



UNIVERSITAS INDONESIA

**PEMBUATAN DAN KARAKTERISASI *BEADS* KITOSAN –
TRIPOLIFOSFAT (TPP) MENGANDUNG PENTOKSIFILLIN DENGAN
METODE GELASI IONIK**

SKRIPSI

**MUHWAN KARIM
0906601512**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI EKSTENSI DEPARTEMEN FARMASI
DEPOK
JANUARI 2012**



UNIVERSITAS INDONESIA

**PEMBUATAN DAN KARAKTERISASI *BEADS* KITOSAN –
TRIPOLIFOSFAT (TPP) MENGANDUNG PENTOKSIFILLIN
DENGAN METODE GELASI IONIK**

SKRIPSI

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

**MUHWAN KARIM
0906601512**

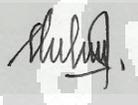
**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI EKSTENSI DEPARTEMEN FARMASI
DEPOK
JANUARI 2012**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Muhwan Karim

NPM : 0906601512

Tanda Tangan : 

Tanggal : 20 Januari 2012

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Muhwan Karim
NPM : 0906601512
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Judul Skripsi : Pembuatan dan Karakterisasi *Beads* Kitosan –
Tripolifosfat (TPP) Mengandung Pentoksifillin
dengan Metode Gelasi Ionik

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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Sutriyo, M.Si., Apt.



()

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



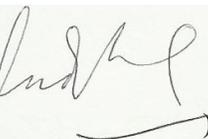
()

Penguji II : Drs. Umar Mansur, M.Sc., Apt.



()

Penguji III : Prof. Dr. Endang Hanani, M.S., Apt.



()

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 20 Januari 2012

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan hidayahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini. Shalawat dan salam senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan para sahabatnya. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi.

Penulis ingin mengucapkan banyak terima kasih kepada :

1. Sutriyo, M.Si., Apt selaku pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing, mengarahkan dan memberikan banyak masukan dalam penelitian dan penulisan skripsi ini;
2. Prof. Dr. Yahdiana Harahap, M.S. selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI;
3. Dra. Azizahwati, M.S., Apt. selaku Ketua Program Ekstensi Farmasi FMIPA UI;
4. Dra. Maryati Kurniati, M.Si, Apt. selaku pembimbing akademik yang telah memberikan banyak perhatian saran, dan bantuan selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI;
5. Seluruh dosen Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu pengetahuan yang diberikan selama penulis kuliah;
6. Keluarga tercinta, Emih, Bapak, A Oman, Dede Lia, Bi Erus, Mang Iyus, Ida, Afif, Teh Linda atas segenap kasih sayang, perhatian, dukungan, serta motivasi untuk menyelesaikan penelitian serta pendidikan di farmasi UI dengan sebaik mungkin;
7. Putri Wulan Adiningrum, yang tak kenal lelah memberikan semangat dan memberi dukungan kepada penulis selama ini;
8. Teman-teman ekstensi farmasi 2009 terutama teman seperjuangan di laboratorium farmasetika atas bantuannya selama proses penelitian dan penyusunan skripsi;

9. Seluruh teman-teman di Departemen Farmasi FMIPA UI atas persaudaraan baru di farmasi, terima kasih atas segenap bantuan, pinjaman buku serta diktat kuliah yang sangat membantu penulis selama menempuh studi di farmasi;
10. Seluruh staf, karyawan, dan laboran Departemen Farmasi FMIPA UI atas seluruh waktu dan bantuannya, terutama selama proses penelitian;
11. PT. Kalbe Farma, Biotech Surindo dan PT. Diva Mitra Bogatama yang telah memberikan bahan baku selama penelitian.;
12. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah memberikan dukungannya selama penelitian dan penulisan skripsi ini;

Akhir kata, penulis berharap Allah SWT akan membalas segala kebaikan dari semua pihak yang telah membantu. Penulis menyadari bahwa penelitian dan penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis dengan senang hati menerima segala kritik dan saran demi perbaikan di masa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya dalam dunia farmasi.

Penulis
2012

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

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

Nama : Muhwan Karim
NPM : 0906601512
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Pengetahuan Alam
Jenis Karya : Skripsi

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

**Pembuatan dan Karakterisasi *Beads* Kitosan – Tripolifosfat (TPP)
Mengandung Pentoksifillin dengan Metode Gelasi Ionik**

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 : 20 Januari 2012

Yang menyatakan



Muhwan Karim

vii

ABSTRAK

Nama : Muhwan Karim
Program studi : Ekstensi Farmasi
Judul : Pembuatan dan Karakterisasi *Beads* Kitosan – Tripolifosfat (TPP)
Mengandung Pentoksifillin dengan Metode Gelasi Ionik.

Kitosan merupakan polimer alam bersifat polikationik, biodegradabel dan biokompatibel yang berpotensi sebagai sediaan lepas terkendali. Pentoksifillin merupakan obat yang memiliki efek anti inflamasi dan penekan daya imun digunakan sebagai model obat. *Beads* kitosan-tpp mengandung pentoksifillin dibuat dengan metode gelasi ionik pada pH natrium tripolifosfat 3, 4 dan 5. *Beads* dikarakterisasi menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) dan ayakan bertingkat. Uji kandungan obat, efisiensi penjerapan pentoksifillin dalam *beads* dan pelepasan obat ditetapkan secara spektrofotometri. Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa *beads* yang dihasilkan berbentuk bulat berwarna kuning agak keputihan dengan ukuran rata-rata 710 – 1180 μm . Kandungan obat dalam *beads* dari ketiga formula, yaitu 10,46%, 10,18%, dan 10,41%. Efisiensi penjerapan dari ketiga formula tersebut tidak berbeda signifikan, yaitu 20,74%, 19,73%, dan 20,61%. Pada uji disolusi obat dalam medium HCl pH 1,2, dapar fosfat pH 7,4, dan dapar fosfat pH 6 terlihat bahwa pelepasan obat tidak berbeda secara signifikan. Obat dapat terlepas hampir seluruhnya pada menit ke 30. Hasil menunjukkan bahwa *beads* kitosan-tripolifosfat dengan perbedaan pH tidak berbeda secara signifikan dalam bentuk, ukuran, efisiensi penjerapan dan pelepasan obatnya.

Kata kunci : *Beads* kitosan-tripolifosfat, pentoksifillin, kitosan, gelasi ionik
xiii + 46 halaman : 11 gambar; 1 tabel; 22 lampiran
Daftar Acuan : 28 (1979-2011)

ABSTRACT

Name : Muhwan Karim
Program study : Extension of Pharmacy
Title : Preparation and Characterization Chitosan – Tripolyphosphate (TPP) Beads Containing Pentoxifylline by Ionic Gelation Method.

Chitosan is a natural polymer with polycationic, biodegradable and biocompatible characteristics, has the potential as controlled release delivery. Pentoxifylline has inflammatory and immunosuppressive used as a model drug. Chitosan-tpp beads containing pentoxifylline prepared by ionic gelation method in pH of sodium tripolyphosphate 3, 4 and 5. Beads characterized by Scanning Electron Microscope (SEM) and sieving grade. Drug content, encapsulation efficiency of pentoxifylline in beads and drug release decided by spectrophotometry. Characterization result shows that beads which produced have a spherical form and have yellow-white color with mean size 710 – 1180 μm . Drug Content from three formulas are 10,46%, 10,18%, and 10,41%. Encapsulation efficiency from three formula did not differ significantly, which are 20,74%, 19,73%, and 20,61%. On the dissolution test of drug in the medium HCl pH 1.2, dapar phosphate pH 7.4 and phosphate dapar pH 6 looks that the release of the drug does not differ significantly. All of drug released in 30 minutes. Result shows that chitosan – tripolyphosphate beads different in pH did not differ significantly in encapsulation efficiency and the release of drug.

Key Word : Chitosan – tripolyphosphate beads, pentoxifylline,
Chitosan, ionic gelation
xiii + 46 pages : 11 pictures; 1 table; 22 appendixes
References : 28 (1979-2011)

DAFTAR ISI

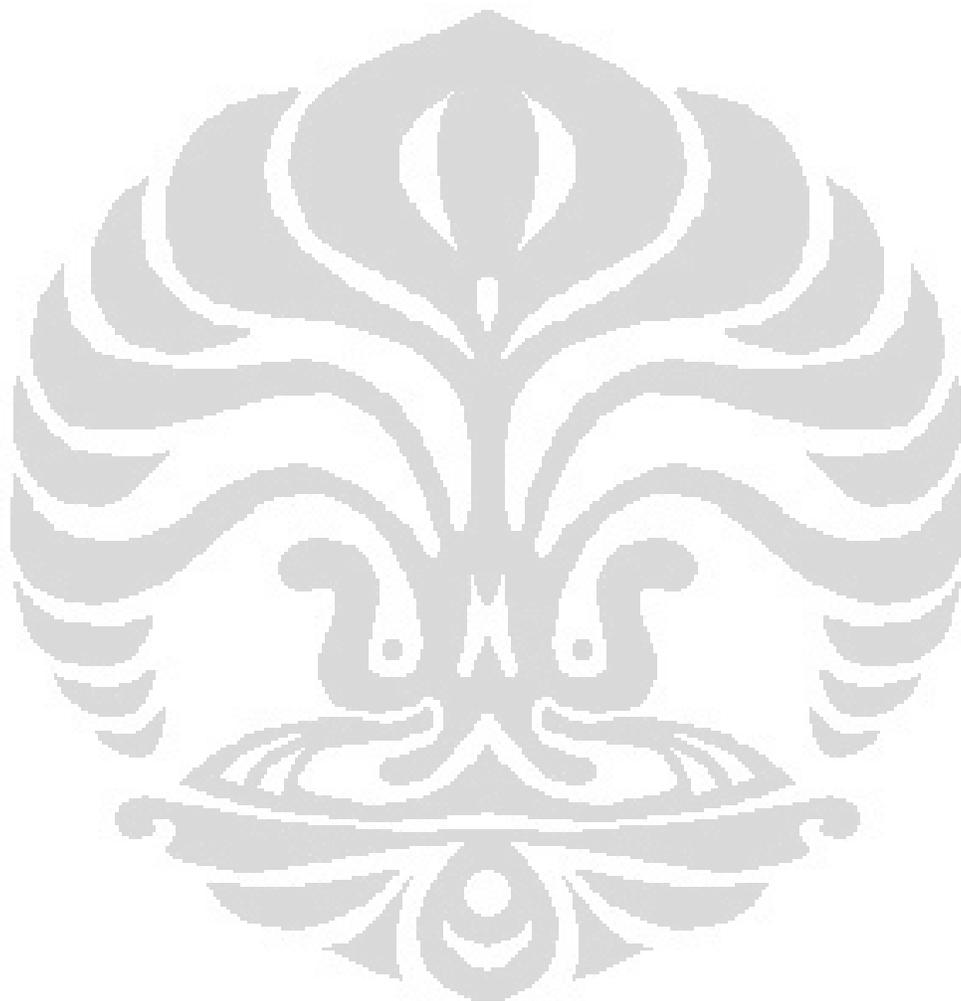
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	2
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 <i>Beads</i>	3
2.2 <i>Beads</i> Kitosan.....	3
2.3 Metode Gelasi Ionik.....	4
2.4 Kitosan.....	6
2.5 Natrium Tripolifosfat.....	7
2.6 Pentoksifillin.....	8
2.7 Mekanisme Pelepasan Obat dari <i>Bead</i>	9
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	10
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	10
3.2 Alat	10
3.3 Bahan	10
3.4 Cara Kerja	10
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	15
4.1 Optimasi <i>Beads</i> Kitosan – Tripolifosfat Kosong.....	15
4.2 Pembuatan <i>Beads</i> Kitosan – Tripolifosfat Mengandung Pentoksifillin.....	16
4.3 Karakterisasi <i>Beads</i> Kitosan - Tripolifosfat	16
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	26
5.1 Kesimpulan.....	26
5.2 Saran	26
DAFTAR ACUAN	27

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Proses (A) deprotonasi dan (B) sambung silang ionik kitosan dengan NaTPP.....	5
Gambar 2.2	Rumus Struktur Kitosan.....	6
Gambar 2.3	Rumus Struktur Natrium Tripolifosfat	7
Gambar 2.4	Rumus Struktur Pentoksifillin.....	8
Gambar 4.1	Grafik distribusi ukuran diameter <i>beads</i> kitosan-tripolifosfat mengandung pentoksifillin.....	18
Gambar 4.2	Kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium asam klorida pH 1,2 dengan panjang gelombang 273,00nm.....	19
Gambar 4.3	Kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 7,4 dengan panjang gelombang 273,60 nm.....	20
Gambar 4.4	Kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 6 dengan panjang gelombang 273,80 nm.....	20
Gambar 4.5	Profil pelepasan pentoksifillin dari <i>beads</i> kitosan – tripolifosfat dalam medium asam klorida pH 1,2.....	22
Gambar 4.6	Profil pelepasan pentoksifillin dari <i>beads</i> kitosan – tripolifosfat dalam medium dapar fosfat pH 7,4.....	23
Gambar 4.7	Profil pelepasan pentoksifillin dari <i>beads</i> kitosan – tripolifosfat dalam medium dapar fosfat pH 6,0.....	25

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Formula pembuatan bead kitosan – TPP mengandung pentoksifillin.....	11
-----------	---	----



