

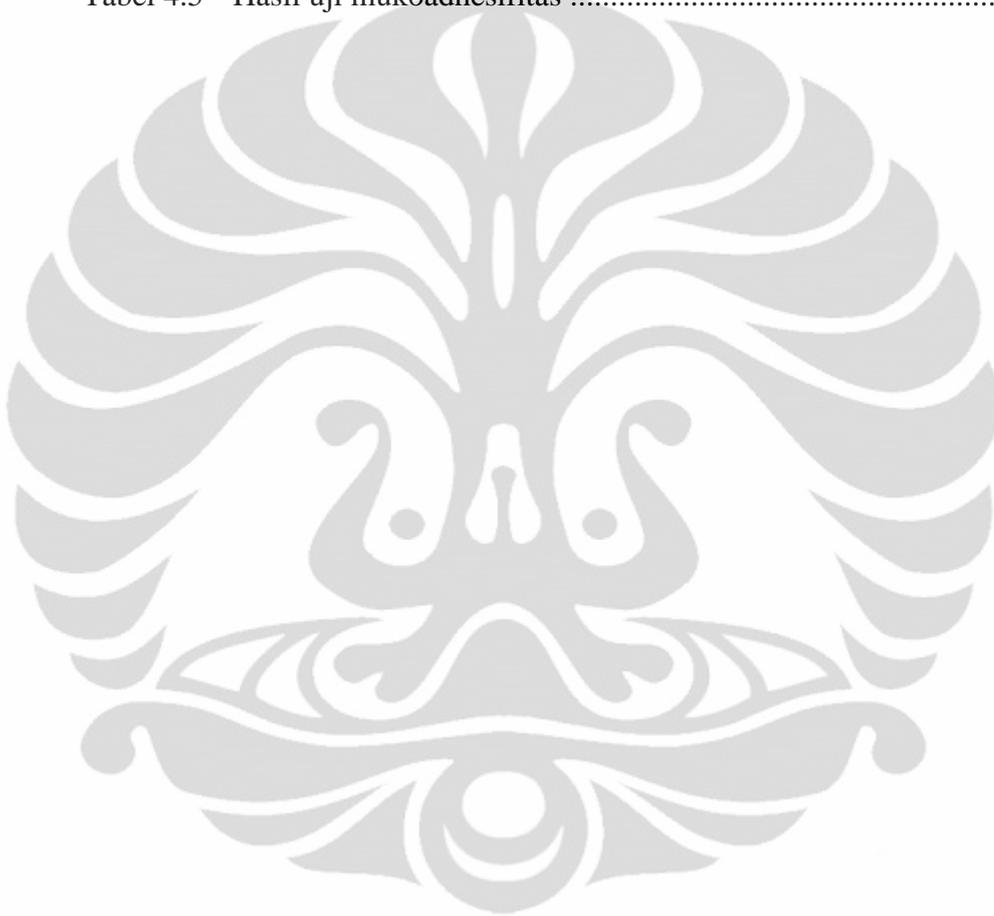


## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur kimia kitosan .....	4
Gambar 2.2	Resonansi pasangan elektron bebas nitrogen pada N-asilasi kitosan .....	6
Gambar 2.3	Reaksi N-asilasi kitosan dengan anhidrida siklik .....	7
Gambar 2.4	Rumus bangun anhidrida suksinat .....	8
Gambar 2.5	Kitosan suksinat .....	9
Gambar 2.6	Skema sintesis kitosan suksinat .....	10
Gambar 2.7	Penampang rongga mulut .....	11
Gambar 2.8	Struktur membran mukosa mulut .....	12
Gambar 2.9	Struktur glikoprotein .....	14
Gambar 2.10	Skema absorpsi kinetik pada penghantaran obat bukal .....	15
Gambar 2.11	Tahap pada proses mukoadhesif .....	21
Gambar 2.12	Teori dehidrasi .....	21
Gambar 2.13	Teori difusi .....	21
Gambar 2.14	Rumus bangun propranolol HCl .....	23
Gambar 4.1	Serbuk kitosan suksinat .....	35
Gambar 4.2	Hasil pengamatan bentuk dan morfologi yang diamati dengan SEM dalam berbagai perbesaran .....	36
Gambar 4.3	Termogram hasil pengukuran DSC kitosan dan kitosan suksinat .....	37
Gambar 4.4	Reaksi penentuan derajat substitusi kitosan suksinat .....	42
Gambar 4.5	Spektro IR kitosan dan kitosan suksinat .....	45
Gambar 4.6	Hasil evaluasi daya mengembang pada larutan fosfat pH 6,8	47
Gambar 4.7	Reogram kitosan suksinat 3% .....	48
Gambar 4.8	Reogram kitosan suksinat 4% .....	48
Gambar 4.9	Film bukal mukoadhesif .....	50
Gambar 4.10	Evaluasi daya mengembang film bukal mukoadhesif .....	53
Gambar 4.11	Hasil pengamatan bentuk dan morfologi film bukal .....	55
Gambar 4.12	Profil disolusi film bukal .....	61

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Formulasi Film Bukal Mukoadhesif Propranolol HCl .....	29
Tabel 4.1	Kelarutan kitosan dan kitosan suksinat dalam berbagai pH ...	38
Tabel 4.2	Kelarutan kitosan suksinat dalam berbagai medium secara semikuantitatif .....	41
Tabel 4.3	pH kitosan suksinat dalam berbagai konsentrasi .....	46
Tabel 4.4	Evaluasi film bukal mukoadhesif propranolol HCl .....	52
Tabel 4.5	Hasil uji mukoadhesifitas .....	57



## DAFTAR RUMUS

Rumus 2.1	Persamaan difusi Fick .....	15
Rumus 3.1	Pembakuan NaOH 1 N .....	27
Rumus 3.2	Pembakuan HCl 1 N .....	27
Rumus 3.3	Penetapan derajat substitusi .....	27
Rumus 3.4	Indeks mengembang kitosan suksinat .....	28
Rumus 3.5	Kekuatan peregangan .....	30
Rumus 3.6	Persen pemanjangan .....	30
Rumus 3.7	Indeks mengembang film bukal .....	31



## DAFTAR LAMPIRAN

Gambar 1	Larutan anhidrida suksinat 1% b/v dalam metanol .....	69
Gambar 2	Larutan kitosan 1 % b/v dalam asam asetat 1 % .....	69
Gambar 3	Endapan yang terbentuk hasil sintesis kitosan suksinat .....	70
Gambar 4	Tablet kitosan dan kitosan suksinat sebelum evaluasi daya mengembang .....	71
Gambar 5	Tablet kitosan dan kitosan suksinat sesudah evaluasi daya mengembang .....	72
Gambar 6	Evaluasi daya mengembang film bukal mukoadhesif .....	72
Gambar 7	Spektrum inframerah kitosan .....	73
Gambar 8	Spektrum inframerah kitosan suksinat .....	74
Gambar 9	Spektrum serapan propranolol HCl .....	75
Gambar 10	Kurva kalibrasi propranolol HCl .....	75
Gambar 11	Alat disolusi untuk film bukal .....	76
Tabel 1	Evaluasi daya mengembang kitosan dan kitosan suksinat .....	77
Tabel 2	Viskositas kitosan suksinat 3 % .....	77
Tabel 3	Viskositas kitosan suksinat 4% .....	78
Tabel 4	Evaluasi daya mengembang film bukal dalam medium dapar fosfat 6,8 suhu 37°C.....	79
Tabel 5	Serapan propranolol HCl pada berbagai konsentrasi dalam medium dapar fosfat pH 6,8 .....	80
Tabel 6	Pelepasan propranolol HCl dalam medium dapar fosfat pH 6,8 suhu 37°C selama 2 jam .....	81
Lampiran 1	Perhitungan kelarutan kitosan suksinat secara kuantitatif .....	82
Lampiran 2	Perhitungan derajat substitusi kitosan suksinat .....	83
Lampiran 3	Perhitungan jumlah kumulatif pelepasan propranolol HCl .....	84
Lampiran 4	Sertifikat analisis kitosan .....	85
Lampiran 5	Sertifikat analisis propranolol HCl .....	86
Lampiran 6	Sertifikat analisis suksinat anhidrida .....	87
Lampiran 7	Sertifikat analisis HPMC .....	88
Lampiran 8	Termogram kitosan .....	89
Lampiran 9	Termogram kitosan suksinat .....	90

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Wilayah perairan Indonesia yang sangat luas memiliki sumber daya alam yang melimpah yang bisa dikembangkan dan dimanfaatkan dalam dunia industri. Salah satu hasil sumber daya alam tersebut adalah kitosan yang merupakan polisakarida linear yang dihasilkan dari deasetilasi senyawa kitin yang terkandung dalam cangkang suku crustaceae seperti udang, lobster, kepiting dan sebagainya (Illum, 1998). Kitosan memiliki sifat-sifat yang membuatnya potensial untuk 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 dan dapat diperbaharui (Sakkinen, 2003).

Kitosan merupakan salah satu pembawa yang potensial untuk sistem penghantaran obat secara bioadhesif. Hal ini disebabkan karena adanya satu amino primer dan dua gugus hidroksil bebas yang dapat bereaksi dengan permukaan yang muatan negatif (Gandhi dan Pandey, 2010). Salah satu keterbatasan penggunaan kitosan adalah karena sifat mukoadhesifnya berkurang jika diaplikasikan pada pH yang netral atau lebih dari 6,5. Hal ini disebabkan oleh berkurangnya interaksi ionik antara muatan positif gugus amino pada kitosan dengan muatan negatif lapisan mukosa (Sakkinen, 2003).

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk memperbaiki sifat kitosan. Penelitian-penelitian tersebut didukung oleh struktur kimia kitosan yang berupa poliaminoglikosida yang memungkinkan terjadinya ikatan kovalen antara gugus amino dari kitosan dengan gugus karbonil dari anhidrida asam sehingga membentuk ikatan amida (Aiedeh dan Taha, 1999). Salah satu hasil modifikasi kitosan adalah kitosan suksinat yang merupakan hasil reaksi N-asilasi kitosan dengan memasukkan gugus suksinil ke ujung N dari unit glukosamin (Yan, Chen, dan Gu, 2006). Penelitian terkait tentang preparasi dan karakterisasi kitosan suksinat sebagai eksipien farmasi telah dilakukan (Yan, Chen, dan Gu, 2006; Noerati, Radiman, Achmad, dan Ariwahjoedi, 2007). Penelitian mengenai penggunaannya dalam berbagai bentuk sediaan juga telah dilakukan, diantaranya

adalah sebagai matrik enterik (Aiedeh dan Taha, 1999) dan sebagai mikrosfer mukoadhesif (Rekha dan Sharma, 2008).

Kitosan suksinat mempunyai gugus suksinat yang berpotensi untuk dapat meningkatkan kelarutan kitosan karena adanya gugus karboksilat yang dapat terionisasi menjadi ion karboksilat di dalam medium basa (Champagne, 2008). Kitosan suksinat juga memiliki sifat mukoadhesif yang lebih bagus daripada kitosan jika diaplikasikan pada pH yang lebih basa. Rekha dan Sharma (2008) menjelaskan bahwa kitosan suksinat mempunyai sifat mukoadhesif yang maksimal ketika berada pada pH 6,8. Hal ini disebabkan oleh gugus karboksilat bebas pada suksinat memberikan ikatan hidrogen dengan gugus hidroksi pada glikoprotein mukosa. Sifat – sifat ini tentu dapat digunakan dalam pengembangan kitosan suksinat sebagai polimer mukoadhesif, salah satunya sebagai eksipien untuk sediaan mukoadhesif bukal.

Polimer mukoadhesif dapat digunakan untuk penghantaran obat secara bukal. Penghantaran obat secara bukal merupakan sistem penghantaran melalui mukosa bukal, yaitu berada pada epitel yang terbentang dari pipi, langit – langit dan termasuk bibir atas dan bibir bawah (Hoogstraate, Benes, Burgaud, Hornere dan Seyler, 2001). Polimer yang digunakan harus memiliki sifat dapat melekat pada mukosa bukal, mengembang, terlarut serta memiliki sifat biodegradasi (Punitha dan Girish, 2010). Penghantaran obat dengan sistem mukoadhesif dapat memperpanjang waktu tinggal obat pada tempat absorpsi dengan membentuk ikatan yang kuat karena penggunaan pembawa yang dapat melekat, meningkatkan kenyamanan pasien dan mengurangi efek metabolisme lintas pertama obat (Gandhi dan Pandey, 2010).

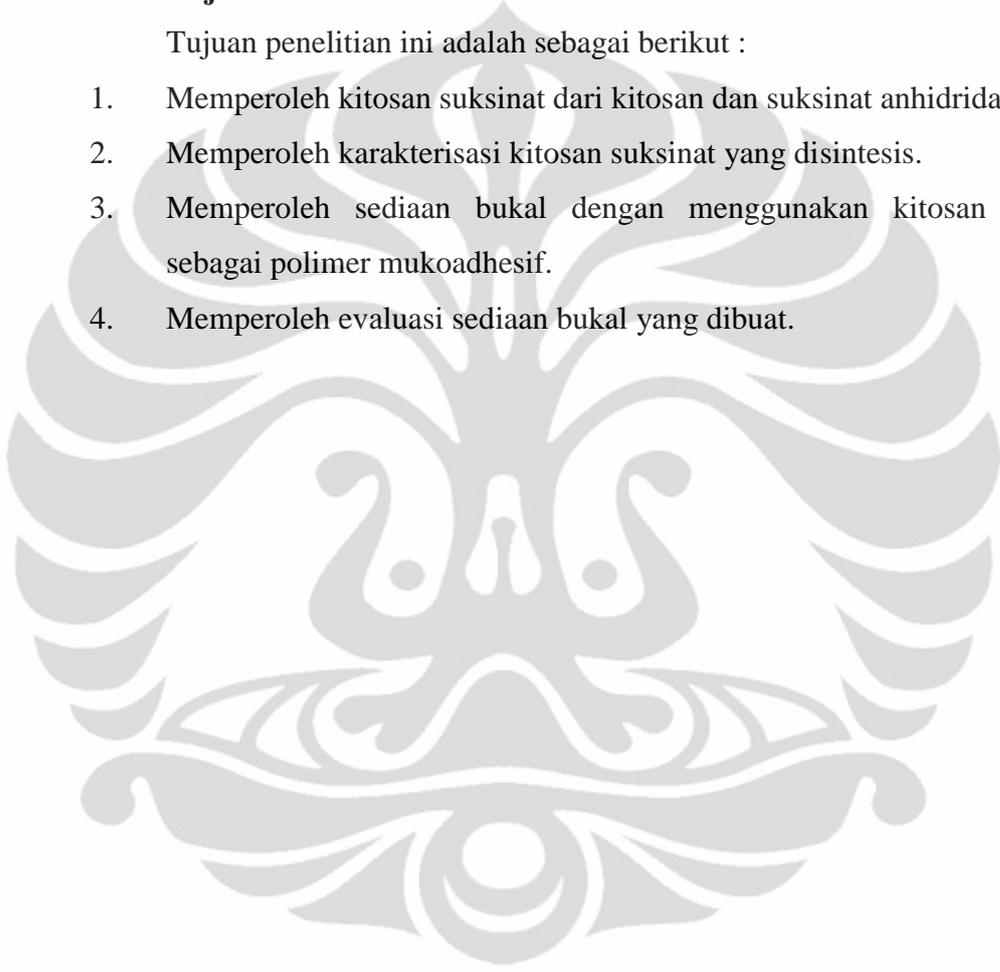
Pada penelitian ini dilakukan modifikasi kitosan menjadi kitosan suksinat. Kitosan suksinat yang diperoleh akan dikarakterisasi dan digunakan sebagai polimer mukoadhesif untuk sediaan bukal dalam bentuk film. Sediaan bukal yang dibuat akan dievaluasi dan dilihat profil pelepasan obatnya pada pH saliva 6,8. Dengan pemakaian kitosan suksinat sebagai polimer mukoadhesif, diharapkan adanya peningkatan daya mukoadhesif film bukal yang dibuat ketika diuji pada pH saliva 6,8. Sebagai model obat, zat aktif yang digunakan adalah propranolol hidroklorida. Propranolol hidroklorida diserap sempurna oleh saluran

percernaan, namun obat ini merupakan subjek yang dapat berikatan dengan jaringan hati dan mengalami metabolisme lintas pertama (Sweetman, 2007). Oleh karena itu, obat ini cocok dijadikan model obat untuk pada sediaan film mukoadhesif bukal.

## 1.2 Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Memperoleh kitosan suksinat dari kitosan dan suksinat anhidrida.
2. Memperoleh karakterisasi kitosan suksinat yang disintesis.
3. Memperoleh sediaan bukal dengan menggunakan kitosan suksinat sebagai polimer mukoadhesif.
4. Memperoleh evaluasi sediaan bukal yang dibuat.



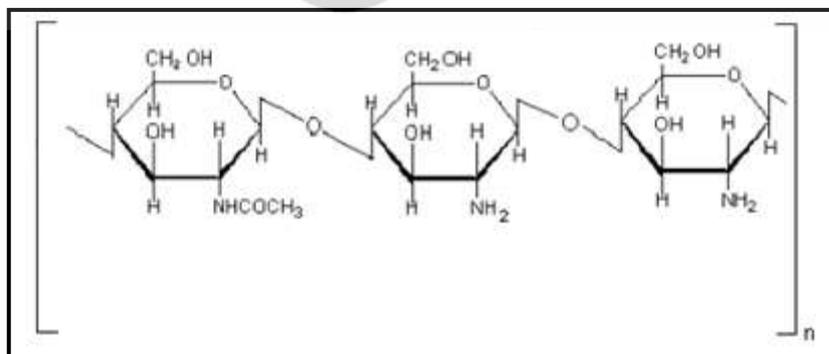
## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Kitosan Suksinat

#### 2.1.1 Kitosan

Wilayah perairan Indonesia yang sangat luas merupakan sumber daya alam yang tidak habis - habisnya. Belum semua potensi kelautan yang ada telah dimanfaatkan secara maksimal. Pemanfaatan hewan laut untuk keperluan konsumsi menghasilkan limbah dalam jumlah besar. Salah satu limbah tersebut adalah cangkang hewan invertebrata laut, terutama crustacea, yang mengandung kitin dalam kadar tinggi yang berkisar antara 20-60% tergantung spesies yang dapat dimanfaatkan dalam dunia industri (Rochima, Suhartono, Syah, dan Sugiyono, 2007).

Kitosan dihasilkan dari deasetilasi senyawa kitin yang terkandung dalam cangkang suku crustaceae seperti udang, lobster, kepiting dan lain-lain. Kitosan merupakan polisakarida linear yang tersusun dari  $\beta$  (1-4)-2-amino-2-deoksi-D-glukosa (D-glukosamin) dan 2-asetamido-2-deoksi-D-glukosa (N-asetil-D-glukosamin). Derajat deasetilasi untuk kitosan umumnya berkisar antara 70%-95% dengan bobot molekul sekitar 10-1000 kDa (Sakkinen, 2003). Kitosan terdapat dalam bentuk serbuk atau serpihan berwarna putih atau putih kecoklatan dan tidak berbau. Kitosan memiliki sifat tidak toksik, tidak mengiritasi, biokompatibel dan biodegradabel (Rowe, Sheskey, dan Owen, 2006).



[Sumber : Kalyan., Sharma, Garg, Kumar dan Varshney, 2010]

Gambar 2.1. Struktur kimia kitosan (telah diolah kembali)

Pada dasarnya kitosan tergantung dari derajat deasetilasinya. Unit D-glukosamin pada kitosan mempunyai nilai pKa 7,5, sedangkan nilai pKa dari polimernya sekitar 6,5 (Sakkinen, 2003). Kitosan mudah larut dalam larutan asam organik encer maupun pekat. Kitosan akan bersifat polikationik dalam lingkungan asam. Hal ini dikarenakan kitosan memiliki gugus amin yang dapat terprotonasi oleh  $H^+$  dari asam (Rowe, Sheskey, dan Owen, 2006). Meskipun kitosan mempunyai rantai polimer yang terdiri dari gugus hidrofilik dan bersifat hidrofobik pada dasarnya, kitosan tidak dapat larut dalam air dan pada pelarut organik umumnya (misalkan DMSO, DMF, NMP, alkohol dan piridin). Ini disebabkan oleh struktur kristal kitosan yang berasal dari ikatan hidrogen intramolekul dan intermolekul (Champagne, 2008)

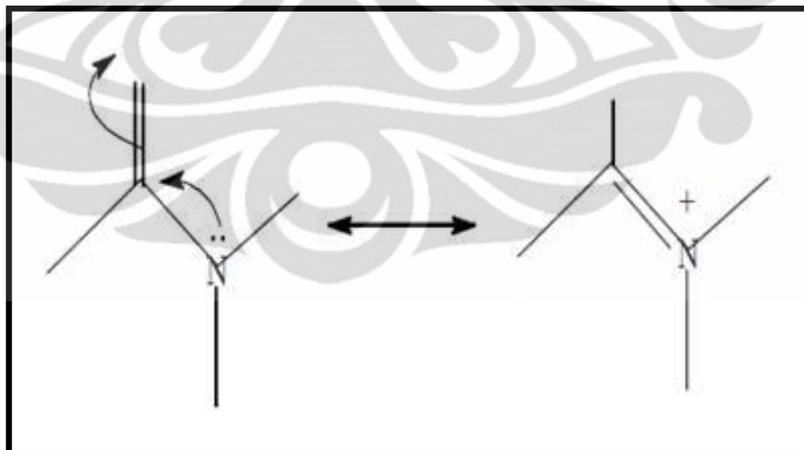
Kitosan dapat menahan air di dalam strukturnya dan membentuk gel secara spontan. Pembentukan gel terjadi pada lingkungan pH asam. Penurunan pH akan menyebabkan peningkatan viskositas. Hal ini disebabkan karena terjadi perpanjangan konformasi kitosan pada pH rendah karena adanya gaya tolak menolak antara gugus amino yang bermuatan. Viskositas juga akan meningkat bila derajat deasetilasi meningkat (Sakkinen, 2003).

Kitosan merupakan salah satu pembawa yang potensial untuk sistem penghantaran obat secara bioadhesif. Kitosan yang merupakan kopolimer dari glukosamin dan N-asetil glukosamin, mempunyai satu amino primer dan dua gugus hidroksil bebas pada tiap unitnya. Gugus amino bebas ini membuat kitosan mempunyai muatan positif dan dapat bereaksi dengan permukaan yang muatan negatif. Unit glukosamin dengan gugus amino bebas dapat berinteraksi dengan unit asam sialat dari musin glikoprotein, yang merupakan komponen mukus (Gandhi dan Pandey, 2010). Adsorpsi musin oleh kitosan didominasi oleh tarikan elektrostatis antara muatan positif dari kitosan dan muatan negatif dari musin glikoprotein (Dhawan, Singla, dan Sinha, 2004). Menurut Gaserod *et al.* (1998), mikrosfer yang disalut dengan kitosan melekatkan pada mukosa usus hewan coba yang disimulasikan pada cairan pencernaan (pH 1,2), namun daya lekat pada esofagus yang diberikan cairan saliva (pH 7) menurun kekuatannya (Sakkinen, 2003).

Kitosan memiliki keterbatasan pada kelarutan dalam beberapa pH fisiologis. Kelemahan ini diatasi dengan membuat derivat – derivat kitosan untuk dapat digunakan dalam formulasi obat untuk pelepasan tertahan dengan laju terkontrol, memperpanjang waktu tinggal obat, memperkecil frekuensi pemberian, meningkatkan kenyamanan pasien dan meningkatkan bioavailabilitas obat (Gandhi dan Pandey, 2010).

### 2.1.2 Substitusi N-Asilasi pada Kitosan

Substitusi N-asilasi pada kitosan merupakan salah satu upaya modifikasi kitosan. Proses substitusi ini memerlukan reaksi antara kitosan dan anhidrida asam atau asil halida (Champagne, 2008). Reaksi diteruskan sampai terjadi suatu mekanisme adisi / eliminasi, dimana fungsional amida dari gugus amina dikembalikan. Reaksi ini dibiarkan berlangsung sampai terbentuk gugus amida karena amida merupakan bentuk yang lebih stabil (jika dibandingkan dengan karbonil acil) dengan penjelasan terdapatnya resonansi lokal dari pasangan elektron bebas pada nitrogen ke gugus pi karbonil (Sonone, Malve, Naikwade, dan Shirote, 2010).

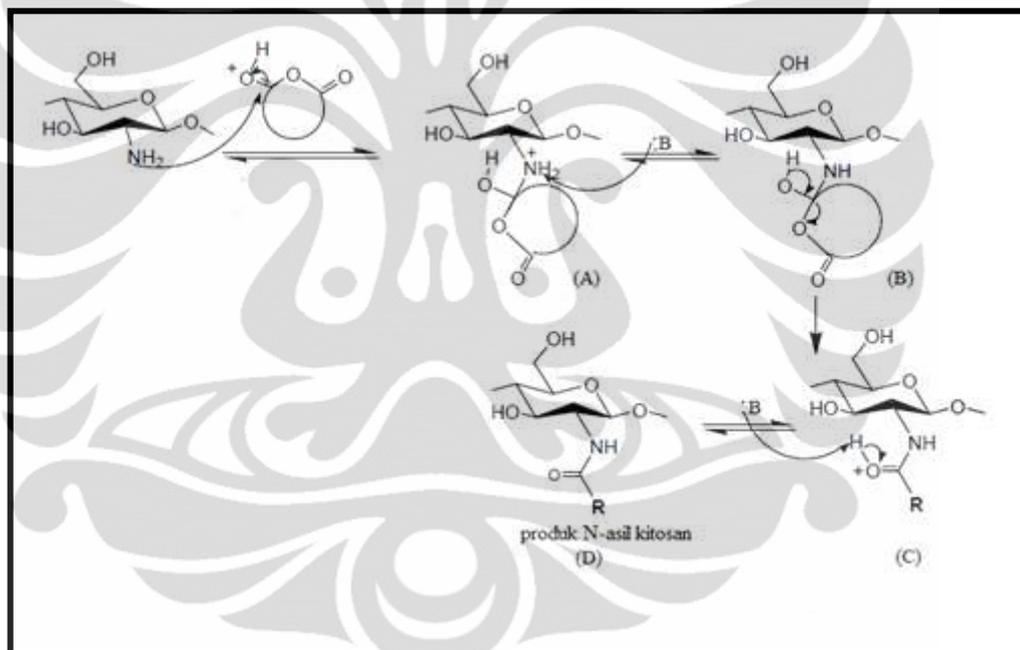


[Sumber : Sonone, Malve, Naikwade, dan Shirote, 2010]

Gambar 2.2. Resonansi pasangan elektron bebas nitrogen pada N-asilasi kitosan (telah diolah kembali)

N-asilasi kitosan telah diteliti dengan berbagai macam anhidrida asam. Karena anhidrida asam pada umumnya tidak dapat larut media air, maka reaksi

antara kitosan dan anhidrida asam diatur berada dalam kondisi percobaan yang heterogen. Kondisi ini menuntun terjadinya pemisahan antara produk yang larut air dan yang tidak larut air, dan atau terjadinya regioselektivitas seperti O-asilasi. Oleh sebab itu, digunakan pelarut metanol untuk dapat mempertahankan kondisi percobaan yang homogen. N-asilasi kitosan dengan anhidrida asam yang dilakukan dalam campuran asam asetat encer dan metanol pada suhu ruangan diteruskan pada gugus fungsi N-amino 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 larut dalam air (Champagne, 2008).



