



UNIVERSITAS INDONESIA

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI *BEADS* ZINK
PEKTINAT-KITOSAN MENGANDUNG PENTOKSIFILLIN**

SKRIPSI

NURUL FEBRIANISA

0906601866

**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
DEPARTEMEN FARMASI
DEPOK
JULI 2012**



UNIVERSITAS INDONESIA

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI *BEADS* ZINK
PEKTINAT-KITOSAN MENGANDUNG PENTOKSIFILLIN**

SKRIPSI

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

NURUL FEBRIANISA

0906601866

**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
DEPARTEMEN FARMASI
DEPOK
JULI 2012**

ii

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

Saya yang bertanda tangan di bawah ini dengan sebenarnya menyatakan bahwa skripsi ini saya susun tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Indonesia.

Jika di kemudian hari ternyata saya melakukan plagiarisme, saya akan bertanggung jawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang dijatuhkan oleh Universitas Indonesia kepada saya.

Depok, 5 Juli 2012



Nurul Febrianisa

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Nurul Febrianisa

NPM : 0906601866

Tanda Tangan : 

Tanggal : 5 Juli 2012

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Nurul Febrianisa
NPM : 0906601866
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Preparasi dan Karakterisasi *Beads* Zink Pektinat-
Kitosan Mengandung Pentoksifillin

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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Pharm. Dr. Joshita Djajadisastra, M.S., Ph.D



Penguji I : Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc



Penguji II : Dra. Azizahwati M.S., Apt.



Ditetapkan di : Depok

Tanggal : Juli 2012

KATA PENGANTAR

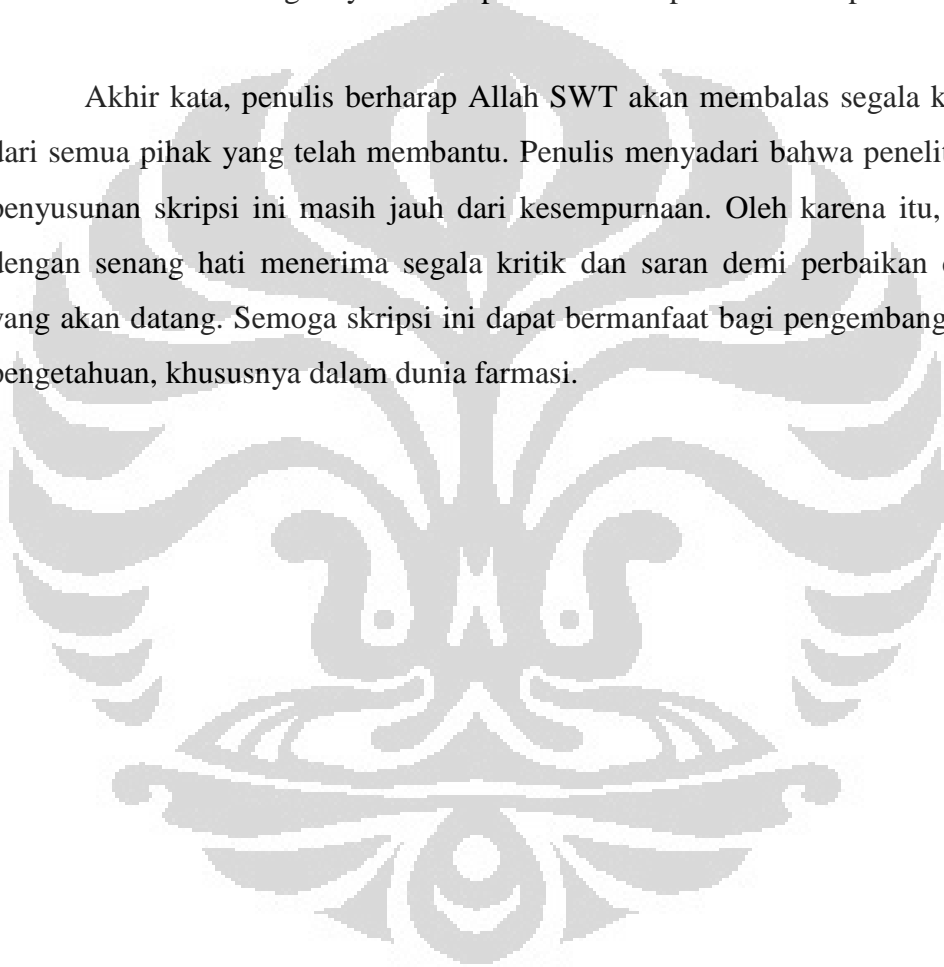
Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan nikmat, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini. Shalawat dan salam senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan sahabatnya. Penulisan skripsi ini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

Penulis ingin mengucapkan banyak terima kasih kepada :

1. Pharm. Dr. Joshita Djajadisastra M.S., Ph.D 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 Departemen Farmasi FMIPA UI;
4. DR. Katrin M.S. selaku pembimbing akademik yang telah memberikan banyak perhatian saran, dan bantuan selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI;
5. Seluruh dosen/staf pengajar di Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu dan didikan yang telah diberikan selama ini;
6. Seluruh laboran dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI atas seluruh waktu dan bantuannya selama masa pendidikan dan penelitian;
7. Sutriyo, M.Si., Apt., Purwinda Herin Marliasih, Muhwan Karim yang telah memberikan bantuan bahan baku selama penelitian;
8. Distributor bahan-bahan kimia dan PT Kalbe Farma yang telah menyediakan keperluan penelitian;
9. Keluarga tercinta, Alm. Papa, Mama, Fahmi, Ellan atas segenap kasih sayang, perhatian, dukungan, serta motivasi untuk menyelesaikan penelitian serta pendidikan di farmasi sebaik mungkin;

10. Teman-teman ekstensi farmasi 2009 dan teman-teman S1 reguler dan paralel farmasi 2008 atas persaudaraan yang indah selama masa perkuliahan dan proses penelitian;
11. Seluruh teman-teman di Departemen Farmasi FMIPA UI atas pertemanan baru di farmasi, terima kasih atas segenap bantuan, pinjaman buku serta diktat kuliah yang sangat membantu penulis selama menempuh studi di farmasi.
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
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : Nurul Febrianisa
NPM : 0906601866
Program Studi : Ekstensi 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 *Beads* Zink Pektinat-Kitosan Mengandung Pentoksifillin

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 : 5 Juli 2012

Yang menyatakan



(Nurul Febrianisa)

ABSTRAK

Nama : Nurul Febrianisa
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Judul : Preparasi dan Karakterisasi *Beads* Zink Pektinat-Kitosan Mengandung Pentoksifillin

Pengantaran obat ke kolon merupakan solusi alternatif untuk pengobatan di kolon salah satunya dalam mengobati *Inflammatory Bowel Disease* (IBD). Pentoksifillin merupakan obat yang memiliki efek anti inflamasi dan antifibrosis. *Beads* zink pektinat-kitosan mengandung pentoksifillin dibuat dengan metode gelasi ionik dengan penaut silang Zn^{2+} , dengan variasi konsentrasi kitosan 0%, 1% dan 2%. Selain itu *Beads* zink pektinat-kitosan mengandung pentoksifillin dilakukan penyalutan menggunakan HPMCP HP-55 dan Eudragit L100-55. *Beads* yang dihasilkan kemudian dikarakterisasi menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) dan ayakan bertingkat. Uji kandungan obat, efisiensi penyerapan pentoksifillin dalam *beads* dan pelepasan obat ditetapkan secara spektrofotometri. Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa *beads* yang dihasilkan berbentuk bulat berwarna kuning dengan ukuran rata-rata 710 – 1180 μm . Pada uji pelepasan obat dilakukan dalam medium HCl pH 1,2 (2 jam), dapar fosfat pH 7,4 (3 jam), dan dapar fosfat pH 6 (3 jam). Hasil pelepasan obat pada medium HCl dari *beads* pada kelima formula berturut-turut 92,44%, 67,54%, 57,57%, 19,59%, dan 27,79%. Pada uji pelepasan obat pada medium dapar fosfat pH 7,4 berturut-turut 78,85%, 56,20%, 47,06%, 38,03% dan 39,27%. Sedangkan pada pelepasan obat dari *beads* pada medium dapar fosfat pH 6 berturut-turut 87,84%, 57,56%, 45,93%, 33,91% dan 40,74%. Berdasarkan hasil yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa kelima formula tersebut belum berhasil menahan pelepasan pentoksifillin pada variasi pH saluran cerna bagian atas.

Kata Kunci : *beads*, eudragit L100-55, gelasi ionik, HPMCP HP-55, kitosan, pektin, pentoksifillin, penyalutan.

xii+70 halaman ; 26 gambar; 6 tabel

Daftar Pustaka : 29 (1998-2010)

ABSTRACT

Name : Nurul Febrianisa
Program Study : Ekstension Farmasi
Title : Preparation and Characterization of Zinc Pectinate-Chitosan
Pentoxifyline Beads

Drug delivery to the colon is an alternative solution for treatment in colon which one is Inflammatory Bowel Disease (IBD). Pentoxifyline is a drug that has anti-inflammatory and anti-fibrosis effects. Zinc pectin-chitosan beads containing pentoxifyline prepared by ionic gelation with Z^{2+} as crosslinking, and variation concentration of chitosan is 0%, 1% and 2%. Besides zinc pectinate-chitosan pentoxifyline beads was coated using HPMCP HP-55 and Eudragit L100-55. The resulting beads were characterized using Scanning Electron Microscope (SEM) and multilevel sieve. Drug content, encapsulation efficiency and drug release determined by spectrophotometry UV-Vis. Characterization results showed that the beads produced yellow round with an average size of 710 - 1180 μm . On drug release tests conducted in the medium HCl pH 1.2 (2 hours), phosphate buffer pH 7.4 (3 hours), and phosphate buffer pH 6 (3 hours). The results of drug release in HCl of the five formulas respectively 92,44%, 67,54%, 57,57%, 19,59%, and 27,79%.. On drug release test in phosphate buffer pH 7.4 respectively 78,85%, 78,85%, 56,20%, 47,06%, 38,03% and 39,27%. While on the drug release in phosphate buffer pH 6 respectively 87,84%, 57,56%, 45,93%, 33,91% and 40,74%.. Based on the results obtained can be concluded that the five formulas has not successfully resisted drug release in variation pH of upper gastrointestinal tract.

Key Words : *beads*, chitosan, coating, eudragit L100-55, HPMCP HP-55, ionic gelation, pectin, pentoxifyline.

xii+ 70 pages ; 26 picture; 6 tabel

Bibliografi : 29 (1998-2010)

DAFTAR ISI

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iv
HALAMAN PENGESAHAN.....	v
KATA PENGANTAR	vi
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	viii
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR RUMUS	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian.....	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Pengantaran Obat ke Kolon.....	4
2.2 <i>Beads</i>	5
2.3 Mikroenkapsulasi	6
2.3.1 Metode Pembuatan Mikrokapsul.....	7
2.3.1.1 <i>Pan coating</i>	7
2.3.1.2 Metode pemisahan koaservasi	7
2.3.1.3 Semprot kering dan semprot beku	7
2.3.1.4 Metode ekstruksi massa (lapisan dispersi)	8
2.3.1.5 Teknologi <i>Fluid bed dryer</i>	8
2.3.1.6 Penguapan pelarut.....	9

2.3.1.7 Cakram berputar	9
2.3.1.8 <i>Rapid expansion of supercritical fluids</i>	9
2.3.2 Mekanisme Pelepasan Obat dari Mikrokapsul	10
2.4 Pektin.....	10
2.5 Kitosan.....	12
2.6 Metode Gelasi Ionik	13
2.7 Pentoksifilin.....	14
2.8 Hidroksi Propil Metil Selulosa Ftalat (HPMCP).....	15
2.9 Eudragit L100-55	17
BAB 3. METODE PENELITIAN	19
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian	19
3.2 Alat	19
3.3 Bahan.....	19
3.4 Cara Kerja.....	19
3.4.1 Optimasi Pembuatan <i>Beads</i> Zink Pektinat-Kitosan Kosong	19
3.4.2 Pembuatan <i>Beads</i> Zink Pektinat-Kitosan Mengandung Pentoksifillin.....	20
3.4.3 Penyalutan <i>Beads</i> Zink Pektinat-Kitosan Mengandung Pentoksifillin.....	21
3.5 Karakterisasi <i>Beads</i>	22
3.5.1 Bentuk dan Morfologi <i>Beads</i>	22
3.5.2 Distribusi Ukuran Diameter <i>Beads</i>	22
3.5.3 Penentuan Kadar Air	23
3.5.4 Efisiensi Proses.....	23
3.5.5 Uji Kandungan Obat, Efisiensi Penjerapan dan Pelepasan Obat Secara <i>In Vitro</i>	23
3.5.5.1 Pembuatan Larutan Kalium Dihidrogen Fosfat 0,2 M	23
3.5.5.2 Pembuatan Larutan Natrium Hidroksida 0,2 N	23
3.5.5.3 Pembuatan Larutan Asam Asetat Glisial 2%	23
3.5.5.4 Larutan HCl 0,1 N pH 1,2	24
3.5.5.5 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6	24

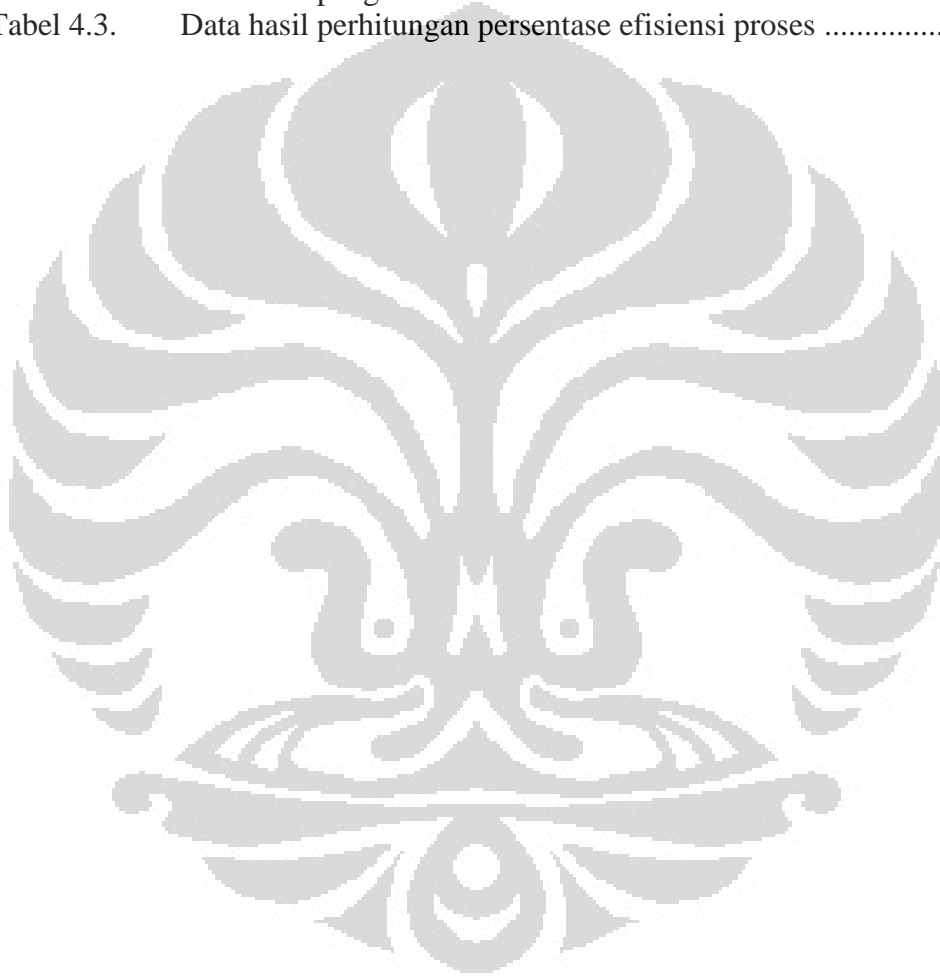
3.5.5.6 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	24
3.5.5.7 Pembuatan Spektrum Serapan dan Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Pentoksifillin	24
3.5.5.8 Pembuatan Kurva Kalibrasi Pentoksifillin	24
3.5.5.9 Uji Kandungan Obat dan Efisiensi Penjerapan	25
3.5.5.10 Profil Pelepasan Obat Secara <i>In Vitro</i>	25
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	27
4.1 Optimasi Pembuatan <i>Beads</i> Zink Pektinat-Kitosan Kosong	27
4.2 Pembuatan <i>Beads</i> Zink Pektinat-Kitosan Mengandung Pentoksifillin .	28
4.3 Penyalutan <i>Beads</i> Zink Pektinat-Kitosan Mengandung Pentoksifillin ..	29
4.4 Karakterisasi <i>Beads</i>	29
4.4.1 Bentuk dan Morfologi	30
4.4.2 Distribusi Ukuran Diameter <i>Beads</i>	34
4.4.3 Kadar Air	35
4.4.4 Efisiensi Proses	36
4.4.5 Pembuatan Spektrum Serapan Pentoksifillin	36
4.4.6 Pembuatan Kurva Kalibrasi Pentoksifillin	37
4.4.7 Uji Kandungan Obat dan Efisiensi Penjerapan	39
4.4.8 Uji Pelepasan Obat Secara <i>In Vitro</i>	40
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	46
5.1 Kesimpulan	46
5.2 Saran	46
DAFTAR ACUAN	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Anatomi kolon	5
Gambar 2.2	Morfologi mikrokapsul	7
Gambar 2.3	Skema metode ekstruksi massa	8
Gambar 2.4	Skema teknologi <i>Fluid bed dryer</i>	9
Gambar 2.5	Skema metode <i>Rapid expansion of supercritical fluids</i>	10
Gambar 2.6	Sktruktur kimia pektin	10
Gambar 2.7	Struktur kimia kitosan	12
Gambar 2.8	Ikatan antara ion positif zink dan ion negatif pektin membentuk model “egg box”	13
Gambar 2.9	Struktur kimia pentoksifilin	14
Gambar 2.10	Struktur kimia Hidroksi Propil Metil Selulosa Ftalat (HPMCP)	15
Gambar 2.11	Struktur kimia Eudragit L100-55	18
Gambar 4.1	Proses pembuatan <i>beads</i> zink pektinat-kitosan	27
Gambar 4.2	<i>Beads</i> zink pektinat-kitosan dengan metode gelasi ionik	30
Gambar 4.3.	Hasil analisis <i>scanning electron microscope</i> (SEM) formula 1	31
Gambar 4.4.	Hasil analisis <i>scanning electron microscope</i> (SEM) formula 2	32
Gambar 4.5.	Hasil analisis <i>scanning electron microscope</i> (SEM) formula 3	32
Gambar 4.6.	Hasil analisis <i>scanning electron microscope</i> (SEM) formula 4	33
Gambar 4.7.	Hasil analisis <i>scanning electron microscope</i> (SEM) formula 5	33
Gambar 4.8	Grafik distribusi ukuran diameter <i>beads</i> pektinat-kitosan mengandung pentoksifillin	35
Gambar 4.9	Kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium asam klorida pH 1,2 dengan panjang gelombang 273,00 nm	37
Gambar 4.10	Kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 7,4 dengan panjang gelombang 273,80 nm	38
Gambar 4.11	Kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 6 dengan panjang gelombang 273,60 nm	38
Gambar 4.12.	Grafik persentase hasil uji kandungan zat aktif dan efisiensi penjerapan	39
Gambar 4.13	Profil pelepasan pentoksifillin dari <i>beads</i> pektinat-kitosan dalam medium asam klorida pH 1,2	40
Gambar 4.14	Profil pelepasan pentoksifillin dari <i>beads</i> pektinat-kitosan dalam medium dapar fosfat pH 7,4	42
Gambar 4.15	Profil pelepasan pentoksifillin dari <i>beads</i> pektinat-kitosan dalam medium dapar fosfat pH 6	43

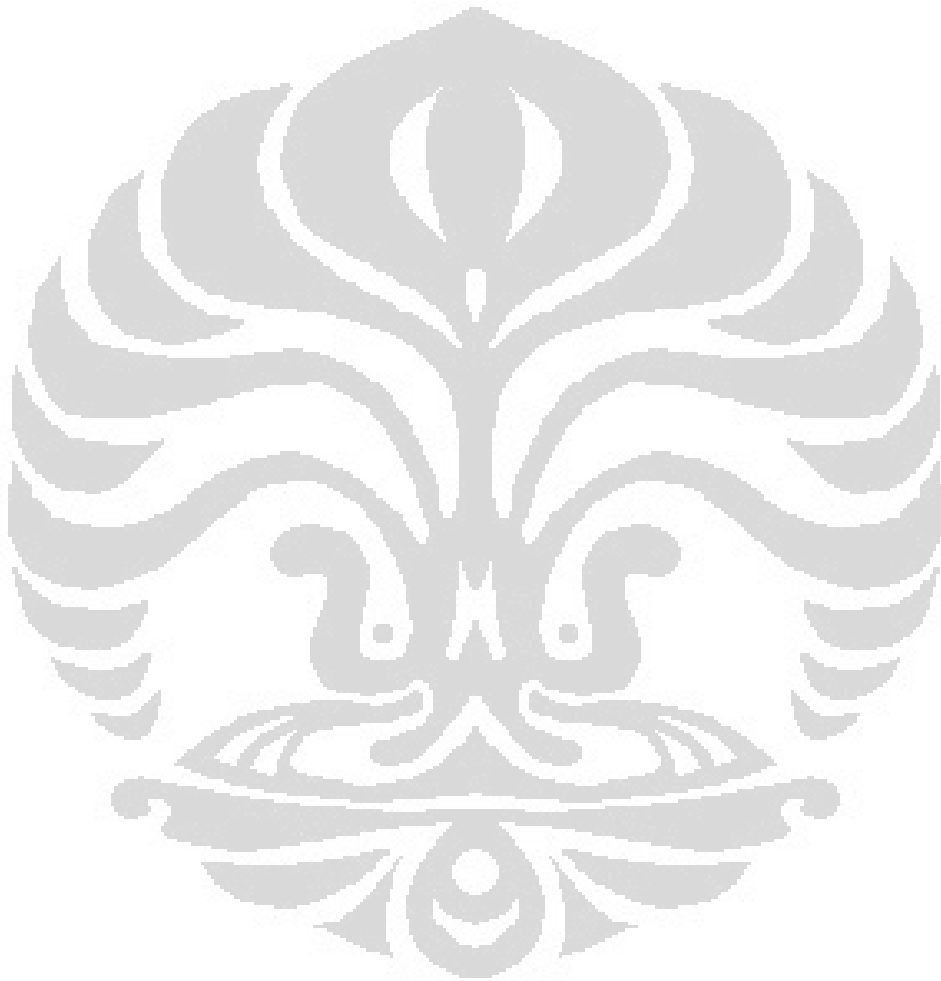
DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Jenis HPMCP	16
Tabel 3.1	Formula <i>beads</i> zink pektinat-kitosan mengandung Pentoksifillin	21
Tabel 3.2	Formula <i>beads</i> zink pektinat-kitosan yang disalut HPMCP HP-55 dan Eudragit L100-55 mengandung pentoksifillin ...	22
Tabel 4.1.	Data distribusi ukuran diameter <i>beads</i>	34
Tabel 4.2.	Data hasil pengukuran kadar air	35
Tabel 4.3.	Data hasil perhitungan persentase efisiensi proses	36



DAFTAR RUMUS

3.1	Effisiensi Proses.....	23
3.2	Effisiensi Penjerapan	25



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Larutan kitosab 2% dalam asam asetat 2%	51
Lampiran 2.	Larutan kitosan 2% setelah dicampur dengan zink asetat dihidrat	51
Lampiran 3.	Larutan pektin 5% dalam aqua bebas ion	52
Lampiran 4.	Larutan pektin 5% setelah ditambahkan pentoksifillin dengan perbandingan terhadap pektin 1 : 1	52
Lampiran 5.	Proses pembuatan <i>beads</i> zink pektinat-kitosan	53
Lampiran 6.	Kurva serapan pentoksifillin 10 ppm dalam medium HCl pH 1,2 pada panjang gelombang 273,0 nm	53
Lampiran 7.	Kurva serapan pentoksifillin 10 ppm dalam medium dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 273,8 nm.....	54
Lampiran 8.	Kurva serapan pentoksifillin 10 ppm dalam medium dapar fosfat pH 6 pada panjang gelombang 273,6 nm.....	54
Lampiran 9.	Reaksi ionisasi pada proses pembuatan <i>beads</i> zink pektinat-kitosan	55
Lampiran 10.	Data uji kandungan air	56
Lampiran 11.	Data uji distribusi diameter <i>beads</i>	56
Lampiran 12.	Data efisiensi proses pembuatan <i>beads</i> Zink pektinat-kitosan	56
Lampiran 13.	Data kurva kalibrasi kalibrasi pentoksifillin dalam medium asam klorida 0,1N pH 1,2 pada λ 273,00	57
Lampiran 14.	Data kurva kalibrasi kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 7,4 pada λ 273,80	57
Lampiran 15.	Data kurva kalibrasi kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 6 pada λ 273,60	57
Lampiran 16.	Data uji kandungan dan efisiensi penjerapan	58
Lampiran 17.	Data uji pelepasan obat pada medium HCl pH 1,2	58
Lampiran 18.	Data uji pelepasan obat pada medium dapar fosfat pH 7,4	59
Lampiran 19.	Data uji pelepasan obat pada medium dapar fosfat pH 6	59
Lampiran 20.	Bagan Perhitungan Kurva Kalibrasi Larutan Pentoksifillin..	60
Lampiran 21.	Rumus Perhitungan Uji Kandungan dan Efisiensi penjerapan	61
Lampiran 22.	Perhitungan pelepasan obat	62
Lampiran 23.	Data Teknis Kitosan	64
Lampiran 24.	Sertifikat Analisis Pektin LM	65
Lampiran 25.	Sertifikat Analisis Pentoksifillin	67
Lampiran 26.	Sertifikat Analisis Zink Asetat Dihidrat	68
Lampiran 27.	Sertifikat Analisis HPMCP HP-55	69
Lampiran 28.	Sertifikat Analisis Eudragit L 100-55	70

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sistem penghantaran obat ke kolon telah banyak dikembangkan untuk memfasilitasi efek obat di kolon maupun untuk meningkatkan bioavailabilitas obat yang terdegradasi di saluran cerna bagian atas. Sistem penghantaran obat ke kolon melalui pemberian obat peroral dapat ditujukan untuk berbagai penyakit kolon seperti *Inflammatory Bowel Disease* (IBD). IBD adalah gangguan autoimun dengan penyebab yang tidak diketahui dengan jelas, disertai aktivitas sitokin yang menyebabkan jaringan parut dan inflamasi jaringan. *Crohn disease* dan *ulcerative colitis* merupakan dua bentuk utama dari IBD (Corwin, 2007).