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	<i>Beads</i> Kitosan – TPP basah.....	31
Lampiran 2	<i>Beads</i> kitosan - TPP kosong formula 1 (a); formula 2 (b); formula 3 (c).....	31
Lampiran 3	<i>Beads</i> Kitosan – TPP mengandung pentoksifillin formula 1 (a); formula 2 (b); formula 3 (c).....	32
Lampiran 4	Gambar hasil <i>scanning electron microscope</i> (SEM) <i>beads</i> formula 1 dengan perbesaran 50 kali (a), 1000 kali (b) dan 5000 kali (c).....	33
Lampiran 5	Gambar hasil <i>scanning electron microscope</i> (SEM) <i>beads</i> formula 2 dengan perbesaran 50 kali (a), 1000 kali (b) dan 5000 kali (c).....	34
Lampiran 6	Gambar hasil <i>scanning electron microscope</i> (SEM) <i>beads</i> formula 3 dengan perbesaran 50 kali (a), 1000 kali (b) dan 5000 kali (c).....	35
Lampiran 7	Kurva serapan pentoksifillin 10 ppm dalam medium HCl pH 1,2 pada panjang gelombang 273,00 nm.....	36
Lampiran 8	Kurva serapan pentoksifillin 10 ppm dalam medium dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 273,60 nm.....	36
Lampiran 9	Kurva serapan pentoksifillin 10 ppm dalam medium dapar fosfat pH 6 pada panjang gelombang 273,80 nm.....	37
Lampiran 10	Tabel data kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium asam klorida pH 1,2 pada λ 273,00 nm.....	37
Lampiran 11	Tabel data kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 7,4 pada λ 273,60 nm.....	38
Lampiran 12	Tabel data kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 6 pada λ 273,80 nm.....	38
Lampiran 13	Tabel data distribusi ukuran diameter bead kitosan – TPP.....	39
Lampiran 14	Tabel data uji kandungan dan efisiensi penjerapan	39
Lampiran 15	Tabel data disolusi pentoksifillin dari <i>beads</i> kitosan – TPP pada medium HCl pH 1,2.....	40
Lampiran 16	Tabel data disolusi pentoksifillin dari <i>beads</i> kitosan – TPP pada medium dapar fosfat pH 7,4.....	40
Lampiran 17	Tabel data disolusi pentoksifillin dari <i>beads</i> kitosan – TPP pada mediumdapar fosfat pH 6.....	41
Lampiran 18	Sertifikat analisis natrium tripolifosfat.....	42
Lampiran 19	Data teknis kitosan.....	43
Lampiran 20	Sertifikat analisis pentoksifillin.....	44
Lampiran 21	Perhitungan kandungan obat dalam <i>beads</i> dan efisiensi penjerapan.....	45
Lampiran 22	Perhitungan disolusi.....	46

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Inflammatory bowel disease (IBD) dimanifestasikan sebagai peradangan lokal dari usus kecil dan usus besar. Proses peradangan dapat disebabkan oleh lemahnya kedua fungsi penghalang dari epitel usus dan sistem kekebalan mukosa (Kaur, 2009). Inflamasi terjadi pada daerah mukosa spesifik. Hal ini memungkinkan untuk menghantarkan obat langsung ke tempat peradangan (David, 2005). Sistem penghantaran obat ke kolon (*colon drug delivery system*) adalah suatu sistem penghantaran yang direncanakan untuk pengobatan kolon secara lokal atau pemberian obat secara sistemik untuk obat yang terpengaruh oleh saluran pencernaan bagian atas (Chambin, 2006). Salah satu pengobatan IBD yaitu dengan menggunakan obat anti inflamasi dan penekan daya imun contohnya adalah dengan pentoksifillin.

Pentoksifillin merupakan senyawa sintesis turunan dimetil xanthin yang secara struktur mirip teofillin dan kafein. Pentoksifillin banyak digunakan untuk pengobatan penyakit pembuluh darah perifer, insufisiensi serebrovaskular, penyakit sel sabit dan neuropati diabetes (Kumar, Chandrasekhar, 2010). Pentoksifillin juga mempunyai aktifitas sebagai anti inflamasi (Fernandes, 2008). Pentoksifillin mempunyai waktu paruh pada plasma sekitar 0,4 sampai 0,8 jam (Sweetman, 2008).

Polisakarida alam banyak digunakan untuk pengembangan sistem penghantaran obat ke usus, contohnya adalah pektin, kitosan, siklodekstrin, dekstran (Chambin, 2006). Kitosan adalah polimer kationik yang bersifat biodegradabel yang diperoleh dengan deasetilasi kitin. Kitosan memiliki sejumlah komponen yang bermanfaat, termasuk biodegradabilitas, bioaktivitas, tidak toksik serta adhesi dan penyerapan yang baik (Nanda, 2011). Kitosan dapat digunakan sebagai peningkat penyerapan dalam pemberian sediaan padat secara oral yang

kurang diserap atau dapat hancur dalam saluran pencernaan. Hal ini dapat dilihat dalam sirkulasi sistemik melalui penyerapan melalui usus (Avadi, 2004).

Beads dengan bentuk sferis dibuat dengan kompleksasi antara makromolekul bermuatan positif seperti kitosan, dan molekul bermuatan negatif seperti tripolifosfat. Hal ini mendapat perhatian sebagai sistem penghantaran obat yang pelepasannya dapat dikontrol (Avadi, 2004). Suatu hasil penelitian mengatakan bahwa *beads* Kitosan – TPP yang mengandung insulin dapat menurunkan kadar glukosa. *Beads* Kitosan – TPP dapat memperlihatkan peningkatan penyerapan insulin dalam usus besar (Rani, 2010).

Dalam penelitian ini akan dibuat *beads* sambung silang kitosan- natrium tripolifosfat (TPP) mengandung pentoksifillin. *Beads* yang dihasilkan kemudian dikarakterisasi, terutama profil pelepasan dari *beads*.

1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk membuat dan mengetahui karakteristik *beads* kitosan – Natrium tripolifosfat (TPP) mengandung pentoksifillin.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Beads

Beads adalah mikrokapsul berbentuk sferis yang dibuat sebagai substrat padat. Obat dilapisi atau dienkapsulasi pada *beads* inti (Khazaeli, 2008). Mikroenkapsulasi dapat dideskripsikan sebagai suatu proses penyalutan pada partikel – partikel kecil zat padat atau tetesan cairan dan dispersi. Mikrokapsul yang terbentuk memiliki dimensi ukuran yang berkisar antara beberapa nano meter sampai 5000 mikron dengan berbagai variasi struktur baik dengan geometris sferis maupun tidak beraturan. Bentuk mikrokapsul dengan struktur geometris sferis maupun tidak beraturan dengan daerah inti kontinu yang dikelilingi oleh penyalut kontinu disebut mikrokapsul, sedangkan mikrokapsul yang terdiri dari banyak droplet kecil atau partikel yang terjepit dalam matrik penyalut disebut mikrosfer. Kendati demikian istilah mikrokapsul dan mikrosfer seringkali dianggap sama.

Ukuran diameter partikel yang terbentuk bergantung pada ukuran bahan inti, jenis dan konsentrasi bahan penyalut yang digunakan serta metode pembuatan yang digunakan.

Mikrosfer kitosan dapat dibuat dengan beberapa metode antara lain gelasi ionotropik, emulsifikasi dan gelasi ionotropik, modifikasi emulsifikasi dan gelasi ionotropik, koaservasi, koaservasi kompleks, penguapan pelarut, semprot kering, dan metode lainnya (Sinha, 2004).

2.2 Beads Kitosan

Beads kitosan adalah partikel pembawa obat yang berupa padatan, bulat, berukuran mikro atau nano yang merupakan jenis matrik. Obat dapat tersebar di dalam *beads* ataupun terjepit di dalamnya. Dengan kata lain, ini hanya sebuah sistem vesikuler, dimana obat berada dalam rongga yang dikelilingi oleh padatan polimer. *Beads* dengan polimer ini menguntungkan karena serapan intraselulernya

relatif lebih tinggi. Sifat-sifat yang terdapat dalam polimer tersebut dapat mempengaruhi penyerapan usus. *Beads* yang dibuat dari polimer hidrofobik menunjukkan penyerapan yang lebih tinggi dibandingkan dengan *beads* yang dibuat dari permukaan hidrofilik.

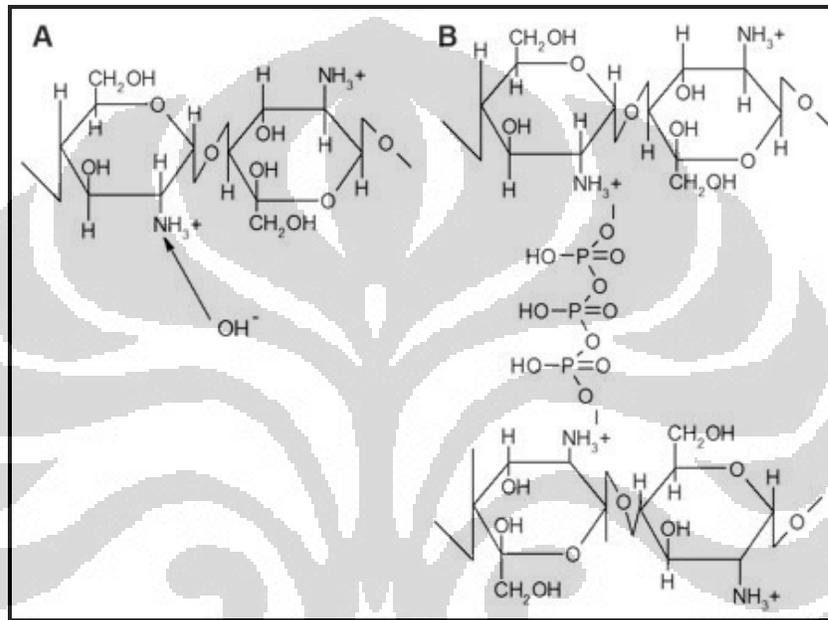
Beads kitosan banyak diformulasikan sebagai sediaan obat lepas terkendali, seperti *beads* yang diformulasikan dari matriks kitosan untuk mengembang dan secara bertahap mengembang dalam media asam. *Beads* dengan ukuran nano atau mikro menjadi sangat penting, karena memiliki kecenderungan untuk terakumulasi di daerah tubuh yang mengalami peradangan. Beberapa *beads* kitosan bermanfaat sebagai sistem penghantaran obat (Rani, 2010).

2.3 Metode Gelasi Ionik

Pada dasarnya, kompleksasi pada pembuatan mikrosfer kitosan banyak menarik perhatian karena proses ini sangat sederhana dan ringan. Sebagai contohnya adalah dengan tripolifosfat (TPP). Tripolifosfat adalah polianion yang berinteraksi elektrostatis dengan kitosan yang bersifat polikationik. Kompleks Kitosan-TPP dibuat dengan mendepositkan tetesan kitosan ke dalam larutan TPP. Untuk gelasi ionik, kitosan dilarutkan dalam larutan asam yang dapat membuat gugus amin kitosan larut. Larutan ini kemudian ditetaskan ke dalam larutan polianionik TPP dengan disertai pengadukan yang konstan. Kompleksasi antara muatan yang berlawanan, menyebabkan kitosan menjalani gelasi ionik dan endapan seperti partikel berbentuk bola (Dash, 2011).

Kitosan merupakan polikationik dengan pKa 6,5, ketika dilarutkan dalam asam, gugus amin dari kitosan akan terprotonasi menghasilkan -NH_3^+ . Natrium tripolifosfat ($\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$) dilarutkan dalam air, yang akan menghasilkan ion hidroksil dan ion fosfat. Ion tersebut dapat bergabung dengan gugus amin dari kitosan. Bhumkar dan Pokharkar menyatakan bahwa derajat sambung silang kitosan dengan STPP dipengaruhi oleh keberadaan kation dan anion sehingga pH dari natrium tripolifosfat memiliki peran penting selama proses sambung silang. Pada suasana pH asam, hanya dihasilkan ion fosfat yang akan berinteraksi dengan

$-\text{NH}_3^+$ dari kitosan sehingga pada kondisi tersebut didapatkan kitosan-TPP yang didominasi oleh interaksi ionik. Pada suasana pH basa, dihasilkan ion hidroksil dan fosfat. Kedua ion tersebut berkompetisi untuk berinteraksi dengan $-\text{NH}_3^+$. Pada kondisi tersebut, sambung silang kitosan didominasi oleh deprotonasi oleh ion hidroksil (Bhumkar dan Pokharkar, 2006)



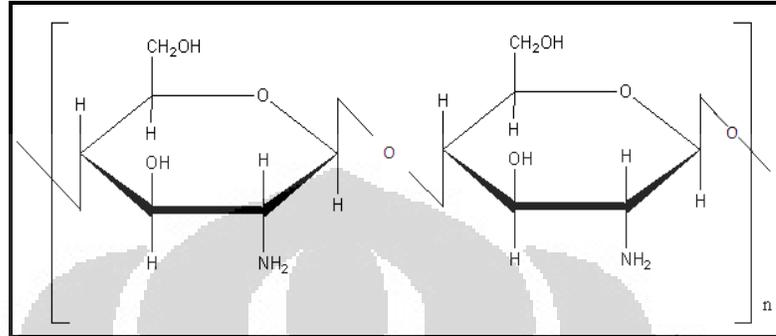
(sumber : Bhumkar dan Pokharkar, 2006)

Gambar 2.1. Proses (A) deprotonasi dan (B) sambung silang ionik kitosan dengan NaTPP

Kitosan-tripolifosfat adalah senyawa turunan dari kitosan yang dihasilkan dari proses sambung silang ionik kitosan dengan senyawa tripolifosfat, seperti natrium tripolifosfat. Proses modifikasi kitosan dengan natrium tripolifosfat bergantung pada beberapa faktor, yaitu konsentrasi kitosan, pH natrium tripolifosfat dan waktu terjadinya sambung silang (J.A. Ko, 2003).