[Sumber : Champagne, 2008]

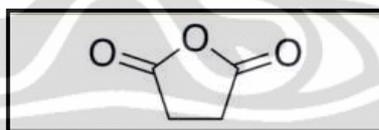
Gambar 2.3. Reaksi N-asilasi kitosan dengan anhidrida siklik (telah diolah kembali)

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 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 dan Taha, 1999; Yan, Chen, dan Gu, 2006; Champagne, 2008).

### 2.1.3 Anhidrida Suksinat ( $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_3$ )

Suksinat anhidrida (3,4-dihidro-2,5-furandione; butanedioic anhidrida; tetrahidro-2,5-dioksofuran; 2,5-diketotetrahidrofuran; suksinil oksida) pertama kali diperoleh dari reaksi dehidrasi asam suksinat. Anhidrida suksinat mempunyai titik lebur  $119^{\circ}\text{C} - 120^{\circ}\text{C}$ , berat molekul  $100,08 \text{ g/mol}$  dan mempunyai berat jenis  $1,2 \text{ g/cm}^3$ . Senyawa ini dapat larut dalam alkohol dan kloroform, etil asetat, tidak larut dalam eter. Dalam reaksi, dapat menimbulkan reaksi ledakan jika disertai dengan adanya logam alkali dan diikuti pemanasan pada suhu tinggi yang mempercepat reaksi. Dalam larutan air, anhidrida suksinat berubah menjadi asam suksinat. Anhidrida suksinat dapat mengiritasi mata, kulit, membran mukus, dan saluran pernapasan. Biasanya digunakan untuk sintesis produk farmasi (Fumagalli, 2000).



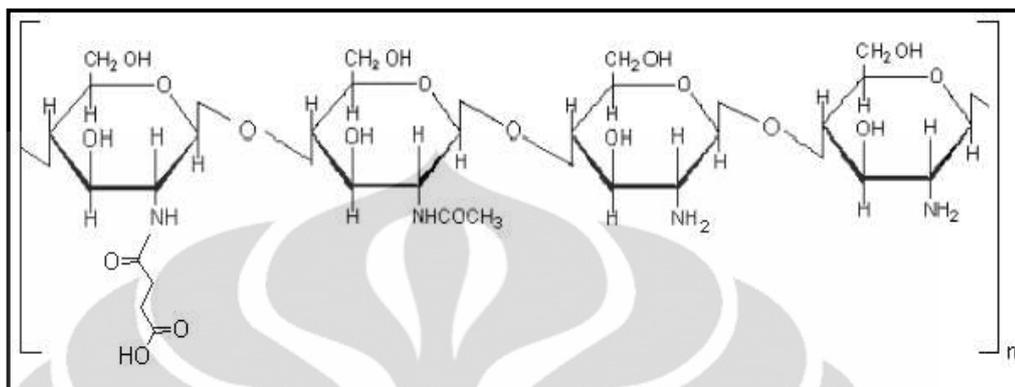
[Sumber : Fumagalli, 2000]

Gambar 2.4. Rumus bangun anhidrida suksinat (telah diolah kembali)

### 2.1.4 Kitosan Suksinat

Kitosan suksinat merupakan hasil modifikasi kitosan dengan memasukkan gugus suksinil ke ujung N dari unit glukosamin. Kitosan yang tidak dimodifikasi dapat terlarut dalam suasana asam, tetapi tidak larut dalam suasana basa. Kitosan suksinat memiliki sifat kelarutan yang sebaliknya, yaitu terlarut dalam suasana basa dan tidak terlarut dalam suasana asam. Selain itu, kitosan suksinat dapat diaplikasikan sebagai pembawa untuk obat – obat sediaan lepas

lambat, toksisitas rendah dan yang terakumulasi dalam jaringan tumor (Yan, Chen, dan Gu, 2006).



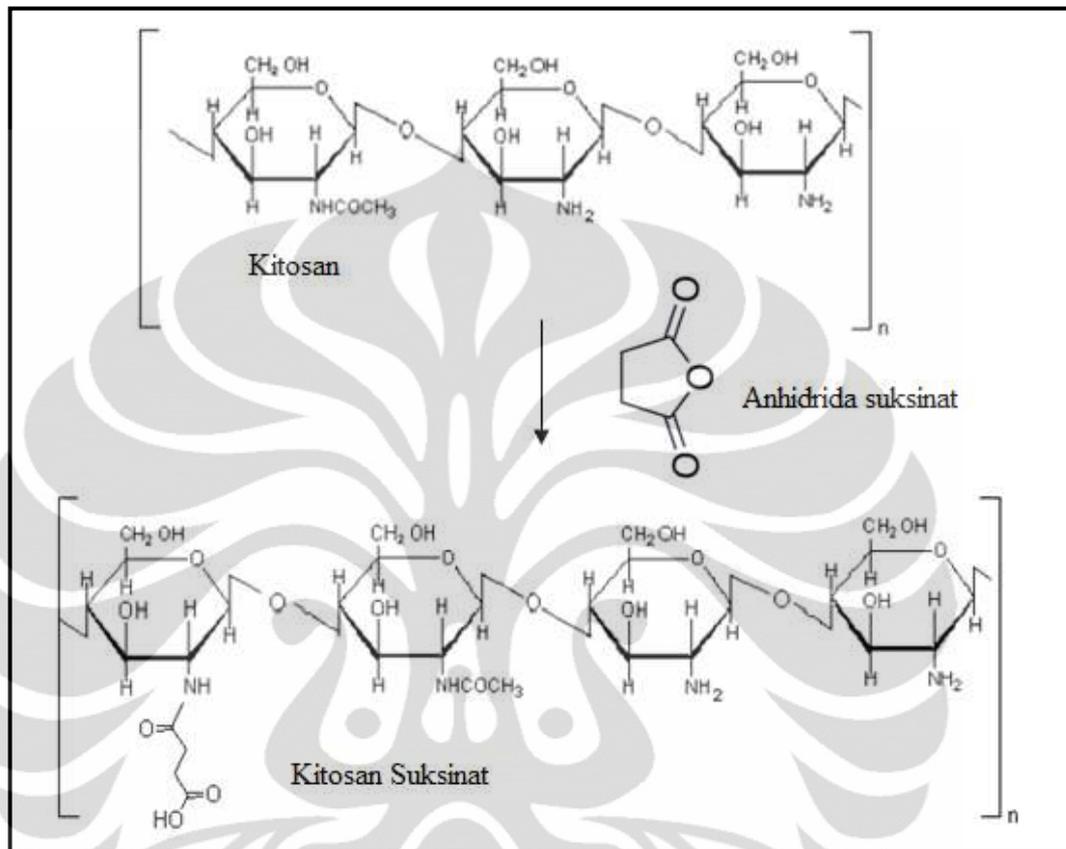
[Sumber : Aiedeh dan Taha, 1999]

Gambar 2.5. Kitosan suksinat (telah diolah kembali)

Kitosan suksinat dibuat dengan mereaksikan kitosan dan anhidrida suksinat dengan menggunakan pelarut organik, diantaranya piridin (Aiedeh dan Taha, 1999) dan metanol (Rekha dan Sharma, 2008; Yan, Chen dan Gu, 2006; Noerati, Radiman, Achmad, dan Ariwahjoedi, 2007). Penelitian terkait tentang preparasi dan karakterisasi kitosan suksinat sebagai eksipien farmasi telah banyak dilakukan (Yan, Chen dan Gu, 2006; Noerati, Radiman, Achmad, dan Ariwahjoedi, 2007). Penelitian mengenai penggunaannya dalam berbagai bentuk sediaan juga telah dilakukan, diantaranya adalah sebagai matrik enterik (Aiedeh dan Taha, 1999) dan sebagai mikrosfer mukoadhesif (Rekha dan Sharma, 2008). Skema reaksi antara kitosan dengan anhidrida suksinat dapat dilihat pada Gambar 2.6.

Kitosan suksinat memperlihatkan sifat kelarutan yang baik dalam larutan dengan pH di bawah 4 dan di atas 7, namun memperlihatkan kelarutan yang tidak sempurna pada pH 4 – 7 (Yan, Chen dan Gu, 2006; Champagne, 2008). Rekha dan Sharma (2008) juga menjelaskan bahwa kitosan suksinat mempunyai sifat mukoadhesif yang maksimal ketika berada pada pH 6,8. Hal ini disebabkan oleh gugus karboksil bebas pada suksinat memberikan ikatan hidrogen dengan gugus hidroksi pada glikoprotein mukosa. Untuk mengetahui atau memastikan bahwa zat yang dihasilkan adalah kitosan suksinat, maka dilakukan karakterisasi yang

meliputi analisis gugus fungsi dengan *fourier – transform infrared spectroscopy* (FTIR), uji derajat substitusi, uji kelarutan, dan uji viskositas.



[ Sumber : Bhasin, Lee, Ryu, Lee, dan Kang, 2008]

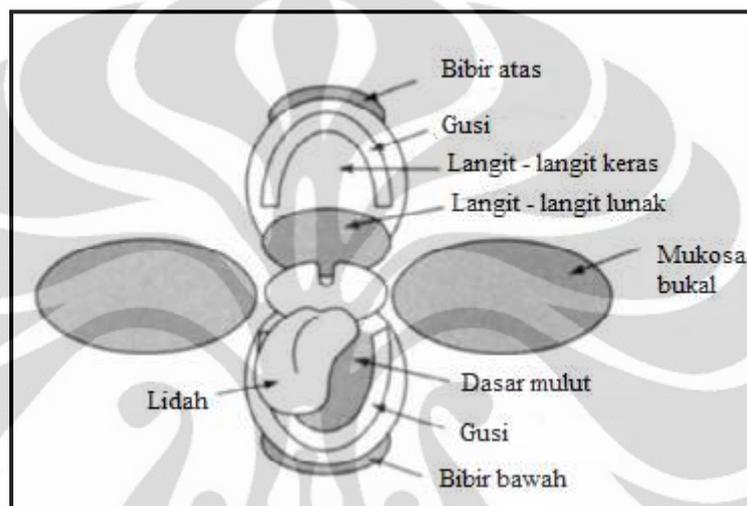
Gambar 2.6. Skema sintesis kitosan suksinat (telah diolah kembali)

## 2.2 Morfologi dan Sistem Penghantaran Obat Bukal

### 2.2.1 Membran Mukosa Mulut dan Bukal

Membran mukosa mempunyai permukaan yang lembab yang terbentang pada dinding organ saluran pencernaan dan pernapasan, bagian dalam mata, nasal, rongga mulut dan organ genital (Punitha dan Girish, 2010). Ada tiga tipe mukosa mulut yaitu, masticatory, *lining*, dan mukosa spesial. Mukosa *masticatory* menutupi gingiva dan palatal. Mukosa ini menekan epitelium yang berkeratinin ke jaringan dibawahnya dengan bantuan jaringan kolagen penghubung yang dapat menahan abrasi dan gaya tekan dari proses mengunyah. *Lining* mukosa menutupi

semua area kecuali permukaan dorsal lidah dan ditutupi oleh epitelium nonkeratinasi sehingga lebih permeabel. Mukosa ini dapat berubah elastis dan dapat meregang untuk membantu berbicara dan mengunyah. Mukosa spesial yang berada di belakang lidah merupakan gabungan *masticatory* dan *lining* mukosa yang terdiri dari sebagian mukosa berkeratin dan sebagian mukosa nonkeratin (Kellaway, Ponchel dan Duchêne, 2003).



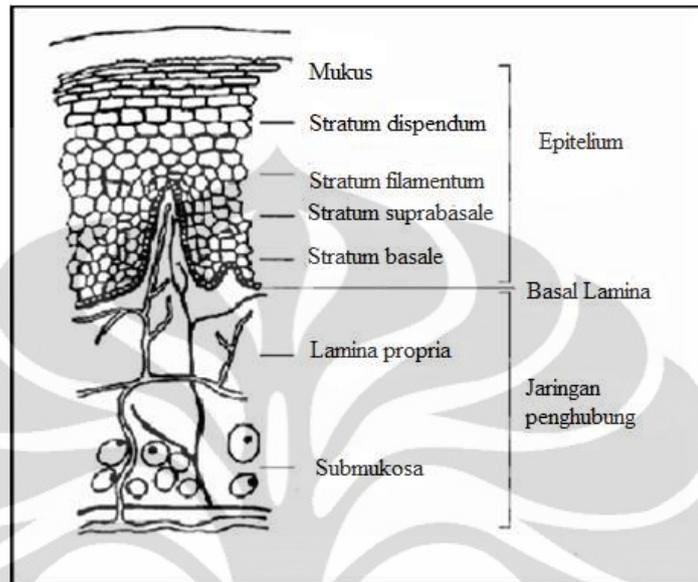
[Sumber : Mathiowitz, 1999]

Gambar 2.7. Penampang rongga mulut (telah diolah kembali)

Mukosa mulut terdiri dari epitelium yang ditutupi mukus dan terdiri dari *stratum distendum*, *stratum filamentosum*, *stratum suprabasale* dan *stratum basale* (Mathiowitz, 1999). Epitelium bisa terdiri dari lapisan tunggal (*single layer*) yang terdapat pada lambung, usus kecil dan usus besar serta bronkus, ataupun lapisan ganda (*multiple layer*) seperti pada esofagus dan vagina. Lapisan paling atas terdiri dari *goblet* sel yang mensekresikan mukus ke permukaan epitelium. Permukaan lembab pada jaringan mukosa adalah akibat adanya mukus yang berlendir, kental dan terdiri dari glikoprotein, lipid, garam inorganik, dan lebih dari 95% air (Punitha dan Girish, 2010). Di bawah epitelium terdapat *basal lamina*, *lamina propia* dan *submukosa*. Epitelium memberikan barier mekanis yang dapat melindungi jaringan di bawahnya, *lamina propia* bertindak sebagai penahan mekanis dan juga membawa pembuluh darah dan sel saraf (Mathiowitz, 1999). Tebal lapisan mukus bervariasi pada tiap – tiap jaringan mukosa, biasanya

Universitas Indonesia

antara 50 – 500  $\mu\text{m}$  pada saluran cerna dan kurang 1  $\mu\text{m}$  pada rongga mulut (Punitha dan Girish, 2010)



[Sumber : Mathiowitz, 1999]

Gambar 2.8. Struktur membran mukosa mulut (telah diolah kembali)

Bukal adalah bagian dari mulut yang membatasi secara anterior dan lateral antara bibir dan pipi, secara posterior dan medial (tengah) antara gigi dan gusi serta di atas dan di bawah dari mukosa yang terbentang antara mulut, pipi dan gusi. Pembuluh arteri maksilaris mengedarkan darah ke mukosa bukal dan darah mengalir lebih cepat dan lebih banyak ( $2.4 \text{ ml/min/cm}^2$ ) dari pada daerah sublingual, gingival dan palatal, sehingga memfasilitasi difusi pasif molekul obat melewati mukosa. Tebal dari mukosa bukal antara 500 – 800  $\mu\text{m}$  dan memiliki tekstur yang kasar, yang cocok untuk sistem penghantaran obat yang bersifat retensif. Pergantian epitelium bukal antara 5 – 6 hari (Punitha dan Girish, 2010).

### 2.2.2 Saliva dan Mukus

Saliva diproduksi paling banyak 750 ml setiap harinya dengan 60 % dari kelenjar submandibular, 30 % dari kelenjar parotids, kurang dari 5% dari kelenjar sublingual dan sekitar 6% dari kelenjar saliva kecil yang terdapat di bawah epitelium mukosa mulut. Saliva mempunyai pH sekitar 6,5 – 7,5 yang berfungsi sebagai buffer untuk sistem bikarbonat dan mengurangi batas buffer fosfat dan

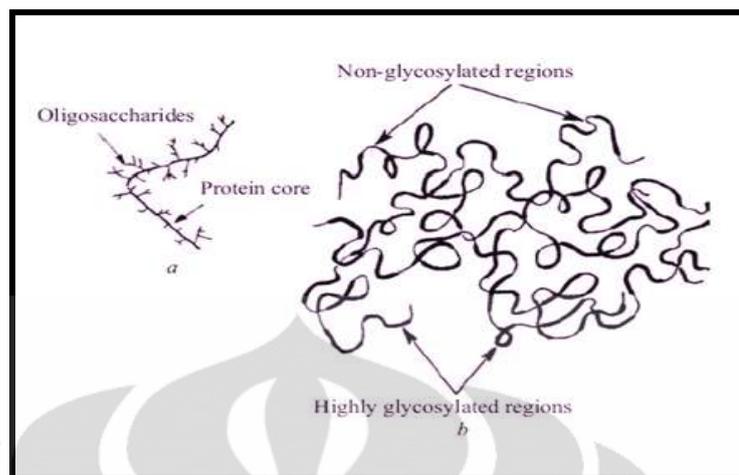
**Universitas Indonesia**

buffer protein. Tebal lapisan saliva kira – kira 0,07 – 0,10 mm dan musin yang terdapat pada saliva memungkinkan adanya pengikatan sistem penghantaran obat dengan pengembangan polimer mukoadhesif. Penggabungan interfisial antara polimer dan mucin memberikan ikatan dan retensi sediaan pada tempat penghantaran. Komponen utama dari sekresi mukus adalah musin yang larut yang bergabung untuk membentuk oligomer musin. Struktur ini mempunyai bentuk yang viskoelastis dan berminyak. Mucin saliva punya fungsi perlindungan termasuk diantaranya pembentukan barier permeabel epitelium, meminyaki permukaan jaringan dan perubahan kolonisasi mikroorganisme mulut (Kellaway, Ponchel dan Duchêne, 2003).

Glikoprotein merupakan komponen yang penting pada mukus dan bertanggung jawab atas sifat bentuk berlendir, kohesi dan antiadhesif. Walaupun tergantung dari bagian tubuh mana yang mensekresikan mukus, biasanya glikoprotein mempunyai struktur yang sama. Glikoprotein biasanya mempunyai tiga cabang yang terhubung secara dimensional. Rantai polipeptida terdiri dari 800 – 4500 residu asam amino dan dikarakterisasi dengan dua tipe area, yaitu area terglisosilasi kuat dan area terglisosilasi lemah. Glikosilasi meningkatkan resistensi molekul terhadap hidrolisis proteolisis. Terminal dari glikoprotein (C- dan N-) merupakan daerah yang mengandung 10 % sistein. Daerah inilah yang bertanggung jawab terhadap terbentuk ikatan disulfida pada oligomer mucin. Sekuen oligosakarida melekat pada 63% inti protein sehingga lebih dari 200 ikatan karbohidrat / molekul glikoprotein. Rantai samping polisakarida biasanya berakhir pada fukosa atau asam sialat (asam N-asetilneuraminat, pKa = 2,6) sehingga glikoprotein bermuatan negatif pada pH fisiologis tubuh (Punitha dan Girish, 2010).

Saliva dan mukus penting untuk membantu absorpsi obat, yaitu dengan alasan sebagai berikut (Mc. Elay dan Hughes, 2007) :

- a. Permeasi obat melewati membran bermukus terjadi lebih mudah dibandingkan dengan membran tanpa mukus.
- b. Obat yang dihantarkan lewat bukal pada umumnya merupakan sediaan padat sehingga obat perlu didisolusikan di saliva terlebih dahulu sebelum diabsorpsi melewati mukosa mulut.



[Sumber : Punitha dan Girish, 2010]

Gambar 2.9. Struktur glikoprotein (a) Struktur cabang glikoprotein (b) pembentukan ikatan pada glikoprotein (telah diolah kembali)

### 2.2.3 Sistem Penghantaran Obat Bukal

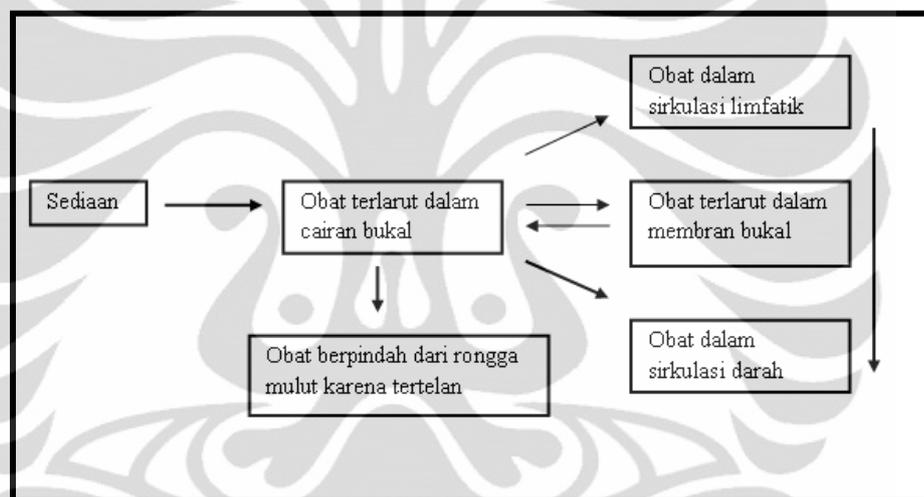
Penghantaran obat melalui bukal adalah penghantaran melalui mukosa bukal, yang terletak di sepanjang pipi, untuk mencapai sirkulasi sistemik. Mukosa bukal kurang permeabel jika dibandingkan dengan mukosa sublingual dan biasanya kurang bisa mencapai absorpsi obat dalam waktu cepat ataupun mencapai bioavailabilitas yang bagus, namun lebih permeabel jika dibandingkan dengan kulit ataupun sistem penghantaran lainnya. Membran lipid pada mukosa mulut menahan masuknya makromolekul sehingga molekul – molekul kecil yang tidak terionisasi dapat melintasi membran ini dengan mudah (Mathiowitz, 1999).

Mekanisme melintasnya obat melintasi membran lipid biologis diantaranya adalah difusi pasif, difusi terfasilitasi, transport aktif dan pinositosis. Mekanisme penghantaran obat pada mukosa bukal adalah difusi pasif yang melibatkan perpindahan dari zat terlarut dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah pada jaringan bukal. Absorpsi obat dari rongga mulut tidak sama dengan masuknya obat secara langsung ke sirkulasi sistemik karena obat seperti di simpan dalam membran bukal atau lebih dikenal dengan efek reeservoir bukal (Mc. Elay dan Hughes, 2007).

Transport obat melintasi membran mukosa bukal dapat dijelaskan dalam persamaan difusi Fick, yaitu :

$$J = \frac{D K_p}{h} \Delta C_e \quad (2.1)$$

Pada persamaan tersebut, J adalah laju obat, D adalah konstanta difusi, K<sub>p</sub> adalah koefisien partisi, ΔC<sub>e</sub> adalah gradient konsentrasi dan h adalah panjang membran difusi. Dari persamaan tersebut, dapat dilihat bahwa laju difusi obat melalui membran mukosa bukal dapat ditingkatkan dengan mengurangi resistensi difusi pada membran dengan membuat obat lebih cair, meningkatkan kelarutan obat dalam saliva yang berdekatan dengan epitelium atau meningkatkan lipofilisitas dengan modifikasi *prodrug* (Mc. Elay dan Hughes, 2007).



[Sumber : Mc. Elay dan Hughes, 2007]

Gambar 2.10. Skema absorpsi kinetik pada penghantaran obat bukal

Dua jalur lainnya untuk melintasi mukosa bukal adalah melalui jalur transelular (jalan masuk obat melintasi sel mukosa bukal) dan jalur paraselular (jalan masuk obat melewati tautan inter selular mukosa). Koefisien permeabilitas untuk mukosa mulut antara  $1 \times 10^{-5} - 2 \times 10^{-9}$  cm/s. Transport masuk obat melewati mukosa mulut dapat dipelajari dengan teknik mikroskopis dengan fluoresensi, autoradiografi dan prosedur *confocal laser scanning microscopic* (Mitra, Alur dan Johnston, 2007).

Hal – hal yang mempengaruhi molekul obat melewati mukosa bukal adalah sebagai berikut ini (Mitra, Alur dan Johnston, 2007) :

- a. Ukuran molekul, untuk senyawa hidrofilik hal – hal seperti berat molekul dan ukuran molekul yang meningkat, akan mengurangi permeabilitas obat. Molekul dengan berat yang kecil ( $BM < 100 \text{ kDa}$ ) dapat dengan mudah melewati mukosa bukal.
- b. Kelarutan dalam lipid, untuk senyawa yang tidak terionisasi, seperti lipofilisitas yang meningkat, permeabilitas obat juga akan meningkat.
- c. Ionisasi, untuk obat – obat yang terionisasi, permeasi maksimal obat terjadi pada pH obat terionisasi paling sedikit, misalkan pada pH obat berbentuk tidak terion.

Sistem penghantaran obat bukal mukoadhesif memiliki sifat antara lain (Mitra, Alur dan Johnston, 2007) :

- a. Nyaman dan tidak menonjol terlalu jelas pada tempat aplikasi
- b. Tidak cocok untuk obat yang berasa pahit
- c. Lebih baik untuk obat – obat yang dilepaskan secara perlahan
- d. Menggunakan eksipien yang tidak mengiritasi ataupun merusak mukosa mulut

Ukuran sediaan bervariasi tergantung dari formulasi, misalkan bukal tablet memiliki ukuran diameter paling besar 5 – 8 mm dan film bukal memiliki luas 10 – 15  $\text{cm}^2$ . Film bukal mukoadhesif dengan luas area 1-3  $\text{cm}^2$  biasanya digunakan. Ini dapat menjelaskan bahwa jumlah obat yang dapat dihantarkan melintasi mukosa bukal untuk luas area 2  $\text{cm}^2$  adalah 10 – 20 mg setiap harinya. Bentuk sediaan juga bervariasi, meskipun biasanya menggunakan bentuk bulat lonjong. Durasi maksimal dari retensi dan absorpsi obat bukal biasanya 4 – 6 jam karena makanan dan cairan dapat memindahkan sediaan yang digunakan (Mitra, Alur dan Johnston, 2007).