Salah satu pengobatan IBD yaitu dengan pentoksifilin, sebagai pengobatan untuk jaringan parut. Pentoksifilin merupakan turunan xantin yang digunakan dalam pengobatan penyakit pembuluh darah perifer dengan memperbaiki viskositas darah (Tjay & Kirana R., 2007). Pentoksifilin juga mempunyai aktifitas sebagai anti inflamasi (Fernandes, *et al.*, 2008).

Ada berbagai pendekatan dalam sistem pelepasan obat ke kolon yang terkontrol, yaitu pengendalian pelepasan obat berdasarkan pH (*pH-dependent system*), pengendalian pelepasan obat berdasarkan waktu transit di setiap kompartemen sistem saluran cerna (*time-dependent system*), dan pengendalian pelepasan obat berdasarkan aktivitas mikroflora yang ada di kolon (*colonic microflora-activated system*) (Fatima, Ashgar & Chandran, 2006).

Pada penelitian ini dikembangkan *beads* dengan penggunaan dua polimer alam yaitu pektin dan kitosan menggunakan Zn^{2+} sebagai penaut silang, dan penyalutan *beads* menggunakan HMPC HP-55 dan Eudragit L100-55. Solusi ini diharapkan mampu melepas pentoksifilin hanya saat sampai ke kolon, berdasarkan kemampuan akan variasi pH di sepanjang saluran pencernaan.

Kitosan merupakan polisakarida linear yang dihasilkan dari deasetilasi senyawa kitin yang terkandung dalam cangkang *crustaceae* seperti udang, lobster dan kepiting (Sakkinen, 2003). Salah satu sifat kitosan yang membuatnya menarik untuk digunakan dalam bidang farmasi adalah kemampuannya untuk terhidrasi dan membentuk gel dalam lingkungan asam (Rowe, Sheskey & Owen, 2009). Kitosan akan bersifat polikationik dalam lingkungan asam. Sifat tersebut membuat kitosan dapat berinteraksi dengan polimer lain yang bersifat anionik.

Salah satu polimer anionik dari alam yaitu pektin. Pektin merupakan polisakarida kompleks yang menyusun dinding sel tumbuhan tingkat tinggi. Namun pektin memiliki kelemahan pada sistem penghantaran ke kolon ini yaitu kelarutan pektin pada cairan cerna bagian atas, sehingga dapat digunakan kation divalen (Ca^{2+} atau Zn^{2+}) untuk menghasilkan gel yang kuat dan lebih tahan air. Hasil taut silang antara pektin dan Zn^{2+} , yang telah diuji pelepasan obatnya secara *in vitro* melalui cairan simulasi usus yang menunjukkan profil pelepasan obat tertunda yang lebih baik dibanding ion Ca^{2+} . Gugus karboksilat dari pektin dapat berikatan secara ionik dengan muatan positif dari gugus amin kitosan. Adanya interaksi antara pektin dan kitosan ini diharapkan dapat menstabilkan matriks Zn^{2+} dan pektin hingga sampai ke kolon (Das, Chaudhury & Ka-Yun, 2011).

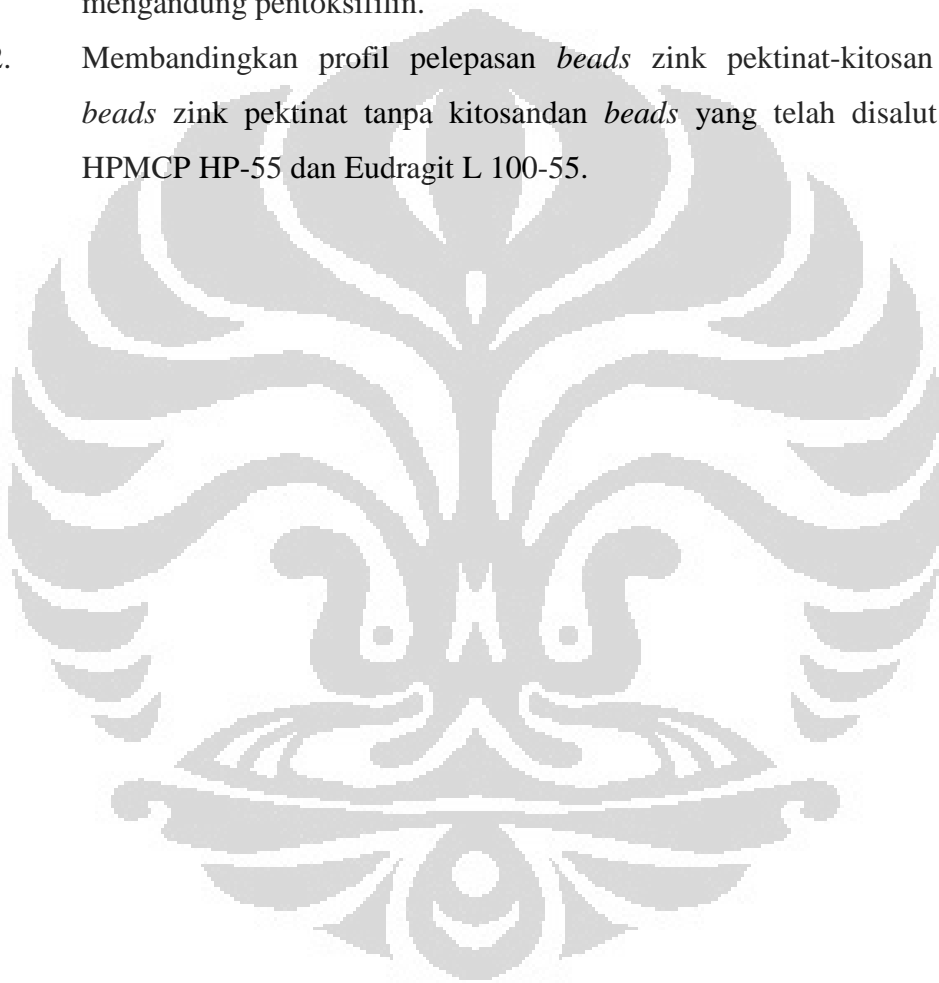
Pengembangan inovasi bentuk sediaan farmasi yang dapat menunda pelepasan obat merupakan hal yang mempunyai peluang besar, misalnya dengan penyalutan. Hidroksi Propil Metil Selulosa Ftalat (HPMCP) HP-55 dan Eudragit L100-55 adalah polimer sensitif pH yang biasa digunakan sebagai bahan penyalut yang mampu terlarut pada pH di atas 5,5 (Kamal, *et al.*, 2008).

HPMCP HP-55 merupakan polimer turunan selulosa yang tidak larut dalam air dan secara luas digunakan dalam formulasi sediaan farmasi oral sebagai bahan penyalut enterik untuk tablet maupun granul (Rowe, Sheskey & Owen, 2009). Eudragit L100-55 merupakan kopolimer asam metakrilat, yang digunakan sebagai bahan penyalut sensitif pH untuk menahan pelepasan obat di lambung dan diprioritaskan pelepasannya di usus (Rowe, Sheskey & Owen, 2009).

Beads zink pektinat-kitosan yang telah dibuat selanjutnya akan dikarakterisasi, terutama profil pelepasan obat yang akan dibandingkan dengan *beads* zink pektinat tanpa kitosan dan *beads* yang telah disalut dengan HPMCP HP-55 dan Eudragit L 100-55.

1.2 Tujuan Penelitian

1. Membuat dan mengkarakterisasi *beads* zink pektinat-kitosan yang mengandung pentoksifilin.
2. Membandingkan profil pelepasan *beads* zink pektinat-kitosan dengan *beads* zink pektinat tanpa kitosandan *beads* yang telah disalut dengan HPMCP HP-55 dan Eudragit L 100-55.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

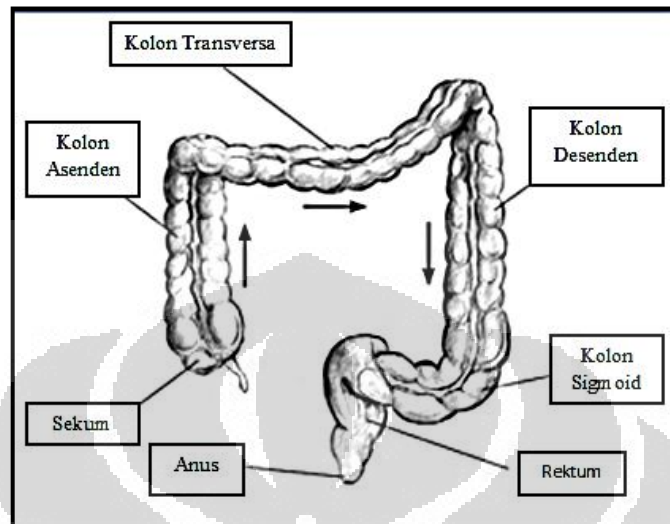
2.1 Penghantaran Obat ke Kolon

Sistem penghantaran obat ke kolon telah banyak dikembangkan untuk pengobatan beberapa penyakit di kolon. Sistem penghantaran obat ke kolon tersebut harus mampu melindungi obat dari degradasi dan pelepasan di saluran pencernaan bagian atas, serta memastikan bahwa obat tersebut terlepas di kolon (Fatima, Ashgar & Chandran, 2006). Banyak hal yang mempengaruhi pengembangan sistem penghantaran ini antara lain karakteristik saluran pencernaan serta metode yang dipakai untuk menghantarkan obat tersebut ke kolon.

Karakteristik saluran pencernaan yang penting untuk diperhatikan dalam pengembangan sistem penghantaran obat ke kolon adalah waktu transit dan kondisi pH pada masing-masing kompartemen saluran cerna tersebut. Lambung memiliki waktu transit yang bervariasi antara 15 menit sampai 3 jam dengan pH lambung berkisar antara 1,5-3,5 yang bergantung pada makanan dan kondisi fisiologi individu tersebut. Waktu transit maksimum rata-rata di kolon adalah 33 jam pada pria dan 47 jam pada wanita. Sedangkan pada usus halus memiliki waktu transit yang cenderung konstan yaitu antara 3-4 jam (Fatima, Ashgar & Chandran, 2006). PH usus halus mulai dari duodenum (pH 5,4 – 6,1) sampai di ileum (pH 7 – 8). PH kolon menunjukkan sedikit agak rendah dari pH usus halus (5,5 – 7,0) (Agoes, 2008).

Kolon memiliki karakteristik yang khas dibandingkan saluran pencernaan yang lain yaitu adanya mikroba yang menghasilkan enzim-enzim yang tertentu. Mikroba pada saluran pencernaan ada di setiap kompartemen namun paling banyak terdapat di kolon. Penghantaran obat ke kolon dapat dikembangkan dengan menggunakan bahan-bahan yang spesifik diuraikan oleh mikroba di kolon tersebut (Fatima, Ashgar & Chandran, 2006). Kolon terdiri dari beberapa bagian, yaitu sekum (tepat setelah usus kecil), kolon asenden, kolon transversa, kolon

desenden, kolon sigmoid (berbentuk S pada akhir kolon), dan rektum (dimana feses disimpan sampai akhirnya dikeluarkan) (National Institutes of Health, 2005).



[Sumber: National Institutes of Health, 2005, telah diolah kembali]

Gambar 2.1. Anatomi kolon

Pengembangan sistem penghantaran obat di kolon dapat dilakukan dengan tiga pendekatan yaitu pengendalian pelepasan obat berdasarkan pH (*pH dependent system*), pengendalian pelepasan obat berdasarkan waktu transit di setiap kompartemen sistem saluran cerna (*time dependent system*), dan pengendalian pelepasan obat berdasarkan aktivitas mikroflora yang ada di kolon (*colonic microflora activated system*) (Fatima, Ashgar & Chandran, 2006). Untuk memperoleh pelepasan zat aktif secara maksimal di kolon dapat dilakukan dengan kombinasi dari pendekatan di atas dan pemilihan eksipien serta teknik pembuatan sediaan yang tepat.

2.2 *Beads*

Beads adalah mikrokapsul bulat yang dimana obat dilapisi atau dienkapsulasi (Khazaeli, Pardakhty & Hassanzadeh, 2008). *Beads* sering digunakan sebagai pembawa obat yang bersifat pasif dan penargetan obat yang aktif (Nussinovitch, 2010). Hidrogel ini berbentuk tiga dimensi, bersifat

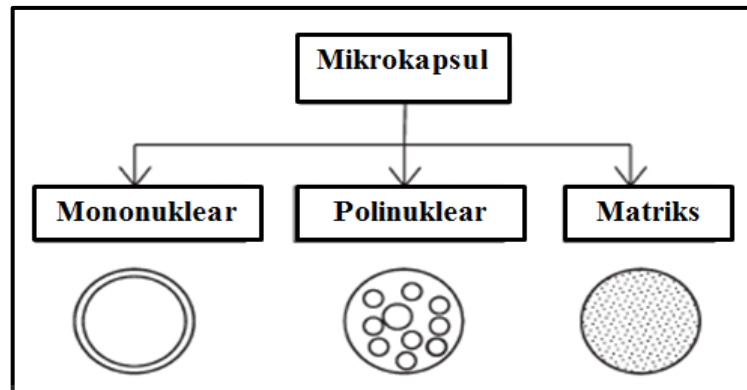
hidrofilik, dan polimer pembentuknya mampu menyerap sejumlah besar air atau cairan biologis jaringan. Penggunaan hidrogel dalam pelepasan obat yang terkontrol terbukti menguntungkan dalam banyak formulasi farmasi. Sensitivitas pH dari hidrogel adalah satu faktor penting dalam perancangan polimer sebagai matriks, yaitu terhadap variasi pH di sepanjang saluran cerna dan variasi enzim katabolik (Buranachai, Praphairaksit & Muangsin, 2010).

Hidrogel yang berasal dari polimer alam terutama polisakarida telah dipergunakan karena beberapa keuntungannya, seperti tidak toksik, biokompatibilitas dan biodegradabilitasnya (Buranachai, Praphairaksit & Muangsin, 2010). Saat mencapai kolon polisakarida mengalami pemecahan polimer oleh mikroorganisme yang akan menyebabkan penurunan berat molekul sehingga hilangnya kekuatan mekanik dan tidak mampu menahan obat lagi (Jain, Gupta & Manisha, 2007).

2.3 Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi adalah proses membungkus tetesan kecil dari cairan atau partikel dengan film tipis. Umumnya ukuran partikel dari mikrokapsul ini adalah antara 1 μm dan 1 mm, dengan berbentuk bulat atau tidak teratur. Proses mikroenkapsulasi memiliki beberapa tujuan, yaitu melindungi bahan inti yang sensitif atau tidak stabil dari pengaruh lingkungan, menutupi rasa dan bau yang tidak enak, mengatur pelepasan bahan inti dan mengurangi iritasi bahan inti terhadap lambung dan saluran pencernaan (Ghosh, 2006).

Mikrokapsul dikalsifikasi menjadi tiga macam berdasarkan morfologinya, yaitu mononuklear, polinuklear dan tipe matriks. Tipe mononuklear terdiri dari satu inti yang dikelilingi bahan penyalut (dinding mikrokapsul), sedangkan tipe polinuklear terdiri dari banyak inti dalam satu mikrokapsul. Pada tipe matriks, bahan inti terdistribusi secara homogen pada bahan penyalut (Ghosh, 2006).



[Sumber: Ghosh, 2006, telah diolah kembali]

Gambar 2.2. Morfologi mikrokapsul

2.3.1 Metode Pembuatan Mikrokapsul

Ada banyak metode enkapsulasi yang dapat digunakan untuk membuat mikrokapsul. Berikut ini adalah beberapa metode pembuatan mikrokapsul yang umum digunakan:

2.3.1.1 *Pan coating*

Proses penyalutan menggunakan *pan coating* merupakan cara tertua dalam industri farmasi untuk melapisi partikel kecil atau tablet. Partikel-partikel digulingkan perlahan di dalam panci saat bahan penyalut ditambahkan (Tiwari, Goel, Kishore & Sharma, 2010).

2.3.1.2 Metode pemisahan koaservasi

Secara garis besar, proses ini terdiri dari tiga tahapan. Pertama, pembentukan tiga fase kimia yang tidak tercampurkan, meliputi cairan pembawa, fase bahan inti, dan fase bahan penyalut. Kedua, penempatan fase bahan penyalut. Hal ini dikerjakan dengan pencampuran fisik yang terkontrol dari bahan penyalut dan bahan inti pada cairan pembawa. Ketiga, pengerasan penyalut yang biasa dilakukan dengan teknik panas atau ikatan silang untuk membentuk suatu mikrokapsul (Tiwari, Goel, Kishore & Sharma, 2010).

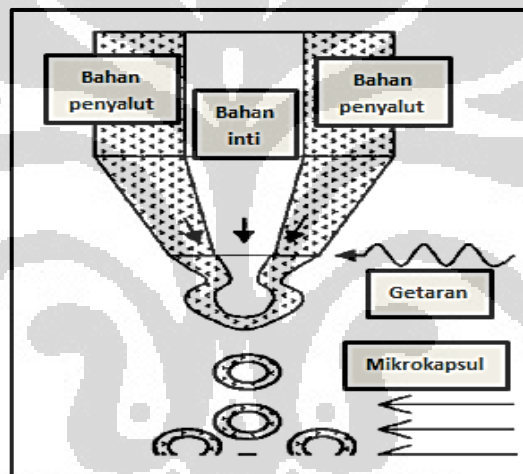
2.3.1.3 Semprot kering dan semprot beku

Proses pengeringan semprot dan pembekuan semprot sama-sama meliputi pendispersian bahan inti dalam bahan penyalut yang dicairkan dan

menyemprotkan campuran inti-penyalut ke dalam suatu kondisi lingkungan sehingga terjadi pemadatan yang relatif cepat dan terbentuk mikrokapsul. Perbedaan kedua metode ini adalah cara dilaksanakannya pemadatan penyalut. Pada metode semprot kering, pemadatan penyalut dipengaruhi oleh penguapan pelarut, sedangkan pada metode semprot beku, pemadatan penyalut dilakukan dengan membekukan secara termal suatu bahan penyalut yang melebur (Ghosh, 2006).

2.3.1.4 Metode ekstruksi massa (lapisan dispersi)

Campuran bahan inti cair dan bahan penyalut dikeluarkan melalui ekstruder dibawah pengaruh getaran. Kemudian massa ini untuk mendapatkan hasil yang bulat (Ghosh, 2006).

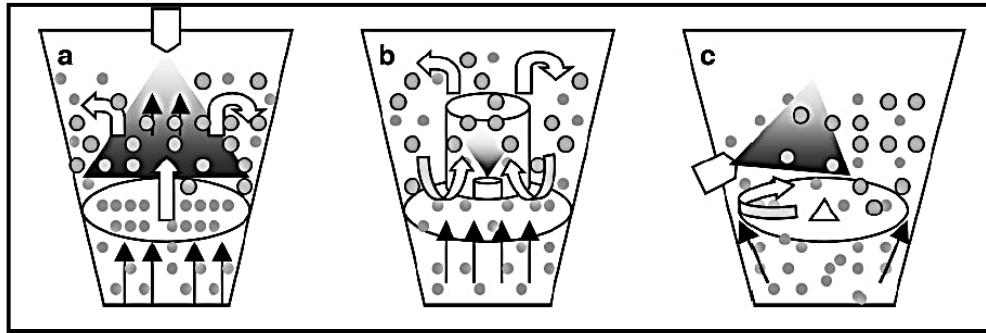


[Sumber: Ghosh, 2006, telah diolah kembali]

Gambar 2.3. Skema metode ekstruksi massa

2.3.1.5 Teknologi *Fluid bed dryer*

Prinsip teknik ini adalah pengeringan dengan memanfaatkan aliran udara panas dengan kecepatan tertentu. Lapisan cair disemprotkan ke partikel dan penguapan yang cepat membantu dalam pembentukan lapisan luar pada partikel. Ketebalan dan formulasi lapisan dapat diperoleh seperti yang diinginkan. Ada tiga jenis *fluid bed dryer* ini, yaitu semprot atas, semprot bawah, dan semprot tangensial (Tiwari, Goel, Kishore & Sharma, 2010).



Keterangan: a. Semprot bawah; b. Semprot bawah; c. Semprot tangensial

[Sumber: Ghosh, 2006, telah diolah kembali]

Gambar 2.4. Skema teknologi *Fluid bed dryer*

2.3.1.6 Penguapan pelarut

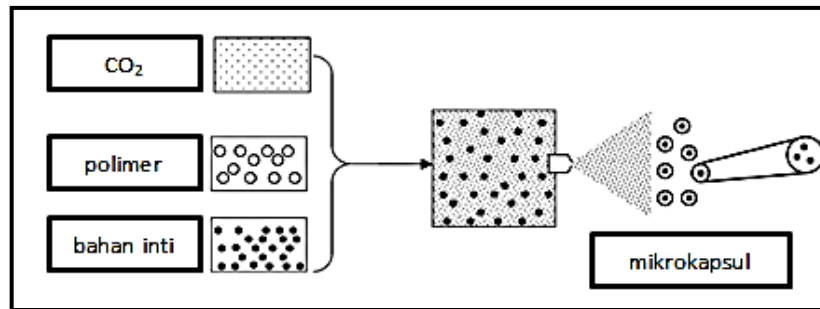
Penyalut mikro kapsul dilarutkan dalam suatu pelarut yang mudah menguap. Bahan inti yang akan dimikroenkapsulasi dilarutkan atau didispersi dalam larutan polimer dengan pengadukan. Campuran kemudian dipanaskan untuk menguapkan pelarut polimer. Mikro kapsul terbentuk dengan menguapkan polimer dengan pengadukan terus menerus (Tiwari, Goel, Kishore & Sharma, 2010).

2.3.1.7 Cakram berputar

Suspensikan partikel inti dalam larutan penyalut, tuangkan dalam cakram berputar sehingga partikel inti akan terlapisi bahan penyalut. Partikel yang telah terlapisi kemudian dilemparkan ke bagian tepi cakram dengan gaya sentrifugal (Tiwari, Goel, Kishore & Sharma, 2010).