Beads kitosan-TPP memiliki kekuatan mekanik yang lebih baik, dan gaya yang dibutuhkan untuk memecah bead sekitar 10 kali lipat dari *beads* kitosan – sulfat atau kitosan – sitrat (Nussinovitch, 2010).

2.4 Kitosan



Gambar 2.2. Rumus Struktur Kitosan

[Sumber: Sung-Tao Lee, 2001]

Kitosan merupakan polisakarida yang terdiri dari kopolimer glukosamin dan N-asetilglukosamin dan merupakan produk deasetilasi parsial dari kitin. Istilah kitosan digunakan untuk produk deasetilasi kitin yang memiliki berbagai derajat deasetilasi dan depolimerisasi sehingga komposisi pastinya tidak dapat dipastikan. Kitosan tersedia secara komersial dalam berbagai jenis dengan berat molekul 10.000 – 1.000.000 dan dengan derajat deasetilasi yang berbeda-beda. (Rowe, 2009).

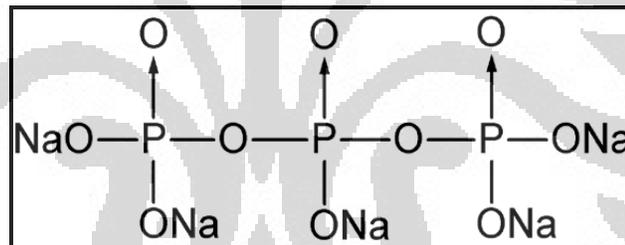
Kitosan memiliki bentuk serbuk atau serpihan berwarna putih atau putih pucat dan tidak berbau. Kitosan juga merupakan polimer biokompatibel dan biodegradable. Kitosan tidak larut dalam suasana basa dan netral akan tetapi dapat bereaksi dengan asam organik dalam suasana asam. (Rowe, 2009)

Kitosan merupakan polimer hidrofilik yang memiliki pKa sekitar 6,5. 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 (Säkkinen, 2003).

Kitosan juga dapat diperoleh dari sumber alam yang jumlahnya berlimpah dan dapat diperbaharui. Sifat - sifat tersebut membuat kitosan berpotensi untuk digunakan secara luas sebagai eksipien dalam sediaan farmasi oral dan sediaan farmasi lainnya. Sifat lainnya yang membuat kitosan menarik untuk digunakan sebagai eksipien farmasi adalah kemampuannya untuk terhidrasi dan membentuk gel dalam lingkungan asam. Karena kemampuannya untuk membentuk gel, maka kitosan dapat dimanfaatkan untuk membuat sediaan lepas terkendali (Säkkinen, 2003).

2.5 Natrium Tripolifosfat



Sumber (Drużyńska, 2011)

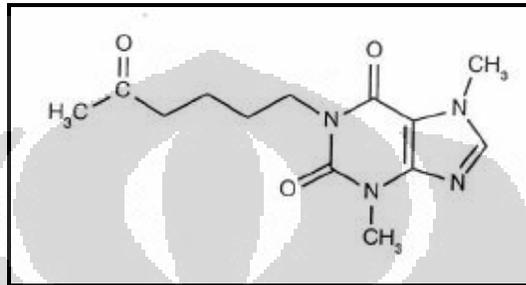
Gambar 2.3. Rumus Struktur Natrium Tripolifosfat

Tripolifosfat (TPP) atau biasa disebut natrium tripolifosfat (sodium tripolyphosphate/STPP) merupakan suatu serbuk atau granul berwarna putih dan bersifat sedikit higroskopis. Tripolifosfat bersifat mudah larut dalam air dan tidak larut dalam etanol. Tripolifosfat ada dalam bentuk garam natrium yang terdapat dalam bentuk anhidrat maupun heksahidratnya. Tripolifosfat biasa digunakan sebagai bahan tambahan antara lain sebagai senyawa pembentuk tekstur.

Tripolifosfat (TPP) adalah polianion non-toksik dapat berinteraksi dengan kitosan melalui gaya elektrostatis untuk membentuk *ion cross-linked* jaringan.

TPP dapat digunakan untuk pembuatan kitosan *beads* dan mikrosfer karena kemampuan gel yang cepat. (Fwu-Long Mi, 2003).

2.6 Pentoksifillin



Gambar 2.4. Rumus Struktur Pentoksifillin

Nama Kimia	: Okspentifilin; Oxpentifylline; Pentoksifilin; Pentoksifilinas; Pentoksifylliini; Pentoxifilina; Pentoxifillin; Pentoxifylin; Pentoxifyllin; Pentoxifyllinum. 3,7-Dimethyl-1-(5-oxohexyl) xanthine.
Rumus Struktur	: $C_{13}H_{18}N_4O_3$
Berat Molekul	: 278.3
Pemerian	: Sebuah serbuk kristal putih atau hampir putih. Larut dalam air, sedikit larut dalam alkohol, larut dalam kloroform dan metil alkohol, sedikit larut dalam eter.

Pentoksifillin adalah turunan xantin yang digunakan dalam pengobatan penyakit pembuluh darah perifer. Meskipun sering diklasifikasikan sebagai vasodilator, aksi utamanya terlihat dalam penurunan viskositas darah. Hal ini dilaporkan untuk meningkatkan aliran darah ke jaringan iskemik dan meningkatkan oksigenasi jaringan pada pasien dengan penyakit pembuluh darah perifer dan peningkatan tekanan oksigen di korteks serebral dan dalam cairan serebrospinal. Ini digunakan pada gangguan serebrovaskular. Pentoksifillin juga

menghambat produksi sitokin, faktor nekrosis tumor alfa ($\text{TNF}\alpha$), dan sifat ini sedang diselidiki dalam sejumlah penyakit.

Dalam pengobatan penyakit pembuluh darah perifer, dosisnya 400 mg tiga kali sehari. Dosis ini dapat dikurangi sampai 400 mg dua kali sehari untuk dosis pemeliharaan atau jika terdapat efek samping yang menimbulkan masalah. Pada penderita gagal hati dan gangguan ginjal, dosis perlu dikurangi. Pentoksifillin juga dapat diberikan secara parenteral (Sweetman, 2008).

2.7 Mekanisme Pelepasan Obat dari *Beads*

Pelepasan obat dari bead tergantung pada *beads* yang dihasilkan, komposisi dan morfologi polimer, ukuran dan kepadatan bead, serta sifat fisikokimia dari obat yang dimasukkan ke dalamnya. Pelepasan secara *in vitro* juga tergantung pada pH, polaritas dan keberadaan enzim dalam media disolusi. Pelepasan obat dari *beads* dapat melalui berbagai cara, yaitu melalui proses difusi matriks polimer dari *beads*, erosi matriks polimer dari *beads*, dan gabungan dari erosi dan difusi (Rani, 2010).

Profil pelepasan obat dari *beads* tergantung pada sifat dari sistem penghantaran. Dalam bentuk matriks, obat terdistribusi secara seragam dan pelepasan terjadi dengan cara difusi atau erosi dari matriks (Rani, 2010). Proses pelepasan obat yang umum terjadi pada *beads* adalah proses difusi. Cairan dari saluran saluran pencernaan berdifusi melalui membrane dari daerah berkonsentrasi tinggi di dalam *beads* ke daerah berkonsentrasi rendah pada cairan saluran pencernaan (Krowczynsk, 1987).

BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di laboratorium farmasetika, farmasi fisik dan formulasi tablet Departemen Farmasi Fakultas MIPA Universitas Indonesia Depok. Waktu penelitian dari bulan Oktober 2011 sampai Desember 2011.

3.2 Alat

Neraca analitik (Shimadzu EB-30, Jepang), pH meter (Eutech Instruments pH 510, Singapura), Alat *moisture* balance AMB 50 (Adam, USA), spektrofotometer UV-VIS (Shimadzu UV-1800, Jepang), desikator, ayakan (Retsch, Jerman), *Scanning Electron Microscopy* (Jeol JSM-5310, Inggris), *fine coater* (Jeol JSM 6510, Inggris), alat *magnetic stirrer* (C-MAG HS 7 IKA), *syring needle* 26 G (Terumo, Jepang), alat-alat gelas.

3.3 Bahan

Kitosan (Biotech Surindo, Indonesia), natrium tripolifosfat (Xishan, China), pentoksifillin (diperoleh dari PT. Kalbe Farma), natrium hidroksida (Merck, Jerman), asam asetat glasial (Merck, Jerman), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), asam klorida 37% (Merck, Jerman), aqua bebas ion (Brataco, Indonesia), dan aquadest.

3.4 Cara Kerja

3.4.1 Optimasi Pembuatan *Beads* Kitosan – Tripolifosfat (TPP) kosong

Pembuatan *beads* kitosan – TPP kosong dilakukan untuk mendapatkan kondisi optimum dalam pembuatan *beads*. Pada pembuatan *beads* kosong ini, ditentukan kondisi optimum dari konsentrasi larutan kitosan dan larutan natrium tripolifosfat.

Beads kosong dibuat dengan metode gelasi ionik menggunakan larutan kitosan 2%, 3%, dan 4% (b/v) dalam asam asetat 2% (v/v), dengan natrium tripolifosfat 2%, 3%, 4%, dan 5% pada pH 5. Larutan kitosan diteteskan menggunakan suntikan dengan *syringe needle* 26 G ke dalam larutan natrium tripolifosfat dengan pH 5 yang diatur dengan menggunakan HCl 2N. Kecepatan pengadukan pembentukan *beads* yang digunakan adalah 200 rpm. *Beads* yang terbentuk dibiarkan selama 10 menit. Setelah itu, ditampung dengan penyaringan, dicuci dua kali dengan air bebas ion dan dikeringkan pada suhu kamar (25 °) selama 24 jam. Formula *beads* kosong terbaik digunakan untuk membuat *beads* kosong dengan kondisi larutan natrium tripolifosfat pH 3 dan 4.

3.4.2 Pembuatan *Beads* Kitosan – Tripolifosfat Mengandung Pentoksifillin

Beads kitosan – tripolifosfat dibuat dengan metode gelasi ionik menggunakan larutan kitosan 4 % (b/v) dalam asam asetat 2% (v/v) dengan natrium tripolifosfat 5% pada berbagai pH. Sejumlah pentoksifillin dengan perbandingan 1 : 1 terhadap kitosan didispersikan ke dalam larutan kitosan sampai homogen. Larutan kitosan – pentoksifillin diteteskan menggunakan suntikan dengan *syringe needle* 26 G ke dalam larutan natrium tripolifosfat dengan pH yang sudah diatur (pH 3, 4, 5) dengan menggunakan HCl 2N serta dengan diaduk menggunakan pengaduk magnetik sebesar 200 rpm. *Beads* yang terbentuk dibiarkan selama 10 menit. Setelah itu, ditampung dengan penyaringan, dicuci dua kali dengan air bebas ion dan dikeringkan pada suhu kamar (25 °) selama 24 jam.

Tabel 1. Formula pembuatan *beads* kitosan – TPP mengandung pentoksifillin

Kode Formula	Kitosan (%)	TPP (%)	pH larutan TPP	Kitosan : Pentoksifillin	Waktu sambung Silang (menit)
F1	4	5	3	1 : 1	10
F2	4	5	4	1 : 1	10
F3	4	5	5	1 : 1	10

3.4.3 Karakterisasi *Beads* Kitosan – Tripolifosfat (TPP)

3.4.3.1 Bentuk dan Morfologi *Beads*

Bentuk dan morfologi permukaan *beads* diamati dengan menggunakan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM). *Bead* yang kering disalut dengan logam emas menggunakan *fine coater* di bawah vakum, kemudian sampel diuji dengan SEM.

3.4.3.2 Distribusi Ukuran Partikel *Beads*

Distribusi ukuran *beads* Pengukuran diameter *beads* ini dilakukan dengan menggunakan ayakan bertingkat. Suatu seri ayakan dengan nomor ayakan 16, 25, dan 35 disusun secara menurun dari ukuran lubang ayakan ayakan yang paling besar. Dua gram *beads* ditempatkan dalam ayakan yang paling atas, kemudian mesin pengayak dijalankan selama 10 menit dengan kecepatan getaran 30 rpm. Masing-masing fraksi dalam ayakan ditimbang.

3.4.3.3 Penentuan Kadar Air

Kadar air diuji dengan menggunakan alat *moisture balance*. Sejumlah ± 1 gram *beads* diletakkan di atas wadah aluminium secara merata, kemudian penentuan kadar air dimulai. Nilai yang terbaca pada alat kemudian dicatat.

3.4.3.4 Uji Kandungan Obat, Efisiensi Penjerapan dan Pelepasan Obat dari *Beads* secara *in vitro*

3.4.3.4.1 Pembuatan Larutan HCl 0,1 N pH 1,2

Larutkan 8,33 ml asam klorida pekat (12N) ke dalam aquadest hingga 1000 ml, kocok hingga homogen.

3.4.3.4.2 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6

Campur 50,0 ml kalium dihidrogenfosfat 0,2 M dengan 5,6 ml natrium hidroksida 0,2 N, lalu encerkan dengan air bebas CO₂ hingga 200,0 ml (Depkes, 1979).