Beberapa keuntungan dalam penghantaran obat secara bukal adalah sebagai berikut (Mitra, Alur dan Johnston, 2007) :

- a. Mudah dalam pemberian dan penghentian terapi
- b. Memungkinkan terjadi lokalisasi obat pada rongga mulut untuk periode waktu yang panjang
- c. Dapat diberikan pada pasien yang tidak sadar

- d. Merupakan rute yang cocok untuk obat – obat yang mengalami efek lintas pertama yang tinggi sehingga obat tersebut dapat mencapai bioavailabilitas yang lebih baik
- e. Dosis obat dapat diturunkan sehingga memperkecil terjadinya efek samping
- f. Obat yang tidak stabil pada pH asam lambung ataupun yang tidak stabil pada pH basa usus dapat diberikan melalui penghantaran bukal
- g. Obat dengan bioavailabilitas yang rendah dapat diberikan dengan mudah
- h. Adanya saliva yang menyediakan sejumlah air yang cukup untuk disolusi dibandingkan dengan pemberian rektal dan transdermal
- i. Alternatif pemberian untuk obat – obat hormon, analgesik narkotik, enzim, steroid, obat jantung dan sebagainya

Sedangkan beberapa kekurangan pada sistem penghantaran bukal adalah sebagai berikut (Mitra, Alur dan Johnston, 2007) :

- a. Obat yang dapat mengiritasi mukosa mulut, berasa pahit dan berbau tidak dapat dihantar sistem bukal
- b. Obat yang tidak stabil pada pH bukal tidak dapat dihantarkan dengan sistem ini
- c. Hanya untuk obat yang memiliki dosis rendah
- d. Obat dapat mengembang oleh saliva dan kehilangan efeknya dengan rute bukal
- e. Makan dan minum dapat membatasi penghantaran obat
- f. Dapat membentuk struktur permukaan yang licin dan integritas struktur formulasi dapat tergantung akibat pengembangan dan hidrasi polimer bioadhesif.

## **2.3 Mukoadhesif**

### **2.3.1 Sistem Bioadhesif**

Bioadhesif dapat diartikan sebagai kondisi dua material, salah satunya adalah jaringan biologi, saling menempel antara satu sama lainnya untuk beberapa waktu yang disebabkan adanya gaya antar muka. Jika material tersebut berikatan dengan mukosa atau lapisan mukus, maka fenomena ini dikenal sebagai

mukoadhesif (Carvalho, Bruschi, Evangelista, dan Gremiã, 2010). Formulasi bioadhesif menggunakan polimer sebagai komponen perekat (*adhesive*). Formulasi ini biasanya dapat larut air dan bila dalam bentuk kering dapat menarik air dari permukaan biologi dan perpindahan air ini menuntun terjadinya interaksi yang kuat. Polimer ini juga membentuk bentuk cairan yang kental ketika terhidrasi oleh air yang meningkatkan waktu retensinya pada permukaan mukosa. Polimer bioadhesif harus mempunyai sifat fisikokimia tertentu seperti hidrofilitas, gugus pembentuk ikatan hidrogen, fleksibilitas untuk interpenetrasi dengan mukus dan jaringan epitelium, dan mempunyai sifat viskoelastik (Punitha dan Girish, 2010).

Karakteristik ideal polimer bioadhesif untuk penghantaran bukal diantaranya (Punitha dan Girish, 2010) :

- a. Polimer dan hasil degradasinya tidak toksik, tidak mengiritasi dan bebas dari pengotor yang dapat larut
- b. Mampu menyebar, terbasahi, mengembang, terlarut dan memiliki sifat biodegradasi
- c. Memiliki sifat biokompatibel dan viskoelastik
- d. Memiliki sifat dapat melekat pada mukosa bukal
- e. Polimer yang mudah didapat dan harganya tidak terlalu mahal
- f. Mempunyai sifat bioadhesif dalam bentuk kering ataupun cair
- g. Mempunyai berat molekul yang optimum

Faktor yang dapat mempengaruhi karakteristik sifat bioadhesif antara lain sebagai berikut (Mitra, Alur dan Johnston, 2007) :

- a. Berat molekul dan konformasi polimer

Kekuatan pelekatan polimer meningkat dengan meningkatnya berat molekul melebihi 100.000 kDa. Molekul harus mempunyai lengan yang kuat untuk memungkinkan penetrasi rantai ke lapisan mukus.

- b. Densitas taut – silang polimer

Kekuatan mukoadhesif menurun dengan meningkatnya tautan silang karena menurunkan koefisien difusi polimer serta fleksibilitas dan mobilitas rantai polimer.

c. Muatan dan ionisasi polimer

Polimer anionik lebih efisien daripada polimer kationik dan polimer yang tidak bermuatan untuk daya lekat dan toksisitas. Selain itu, polimer dengan gugus karboksil lebih dipilih daripada polimer dengan gugus sulfat.

d. Konsentrasi polimer

Konsentrasi polimer yang terlalu tinggi akan mengurangi sifat bioadhesif. Molekul akan menggulung dan lebih sukar larut sehingga akan mengurangi interpenetrasi rantai polimer ke lapisan mukus.

e. pH medium

Pengaruh pH medium adalah dapat mempengaruhi muatan pada permukaan mukus dan polimer. Jumlah muatan bervariasi tergantung pH yang dapat menyebabkan disosiasi pada gugus karbohidrat dan asam amino.

f. Hidrasi polimer

Aktivitas air yang tinggi akan menyebabkan hidrasi polimer mukoadhesif untuk membuka lokasi bioadhesif untuk membentuk ikatan sekunder, untuk memperluas gel sehingga membentuk ukuran inti yang cukup dan untuk dapat menggerakkan rantai polimer berpenetrasi. Derajat hidrasi yang terlalu besar akan menurunkan kekuatan adhesif.

### 2.3.2 Mekanisme Mukoadhesif

Secara umum mekanisme mukoadhesif dapat dibagi menjadi dua langkah, yaitu tahap kontak dan tahap konsolidasi. Tahap kontak biasanya terjadi antara polimer mukoadhesif dan membran mukosa. Dengan menyebar dan mengembangnya sediaan maka akan terjadi kontak yang lebih kuat terhadap lapisan mukus. Pada tahap konsolidasi, polimer mukoadhesif diaktifkan dengan adanya kelembaban. Kelembaban melenturkan sistem sehingga memudahkan molekul terbebas dan dapat berikatan secara Van der Waals dan ikatan hidrogen (Carvalho, Bruschi, Evangelista, dan Gremiã, 2010).

Ada dua teori yang menjelaskan tahap konsolidasi, yaitu teori difusi dan teori dehidrasi. Berdasarkan teori difusi, molekul mukoadhesif dan glikoprotein mukus saling berinteraksi dengan adanya interpenetrasi ikatan dan membentuk ikatan sekunder. Dengan kata lain, sediaan mukoadhesif akan mengalami interaksi

kimia dan mekanis. Berdasarkan teori dehidrasi, bahan mukoadhesif akan mengalami dehidrasi ketika kontak dengan mukus sebagai akibat dari perbedaan tekanan osmotik. Perbedaan gradient konsentrasi ini menyebabkan air berpindah dari mukus ke sediaan sampai keseimbangan osmotik tercapai. Proses ini menyebabkan terjadinya pencampuran sediaan dan mukus yang meningkatkan waktu kontak dengan membran mukosa (Carvalho, Bruschi, Evangelista, dan Gremiã, 2010).

Mekanisme pelekatan polimer mukoadhesif dapat dijelaskan dengan berbagai teori, diantaranya adalah sebagai berikut (Carvalho, Bruschi, Evangelista, dan Gremiã, 2010; Punitha dan Girish, 2010) :

a. Teori Elektronik

Teori elektronik didasari oleh anggapan bahwa bahan mukoadhesif dan mukus mempunyai struktur elektronik yang berlawanan. Ketika terjadi kontak antara keduanya maka akan terjadi perpindahan elektron yang menyebabkan terbentuknya lapisan ganda dari elektronik bermuatan pada antar muka keduanya.

b. Teori Adsorpsi

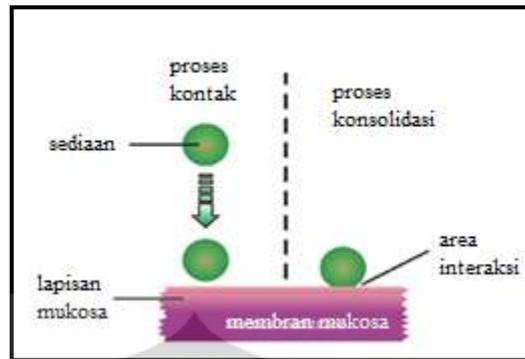
Berdasarkan teori adsorpsi, polimer mukoadhesif melekat pada mukus melalui interaksi kimia sekunder, misalnya ikatan Van der Waals, ikatan hidrogen, gaya tarik elektrostatis atau interaksi hidrofobik.

c. Teori Pembasahan

Teori pembasahan biasanya berlaku untuk sediaan cair yang mempunyai afinitas untuk dapat menyebar pada permukaan mukosa. Afinitas ini dapat dilihat dengan teknik pengukuran, misalkan melalui sudut kontak, dimana sudut kontak yang lebih kecil mengidentifikasikan afinitas yang lebih besar.

d. Teori Difusi

Teori difusi menggambarkan bahwa interpenetrasi rantai polimer dan mukus menghasilkan ikatan adhesif semi permanent sehingga gaya adhesi akan meningkat dengan peningkatan derajat penetrasi rantai polimer. Laju penetrasi ini tergantung pada koefisien difusi, fleksibilitas dan sifat dasar rantai polimer mukoadhesif, mobilitas dan waktu kontak.



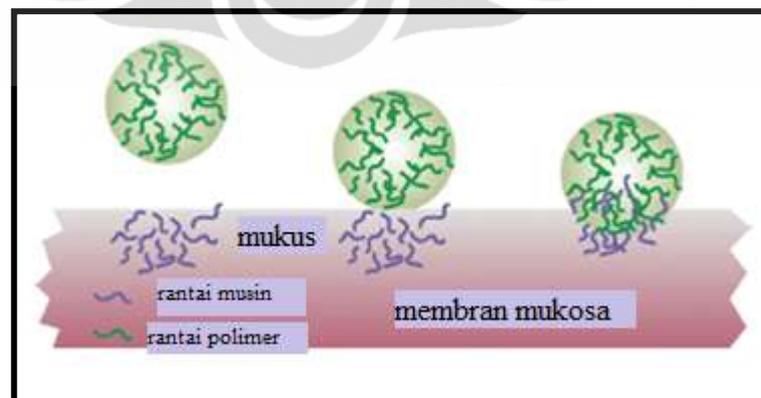
[Sumber : Carvalho, Bruschi, Evangelista, dan Gremiã, 2010]

Gambar 2.11. Tahap pada proses mukoadhesif (telah diolah kembali)



[Sumber : Carvalho, Bruschi, Evangelista, dan Gremiã, 2010]

Gambar 2.12. Teori dehidrasi (telah diolah kembali)



[Sumber : Carvalho, Bruschi, Evangelista, dan Gremiã, 2010]

Gambar 2.13. Teori difusi (telah diolah kembali)

e. Teori Fraktur

Teori ini menganalisis gaya yang diperlukan untuk memisahkan dua permukaan yang melekat. Teori ini menjelaskan tentang tekanan pada polimer untuk melepaskan dari mukus untuk mendapatkan kekuatan ikatan adhesif. Teori ini biasanya berlaku pada bahan bioadhesif yang bersifat kaku atau semi kaku yang tidak dapat melakukan penetrasi rantai polimer ke lapisan mukus.

f. Teori Mekanik

Teori mekanik berdasarkan pada adhesi untuk mengisi permukaan yang tidak rata dengan cairan polimer mukoadhesif. Di samping itu, ketidakrataan meningkatkan daerah antar muka yang dapat berinteraksi.

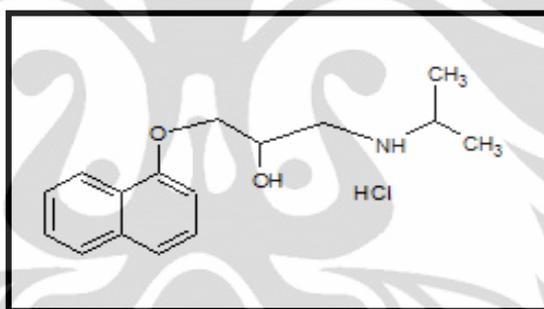
## 2.4 Propranolol Hidroklorida

Propranolol adalah obat golongan non selektif antagonis beta adreseptor yang digunakan dalam pengobatan hipertensi dan penyakit jantung. Beta adreseptor adalah obat yang dapat menghambat secara kompetitif efek obat adrenergik, baik norepinefrin dan epinefrin endogen maupun obat adrenergik eksogen, pada adreseptor (Gunawan, 2007). Propranolol diserap sempurna oleh saluran pencernaan, namun obat ini merupakan subjek yang dapat berikatan dengan jaringan hati dan mengalami metabolisme lintas pertama. Konsentrasi plasma dapat dicapai setelah pemberian 1 – 2 jam setelah pemberian oral. Propranolol mempunyai kelarutan dalam lemak yang cukup tinggi sehingga dapat melewati sawar darah otak dan plasenta serta didistribusikan ke dalam air susu. Propranolol 90% terikat pada protein plasma. Obat ini dimetabolisme dalam hati dan metabolitnya berupa 4-hidroksipropranolol merupakan metabolit aktif. Waktu paruh obat ini berkisar 3 – 6 jam (Sweetman, 2007).

Propranolol biasanya digunakan dalam bentuk propranolol hidroklorida yang digunakan untuk penanganan hipertensi, paeokromasitoma, angina pektoris, infark miokardial, dan aritmia kardia. Obat ini juga digunakan untuk hipertropi kardiomiopati dan pengendalian gejala aktivitas berlebihan simpatetik dalam penanganan hipertiroid, penyakit kecemasan dan tremor. Propranolol hidroklorida biasanya diberikan dalam dosis 40 – 80 mg dengan pemberian dua kali sehari

untuk penanganan hipertensi. Untuk penanganan angina biasanya diberikan dalam dosis 40 mg yang diberikan dua atau tiga kali sehari yang terus meningkat sampai 120 – 240 mg per hari, sedangkan untuk penanganan aritmia kardial biasanya diberikan 30 – 160 mg per hari yang dibagi dalam beberapa dosis (Sweetman, 2007).

Propranolol hidroklorida mempunyai rumus molekul  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$  dengan berat molekul 295,8 (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979) dan koefisien partisi 1,2 pada pH 7,4 (Moffat, 1986). Propranolol hidroklorida berupa serbuk putih, tidak berbau dan berasa pahit. Propranolol hidroklorida larut dalam 20 bagian air dan alkohol, sukar larut dalam kloroform dan praktis tidak larut dalam eter (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979). Rumus bangun propranolol hidroklorida adalah sebagai berikut :



[Sumber : Moffat, 1986]

Gambar 2.14. Rumus bangun propranolol HCl (telah diolah kembali)

## **BAB 3 METODE PENELITIAN**

### **3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian**

Lokasi penelitian adalah di Laboratorium Farmasetika Departemen Farmasi Fakultas MIPA Universitas Indonesia Depok. Penelitian akan dilaksanakan dari bulan Februari sampai Mei 2011.

### **3.2 Alat**

Spektrofotometer UV-1800 (Shimadzu, Jepang), fourier-transform infrared spectrometer 8400 S (Shimadzu, Jepang), viskometer brookfield (Brookfield Synchrolectic, USA), pH meter (Eutech pH 510, Singapura), neraca analitik (Adam AFA – 210 LC, USA), pengaduk magnetik stirer (Ika, Jerman), thermal analysis DSC 6 (Perkin Elmer, USA), mikrometer (micrometer Din – 863/11, Inggris), texture analyzer (TA.XT2 Rheoner 3305, Jerman), ayakan (Retsch, Jerman), oven (Mettler, Jerman), membran dialisa (Chesmovit, Cheko), scanning electron microscope (Jeol JSM-5310 LV dan Jeol JSM – 6510, Inggris), desikator, termometer, alat-alat gelas.

### **3.3 Bahan**

Kitosan (Surindo Biotech, Indonesia), anhidrida suksinat (Merck, Jerman), metanol (Ajax Chemicals, Australia), natrium hidroksida (Merck, Jerman), jaringan bukal kambing (rumah penjalangan, Depok), hidroksi propil metil cellulosa (DOW Chemical Pacific, Indonesia), propranolol HCl (Societa Italiana Medicine Scandicci, Italia), gliserol (DOW Chemical Pacific, Indonesia), asam klorida (Merck, Jerman), asam asetat (Merck, Jerman), ammonium hidroksida (Merck, Jerman), kalium bromida (Merck, Jerman), kalium hidrogen ftalat (Merck, Jerman), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), natrium tetraborat/ borat (Merck, Jerman), 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 larutan kitosan sedikit demi sedikit. Larutan dijaga agar mempunyai pH yang terus naik dengan penambahan NaOH 1 N sedikit demi sedikit. Reaksi dibiarkan berlangsung sampai pH larutan mencapai tujuh dan terbentuk endapan. Endapan disaring dan dicuci dengan menggunakan metanol 100 ml sebanyak dua kali. 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 Kitosan Suksinat

##### 3.4.2.1 Karakterisasi Fisik

###### a. Penampilan Fisik

Penampilan fisik dari kitosan suksinat hasil sintesis dievaluasi, meliputi bentuk, warna, dan bau.

###### b. Pengamatan Bentuk dan Morfologi Permukaan Kitosan Suksinat Menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Bentuk dan morfologi permukaan kitosan suksinat menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) dengan pembesaran 200x, 500 x, 1000 x, dan 5000 x untuk dilihat bentuk partikel dan tekstur permukaan polimer.

###### c. Analisis Sifat Termal (Turk, Hascicek, dan Gonul, 2009)

Sifat termal sampel ditentukan menggunakan *Differential Scanning Calorimeter* (DSC). Sebanyak  $\pm 5$  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 mulai dari suhu 30° - 250°C. Proses eksotermik dan endotermik yang terjadi pada sampel tercatat pada recorder.

d. Uji Pengaruh Perubahan pH Terhadap Jumlah Kitosan Suksinat yang Terlarut

Kitosan dan kitosan suksinat ditimbang masing-masing sebanyak 50 mg dan dilarutkan ke dalam aquadest; medium HCl 0,1% pH 1,2; medium HCl pH 3; medium HCl pH 5; medium dapar fosfat pH 6,8; medium dapar fosfat pH 7,4; dan larutan NaOH pH 12 selama 2 jam dengan bantuan *shaker* dengan kecepatan 200 rpm. Volume masing-masing pelarut adalah 10 ml. Hasil pengujian diamati secara visual.

Uji ini juga dilakukan secara semi kuantitatif dengan cara larutan kitosan suksinat dalam berbagai medium disaring dan filtratnya dipipet sebanyak 5,0 ml. Kemudian, pH larutan dinaikkan hingga pH 13 dengan penambahan NaOH 0,1 N sebanyak 15 ml. Serapan masing-masing larutan sampel diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 228 nm (Aiedeh dan Taha, 1999). Larutan kitosan suksinat dalam NaOH 0,1 N digunakan sebagai pembanding.

### 3.4.2.2 Karakterisasi Kimia

a. Uji Derajat Substitusi

Penentuan derajat substitusi dilakukan dengan metode titrasi asam basa, yaitu dengan prosedur sebagai berikut :

1. Pembakuan NaOH 1 N

Pembakuan NaOH 1 N dilakukan dengan menggunakan kalium hidrogen ftalat (KHP). KHP dikeringkan selama 2 jam pada suhu 120<sup>0</sup>C dan kemudian didinginkan dan disimpan dalam desikator. KHP yang telah dikeringkan ditimbang sebanyak 500 – 600 mg dan dilarutkan dalam 50 ml aquadest bebas CO<sub>2</sub>. Larutan ditambahkan 3 tetes indikator fenofalein dan

dikocok hingga homogen. Larutan dititrasi dengan NaOH 1 N dengan menggunakan buret mikro.

$$\text{Rumus : } N_{\text{NaOH}} = \frac{\text{mg}}{\text{BE } V_{\text{NaOH}}}, \text{ BE} = 204,2 \quad (3.1)$$

## 2. Pembakuan HCl 1 N

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

$$\text{Rumus : } N_{\text{HCl}} = \frac{\text{mg}}{\text{BE} \cdot V_{\text{HCl}}}, \text{ BE} = 190,72 \quad (3.2)$$

## 3. Penetapan Derajat Substitusi

Kitosan suksinat ditimbang seksama sebanyak  $\pm 100$  mg dan dilarutkan dalam 15,0 ml NaOH 1,0 N yang telah dibakukan dan diaduk dengan bantuan stirer pada suhu ruangan. Larutan ini ditambahkan indikator metil merah 1% sebanyak 2 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 :

$$\text{DS (mol / gram)} = \frac{[N_{\text{NaOH}} V_{\text{NaOH}} - N_{\text{HCl}} V_{\text{HCl}}]}{\text{gram kitosan suksinat}} \quad (3.3)$$

## b. Analisis gugus fungsi

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 sampai 4000  $\text{cm}^{-1}$ .

### c. Pemeriksaan pH

Sejumlah kitosan suksinat ditimbang dan dilarutkan dalam aquadest dengan berbagai konsentrasi sebagai berikut, 0.5%, 1%, 2%, 5%, 10% (b/v). Kemudian pH dari masing-masing larutan tersebut diukur dengan pHmeter.

### 3.4.2.3 Karakterisasi Fungsional

#### a. Daya Mengembang

Sebanyak  $\pm 100$  mg serbuk kitosan dan kitosan suksinat dicetak menjadi tablet. Tablet dimasukkan ke dalam 20 ml medium dapar fosfat pH 6,8 suhu  $37^\circ \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Daya mengembang diukur berdasarkan peningkatan diameter tablet kitosan suksinat menit ke-15, 30, 60, 90 dan 120. Penyerapan air ditentukan berdasarkan persamaan berikut:

$$\text{Indeks Mengembang (\%)} = \frac{D_t - D_0}{D_0} \times 100 \% \quad (3.4)$$

dimana  $D_t$  adalah diameter tablet kitosan suksinat yang terbaca pada waktu  $t$  dan  $D_0$  adalah diameter tablet awal kitosan suksinat.

#### b. Uji Viskositas

Serbuk didispersikan dalam  $\text{NH}_4\text{OH}$  0,03% dengan konsentrasi 3 % dan 4 % (b/v) dan dilarutkan hingga mempunyai volume 250 ml. Viskositas diukur dengan 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 dicatat. Viskositas dihitung dan kurva sifat aliran dibuat.

### 3.4.3 Film Mukoadhesif Bukal Propranolol HCl (Patel, Prajapati, dan Patel, 2007)

Polimer mukoadhesif dilarutkan ke dalam pelarutnya dengan bantuan pengaduk magnetik. Propranolol HCl dilarutkan ke dalam aquadest dan diaduk hingga homogen. Polimer dan larutan propranolol HCl dicampur, dan ditambahkan gliserol, lalu diaduk sampai homogen dengan bantuan pengaduk magnetik. Larutan dituangkan sebanyak 10 ml pada cetakan film dengan ukuran 4

**Universitas Indonesia**

x 3 cm yang telah dikalibrasi dan ditempatkan pada suhu 40°C selama 32 jam untuk menguapkan pelarut. Film yang terbentuk dipotong sehingga mempunyai ukuran 2 x 1,5 cm dan mengandung propranolol HCl  $\pm$  10 mg/film. Film dibungkus aluminium foil lalu disimpan dalam desikator untuk pengujian selanjutnya. Film mukoadhesif bukal propranolol HCl dibuat dengan formulasi berikut :

Tabel 3.1. Formulasi film bukal mukoadhesif propranolol HCl

Bahan (g)	F1	F2	F3	F4
Propranolol HCl	0,4	0,4	0,4	0,4
Kitosan suksinat	2	4	-	-
Kitosan	-	-	2	-
HPMC	-	-	-	2
Gliserol	1	1	1	1
Pelarut : aquadest (1:1) v/v	100	100	100	100

Keterangan : pelarut yang digunakan adalah NH<sub>4</sub>OH 0,03% (Kitosan Suksinat), Asam Asetat 1% (Kitosan), dan Aquadest (HPMC).

#### 3.4.4 Evaluasi Film Mukoadhesif Bukal Propranolol HCl

##### 3.4.4.1 Keseragaman Berat dan Tebal Film Mukoadhesif Bukal (Semalty, Semalty, dan Kumar, 2008)

Berat film mukoadhesif diukur dengan timbangan digital, sedangkan tebal film diukur menggunakan mikrometer.

##### 3.4.4.2 pH Permukaan Film Mukoadhesif (Patel, Prajapati, dan Patel, 2007)

Film mukoadhesif dibiarkan untuk mengembang selama 2 jam di dalam 10 ml aquadest pada wadah dan pH permukaan diukur dengan menggunakan pHmeter.

#### 3.4.4.3 Kandungan Obat (Patel, Prajapati, dan Patel, 2007)

Kandungan obat diukur dengan melarutkan film mukoadhesif bukal dalam 200 ml medium dapar fosfat 6,8 selama 2 jam dengan pengadukan pengaduk magnetik. Larutan diambil 10,0 ml dan diencerkan dengan medium dapar fosfat pH 6,8 hingga 25,0 ml. Larutan ini disaring dengan kertas saring Whatman. Kandungan obat diukur spektrofotometer UV- Vis pada panjang gelombang yang sudah ditentukan. Uji ini dilakukan triplo.

#### 3.4.4.4 Ketahanan Pelipatan (Koland, Charyulu, dan Prabhu, 2010)

Daya tahan pelipatan diukur dengan melipat film sebanyak 300 kali secara terus menerus. Daya tahan dapat dilihat dari jumlah pelipatan yang dilakukan di tempat yang sama sampai film sobek.

#### 3.4.4.5 Uji Kekuatan Peregangan (*Tensile Strength*) Film Bukal Mukoadhesif (Koland, Charyulu dan Prabhu, 2010)

Uji kekuatan peregangan film mukoadhesif dapat dilakukan dengan menggunakan alat *Texture Analyzer* yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan XTRA Dimension Software. Film ditempatkan pada dua alat penjepit pada jarak 3 cm. Film ditarik dengan penjepit atas dengan kecepatan 100 mm/ menit. Kecepatan dan pemanjangan diukur sampai film sobek. Pengukuran dilakukan dengan rumus berikut :

$$\text{Kekuatan peregangan (Tensile strength)} = \frac{\text{gaya (N)}}{\text{luas area mm}^2} \quad (3.5)$$

$$\text{Persen pemanjangan (\% Elongasi)} = \frac{\text{peningkatan panjang}}{\text{panjang awal}} \times 100 \% \quad (3.6)$$

#### 3.4.5 Daya Mengembang (Mahalaxmi, Senthil, Prasad, Sudhakar, dan Mohideen, 2008)

Film mukoadhesif dibiarkan untuk mengembang di dalam 15 ml medium fosfat pH 6,8 pada cawan petri. Film ini disimpan pada suhu  $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  selama 2 jam. Film diambil dari cawan petri dan dihilangkan airnya dengan kertas saring,

kemudian film ditimbang. Film diamati pada waktu ke-15, 30, 60, 90, dan 120. Persen mengembang dapat diukur dengan persamaan berikut :

$$\text{Indeks Mengembang (\%)} = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100 \% \quad (3.7)$$

dimana  $W_t$  adalah berat film pada waktu  $t$  dan  $W_0$  adalah berat film pada waktu 0.