2.3.1.8 *Rapid expansion of supercritical fluids*

Supercritical Fluids mengandung bahan aktif dan bahan penyalut yang dipertahan dalam tekanan tinggi dan kemudian dilepaskan ke atmosfer melalui nozel kecil. CO₂ dan N₂O paling banyak yang digunakan menjadi superkritis (Ghosh, 2006).



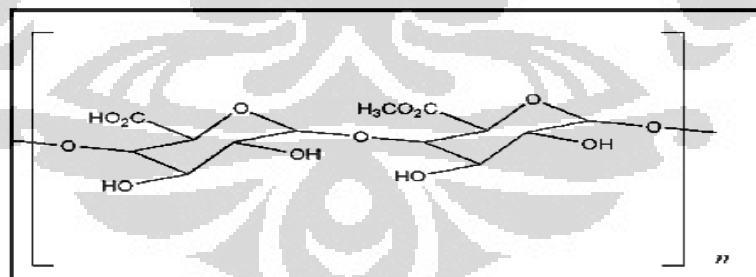
[Sumber: Ghosh, 2006, telah diolah kembali]

Gambar 2.5. Skema metode *Rapid expansion of supercritical fluids*

2.3.2 Mekanisme Pelepasan Obat dari Mikrokapsul

Pelepasan obat dari *beads* tergantung komposisi dan morfologi polimer, ukuran dan kepadatan *beads*, 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. Pada sistem matriks, obat terdistribusi secara seragam dan pelepasan terjadi dengan cara difusi atau erosi dari matriks (Rani, 2010).

2.4 Pektin



[Sumber: Rowe, Sheskey & Owen, 2009]

Gambar 2.6. Struktur kimia pectin

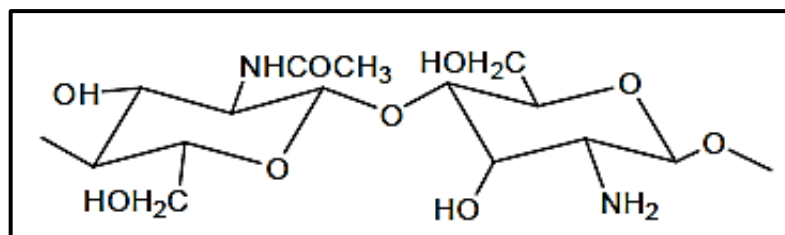
Pektin adalah karbohidrat dengan berat molekul yang tinggi, terdiri dari rantai asam galakturonat yang terhubung sebagai 1,4 α -glukosida (Rowe, Sheskey

& Owen, 2009). Pektin harus terdiri dari setidaknya 65% asam galakturonat (Willats, Knox & Mikkelsen, 2006). Berat molekul pektin adalah 30.000 hingga 100.000. Pektin berupa serbuk putih kekuningan halus atau kasar, tidak berbau dan memiliki rasa seperti mucilago (Rowe, Sheskey & Owen, 2009). Pektin diperoleh dari ekstrak encer asam dari bagian dalam kulit buah jeruk atau apel pomace, yang larut dalam 20 bagian air dan membentuk cairan kental (Sweetman, 2009). Pektin merupakan bahan reaktif dan stabil, tetapi harus disimpan dalam tempat yang sejuk dan kering. Pektin digunakan dalam formulasi sediaan oral dan produk makanan karena pektin merupakan bahan yang tidak beracun dan tidak mengiritasi (Rowe, Sheskey & Owen, 2009).

Pektin diklasifikasikan menurut tingkat metil-esterifikasi. Jika rasio esterifikasi (disebut derajat esterifikasi/ DE) dengan yang tidak diesterifikasi lebih besar dari 50% maka disebut ester tinggi atau HM (untuk metoksi tinggi). Sedangkan jika rasio esterifikasi dengan yang tidak diesterifikasi kurang dari 50%, maka disebut ester rendah atau pektin LM (untuk metoksi rendah). Nilai DE untuk pektin HM komersial berkisar antara 60% - 70%, sedangkan untuk pektin LM berkisar antara 20% - 40%. Pektin dengan DE 65% memiliki nilai pKa 3,5 (Sriamornsak, 2003). Pektin memiliki berbagai manfaat dalam bidang industri makanan dan farmasi (aplikasi medis), terutama karena kemampuannya dalam pembentukan gel (Liu, Fishman, Kost & Hicks, 2003). Pektin HM membentuk gel dengan adanya gula dan asam, sedangkan pektin LM perlu adanya kation divalen untuk pembentukan gel. Mekanisme gelasi dari pektin LM terutama pada model "egg box" (Sriamornsak, 2003).

Pektin telah dipakai sebagai media yang potensial untuk pengiriman obat dalam bentuk *beads* dengan gelasi ion. Pelepasan obat dari *beads* pektin dipengaruhi oleh tingkat erosi *beads* gel tersebut. *Beads* pektin dengan ion zink sebagai matriks menghasilkan jaringan yang lebih kuat daripada ion kalsium. *Beads* pektin yang terbentuk dievaluasi pelepasan obat dalam kondisi serupa saluran cerna secara keseluruhan (Nussinovitch, 2010).

2.5 Kitosan



[Sumber:Sakkinen, 2003]

Gambar 2.7.Struktur kimia kitosan

Kitosan merupakan polisakarida yang terdiri dari kopolimer glukosamin dan N-asetilglukosamin (Rowe, Sheskey & Owen, 2009). Kitosan dihasilkan dari deasetilasi senyawa kitin yang terkandung dalam cangkang *crustaceae* seperti udang, lobster dan kepiting. Derajat deasetilasi untuk kitosan umumnya berkisar antara 70% - 95% dengan bobot molekul sekitar 10-1000 kDa (Sakkinen, 2003). Proses pembuatan kitosan dari kulit udang melalui empat tahap yaitu deproteinisasi, demineralisasi, dekolorisasi dan deasetilasi (Dutta, Joydeep & Tripathi, 2004).

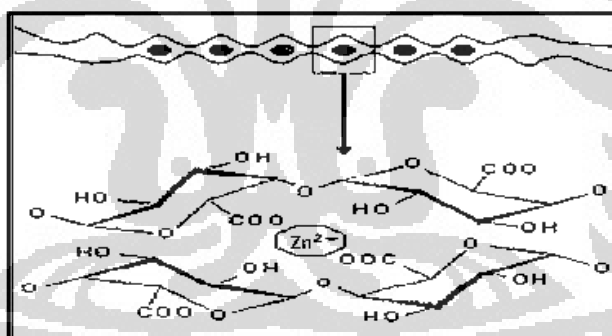
Kitosan memiliki bentuk serbuk atau serpihan berwarna putih atau putih pucat dan tidak berbau. Kitosan juga merupakan polimer biokompatibel dan biodegradable. Kitosan tidak larut dalam suasana basa dan netral akan tetapi dapat bereaksi dengan asam organik dalam suasana asam. Kitosan mudah larut dalam 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 & Owen, 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 (Sakkinen, 2003).

2.6 Metode Gelasi Ionik

Metode gelasi didasarkan pada kemampuan polielektrolit untuk bertaut silang dengan ion membentuk hidrogel. *Beads* hidrogel diproduksi dengan meneteskan larutan polimer yang berisi obat ke dalam larutan kation polivalen. Kation berdifusi ke dalam tetesan polimer yang berisi obat, membentuk kisi-kisi tiga dimensi dari bagian yang tersambung silang secara ionik (Patil, 2010). Gelasi ionik seringkali diikuti dengan kompleksasi polielektrolit dengan polielektrolit yang berlawanan. Pembentukan ikatan sambung silang ini akan memperkuat kekuatan mekanis dari partikel yang terbentuk (Swabrick, 2007). Ikatan sambung silang ini dapat terjadi secara ionik maupun kovalen (Maskevich, 2007).

Ketika pektin LM yang mengandung pentoksifilin diteteskan ke larutan ion kalsium atau zink, maka *beads* terbentuk seketika dengan gelasi ionotropik. Dalam proses ini, *crosslink* antar molekul dibentuk antara gugus karboksilat dari pektin LM yang bermuatan negatif dan dengan ion positif yang berasal dari kalsium ataupun zink yang akan membentuk “egg box” (interaksi antara kation dan gugus karboksilat) (Sriamornsak, 2003).



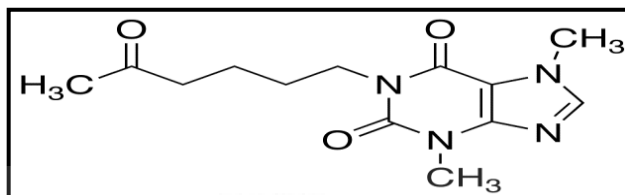
[Sumber: Sriamornsak, 2003, telah diolah kembali]

Gambar 2.8. Ikatan antara ion positif zink dan ion negatif pektin membentuk model “egg box”

Taut silang antara pektin dengan ion kalsium atau zink, dan juga dengan polimer biokompatibel seperti kitosan dapat menurunkan kelarutan, meluasnya pembengkakan dan erosi polimer, tetapi meningkatkan kekuatan mekanik dan hidrofobik dari sediaan. Matriks pektin dengan kitosan dapat menghambat pelepasan obat lebih lanjut (Nussinovitch, 2010). Kitosan ini akan berinteraksi

dengan pektin membentuk struktur kompleks yang stabil hingga saatnya tiba ke kolon, yang diikuti degradasi cepat di usus (Das, Chaudhury & Ka-Yun, 2011).

2.7 Pentoksifilin



[Sumber: Sweetman, 2009]

Gambar 2.9. Struktur kimia pentoksifilin

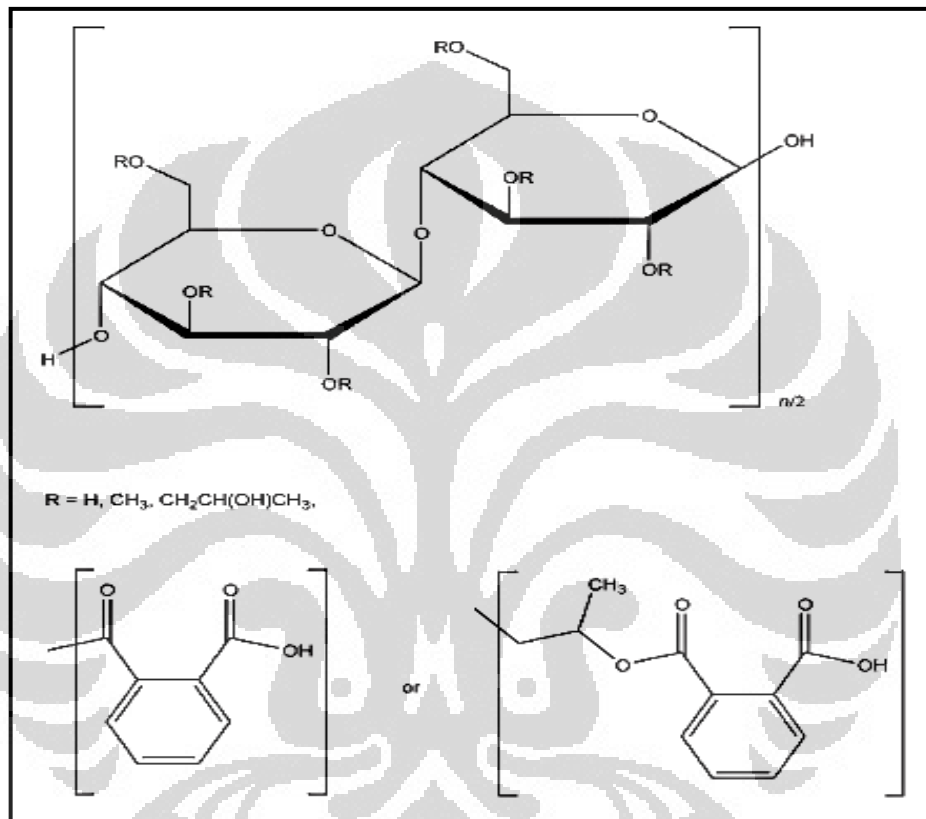
Nama Kimia	:Okspentifilin; Oxpentifylline; Pentoksifilin; Pentoksifilinas; Pentoksifylliini; Pentoxifilina; Pentoxifillin; Pentoxifylin; Pentoxifyllin; Pentoxifyllinum; 3,7-Dimethyl-1-(5-oxohexyl) xanthine.
Rumus Struktur	: $C_{13}H_{18}N_4O_3$
Berat Molekul	:278.3
Pemerian	:Serbuk kristal putih atau 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 dengan aksi utamanya dalam penurunan viskositas darah. Hal ini dilaporkan untuk meningkatkan aliran darah ke jaringan dan meningkatkan oksigenasi jaringan pada pasien dengan penyakit pembuluh darah perifer dan peningkatan tekanan oksigen di korteks serebral dan dalam cairan serebrospinal (Sweetman, 2009).

Pada 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. Pentoksifilin

mudah diserap saluran pencernaan dengan mengalami metabolisme *First Pass Effect* (FPE) di hati dengan nilai $T_{1/2}$ 0,4-0,8 jam. Dalam waktu 24 jam sebagian besar dari dosis diekskresikan dalam urin, terutama sebagai metabolit dan kurang dari 4% ditemukan dalam tinja (Sweetman, 2009).

2.8 Hidroksi Propil Metil Selulosa Ftalat (HPMCP)



[Sumber: Rowe, Sheskey & Owen, 2009]

Gambar 2.10. Struktur kimia Hidroksi Propil Metil Selulosa Ftalat (HPMCP)

Hidroksi Propil Metil Selulosa Ftalat (HPMCP) merupakan senyawa organik turunan derivat selulosa dengan substitusi gugus metoksi, gugus hidroksi-propoksi dan ftalil. Berbagai jenis HPMCP tersedia secara komersial dengan berat molekul rata-rata 80.000 – 13.000. HPMCP memiliki bentuk butiran granul atau serpih berwarna putih atau sedikit putih, tidak berbau atau sedikit berbau asam, dan tidak berasa. Secara umum HPMCP praktis tidak larut dalam air dan etanol,

larut dalam cairan alkali, campuran aseton dan metanol, campuran diklormetan dan metanol, serta larut dalam aseton (Rowe, Sheskey & Owen, 2009).

HPMCP merupakan polimer yang tidak larut dalam air yang secara luas digunakan dalam formulasi farmasi oral sebagai bahan penyalut enterik untuk tablet maupun granul. Pada pH rendah (1-3) dalam lambung, HPMCP tidak terionisasi. Peningkatan pH menyebabkan gugus karboksil mengalami disosiasi dan polimer menjadi larut dalam air (Rowe, Sheskey & Owen, 2009).

Ada tiga jenis HPMCP yaitu HP-50, HP-55, dan HP-55S. Perbedaan dari ketiganya berdasarkan kandungan gugus hidroksi propoksi, metoksi, ftalil serta berat molekulnya. Kode S pada HP-55S menunjukkan kelas berat molekul tinggi, yang menghasilkan penyalut dengan resistensi yang lebih besar untuk retak. Kandungan alkiloksi dan karboksi benzoilnya menentukan sifat-sifatnya dan kelarutannya pada pH tertentu (Rowe, Sheskey & Owen, 2009).

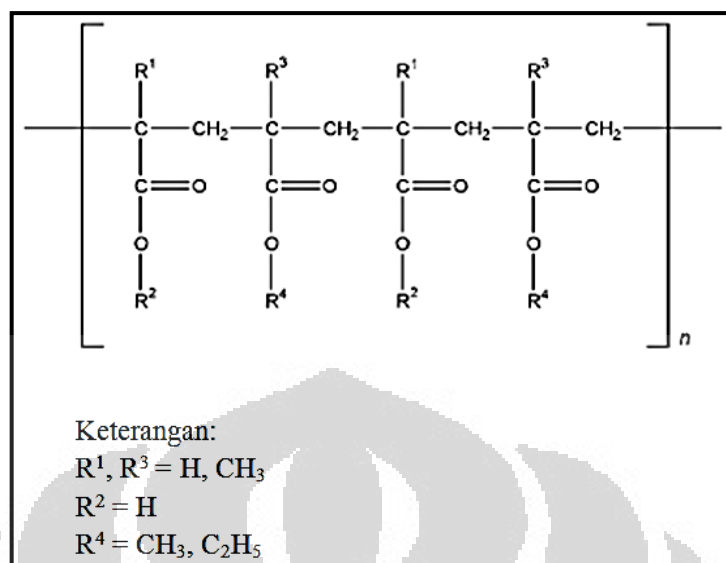
Tabel 2.1. Jenis HPMCP

[Rowe, Sheskey & Owen, 2009, telah diolah kembali]

Jenis	Kadar hidroksi propoksi	Kadar metoksi	Kadar ftalil	Bobot molekul
HP-50	6-10%	5-9%	5-9%	84.000
HP-55	20-24%	18-22%	18-22%	78.000
HP-55S	21-27%	27-35%	27-35%	132.000

HPMCP HP-55 digunakan sebagai pembentuk dinding mikrokapsul (*wall former*) yang dapat menghambat larutnya obat dalam cairan lambung. HPMCP HP-55 biasa digunakan sebagai polimer salut enterik karena sifatnya yang terdegradasi pada pH diatas 5,5 (Rowe, Sheskey & Owen, 2009). Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa HPMCP HP-55 yang dipakai sebagai penyalut pada sediaan salut enterik dengan metode semprot kering, dapat melindungi ketoprofen dengan baik dari pengaruh pH lambung serta dapat terdegradasi dengan cepat pada pH intestinal (Palmieri, 2002).

2.9 Eudragit L100-55



[Sumber: Rowe, Sheskey & Owen, 2009]

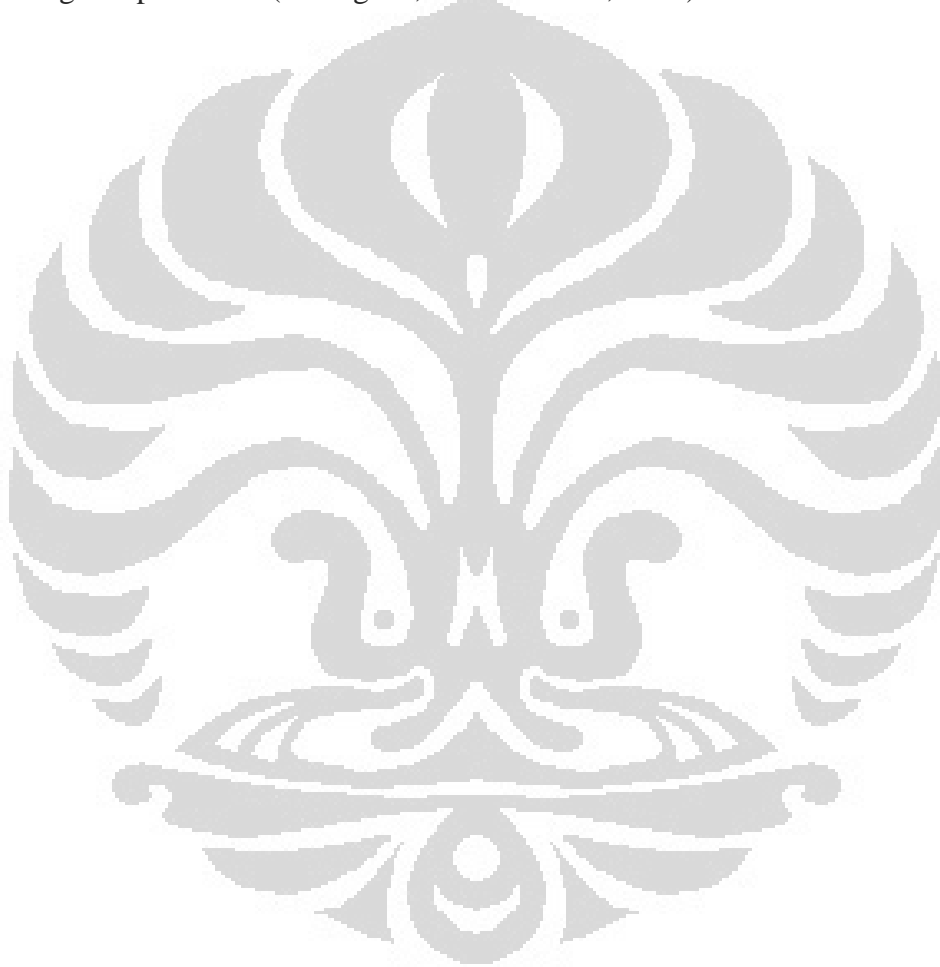
Gambar 2.11. Struktur kimia Eudragit L100-55

Eudragit L100-55 adalah polimer turunan metakrilat yang mengandung kopolimer anionik poli (asam metakrilat, etil akrilat) 1:1. Berbentuk serbuk berwarna putih dengan kandungan polimer 95%. Eudragit L100-55 larut dalam alkohol dan aseton, serta praktis tidak larut dalam etil asetat, metilen klorida, petroleum eter dan air (Rowe, Sheskey & Owen, 2009).

Polimer sebagai bahan penyalut yang bergantung pH, yang umum digunakan adalah kopolimer asam metakrilat, salah satunya dikenal sebagai Eudragit L100-55 (merek dagang terdaftar dari Rohm Farmasi, Darmstadt, Jerman) (Chourasia & Jain, 2003). Komposisi yang tepat pada derivat metakrilat digunakan untuk menargetkan pelepasan obat pada lapisan pH tertentu. Eudragit L100-55 dirancang untuk larut pada pH 5,5 di duodenum, Eudragit L100 pada pH 6,0 di jejunum, Eudragit S100 pada pH 6,0-7,0 di ileum dan Eudragit FS30D pada pH di atas 7,0 dirancang untuk pelepasan obat pada kolon (Rowe, Sheskey & Owen, 2009). Nilai-nilai ini mengasumsikan bahwa pasien memiliki nilai-nilai pH yang khas atau daerah dari saluran gastrointestinal yang mungkin diperlukan modifikasi untuk pasien tertentu (Singh, 2007). Kopolimer asam metakrilat, juga

diketahui digunakan sebagai bahan penyalut yang sensitif pH untuk menjaga obat dan di prioritaskan pelepasannya di usus. Faktor penting yang mempengaruhi kinerja dari polimer adalah nilai pH di mana terjadi disolusi. Pada lambung, polimer Eudragit L100-55 tidak tererosi, namun erosi polimer terjadi pada deudenum (Dan, 2005).

Turunan metakrilat dengan substitusi yang berbeda-beda dipersiapkan untuk evaluasi sebagai penyalut yang potensial untuk sistem penghantaran penargetan pada usus (Rodriguez, Jato & Torres, 1998).



BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmasetika dan Formulasi Tablet Departemen Farmasi Fakultas MIPA Universitas Indonesia, dalam kurun waktu Februari – Mei 2012

3.2 Alat

Neraca analitik (Shimadzu EB-30, Jepang), pH meter (Eutech Instruments pH 510, Singapura), Alat *moisture content* (AMB 50, Jepang), spektrofotometer UV-VIS (Shimadzu UV-1800, Jepang), desikator, ayakan (Retsch, Jerman), sentrifugator (Kubota 5100, Jepang), *Scanning Electron Microscopy, fine coater*, alat pengaduk magnetik (C-MAG HS 7 IKA), *syring needle 26G* (Terumo, Jepang), alat-alat gelas.

3.3 Bahan

Pentoksifillin diperoleh dari PT. Kalbe Farma (Chemagis), kitosan (Biotech Surindo, Indonesia), pektin LM (Danisco, Amerika Serikat), zink asetat dihidrat (Merck, Jerman), HPMCP HP-55 (ShinEtsu, Jepang), Eudragit L100-55 (Evonik, Jerman), natrium hidroksida (Merck, Jerman), asam asetat glasial (Merck, Jerman), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), asam klorida (Merck, Jerman), aseton, aquadest dan aqua bebas ion (Brataco, Indonesia)

3.4 Cara Kerja

3.4.1 Optimasi Pembuatan *Beads* Zink Pektinat-Kitosan Kosong

Pembuatan *beads* zink pektinat-kitosan kosong dilakukan untuk mendapatkan kondisi optimum dalam pembuatan *beads*. Pada pembuatan *beads*

kosong ini, kondisi optimum ditentukan dari konsentrasi larutan pektin dan konsentrasi zink asetat dihidrat.