3.4.3.4.3 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

Campur 50,0 ml kalium dihidrogenfosfat 0,2 M dengan 39,1 ml natrium hidroksida 0,2 N, lalu encerkan dengan air bebas CO₂ hingga 200,0 ml (Depkes, 1979).

3.4.3.4.4 Pembuatan Spektrum Serapan dan Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Pentoksifillin

Penentuan panjang gelombang maksimum pentoksifillin dilakukan dalam larutan HCl 0,1 N pH 1,2, larutan dapar fosfat pH 7,4, dan larutan dapar fosfat pH 6,0 dengan konsentrasi masing – masing 10 ppm. Serapan larutan pentoksifillin 10 ppm dalam masing-masing medium diukur menggunakan spektrofotometer UV – vis pada panjang gelombang 200 – 400 nm.

3.4.3.4.5 Pembuatan Kurva Kalibrasi Pentoksifillin

Pembuatan kurva kalibrasi pentoksifillin dalam larutan HCl 0,1 N pH 1,2, larutan dapar fosfat pH 7,4 dan larutan dapar fosfat pH 6 masing-masing dilakukan dengan cara membuat larutan pentoksifillin dengan konsentrasi 6; 10; 12; 16; 20; dan 22 ppm. Serapan larutan tersebut diukur pada panjang gelombang maksimum pentoksifillin yang diperoleh dari kurva serapan pada pengujian larutan 10 ppm. Kemudian dibuat kurva kalibrasi hubungan antara konsentrasi dan serapan yang diperoleh sehingga didapatkan persamaan linier $y = a + bx$.

3.4.3.4.6 Uji Kandungan Obat dan Efisiensi Penjerapan

Sejumlah *beads* dihancurkan hingga menjadi serbuk. Kemudian sejumlah serbuk *beads* ditimbang dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml, lalu dilarutkan dengan HCL 0,1 N pH 1,2. Cukupkan volume hingga batas labu, kemudian disaring. Filtrat diukur dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari pembuatan spektrum

serapan. Kadar pentoksifilin dihitung dengan membandingkan terhadap kurva kalibrasi sehingga jumlah pentoksifilin yang terjerap dapat dihitung.

Efisiensi penyerapan obat dihitung dengan menggunakan rumus berikut:

$$\text{Efisiensi Penjerapan} = \frac{\text{jumlah obat dalam beads}}{\text{jumlah obat secara teoritis}} \times 100\% \quad (3.1)$$

3.4.3.4.7 Uji Pelepasan Obat Secara *in vitro*

Pelepasan pentoksifilin dilakukan dengan menggunakan pengaduk magnetik dengan kecepatan 100 rpm. Medium disolusi adalah larutan HCl 0,1 N pH 1,2 selama 2 jam pertama, selanjutnya dilakukan pada larutan dapar fosfat pH 7,4 selama 3 jam, lalu pada larutan dapar fosfat pH 6,0 selama 3 jam. Volume medium 200 ml pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Beads setara 3 mg pentoksifilin dimasukkan ke dalam medium disolusi. Pada medium asam klorida pH 1,2, sampel diambil pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90 dan 120. Dalam medium dapar fosfat pH 7, 4 dan pH 6, sampel diambil pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120 dan 180. Volume sampel yang diambil adalah 10 ml, isi ulang dengan volume medium disolusi yang baru. Larutan sampel diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum pentoksifilin pada setiap medium.

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Optimasi Pembuatan *Beads* Kitosan – Tripolifosfat kosong

Pembuatan *beads* kosong dilakukan dengan variasi konsentrasi larutan kitosan (2%, 3% dan 4%) dan larutan natrium tripolifosfat (2%, 3%, 4% dan 5%) pada kecepatan pengadukan 200 rpm, waktu pendiaman selama 10 menit dan pengeringan pada suhu kamar. Optimasi dilakukan untuk melihat pengaruh kedua variabel tersebut terhadap *syringe ability* dan bentuk *beads* kosong yang dihasilkan.

Pada optimasi pembuatan *beads* kosong dengan konsentrasi larutan kitosan 2% dengan larutan natrium tripolifosfat konsentrasi 2%, 3%, 4% dan 5% menunjukkan bahwa *beads* yang dihasilkan pada konsentrasi larutan natrium tripolifosfat sebesar 5% lebih baik dari ketiga konsentrasi yang lainnya. Hasil dikatakan lebih baik dikarenakan bentuk *beads* yang dihasilkan lebih bulat dan lebih kuat. Hal tersebut dapat menunjukkan bahwa semakin banyak jumlah natrium tripolifosfat yang digunakan, semakin besar sambung silang yang terjadi, sehingga bentuk menjadi lebih bulat dan *beads* yang dihasilkan pun lebih kuat. Selanjutnya konsentrasi larutan natrium tripolifosfat sebesar 5 % ini digunakan dalam pembentukan *beads* kosong dengan konsentrasi larutan kitosan yang lainnya.

Pada pembuatan *beads* kosong dengan konsentrasi larutan kitosan 3% dan 4%, menunjukkan bahwa *beads* kosong yang dihasilkan pada larutan kitosan 4% berbentuk bulat dan memiliki kekuatan yang lebih baik dibandingkan dengan larutan kitosan 2% dan 3%. Hasil tersebut menunjukkan bahwa konsentrasi larutan kitosan berpengaruh terhadap pembentukan *beads*. Semakin besar konsentrasi larutan kitosan yang digunakan, maka semakin bulat bentuk *beads* yang dihasilkan. Kekurangan dari penggunaan larutan kitosan sebesar 4% adalah pada saat pembuatan *beads*, diperlukan tekanan yang lebih besar dari pada konsentrasi 2% dan 3%. Hal ini dikarenakan peningkatan viskositas dari larutan kitosan yang dibuat. *Beads* kosong dengan konsentrasi kitosan 4% dan natrium

tripolifosfat 5% yang dibuat pada kondisi pH 3,4 dan 5 tidak terlihat perbedaan bila dilihat secara organoleptis.

4.2 Pembuatan *Beads* Kitosan – Tripolifosfat Mengandung Pentoksifillin

Beads kitosan – tripolifosfat mengandung pentoksifillin dibuat berdasarkan kondisi pada saat optimasi *beads* kosong, yaitu dengan larutan kitosan 4% dan natrium tripolifosfat 5%. Pentoksifillin dengan perbandingan 1:1 terhadap polimer, didispersikan ke dalam larutan kitosan 4%. Selanjutnya larutan tersebut di teteskan ke dalam larutan natrium tripolifosfat 5% dengan pH 3 (formula 1), pH 4 (formula 2), dan pH 5 (formula 3).

4.3 Karakterisasi *Beads* Kitosan – Tripolifosfat

Karakterisasi *beads* kitosan – tripolifosfat dilakukan untuk mengetahui karakter dari *beads* yang dihasilkan melalui proses pembuatan dengan metode gelasi ion. Karakteristik yang diuji adalah bentuk dan morfologi, distribusi ukuran *beads*, kadar air, efisiensi proses, kandungan zat aktif, efisiensi penyerapan, dan profil pelepasan *beads* secara *in vitro*.

4.3.1 Bentuk dan Morfologi

Bentuk dan morfologi bead kitosan - tripolifosfat dianalisis dengan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM). Sebelum dilakukan analisa dengan SEM, sampel disalut terlebih dahulu dengan logam emas menggunakan *fine coater* di bawah vakum. Secara organoleptis, *beads* kosong basah yang terbentuk terlihat bulat dengan warna putih. *Beads* ini ketika kering berangsur-angsur berubah warnanya menjadi kuning, dengan bentuk yang bulat. Warna antara *beads* kosong dengan *beads* yang berisi pentoksifillin terlihat berbeda. Pada *beads* yang mengandung pentoksifillin, *beads* terlihat berwarna kuning putih. Hal ini dikarenakan pada *beads* tersebut telah berisi obat. Obat ini yang membuat perubahan warna pada *beads*.

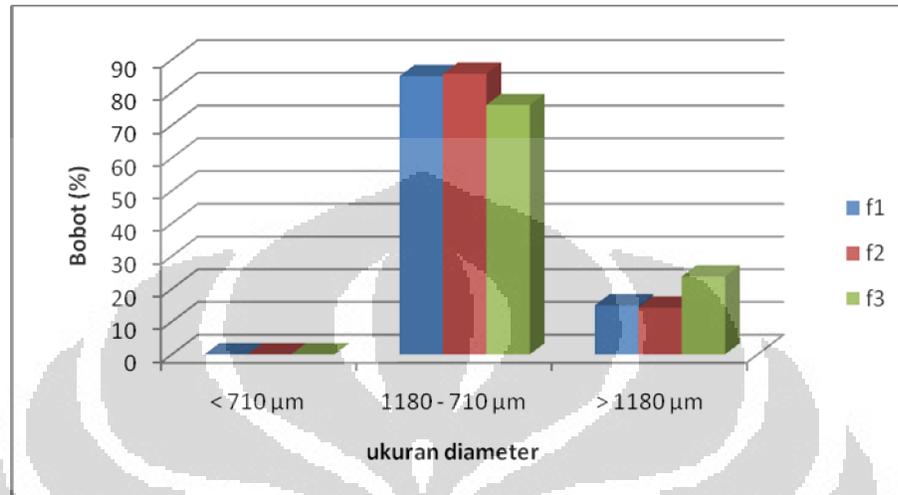
Hasil analisis menggunakan SEM menunjukkan bahwa bentuk *beads* yang dihasilkan dari ketiga formula sudah cukup bulat. Terdapat bagian permukaan *beads* yang tidak rata dan terdapat pori-pori pada permukaan *beads*. Permukaan tidak rata karena adanya kontak antara *beads* dan wadah saat pengeringan, sehingga ada bentuk yang tidak rata. Selain itu, pada *beads* formula 2, terlihat ekor pada *beads*. Hal ini dapat disebabkan penetesannya ketika proses pembuatan tidak konstan.

Dari uji SEM ini juga dapat terlihat bahwa obat tidak terenkapsulasi secara sempurna. Hal ini dapat terlihat karena adanya obat yang menempel di permukaan *beads*. Gambar hasil SEM, dapat dilihat pada lampiran 4, 5 dan 6

4.3.2 Distribusi Ukuran *Beads*

Hasil uji distribusi ukuran *beads* ketiga formula menunjukkan bahwa distribusi ukuran *beads* kitosan – tripolifosfat mengandung pentoksifillin sebagian besar (76,19% - 85%) berada pada kisaran 710 – 1180 μm , 14,29% – 23,81% berada pada ukuran > 1180 μm , dan tidak ada *beads* yang berukuran < 710 μm . Pada formula 1, terdapat 85% kisaran ukuran 710 – 1180 μm . Pada formula 2, terdapat 85,71%, dan pada formula 3 terdapat 76,19%. Berdasarkan data tersebut dapat terlihat bahwa distribusi ukuran partikel dari ketiga formula cukup merata. Hal ini dapat terlihat dari ketiga formula yang memiliki diameter pada kisaran 710 – 1180 μm sebanyak lebih dari 75%. Dengan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa pembuatan *beads* dengan variasi pH tidak berpengaruh banyak terhadap distribusi ukuran *beads*. Pada formula 3, terdapat ukuran *beads* > 1180 μm yang lebih besar dari kedua formula lainnya. Hal tersebut dikarenakan *beads* yang dibentuk memiliki pori yang lebih besar dan sambung silang yang terjadi kurang kuat. Pada penelitian terdahulu, kenaikan pH larutan natrium tripolifosfat akan menyebabkan ukuran *beads* semakin bertambah (Rao, 2010; Varshosaz, 2009). Grafik distribusi ukuran diameter *beads* kitosan-tripolifosfat mengandung

pentoksifillin dapat dilihat pada gambar 4.1. Data distribusi ukuran *beads* selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 13.



Gambar 4.1. Grafik distribusi ukuran diameter bead kitosan-tripolifosfat mengandung pentoksifillin

4.2.3 Kadar Air

Pengukuran kadar air dari *beads* dilakukan dengan menggunakan alat *moisture balance*. Hasil pengukuran kadar air pada ketiga formula sudah cukup rendah ($< 2\%$), yaitu pada formula 1, 2 dan 3 berturut – turut 1,89%, 1,68%, dan 1,68%. Perbedaan variasi pH dalam pembuatan *beads* tidak berpengaruh secara signifikan terhadap kandungan air dari *beads* kitosan – tripolifosfat yang dihasilkan.