#### 3.4.6 Bentuk dan Permukaan Film Bukal Mukoadhesif

Bentuk dan permukaan diperiksa film bukal mukoadhesif dengan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM). Film ditempelkan pada holder dengan memakai lem khusus kemudian dimasukkan ke dalam vakum evaporator untuk dilapisi dengan logam emas (Au). Kemudian sampel dimasukkan ke dalam alat SEM lalu diamati.

#### 3.4.7 Uji Mukoadhesifitas

##### 3.4.7.1 Uji Kekuatan Mukoadhesif Film Bukal Mukoadhesif (Skulason, Asgeirsdottir, Magnusson, dan Kristmundsdottir, 2009)

Uji kekuatan pelekatan film mukoadhesif dapat dilakukan dengan menggunakan alat *texture analyzer* yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan XTRA Dimension Software. Jaringan bukal kambing yang didapatkan dari rumah penjalangan dibersihkan dan disimpan pada medium dapur fosfat pH 6,8. Sepotong film mukoadhesif ditempelkan ( $28,26 \text{ mm}^2$ ) di atas jaringan tersebut dan dibiarkan kontak selama 50 detik, kemudian diberikan cairan saliva. Jaringan dilekatkan pada lempeng yang tersedia pada alat dengan posisi mukosa dan film menghadap ke luar. Alat dinyalakan dan *probe* diatur agar memberikan gaya sebesar 150 gF dengan kecepatan 0,5 mm/detik. Setelah itu, *probe* diangkat dengan kecepatan 1 mm/detik. Kurva antara waktu dengan besar gaya yang diperlukan akan terekam pada alat hingga film lepas dari permukaan jaringan. Pengukuran akan didapatkan dalam bentuk kekuatan bioadhesif dalam satuan *gram force* (gF).

#### 3.4.7.2 Uji Waktu Mukoadhesif (Patel, Prajapati, dan Patel, 2007)

Uji waktu mukoadhesif dilakukan dengan memakaikan film mukoadhesif pada jaringan bukal kambing. Jaringan bukal kambing yang didapatkan dari rumah penjalangan dibersihkan dan disimpan pada medium dapar fosfat pH 6,8. Jaringan dilekatkan pada bagian tengah kaca objek dengan lem sianoakrilat dan ditempatkan dipinggir beaker 250 ml. Satu sisi dari film mukoadhesif ( $0,25 \text{ cm}^2$ ) dibasahi dengan medium dapar fosfat pH 6,8 dan dilekatkan pada jaringan bukal kambing dengan bantuan ujung jari selama 30 detik. Beaker diisi dengan 200 ml medium dapar fosfat pH 6,8 dan disimpan pada suhu  $37^\circ \pm 0,5^\circ\text{C}$  yang disertai dengan pengadukan pengaduk magnetik dengan kecepatan 50 rpm. Daya lekat film diamati selama 12 jam. Waktu mukoadhesif diukur dari waktu pelekatan film mukoadhesif sampai film terlepas dari jaringan bukal kambing.

#### 3.4.8 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Propranolol HCl dan Pembuatan Kurva Kalibrasi Propranolol HCl

Panjang gelombang maksimum propranolol HCl diukur dengan melarutkan 50 mg propranolol HCl dalam 100 ml pelarut sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 100 ppm. Pelarut yang digunakan adalah aquadest bebas  $\text{CO}_2$  dan larutan dapar fosfat pH 6,8. Larutan diencerkan dengan beberapa seri pengenceran sehingga diperoleh enam seri larutan dengan konsentrasi berbeda. Konsentrasi 10, 12, 14, 16, 20 dan 30 ppm digunakan untuk pembuatan kurva kalibrasi dengan pelarut aquadest, sedangkan kurva kalibrasi dengan pelarut larutan dapar fosfat pH 6,8 dibuat dari pengenceran 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, dan 40 ppm. Untuk penentuan panjang gelombang maksimum, pengukuran serapan dilakukan dengan larutan konsentrasi 20 ppm.

#### 3.4.9 Uji Pelepasan Obat *in Vitro* (Koland, Charyulu, dan Prabhu, 2010)

Alat yang digunakan adalah alat disolusi yang dimodifikasi. Pengukuran dilakukan dengan menempatkan film pada wadah disolusi beaker 250 ml. Medium disolusi terdiri dari 200 ml dapar fosfat pH 6,8 pada suhu  $37^\circ \pm 0,5^\circ\text{C}$  dengan kecepatan 50 rpm. Waktu pelepasan obat dilihat selama 2 jam. Sampel diambil sebanyak 10 ml dan diganti dengan larutan medium dengan jumlah yang

sama pada interval waktu tertentu. Sampel yang diambil diukur kadarnya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang yang telah didapatkan.



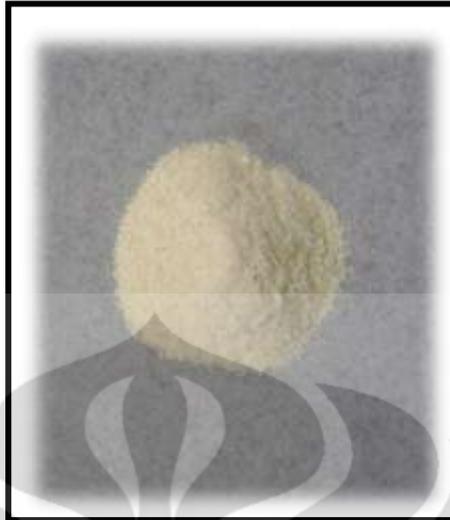
## BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Pembuatan Kitosan Suksinat

Pembentukan kitosan suksinat merupakan reaksi amidasi, yaitu pembentukan gugus amida dari gugus amina pada kitosan akibat adanya substitusi suksinat dari anhidrida suksinat. Kitosan suksinat dibuat dengan mereaksikan kitosan dan anhidrida suksinat dengan menggunakan metanol sebagai pelarut. Metanol dipilih karena dapat mengurangi toksisitas akibat pemakaian pelarut organik, misalkan piridin dan DMSO, untuk melarutkan anhidrida suksinat dan dapat mempertahankan kondisi percobaan yang homogen. Selain itu, penggunaan asam asetat sebagai pelarut kitosan dan metanol sebagai pelarut anhidrida suksinat dapat meningkatkan selektivitas reaksi untuk pembentukan gugus amida (Champagne, 2008).

Pada pembuatan kitosan suksinat, larutan kitosan dalam asam asetat 1% (b/v) direaksikan dengan anhidrida suksinat dalam metanol sedikit demi sedikit. Setiap penambahan anhidrida suksinat selalu diselingi dengan penambahan NaOH 1,0 N agar pH larutan dijaga agar tetap naik. Hal ini disebabkan karena terjadi pelepasan  $H^+$  dari anhidrida suksinat yang menyebabkan pH menjadi asam dan keseimbangan reaksi pembentukan kitosan suksinat agar bergeser. Selain itu, penambahan NaOH yang tidak dilakukan sekaligus dalam jumlah yang banyak karena mencegah terjadi pengendapan larutan kitosan yang akan mengganggu terjadinya proses reaksi.

Hasil sintesis didapatkan dalam bentuk endapan dan kemudian dicuci dengan menggunakan metanol sebanyak dua kali untuk menghilangkan asam suksinat yang menjadi zat sisa hasil reaksi dan juga anhidrida suksinat yang tidak ikut bereaksi. Endapan yang telah dicuci kemudian didialisa selama 24 jam untuk menghilangkan zat – zat sisa hasil reaksi yang lainnya. Kitosan suksinat yang diperoleh dikeringkan pada suhu  $40^{\circ}C$  dan diperoleh padatan berwarna kuning. Padatan kering tersebut dihaluskan dan diayak dengan ayakan 60 mesh. Hasil sintesis kitosan suksinat dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1. Serbuk kitosan suksinat

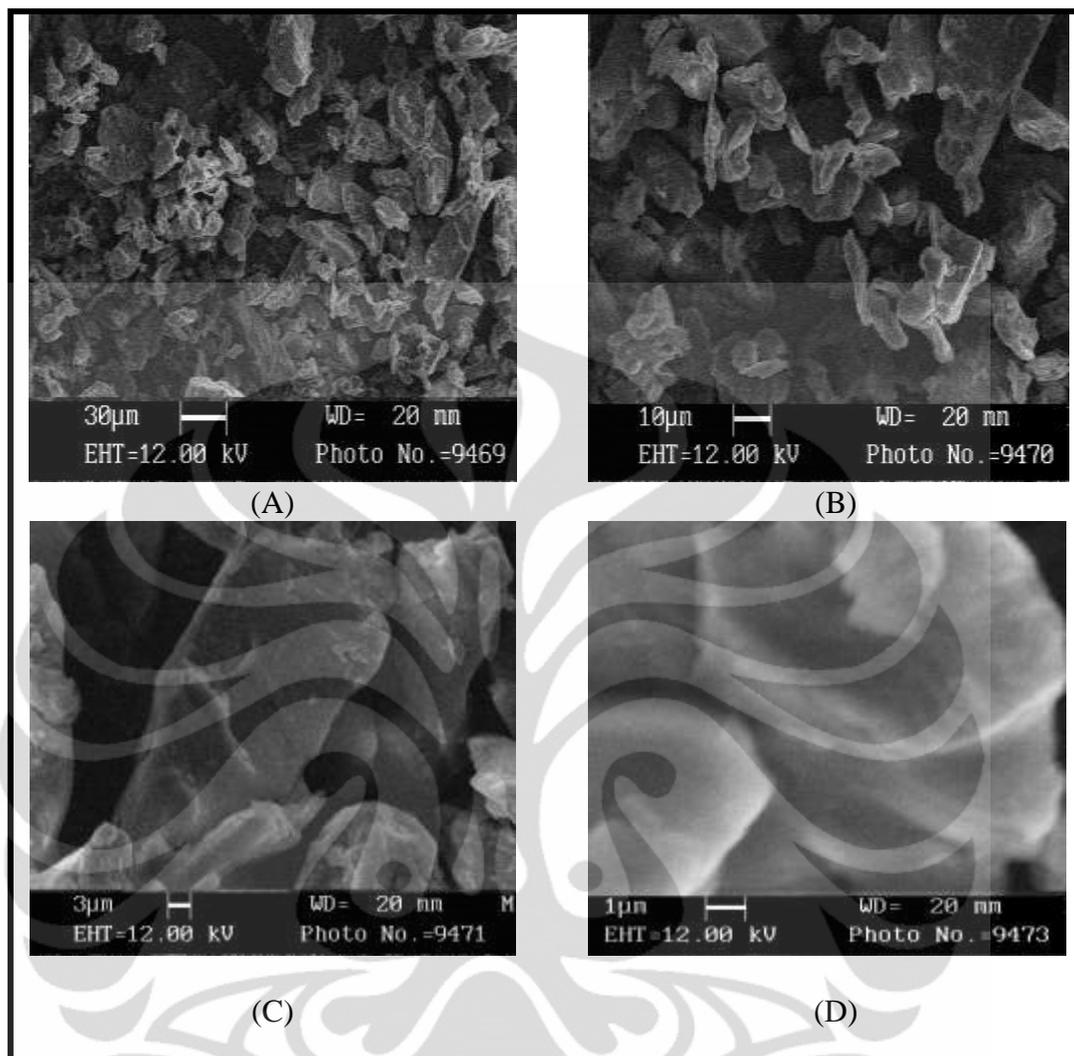
## 4.2 Karakterisasi Fisik

### 4.2.1 Penampilan Fisik

Sintesis kitosan suksinat menghasilkan padatan berupa granul berwarna kuning kecoklatan, tidak berbau, dan keras. Padatan yang dihaluskan dapat melewati ayakan 60 mesh.

### 4.2.2 Pengamatan Bentuk dan Morfologi Permukaan Kitosan Suksinat Menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Bentuk dan morfologi permukaan kitosan suksinat diamati dengan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) yang dapat dilihat pada Gambar 4.2 . Mikrofotograf kitosan suksinat memperlihatkan bentuk tidak beraturan dari partikel kitosan suksinat. Pada perbesaran yang lebih besar (5000 x) terlihat morfologi permukaannya yang kasar dan tidak berpori.



Gambar 4.2. Hasil Pengamatan Bentuk dan Morfologi Kitosan Suksinat yang diamati dengan *Scanning Electron Microscope* dalam berbagai perbesaran. Keterangan : (A) 200 x ; (B) 500 x ; (C) 1000 x ; (D) 5000 x.

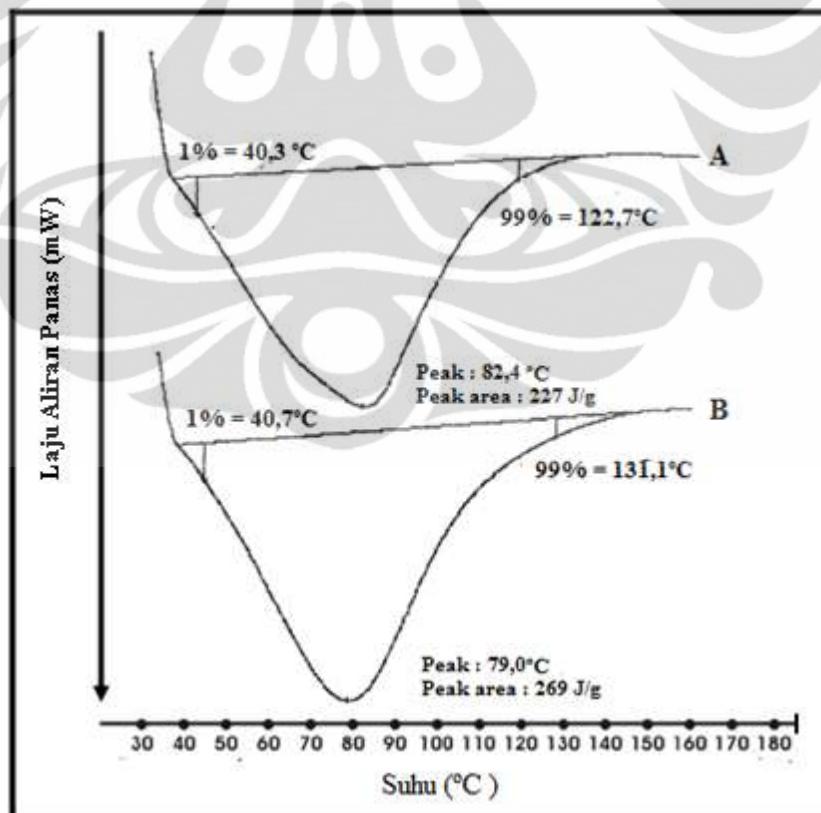
#### 4.2.3 Analisis Sifat Termal

*Differential Scanning Calorimetry* (DSC) merupakan pengukuran secara kualitatif untuk memeriksa kemurnian sampel yang dilihat dari titik lebur. Analisis polimer dengan metode DSC bertujuan untuk memahami kecenderungan polimer ketika dipanaskan. Analisis ini dilakukan dengan mengukur suhu puncak yang terjadi saat energi atau panas yang diserap atau dibebaskan oleh bahan saat bahan tersebut dipanaskan, didinginkan atau ditahan pada tekanan tetap. Puncak endotermik menunjukkan terjadinya proses peleburan polimer, sedangkan puncak eksotermik menunjukkan terjadinya proses degradasi termal polimer (Cavalcanti, Petenuci,

**Universitas Indonesia**

Bedin, Pineda dan Hechenleitner 2004). Pengetahuan tentang puncak-puncak ini penting untuk digunakan dalam proses pengolahan polimer. Hal ini untuk menjaga suhu pengolahan produk agar dapat menghindari dekomposisi yang tidak diinginkan (Craig dan Reading (ed.), 2007).

Penentuan karakteristik dengan DSC ditunjukkan pada Gambar 4.3. Puncak endotermik kitosan berada pada suhu 82,4°C sedangkan puncak endotermik kitosan suksinat berada pada suhu 79,0°C. Selain itu, terjadi perbedaan rentang peleburan yang dimiliki kitosan suksinat dengan kitosan. Kitosan dan kitosan suksinat memiliki titik awal peleburan yang sama yaitu pada suhu  $\pm 40^\circ\text{C}$ , namun titik akhir kitosan suksinat (suhu 131,1°C) lebih besar dari kitosan (suhu 122,7°C). Hal ini disebabkan oleh perbedaan berat molekul antara keduanya. Kitosan suksinat yang merupakan turunan dari kitosan yang mengalami penambahan gugus suksinat sehingga terjadi peningkatan berat molekulnya dan menyebabkan panas yang dibutuhkan juga lebih besar.

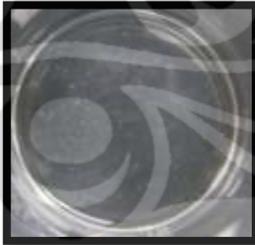


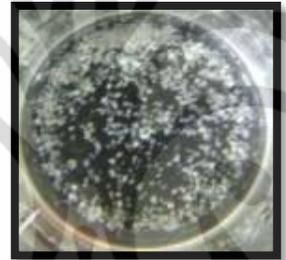
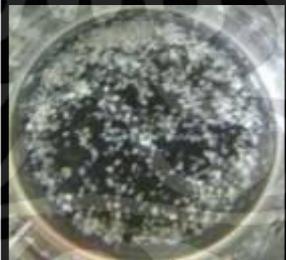
Gambar 4.3. Termogram hasil pengukuran *differential scanning calorimetry* (DSC) kitosan (A) dan kitosan suksinat (B)

#### 4.2.4 Uji Pengaruh Perubahan pH Terhadap Jumlah Kitosan Suksinat yang Terlarut

Uji pengaruh perubahan pH terhadap jumlah kitosan suksinat yang terlarut dilakukan secara kualitatif dan semikuantitatif. Pada pengujian secara kualitatif, serbuk kitosan dan kitosan suksinat dilarutkan dalam berbagai medium yang memiliki pH yang berbeda-beda, yaitu 1,2; 3; 5; 6,8; 7,4; 12; dan aquadest. Proses pelarutan dilakukan pada suhu kamar dengan bantuan pengaduk (*shaker*) dengan kecepatan 200 rpm selama 2 jam. Hasil yang diperoleh diamati secara visual. Hasil uji kelarutan secara visual dapat dilihat pada Tabel 4.1. Berdasarkan data pada tabel, dapat dilihat bahwa serbuk kitosan suksinat dapat larut dalam suasana basa yaitu pada pH 7,4, pH 10 dan pH 12, serta pada suasana asam pH 1,2. Pada pH 6,8 dan aquadest serbuk kitosan suksinat masih memiliki bagian yang mengembang dan tidak larut. Kelarutan kitosan suksinat berbanding terbalik dengan kitosan yang tidak dapat larut pada pH yang lebih besar dari 3.

Tabel. 4.1. Kelarutan kitosan dan kitosan suksinat dalam berbagai pH

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

Medium HCl	5		
Aquadest	6,45		
Dapar fosfat	6,8		
Dapar fosfat	7,4		
NaOH	10		
NaOH	12		



Uji pengaruh perubahan pH terhadap jumlah kitosan suksinat yang terlarut secara semikuantitatif dilakukan dengan mengukur jumlah kitosan suksinat yang terlarut dalam berbagai medium dengan spektrofotometer UV – Vis pada panjang gelombang 228 nm (Aiedeh dan Taha, 1999). Mula-mula sejumlah kitosan suksinat dilarutkan dalam medium-medium seperti yang digunakan pada pengamatan secara visual, kemudian disaring untuk memisahkan larutan jenuh dengan bagian yang tidak terlarut. Larutan jenuh dari masing-masing medium dipipet sebanyak 5,0 ml, dicukupkan dengan larutan NaOH 0,1 N hingga mencapai pH 13, kemudian diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Berdasarkan hasil uji pendahuluan, jumlah NaOH 0,1 N yang dibutuhkan untuk mencapai pH 13 adalah sebanyak 15 ml untuk masing-masing medium. Sebagai larutan standar digunakan larutan jenuh kitosan suksinat dalam NaOH 0,1 N.

Hasil uji secara semikuantitatif dapat dilihat pada Tabel 4.2. Pada tabel tersebut dapat dilihat bahwa kitosan suksinat dapat terlarut pada pH asam 1,2 dan kelarutannya menurun di dalam larutan dengan pH 3 sampai pH 6,8 . Kelarutan kitosan suksinat meningkat seiring dengan peningkatan pH larutan mulai dari medium dapar dapar fosfat 6,8 hingga NaOH (pH 12). Data ini menunjang hasil uji pengaruh perubahan pH terhadap jumlah kitosan suksinat yang terlarut secara kualitatif (visual).

Tabel 4.2. Hasil uji pengaruh perubahan pH terhadap jumlah kitosan suksinat yang terlarut secara semikuantitatif

Medium	Serapan		Jumlah kitosan suksinat terlarut ( g/100 ml)
	Standar	Larutan jenuh	
Larutan HCl pH 1,2	1, 992	0,144	0,154
Larutan HCl pH 3	1, 992	0,016	0,017
Larutan HCl pH 5	1, 992	0,022	0,024
Aquadest	1, 992	0,018	0,019
Dapar fosfat pH 6,8	1, 992	0,091	0,097
Dapar fosfat pH 7,4	1, 992	0,142	0,152
Larutan NaOH pH 12	1, 992	0,151	0,161

Sifat kelarutan kitosan suksinat dipengaruhi oleh adanya gugus karboksil dan gugus amino. Kitosan suksinat tetap terlarut pada media asam 1,2 karena terjadinya protonasi gugus amino dari  $-NH_2$  menjadi  $-NH_3^+$ , sedangkan kelarutan pada media basa disebabkan karena terjadinya perubahan gugus karboksil ( $-COOH$ ) menjadi ion karboksilat ( $-COO^-$ ). Pada larutan dengan pH 3 dan pH 5, kitosan suksinat memiliki kelarutan yang tidak terlalu besar. Hal ini disebabkan pada kisaran pH tersebut terdapat titik isoelektrik kitosan suksinat yang menyebabkan terjadinya keseimbangan ekuimolar dari  $-NH_3^+$  dan  $-COO^-$  dalam molekul (Yan, Chen, dan Gu, 2006; Champagne, 2008). Serbuk kitosan suksinat yang diperoleh memiliki kelarutan yang rendah dalam media aquadest. Hal ini disebabkan oleh kecilnya derajat substitusi yang diperoleh. Semakin besar derajat substitusi kitosan suksinat maka semakin besar kelarutannya di dalam aquadest (Noerati, Radiman, Achmad, dan Ariwahjoedi, 2007).

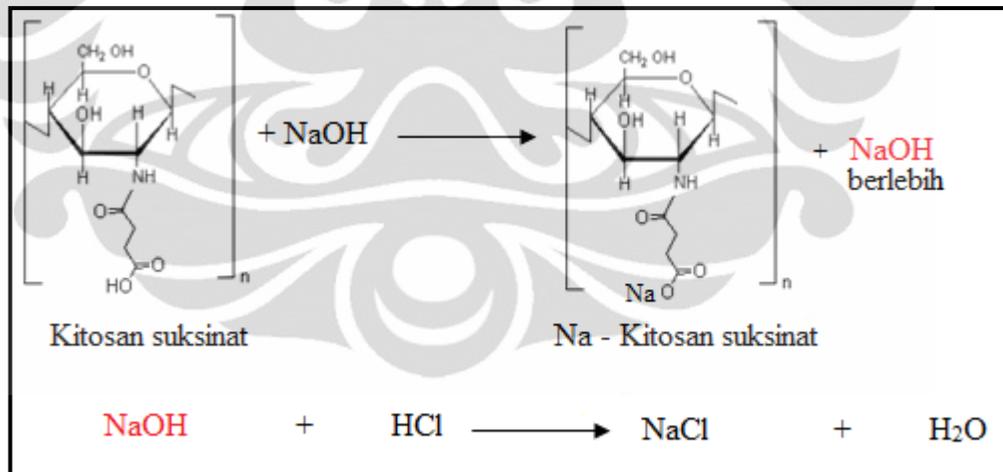
Pengukuran kelarutan kitosan suksinat secara semikuantitatif mempunyai banyak kekurangan karena tidak dapat mengukur secara tepat jumlah kitosan suksinat yang terlarut di dalam larutannya. Hal ini disebabkan oleh pengukuran kelarutan dilakukan pada panjang gelombang yang didapatkan dari literatur dan bukan merupakan panjang gelombang isobestik. Pengukuran suatu sampel yang dipengaruhi oleh pH dilakukan pada titik isobestik, yaitu panjang gelombang suatu senyawa dengan konsentrasi sama, namun mempunyai pH yang berbeda dan

memberikan serapan yang sama. Akibat adanya perubahan pH pelarut, maka akan menyebabkan perubahan serapan dan panjang gelombang maksimum (Harmita, 2006). Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan kelarutan kitosan suksinat secara kuantitatif.

### 4.3 Karakterisasi Kimia

#### 4.3.1 Uji Derajat Substitusi

Penentuan derajat substitusi ditentukan dengan metode titrasi asam basa secara tidak langsung. Kitosan suksinat dilarutkan dengan menggunakan NaOH 1,0 N yang akan beraksi dengan gugus suksinil yang terdapat dari kitosan suksinat. Kelebihan NaOH 1,0 N kemudian dititrasi dengan HCl 1,0 N dan kemudian akan didapatkan selisih dari mol larutan NaOH 1,0 N yang berlebih dengan mol HCl 1,0 N. Selisih mol ini merupakan mol dari gugus suksinil yang tersubstitusi ke dalam kitosan. Reaksi untuk penentuan derajat substitusi dapat dilihat pada Gambar 4.4.



Gambar 4.4 Reaksi penentuan derajat substitusi kitosan suksinat

Derajat substitusi rata – rata yang diperoleh dari kitosan suksinat yang disintesis adalah sebesar 3,65 (mol/gram). Perbandingan jumlah kitosan dan anhidrida suksinat pada penelitian ini adalah 1:1 (b / b) sehingga derajat substitusi yang diperoleh sedikit lebih kecil. Derajat substitusi yang diperoleh dapat dipengaruhi oleh jumlah anhidrida suksinat yang direaksikan dengan kitosan.