Beads kosong dibuat dengan metode gelasi ionik menggunakan pektin dengan konsentrasi optimasi 3%, 4%, 5%, dan 6%. Pektin didispersikan dalam aqua bebas ion pada pengadukan magnetik. Kitosan dengan konsentrasi 1% dilarutkan dalam asam asetat 2% pada pengaduk magnetik, kemudian dicampur dengan zink asetat dihidrat. Konsentrasi zink asetat dihidrat yang digunakan dalam optimasi adalah 3%, 4% dan 5%. Larutan campuran kitosan dan zink asetat dihidrat dicek pH menggunakan pH meter, pH larutan campuran ini diatur hingga diperoleh pH 1,5 dengan HCl 2N.

Larutan pektin diteteskan perlahan menggunakan *syringe needle* 26 G ke dalam larutan campuran kitosan dan zink asetat dihidrat. Kecepatan pengadukan pembentukan *beads* yang digunakan adalah 200 rpm. *Beads* yang terbentuk didiamkan selama 30 menit. Setelah itu, *beads* ditampung dengan penyaringan, dicuci berulang kali dengan aqua bebas ion dan dikeringkan pada suhu kamar (25°C) selama 48 jam. Formula *beads* kosong terbaik digunakan untuk membuat *beads* zink pektinat-kitosan dengan variasi perbandingan konsentrasi kitosan. Formula yang dikatakan terbaik adalah formula yang menghasilkan bentuk *beads* yang bulat.

3.4.2 Pembuatan *Beads* Zink Pektinat-Kitosan Mengandung Pentoksifillin

Beads zink pektinat-kitosan mengandung pentoksifillin dibuat dengan metode gelasi ionik dengan formula yang sebelumnya telah dioptimalkan. Pektin dengan konsentrasi 5% didispersikan dalam aqua bebas ion pada pengaduk magnetik. Sejumlah pentoksifillin dengan perbandingan 1:1 terhadap pektin didispersikan ke dalam larutan pektin hingga homogen.

Pada formulasi ini dilakukan variasi perbandingan konsentrasi kitosan yaitu 0%, 1% dan 2%. Kitosan dilarutkan dalam asam asetat 2% pada pengaduk magnetik, kemudian ditambahkan 5% zink asetat dihidrat. Larutan campuran

kitosan dan zink asetat dihidrat dicek pH menggunakan pH meter. PH larutan diatur dengan HCl 2N hingga diperoleh pH 1,5.

Larutan campuran pentoksifilin dan pektin dimasukkan ke dalam *syring needle* 26 G. Larutan campuran ini ditetaskan perlahan ke dalam larutan campuran kitosan dan zink asetat dihidrat dengan pengadukan magnetik pada kecepatan 200 rpm. *Beads* yang terbentuk didiamkan selama 30 menit, kemudian dicuci berulang kali dengan aqua bebas ion dan keringkan *beads* pada suhu kamar (25°C) selama 48 jam (Das, Chaudhury & Ka-Yun, 2011).

Tabel 3.1. Formula *beads* zink pektinat-kitosan yang mengandung pentoksifillin

Kode Formula	Kitosan (%)	Zink asetat dihidrat (%)	Pektin : Pentoksifillin
F1	0	5	1 : 1
F2	1	5	1 : 1
F3	2	5	1 : 1

3.4.3 Penyalutan *Beads* Zink Pektinat-Kitosan Mengandung Pentoksifillin

Penyalutan *beads* zink pektinat-kitosan yang mengandung pentoksifillin dengan dilakukan dengan bahan penyalut HPMCP HP-55 dan Eudragit L100-55. Kosentrasi masing-masing yang digunakan yaitu 10% HPMCP HP-55 dan 10% Eudragit L100-55.

HPMCP HP-55 10% dilarutkan dalam aseton dengan pengupan pelarut pada suhu 55°C. *Beads* zink pektinat-kitosan pentoksifillin yang telah kering ditambahkan ke dalam larutan HPMCP HP-55 yang telah mengental dengan diaduk terus menerus hingga larutan menjadi kering dan *beads* dipisahkan satu per satu.

Pada penyalutan menggunakan Eudragit L100-55, digunakan kosentrasi 10%. Eudragit L100-55 dilarutkan dalam aseton pada suhu penguapan pelarut 55°C. *Beads* zink pektinat-kitosan pentoksifillin lainnya ditambahkan ke dalam

larutan Eudragit L100-55 yang telah mengental sambil diaduk terus menerus hingga larutan menjadi agak kering, kemudian *beads* dipisahkan satu per satu.

Hasil *beads* salut HPMCP HP-55 dan Eudragit L100-55 ini selanjutnya akan dibandingkan profil pelepasannya dengan *beads* zink pektinat-kitosan pentoksifillin.

Tabel 3.2. Formula *beads* zink pektinat-kitosan yang disalut HPMCP HP-55 dan Eudragit L100-55 mengandung pentoksifillin

Kode Formula	Bahan penyalut	% bahan penyalut	Pelarut	Suhu penguapan pelarut
F4	HPMCP HP-55	10	Aseton	55°C
F5	Eudragit L100-55	10	Aseton	55°C

Keterangan: F4 dan F5, adalah penyalutan *beads* zink pektinat-kitosan mengandung pentoksifillin formula 3

3.5 Karakterisasi *Beads*

3.5.1 Bentuk dan Morfologi *Beads*

Bentuk dan morfologi permukaan *beads* diamati dengan menggunakan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM). *Beads* yang kering disalut dengan logam emas menggunakan *fine coater* di bawah vakum, kemudian sampel diuji dengan SEM (Das, Chaudhury & Ka-Yun, 2011).

3.5.2 Distribusi Ukuran Diameter *Beads*

Pengukuran diameter *beads* ini dilakukan dengan menggunakan ayakan bertingkat. Suatu seri ayakan dengan nomor ayakan 16, 25, 35 dan 45 disusun secara menurun dari ukuran lubang 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.

3.5.3 Penentuan Kadar Air

Kadar air diuji dengan menggunakan alat *moisture content*. Satu gram *beads* diletakkan di atas wadah alumunium secara merata, kemudian penentuan kadar air dimulai. Nilai yang terbaca pada alat kemudian dicatat.

3.5.4 Efisiensi Proses

Efisiensi proses ditentukan dengan membandingkan jumlah *beads* yang diperoleh terhadap semua bahan pembentuk *beads*. Rumus yang digunakan adalah sebagai berikut:

$$Wp = \frac{Wm}{Wt} \times 100\% \quad (3.1)$$

Keterangan :

Wp = faktor perolehan kembali proses

Wm = bobot bahan pembentuk

Wt = bobot hasil yang diperoleh

3.5.5 Uji Kandungan Obat, Efisiensi Penjerapan dan Pelepasan Obat Secara *In Vitro*

3.5.5.1 Pembuatan Larutan Kalium Dihidrogen Fosfat 0,2 M

Larutkan 27,22 g kalium dihidrogenfosfat dalam aqua bebas CO₂ hingga 1000 ml, kocok hingga homogen.

3.5.5.2 Pembuatan Larutan Natrium Hidroksida 0,2 N

Larutkan 8,02 g natrium hidroksida dalam aqua bebas CO₂ hingga 1000 ml, kocok hingga homogen.

3.5.5.3 Pembuatan Larutan Asam Asetat Glisial 2%

Larutkan 20 ml asam asetat glisial ke dalam aquadest hingga 1000 ml, kocok hingga homogen.

3.5.5.4 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.

3.5.5.5 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).

3.5.5.6 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).

3.5.5.7 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. Dibuat larutan pentoksifillin dalam larutan HCl 0,1 N pH 1,2, larutan dapar fosfat pH 7,4, dan larutan dapar fosfat pH 6 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.

3.5.5.8 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 berbagai rentang konsentrasi.

Ditimbang dengan seksama 50,0 mg pentoksifillin, kemudian dimasukkan dalam labu ukur 50,0 ml dan ditambahkan larutan HCl 0,1N pH 1,2. Kocok hingga larut dan larutan dicukupkan hingga diperoleh konsentrasi 1000 ppm. Larutan ini kemudian diencerkan hingga didapat konsentrasi sebesar 100 ppm dan dilakukan pengenceran kembali sehingga didapatkan 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. Pembuatan larutan kalibrasi pada dapar fosfat pH 6 dan dapar fosfat pH 7,4 dilakukan dengan prosedur yang sama dengan pembuatan larutan kalibrasi pada larutan HCl pH 1,2. Masing-masing larutan pengenceran dilakukan pengukuran pada panjang gelombang maksimum pentoksifillin dalam larutan dapar fosfat pH 6 dan dapar fosfat pH 7,4.

Kemudian dibuat kurva kalibrasi hubungan antara konsentrasi dan serapan yang diperoleh sehingga didapatkan persamaan linier $y = a + bx$.

3.5.5.9 Uji Kandungan Obat dan Efisiensi Penjerapan

Beads kering ditimbang seksama 30,0 mg, kemudian dihancurkan dengan pengaduk magnetik pada kecepatan 100 rpm dalam 15 ml dapar fosfat 7,4 hingga *beads* benar-benar hancur. Larutan disentrifuge pada kecepatan 2500 rpm selama 10 menit. Supernatan diencerkan ke dalam labu ukur 25,0 ml, cukupkan volume hingga batas. Filtrat diukur dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari pembuatan spektrum serapan. Kadar pentoksifillin dihitung dengan membandingkan terhadap kurva kalibrasi sehingga jumlah pentoksifillin yang terjerap dapat dihitung (Sankalia, Mashru, Sankalia & Sutariya, 2005).

Efisiensi penjerapan obat dihitung dengan menggunakan rumus berikut:

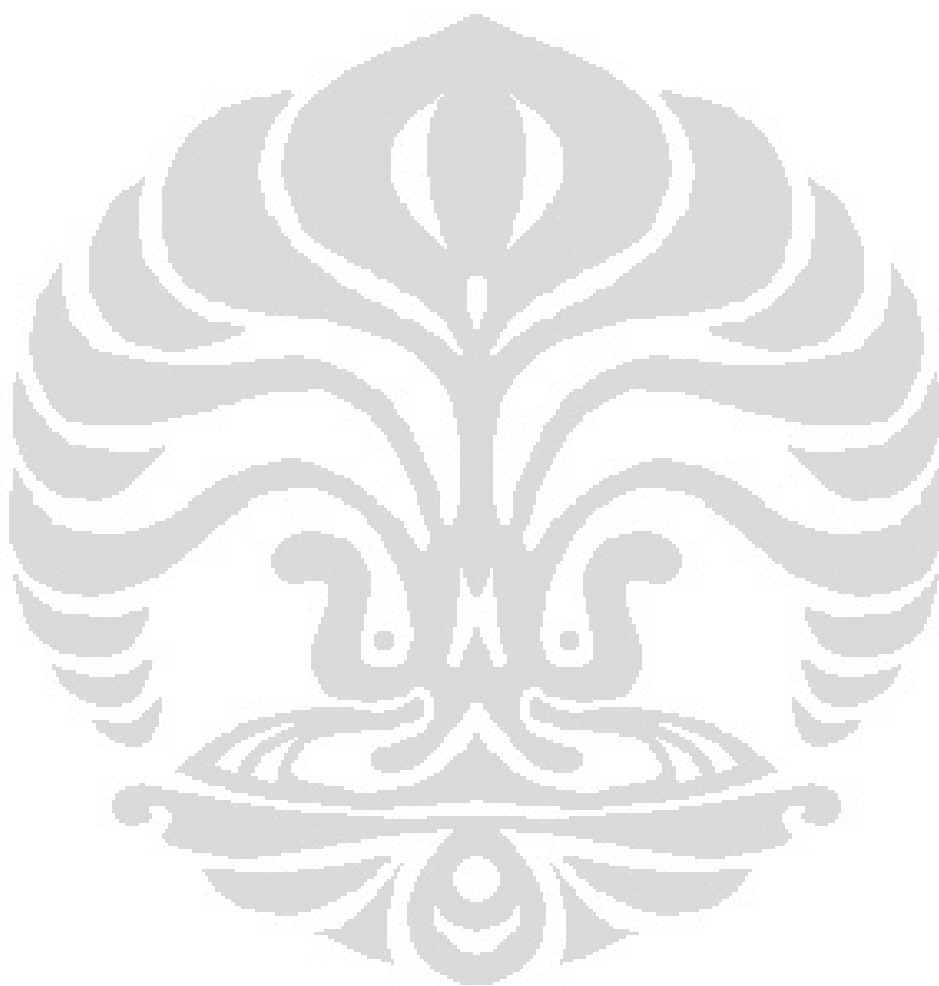
$$\text{Efisiensi Penjerapan} = \frac{\text{isi obat secara praktek}}{\text{isi obat secara teoritis}} \times 100\% \quad (3.2)$$

3.5.5.10 Profil Pelepasan Obat Secara *In Vitro*

Pelepasan pentoksifillin 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 ditimbang seksama 30,0 mg 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 pentoksifillin pada setiap medium (Chambin, Dupuis, Champion, Voilley & Pourcelot, 2006).



BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Optimasi Pembuatan *Beads* Zink Pektinat-Kitosan Kosong

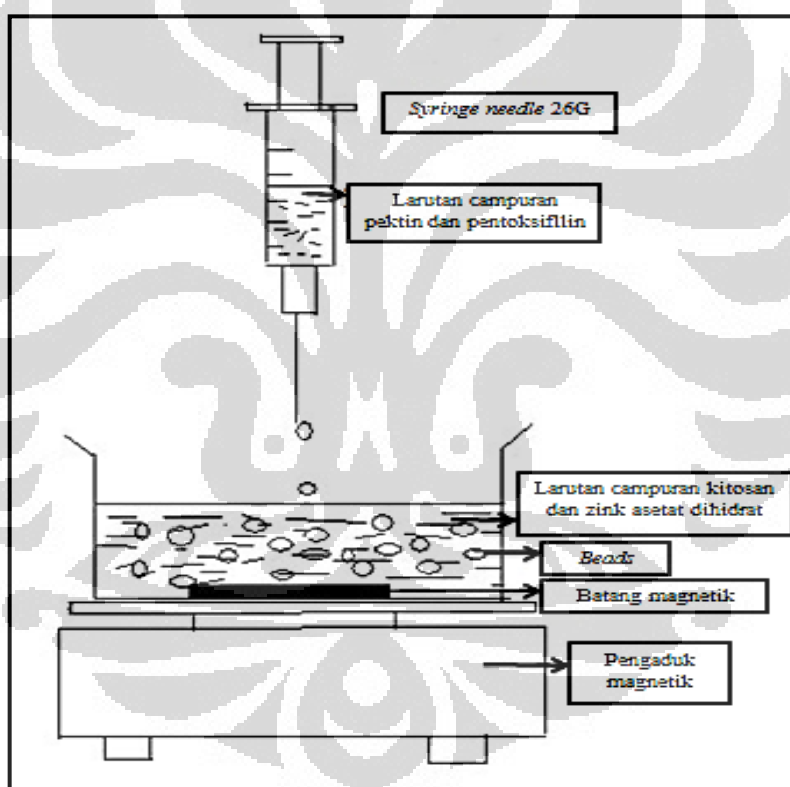
Tahap pertama yang dilakukan dalam penelitian ini adalah pembuatan *beads* kosong. Pembuatan *beads* kosong dilakukan dengan variasi konsentrasi larutan pektin (3%, 4%, 5% dan 6%) dan konsentrasi zink asetat dihidrat (3%, 4%, dan 5%) dengan konsentrasi larutan kitosan 1% pada kecepatan pengadukan 200 rpm, waktu pendiaman selama 30 menit dan pengeringan pada suhu kamar (25°C). Optimasi ini dilakukan untuk melihat pengaruh konsentrasi pektin dan zink asetat dihidrat terhadap bentuk *beads* kosong yang dihasilkan.

Pada optimasi pembuatan *beads* kosong digunakan konsentrasi larutan kitosan 1% dan konsentrasi larutan pektin 3%, 4% , 5% dan 6% dimana menunjukkan bahwa *beads* yang dihasilkan pada konsentrasi larutan pektin 5% lebih baik dari ketiga konsentrasi lainnya. Hal ini dikatakan lebih baik karena bentuk *beads* yang dihasilkan lebih bulat dan mampu melewati *syringe needle* dengan baik. Sedangkan pada larutan pektin 6% perlu adanya tekanan yang lebih besar saat larutan disuntikan, karena meningkatnya viskositas dari larutan pektin sehingga *beads* yang dihasilkan bentuknya tidak seragam.

Pada pembuatan *beads* kosong dengan konsentrasi zink asetat dihidrat 5%, menunjukkan bahwa *beads* kosong yang dihasilkan dari larutan pektin dengan konsentrasi 5% lebih baik dibandingkan dengan konsentrasi zink asetat dihidrat 3% dan 4%. Hal ini menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi zink asetat dihidrat yang digunakan maka semakin besar sambung silang yang terjadi antara pektin dengan Zn^{2+} sehingga *beads* yang terbentuk lebih bulat dan lebih kuat. Dari hasil optimasi ini konsentrasi larutan pektin 5% dan konsentrasi zink asetat dihidrat 5% yang kemudian akan digunakan dalam pembuatan *beads* pektinat-kitosan yang mengandung pentoksifillin.

4.2 Pembuatan *Beads* Zink Pektinat-Kitosan Mengandung Pentoksifillin

Pada pembuatan *beads* zink pektinat-kitosan dilakukan variasi konsentrasi kitosan (0%, 1% dan 2%) dengan perbandingan pentoksifillin terhadap pektin 1:1 berdasarkan kondisi pada saat optimasi *beads* kosong. Pentoksifillin didispersikan ke dalam larutan pektin 5% dengan pengaduk magnetik. Selanjutnya zink asetat dihidrat 5% dicampurkan ke dalam larutan kitosan dengan pH larutan 1,5. Teteskan larutan campuran pektin dan pentoksifillin ke dalam larutan campuran kitosan dan zink asetat dihidrat. *Beads* yang terbentuk didiamkan selama 30 menit. Kemudian *beads* disaring, dan dicuci berulang kali dengan aqua bebas ion. Pengeringan *beads* dilakukan pada suhu kamar (25⁰C) selama kurang lebih 2 hari.



[Sumber: Patil, Kamalapur, Marapur & Kadam, 2010, telah diolah kembali]

Gambar 4.1. Proses pembuatan *beads* zink pektinat-kitosan

Ketika larutan campuran pektin dan pentoksifillin ditetaskan ke dalam larutan campuran kitosan dan zink asetat dihidrat, *beads* terbentuk seketika oleh

gelasi ionik. Pada proses ini terbentuk taut silang antara gugus karboksilat pektin yang bermuatan negatif dan ion zink positif. Taut silang yang terbentuk ini dinamakan model “egg-box”, yaitu sepangang rantai galakturonan yang terikat bersama dengan ion diantara rantai tersebut diibaratkan seperti telur dalam sebuah kotak telur (Chambina, Dupuis, Champion, Voilley & Pourcelot, 2006). Selain itu terbentuk pula kompleks polielektrolit antara kitosan dan pektin, dimana terbentuk akibat adanya interaksi elektrostatik antara gugus amin yang bermuatan positif (NH_3^+) dari kitosan dan gugus COO^- dari pektin (Das, Chaudhury & Ka-Yun, 2011).

4.3 Penyalutan *Beads* Zink Pektinat-Kitosan Mengandung Pentoksifillin

Penyalutan *beads* zink pektinat-kitosan dimaksudkan untuk mengurangi pelepasan pentoksifillin dalam saluran cerna bagian atas. Bahan penyalut yang digunakan adalah HPMCP HP-55 dan Eudragit L100-55. Kedua bahan penyalut ini umum digunakan karena mampu terlarut pada pH di atas 5,5 (Kamal, *et al.*, 2008).

Konsentrasi bahan penyalut yang digunakan adalah 10% HPMCP HP-55 dan 10% Eudragit L100-55, dengan pelarut aseton. *Beads* zink pektinat-kitosan berisi pentoksifillin yang telah kering ditambahkan ke dalam larutan HPMCP HP-55 yang telah mengental dengan penguapan pelarut pada suhu 55°C . Setelah dilakukan pengadukan terus menerus, *beads* yang telah disalut dipisahkan satu persatu.

Beads zink pektinat-kitosan kering lainnya ditambahkan ke dalam larutan Eudragit L100-55 10% dalam aseton yang telah mengental dengan penguapan pelarut pada suhu 55°C . Pengadukan dilakukan terus menerus hingga aseton menguap sempurna, *beads* yang telah tersalut dipisahkan satu persatu.

4.4 Karakterisasi *Beads*

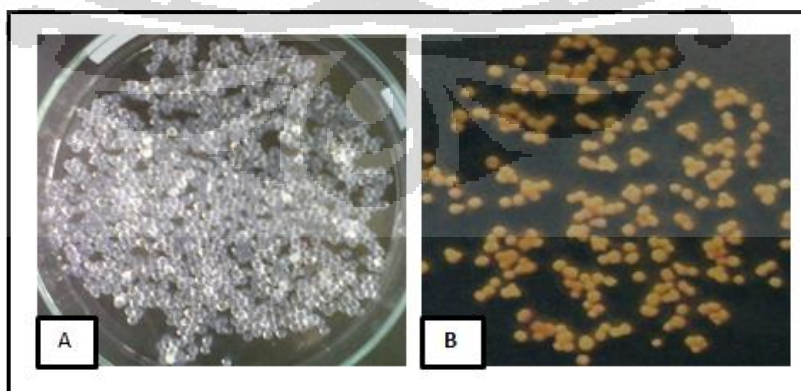
Karakterisasi *beads* zink pektinat-kitosan dilakukan untuk mengetahui karakter dari *beads* yang dihasilkan melalui proses pembuatan dengan metode

gelasi ion. Karakteristik yang diuji adalah bentuk dan morfologi, distribusi ukuran *beads*, kandungan air, efisiensi proses, kandungan zat aktif, efisiensi penjerapan, dan profil pelepasan *beads* secara *in vitro*.

4.4.1 Bentuk dan Morfologi

Bentuk dan morfologi *beads* zink pektinat-kitosan 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 bening. *Beads* ini ketika kering berangsur-angsur berubah warnanya menjadi kuning, dengan bentuk bulat. Warna antara *beads* kosong dengan *beads* yang berisi pentoksifillin terlihat berbeda. Pada *beads* kosong terlihat lebih mengkilat dibanding dengan *beads* yang mengandung pentoksifillin. Hal ini dikarenakan pada *beads* tersebut tidak berisikan berisi obat. Obat ini yang membuat perubahan warna pada *beads*.