4.2.4 Pembuatan Spektrum Serapan Pentoksifillin

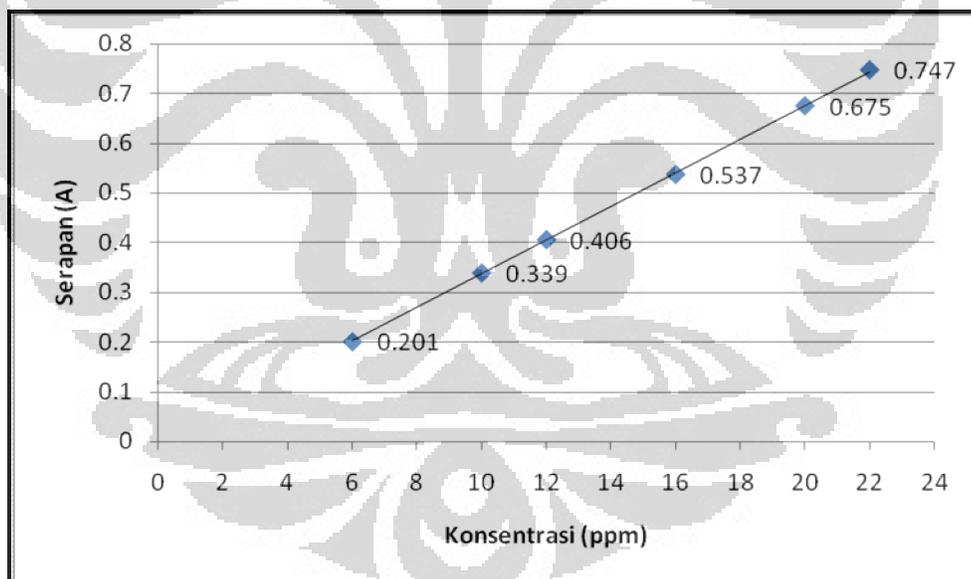
Pembuatan spektrum serapan dilakukan untuk mengetahui panjang gelombang maksimum pentoksifillin pada berbagai medium.. Pembuatan spektrum serapan ini dilakukan dalam medium HCl 0,1 N pH 1,2 ; dapar fosfat pH 6 ; dan dapar pH 7,4. Di dalam literatur disebutkan bahwa panjang gelombang maksimum dari pentoksifillin adalah 274,0 nm. Sedangkan dari hasil pengujian,

didapatkan panjang gelombang maksimum dari pentoksifillin berada pada 273,00 nm pada HCl 0,1 N ; 273,6 nm pada larutan dapar fosfat pH 7,4; dan 273,8 nm pada larutan dapar fosfat pH 6. Larutan pentoksifillin yang diukur serapannya adalah larutan pentoksifillin 10 ppm. Spektrum serapan dapat dilihat pada lampiran 7, 8 dan 9.

4.2.5 Pembuatan Kurva Kalibrasi Pentoksifillin

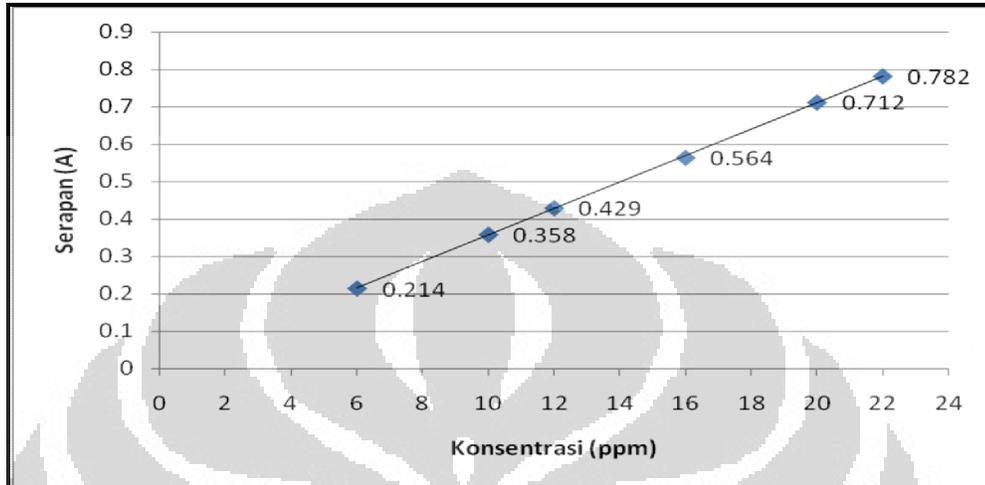
Pembuatan kurva kalibrasi pentoksifillin dilakukan dalam medium HCl 0,1 N pH 1,2; dapar fosfat pH 7,4; dan dapar fosfat pH 6. dan diukur pada panjang gelombang maksimum masing-masing larutan. Kurva kalibrasi dibuat dengan konsentrasi 6, 10, 12, 16, 20 dan 22 ppm pada masing-masing larutan.

Dari hasil pengukuran didapat persamaan kurva kalibrasi pentoksifillin dalam HCl 0,1 N yaitu $y = 0,0339x - 0,00212$ dengan nilai $r = 0,9999$.



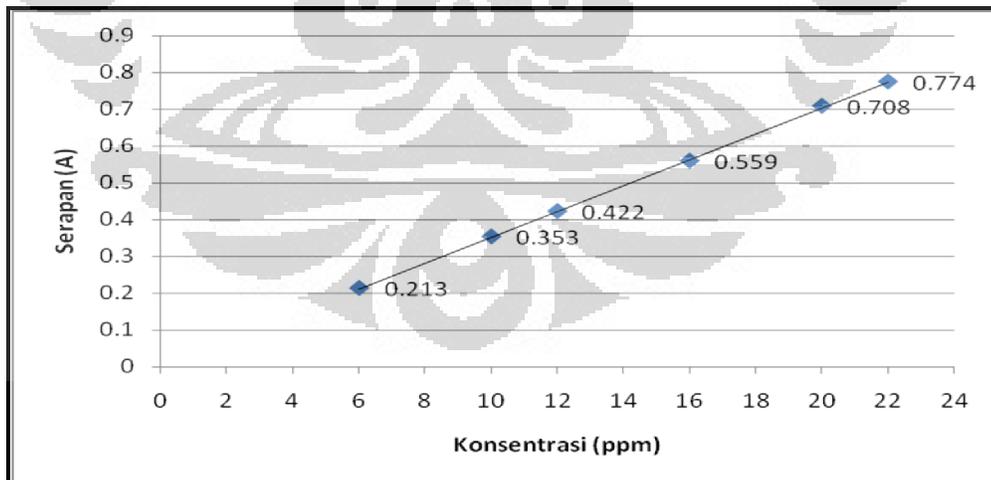
Gambar 4.2. Kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium asam klorida pH 1,2 dengan panjang gelombang 273,00 nm

Hasil pengukuran pada larutan dapar fosfat pH 7,4 didapatkan persamaan kurva kalibrasi pentoksifillin yaitu $y = 0,00224 + 0,03541x$ dengan nilai $r = 0,9999$.



Gambar 4.3. Kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 7,4 dengan panjang gelombang 273,60 nm

Hasil pengukuran pada larutan dapar fosfat pH 6 didapatkan persamaan kurva kalibrasi pentoksifillin yaitu $y = 0,00074 + 0,03517x$ dengan nilai $r = 0,9999$.



Gambar 4.4. Kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 6 dengan panjang gelombang 273,80 nm

4.2.6 Uji Kandungan Obat dan Efisiensi Penjerapan

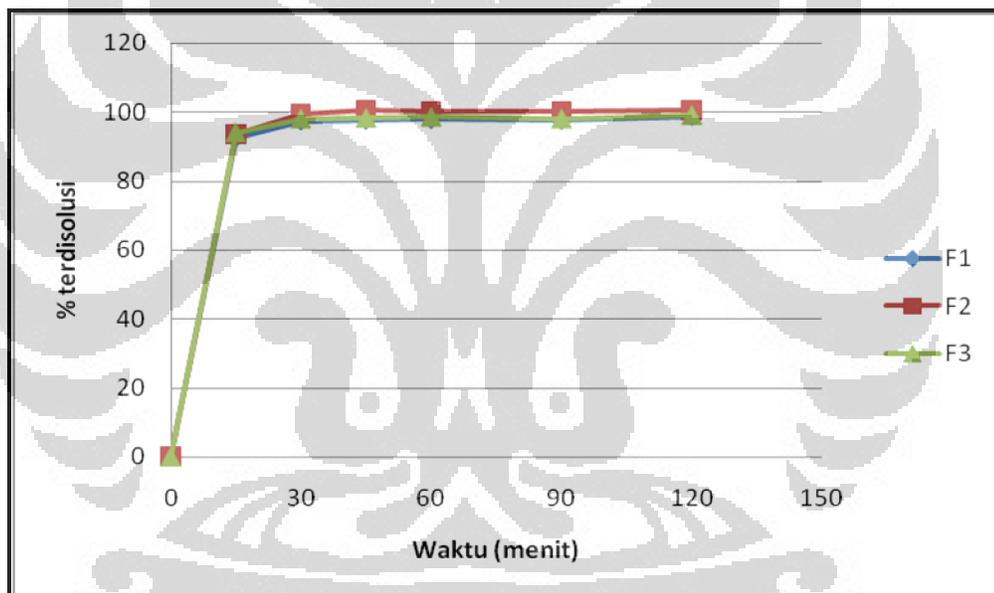
Hasil uji kandungan pentoksifillin dalam *beads* pada formula 1, 2 dan 3 berturut – turut 10,46%, 10,18%, dan 10, 41%. Dengan efisiensi penjerapan sebesar 20,74%, 19,73% dan 20,61%. Hasil menunjukkan bahwa tidak terjadi perbedaan dari ketiga formula yang dibuat. Pembuatan *beads* yang dalam larutan natrium tripolifosfat pH 3, 4 dan 5 tidak mempengaruhi kandungan obat dalam *beads* dan efisiensi penjerapannya. Kecilnya kandungan dan efisiensi penjerapan dapat disebabkan karena jumlah perbandingan polimer dan obat sebesar 1 : 1. Sehingga obat tidak dapat terlindungi seluruhnya oleh polimer. Obat yang tidak terlindungi oleh polimer bisa terlarut dalam larutan *crosslinked*. Selain itu obat dapat berdifusi keluar dari *beads* pada saat proses pembuatan. Sifat obat yang larut dalam air dapat juga menyebabkan kecilnya kandungan obat dari *beads*. Data uji kandungan obat dan efisiensi penjerapan dapat dilihat pada lampiran 14.

4.2.7 Uji Pelepasan Obat Secara *in vitro*

Uji pelepasan *in vitro* dilakukan dalam medium larutan HCl pH 1,2 sebagai simulasi pH cairan lambung selama 2 jam, larutan dapar fosfat pH 7,4 sebagai simulasi pH cairan usus halus selama 3 jam, dan larutan dapar fosfat pH 6,0 sebagai simulai pH cairan usus besar selama 3 jam.

Pada larutan HCl pH 1,2 *beads* kitosan – tripolifosfat mengandung pentoksifillin melepaskan obat secara cepat. Pada formula 1, pentoksifillin terdisolusi sebanyak 92,64% pada menit ke 15. Pada menit ke 30 meningkat menjadi 97,51%, selanjutnya disolusi terus meningkat hingga menit ke 120 dengan persentase terdisolusinya mencapai 98,82%. Pada formula 2, pentoksifillin yang terdisolusi pada menit ke 15 mencapai 93,49%. Pada menit ke 30, disolusi meningkat menjadi 99,59% dan mencapai maksimum pada menit ke 45 dengan persentase terdisolusi sebesar 100,54%. Pada formula ke 3, pentoksifillin yang terdisolusi pada menit ke 15 mencapai 93,93%. Pada menit ke 30, disolusi meningkat menjadi 97,93% dan terus meningkat hingga menit ke 120 dengan

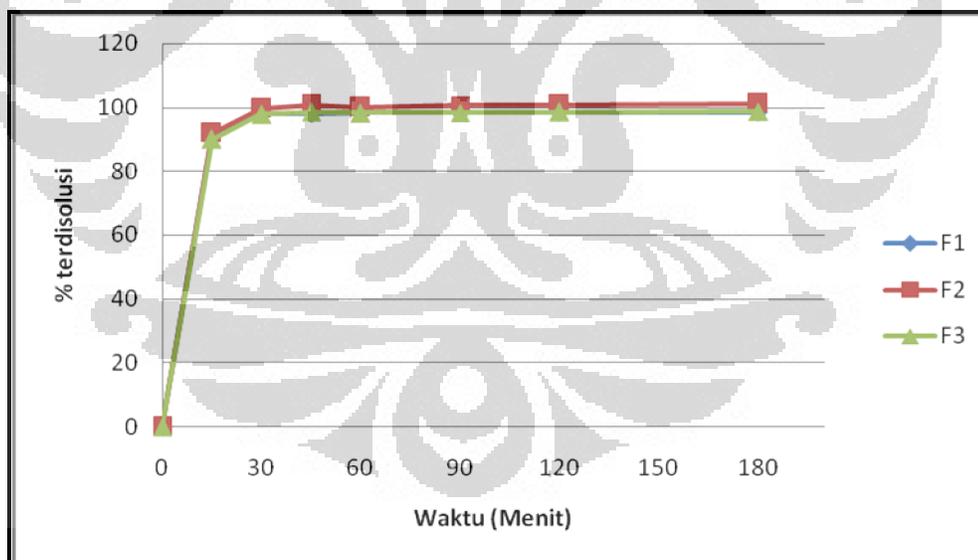
persentase terdisolusi sebesar 98,98%. Dari ketiga formula tersebut dapat terlihat bahwa pentoksifillin secara cepat terdisolusi mulai menit ke 15. Lalu mengalami peningkatan pada menit ke 30. Selanjutnya, disolusi tidak mengalami kenaikan yang signifikan. Hal ini dikarenakan kitosan yang larut pada pH asam. berpengaruh terhadap pelepasan ketiga formula tersebut. Pada formula 1, disolusi pada menit ke 15 lebih rendah dari 2 formula lainnya dikarenakan pada pH 3, sambung silang pada pembentukan *beads* lebih kuat ikatannya, sehingga berpengaruh terhadap disolusinya. Dari hasil SEM ketiga formula terlihat adanya pori – pori pada *beads* yang memungkinkan mempercepat disolusi obat dari *beads*.