Semakin besar perbandingan jumlah kitosan dan anhidrida suksinat yang direaksikan, maka semakin besar derajat substitusi yang diperoleh (Noerati, Radiman, Achmad, dan Ariwahjoedi, 2007). Derajat substitusi akan mempengaruhi kelarutan kitosan suksinat di dalam aquadest. Substituen yang terdapat pada kitosan akan mengurangi keteraturan ikatan hidrogen intermolekular pada kitosan sehingga menyebabkan derivat kitosan yang dihasilkan dapat larut di dalam air (Champagne, 2008). Semakin besar derajat substitusi kitosan suksinat maka semakin besar kelarutannya di dalam air (Noerati, Radiman, Achmad, dan Ariwahjoedi, 2007). Hal ini menjadi salah satu alasan kitosan suksinat yang disintesis memiliki kelarutan yang rendah di dalam aquadest.

#### 4.3.2 Analisis Gugus Fungsi

Analisis gugus fungsi ini bertujuan untuk mengetahui apakah kitosan suksinat yang disintesis telah terbentuk. Oleh karena itu, spektrum FTIR dari kitosan suksinat dibandingkan dengan spektrum FTIR dari kitosan. Apabila telah terjadi reaksi N-asilasi maka gugus suksinil dari anhidrida suksinat akan masuk ke dalam gugus amin kitosan sehingga akan terbentuk gugus amida dan gugus karboksilat pada kitosan suksinat. Gugus C=O amida akan memberikan puncak pada bilangan gelombang 1640 - 1670  $\text{cm}^{-1}$  sedangkan gugus karboksilat akan memberikan puncak pada bilangan gelombang 1700 - 1725  $\text{cm}^{-1}$  dengan -OH karboksilat pada rentang bilangan gelombang 2400-3400  $\text{cm}^{-1}$  (Harmita, 2006).

Hasil analisis gugus fungsi dapat dilihat pada Gambar 4.5 untuk kitosan normal dan kitosan suksinat. Dari gambar, dapat dilihat bahwa kitosan mempunyai bilangan gelombang 1585,54  $\text{cm}^{-1}$  menandakan adanya gugus N-H untuk amin primer, 1651,12  $\text{cm}^{-1}$  untuk gugus C=O amida dan 1421,58  $\text{cm}^{-1}$  C-N amida. Pada bilangan gelombang 3000 - 3400  $\text{cm}^{-1}$  terdapat puncak daerah serapan yang menunjukkan adanya gugus -OH- pada struktur glukosamin. Puncak - puncak daerah serapan tersebut merupakan karakteristik dari struktur polisakarida pada kitosan.

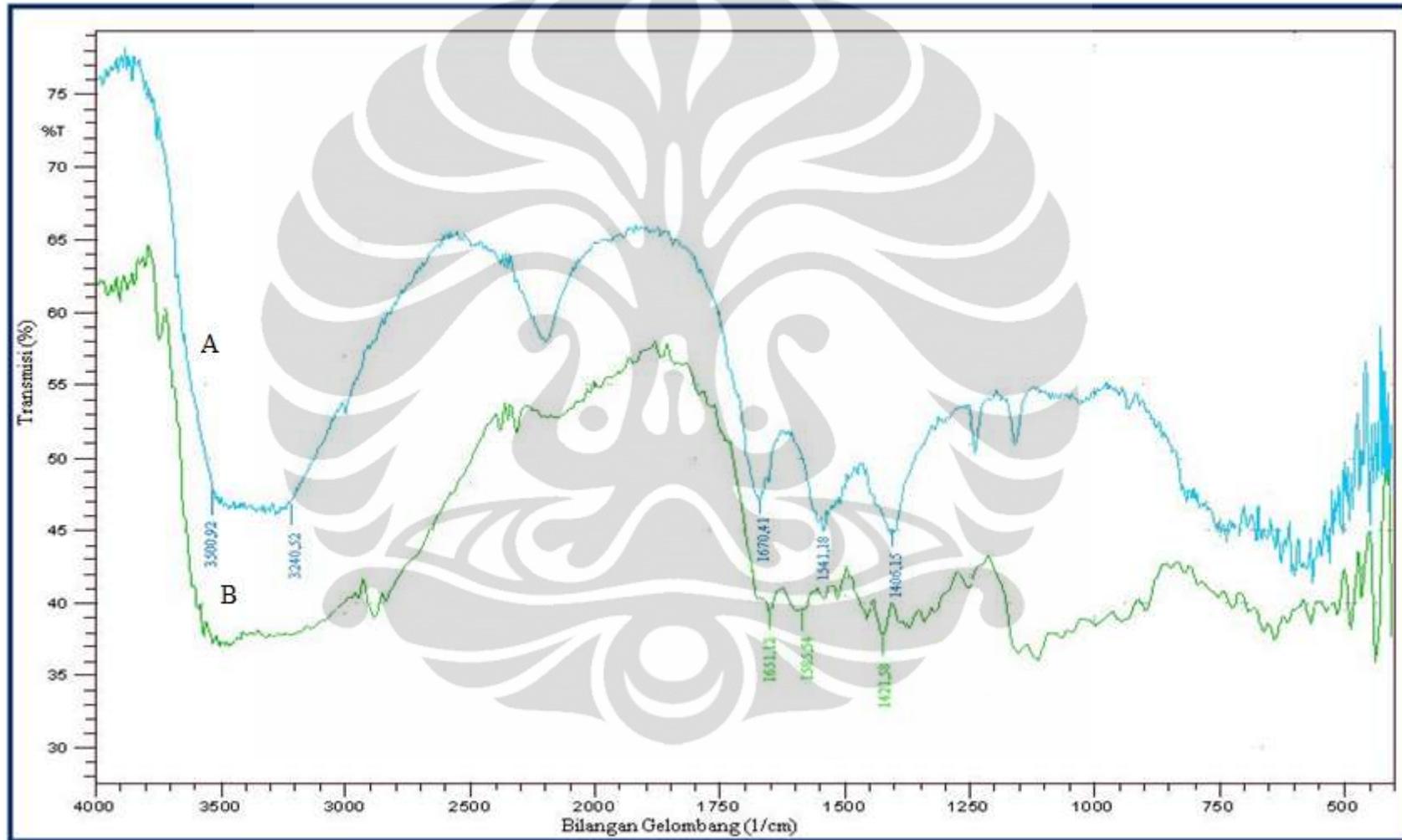
Pada kitosan suksinat, adanya puncak daerah serapan pada 1670,41  $\text{cm}^{-1}$  yang menunjukkan -C=O dan 1541,18  $\text{cm}^{-1}$  yang menunjukkan -NH- pada ikatan amida terlihat lebih tajam, sedangkan puncak daerah serapan 1585,54  $\text{cm}^{-1}$  untuk -

C=O pada ikatan amina terlihat berkurang. Hal ini memperlihatkan bahwa reaksi N-suksinilasi pada kitosan suksinat telah mengubah gugus amina menjadi gugus amida pada posisi N. Terbentuknya gugus amida tersebut menunjukkan bahwa reaksi yang terjadi merupakan reaksi N-asilasi. Selektivitas terhadap gugus N-amino tersebut disebabkan gugus N-amino bersifat lebih nukleofil dibandingkan dengan gugus hidroksil yang terdapat di sekitarnya sehingga gugus suksinil cenderung lebih mudah mensubstitusi gugus N- dibandingkan gugus OH- pada kitosan (Aiedeh dan Taha, 1999).

Penelitian sebelumnya yang melakukan sintesis kitosan suksinat dengan metode yang sama juga memberikan hasil puncak daerah serapan pada bilangan gelombang yang relatif yang sama. Puncak daerah serapan terjadi pada bilangan gelombang  $2917\text{ cm}^{-1}$ ,  $1599\text{ cm}^{-1}$ ,  $1656\text{ cm}^{-1}$ , dan  $3400\text{ cm}^{-1}$  (Aiping, Tian, Lanhua, Hao, dan Ping, 2006). Hasil spektrum inframerah yang diperoleh tidak menunjukkan puncak daerah serapan pada bilangan gelombang  $1710\text{-}1720\text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan adanya gugus karbonil karboksilat, namun memberikan puncak daerah serapan pada bilangan gelombang  $3240,52\text{ cm}^{-1}$  –  $3500,92\text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan –OH pada gugus karboksilat. Hal ini dicurigai disebabkan karena derajat substitusi dari kitosan suksinat hasil sintesis relatif kecil.

#### 4.3.3 Pemeriksaan pH

Pemeriksaan pH terhadap kitosan suksinat dilakukan dengan tujuan agar mengetahui derajat keasaman atau kebasaannya sehingga dapat digunakan dalam pengembangannya sebagai eksipien farmasi. Pemeriksaan pH dilakukan dengan mendispersikan sejumlah tertentu kitosan suksinat dalam aquadest (pH 6,45). Hasil pemeriksaan pH kitosan suksinat menggunakan pHmeter dapat dilihat pada Tabel 4.3. Dari hasil pemeriksaan pH, dapat dilihat bahwa kitosan suksinat mempunyai pH terendah ( $6,63 \pm 0,01$ ) pada konsentrasi 5 % dan memiliki pH tertinggi ( $6,76 \pm 0,02$ ) pada konsentrasi 1 %. Kitosan suksinat mempunyai pH yang berada pada range pH netral atau mendekati pH 7 sehingga dinilai cukup aman bila digunakan sebagai eksipien sediaan farmasi.



Gambar 4.5 Spektrum infra merah (A) kitosan suksinat dan (B) kitosan

Tabel 4.3 pH kitosan suksinat dalam berbagai konsentrasi

Konsentrasi Kitosan (b/v)	pH
0,50%	6,70 ± 0,02
1%	6,76 ± 0,02
2%	6,74 ± 0,03
5%	6,63 ± 0,01
10%	6,72 ± 0,01

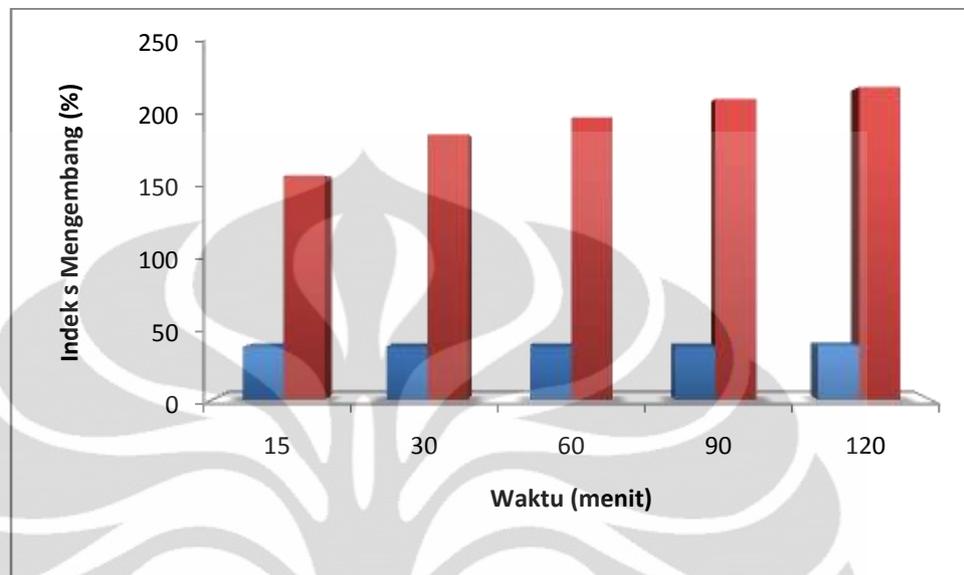
#### 4.4 Karakterisasi Fungsional

##### 4.4.1 Evaluasi Daya Mengembang

Daya mengembang memberikan pengaruh terhadap sifat mukoadhesif dan kohesi polimer. Polimer mukoadhesif dengan daya mengembang yang cepat akan memberikan daya kohesi yang kuat pada saat proses interdifusi antara polimer dan lapisan mukus (Schmitz, Grabovac, Palmberger, Hoffer, dan Bernkop-Schnürch, 2008). Evaluasi daya mengembang dilakukan pada media larutan dapar fosfat pH 6,8 suhu 37<sup>0</sup>C. Pada evaluasi ini dilakukan dengan mengamati perubahan diameter pada tablet kitosan suksinat ataupun kitosan. Kitosan suksinat mempunyai indeks mengembang yang lebih besar dari kitosan yaitu sebesar 220,83% setelah dua jam, sedangkan kitosan memiliki indeks mengembang yang relatif tetap. Hasil evaluasi daya mengembang dapat dilihat pada Gambar 4.6

Pada saat mengembang, air dan zat – zat terlarut di sekitar polimer akan berpindah ke dalam hidrogel yang terbentuk selama proses mengembang. Perpindahan air dan zat terlarut ini dipengaruhi oleh adanya perbedaan gradien tekanan osmotik akibat adanya ionisasi di lingkungan luar dan dalam hidrogel (Gunasekaran, Wang dan Chai, 2006). Kitosan suksinat mempunyai gugus – COOH yang akan terionisasi pada larutan dapar fosfat pH 6,8 menjadi ion –COO<sup>-</sup> (karboksilat) sehingga menyebabkan terjadinya perbedaan gradien tekanan osmotik Hal ini menyebabkan air dapat masuk ke dalam polimer dan meningkatkan diameter tablet kitosan suksinat. Selain itu, adanya gugus karboksilat yang hidrofilik pada kitosan suksinat juga meningkatkan jumlah air yang masuk ke dalam polimer. Di lain pihak, kitosan hanya sedikit mengalami

ionisasi pada pH 6,8 sehingga air hanya dapat masuk ke dalam polimer dalam jumlah sedikit. Hal ini menyebabkan diameter tablet kitosan relatif tetap.



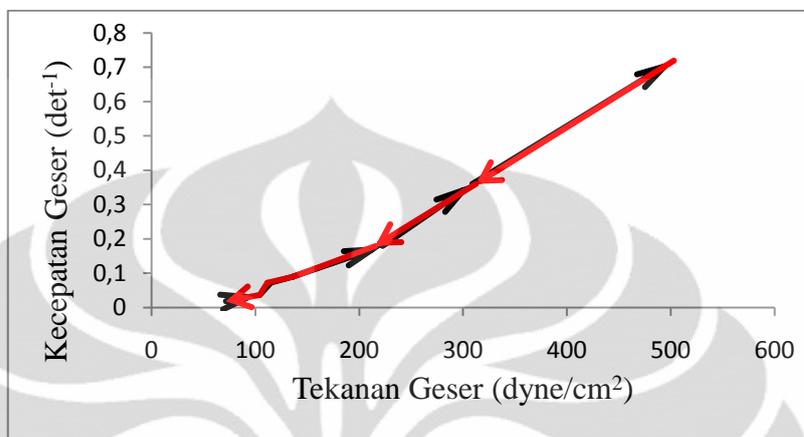
Gambar 4.6 Hasil evaluasi daya mengembang pada media larutan dapar fosfat 6,8 suhu  $37^{\circ}\text{C}$  selama 2 jam. Setiap titik menggambarkan rata – rata ( $n=3$ ).  
Keterangan : ● = kitosan suksinat, ● = kitosan.

#### 4.4.2 Uji Viskositas

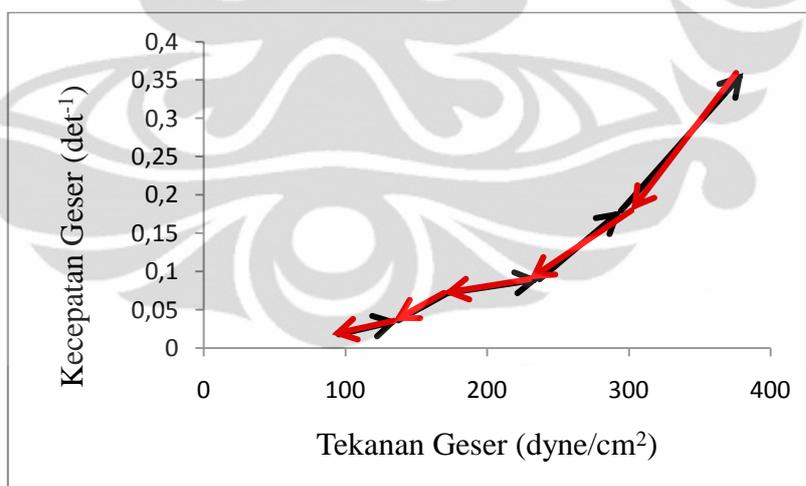
Uji viskositas dilakukan dalam larutan kitosan suksinat sebesar 3 % dan 4 % (b/v) dalam  $\text{NH}_4\text{OH}$  0,03%. Uji viskositas ini bertujuan untuk melihat kekentalan dari larutan kitosan suksinat sehingga data yang diperoleh dapat digunakan dalam pengembangan penggunaan kitosan suksinat sebagai eksipien farmasi. Hasil uji viskositas menunjukkan bahwa viskositas rata – rata larutan kitosan suksinat 3% sebesar 1.825,71 cps dan larutan kitosan suksinat 4% sebesar 2775,5 cps. Reogram untuk kedua larutan dapat dilihat pada Gambar 4.7 dan Gambar 4.8

Dari hasil viskositas, terlihat bahwa kenaikan konsentrasi kitosan suksinat meningkatkan viskositas rata – ratanya. Hal ini disebabkan oleh jumlah polimer yang meningkat akan meningkatkan kekentalan di dalam larutan polimer. Selain itu, jumlah polimer yang meningkat akan meningkatkan jumlah rantai polimer yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan air, sehingga akan

memperbesar luas daerah hidrasi air dan akan meningkatkan hambatan aliran larutan polimer (Martin, Swarbrick, dan Cammarata, 1990).



Gambar 4.7 Reogram kitosan suksinat 3% dalam  $\text{NH}_4\text{OH}$  0,03 % (b/v). Garis berwarna ■ menunjukkan kurva naik dan garis berwarna ■ menunjukkan kurva turun.



Gambar 4.8 Reogram kitosan suksinat 4% dalam  $\text{NH}_4\text{OH}$  0,03 % (b/v). Garis berwarna ■ menunjukkan kurva naik dan garis berwarna ■ menunjukkan kurva turun.

#### 4.5 Pembuatan Film Bukal Mukoadhesif

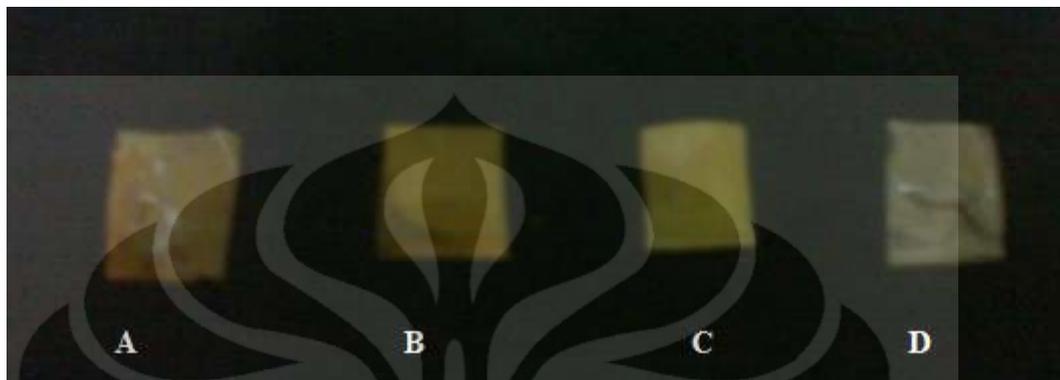
Pada penelitian ini, film bukal mukoadhesif dibuat dengan menggunakan kitosan suksinat dan menggunakan propranolol HCl sebagai model obat. Propranolol hidroklorida diserap sempurna oleh saluran pencernaan, namun obat ini merupakan subjek yang dapat berikatan dengan jaringan hati dan mengalami metabolisme lintas pertama sehingga obat ini cocok dijadikan model obat untuk pada sediaan film mukoadhesif bukal (Sweetman, 2007). Film bukal dibuat dalam empat formulasi, yaitu dengan menggunakan kitosan suksinat (kitosan suksinat 2% dan kitosan suksinat 4%) pada formulasi F1 dan F2, kitosan (F3), dan HPMC (F4). Kitosan dan HPMC digunakan sebagai blanko negatif dan blanko positif untuk melihat sifat bioadhesif kitosan suksinat.

Pembuatan film bukal dimulai dengan melarutkan masing – masing polimer mukoadhesif ke dalam pelarut yang sesuai. Kitosan dilarutkan dalam asam asetat 1%, HPMC dilarutkan dalam aquadest, dan kitosan suksinat dilarutkan NH<sub>4</sub>OH 0,03%. Kitosan suksinat dilarutkan dalam NH<sub>4</sub>OH 0,03% karena berdasarkan pada hasil karakterisasi kitosan suksinat dapat larut dalam larutan basa. Selain itu, NH<sub>4</sub>OH 0,03% yang digunakan sebagai pelarut diasumsikan akan menguap setelah proses pemanasan sehingga tidak meninggalkan residu pada film bukal yang dibuat. Pada wadah terpisah dilarutkan propranolol HCl dengan aquadest. Hal ini dilakukan karena propranolol HCl tidak bercampur dengan pelarut polimer, terutama NH<sub>4</sub>OH 0,03% yang dapat membentuk endapan NH<sub>4</sub>Cl. Film bukal dibuat dengan mencampurkan larutan polimer, larutan propranolol HCl dan gliserol yang digunakan sebagai *plasticizer*, pada wadah yang telah dikalibrasi. Larutan ini diaduk dengan bantuan pengaduk magnetik dan kemudian dikeringkan pada oven dengan suhu 40<sup>0</sup>C selama 32 jam. Film yang terbentuk dipotong sehingga mempunyai ukuran 2 x 1,5 cm dan mengandung propranolol HCl ± 10 mg/film.

#### 4.6 Evaluasi Film Bukal Mukoadhesif

Film bukal mukoadhesif yang dihasilkan (Gambar 4.9) berbentuk tipis dan tidak berbau. Film kitosan, kitosan suksinat 2% dan 4 % berwarna kuning kecoklatan, sedangkan film HPMC berwarna putih. Hal ini disebabkan oleh warna

dasar dari masing – masing polimer yang mempengaruhi warna film bukal yang dibuat. Evaluasi terhadap film bukal dapat dilihat pada Tabel 4.4.



Gambar 4.9 Film bukal mukoadhesif (A) F1, (B) F2, (C) F3, dan (D) F4

Film bukal mukoadhesif yang menggunakan kitosan suksinat 2% (F1), kitosan (F3), dan HPMC (F4) memiliki kisaran bobot yang relatif seragam, yaitu berkisar antara  $101,53 \pm 0,64$  mg sampai  $104,13 \pm 1,15$  mg, sedangkan film bukal yang menggunakan kitosan suksinat 4 % (F2) memiliki bobot yang lebih besar, yaitu  $114,37 \pm 4,01$  mg. Perbedaan bobot ini dipengaruhi oleh jumlah polimer yang digunakan pada film bukal. Dalam ukuran yang sama, semakin banyak polimer yang digunakan maka semakin berat bobot film bukal yang dihasilkan. Jumlah polimer ini juga mempengaruhi tebal film yang dihasilkan. Film F2 mempunyai ketebalan yang lebih besar, yaitu  $0,31 \pm 0,011$  mm, sedangkan film bukal F1, F3, dan F4 mempunyai tebal dalam kisaran  $0,22 \pm 0,01$  mm sampai  $0,27 \pm 0,01$ mm.

Tingkat keasaman atau kebasaan dari permukaan film bukal mukoadhesif diukur dengan tujuan untuk melihat kemungkinan terjadinya efek samping pada saat sediaan digunakan. Film bukal F1, F2, dan F4 memiliki pH yang relatif netral, yaitu berkisar antara  $6,00 \pm 0,05$  sampai  $6,66 \pm 0,06$ . Penggunaan  $\text{NH}_4\text{OH}$  sebagai pelarut kitosan suksinat tidak memberikan kenaikan pH sehingga film bukal kitosan suksinat yang dihasilkan dianggap cukup aman apabila diaplikasikan. Film bukal mukoadhesif F3 lebih asam daripada ketiga film bukal lainnya, yaitu mempunyai pH  $4,29 \pm 0,05$ . Hal ini disebabkan oleh

pemakaian asam asetat sebagai pelarut kitosan yang menyebabkan pH film bukal yang dihasilkan lebih rendah.

Uji kandungan obat merupakan evaluasi yang dilakukan untuk menilai cara kerja pembuatan sediaan sehingga dirasa cukup untuk menghasilkan sediaan yang bisa diaplikasikan. Kandungan obat pada film bukal yaitu berkisar antara  $9,56 \pm 0,05$  sampai  $10,91 \pm 0,14$ . Ketahanan pelipatan dinilai dengan melipat film bukal secara manual sebanyak 300 kali dan dilihat waktu yang dibutuhkan film untuk rusak. Dari uji ini, semua film bukal yang dibuat tidak rusak walaupun dilipat sebanyak 300 kali. Dari kedua uji ini, dinilai bahwa film bukal yang dihasilkan cukup baik sebagai sediaan farmasi.

Kekuatan peregangan (*tensile strength*) didefinisikan sebagai ketahanan suatu bahan terhadap gaya yang diberi agar robek, sedangkan persen elongasi merupakan pengukuran terhadap bentuk maksimum yang dapat dibentuk sebelum film merobek (Morales dan Mc.Conville, 2011). Dari hasil pengujian, didapatkan bahwa nilai kekuatan peregangan pada F1 lebih rendah dari ketiga formulasi yang lainnya dan film bukal F3 dan F4 mempunyai nilai kekuatan peregangan yang hampir sama. Nilai kekuatan peregangan F4 lebih besar dari formulasi yang lain. Elastisitas film dapat dilihat dari % elongasi yang memberikan hasil bahwa elastisitas dan F2 memiliki nilai elastisitas yang lebih kecil jika dibandingkan dengan F3 dan F4.

Kekuatan peregangan dan persen elongasi merupakan evaluasi mekanis terhadap penggunaan polimer untuk film bukal. Film bukal yang lunak dan tidak kuat mempunyai nilai kekuatan peregangan dan persen elongasi yang kecil, sedangkan film bukal yang kuat dan rapuh mempunyai nilai kekuatan peregangan yang besar dan nilai persen elongasi yang kecil. Film bukal yang ideal adalah film bukal yang mempunyai nilai kekuatan peregangan dan nilai persen elongasi yang besar (Peh dan Wong, 1999). Hasil pengukuran kekuatan peregangan menunjukkan bahwa film bukal F1 memiliki kekuatan peregangan dan persen elongasi yang lebih rendah jika dibandingkan ketiga film bukal lainnya, namun dengan peningkatan jumlah kitosan suksinat dihasilkan film bukal yang lebih kuat. Ini dapat dilihat dari nilai kekuatan peregangan dan persen elongasi yang meningkat pada F2.