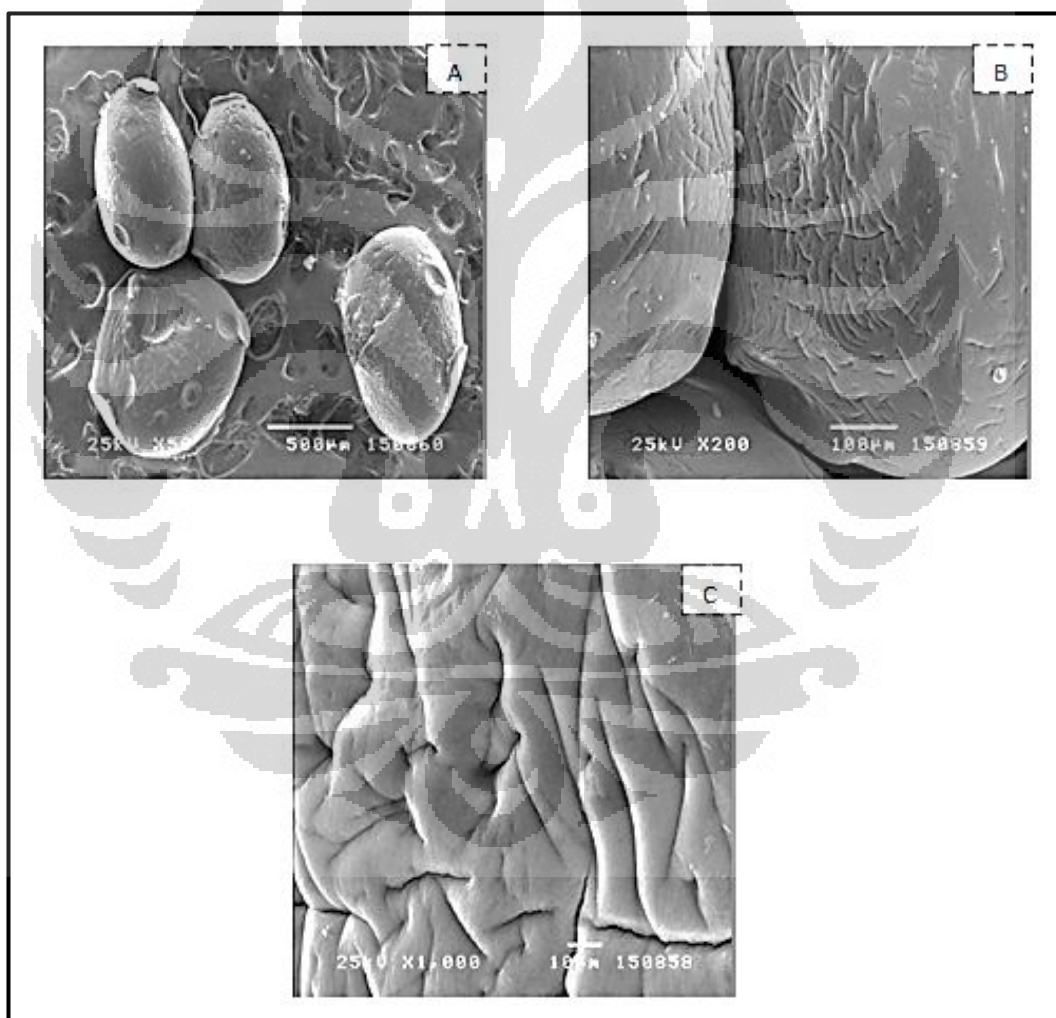
Sedangkan pada *beads* zink pektinat-kitosan yang telah disalut HPMCP HP-55 maupun Eudragit L100-55 memiliki bentuk yang hampir sama yaitu tidak beraturan dengan permukaan yang kasar. Bentuk ini dikarenakan pada proses pengadukan, bahan penyalut dengan aseton yang belum menguap sempurna masih bersifat reversibel, sehingga memungkinkan bentuk *beads* yang disalut menjadi tidak bulat sempurna.



Keterangan: (A) *Beads* basah (B) *Beads* kering

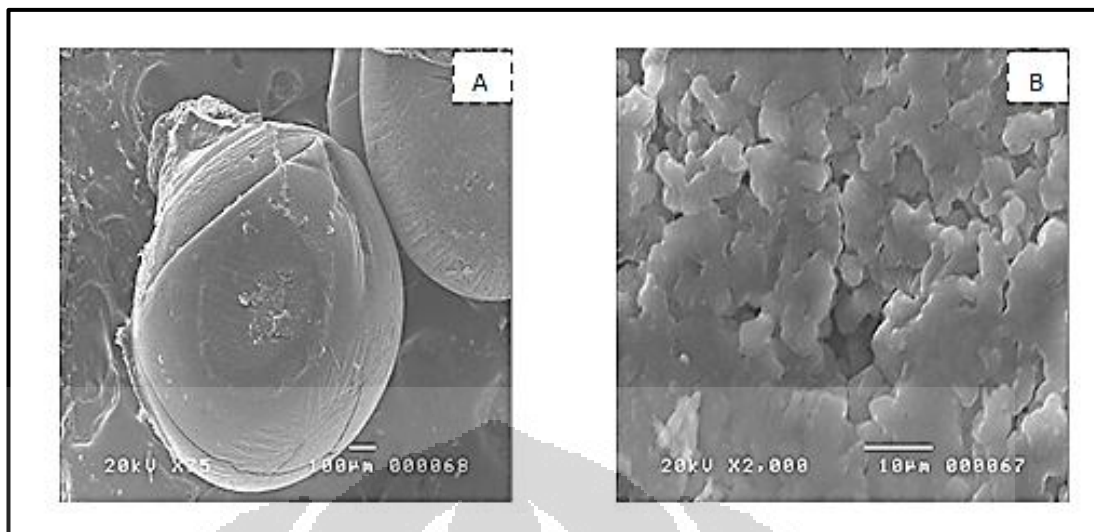
Gambar 4. 2. *Beads* zink pektinat-kitosan dengan metode gelasi ionik

Hasil analisis menggunakan SEM menunjukkan bahwa bentuk *beads* yang dihasilkan dari formula 1, formula 2 dan formula 3 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 serta terjadi penyusutan selama proses pengeringan, sehingga ada bentuk yang tidak rata. Berdasarkan hasil SEM dengan pembesaran 2000 kali pada formula 2 dan formula 3, dapat dinyatakan konsentrasi kitosan berpengaruh terhadap karakterisasi pada permukaan *beads*, dimana semakin besar konsentrasi kitosan maka semakin halus dan kurang berpori.



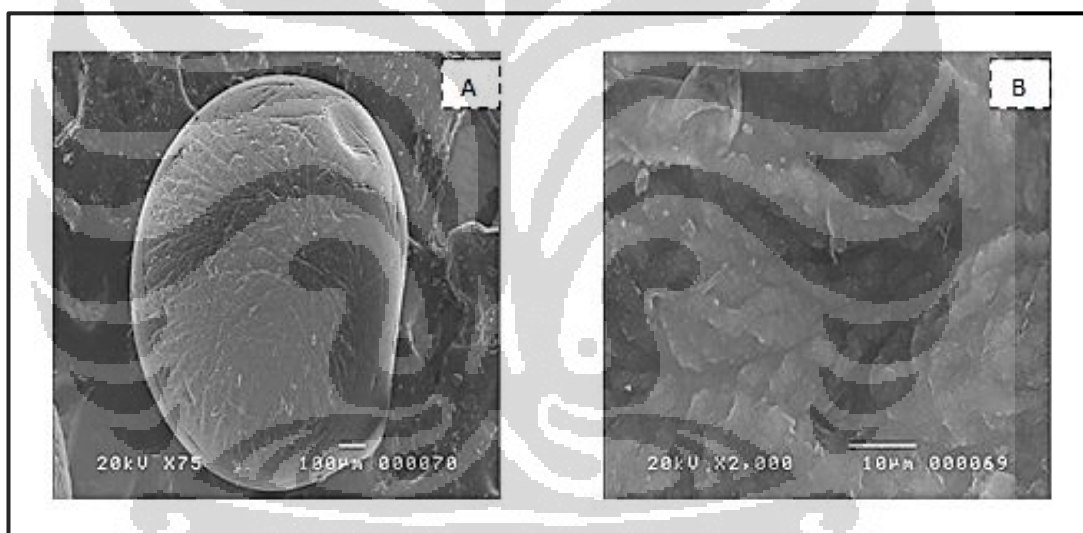
Keterangan: (a) perbesaran 50 kali, (b) perbesaran 200 kali, dan (c) perbesaran 1000 kali

Gambar 4.3. Hasil analisis *scanning electron microscope* (SEM) formula 1



Keterangan: (a) perbesaran 75 kali, dan (b) perbesaran 2000 kali

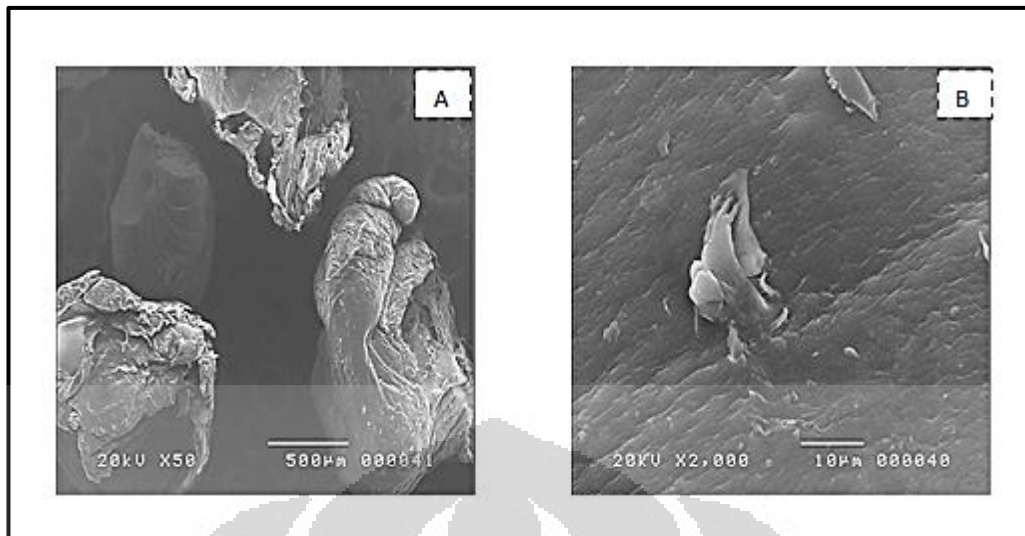
Gambar 4.4. Hasil analisis *scanning electron microscope* (SEM) formula 2



Keterangan: (a) perbesaran 75 kali, dan (b) perbesaran 2000 kali

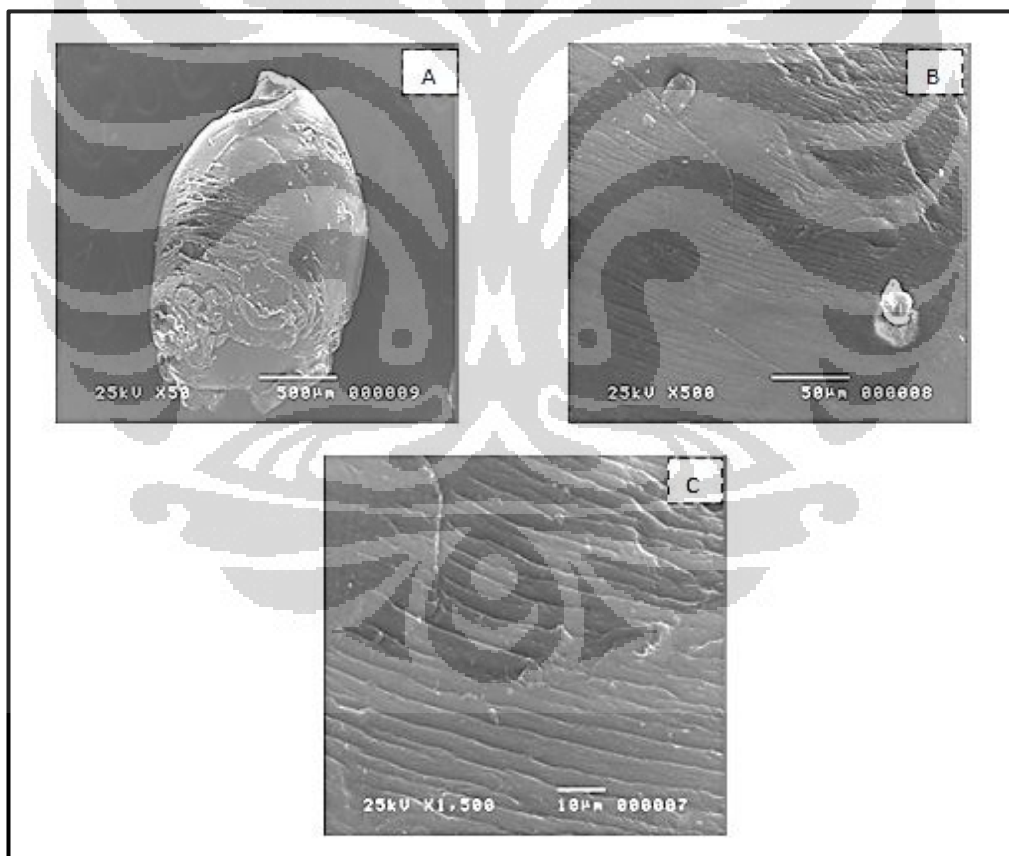
Gambar 4.5. Hasil analisis *scanning electron microscope* (SEM) formula 3

Pada hasil analisis SEM pada formula 4 dan formula 5 menunjukkan bentuk yang tidak bulat dan tidak rata. Pada formula 5, *beads* salut Eudragit L100-55 terdapat bentuk serat-serat panjang pada perbesaran 1500 kali, sedangkan pada formula 4 *beads* salut HPMCP HP-55 cenderung memiliki permukaan yang lebih halus.



Keterangan: (a) perbesaran 50 kali, dan (b) perbesaran 2000 kali

Gambar 4.6. Hasil analisis *scanning electron microscope* (SEM) formula 4



Keterangan: (a) perbesaran 50 kali, (b) perbesaran 500 kali, dan (c) perbesaran 1500 kali

Gambar 4.7. Hasil analisis *scanning electron microscope* (SEM) formula 5

4.2.2 Distribusi Ukuran Diameter *Beads*

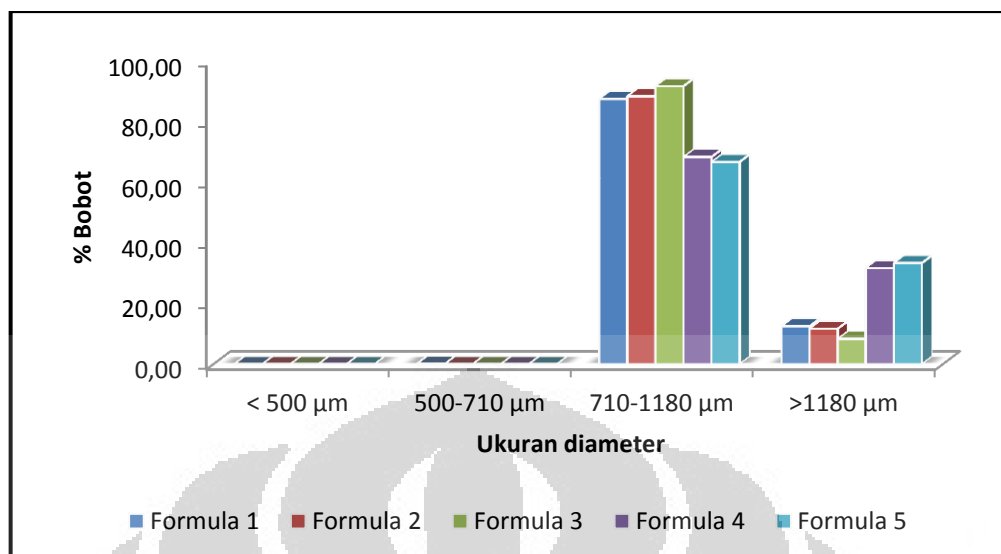
Hasi uji distribusi ukuran diameter *beads* ketiga formula yang tidak disalut menunjukkan bahwa distribusi ukuran diameter *beads* pektinat-kitosan yang mengandung pentoksifillin sebagian besar (66,67% - 87,46%) berada pada kisaran 710 – 1180 μm , 12,49% – 33,33% berada pada ukuran > 1180 μm , dan tidak ada *beads* yang berukuran < 710 μm .

Tabel 4.1. Data distribusi ukuran diameter *beads*

Kode formula	% Bobot			
	< 500 μm	500-710 μm	710-1180 μm	>1180 μm
Formula 1	0,00	0,05	87,46	12,49
Formula 2	0,00	0,00	88,33	11,67
Formula 3	0,00	0,00	91,67	8,33
Formula 4	0,00	0,00	68,33	31,67
Formula 5	0,00	0,00	66,67	33,33

Berdasarkan data tersebut dapat terlihat bahwa distribusi ukuran partikel dari ketiga formula dengan variasi konsentrasi kitosan cukup merata dan dapat disimpulkan bahwa pembuatan *beads* dengan variasi konsentrasi kitosan tidak berpengaruh banyak terhadap distribusi ukuran *beads*. Pada formula 4 dan formula 5 terlihat bahwa ukuran diameter *beads* lebih besar dari pada ketiga formula lain yang tidak disalut. Hal ini disebabkan karena pada proses penyalutan, terbentuk agregat yang lengket antara *beads* satu dengan yang lain sehingga agregat yang menempel pada *beads* menyebabkan ukuran lebih besar.

Ukuran diameter *beads* ini umumnya tergantung pada diameter jarum yang digunakan selama proses pembuatan dan juga oleh metode pengeringan. Ukuran *beads* akan menurun karena hilangnya kelembaban dari polimer sedangkan ukuran partikel obat tetap hampir sama setelah pengeringan, dengan demikian jumlah polimer yang lebih sedikit akan menghasilkan ukuran *beads* yang lebih besar (Das, Chaudhury & Ka-Yun Ng, 2011).



Gambar 4.8. Grafik distribusi ukuran diameter *beads* pektinat-kitosan mengandung pentoksifillin

4.2.3 Kadar Air

Pengukuran kadar air dari *beads* dilakukan dengan menggunakan alat *moisture content*. Terjadi peningkatan kadar air pada formula 2 dan formula 3, dimana semakin besar jumlah polimer (pektin dan kitosan) maka akan makin besar kandungan airnya karena polimer yang bersifat hidrofilik memungkinkan mengikat air lebih banyak. Selain itu kadar air yang tinggi dikarenakan oleh metode pengeringan yang dilakukan pada suhu kamar, sehingga *beads* sebenarnya tidak benar-benar kering.

Tabel 4.2. Data hasil pengukuran kadar air

Formula	Kandungan air (%)
1	4,98 ± 0,42
2	8,17 ± 0,45
3	9,44 ± 0,39
4	3,31 ± 0,59
5	3,25 ± 0,73

Sedangkan pada formula 4 dan formula 5 terjadi penurunan kadar air. Penurunan kadar air ini terjadi mungkin karena penggunaan aseton sebagai pelarut dari bahan penyalut yang digunakan, sehingga memungkinkan terjadinya penguapan.

4.2.4 Efisiensi Proses

Persentase efisiensi proses ditentukan dengan cara membandingkan bobot total *beads* zink pektinat-kitosan yang telah kering dengan total bobot bahan yang digunakan selama proses pembuatan. Persentase efisiensi proses meningkat seiring dengan meningkatnya jumlah konsentrasi polimer yang digunakan.

Tabel 4.3. Data hasil perhitungan persentase efisiensi proses

Kode formula	Berat Pektin (g)	Berat Pentoksifillin (g)	Berat Kitosan (g)	Berat zink		Efisiensi proses (%)
				asetat dihidrat (g)	Berat <i>beads</i> yang dihasilkan	
Formula 1	6,2521	6,2527	0	6,2492	9,2477	49,31
Formula 2	6,2518	6,2535	1,252	6,2517	12,2815	61,38
Formula 3	6,2526	6,2491	2,5116	6,2534	14,5674	68,50

Hal lain yang memungkinkan hasil efisiensi proses yang rendah adalah menyusutnya ukuran *beads* setelah pengeringan, sehingga hilangnya kelembaban dari polimer dapat menyebabkan berat *beads* yang dihasilkan juga berkurang. Selain itu keterampilan peneliti dalam proses pembuatan *beads* juga berpengaruh terhadap besarnya persentase efisiensi proses.

4.2.5 Pembuatan Spektrum Serapan Pentoksifillin

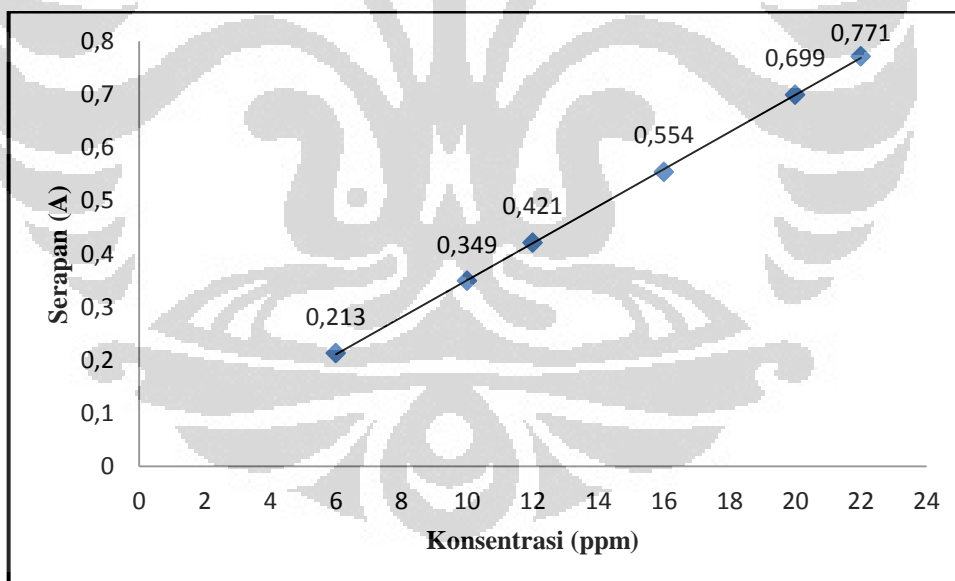
Pembuatan spektrum serapan dilakukan untuk mengetahui panjang gelombang maksimum pentoksifillin pada berbagai medium. Pembuatan spektrum serapan ini dilakukan dalam medium HCl 0,1 N pH 1,2; dapar fosfat pH 6; dan

dapar fosfat pH 7,4. Di dalam literatur disebutkan bahwa panjang gelombang maksimum dari pentoksifillin adalah 274,0 nm (Pharmaceutical Press, 2005). Sedangkan dari hasil pengujian, didapatkan panjang gelombang maksimum dari pentoksifillin berada pada 273,00 nm pada HCl 0,1 N ; 273,8 nm pada larutan dapar fosfat pH 7,4; dan 273,6 nm pada larutan dapar fosfat pH 6. Larutan pentoksifillin yang diukur serapannya adalah larutan pentoksifillin 10 ppm.

4.2.6 Pembuatan Kurva Kalibrasi Pentoksifillin

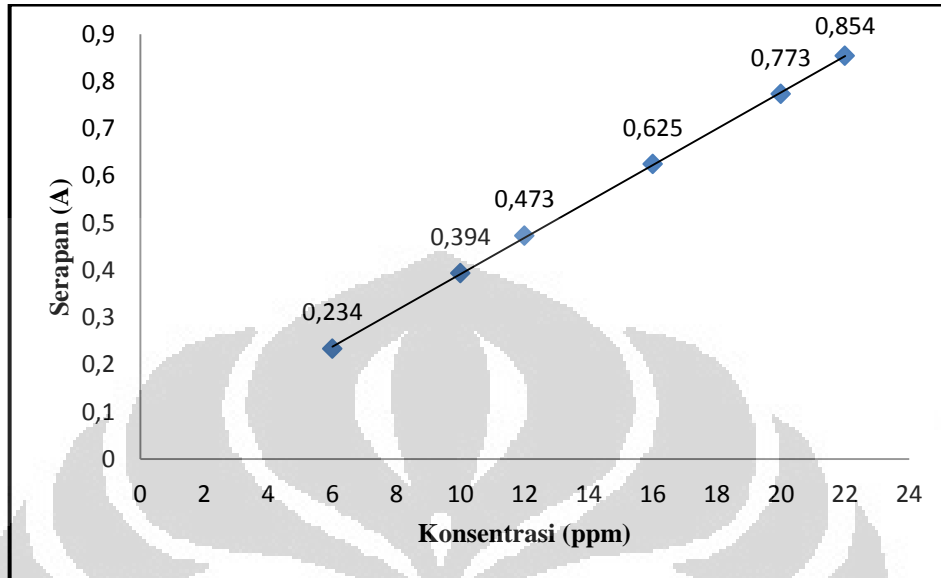
Pembuatan kurva kalibrasi pentoksifillin dilakukan dalam medium HCl 0,1 N pH 1,2; dapar fosfat pH 7,4; dan dapar fosfat pH 6. dan diukur pada panjang gelombang maksimum masing-masing larutan. Kurva kalibrasi dibuat dengan konsentrasi 6, 10, 12, 16, 20 dan 22 ppm pada masing-masing larutan.

Dari hasil pengukuran didapat persamaan kurva kalibrasi pentoksifillin dalam HCl 0,1 N yaitu $y = 0,0019 + 0,0348x$, dengan nilai $r = 0,9999$.