Gambar 4.5. Profil pelepasan pentoksifillin dari *beads* kitosan – tripolifosfat dalam medium asam klorida pH 1,2.

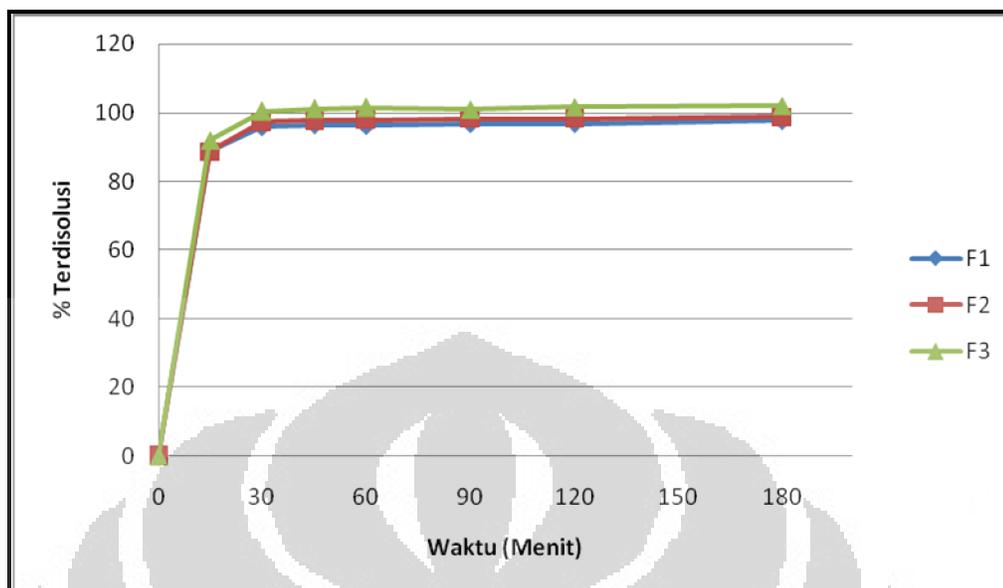
Pada larutan dapar fosfat pH 7,4, bead kitosan – tripolifosfat mengandung pentoksifillin diuji pelepasannya selama 3 jam dengan waktu pengambilan sampel pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, dan 180. Pada formula 1, pentoksifillin terdisolusi sebanyak 91,79% pada menit ke 15. Pada menit ke 30,

disolusi meningkat menjadi 97,84%, selanjutnya disolusi mengalami peningkatan hingga mencapai maksimum pada menit ke 120 dengan persentase terdisolusinya mencapai 98,55%. Pada formula 2, pentoksifillin yang terdisolusi pada menit ke 15 mencapai 91,84%. Pada menit ke 30, disolusi meningkat menjadi 99,69% dan mencapai maksimum pada menit ke 180 dengan persentase terdisolusi sebesar 101,26%. Pada formula ke 3, pentoksifillin yang terdisolusi pada menit ke 15 mencapai 90,01%. Pada menit ke 30, disolusi meningkat menjadi 97,82% dan terus meningkat hingga menit ke 180 dengan persentase terdisolusi sebesar 98,73%. Dari ketiga formula tersebut dapat terlihat bahwa pentoksifillin secara cepat terdisolusi mulai menit ke 15. Lalu mengalami peningkatan pada menit ke 30. Selanjutnya, disolusi tidak mengalami kenaikan yang signifikan. Dari hasil SEM ketiga formula terlihat adanya pori – pori pada bead yang memungkinkan mempercepat disolusi obat dari *beads*. Selain itu, faktor yang dapat menyebabkan pelepasan obat yang cepat adalah kurang sempurnanya proses enkapsulasi yang terbentuk dari ketiga formula, sehingga hasilnya tidak berbeda secara signifikan.



Gambar 4.6. Profil pelepasan pentoksifillin dari *beads* kitosan – tripolifosfat dalam medium dapar fosfat pH 7,4.

Pada larutan dapar fosfat pH 6, bead kitosan – tripolifosfat mengandung pentoksifillin diuji pelepasannya selama 3 jam dengan waktu pengambilan sampel pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, dan 180. Pada formula 1, pentoksifillin terdisolusi sebanyak 88,71% pada menit ke 15. Pada menit ke 30, disolusi meningkat menjadi 95,89%, selanjutnya disolusi terus meningkat hingga mencapai maksimum pada menit ke 180 dengan persentase terdisolusinya mencapai 97,65%. Pada formula 2, pentoksifillin yang terdisolusi pada menit ke 15 mencapai 88,75%. Pada menit ke 30, disolusi meningkat menjadi 97,32% dan mencapai maksimum pada menit ke 180 dengan persentase terdisolusi sebesar 98,82%. Pada formula ke 3, pentoksifillin yang terdisolusi pada menit ke 15 mencapai 91,92%. Pada menit ke 30, disolusi meningkat menjadi 100,41% dan terus meningkat hingga menit ke 180 dengan persentase terdisolusi sebesar 101,99%. Dari ketiga formula tersebut dapat terlihat bahwa pentoksifillin secara cepat terdisolusi mulai menit ke 15. Lalu mengalami peningkatan pada menit ke 30. Selanjutnya, disolusi tidak mengalami kenaikan yang signifikan. Pada formula 1, disolusi pada menit ke 30 lebih rendah dari 2 formula lainnya dikarenakan pada pH 3, sambung silang pada pembentukan *beads* lebih kuat ikatannya, sehingga berpengaruh terhadap disolusinya. Dari hasil SEM ketiga formula terlihat adanya pori – pori pada *beads* yang memungkinkan mempercepat disolusi obat dari *beads*.



Gambar 4.7. Profil pelepasan pentoksifillin dari *beads* kitosan – tripolifosfat dalam medium dapar fosfat pH 6.

Pada uji disolusi terlihat bahwa *beads* kitosan-tripolifosfat melepaskan pentoksifillin secara cepat. Hal ini dikarenakan pentoksifillin tidak terenkapsulasi dengan sempurna dalam *beads* kitosan-tripolifosfat. Pembuatan *beads* kitosan-tripolifosfat dengan variasi pH 3, 4, dan 5 tidak memperlihatkan perbedaan yang signifikan bila dilihat dari uji disolusi ini.

Disolusi pentoksifillin dari *beads* pada 15 menit pertama lebih tinggi pada medium asam klorida pH 1,2 dari pada medium dapar fosfat pH 7,4 dan pH 6 dikarenakan sifat kitosan yang dapat larut dalam pH asam. Pada *beads*, medium dapat masuk ke dalam *beads* melalui pori-pori yang terdapat pada *beads*. Selanjutnya obat dapat berdifusi ke luar *beads*. Hal tersebut yang menyebabkan pelepasan obatnya lebih besar.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Pembuatan *beads* kitosan-tripolifosfat mengandung pentoksifillin dengan ratio polimer dan obat (1:1) menggunakan metode gelasi ion belum menghasilkan *beads* yang optimal. Pada hasil uji karakteristik, hasilnya tidak berbeda secara signifikan antara variasi pH 3, 4 dan 5. Pada uji pelepasan obat secara *in vitro* dalam medium HCl pH 1,2, dapar fosfat pH 7,4 dan dapar fosfat pH 6 tidak berbeda secara signifikan. Obat yang dilepaskan mencapai hampir 100% pada menit ke 30. Hal ini dapat menyimpulkan bahwa *beads* kitosan-tripolifosfat belum dapat menahan pelepasan pentoksifillin.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan ratio polimer dan obat, serta konsentrasi kitosan dan natrium tripolifosfat lainnya agar *beads* dapat menahan pelepasan pentoksifillin
2. Perlu didesain alat pembuatan *beads* metode gelasi ion untuk pembuatan skala besar agar didapatkan *beads* yang optimal.

DAFTAR ACUAN

- Avadi, Mohammad Reza, Amir Hossein Ghassemi, AssaI Mir Mohammad Sadeghi, Mohammad Erfan, Azim Akbarzadeh, Hamid Reza Moghimi, Mortaza Rafiee-Tehrani. (2004). Preparation and Characterization of Theophylline-Chitosan Beads as an Approach to Colon Delivery. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research 2*: 73-80.
- Bhumkar, D. R., and Pokharkar V. B. (2006). Studies on Effect of pH on Cross-linking of Chitosan With Sodium Tripolyphosphate: A Technical Note. *AAPS PharmSciTech 7* (2) Article 50.
- Chambin, O, G Dupuis, D. Champion, A. Voilley, Y. Pourcelot. (2006). Colon-specific drug delivery: Influence of solution Reticulation properties upon pectin beads performance. *International Jurnal of Pharmaceutics 321*. 86 – 93.
- Dash, M., F. Chiellini, R.M. Ottenbrite, E. Chiellini. (2011). Chitosan—A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. *Progress in Polymer Science 36*. 981–1014.
- Departemen Kesehatan RI. (1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta : Departemen Kesehatan RI. Hal 1212 dan 1216.
- Departemen Kesehatan RI. (1979). *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta : Departemen Kesehatan RI. Hal 753 - 755.
- Fernandes, Juliano Lara, Romulo Tadeu Dias de Oliveira, Ronei Luciano Mamomi, Otavio Rizzi Coelho, Jose Carlos Nicolau, Maria Heloisa S.L. Blotta, Carlos Vicente Serrano Jr. (2008). Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease – A randomized placebo-controlled study. *Atherosclerosis 196*. 434 – 442.

- Friend, David. R. (2005). New oral delivery systems for treatment of inflammatory bowel disease. *Advanced Drug Delivery Reviews* 57. 247–265.
- Gierszewska-Drużyńska, M., J. Ostrowska-Czubenko. (2011). Influence of Crosslinking Process Conditions on Molecular and Supermolekular Structure of Chitosan Hydrogel Membrane. *Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives, Volume XVI, 15 – 22.*
- J.A. Ko, H.J. Park, Y.S. Park, S.J. Hwang, and J.B. Park. (2003). Chitosan Microparticle Preparation for Controlled Drug Release by Response Surface Methodology. *J. Microencapsulation* Vol. 20, No. 6, 791-797.
- Kaur, Gurpreet, Vikas Rana, Subheet Jain, Ashok K. Tiwary . (2010). Colon Delivery of Budesonide: Evaluation of Chitosan–Chondroitin Sulfate Interpolymer Complex. *AAPS PharmSciTech, Vol. 11, No. 1, 36 – 45.*
- Khazaeli, Payam, Abbas Pardakhty and Fershtes Hassanzadeh.(2008). Formulation of Ibuprofen Beads by Ionotropic Gelation. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 7 (3). 163 – 170.
- Krowczynsk, L. (1987). *Extended-release Dosage Forms*. CRC Press, Inc.
- Kumar Mone, Mahesh, K.B. Chandrasekhar. 2010. Degradation studies of pentoxifylline: Isolation and Characterization of a novel gem-dihydroperoxide derivative as major oxidative degradation product. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 53. 335 – 342.
- Lee, Sung-Tao, Fwu-Long Mi, Yu-Ju Shen, and Shin-Shing Shyu. (2001). Equilibrium and Kinetic Studies of Copper (II) Ion Uptake by Chitosan-Tripolyphosphate Chelating Resin. *Polymer* 42 1879-1892.
- Madgulkar, Ashwini, Mangesh Bhalekar, Megha Swami. (2009). In Vitro and In Vivo Studies on Chitosan Beads of Losartan Duolite AP143 Complex, Optimized by Using Statistical Experimental Design. *AAPS PharmSciTech, Vol. 10, No. 3. 743-751.*

- Mi, Fwu-Long, Hsing-Wen Sung, Shin-Shing Shyu, Chia-Ching Su, Chih-Kang Peng. (2003). Synthesis and characterization of biodegradable TPP/genipin cocrosslinked chitosan gel beads. *Polymer* 44. 6521–6530.
- Nanda, Rajashree, Abhisek Sasmal, P.L. Nayak. (2011). Preparation and characterization of chitosan–polylactide composites blended with Cloisite 30B for control release of the anticancer drug paclitaxel. *Carbohydrate Polymers* 83. 988–994.
- Nussinovitch, Amos. (2010). *Polymer Macro- and Micro-Gel Beads: Fundamentals and Applications*. London: Springer.
- Raghavendra Rao, N.G, Upendra Kulkarni, Anand Deshmukh, D.K. Suresh. (2010). Preparation and characterization of ionotropic cross-linked chitosan microparticles for controlled release of aceclofenac. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research* 2(2), 107-111.
- Rani, Manjusha, Anuja Agarwal, Yuvraj Singh Negi. (2010). Review : Chitosan Based Hydrogel Polymeric Beads – As Drug Delivery System. *BioResources* 5(4), 2765-2807.
- Rowe, Raymond C. Paul J. Sheskey. Malan E. Quinn. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipient 6th ed*. London : The Pharmaceutical Press. 159 - 161.
- 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.
- Sinha, V.R., A.K. Singla, S. Wadhawan, R. Kaushik, R. Kumria, K. Bansal, S. Dhawan. (2004). Review : Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. *International Journal of Pharmaceutics* 274 1–33
- Srinatha, A., Pandit JK, Singh S. (2008). Ionic cross-linked chitosan beads for extended release of ciprofloxacin: *In vitro* characterization. *Indian J Pharm Sci* 70:16-21.

Sweetman, Sean C. (2008). *Martindale : The Complete Drug Reference Thirty-sixth edition*. London : Pharmaceutical Press. 1367

The USP Convention Inc. (2008). *United States Pharmacopea 32th edition*. Rockville.