Tabel 4.4 Evaluasi film bukal mukoadhesif propranolol HCl

Evaluasi	F1	F2	F3	F4
Keseragaman Bobot (mg)	101,53 ± 0,64	114,37 ± 4,01	103,30 ± 2,23	104,13 ± 1,15
Keseragaman Tebal (mm)	0,22 ± 0,010	0,31 ± 0,011	0,27 ± 0,010	0,24 ± 0,011
pH	6,00 ± 0,05	6,02 ± 0,03	4,29 ± 0,05	6,66 ± 0,06
Kandungan Obat (mg)	9,56 ± 0,05	10,91 ± 0,14	9,58 ± 0,14	10,32 ± 0,58
Ketahanan Pelipatan	> 300 (tidak robek)			
Kekuatan peregangan (N/m <sup>2</sup> )	4,58 ± 1,42	17,58 ± 1,04	12,00 ± 2,75	12,33 ± 2,4
Persen Elongasi (%)	58,5 ± 3,5	87,6 ± 6,8	196,5 ± 1,4	118,0 ± 7,4

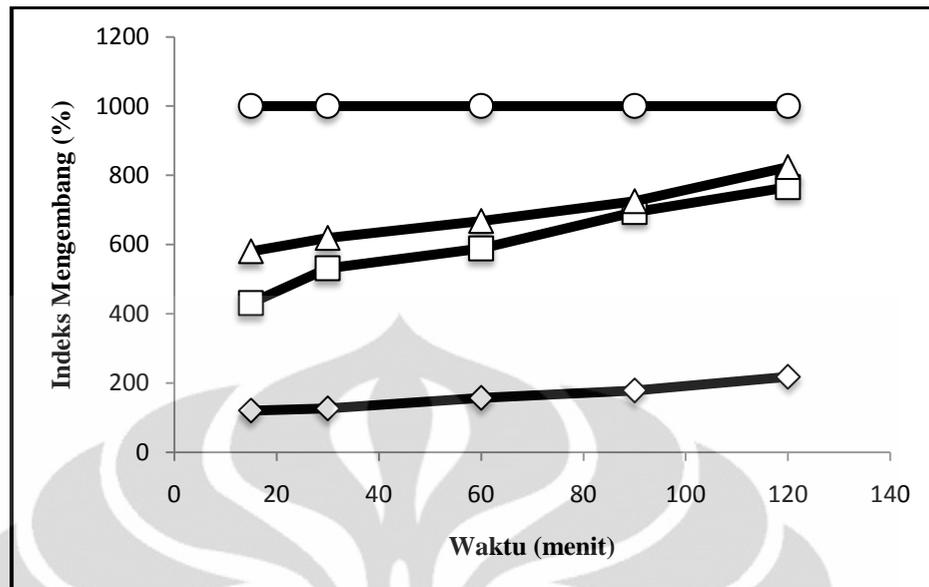
Keterangan : Setiap angka menunjukkan rata – rata ± SD (n = 3)

Nilai kekuatan peregangan dan persen elongasi film bukal dapat ditingkatkan dengan berbagai cara, salah satunya dengan meningkatkan jumlah *plasticizer* yang digunakan dan menggunakan kombinasi polimer mukoadhesif yang dapat membantu meningkatkan nilai kekuatan peregangan dan persen elongasi. Nilai kekuatan peregangan dan persen elongasi film bukal yang menggunakan natrium alginat dan HPMC meningkat dengan adanya peningkatan jumlah HPMC (Skulason, Asgeirsdottir, Magnusson, dan Kristmundsdottir, 2009). Selain itu, Carbopol juga dapat meningkatkan persen elongasi ketika digunakan sebagai polimer kombinasi untuk film bukal yang dibuat dari HPMC dan natrium CMC (Peh dan Wong, 1999). Untuk itu, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai formulasi film bukal mukoadhesif dengan kombinasi kitosan suksinat dan polimer mukoadhesif lainnya.

#### **4.7 Daya Mengembang Film Bukal**

Pada penelitian ini, daya mengembang film bukal diukur dengan melihat besarnya peningkatan massa film bukal yang dibiarkan dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 selama 2 jam. Peningkatan massa bukal menggambarkan jumlah air yang diserap atau peningkatan hidratisasi yang terjadi. Tingkat hidratisasi polimer akan menunjukkan kemampuan polimer mukoadhesif untuk menginduksi terjadinya mobilitas rantai polimer yang memperbesar proses interpenetrasi antar polimer dan mucin. Daya mengembang film juga memperlihatkan sifat bioadhesif sediaan dengan membentuk ikatan hidrogen ataupun interaksi elektrostatis antara polimer dan jaringan mukus (Semalty, Semalty dan Kumar, 2008).

Pada penelitian ini, persentase hasil evaluasi daya mengembang (Gambar 4.10) menunjukkan bahwa F1 dan F2 yang hampir sama ( 766,19 % dan 823,98 %) karena menggunakan polimer mukoadhesif yang sama. Kedua film bukal ini membentuk massa gel pada akhir evaluasi atau setelah dua jam berada pada larutan. Film bukal F3 memiliki persentase mengembang yang paling kecil (218,13 %) diantara keempat formulasi. Film bukal HPMC yang digunakan pada F4 memberikan persentase mengembang yang paling besar (1000%) karena film yang diuji langsung terlarut pada 15 menit pertama pengujian.



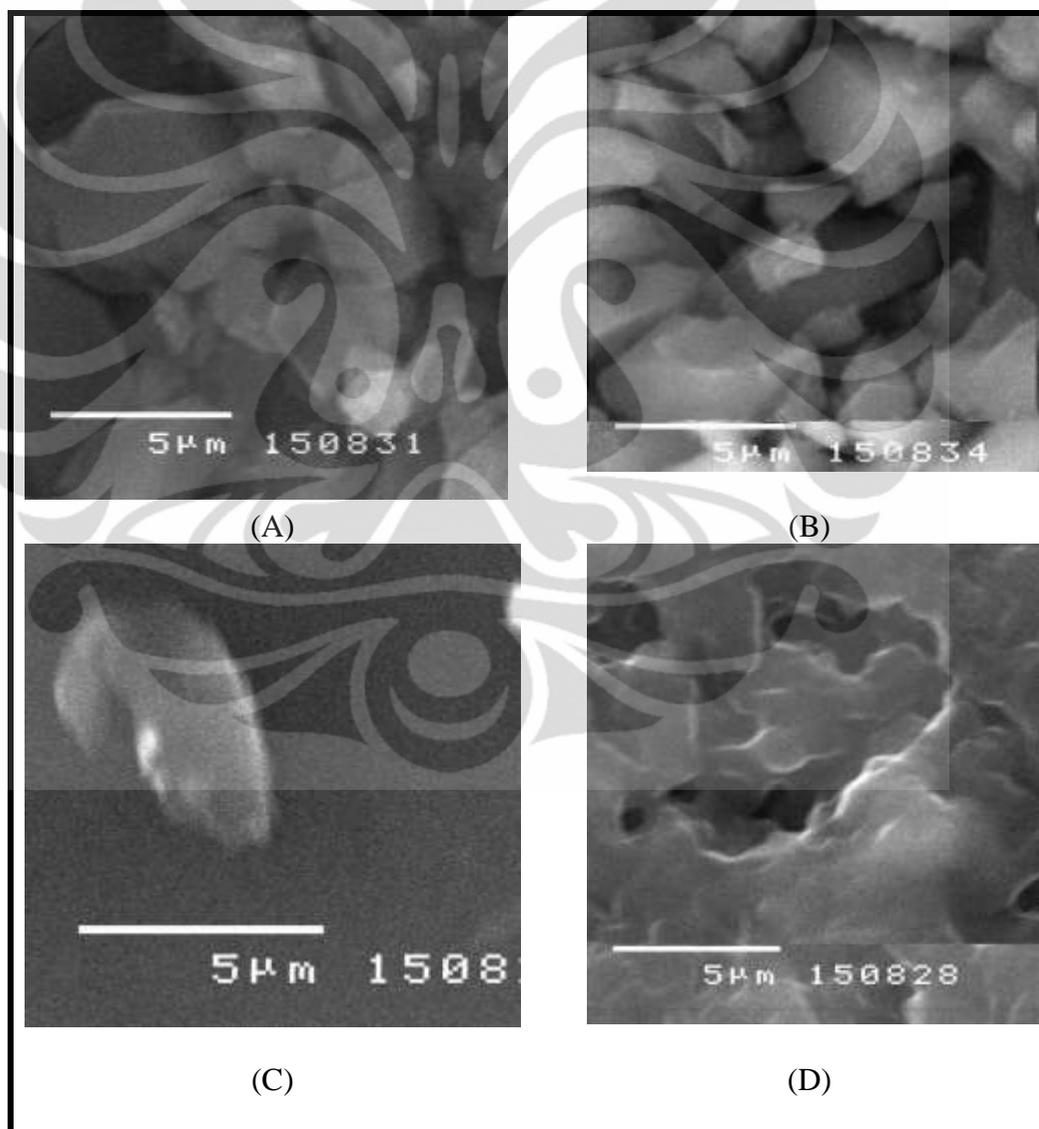
Gambar 4.10 Evaluasi daya mengembang film bukal pada larutan dapar fosfat pH 6,8. Setiap titik menunjukkan rata – rata ( $n = 3$ ). Tanda menunjukkan  $\square =$  F1,  $\Delta =$  F2,  $\diamond =$  F3, dan  $\circ =$  F4

Kitosan suksinat yang digunakan pada F1 dan F2 bersifat hidrofilik dan memiliki kemampuan mengembang yang lebih baik daripada kitosan pada larutan dapar fosfat pH 6,8. Penggunaan polimer yang bersifat hidrofilik akan meningkatkan kemampuan film agar terbasahi dan mempermudah air untuk berpenetrasi ke dalam film. Seperti yang dijelaskan pada karakterisasi kitosan suksinat bahwa adanya gugus karboksilat membantu meningkatkan jumlah air yang diserap. Hal inilah yang menyebabkan F1 dan F2 membentuk massa gel pada akhir pengujian. Kitosan yang merupakan polimer yang tidak larut pada larutan dapar fosfat pH 6,8 memiliki kemampuan terbasahi yang lebih rendah dan mengurangi masuknya air ke dalam film (Patel, Prajapati, dan Patel, 2007).

#### 4.8 Bentuk Permukaan Film Bukal Mukoadhesif

Bentuk permukaan film bukal mukoadhesif dapat dilihat pada Gambar 4.11. Dari gambar, dapat dilihat bahwa F1 memiliki bentuk permukaan yang kasar, seperti berbutir - butir dan berpori. Hal yang sama juga terjadi pada film F2 dengan bentuk kekasaran permukaan yang semakin meningkat. Pada film bukal F3 yang menggunakan kitosan sebagai polimer mukoadhesif memiliki permukaan yang tidak rata, sedangkan pada F4 terlihat permukaan film yang kasar dan berongga.

Bentuk permukaan film bukal diamati untuk membantu memahami karakteristik dan sifat film bukal yang dibuat. Bentuk permukaan film bukal yang kasar akan membantu film bukal untuk dapat melekat pada permukaan membran bukal secara fisik. Dengan adanya permukaan yang kasar diharapkan akan meningkatkan tahanan film ketika dilekatkan pada membran bukal. Pada film bukal terdapat pori – pori kecil ataupun rongga pada permukaannya. Adanya pori dan rongga pada permukaan film akan membantu mempercepat pelepasan obat dari matriks film.



Gambar 4.11 Hasil pengamatan bentuk dan morfologi film bukal yang diamati dengan *Scanning Electron Microscope* dengan perbesaran 5000 x.

#### 4.9 Uji Mukoadhesifitas

Pada film bukal fenomena mukoadhesif yang terjadi sangat kompleks karena terdiri dari interaksi matriks polimer yang kering yang mengalami hidratisasi, melepaskan zat aktif dan terkadang terjadinya erosi (Morales dan Mc.Conville, 2011). Proses adhesi antara polimer dengan membran mukosa secara garis besar terdiri dari dua tahap yaitu proses pembasahan agar terjadi kontak dengan mukosa dan proses penggabungan melalui interaksi secara fisik maupun kimia. Karakteristik bahan yang digunakan adalah yang dapat terhidratasi dan mengembang dengan adanya air, mempunyai gugus fungsional yang mampu membentuk ikatan secara kimia dengan lapisan mukosa, dan yang dapat berinteraksi dan berpenetrasi terhadap lapisan mukus (Smart, 2005).

Pada penelitian ini digunakan dua evaluasi, kekuatan bioadhesif dan waktu mukoadhesif, untuk melihat sifat mukoadhesifitas pada film bukal yang dihasilkan (Tabel 4.5). Kekuatan bioadhesif diukur dengan menggunakan alat *texture analyzer*. Nilai bioadhesif didapatkan dari gaya maksimum yang dibutuhkan untuk memisahkan film dari mukosa bukal setelah diberi tekanan dengan nilai tertentu. Semakin besar gaya yang diperlukan maka semakin besar juga kekuatan bioadhesifnya. Waktu mukoadhesif merupakan waktu yang diberikan oleh film untuk dapat melekat pada membran bukal. Pengamatan terhadap film dilakukan secara visual dan waktu dicatat sampai film terlepas atau habis terlarut.

Untuk kedua evaluasi ini digunakan bukal kambing yang diambil langsung dari rumah penjalangan dan dipakai pada waktu yang tidak lebih dari 24 jam. Bukal kambing yang telah diambil terlebih dahulu dibersihkan dengan NaCl fisiologis dan kemudian disimpan di dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 pada suhu ruangan. Pada saat membersihkan bukal kambing, perlu diperhatikan bahwa cairan mukosa pada bukal kambing tidak boleh berkurang dan perlu dilakukan dengan hati – hati. Apabila cairan mukosa bukal berkurang, maka akan mempengaruhi hasil uji (Patel, Prajapati, dan Patel, 2007). Selain membran bukal yang digunakan, nilai kekuatan bioadhesif juga dipengaruhi oleh berbagai faktor, diantaranya kapasitas ikatan hidrogen, daya mengembang, konsentrasi polimer dan faktor lingkungan (Miller, Chittchang, dan Johnston, 2005).

Tabel 4.5 Hasil uji mukoadhesifitas

Film Bukal	Kekuatan Bioadhesif (gF)	Waktu Mukoadhesif (menit)
F1	7,90 ± 0,52	181,67 ± 5,77
F2	6,03 ± 0,23	228,33 ± 2,89
F3	5,33 ± 0,25	36,67 ± 2,88
F4	11,07 ± 1,10	153,33 ± 7,63

Keterangan : tiap angka menunjukkan rata – rata ± SD (n = 3).

Dari hasil uji kekuatan bioadhesif (Tabel 4.5), dapat dilihat bahwa film bukal F1 dan F2 memiliki nilai bioadhesif yang lebih besar dari F3 karena kitosan suksinat yang digunakan sebagai polimer mukoadhesif memiliki kapasitas yang lebih besar untuk membentuk ikatan hidrogen. Kemampuan polimer untuk membentuk ikatan hidrogen merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi daya mukoadhesifnya (Miller, Chittchang, dan Johnston, 2005). Pada kitosan suksinat, terdapat gugus karboksil bebas yang dapat meningkatkan hidrofilitas film bukal untuk dapat membentuk ikatan hidrogen dengan gugus hidroksi pada glikoprotein mukosa sehingga dapat meningkatkan nilai bioadhesifitas (Rekha dan Sharma, 2008).

Kondisi pH lingkungan fisiologis akan memberikan pengaruh terhadap derajat disosiasi gugus – gugus fungsi pada polimer dan akan memberikan pengaruh terhadap tingkat hidrasi polimer (Li dan Jasti, 2006). Kitosan suksinat yang terdapat pada F1 dan F2 memiliki indeks mengembang yang cukup besar pada larutan dapar fosfat pH 6,8 sehingga meningkatkan tingkat hidrasi film bukal untuk dapat berinteraksi dengan mukosa bukal. Hal ini tentu berlawanan dengan kitosan yang memiliki indeks mengembang yang lebih kecil pada pH tersebut. Selain itu, larutan dapar fosfat pH 6,8 yang digunakan mengurangi terjadinya ionisasi gugus amino pada kitosan sehingga mengurangi terbentuknya ikatan antara polimer dengan mukosa dan mengurangi kekuatan mukoadhesifnya. Hasil yang sama juga dinyatakan Gaserod *et al.* (1998) yang menyatakan bahwa mikrosfer yang menggunakan kitosan sebagai penyalut dapat melekat pada mukosa lambung yang dilapisi asam lambung (pH 1,2), namun daya lekat mikrosfer berkurang ketika diuji pada esofagus yang dibasahi cairan saliva (pH 7) (Sakkinen, 2003).

Konsentrasi polimer yang digunakan merupakan faktor lain yang mempengaruhi daya mukoadhesif film bukal. Film bukal dengan jumlah polimer yang terlalu sedikit akan mengurangi jumlah rantai polimer per unit yang akan berpenetrasi dan menyebabkan ketidakseimbangan interaksi antara polimer dan mukus. Pada umumnya, peningkatan jumlah polimer akan menghasilkan waktu penetrasi polimer ke dalam mukus yang lebih lama dan meningkatkan daya mukoadhesif. Pada beberapa polimer, terdapat konsentrasi kritis yang apabila melewati konsentrasi tersebut maka polimer akan membentuk struktur yang menggulung dan menurunkan penetrasi rantai polimer ke dalam mukus (Miller, Chittchang, dan Johnston, 2005). Dari hasil pengamatan dapat dilihat bahwa peningkatan jumlah kitosan suksinat menurunkan kekuatan bioadhesifnya. Film bukal F2 memiliki kekuatan bioadhesif yang lebih kecil dari F1 karena pengaruh dari konsentrasi kitosan suksinat yang digunakan lebih besar. Hasil yang sama juga diperlihatkan oleh penelitian lain bahwa peningkatan konsentrasi kitosan dari 1 % menjadi 1,5 % menurunkan kekuatan bioadhesif film bukal verapamil HCl (Deshmane, Channawar, Chandewar, Joshi dan Biyani, 2009). Film bukal F2 memiliki nilai kekuatan bioadhesif yang paling besar karena HPMC lebih hidrofilik dari kitosan dan kitosan suksinat sehingga menyebabkan film cepat mengembang dan larut yang mempengaruhi peningkatan interpenetrasi polimer ke dalam jaringan mukosa bukal (Koland, Charyulu, dan Prabhu, 2010).

Waktu mukoadhesif F1 dan F2 lebih besar ( $181,67 \pm 5,77$  menit dan  $228,33 \pm 2,89$  menit) jika dibandingkan dari F3 yang merupakan yang paling kecil ( $36,67 \pm 2,88$  menit). Hal ini disebabkan oleh sifat kitosan suksinat yang mampu mengembang pada larutan dapar fosfat pH 6,8 dan mempermudah terjadinya interpenetrasi antara polimer dengan mukus mukosa bukal yang digunakan. Film bukal F1 dan F2 memiliki waktu mukoadhesif berdasarkan lama film dapat terkikis dari membran bukal karena film tetap melekat dan makin lama makin terlarut dan terkikis secara perlahan. Film bukal F2 memiliki waktu mukoadhesif yang lebih lama daripada F1 karena memiliki ketebalan yang lebih besar sehingga memerlukan waktu yang lebih lama untuk terkikis dan terlarut. Hal yang sama juga terjadi pada F4 sehingga waktu mukoadhesifnya relatif lebih kecil ( $153,33 \pm 7,63$  menit) dari F1 dan F2 karena HPMC terlarut lebih cepat pada larutan dapar fosfat pH 6,8 sehingga

waktu mukoadhesif yang dihasilkan lebih pendek. Pada saat pengujian, F3 langsung terlepas setelah dilekatkan pada membran bukal sehingga waktu mukoadhesif yang diperoleh lebih kecil. Oleh karena itu, evaluasi terhadap waktu mukoadhesif dapat memberikan gambaran tentang fenomena adhesifitas film bukal selain memberikan gambaran mengenai waktu yang dibutuhkan film bukal untuk dapat melekat pada membran bukal.

#### **4.10 Pembuatan Kurva Kalibrasi Propranolol HCl**

Berdasarkan hasil percobaan, larutan propranolol HCl dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 memberikan serapan maksimum pada panjang gelombang 288,6 nm. Panjang gelombang yang diperoleh tersebut tidak bergeser dari yang dicantumkan pada literatur. Persamaan kurva kalibrasi propranolol HCl dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 adalah  $y = 0,01897 + 0,000879 x$  dengan nilai  $r = 0,9997$ .

#### **4.11 Uji Pelepasan Obat in Vitro**

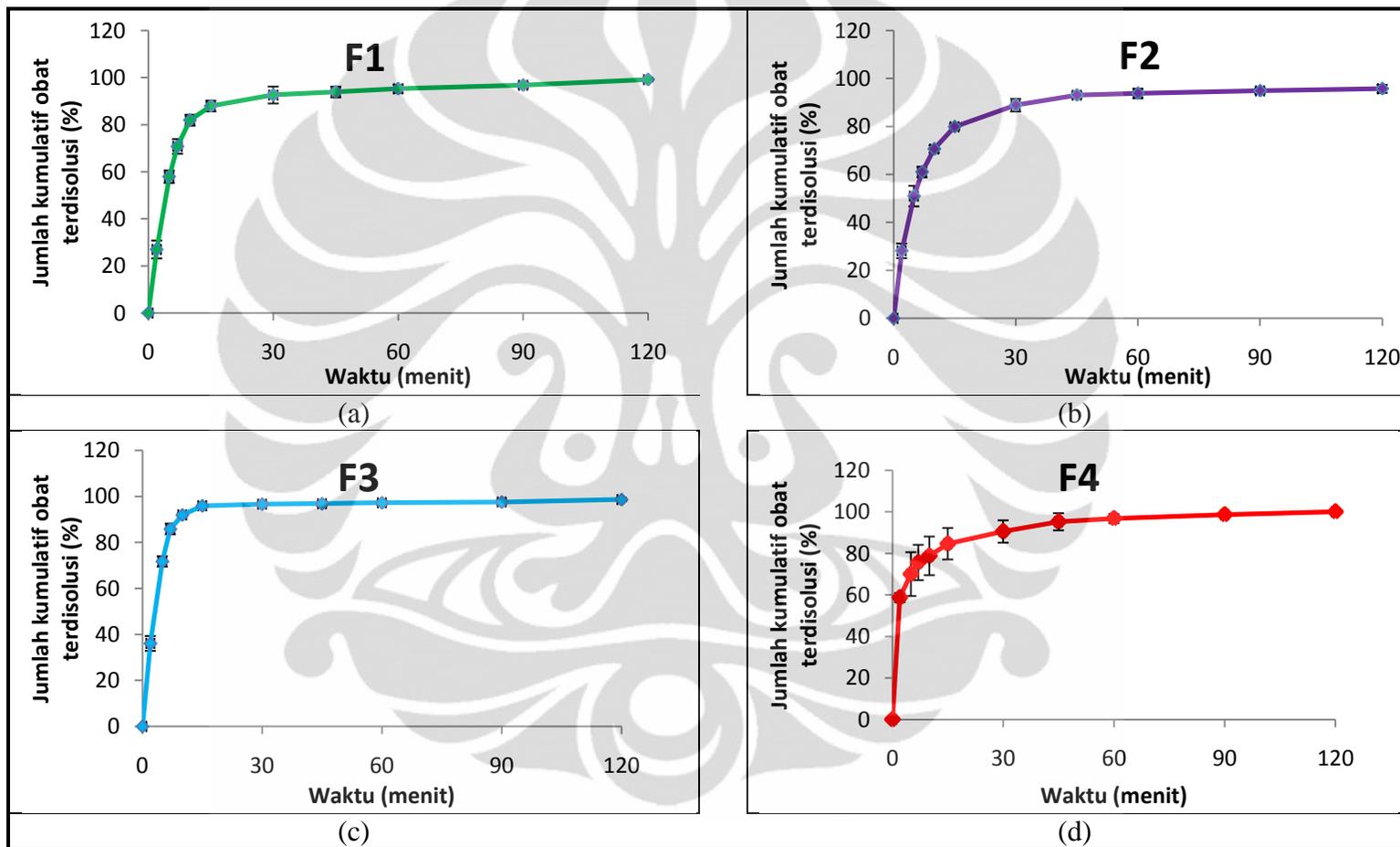
Uji pelepasan obat dalam penelitian ini dilakukan pada larutan dapar fosfat pH 6,8 dengan waktu pengujian selama 120 menit. Suhu larutan dijaga sesuai dengan suhu normal tubuh manusia yaitu  $37^0 \pm 0,5^0C$  dengan pengadukan kontinue pada kecepatan 50 rpm. Uji pelepasan obat ini dilakukan dengan alat disolusi berupa gelas beaker 250 ml dengan bantuan keranjang kecil sebagai tempat sediaan. Disolusi dilakukan pada alat modifikasi ini karena mempertimbangkan jumlah zat aktif pada film bukal yang relatif kecil sehingga diperlukan wadah disolusi yang lebih kecil untuk dapat mendeteksi kadar obat yang terdisolusi. Sampel diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV- Vis pada panjang gelombang 288,6 nm. Propranolol HCl digunakan sebagai model obat.

Dari Gambar 4.12 dapat dilihat bahwa F1, F2, F3 dan F4 melepaskan lebih dari 70 % propranolol HCl pada sepuluh menit pertama disolusi dan 90 % dari jumlah kumulatif zat aktif telah terlepas setelah 30 menit sediaan didisolusi. Keempat film bukal mencapai jumlah kumulatif obat yang terdisolusi lebih dari 95 % setelah 120 menit. Pada saat akhir pengujian, film bukal F1 dan F2 membentuk massa gel di dalam keranjang disolusi, sedangkan film bukal F4 terlarut dalam

larutan disolusi. Hasil ini sejalan dengan hasil pengujian daya mengembang film bukal.

Film bukal F2 menggunakan kitosan suksinat dalam jumlah yang lebih besar daripada F1 memiliki kapasitas mengembang polimer yang lebih tinggi dan mengakibatkan jarak difusi obat yang keluar dari film semakin besar sehingga pelepasan obatnya menjadi lebih lambat (Reza, Quadir, dan Haider, 2003). Film bukal melepaskan obat dalam waktu yang relatif cepat. Hal ini disebabkan bentuk permukaan film bukal yang berpori dan berongga yang membantu obat untuk terlepas. Obat akan terlepas berdasarkan masuknya larutan disolusi ke dalam matriks polimer yang kemudian melarutkan dan mengangkut obat yang larut ke luar meninggalkan cangkang polimer dan pori – pori (Martin, Swarbrick, dan Cammarata, 1990).