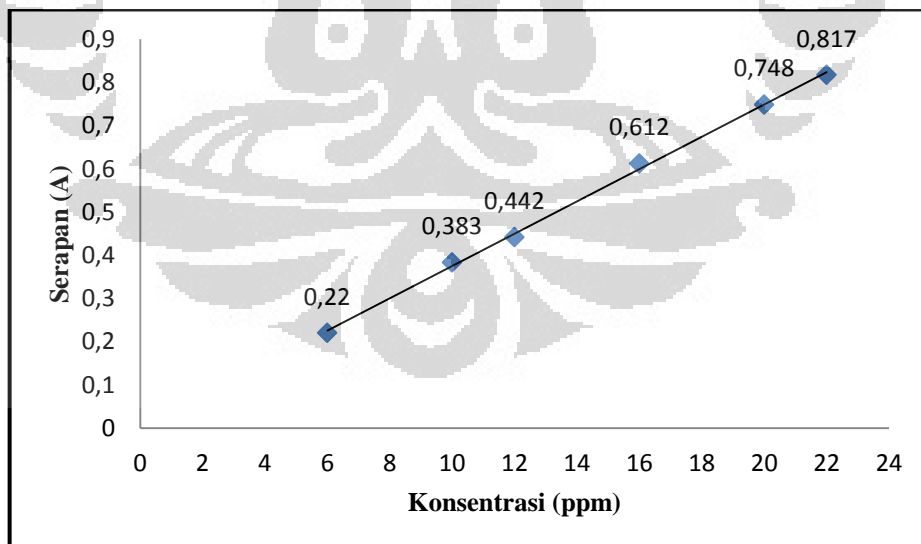
Gambar 4.9. Kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium asam klorida pH 1,2 dengan panjang gelombang 273,00 nm

Hasil pengukuran pada larutan dapar fosfat pH 7,4 didapatkan persamaan kurva kalibrasi pentoksifillin yaitu $y = 0,0073 + 0,0385x$ dengan nilai $r = 0,9999$.



Gambar 4.10. Kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 7,4 dengan panjang gelombang 273,80 nm

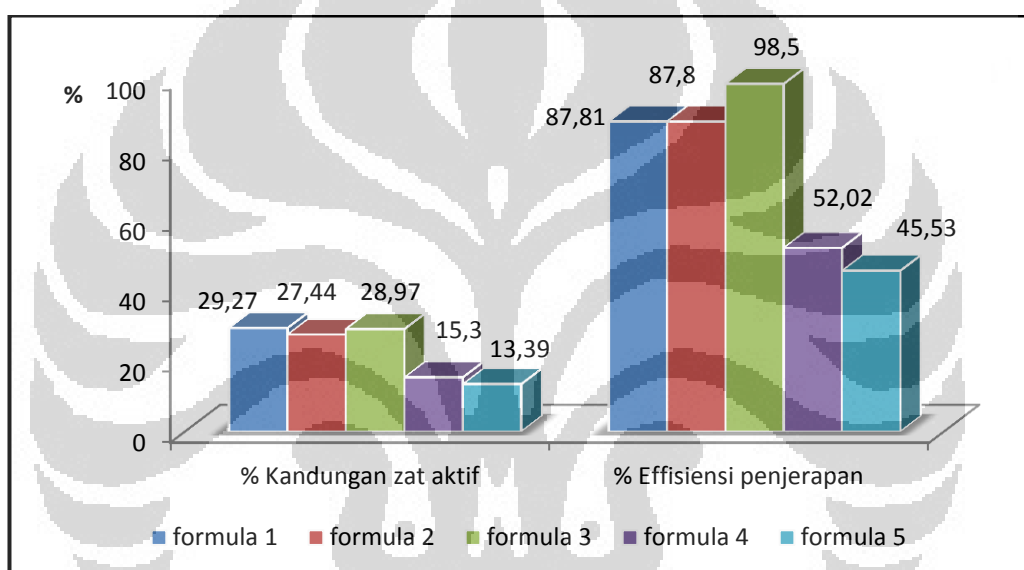
Hasil pengukuran pada larutan dapar fosfat pH 6 didapatkan persamaan kurva kalibrasi pentoksifillin yaitu $y = 0,0016 + 0,0374x$, dengan nilai $r = 0,9993$.



Gambar 4.11. Kurva kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 6 dengan panjang gelombang 273,60 nm

4.2.7 Uji Kandungan Obat dan Efisiensi Penjerapan

Uji penentuan efisiensi penjerapan dilakukan dengan cara membandingkan kadar zat inti sebenarnya terhadap kadar zat inti teoritis, tujuannya untuk mengetahui jumlah obat yang terjerap di dalam *beads*. Sedangkan penentuan kandungan obat dilakukan untuk mengetahui perbandingan antara zat aktif terhadap bobot keseluruhan *beads*, sehingga dapat diketahui jumlah zat aktif yang terdapat pada sejumlah *beads*. Uji kandungan obat dan efisiensi penjerapan dilakukan dengan pengaduk magnetik, dimaksudkan untuk menghancurkan dinding polimer sehingga obat yang terjerap dapat larut bersama medium.



Gambar 4.12. Grafik persentase hasil uji kandungan zat aktif dan efisiensi penjerapan

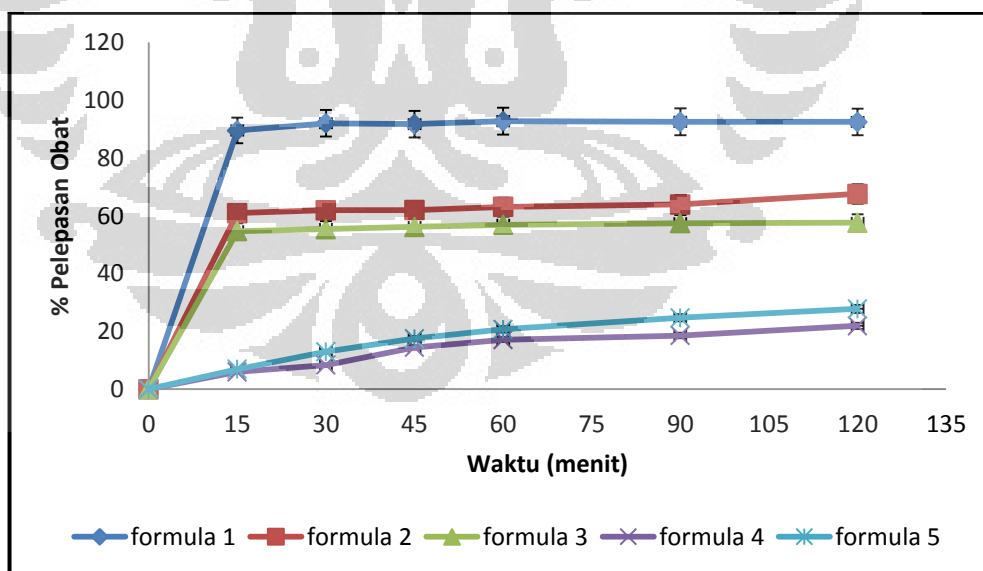
Efisiensi penjerapan dan kandungan pentoksifillin meningkat, seiring dengan meningkatnya konsentrasi kitosan. Kecilnya kandungan dan efisiensi penjerapan pada formula 1 dapat disebabkan karena perbandingan yang sama antara pektin dan obat sebesar 1:1, sehingga obat tidak dapat terlindungi seluruhnya oleh polimer. Obat yang tidak terlindungi oleh polimer bisa terlarut dalam larutan penaut silang. Sedangkan pada hasil uji kandungan dan efisiensi penjerapan pada formula 4 dan formula 5 menunjukkan bahwa efisiensi penjerapan

dan kandungan pentoksifilin menurun. Hal ini bisa terjadi karena obat dapat berdifusi keluar dari *beads* pada saat proses penyalutan. Sifat obat yang larut dalam aseton dapat juga menyebabkan kecilnya kandungan obat dari *beads*.

4.2.8 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 simulasi pH cairan usus besar selama 3 jam.

Pada larutan HCl pH 1,2 *beads* zink pektinat-kitosan mengandung pentoksifilin melepaskan obat secara cepat. Pada formula 1, persentase pelepasan obat sebanyak 89,49% pada menit ke 15. Pelepasan obat terus meningkat hingga menit ke 120 dengan persentase pelepasan obat mencapai 92,44%. Pada formula 2, pentoksifilin yang terlarut pada menit ke 15 mencapai 60,91%. Pada menit ke 120, pelepasan obat meningkat menjadi 67,54%. Pada formula ke 3, pentoksifilin yang terlarut pada menit ke 15 mencapai 54,65% dan terus meningkat hingga menit ke 120 dengan persentase pelepasan obat sebesar 57,57%.



Gambar 4.13. Profil pelepasan pentoksifilin dari *beads* pektinat-kitosan dalam medium asam klorida pH 1,2

Pada larutan HCl pH 1,2 *beads* pektinat-kitosan salut HPMCP HP-55 dan Eudragit L100-55 mengandung pentoksifillin melepaskan obat lebih lambat dibanding dengan ketiga formula lainnya. Pada formula 4, pentoksifillin terlarut sebanyak 3,48% pada menit ke 15 selanjutnya pelepasan obat terus meningkat. Pada menit ke 45, pentoksifillin yang terlarut sebesar 10,23% dan terus meningkat hingga menit ke 120 dengan persentase pelepasan obat mencapai 19,59%. Pada formula 5, pentoksifillin yang terlarut pada menit ke 15 mencapai 6,95% dan pada menit 30 persentase pelepasan obat mencapai 12,94%. Pada menit ke 120, pelepasan obat meningkat menjadi 27,79%.

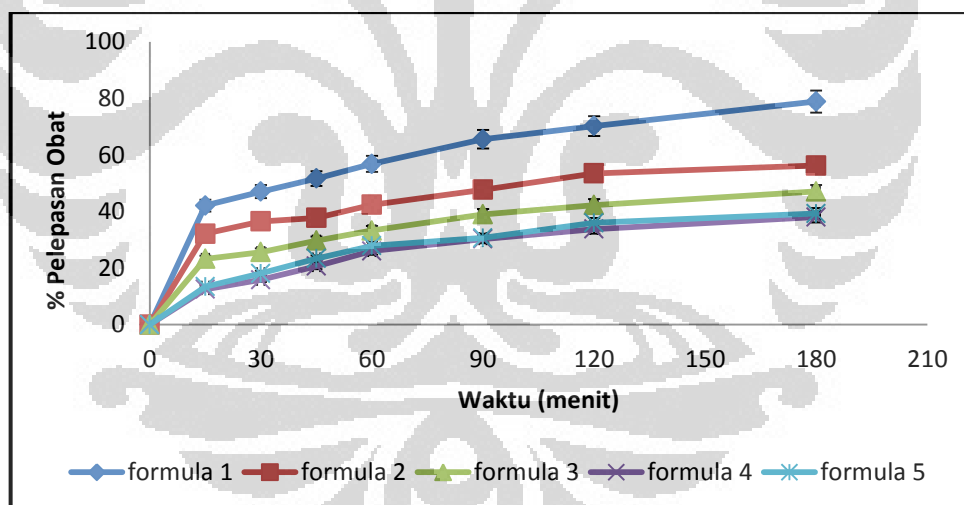
Dari ketiga formula *beads* yang tidak disalut baik dengan HPMC HP-55 maupun Eudragit L100-55 dapat terlihat bahwa pentoksifillin secara cepat terlarut mulai menit ke 15 yang terus meningkat hingga menit ke 120. Pada formula 3, persentase pelepasan obat lebih rendah dari formula 2 dan formula 1, hal ini dikarenakan sambung silang pada pembentukan *beads* lebih kuat ikatannya seiring dengan meningkatnya konsentrasi kitosan, sehingga berpengaruh terhadap disolusinya. Selain itu pada hasil SEM ketiga formula terlihat adanya pori-pori pada *beads* yang memungkinkan mempercepat obat berdifusi dari *beads*. Sedangkan pada formula 4, terlihat bahwa *beads* dengan penyalutan HPMCP HP-55 hanya mampu menahan pelepasan pentoksifillin hingga menit ke 30. Pada formula 5 yang menggunakan bahan penyalut Eudragit L100-55 hanya mampu menahan pelepasan pentoksifillin hingga menit ke 15. HPMC HP-55 dan Eudragit L 100-55 merupakan polimer yang umum digunakan dalam penghantaran lepas ke kolon karena keunggulannya menahan pelepasan obat di pH saluran cerna bagian atas, namun pada uji pelepasan obat pada medium HCl pH 1,2 ternyata belum berhasil menahan pelepasan obat hingga menit ke 120.

Pada larutan dapar fosfat pH 7,4, *beads* zink pektinat-kitosan 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 terlarut sebanyak 42,11% pada menit ke 15. Selanjutnya pelepasan obat mengalami peningkatan hingga pada menit ke 180 dengan persentase terlarutnya

mencapai 78,85%. Pada formula 2, pentoksifillin yang terlarut pada menit ke 15 mencapai 32,16% dan pada menit ke 180 dengan persentase pelepasan obat sebesar 56,20%. Pada formula ke 3, pentoksifillin yang terlarut pada menit ke 15 mencapai 23,23% dan terus meningkat hingga menit ke 180 dengan persentase terdisolusi sebesar 47,06%.

Pada larutan dapar fosfat pH 7,4 *beads* syang disalut dengan HPMCP HP-55, terlarut sebanyak 12,53% pada menit ke 15 selanjutnya pelepasan obat terus meningkat hingga menit ke 120 dengan persentase pelepasan obat mencapai 38,03%. Pada *beads* yang disalut Eudragit L100-55, pentoksifillin yang terlarut pada menit ke 15 mencapai 13,39%. Pada menit ke 120, pelepasan obat meningkat menjadi 39,27%.

Pada larutan dapar fosfat pH 7,4, *beads* mengalami erosi akibat adanya penetrasi larutan ke dalam *beads* yang memungkinkan polimer menjadi mengembang dan akhirnya pentoksifillin lepas dari *beads*.

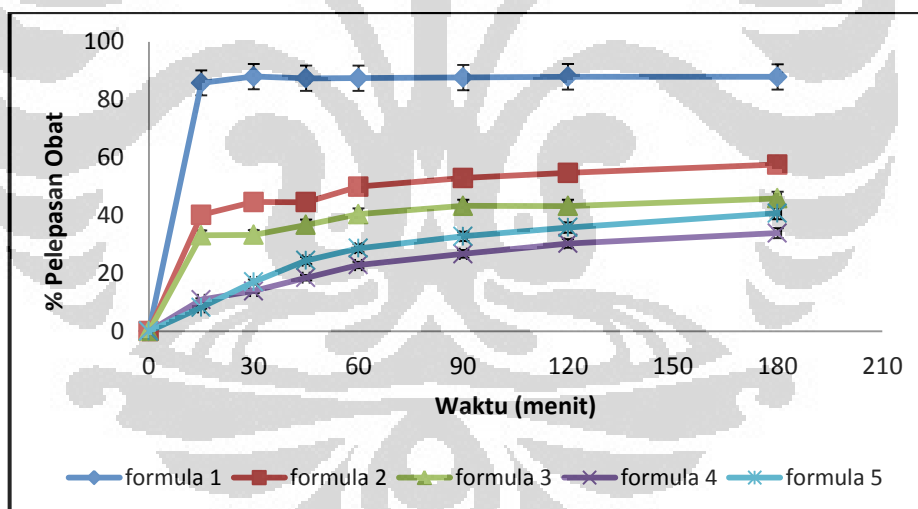


Gambar 4.14. Profil pelepasan pentoksifillin dari *beads* pektinat-kitosan dalam medium dapar fosfat pH 7,4

Pada larutan dapar fosfat pH 6, *beads* zink pektinat-kitosan 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

terlarut sebanyak 85,77% pada menit ke 15 selanjutnya pelepasan obat terus meningkat hingga pada menit ke 180 dengan persentase terlarut mencapai 87,84%. Pada formula 2, pentoksifillin yang terlarut pada menit ke 15 mencapai 40,19% dan pada menit ke 180 dengan persentase pelepasan obat sebesar 57,56%. Pada formula ke 3, pentoksifillin yang terlarut pada menit ke 15 mencapai 33,13% dan terus meningkat hingga menit ke 180 dengan persentase pelepasan obat sebesar 45,93%. Dari ketiga formula tersebut dapat terlihat bahwa pentoksifillin secara cepat terdisolusi mulai menit ke 15.

Pada *beads* dengan salut HPMCP HP-55, pentoksifillin terlarut sebanyak 10,88% pada menit ke 15 selanjutnya pelepasan obat terus meningkat hingga pada menit ke 180 dengan persentase pelepasan obat mencapai 33,91%. Pada formula 5 yaitu *beads* dengan salut Eudragit L100-55, pentoksifillin yang terlarut pada menit ke 15 mencapai 8,27% dan pada menit ke 180 dengan persentase pelepasan obat sebesar 40,74%.



Gambar 4.15. Profil pelepasan pentoksifillin dari *beads* pektinat-kitosan dalam medium dapar fosfat pH 6

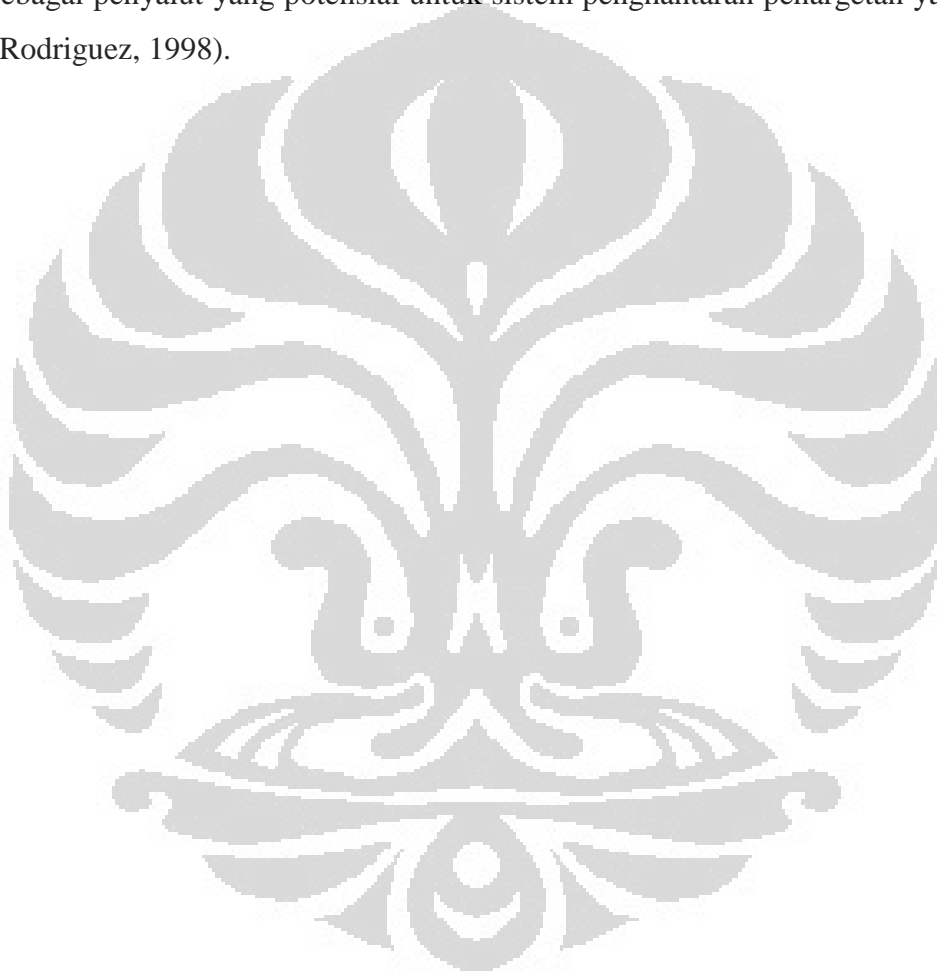
Pentoksifillin merupakan obat yang larut dalam air yang memiliki kemungkinan besar untuk berdifusi dari matriks. Pelepasan pentoksifillin dari *beads* akibat adanya penetrasi cairan ke dalam matriks sehingga matriks

membengkak dan mengalami erosi, akibatnya obat dapat ikut lepas dari matriks dan larut (Das, Chaudhury & Ka-Yun, 2011). Selain itu, faktor yang dapat menyebabkan pelepasan obat yang cepat adalah kurang sempurnanya proses enkapsulasi yang terbentuk dari kelima formula, sehingga hasilnya belum berhasil menahan pelepasan obat pada media saluran cerna bagian atas. Pada penelitian yang sebelumnya dilakukan Atyabi yaitu *beads* dengan formulasi Zn-pektinat, telah dilaporkan bahwa pelepasan obat lebih cepat terjadi pada saluran cerna bagian atas, sedangkan *beads* Zn pektinat-kitosan mampu menahan pelepasan obat pada kondisi saluran cerna bagian atas. Hal ini terjadi dengan kemungkinan alasan berikut. Pektin tidak larut pada pH rendah dan larut pada pH tinggi, sedangkan kitosan memiliki kecenderungan sifat yang berlawanan karena adanya protonasi gugus amina dalam kondisi pH yang rendah. Oleh karena itu, kelarutan kitosan pada pH rendah dicegah oleh pektin dalam matriks karena pektin tidak larut dalam kondisi pH rendah (Das, Chaudhury & Ka-Yun, 2011).

Selain adanya interaksi sambung silang antara Zn^{2+} dan COO^- yang membentuk “egg box” yang kuat, terbentuk pula kompleks polielektrolit antara kitosan dan pektin. Kompleks polielektrolit ini terbentuk akibat adanya interaksi elektrostatik antara gugus amin yang bermuatan positif (NH_3^+) dari kitosan dan gugus COO^- dari pektin. Bentuk reaksi yang mungkin terjadi terlampir pada Lampiran 9. Selain itu mungkin juga terjadi intraksi intramolekul ikatan hidrogen antara kelompok $COOH$ dari pektin atau kelompok NH_2 dari kitosan dan kelompok lain seperti $-OH$, $-CH_3$ atau $-COOCH_3$ dalam kompleks polielektrolit (Das, Chaudhury & Ka-Yun, 2011).

Solusi lain untuk menurunkan pelepasan yang bermakna pada medium-medium saluran cerna bagian atas, maka dilakukan penyalutan. Bahan penyalutan yang digunakan adalah HPMCP HP-55 dan Eudragit L100-55, yang umumnya digunakan dalam sediaan enterik karena keunggulannya mampu menahan pelepasan pada kondisi asam. Pelepasan obat dari *beads* yang telah disalut dipengaruhi oleh ketebalan dinding penyalutan, pori-pori permukaan *beads* dan jenis bahan penyalut yang digunakan. HPMCP HP-55 merupakan polimer semi

sintetis dengan substitusi gugus ftalat yaitu gugus fungsi yang berperan dalam penahanan permeasi medium asam. Ditinjau dari kandungan gugus ftalat pada HPMCP HP-55 adalah sebesar 18-22% (Rowe, 2006). Sedangkan Eudragit L100-55 merupakan polimer sintetis turunan metakrilat yang mengandung kopolimer polianionik (asam metakrilat, etil akrilat) 1:1, yang dirancang dengan komposisi yang tepat untuk penargetan obat pada suasana pH di atas pH 5,5. Banyaknya komposisi akrilat pada Eudragit L100-55 telah dipersiapkan untuk evaluasi sebagai penyalut yang potensial untuk sistem penghantaran penargetan yang tepat (Rodriguez, 1998).



BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Pembuatan *beads* zink pektinat-kitosan mengandung pentoksifillin dengan menggunakan metode gelasi ion belum menghasilkan *beads* yang optimal. Pada hasil uji karakteristik, memberikan hasil tidak berbeda antara variasi perbandingan konsentrasi kitosan 0%, 1% dan 2%. Pada uji pelepasan obat secara *in vitro* dalam medium HCl pH 1,2, dapar fosfat pH 7,4 dan dapar fosfat pH 6, terlihat adanya pengaruh penambahan kitosan pada pembuatan *beads*, namun belum memenuhi syarat pelepasan tertunda. Sebagai solusi untuk menahan pelepasan pentoksifillin ini maka dilakukan penyalutan menggunakan HPMCP HP-55 dan Eudragit L100-55. Dari hasil pelepasan obat dapat disimpulkan bahwa *beads* zink pektinat-kitosan dengan salut HPMCP HP-55 dan salut Eudragit L100-55 masih belum mampu menahan pelepasan pentoksifillin, dengan jumlah pelepasan obat pada medium HCl pH 1,2 sebesar 19,59% dan 27,79% setelah dua jam, pada medium dapar fosfat pH 7,4 sebesar 38,03% dan 39,27% setelah tiga jam, serta pada medium dapar fosfat pH 6 sebesar 33,91 % dan 40,74% setelah tiga jam.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut agar *beads* dapat menahan pelepasan pentoksifillin.
2. Perlu didesain penyalutan *beads* dengan alat yang tepat untuk pembuatan skala besar agar didapatkan *beads* yang optimal.