Varshosaz, J., N. Tavakoli, M. Minayian, N. Rahdari. (2009). Applying the Taguchi Design for Optimized Formulation of Sustained Release Gliclazide Chitosan Beads: An In Vitro/In Vivo Study. *AAPS PharmSciTech, Vol. 10, No. 1 158 – 165*.





LAMPIRAN

Lampiran 1
Beads kitosan – TPP basah



Lampiran 2
Beads kitosan - TPP kosong formula 1 (a); formula 2 (b); formula 3 (c)



(a)



(b)

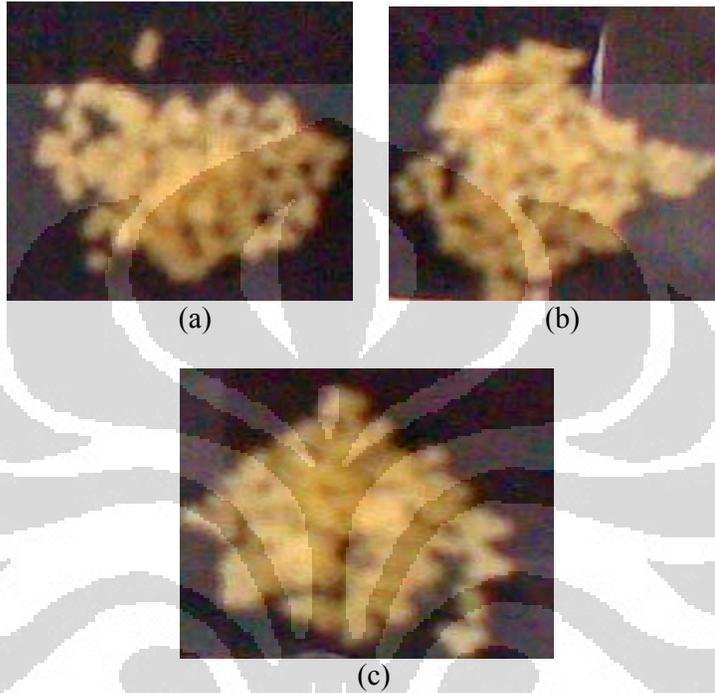


(c)

Universitas Indonesia

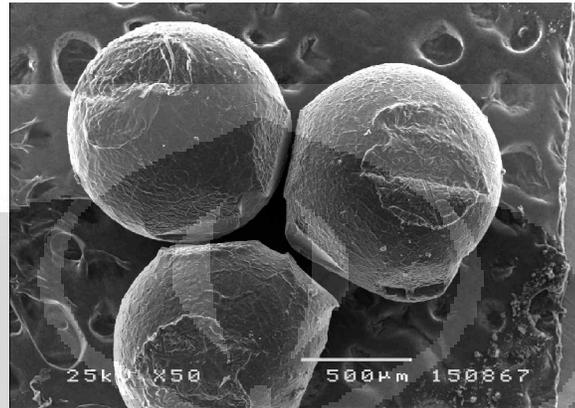
Lampiran 3

Beads kitosan – TPP mengandung pentoksifilin formula 1 (a); formula 2 (b);
formula 3 (c)

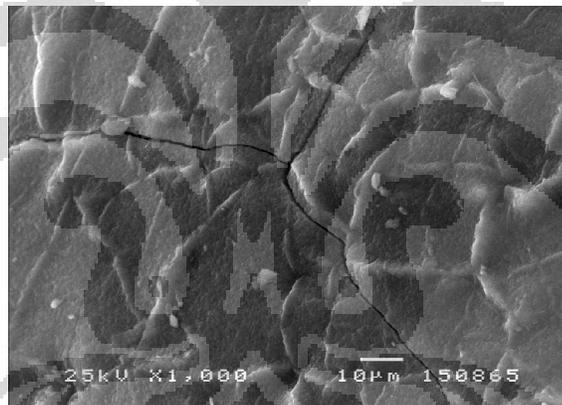


Lampiran 4

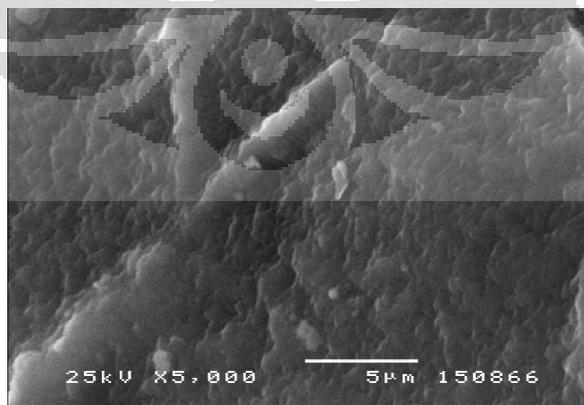
Gambar hasil *scanning electron microscope* (SEM) *beads* formula 1 dengan perbesaran 50 kali (a), 1000 kali (b) dan 5000 kali (c)



(a)



(b)

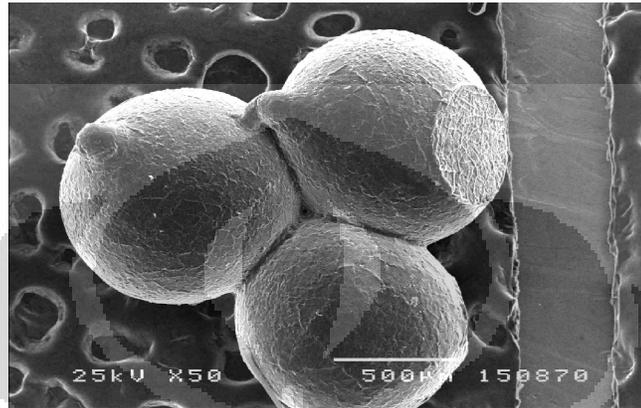


(c)

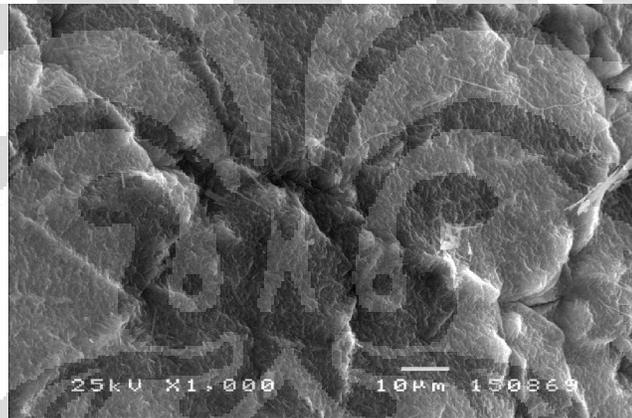
Universitas Indonesia

Lampiran 5

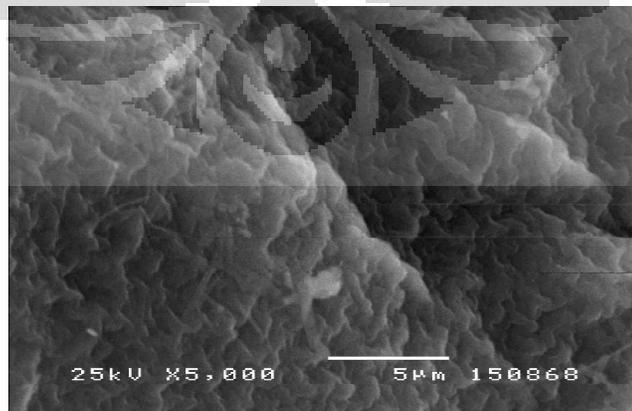
Gambar hasil *scanning electron microscope* (SEM) *beads* formula 2 dengan perbesaran 50 kali (a), 1000 kali (b) dan 5000 kali (c)



(a)



(b)

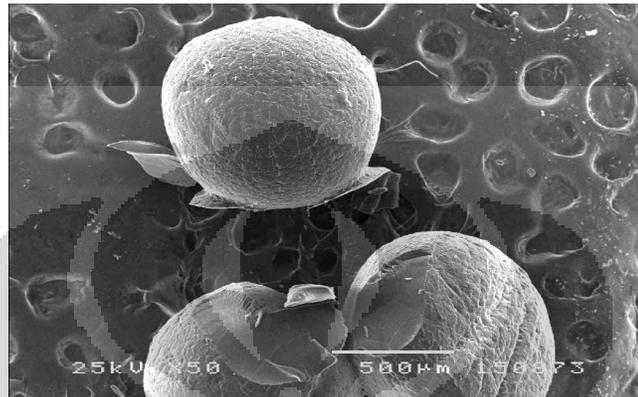


(c)

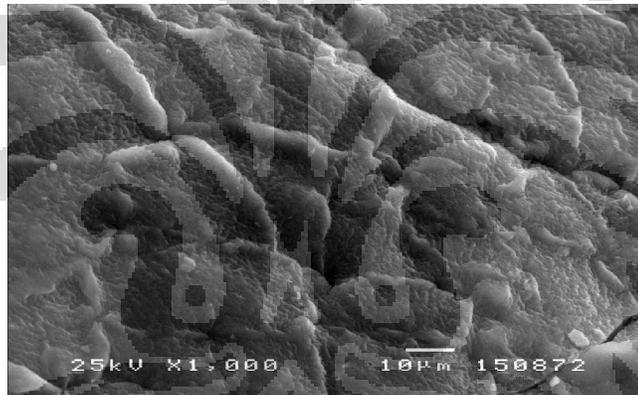
Universitas Indonesia

Lampiran 6

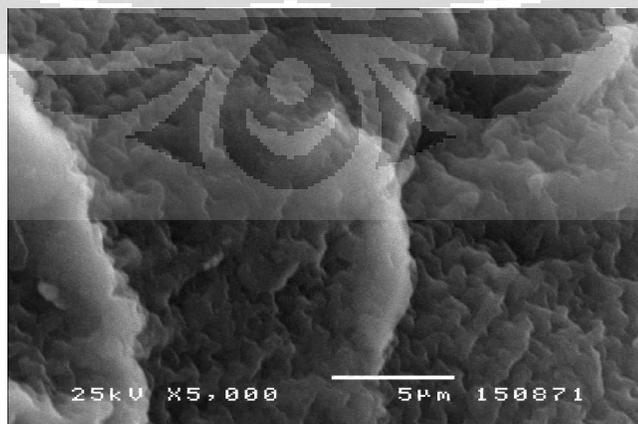
Gambar hasil *scanning electron microscope* (SEM) *beads* formula 3 dengan perbesaran 50 kali (a), 1000 kali (b) dan 5000 kali (c)



(a)



(b)

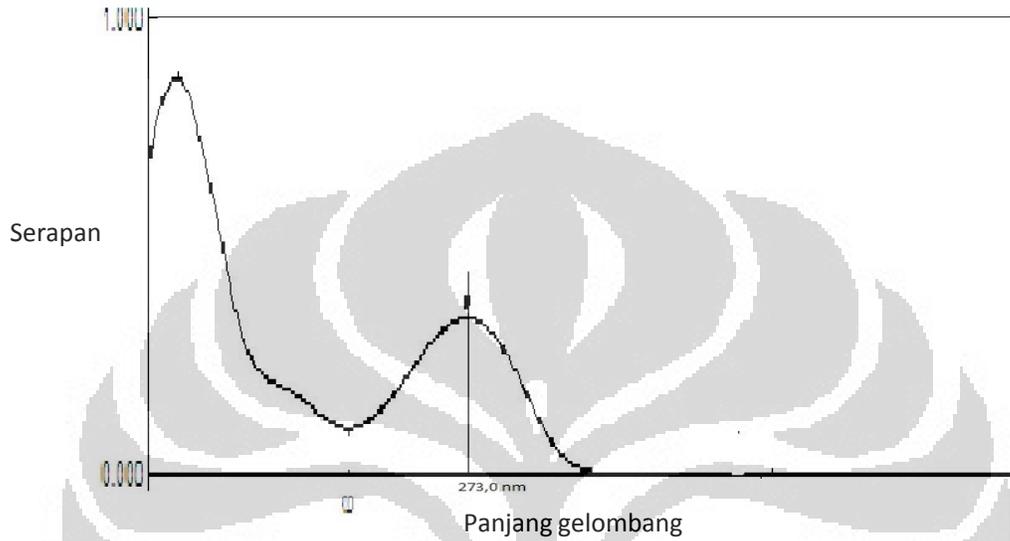


(c)

Universitas Indonesia

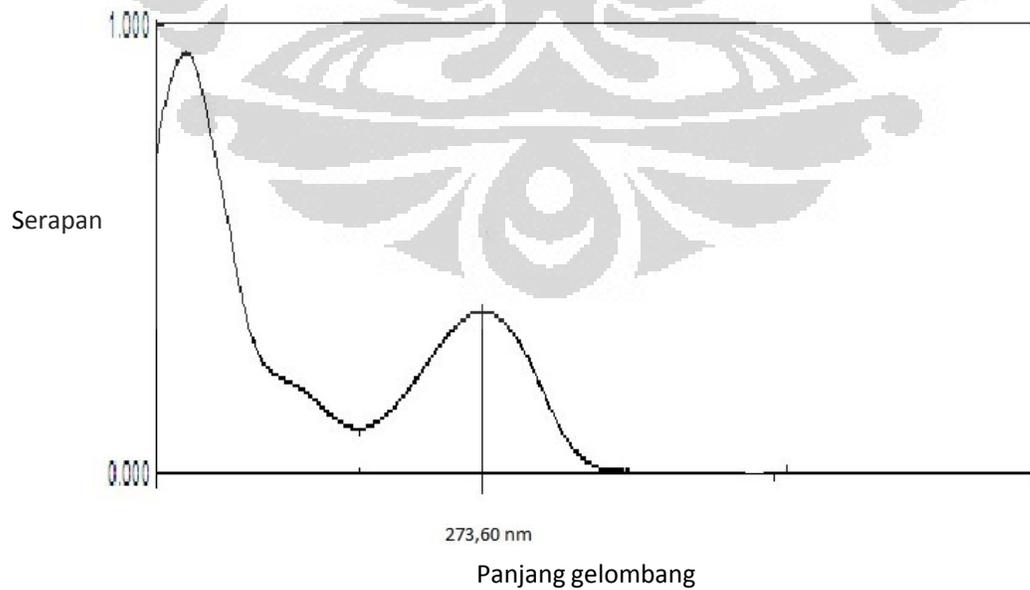
Lampiran 7

Kurva serapan pentoksifillin 10 ppm dalam medium HCl pH 1,2 pada panjang gelombang 273,00 nm