Pelepasan obat pada film bukal juga dipengaruhi oleh kekuatan massa gel yang dibentuk pada saat disolusi. Kekuatan gel dipengaruhi oleh adanya peningkatan berat molekul polimer, semakin meningkat berat molekul polimer maka kekuatan gel akan meningkat. Di lain pihak, kekuatan gel akan menentukan kemampuan suatu sediaan untuk dapat tererosi dan melepaskan obat. Semakin besar kekuatan gel yang dipunyai oleh suatu polimer akan memperlambat kecepatan erosi dan memperlambat laju pelepasan obat (Brady, Durig dan Shang, 2009). Film bukal F1 dan F2 yang menggunakan kitosan suksinat melepaskan obat lebih lambat daripada film bukal F3 yang menggunakan kitosan. Hal ini disebabkan karena kitosan suksinat mempunyai mempunyai berat molekul yang lebih besar daripada kitosan akibat adanya substitusi gugus suksinat. Perbedaan berat molekul polimer ini menyebabkan kekuatan massa gel yang terbentuk oleh film bukal kitosan suksinat pada saat disolusi lebih kuat dan lebih menahan pelepasan obat untuk keluar dari film bukal. Penjelasan yang sama juga berlaku untuk film bukal F1 yang melepaskan obat lebih cepat daripada film bukal F2. Peningkatan konsentrasi kitosan suksinat pada film bukal F2 menyebabkan perbedaan kekuatan massa gel yang terbentuk pada saat disolusi. Konsentrasi kitosan suksinat yang lebih banyak pada F2 akan membuat massa gel yang terbentuk lebih kuat dan menyebabkan laju erosi film bukal lebih lambat, sehingga juga memperlambat laju pelepasan obat dari film bukal.



Gambar 4.12 Profil disolusi film bukal dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 suhu  $37 \pm 0,5$  C selama 120 menit. Setiap titik menggambarkan rata – rata  $\pm$  SD (n= 3).

Pada penelitian ini, telah dilakukan modifikasi kitosan menjadi kitosan suksinat. Kitosan suksinat hasil sintesis digunakan sebagai polimer mukoadhesif untuk film bukal dengan konsentrasi 2 % (b/v) dan 4 % (b/v) dan dibandingkan dengan kitosan dan HPMC untuk melihat sifat mukoadhesifnya. Film kitosan suksinat 2% dan 4 % mempunyai kekuatan bioadhesif yang lebih besar dari kitosan, namun lebih kecil jika dibandingkan dari film HPMC. Selain itu, film kitosan suksinat 2 % dan 4% memberikan waktu mukoadhesif yang lebih lama dari film kitosan dan film HPMC. Hasil ini memperlihatkan bahwa kitosan suksinat yang disintesis dapat dijadikan sebagai polimer mukoadhesif untuk sediaan bukal. Perlu dilakukan penelitian selanjutnya untuk menghitung kelarutan kitosan suksinat dalam berbagai pH secara kuantitatif. Untuk pengembangan sebagai eksipien farmasi, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai optimasi formulasi film bukal yang akan dibuat sehingga akan diperoleh film bukal yang lebih baik.

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil yang diperoleh dalam penelitian ini, dapat disimpulkan beberapa hal sebagai berikut :

1. Kitosan berhasil dimodifikasi dengan suksinat anhidrida menjadi kitosan suksinat yang memiliki derajat substitusi sebesar 3,649 (mol/gram) dan menunjukkan karakteristik fisik, karakteristik kimia dan karakteristik fungsional yang berbeda dari kitosan.
2. Kitosan suksinat dapat digunakan sebagai polimer mukoadhesif pada sediaan bukal dengan konsentrasi 2 % dan konsentrasi 4%.
3. Film kitosan suksinat 2% mempunyai kekuatan bioadhesif yang lebih besar, namun memiliki waktu mukoadhesif yang lebih pendek dari film kitosan suksinat 4%.

#### **5.2. Saran**

Perlu dilakukan penelitian selanjutnya untuk menghitung kelarutan kitosan suksinat dalam berbagai pH secara kuantitatif. Selain itu, perlu dilakukan penelitian selanjutnya mengenai optimasi formulasi film bukal dengan menggunakan kombinasi kitosan suksinat dan polimer mukoadhesif lainnya.

**DAFTAR ACUAN**

- Aiedeh, K. dan Taha, O. (1999). Synthesis of chitosan succinate and chitosan phthalate and their evaluation as suggested matrices in orally administered, colon – spesific drug delivery system. *Arch. Pharm.Med.Chem.* 332, 103 – 107
- Aiping, Z., Tian, C., Lanhua, Y., Hao, W., dan Ping, L. (2006). Synthesis and characterization of n-succinyl-chitosan and its self-assembly of nanospheres. *Carbohydrate Polymers* 66, 274–279
- Banakar, U. V. (1992). *Pharmaceutical dissolution testing*. New York : Marcel Dekker.
- Bhasin, K. K., Lee, H. J., Ryu, I. S., Lee, S. J., dan Kang, S. K., (2008). Dewatering of sewage sludge by novel functionalized chitosan derivatives. *Theories and Applications of Chem. Eng.*, Vol. 14, No. 2, 3017 - 3020
- Brady, J. E., Dürig, T., dan Shang, S. S. (2009). Polymer properties and characterization. Dalam : Qiu, Y., Chen, Y., dan Zhang, G. G. Z. (ed). *Developing solid oral dosage forms* (hal. 211). New York : Academic Press
- Cavalcanti, O. A., Petenuci, B., Bedin, A. C., Pineda, E. A. G., dan Hechenleitner, A. A. W. (2004). Characterisation of ethylcellulose films containing natural polysaccharides by thermal analysis and FTIR spectroscopy. *Acta Farm. Bonaerense*, Vol.23, No.1, 53 - 57.
- Carvalho, F. C., Bruschi, M. L., Evangelista, R. C., dan Gremiã, M. P. D. (2010). Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 46*, 1 - 17
- Champagne, L. 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*
- Craig, D.Q.M. dan Reading, M. (ed.). (2007). *Thermal analysis of pharmaceuticals*. Boca Raton: CRC Press.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1979). *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Dirjen POM
- Deshmane, S. V., Channawar, M. A., Chandewar, A. V., Joshi, U. M., dan Biyani, K. R. (2009). Chitosan based sustained release mucoadhesive buccal patches containing verapamil HCl. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol. 1, Suppl 1*, 216 - 229
- Dhawan, S., Singla, A. K., dan Sinha, V. R. (2004). Evaluation of mucoadhesive properties of chitosan microspheres prepared by different methods. *AAPS PharmSciTech 5 (4)*, Artikel 67
- Fumagalli, Carlo. (2000). Succinic acid and succinic anhydride. Dalam : Kirk, Othmer. *Encyclopedia of Chemical Technology*. Dapat diperoleh di : <http://www.scribd.com/doc/30117331/Succinic-Acid-and-Succinic-Anhydride#fullscreen:off>. Diakses pada 10 Juni 2011
- Gandhi, M. dan Pandey, P. (2010). Chitosan as potential carrier for bioadhesive drug delivery system. *Journal of Natura Conscientia, Vol.1, Issue 3*, 223 - 226
- Gunasekaran, S., Wang, T., dan Chai, C. (2006). Swelling of pH-sensitive chitosan-poly(vinyl alcohol) hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science, Vol. 102*, 4665-4671
- Gunawan, S. G. (ed.). (2007). *Farmakologi dan terapi edisi 5*. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.
- Harmita. (2006). *Buku ajar analisis fisikokimia*. Jakarta: Cipta Kreasi Bersama
- Hoogstraate, J., Benes, L., Burgaud, S., Hornere, F., dan Seyler, I. (2001). Oral trans-mucosal drug delivery. Dalam: Hillery, A. M., Lloyd, A. W., dan Swarbrick, J. (ed). *Drug Delivery and Targeting*. London dan New York: Taylor & Francis, 168 - 188
- Illum, L. (1998). Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. *Pharmaceutical Research, Vol. 15. No. 9*, 1326 - 1331
- Kalyan, S., Sharma, P. K., Garg, V. K., Kumar, N., dan Varshney, J. (2010). Recent advancement in chitosan based formulations and its pharmaceutical application. *Der Pharmacia Sinica, 1 (3)*, 195-210

- Kellaway, I. W., Ponchel, G., dan Duchêne, D. (2003). Oral mucosal drug delivery. Dalam : Rathbone, M. J., Hadgraft, J., dan Roberts, M. S. *Modified release drug delivery technology* (hal. 349-369). New York dan Basel : Marcel Dekker Inc
- Koland, M., Charyulu, R. N., dan Prabhu, P. (2010). Mucoadhesive films of losartan potassium for buccal delivery: Design and Characterization. *Indian J.Pharm. Educ. Res.* 44(4), 315 - 323
- Li, X. dan Jasti, B. (2006). *Design of controlled release drug delivery systems*. New York: Mc Graw Hill
- Mahalaxmi, D., Senthil, A., Prasad, V., Sudhakar, B., dan Mohideen, S. (2010). Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal tablets of glipizide. *International Journal of Biopharmaceutics.* 1, 100-107
- Martin, A., Swarbrick, J., dan Cammarata, A. (1990). *Farmasi Fisika : Dasar – Dasar Kimia Fisik dalam Ilmu Farmasetik jilid 2* (ed. III) (Yoshita, Penerjemah). Jakarta : UI Press
- Mathiowitz, E. (1999). *Controlled Drug Delivery (Vol. 1 & 2)*. New York: John Wiley & Sons, Inc
- Mc. Elay, J. C. dan Hughes, C. M. (2007). Drug delivery : buccal route. Dalam : Swarbrick, J. (ed). *Encyclopedia of pharmaceutical technology* (hal. 1071 – 1081). New York: Informa Healthcare
- Miller, N. S., Chittchang, M., dan Johnston, T. P. (2005). The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 57, 1666– 1691
- Mitra, A. K., Alur, K. H., dan Johnston, T. P. (2007). Peptides and proteins : buccal absorption. Dalam : Swarbrick, J. (ed) *Encyclopedia of pharmaceutical technology* (hal. 2664 – 2677). New York dan London: Informa Healthcare
- Moffat, A.C. (ed). (1986). *Clarke's isolation and identification of drugs*. London : The Pharmaceutical Press
- Morales, J.O. dan Mc.Conville, J. T. (2011). Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal film. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 77, 187–199

- Noerati, Radiman, C. L., Achmad, S., dan Ariwahjoedi, B. (2007). Sintesis kitosan suksinat larut air. *Akta Kimindo Vol. 2 No. 2*, 113-116
- Patel, V. M., Prajapati, B. G., dan Patel, M. M. (2007). Design and characterization of chitosan-containing mucoadhesive buccal patches of propranolol hydrochloride. *Acta Pharm.* 57, 61–72
- Peh, K. K. dan Wong, C. F. (1999). Polymeric films as vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical, and bioadhesive properties. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2 (2), 53 - 61
- Punitha, S. dan Girish, Y. (2010). Polymers in mucoadhesive buccal drug delivery system – a review. *Int. J. Res. Pharm. Sci. Vol-1, Issue-2*, 170-186
- Rekha, M. R. dan Sharma, C. P. (2008). pH sensitive succinyl chitosan microparticles : a preliminary investigation towards oral insulin delivery. *Trends Biometer. Artif. Organs, Vol 21 (2)*, 107 – 115
- Reza, S., Quadir, M. A., dan Haider, S. S. (2003). Comparative evaluation of plastics, hydrophobic, and hydrophilic polymers as matrices for controlled release drug delivery. *J.Pharm.Pharmaceut. Sci.* 6 (2), 274 - 291
- Rochima, E., Suhartono, M. T., Syah, D., dan Sugiyono. (2007). Viskositas dan berat molekul kitosan hasil reaksi enzimatis kitin deasetilase isolat *Bacillus papandayan* K29-14. Makalah ini disampaikan pada Seminar Nasional dan Kongres Perhimpunan Ahli Teknologi Pangan Indonesia (PATPI) 2007, Bandung
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Owen, S. C. (2006). *Handbook of pharmaceutical excipients 5<sup>th</sup> edition*. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association
- Säkkinen, M. (2003). Biopharmaceutical evaluation of microcrystalline chitosan as release-rate-controlling hydrophilic polymer in granules for gastro-retentive drug delivery. *Academic dissertation Faculty of Science of the University of Helsinki*.
- Schmitz, T., Grabovac, V., Palmberger, T. F., Hoffer, M. H., dan Bernkop-Schnürch, A. (2008). Synthesis and characterization of a chitosan-*n*-acetyl cysteine conjugate. *International Journal of Pharmaceutics* 347, 79–85

- Semalty, M., Semalty, A., dan Kumar, G. (2008). Formulation and characterization of mucoadhesive buccal films of glipizide. *Indian J Pharm Sci* 70, 43 -48
- Skulason, S., Asgeirsdottir, M. S., Magnusson, J. P., dan Kristmundsdottir, T. (2009). Evaluation of polymeric films for buccal drug delivery. *Pharmazie* 64, 197–201
- Smart, J. D. (2005). The basic and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Reviews* 57, 1556 – 1568.
- Sonone, S. B., Malve, S. S., Naikwade, N. S., dan Shirote, P. J. (2010). Synthesis of water soluble crosslinked n- acyl derivative of chitosan and its assessment for antimicrobial activities in vitro. *IJPSR (2010), Vol. 1, Issue 8*
- Sweetman, S. C. (ed). (2007). *Martindale : The complete drug references*. London: Pharmaceutical Press
- Turk, C. T., Hascicek, dan Gonul, N. (2009). Evaluation of drug-polymer interaction in polymeric microsphere containing diltiazem hydrochloride. *J. Thermal Analysis and Calorimetry* 95 (3), 856-869
- Yan, C., Chen, D., dan Gu, J. (2006). Preparation of N-succinyl –chitosan and their physical chemical properties as a novel excipient. *Yakugaku Zasshi* 126 (9), 789-793





Gambar 1. Larutan anhidrida suksinat 1% b/v dalam metanol



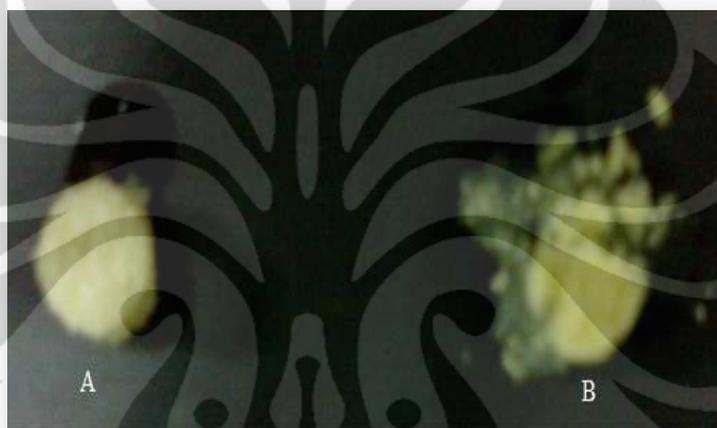
Gambar 2. Larutan kitosan 1% b/v dalam asam asetat 1%



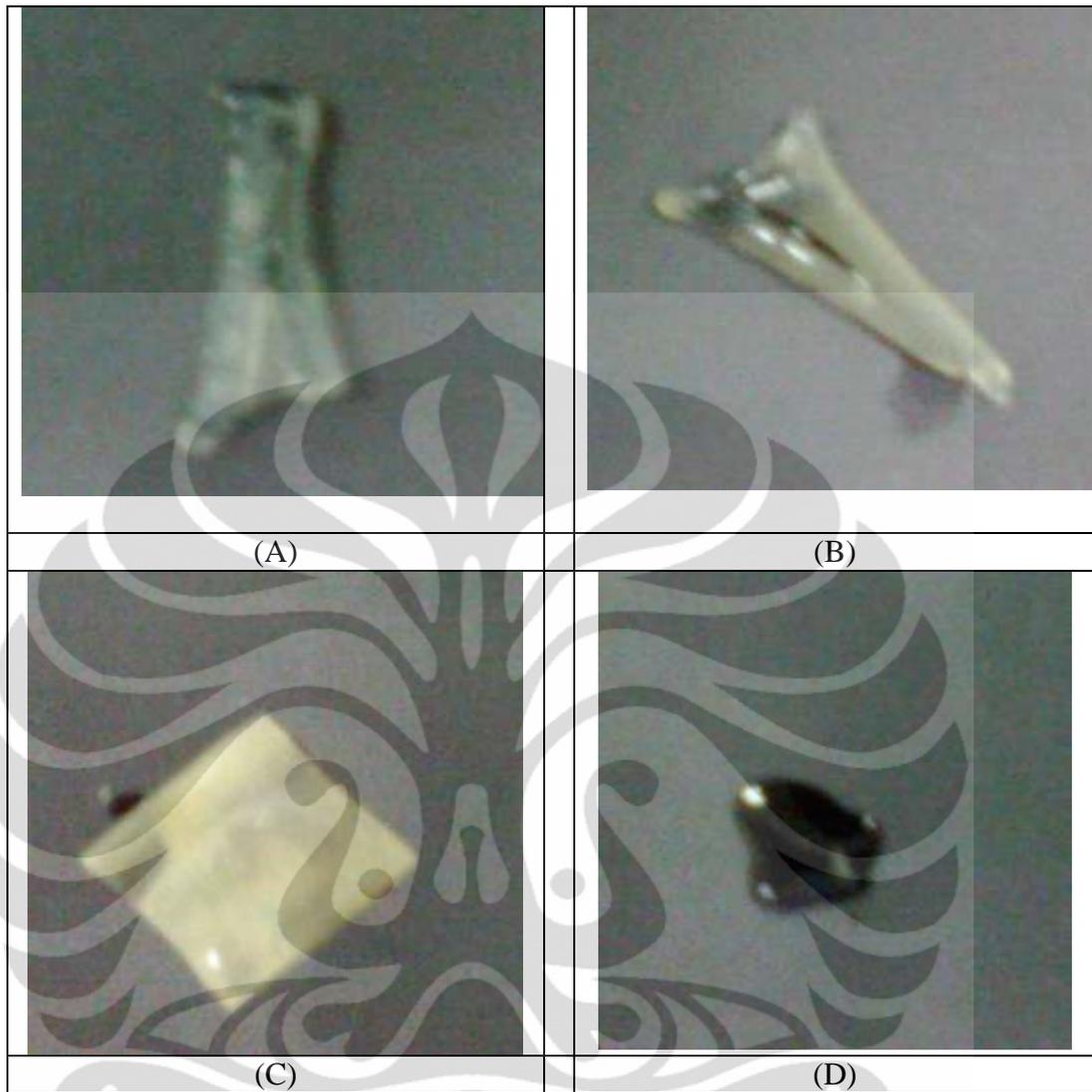
Gambar 3. Endapan yang terbentuk hasil sintesis kitosan suksinat



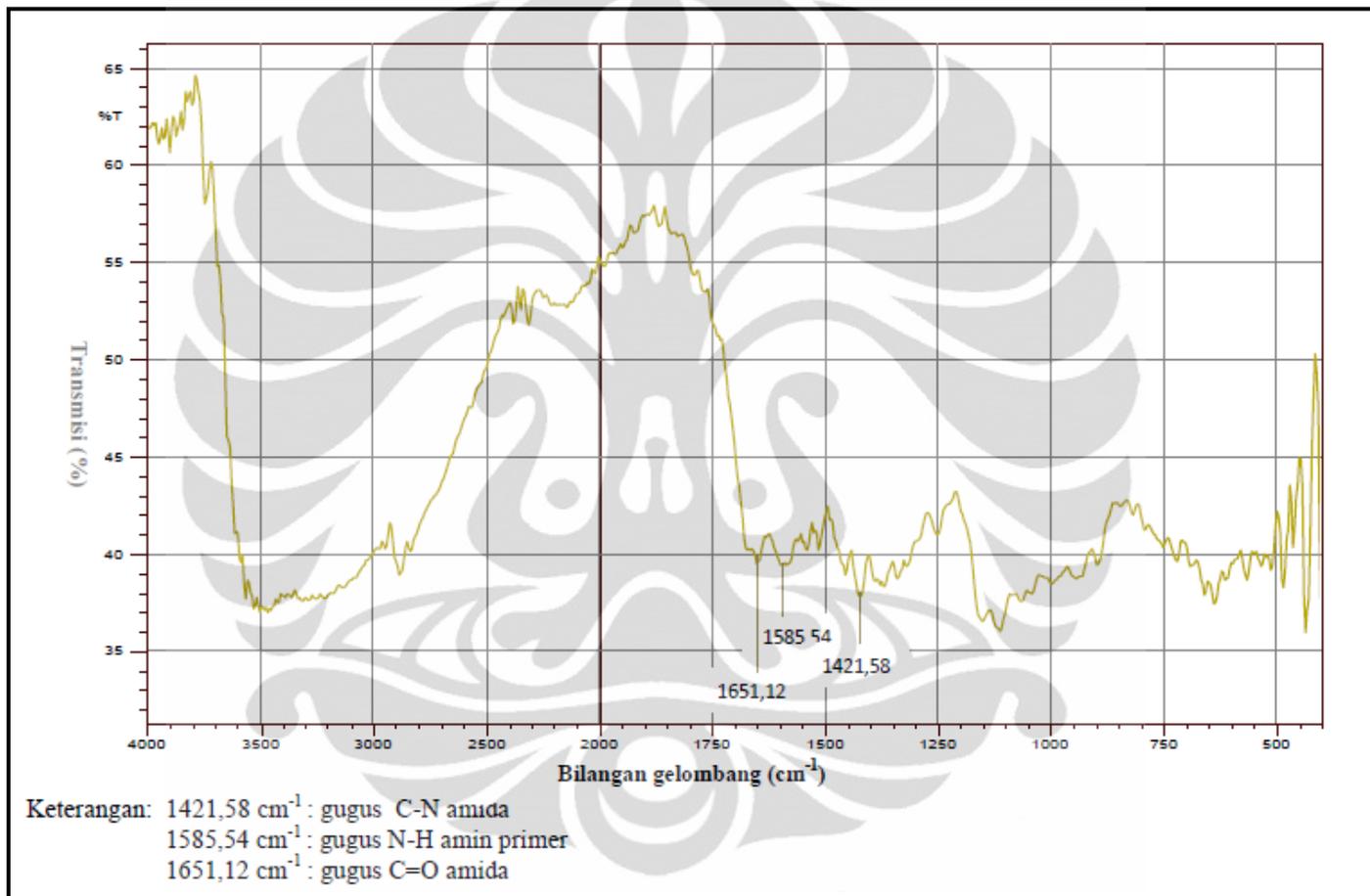
Gambar 4. Tablet kitosan (A) dan kitosan suksinat (B) sebelum evaluasi daya mengembang



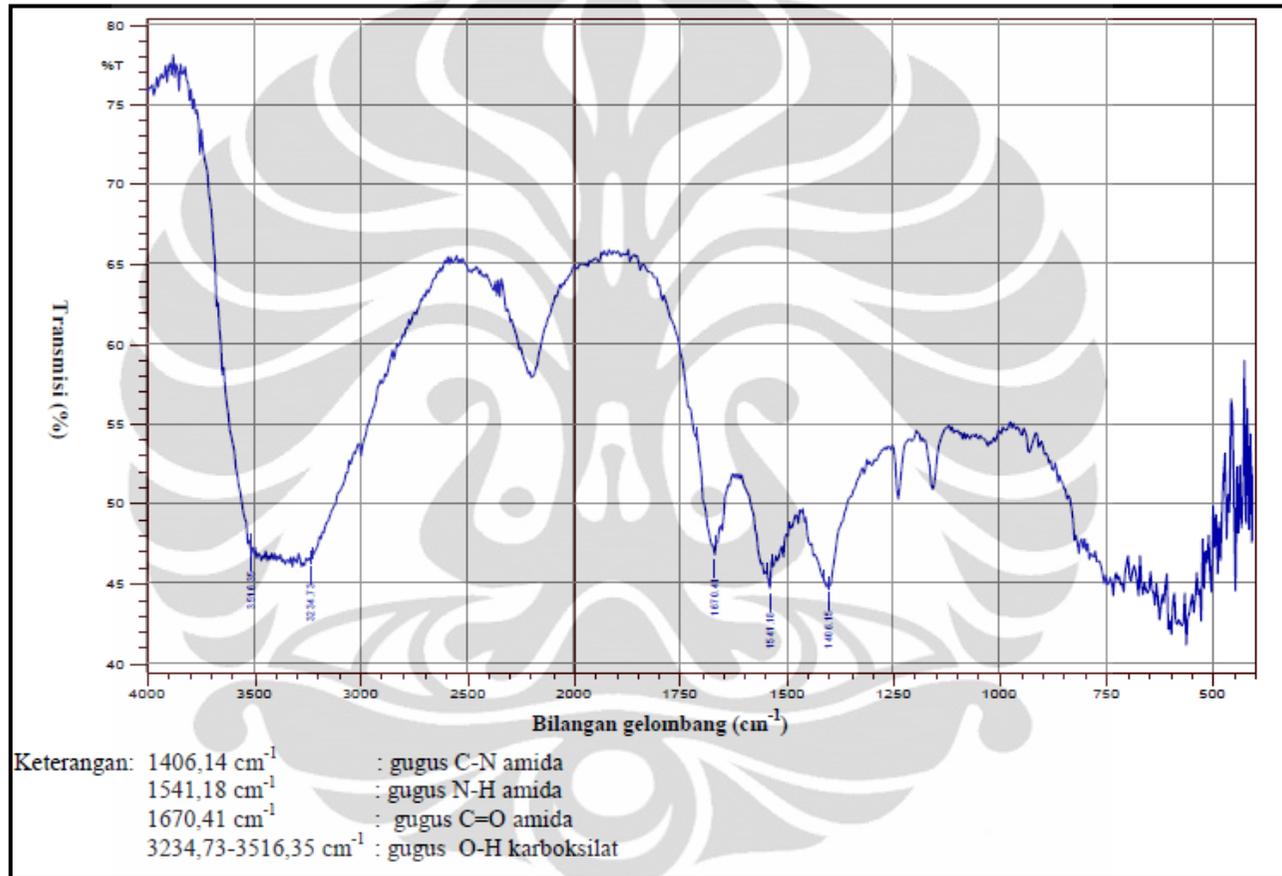
Gambar 5. Tablet kitosan (A) dan kitosan suksinat (B) sesudah evaluasi daya mengembang



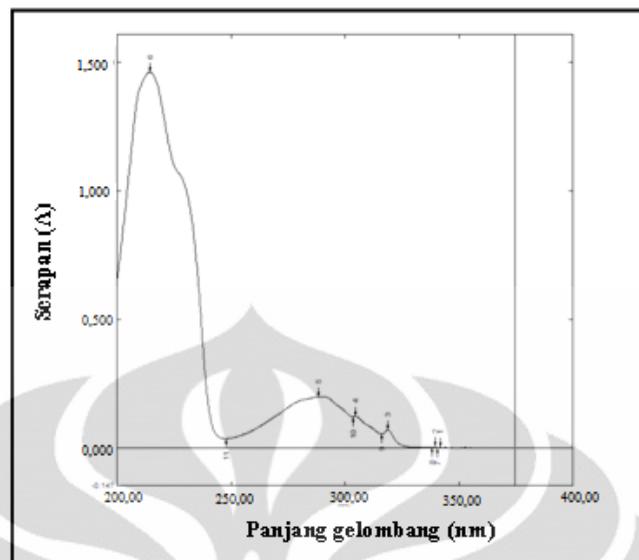
Gambar 6. Film bukal setelah uji daya mengembang pada medium fosfat pH 6,8 selama 2 jam. Film bukal (A) F1, (B) F2, (C) F3, dan (D) F4