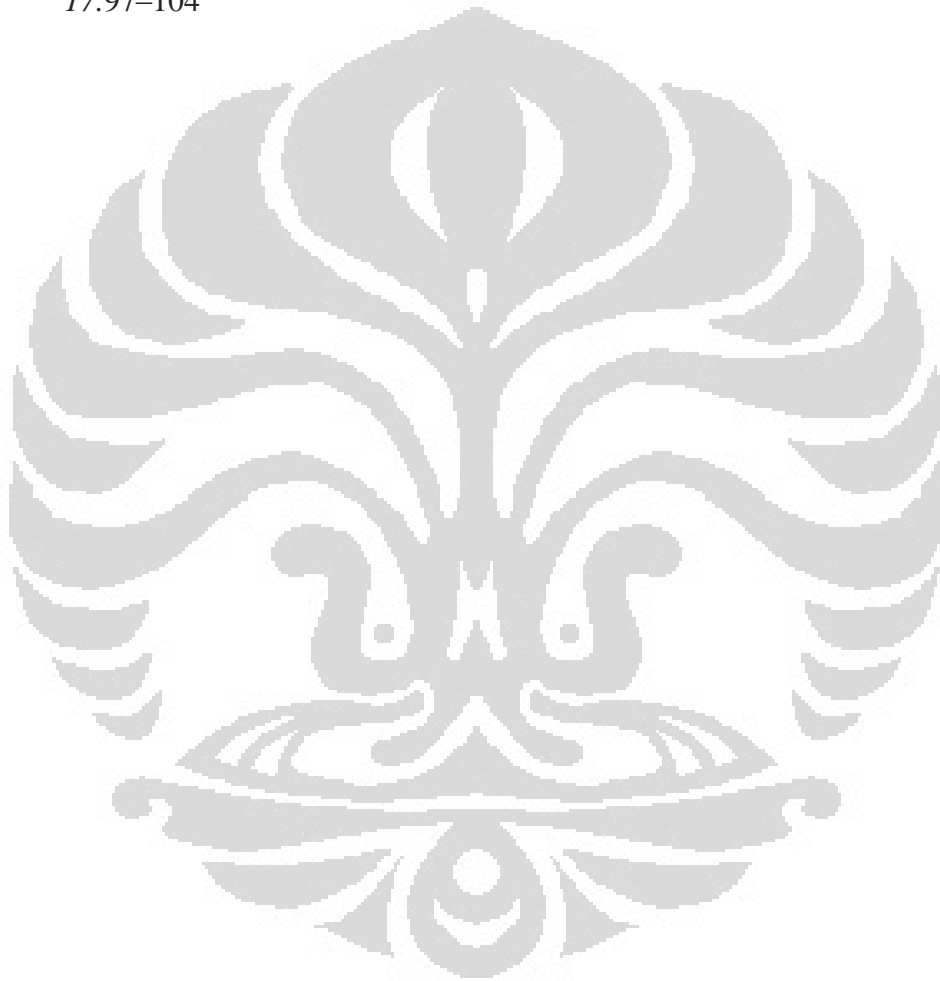
DAFTAR ACUAN

- Agoes, Goeswin. (2008). Sistem penghantaran obat pelepasan terkendali. Bandung: Penerbit ITB.
- Buranachai, T., N. Praphairaksit, N. Muangsin .(2010). Chitosan/Polyethylene Glycol Beadss Crosslinked with Tripolyphosphate and Glutaraldehyde for Gastrointestinal Drug Delivery.*AAPS PharmSciTech*, Vol. 11, No. 3.
- 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 Journal of Pharmaceutics* 321. 86–93.
- Chourasia, M., dan Jain, S. (2003). Pharmaceutical Approaches to Colon Targeted Drug Delivery System. *J. Pharm Pharmaceutical Science*. 40-43.
- Corwin, E. J. (2007). *Buku Saku Patofisiologi*. Jakarta. Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Dan Li. (2005). *Microencapsulation of Protein with Eudragit S 100 Polymer*. Adelaide: A Thesis for the degree of Master of Applied Science Engineering, University of Adelaide.
- Das.S., Ka-Yun Ng, dan Paul C. Ho. (2010). Formulation and Optimization of Zinc-Pectinate Beads for the Controlled Delivery of Resveratrol. *AAPS PharmSciTech*, Vol. 11, No. 2.
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: DepKes RI.
- Dutta, P.K., Dutta, J. dan Tripathi, V.S. (2004). Chitin and chitosan: chemistry, properties and application. *J. Sci. & Ind. Res.*, Vol.63, 20-31.
- Fatima, L., Ashgar, A., dan Chandran, S. (2006). Multiparticulate Formulation Approach to Colon Specific Drug Delivery: Current Perspectives. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 327-338

- Fernandes, *et al.* (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.
- Ghosh, S. K., (2006). *Functional Coatings and Microencapsulation: A General Perspective*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Jain, S. K., A. Jain, Y. Gupta dan Manisha, A. (2007). Design and Development of Hydrogel Beads for Targeted Drug Delivery to the Colon. *AAPS Pharm Sci Tech*; 8 (3) Article 56
- Kamal, M. M., et al. (2008). Development of Indomethacin Sustained Release Microcapsules using Ethyl Cellulose and Hydroxy Propyl Methyl Cellulose Phtalate by O/W Emulsification. *Journal Pharmacy Science*, 7(1), 83-88.
- Khazaeli, P., A. Pardakhty dan F. Hassanzadeh. (2008). Formulation of Ibuprofen Beads by Ionotropic Gelation. *Iranian Jurnal of Pharmaceutical Research* 7 (3).163 – 170.
- Liu. LinShu, M. L. Fishman, J. Kost, K. B. Hicks. (2003). Review: Pectin-based systems for colon-specific drugdelivery via oral route. *Biomaterials* 24.3333–3343.
- Maskevich, Boris O. (2007). Drug Delivery Research Advances. *Nova Science Publishers Inc.* 48.
- Nair, A. B., Gupta, R., Kumria, R., Jacob, S., dan Attimarad, M. (2010). Formulation and Evaluation of Enteric Coated Tablets of Proton Pump Inhibitor. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 001(004), 215-221.
- National Institutes of Health. (2005). National Digestive Diseases Information Clearing house. *Anatomic Problems of the Colon*. Mei 21, 2012. www.digestive.niddk.nih.gov.
- Nussinovitch, A., (2010). *Polymer Macro- and Micro-Gel Beadss: Fundamentals and Applications*. London: Springer.
- Palmieri, G. F., Bonacucina, G., Martino, P. D., dan Martelli, S. (2002). Gastro Resistant microspheres containing ketoprofen. *J. Microencapsul*, 111-119.

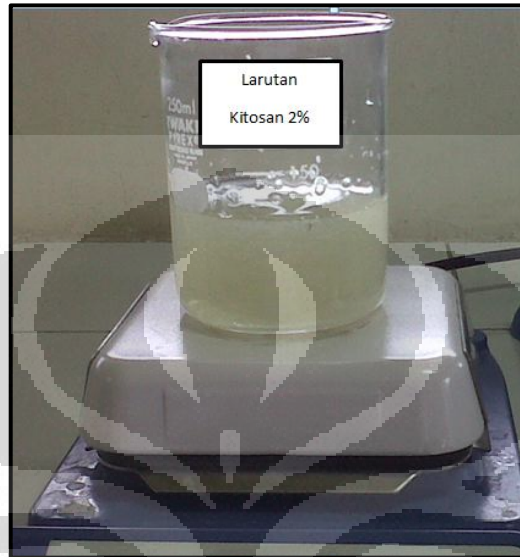
- Patil, J. S., M. V. Kamalapur, S. C. Marapur, dan D. V. Kadam. (2010). Ionotropic Gelation and Polyelectrolyte Complexation: The Novel Techniques to Design Hydrogel particulate Sustained, Modulated Drug Delivery System: A review. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*. 241-248.
- Rani, M., A. Agarwal, dan Yuvraj Singh Negi. (2010). Review : Chitosan Based Hydrogel Polymeric Beads-As Drug Delivery System. *BioResources* 5(4), 2765-2807.
- Rodriguez, M., Jato, J. V., dan Torres, D. (1998). Design of a new multiparticulate system for potential site specific and controlled drug delivery to the colonic region. *J. Control Release*, 67-77.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Owen, S.C. (2006). *Handbook of Pharmaceutic excipients 5th Edition*. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Sankalia, M. G., R. C. Mashru, J. M. Sankalia, dan V. B. Sutariya. (2005). Papain Entrapment in Alginate Beads for Stability Improvement and Site Specific Delivery: Physicochemical Characterization and Factorial Optimization using Neural Network Modeling. *AAPS PharmSciTech*.
- Sakkinen, M. (2003). *Biopharmaceutical Evaluation of Microcrystalline Chitosan as Release Rate Controlling Hydrophilic Polymer in Granules for Gastroretentive Drug Delivery*. Academic Dissertation Faculty of Science of the University of Helsinki.
- Singh, B. N., (2007). Modified Release Solid Formulations for Colonic Delivery. *Recent Patents on drug delivery dan Formulation I*, 53-63.
- Sriamornsak, P. (2003). Chemistry of Pectin and Its Pharmaceutical Uses: A review. *Silpakorn University International*. 206-228.
- Swabrick, James. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd ed*, volume 4. New York: Informa Healthcare USA Inc. 2317.
- Sweetman, Sean C. (2009). *Martindale :The Complete Drug Reference Thirty-sixth edition*. London : Pharmaceutical Press.

- Tiwari, S., A. Goel, K. Kishore Jha, A. Sharma. (2010). Microencapsulation Techniques and Its Application: A Review. *The Pharma Research* 3; 112-116.
- Tjay, Tan Hoan dan Kirana Rahardja. (2007). *Obat-obat Penting*. Jakarta: Gramedia.
- Willats, W. G.T., J.P. Knox, dan J. D. Mikkelsen (2006). Pectin: new insights into an old polymer are starting to gel. *Trends in Food Science & Technology* 17.97–104

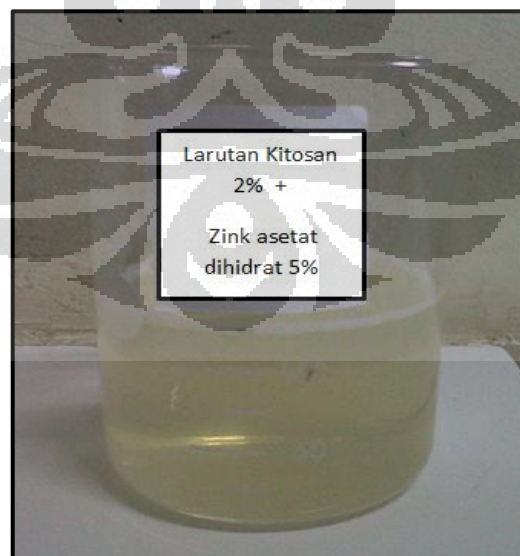


LAMPIRAN

Lampiran 1. Larutan kitosan 2% dalam asam asetat 2%



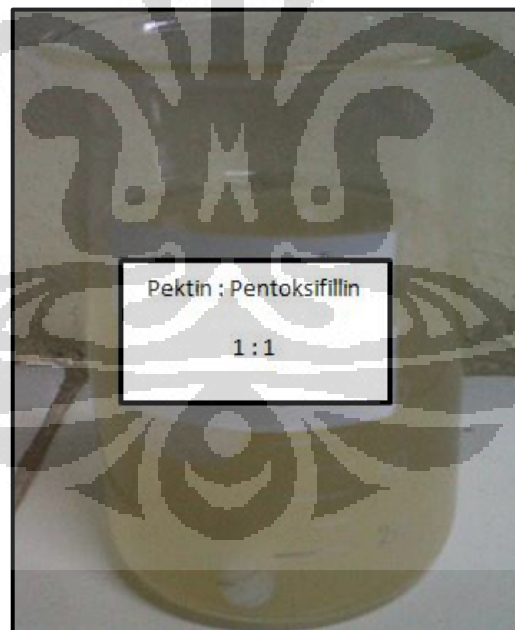
Lampiran 2. Larutan kitosan 2% setelah dicampur dengan zink asetat dihidrat 5%



Lampiran 3. Larutan pektin 5% dalam aqua bebas ion



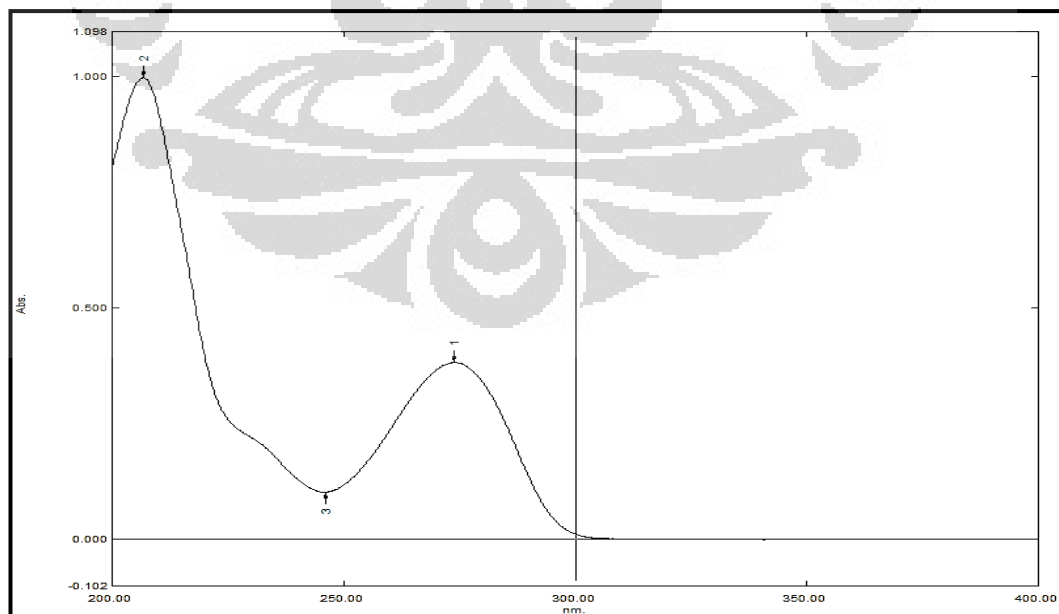
Lampiran 4. Larutan pektin 5% setelah ditambahkan pentoksifillin dengan perbandingan terhadap pektin 1:1



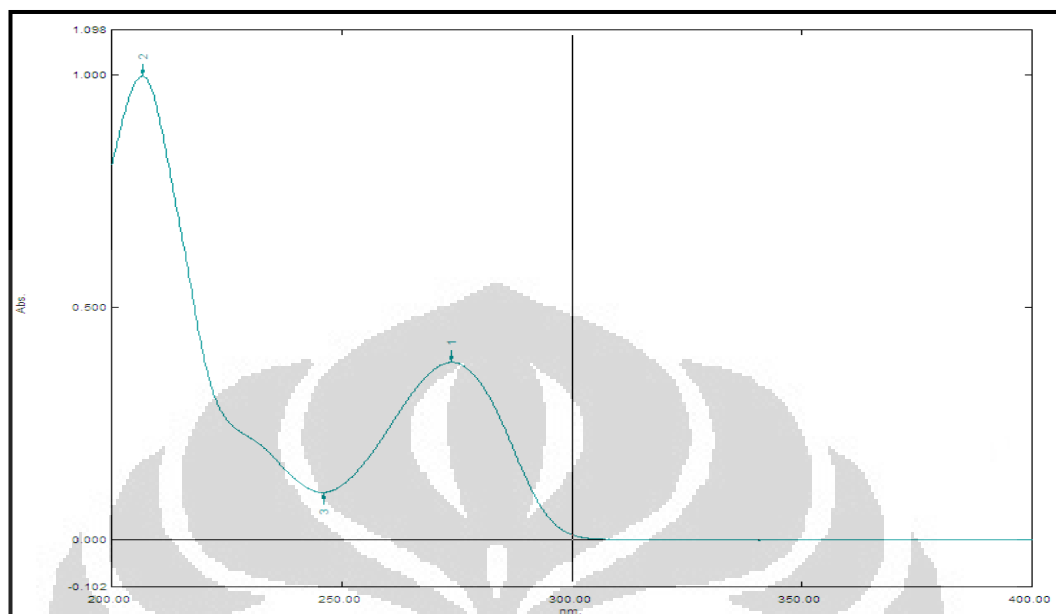
Lampiran 5. Proses pembuatan zink pektinat-kitosan



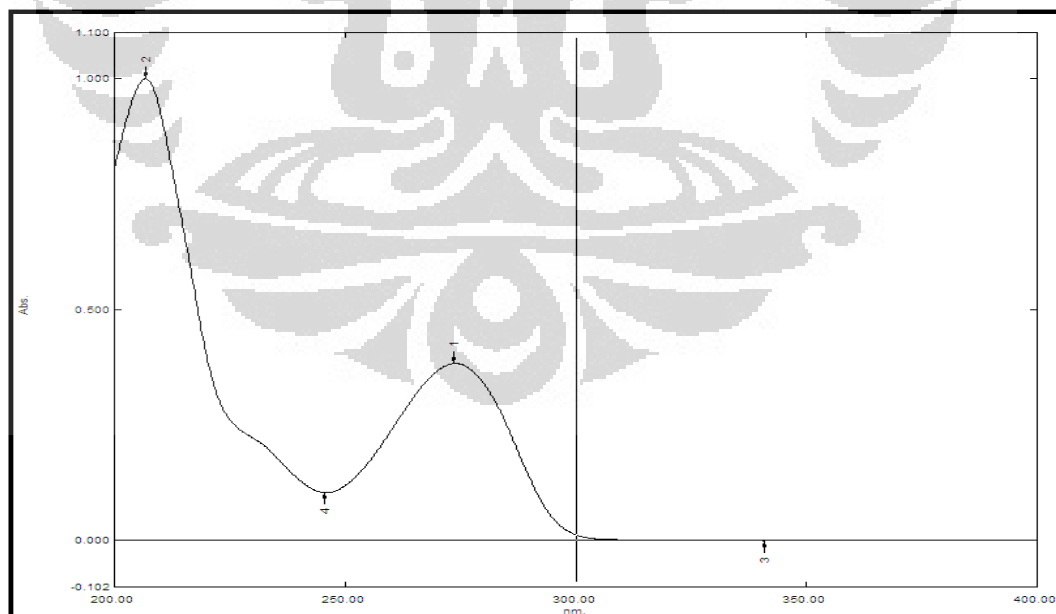
Lampiran 6. Kurva serapan pentoksifillin 10 ppm dalam medium HCl pH 1,2 pada panjang gelombang 273,0 nm



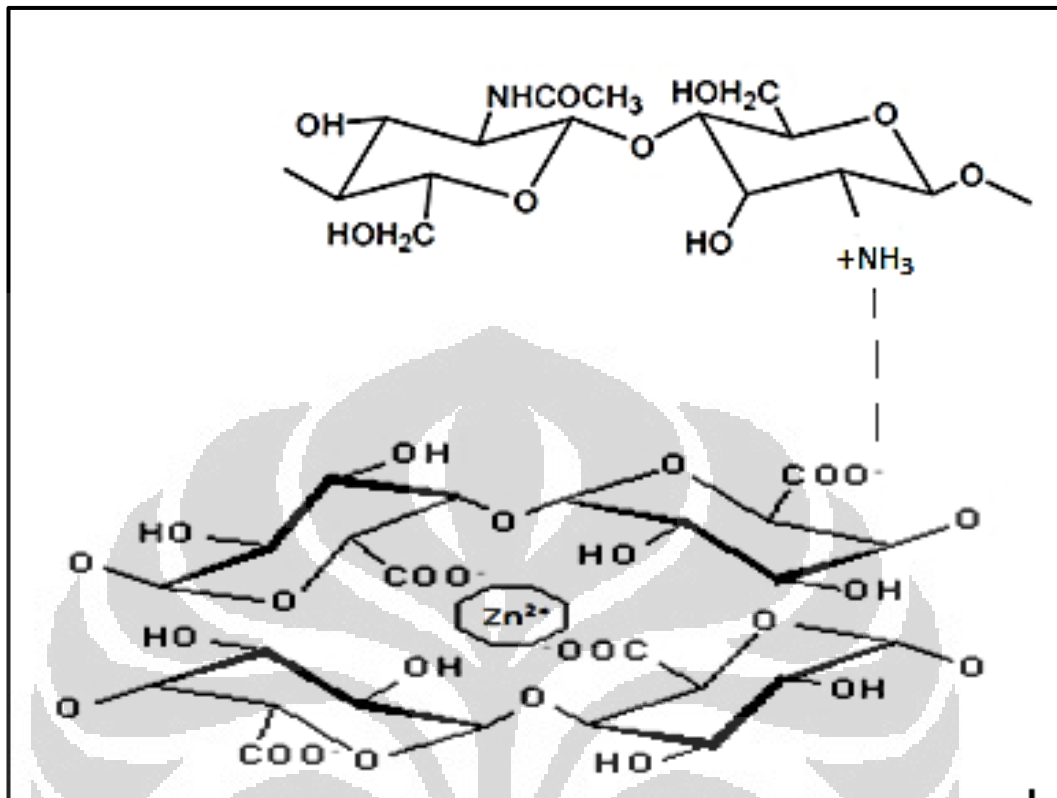
Lampiran 7. Kurva serapan pentoksifillin 10 ppm dalam medium Dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 273,8 nm



Lampiran 8. Kurva serapan pentoksifillin 10 ppm dalam medium Dapar fosfat pH 6 pada panjang gelombang 273,6 nm



Lampiran 9. Reaksi ionisasi pada proses pembuatan zink pektinat-kitosan



Lampiran 10. Data Uji Kandungan Air *Beads* Zink Pektinat-Kitosan

Formula	Kandungan air (%)
1	4,98 ± 0,42
2	8,17 ± 0,45
3	9,44 ± 0,39
4	3,31 ± 0,59
5	3,25 ± 0,73

Lampiran 11. Data Uji Distribusi Diameter *Beads*

Kode formula	< 500 µm	500-710 µm	710-1180 µm	>1180 µm
Formula 1	0,00	0,05	87,46	12,49
Formula 2	0,00	0,00	88,33	11,67
Formula 3	0,00	0,00	91,67	8,33
Formula 4	0,00	0,00	68,33	31,67
Formula 5	0,00	0,00	66,67	33,33

Lampiran 12. Data Efisiensi Proses Pembuatan *Beads* Zink Pektinat-Kitosan

Kode formula	Berat Pektin (g)	Berat Pentoksifillin (g)	Berat Kitosan (g)	Berat zink asetat dihidrat (g)	Total bobot bahan (g)	Berat <i>beads</i> yang dihasilkan	Effisiensi proses (%)
Formula 1	6,2521	6,2527	0	6,2492	18,754	9,2477	49,31
Formula 2	6,2518	6,2535	1,252	6,2517	20,009	12,2815	61,38
Formula 3	6,2526	6,2491	2,5116	6,2534	21,2667	14,5674	68,50

Lampiran 13. Data kurva kalibrasi kalibrasi pentoksifillin dalam medium asam klorida 0,1N pH 1,2 pada λ 273,00

Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
6	0,213
10	0,349
12	0,421
16	0,554
20	0,699
22	0,771

Lampiran 14. Data kurva kalibrasi kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 7,4 pada λ 273,80

Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
6	0,234
10	0,394
12	0,473
16	0,625
20	0,773
22	0,854

Lampiran 15. Data kurva kalibrasi kalibrasi pentoksifillin dalam medium dapar fosfat pH 6 pada λ 273,60

Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
6	0,220
10	0,383
12	0,442
16	0,612
20	0,748
22	0,817

Lampiran 16. Data Uji Kandungan dan Efisiensi Penjerapan

Formula	Kandungan zat aktif (%)	Effisiensi Penjerapan (%)
1	29,27 ± 3,94	87,81 ± 5,31
2	27,44 ± 2,93	87,80 ± 4,01
3	28,97 ± 3,34	98,50 ± 4,82
4	15,30 ± 0,31	52,02 ± 1,06
5	13,39 ± 0,60	45,53 ± 2,05