Lampiran 8

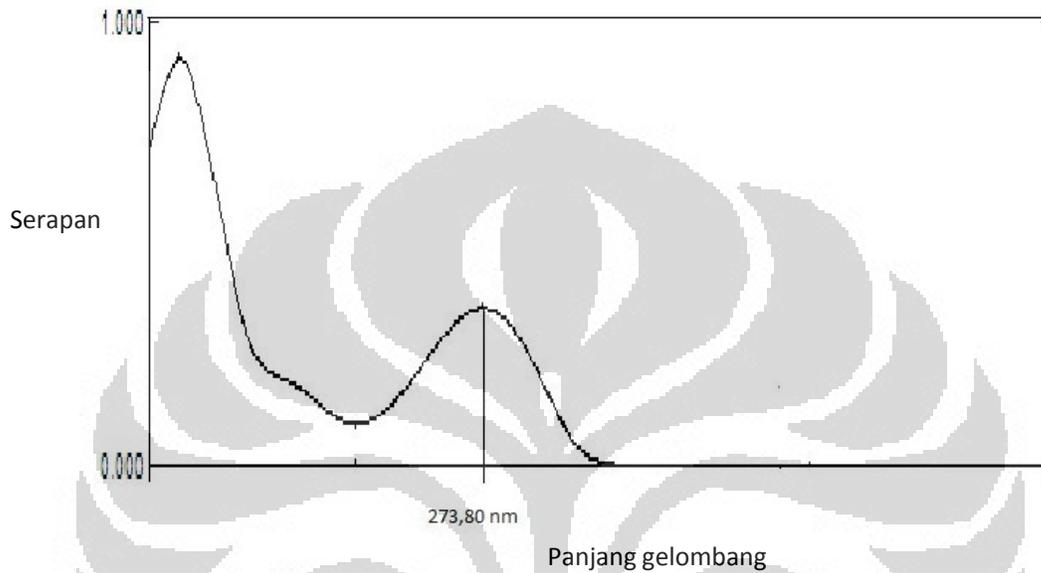
Kurva serapan pentoksifillin 10 ppm dalam medium dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 273,60 nm



Universitas Indonesia

Lampiran 9

Kurva serapan pentoksifillin 10 ppm dalam medium dapar fosfat pH 6 pada panjang gelombang 273,80 nm



Lampiran 10

Tabel data kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium asam klorida pH 1,2 pada λ 273,00 nm

Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
6	0,201
10	0,339
12	0,406
16	0,537
20	0,675
22	0,747

Persamaan kurva kalibrasi: $y = 0,0339x - 0,0021$, $r = 0,9999$

Lampiran 11

Tabel data kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 7,4
pada λ 273,60 nm

Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
6	0,214
10	0,358
12	0,429
16	0,564
20	0,712
22	0,782

Persamaan kurva kalibrasi: $y = 0,0022 + 0,0354x$, $r = 0,9999$

Lampiran 12

Tabel data kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 6
pada λ 273,80 nm

Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
6	0,213
10	0,353
12	0,422
16	0,559
20	0,708
22	0,774

Persamaan kurva kalibrasi: $y = 0,0007 + 0,0351x$, $r = 0,9999$

Lampiran 13

Tabel data distribusi ukuran diameter *beads* kitosan – TPP

Diameter (μm)	Bobot (%)		
	F1	F2	F3
> 1180	15	14,29	23,81
1180 – 710	85	85,71	76,19
< 710	0	0	0

Lampiran 14

Tabel data uji kandungan dan efisiensi penjerapan

Formula	Berat <i>beads</i> yang diperoleh (g)	Berat zat aktif yang terjerap (g)	Kandungan zat aktif (%)	efisiensi penjerapan (%)
1	1,5862	0,1659	10,46 \pm 0,35	20,74
2	1,5513	0,1579	10,18 \pm 0,08	19,73
3	1,5840	0,1649	10,41 \pm 0,09	20,61

Lampiran 15
Tabel data disolusi pentoksifillin dari *beads* kitosan – TPP pada medium HCl pH 1,2

Waktu (menit)	% terdisolusi					
	F1		F2		F3	
0	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00
15	92,64	± 3,94	93,49	± 3,22	93,93	± 1,50
30	97,51	± 3,03	99,59	± 3,04	97,93	± 0,50
45	97,70	± 2,66	100,54	± 2,99	98,14	± 0,56
60	97,92	± 3,39	100,32	± 2,87	98,45	± 0,64
90	97,71	± 3,44	100,21	± 3,15	97,93	± 0,50
120	98,82	± 2,09	100,53	± 3,26	98,98	± 1,71

Lampiran 16
Tabel data disolusi pentoksifillin dari *beads* kitosan – TPP pada medium dapar fosfat pH 7,4

Waktu (menit)	% terdisolusi					
	F1		F2		F3	
0	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00
15	91,79	± 2,74	91,84	± 3,00	90,01	± 2,55
30	97,84	± 3,77	99,69	± 2,97	97,82	± 3,19
45	98,15	± 4,38	100,73	± 4,38	98,43	± 3,11
60	98,25	± 4,10	100,00	± 2,86	98,23	± 3,34
90	98,35	± 3,94	100,63	± 3,38	98,33	± 3,57
120	98,55	± 4,02	100,84	± 3,20	98,54	± 3,74
180	98,45	± 3,91	101,26	± 3,90	98,73	± 3,63

Lampiran 17

Tabel data disolusi pentoksifillin dari *beads* kitosan – TPP pada medium dapar fosfat pH 6

Waktu (menit)	% terdisolusi					
	F1		F2		F3	
0	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00
15	88,78	± 0,90	88,75	± 1,80	91,92	± 1,75
30	95,89	± 0,25	97,32	± 2,14	100,41	± 2,13
45	96,39	± 0,56	97,75	± 2,00	101,04	± 2,36
60	96,30	± 0,33	97,85	± 1,77	101,46	± 2,80
90	96,83	± 1,19	98,18	± 2,09	100,94	± 2,67
120	96,72	± 0,71	98,29	± 1,96	101,57	± 3,17
180	97,65	± 0,88	98,82	± 1,44	101,99	± 3,24

Lampiran 18
Sertifikat analisis natrium tripolifosfat

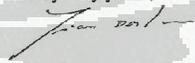
180611
Rok
3 M/11

SDBNI SD BNI (CN) CO., LTD.
XISHAN INDUSTRIAL GARDEN, LIANYUNGANG, CHINA
TEL: 86-518-5830463 FAX: 86-518-5830465
E-Mail: tdlhq@pub.jyg.jsinfo.net

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name : SODIUM TRIPOLYPHOSPHATE
Grade : Food grade
Quantity : 24 MT
Batch No : 11030301
Manufacturing Date : Mar. 03, 2011
The Expiry Date : 2 years from Manufacturing date

Parameters	Units	Specifications	Test results
P ₂ O ₅	%	55.0-61.0 Min.	57.5
Na ₂ P ₂ O ₇	%	95 Min.	96.9
pH (1% sol.)		9.5-10.0	9.6
Fluoride (F)	ppm	10 Max.	< 10
Arsenic (As)	ppm	2 Max.	< 1
Heavy metal	ppm	20 Max.	< 10
Lead (Pb)	ppm	1 Max.	< 1
Mercury (Hg)	ppm	1 Max.	< 1
Chloride (Cl)	ppm	50 Max.	< 50
Sulfate (SO ₄)	%	0.05 Max.	< 0.05
Insoluble substance	%	0.05 Max.	0.02
Ash content			99.7

Very truly yours,

Tian Dalin / President

Universitas Indonesia

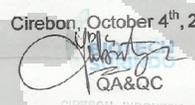
Lampiran 19
Data teknis kitosan



Technical Data Sheet

CHITOSAN – MEDICAL/FOOD GRADE

Item	Specifications Standard
Appearance	: Off White – Pure White
Particle Size	: Powder
Degree of Deacetylation (%)	: ≥ 85
Moisture Content (%)	: ≤ 10
Ash Content (%)	: ≤ 1.5

Cirebon, October 4th, 2011

 QA&QC
 CIREBON - INDONESIA

Kamp. Palabuhan Perikanan Kelawanan, Jl. Palabuhan Perikanan No.1 Cirebon - 45113, Indonesia P. 0231 - 224 100 | F. 0231 - 224 101
www.biotech.co.id

Lampiran 20
Sertifikat analisis pentoksifillin

401110126

CHEMAGIS
A Subsidiary of **PT. SIAKAPATI**

S.O. 10110

CERTIFICATE OF ANALYSIS
PENTOXIFYLLINE

Material : 40D3PEXFN1
Batch : PEXFN1F002
Manufacturing Date : 28.09.2010
Expiry Date : 26.09.2015

Test	Specification	Result
Description	White crystalline powder with slight characteristic odor	Complies
Identification	IR is similar to standard	Complies
Solubility	Soluble in water and methanol, Sparingly soluble in ethanol, Freely soluble in dichloromethane	Complies
Melting point	104.0° - 106.0°C	105.8 °C
Color	2% Solution is less colored than standard	Complies
Clarity	2% Solution is clear	Complies
Assay	99.0% - 101.0%	100.0 %
Related substances	Theobromine (HPLC) Not more than 0.2% Others (TLC) Each: Not more than 0.2% Total: Not more than 0.5%	<0.01 % Complies Complies
Loss on drying	Not more than 0.5%	0.0 %
Residue on ignition	Not more than 0.1%	0.0 %
Heavy metals	Not more than 10ppm	Complies
Acidity	To pass test	Complies
Sulfate	Not more than 200ppm	Complies
Chloride	Not more than 100ppm	Complies

Complies with EP specification.
Residual Solvents: only Class 2 solvents (methanol and toluene) are likely to be present.
Both are below ICH option 1 permitted limit.

ABAI VELENA /0
Q.C. LABORATORY
DA

Head Office: 29 Lehi St., P.O.Box 2231, Bekasi 17100, Tel: 972-3-5773400, Fax 972-3-5773868
Plant: Ramai-Hovav, P.O.Box: 3593, Beer Sitava #4135, Tel: 972-8-6509111, Fax: 972-8-6572221

Lampiran 21

Perhitungan kandungan obat dalam *beads* dan efisiensi penjerapan

Persamaan kurva kalibrasi dalam medium asam klorida 0,1 N

$$y = 0,0339x - 0,0021$$

berat *beads* yang ditimbang = 30,5 mg

Sejumlah *beads* digerus kemudian ditimbang \pm 30 mg, lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml, kemudian dilarutkan dengan larutan HCl 0,1 N, volume dicukupkan hingga batas. Kemudian larutan disaring dan dipipet sebanyak 5 ml. Setelah itu dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml dan diukur serapannya.

$$\text{Kadar (mg)} = \frac{(y - a) \times fp \times M}{b \times 1000} = \frac{(0,524 + 0,0021) \times 2 \times 100}{0,0339 \times 1000} = 3,26 \text{ mg}$$

$$\text{Persentase kandungan obat dalam } beads = \frac{3,26}{30,5} \times 100\% = 10,69\%$$

$$\begin{aligned} \text{Efisiensi Penjerapan} &= \frac{\text{jumlah obat dalam } beads}{\text{jumlah obat secara teoritis}} \times 100\% \\ &= \frac{0,1659}{0,8000} \times 100\% = 20,74\% \end{aligned}$$

Lampiran 22
Perhitungan disolusi

Persamaan garis yang diperoleh dari $y = a + bx$

Perhitungan kandungan zat dalam sampel

$$Kadar (mg) = \frac{(y - a) \times fp \times M}{b \times 1000}$$

Jumlah pelepasan pentoksifillin dari *beads*

$$\text{Menit ke- 15} = \frac{(y_{15}-a) \times fp \times M}{b \times 1000}$$

$$\text{Menit ke- 30} = \frac{(y_{30}-a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(y_{15}-a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

$$\text{Menit ke- 45} = \frac{(y_{45}-a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \frac{(y_{30}-a) \times fp \times S}{b \times 1000} + \frac{(y_{15}-a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

$$\text{Menit ke-n} = \frac{(y_n-a) \times fp \times M}{b \times 1000} + \dots + \frac{(y_{15}-a) \times fp \times S}{b \times 1000}$$

keterangan :

y = serapan pentoksifillin

y_n = serapan pentoksifillin pada menit ke-n

x = konsentrasi pentoksifillin

fp = faktor pengenceran

M = volume medium disolusi

S = volume sampling

a = koefisien intersep

b = slope