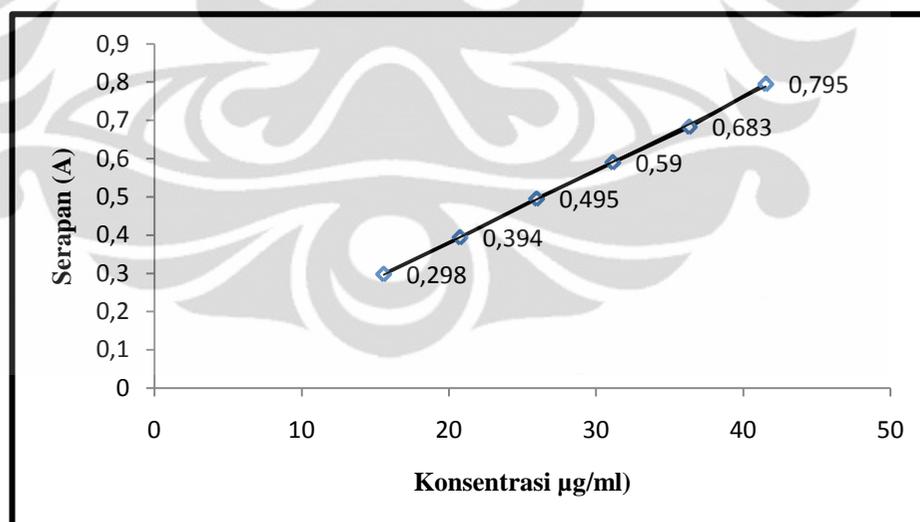
Gambar 7. Spektrum inframerah kitosan



Gambar 8. Spektrum inframerah kitosan suksinat



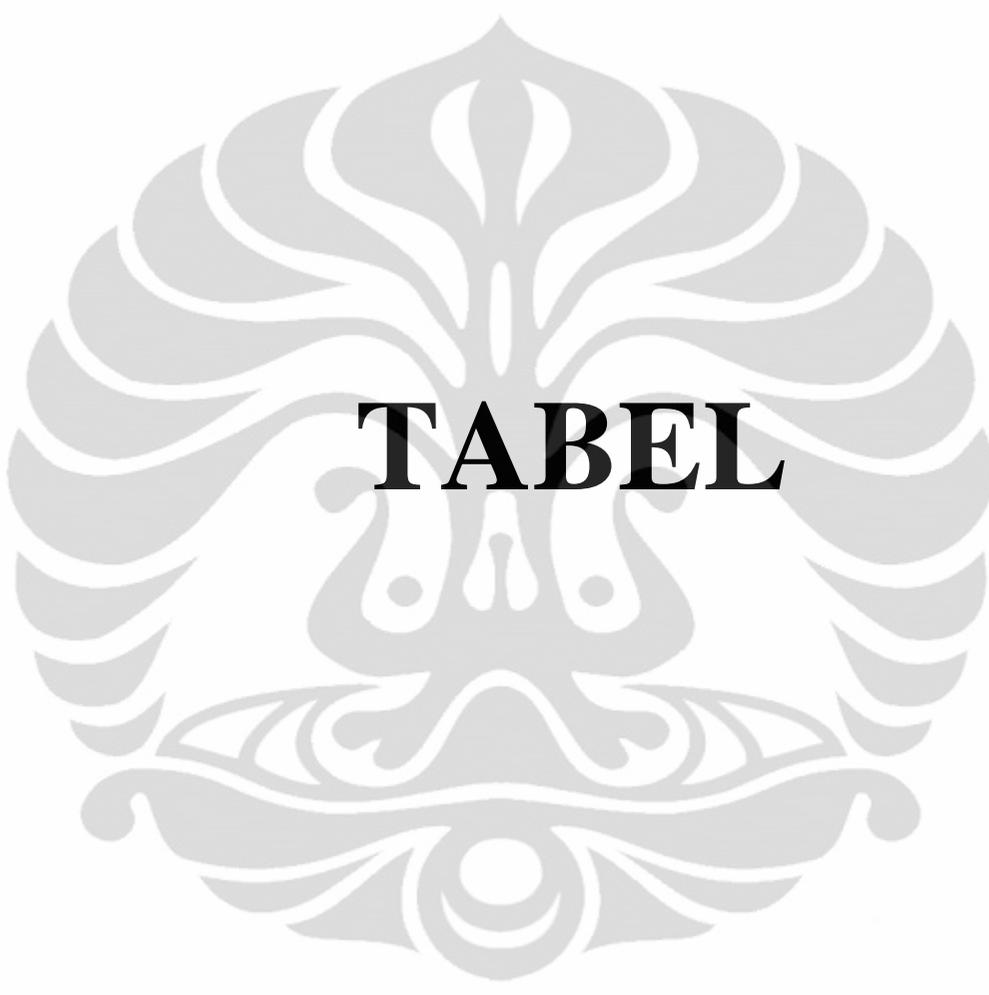
Gambar 9. Spektrum serapan propranolol HCl dalam medium fosfat pH 6,8 pada panjang gelombang 288,6 nm



Gambar 10. Kurva kalibrasi propranolol HCl dalam medium fosfat pH 6,8 yang diukur pada panjang gelombang 288,6 nm



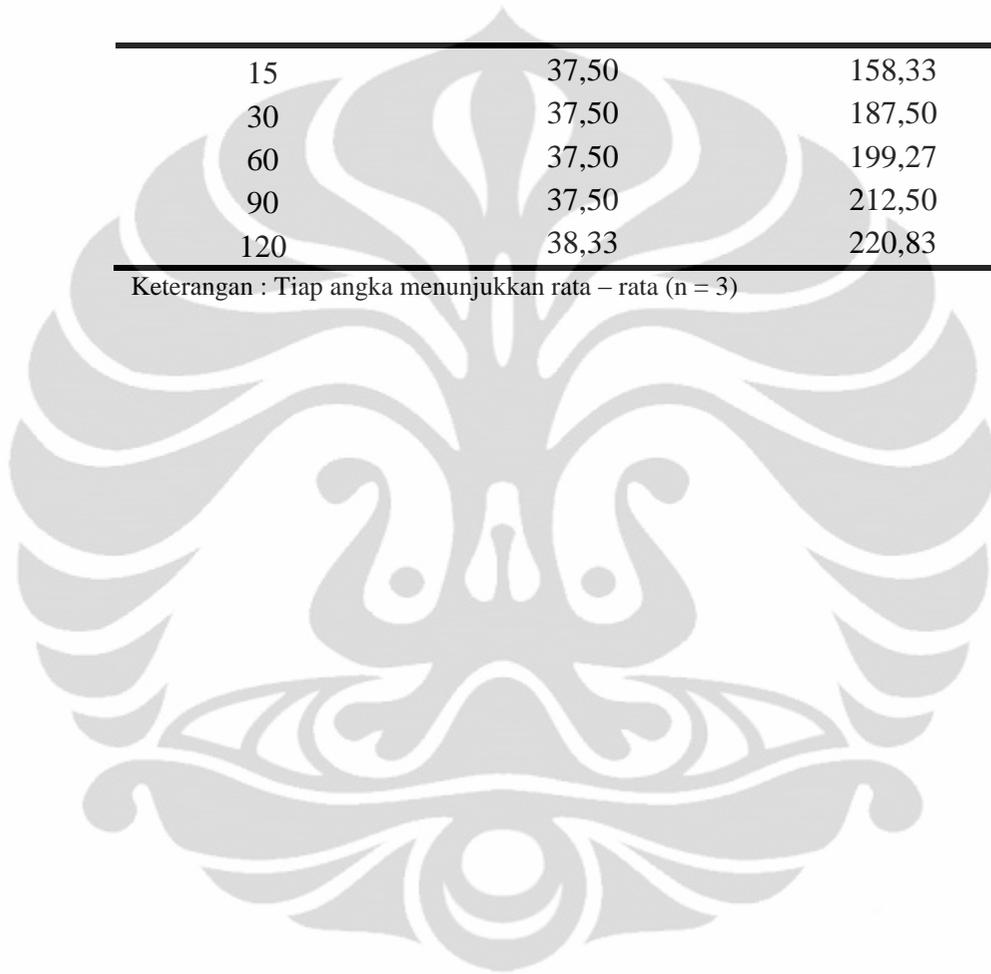
Gambar 11. Alat disolusi termodifikasi untuk film bukal



Tabel 1. Hasil daya mengembang kitosan dan kitosan suksinat pada media larutan fosfat pH 6,8 suhu 37<sup>0</sup>C.

Waktu (menit)	Indeks Mengembang (%)	
	Kitosan	Kitosan Suksinat
15	37,50	158,33
30	37,50	187,50
60	37,50	199,27
90	37,50	212,50
120	38,33	220,83

Keterangan : Tiap angka menunjukkan rata – rata (n = 3)



Tabel 2. Data viskositas kitosan suksinat dalam 3% dalam NH<sub>4</sub>OH 0,03 % (b/v)

spindel	Kecepatan (rpm)	Skala terbaca (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ( $\eta = \frac{dr \times F}{F}$ )	Tekanan geser ( $\frac{F}{A} = \frac{dr}{x} \times 7,187$ )	Kecepatan geser ( $\frac{dv}{dr} = \frac{F}{A} \times \frac{1}{\eta}$ )
1	0,5	10	400	4000	71,87	0,0180
1	1	14,5	200	2900	104,21	0,0360
1	2	16	100	1600	114,99	0,0718
1	2,5	19	80	1520	136,55	0,0899
1	5	31	40	1240	222,79	0,1797
1	10	43	20	860	309,04	0,3593
1	20	70	10	700	503,09	0,7187
1	20	70	10	700	503,09	0,7187
1	10	43,5	20	870	312,63	0,3593
1	5	30	40	1200	215,61	0,1797
1	2,5	19	80	1520	136,55	0,0899
1	2	15,5	100	1550	111,39	0,0719
1	1	14,5	200	2900	104,21	0,0359
1	0,5	10	400	4000	71,87	0,0180

Tabel 3. Data viskositas kitosan suksinat 4% dalam  $\text{NH}_4\text{OH}$  0,03 % (b/v)

spindel	Kecepatan (rpm)	Skala terbaca (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ( $\eta = \text{dr} \times \text{F}$ )	Tekanan geser ( $\text{F}/\text{A} = \text{dr} \times 7,187$ )	Kecepatan geser ( $\text{dv}/\text{dr} = \text{F}/\text{A} \times 1/\eta$ )
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

Tabel 4. Data evaluasi daya mengembang film bukal pada media larutan fosfat pH 6,8 suhu  $37^\circ\text{C}$ .

Waktu (menit)	F1	F2	F3	F4
15	120,93	1000	431,09	580,92
30	126,76	1000	531,25	619,08
60	157,41	1000	589,16	668,52
90	178,82	1000	694,1	724,99
120	218,13	1000	766,19	823,98

Keterangan : Tiap angka menunjukkan rata – rata (n = 3)

Tabel 5. Serapan propranolol HCl pada berbagai konsentrasi dalam medium larutan fosfat pH 6,8 pada panjang gelombang 288,6 nm

Konsentrasi ( $\mu\text{g/ml}$ )	Serapan (A)
15,57	0,298
20,76	0,394
25,96	0,495
31,14	0,59
36,33	0,683
41,53	0,795

Keterangan :

a = 0,01897

b = 0,000879

r = 0,99997

y = 0,01897 + 0,000879 x

Tabel 6. Pelepasan propranolol HCl dalam medium larutan fosfat pH 6,8 suhu  $37^0 \pm 0,5^0\text{C}$  selama 120 menit

Waktu (menit)	Jumlah Kumulatif Propranolol HCl Terdisolusi (%)			
	Kitosan	HPMC	Kitosan Suksinat 2%	Kitosan Suksinat 4%
0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
2	36,08 ± 3,25	58,71 ± 2,23	27,03 ± 3,80	28,17 ± 3,06
5	71,73 ± 2,27	70,01 ± 10,55	57,93 ± 2,64	51,00 ± 4,29
7	85,84 ± 2,29	75,62 ± 8,49	70,80 ± 3,10	61,05 ± 2,22
10	91,94 ± 0,54	78,81 ± 9,29	81,95 ± 2,32	70,62 ± 1,51
15	95,91 ± 0,18	84,63 ± 7,56	87,97 ± 2,29	79,89 ± 1,20
30	96,61 ± 0,81	90,52 ± 5,39	92,66 ± 3,60	88,91 ± 2,63
45	96,82 ± 0,98	95,23 ± 4,14	93,96 ± 2,30	93,08 ± 1,36
60	97,21 ± 0,96	96,76 ± 2,18	95,29 ± 1,72	93,82 ± 1,94
90	97,54 ± 0,96	98,60 ± 0,72	96,82 ± 1,24	94,89 ± 1,17
120	98,62 ± 0,78	100 ± 0	99,19 ± 0,73	95,75 ± 1,67



# LAMPIRAN

## Lampiran 1

## Perhitungan Kelarutan Kitosan Suksinat Secara Kuantitatif

$$\frac{C_1}{C_2} = \frac{A_1}{A_2}$$

Keterangan :

$C_1$  = Konsentrasi kitosan suksinat terlarut

$C_2$  = Konsentrasi kitosan suksinat pembanding

$A_1$  = Serapan kitosan suksinat terlarut

$A_2$  = Serapan kitosan suksinat pembanding

Pada penelitian didapatkan bahwa  $C_2 = 0,532$  mg/100 ml dan  $A_2 = 1,992$

Contoh perhitungan

1. Pada kelarutan kitosan suksinat pada HCl 0,1 % pH 1,2 didapatkan serapan 0,220.

$$\frac{C_1}{C_2} = \frac{A_1}{A_2} \times fp$$

$$\frac{C_1}{0,532} = \frac{0,144}{1,992} \times 4$$

$$C_1 = 0,154 \text{ g/100 ml.}$$

## Lampiran 2

## Perhitungan Derajat Substitusi Kitosan Suksinat

## 1. Pembakuan NaOH 1 N

Rumus :

$$\text{Normalitas NaOH} = \frac{mg}{BE \cdot V_{NaOH}}, BE = 204,2$$

Berat	Volume NaOH 1 N	Normalitas NaOH
500,7	2,32	1,0568
500,0	2,30	1,0645

Normalitas NaOH rata-rata = 1,0606

## 2. Pembakuan HCl 1 N

Rumus :

$$\text{Normalitas HCl} = \frac{mg}{BE \cdot V_{HCl}}, BE = 190,72$$

Berat	Volume HCl 1 N	Normalitas HCl
549,5	3.02	0,9540
556,2	3.08	0,9469

Normalitas HCl rata-rata = 0,9504

## 3. Penentuan derajat substitusi

Rumus :

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

Berat (mgram)	Vol. NaOH 1 N (ml)	Vol. HCl 1 N (ml)	DS (mol/gram)
100,8	15,0	16,35	3,6702
101,9	15,0	16,35	3,6306
101,5	15,0	16,35	3,6449
Rata - rata			3,6486

Lampiran 3  
Perhitungan jumlah kumulatif pelepasan propranolol HCl dari film bukal mukoadhesif

$$W_t = (V_1 \cdot C) + (V_2 \cdot \sum_{10}^{t(n-1)} C)$$

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

Keterangan :

$W_t$  = Jumlah kumulatif propranolol HCl yang terdisolusi pada waktu t

$W_0$  = Banyaknya propranolol HCl yang terdapat dalam tablet

C = Konsentrasi propranolol HCl yang terdisolusi pada waktu t

$V_1$  = Volume medium disolusi

$V_2$  = Volume cairan yang dipipet

Lampiran 4  
Sertifikat Analisis Kitosan



Invoice No. :-  
Batch No. : 07A0111.M.HM.CHC  
Quantity : 2 Kg  
Analysis Date : February 02<sup>nd</sup>, 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 04<sup>th</sup>, 2011

  
 QA&QC Manager

Dengan Partisipasi Mahasiswa dan Dosen dari Universitas Padjadjaran, Cirebon - 40132 Indonesia  
 P. 02651 - 201 10014 0221 - 494 101

## Lampiran 5

## Sertifikat Analisis Propanolol HCl

**kimia farma**

Plant Jakarta  
Jl. Rawagelan V No. 1 Kawasan Industri Pulogadung  
Telp. +62 21 4609354, 4603144 Fax. +62 21 4603143  
e.mail : dp@cbn.net.id  
Jakarta Timur 13970

No. Pemeriksaan : 80977/88/08 - 03  
Tgl. Permohonan : 15-26 Nopember 2010  
Tgl. Pemeriksaan : 04 Desember 2010  
C.A : Ada

14 DEC 2010

Periksa laporan HPL No : 80977/88/08 - 02

**HASIL PEMERIKSAAN BAHAN BAKU**

NAMA BAHAN BAKU	<b>PROPRANOLOL HCL (1000302)</b> <b>PROPRANOLOL HCL</b>	Tgl. PEMBUATAN	: 13 Mei 2008
MEREK/PRODUSEN	: Societa Italiana Medicine Scandicci Italy	DALUWASA	: 31 Mei 2013
JUMLAH KEMASAN	: 3 unit @ 25 kg = 75 kg	PEMAKAI	: PT. Menjangan Sakti
JUMBUH CONTOH	: 2 x 10 g (1-2)	No. BATCH	: 28.051

Pemeriksaan	Hasil	Syarat	Metode
Pemerian	1 - 2 = Serbuk kristal halus berwarna putih	Serbuk berwarna putih atau hampir putih	BP, 2003
Identifikasi	1 - 2 = Benar		BP, 2003
Kejernihan dan warna larutan (2 gram dalam 20 ml Methanol)	Memenuhi Pengujian		MPK0007
Susut pengeringan (10°C konstan)	0,08%	Max 0,5 %	BP, 2003
Kadar	99,73%		BP, 2003
Kadar terhadap zat kering	99,81%	99,0 % - 101,0 %	BP, 2003

Kesimpulan : **DILULUSKAN/DIELOAK**  
Catatan : **Bagian Pergudangan**  
Diperiksa ulang  
Tgl. 04 Jum 2010

Jakarta, 24 Desember 2010  
Asisten Pengawasan Mutu

Apoteker Penanggung Jawab PM

Dra. Tia Mutianingsih

Drs. Hadi Kardoko

## Lampiran 6

## 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 7

## Sertifikat Analisis HPMC

The Dow Chemical Company  
 Certificate of Analysis

COVA ARCHIVE  
 DOW CHEMICAL PACIFIC LIMITED  
 PORT OF JAKARTA TAMBUNG PRICK  
 JAKARTA  
 JN 8880515691 INDONESIA

Fax: COA ARCHIVE

Cust P.O.: 040/85/40150729  
 Deliv Note: 14418740 10

Material: METHOCEL® J12M 5  
 Hydroxypropyl Methylcellulose  
 Spec: GC033975-D

Cust M.I.:  
 Ship from: DOW EUROPE GMBH  
 STADE  
 03 COMPANY

It is hereby certified, that the material indicated above has been inspected and tested in accordance with the testing parameters set forth in the product specification and, unless agreed otherwise, conforms in all respects to the specifications relevant thereto.

Feature	Units	Results #1215190701	Limits	
			Minimum	Maximum
Methoxyl DOW 100755	%	18.8	18.5	20.0
Hydroxypropoxyl DOW 100755	%	24.9	23.0	32.0
Viscosity, 2% in Water DOW 101667	cp	12.948	10.000	14.500
Moisture as packaged DOW 100967	%	3.6	---	3.0
Sodium Chloride DOW 100187	%	0.4	---	0.5
Particle Size, thru 40 U.S. Std Sieve DOW 100689	%	99	95	---

Julie Wright  
 Quality Systems Specialist, METHOCEL®, EMOCEL® and FORTIFRAC®

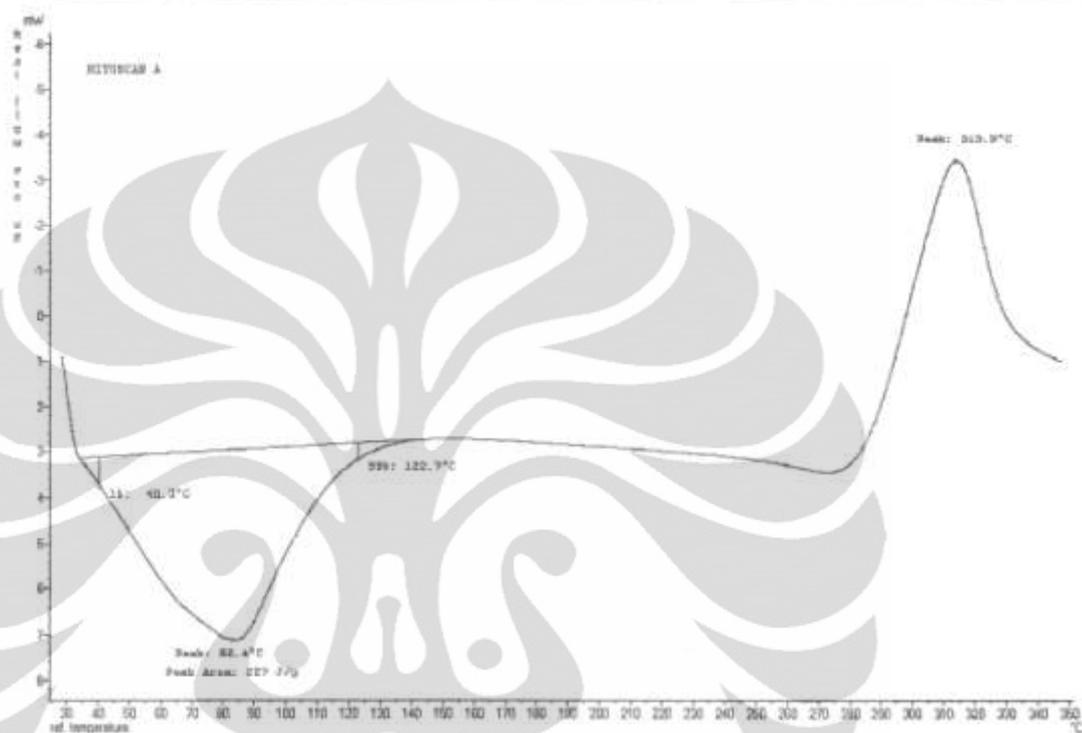
For inquiries please contact Customer Service or local sales

• Trademark of The Dow Chemical Company

## Lampiran 8

## Termogram Kitosan

**PERKIN ELMER** Thermal Analysis DSC 6 date: 5/12/2011 12:45:25 PM page: 1



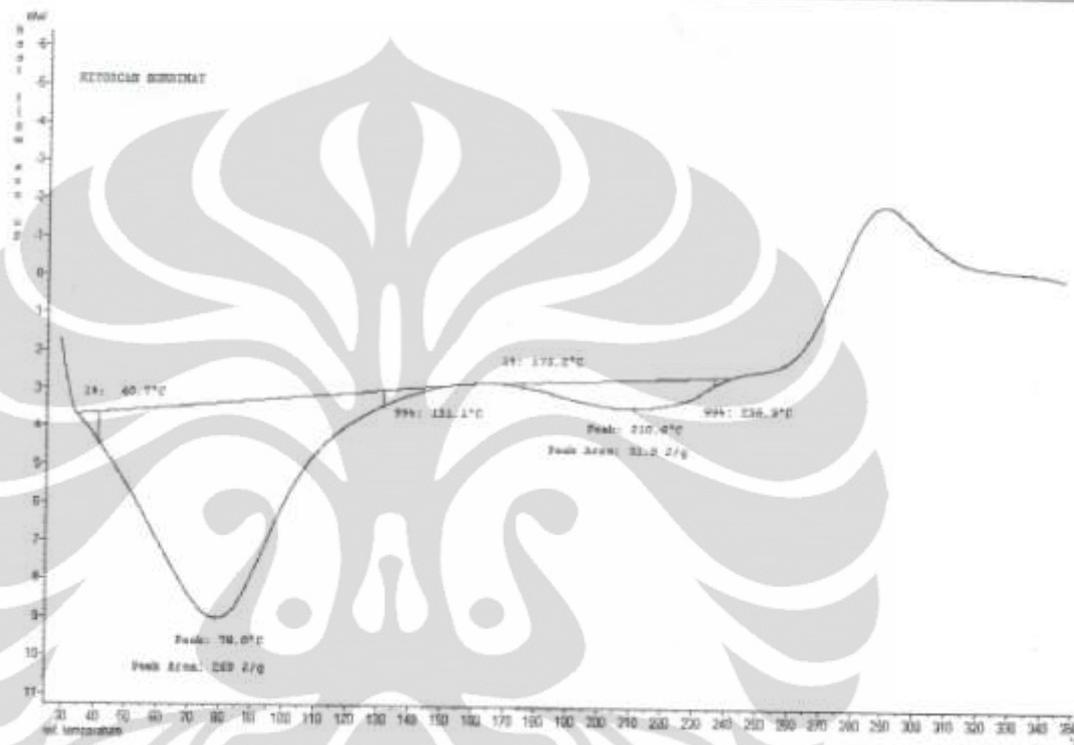
File Name: IFTA-1.PED  
 Run Date: 5/2/2011 2:00:21 PM  
 Sample ID: ifa-1  
 Sample Weight: 5.4 mg  
 Sample Information:  
 Coolant:  
 Purge (Sample):  
 Comments: kitoscan A  
 Operator ID:  
 Purge (Dry):  
 Method Title: 2mel  
 Method Information:  
 Comments:  
 Operator ID:  
 Date Created:  
 This method contains 1 step.  
 1: dyn. 30 - 350°C 10°C/min  
 Instrument Information:  
 Instrument Type: DSC6  
 Calorimetric Sensitivity: 900 units/mW  
 Thermometric Sensitivity: 14000 units/°C

## Lampiran 9

## Termogram Kitosan Suksinat

**PERKIN ELMER**

Thermal Analysis DSC 6 date: 5/12/2011 11:24:48 AM page: 1



File Name: OFFI.PED  
 Run Date: 5/2/2011 1:14:19 PM  
 Sample ID: offi  
 Sample Weight: 6 mg  
 Sample Information:  
 Coolant:  
 Purge (Sample):  
 Comments: Kitosan Suksinat  
 Operator ID:  
 Purge (Dry):  
 Method Title: 2mei  
 Method Information:  
 Comments:  
 Operator ID:  
 Date Created:  
 This method contains 1 step.  
 1: dyn. 30 - 350°C 10°C/min  
 Instrument Information:  
 Instrument Type: DSC6  
 Calorimetric Sensitivity: 900 units/mW  
 Thermometric Sensitivity: 14000 units/°C