Lampiran 17. Data Uji Pelepasan Obat Pada Medium HCl pH 1,2

Waktu (menit)	% Pelepasan Obat				
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
15	89,49 ± 2,48	60,91 ± 2,86	54,65 ± 2,03	3,48 ± 1,08	6,95 ± 2,93
30	91,97 ± 2,49	61,91 ± 1,60	55,38 ± 1,99	6,57 ± 1,44	12,9 ± 2,55
45	91,66 ± 2,89	61,94 ± 2,83	56,14 ± 1,90	10,23 ± 0,84	17,51 ± 3,19
60	92,70 ± 2,64	63,09 ± 2,68	56,87 ± 2,48	12,64 ± 2,76	20,71 ± 2,06
90	92,48 ± 2,30	63,93 ± 2,24	57,40 ± 1,71	17,10 ± 1,07	24,70 ± 2,68
120	92,44 ± 2,46	67,54 ± 2,73	57,57 ± 1,16	19,59 ± 1,48	27,79 ± 1,31

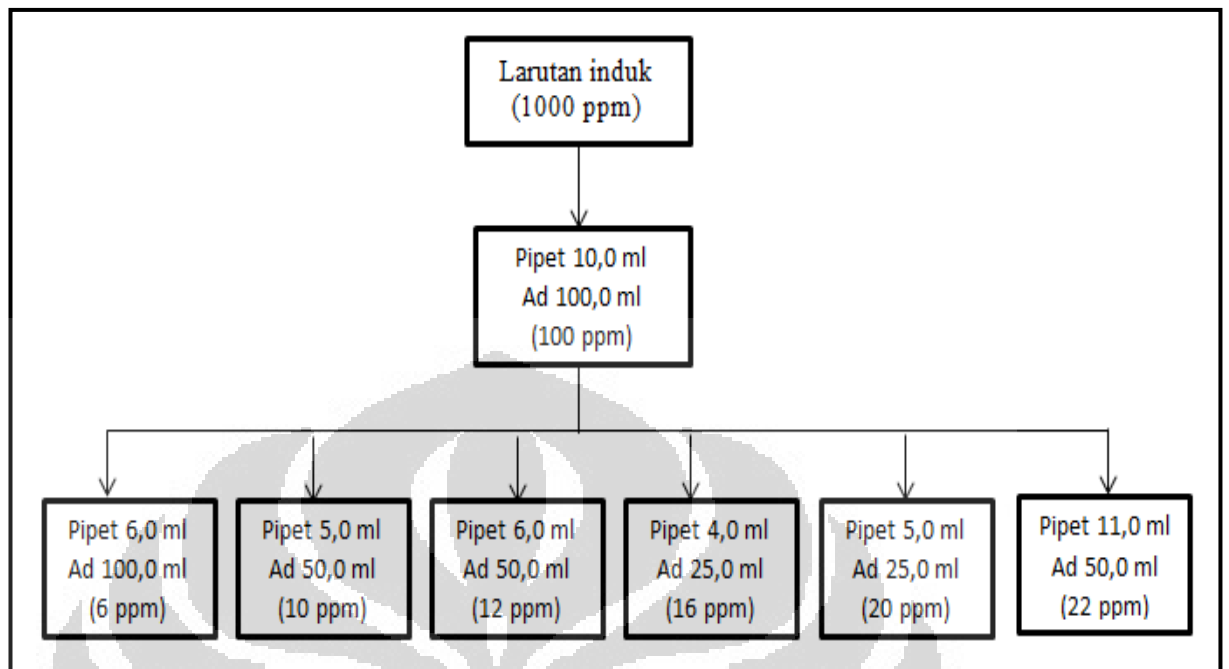
Lampiran 18. Data Uji Pelepasan Obat Pada Medium Dapar Fosfat pH 7,4

Waktu (menit)	% Pelepasan Obat				
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
15	42,11 ± 2,39	32,16 ± 2,93	23,23 ± 2,13	12,53 ± 1,08	13,39 ± 1,75
30	47,03 ± 0,93	36,50 ± 0,98	25,64 ± 4,23	15,85 ± 0,26	18,11 ± 2,64
45	51,67 ± 1,47	37,72 ± 4,08	29,71 ± 3,07	20,68 ± 1,15	23,35 ± 3,39
60	56,81 ± 1,47	42,39 ± 2,17	33,28 ± 1,81	26,03 ± 2,60	27,90 ± 4,06
90	65,51 ± 3,21	47,71 ± 0,99	38,97 ± 1,11	30,26 ± 0,96	30,65 ± 3,61
120	70,22 ± 1,68	53,49 ± 1,77	42,28 ± 0,78	33,81 ± 2,91	35,97 ± 3,64
180	78,85 ± 2,22	56,25 ± 2,30	47,06 ± 1,97	38,03 ± 5,05	39,27 ± 3,16

Lampiran 19. Data Uji Pelepasan Obat Pada Medium Dapar Fosfat pH 6

Waktu (menit)	% Pelepasan Obat				
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
15	85,77 ± 3,44	40,19 ± 2,93	33,13 ± 3,04	10,88 ± 1,34	8,27 ± 0,48
30	87,95 ± 1,69	44,61 ± 0,98	33,27 ± 2,95	13,91 ± 2,05	17,02 ± 0,86
45	87,39 ± 1,35	44,57 ± 4,08	36,74 ± 2,16	18,49 ± 3,44	24,22 ± 1,79
60	87,44 ± 1,35	49,94 ± 2,17	40,43 ± 2,23	22,88 ± 4,06	28,68 ± 2,60
90	87,62 ± 1,43	52,93 ± 0,99	43,32 ± 2,25	26,73 ± 2,29	32,79 ± 2,42
120	87,92 ± 1,45	54,68 ± 2,50	43,26 ± 2,81	30,34 ± 2,57	35,84 ± 1,90
180	87,84 ± 1,35	57,56 ± 0,90	45,93 ± 1,82	33,91 ± 1,46	40,74 ± 2,43

Lampiran 20. Bagan Perhitungan Kurva Kalibrasi Larutan Pentoksifillin



Perhitungan kurva kalibrasi larutan standar pentoksifillin

Larutan induk:

$$\text{Pentoksifillin} = \frac{50 \text{ mg}}{50 \text{ ml}} = 1000 \text{ ppm}$$



$$\frac{10,0 \text{ ml}}{100,0 \text{ ml}} \times 1000 \text{ ppm} = 100 \text{ ppm}$$

Konsentrasi untuk kurva kalibrasi:

- Pipet 6,0 ml : $\frac{6,0 \text{ ml}}{100,0 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 6 \text{ ppm}$
- Pipet 5,0 ml : $\frac{5,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$
- Pipet 6,0 ml : $\frac{6,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 12 \text{ ppm}$
- Pipet 4,0 ml : $\frac{4,0 \text{ ml}}{25,0 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 16 \text{ ppm}$
- Pipet 5,0 ml : $\frac{5,0 \text{ ml}}{25,0 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 20 \text{ ppm}$
- Pipet 11,0 ml : $\frac{11,0 \text{ ml}}{50,0 \text{ ml}} \times 100 \text{ ppm} = 22 \text{ ppm}$

Lampiran 21. Rumus Perhitungan Uji Kandungan dan Efisiensi Penjerapan

Persamaan kurva kalibrasi dalam medium dapar fosfat pH 7,4 adalah,

$$y = 0,0073 + 0,0385x \text{ dengan nilai } r = 0,9999$$

Sejumlah *beads* ditimbang ± 30 mg, kemudian dihancurkan dengan pengaduk magnetik lalu larutan disentrifuge pada kecepatan 2500 rpm selama 10 menit. Larutan dipipet 1,0 ml masukkan ke dalam labu ukur 25,0 ml, kemudian dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,4, volume dicukupkan hingga batas dan diukur serapannya.

$$\begin{aligned} \text{Kadar (mg): } & \frac{(y-a) \times fp \times M}{(b \times 1000)} \\ & = \frac{(0,763 - 0,0073) \times 25 \times 15}{(0,0385 \times 1000)} = 7,3607 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\text{Persentase kandungan obat dalam } beads = \frac{7,3607 \text{ mg}}{30 \text{ mg}} \times 100\% = 24,56\%$$

$$\begin{aligned} \text{Efisiensi Penjerapan} & = \frac{\text{isi obat secara praktek}}{\text{isi obat secara teoritis}} \times 100\% \\ & = \frac{7,3607 \text{ mg}}{1/3,2 \times 30 \text{ mg}} \times 100\% = 78,51\% \end{aligned}$$

Lampiran 22. Perhitungan Pelepasan Obat

Persamaan garis yang diperoleh dari kurva kalibrasi: $y = a + bx$

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

Jumlah pelepasan pentoksifilin (mg):

a. Pada medium HCl:

$$\begin{aligned} 1. \text{ Menit ke-15} & : \frac{(y_{15}-a)x \text{ fp } x M}{(b \times 1000)} \\ 2. \text{ Menit ke-30} & : \frac{(y_{30}-a)x \text{ fp } x M}{(b \times 1000)} + \frac{(y_{15}-a)x \text{ fp } x S}{(b \times 1000)} \\ 3. \text{ Menit ke-45} & : \frac{(y_{45}-a)x \text{ fp } x M}{(b \times 1000)} + \frac{(y_{15}-a)x \text{ fp } x S}{(b \times 1000)} + \frac{(y_{30}-a)x \text{ fp } x S}{(b \times 1000)} \\ 4. \text{ Menit ke-60} & : \frac{(y_{60}-a)x \text{ fp } x M}{(b \times 1000)} + \frac{(y_{15}-a)x \text{ fp } x S}{(b \times 1000)} + \dots + \\ & \frac{(y_{45}-a)x \text{ fp } x S}{(b \times 1000)} \\ 5. \text{ Menit ke-90} & : \frac{(y_{90}-a)x \text{ fp } x M}{(b \times 1000)} + \frac{(y_{15}-a)x \text{ fp } x S}{(b \times 1000)} + \dots + \\ & \frac{(y_{60}-a)x \text{ fp } x S}{(b \times 1000)} \\ 6. \text{ Menit ke-120} & : \frac{(y_{120}-a)x \text{ fp } x M}{(b \times 1000)} + \frac{(y_{15}-a)x \text{ fp } x S}{(b \times 1000)} + \dots + \\ & \frac{(y_{90}-a)x \text{ fp } x S}{(b \times 1000)} \end{aligned}$$

b. Pada medium dapar fosfat pH 7,4

$$\begin{aligned} 1. \text{ Menit ke-15} & : \frac{(y_{15}-a)x \text{ fp } x M}{(b \times 1000)} \\ 2. \text{ Menit ke-30} & : \frac{(y_{30}-a)x \text{ fp } x M}{(b \times 1000)} + \frac{(y_{15}-a)x \text{ fp } x S}{(b \times 1000)} \\ 3. \text{ Menit ke-45} & : \frac{(y_{45}-a)x \text{ fp } x M}{(b \times 1000)} + \frac{(y_{15}-a)x \text{ fp } x S}{(b \times 1000)} + \frac{(y_{30}-a)x \text{ fp } x S}{(b \times 1000)} \\ 4. \text{ Menit ke-60} & : \frac{(y_{60}-a)x \text{ fp } x M}{(b \times 1000)} + \frac{(y_{15}-a)x \text{ fp } x S}{(b \times 1000)} + \dots + \\ & \frac{(y_{45}-a)x \text{ fp } x S}{(b \times 1000)} \end{aligned}$$


5. Menit ke-90 : $\frac{(y_{90}-a)x f_p x M}{(b x 1000)} + \frac{(y_{15}-a)x f_p x S}{(b x 1000)} + \dots +$
 $\frac{(y_{60}-a)x f_p x S}{(b x 1000)}$
6. Menit ke-120 : $\frac{(y_{120}-a)x f_p x M}{(b x 1000)} + \frac{(y_{15}-a)x f_p x S}{(b x 1000)} + \dots +$
 $\frac{(y_{90}-a)x f_p x S}{(b x 1000)}$
7. Menit ke-180 : $\frac{(y_{180}-a)x f_p x M}{(b x 1000)} + \frac{(y_{15}-a)x f_p x S}{(b x 1000)} + \dots +$
 $\frac{(y_{120}-a)x f_p x S}{(b x 1000)}$

c. Pada medium dapar fosfat pH 6

1. Menit ke-15 : $\frac{(y_{15}-a)x f_p x M}{(b x 1000)}$
2. Menit ke-30 : $\frac{(y_{30}-a)x f_p x M}{(b x 1000)} + \frac{(y_{15}-a)x f_p x S}{(b x 1000)}$
3. Menit ke-45 : $\frac{(y_{45}-a)x f_p x M}{(b x 1000)} + \frac{(y_{15}-a)x f_p x S}{(b x 1000)} + \frac{(y_{30}-a)x f_p x M}{(b x 1000)}$
4. Menit ke-60 : $\frac{(y_{60}-a)x f_p x M}{(b x 1000)} + \frac{(y_{15}-a)x f_p x S}{(b x 1000)} + \dots +$
 $\frac{(y_{45}-a)x f_p x S}{(b x 1000)}$
5. Menit ke-90 : $\frac{(y_{90}-a)x f_p x M}{(b x 1000)} + \frac{(y_{15}-a)x f_p x S}{(b x 1000)} + \dots +$
 $\frac{(y_{60}-a)x f_p x S}{(b x 1000)}$
6. Menit ke-120 : $\frac{(y_{120}-a)x f_p x M}{(b x 1000)} + \frac{(y_{15}-a)x f_p x S}{(b x 1000)} + \dots +$
 $\frac{(y_{90}-a)x f_p x S}{(b x 1000)}$
7. Menit ke-180 : $\frac{(y_{180}-a)x f_p x M}{(b x 1000)} + \frac{(y_{15}-a)x f_p x S}{(b x 1000)} + \dots +$
 $\frac{(y_{120}-a)x f_p x S}{(b x 1000)}$

Keterangan: y = serapan pentoksifillin S = volume sampling
 x = konsentrasi pentoksifillin M = volume medium
 f_p = faktor pengenceran

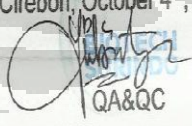
Lampiran 23. Data Teknis Kitosan



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

Lampiran 24. Sertifikat Analisis Pektin LM

<p>GUMS & SYSTEMS DIVISION Pectin pectin@danisco.com www.danisco.com</p> <p>Page 1 / 2 Valid from: November 6, 2009</p>		<p>DANISCO First you add knowledge...</p>																							
<p>PRODUCT DESCRIPTION - PD 226265-2.0EN</p>		<p>Material no. 413257</p>																							
<p>GRINDSTED® Pectin LA 415</p>																									
<p>Description</p> <p>GRINDSTED® Pectin LA 415 is a low-ester, amidated, high calcium-reactive pectin standardised with sugars. It is a powder manufactured from citrus peel and has natural colour variation from off-white to golden.</p>		<p>Physical/chemical specifications</p> <p>(Methods of analysis available on request)</p> <table border="0"> <tr> <td>Degree of esterification</td> <td>typically 24 %</td> </tr> <tr> <td>Degree of amidation</td> <td>typically 23 %</td> </tr> <tr> <td>pH (1 % solution)</td> <td>4.0-4.8</td> </tr> <tr> <td>Loss on drying</td> <td>max. 12 %</td> </tr> <tr> <td>Acid-insoluble ash</td> <td>max. 1 %</td> </tr> <tr> <td>Particle size</td> <td>max. 2 % > 60 mesh (ASTM)</td> </tr> </table>		Degree of esterification	typically 24 %	Degree of amidation	typically 23 %	pH (1 % solution)	4.0-4.8	Loss on drying	max. 12 %	Acid-insoluble ash	max. 1 %	Particle size	max. 2 % > 60 mesh (ASTM)										
Degree of esterification	typically 24 %																								
Degree of amidation	typically 23 %																								
pH (1 % solution)	4.0-4.8																								
Loss on drying	max. 12 %																								
Acid-insoluble ash	max. 1 %																								
Particle size	max. 2 % > 60 mesh (ASTM)																								
<p>Application areas</p> <p>Fruit glaze, concentrated or single strength.</p>		<p>Microbiological specifications</p> <table border="0"> <tr> <td>Total plate count</td> <td>max. 1,000 /g</td> </tr> <tr> <td>Yeast and mould</td> <td>max. 100 /g</td> </tr> <tr> <td>Coliforms</td> <td>absent in 1.0 /g</td> </tr> <tr> <td>Salmonella</td> <td>absent in 25 g</td> </tr> </table>		Total plate count	max. 1,000 /g	Yeast and mould	max. 100 /g	Coliforms	absent in 1.0 /g	Salmonella	absent in 25 g														
Total plate count	max. 1,000 /g																								
Yeast and mould	max. 100 /g																								
Coliforms	absent in 1.0 /g																								
Salmonella	absent in 25 g																								
<p>Potential benefits</p> <ul style="list-style-type: none"> • Strong gels with short texture • Excellent melting properties • Gels with extreme clarity and neutral colour • Fast gelation 		<p>Heavy metal specifications</p> <table border="0"> <tr> <td>Arsenic (as As)</td> <td>max. 3 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Lead (Pb)</td> <td>max. 5 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Heavy metals (as Pb)</td> <td>max. 20 mg/kg</td> </tr> </table>		Arsenic (as As)	max. 3 mg/kg	Lead (Pb)	max. 5 mg/kg	Heavy metals (as Pb)	max. 20 mg/kg																
Arsenic (as As)	max. 3 mg/kg																								
Lead (Pb)	max. 5 mg/kg																								
Heavy metals (as Pb)	max. 20 mg/kg																								
<p>Usage levels</p> <p>The following general guidelines can be given:</p> <table border="0"> <tr> <td>Concentrated fruit glaze</td> <td>1.2-1.5 %</td> </tr> <tr> <td>Single strength fruit glaze</td> <td>approx. 0.8 %</td> </tr> </table> <p>The optimal dosage for a specific application depends on the pH, soluble solids and calcium content of the fruit system.</p>		Concentrated fruit glaze	1.2-1.5 %	Single strength fruit glaze	approx. 0.8 %	<p>Nutritional data</p> <p>(Approximate values for nutrition labelling per 100 g)</p> <table border="0"> <tr> <td>Energy (kcal)</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Energy (kJ)</td> <td>425</td> </tr> <tr> <td>Protein</td> <td>0 g</td> </tr> <tr> <td>Carbohydrate</td> <td>25 g</td> </tr> <tr> <td>- of which sugars</td> <td>25 g</td> </tr> <tr> <td>Fat</td> <td>0 g</td> </tr> <tr> <td>- of which saturates</td> <td>0 g</td> </tr> <tr> <td>Fibre</td> <td>60 g</td> </tr> <tr> <td>Sodium</td> <td>< 1 g</td> </tr> </table>		Energy (kcal)	100	Energy (kJ)	425	Protein	0 g	Carbohydrate	25 g	- of which sugars	25 g	Fat	0 g	- of which saturates	0 g	Fibre	60 g	Sodium	< 1 g
Concentrated fruit glaze	1.2-1.5 %																								
Single strength fruit glaze	approx. 0.8 %																								
Energy (kcal)	100																								
Energy (kJ)	425																								
Protein	0 g																								
Carbohydrate	25 g																								
- of which sugars	25 g																								
Fat	0 g																								
- of which saturates	0 g																								
Fibre	60 g																								
Sodium	< 1 g																								
<p>Directions for use</p> <p>We recommend dissolving GRINDSTED® Pectin LA 415 in water before addition to the final fruit system. Further information on dissolving techniques may be obtained on request.</p>		<p>Storage</p> <p>Store cool and dry. Temperature Max. 25°C, with a Relative Humidity < 60%.</p> <p>Shelf life is 24 months from the date of production.</p>																							
<p><small>The information contained in this publication is based on our own research and development work and is to the best of our knowledge reliable. Users should, however, conduct their own tests to determine the suitability of our products for their own specific purposes and the legal status for their intended use of the product. Statements contained herein should not be considered as a warranty of any kind, expressed or implied, and no liability is accepted for the infringement of any patents.</small></p>																									

GUMS & SYSTEMS DIVISION
 Pectin
 pectin@danisco.com
 www.danisco.com
 Page 2 / 2
 Valid from: November 5, 2009


 First you add knowledge...

PRODUCT DESCRIPTION - PD 226265-2.0EN **Material no. 413257**
GRINDSTED® Pectin LA 415

Packaging
 Corrugated, poly-lined cartons of 25 kg (55.1 lbs.)

Purity and legal status
 GRINDSTED® Pectin LA 415 meets the specifications laid down by the FAO/WHO, the EU, the Food Chemicals Codex and is covered by EU reference no. E440 and CFR 184.1588.
 Local food regulations should always be consulted concerning the status of this product, as legislation regarding its use in food may vary from country to country. Advice regarding the legal status of this product may be obtained on request.

Safety and handling
 A Material Safety Data Sheet (MSDS) is available on request.

Country of origin
 United States

Kosher status
 This product is OU Kosher certified. A Kosher Certificate is available on request.

Halal status
 This product is Halal certified under IFANCA's Crescent M Halal symbol. A Halal certificate is available on request.

GMO
 This product is standardised to functionality with dextrose. Genetically Modified Technology may be used to produce the dextrose. Based on all applicable EU Regulations, genetically modified labeling information is not required.

Allergens
 Below table indicates the presence (as added component) of the following allergens and products thereof:

Yes	No	Allergens	Description of components
	X	Cereals containing gluten	
	X	Crustaceans	
	X	Eggs	
	X	Fish	
	X	Peanuts	
	X	Soybeans	
	X	Milk (including lactose)	
	X	Nuts	
	X	Celery	
	X	Mustard	
	X	Seed oils	
	X	Sulphur dioxide and sulphites (> 10 mg/kg)	

The information contained in this publication is based on our own research and development work and is to the best of our knowledge reliable. Users should, however, conduct their own tests to determine the suitability of our products for their own specific purposes and the legal status for their intended use of the product. Statements contained herein should not be considered as a warranty of any kind, expressed or implied, and no liability is accepted for the infringement of any patents.

Lampiran 25. Sertifikat Analisis Pentoksifillin

126

CHEMAGIS
A Subsidiary of **AMERINDO**

S.O. 10110

CERTIFICATE OF ANALYSIS
PENTOXIFYLLINE

Material : 40D3PEXFN1
Batch : PEXFNIF002
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	103.8 °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.

ABAEV ELENA 10
Q.C. LABORATORY
DATE: 28/10/10

Head Office: 29 Lehi St., P.O.Box 2231, Bnei Brak 51200, Tel: 972-3-5773400, Fax 972-3-5773868
Plant: Ramat-Hovav, P.O.Box: 3593, Beer Sheva 84135, Tel: 972-8-6309111, Fax: 972-8-6572221

Lampiran 26. Sertifikat Analisis Zink Asetat Dihidrat



Certificate of Analysis

1.08802.1000 Zinc acetate dihydrate GR for analysis

Batch A892402

	Spec. Values		Batch Values	
Assay (complexometric)	≥ 99.5	%	101.5	%
Chloride (Cl)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Sulphate (SO ₄)	≤ 0.005	%	< 0.003	%
Total nitrogen (N)	≤ 0.002	%	< 0.001	%
Ca (Calcium)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Cd (Cadmium)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Cu (Copper)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Fe (Iron)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%
Na (Sodium)	≤ 0.001	%	< 0.001	%
Pb (Lead)	≤ 0.0005	%	≤ 0.0005	%

Test date (DD.MM.YYYY): 15.08.2007

Minimum shelf life (DD.MM.YYYY): 31.08.2012

Dr Matthias Ohm
 responsible laboratory manager quality control

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

Merck KGaA, Frankfurter Straße 260, 64283 Darmstadt (Germany): +49 6151 72-0
9A-7 913995/138N/2000/00003 V. 9/2 Date: 15.12.2016

Page 1 of 1

Lampiran 27. Sertifikat Analisis HPMCP HP-55

Shin-Etsu 2010/06/23 (1/1)

Certificate of Analysis

Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. Quality Assurance Department
Naoetsu Plant
28-1, Nishifukushima, Kusaki-ku,
Joetsu-shi, Niigata, Japan

Product Name: HPMCP
 Grade: HP-55
 Nominal Phthalyl Content: 31.9
 Viscosity Type: 40 cSt
 Lot Number: 0007083
 Quantity: 525kg
 Manufacture Date: 2010/05/09
 Recommended Re-Evaluation Date: 2010/05/08
 Analysis Date: 2010/06/11
 Issue No: 09120100002665002-1-01

Remark:
 Monographs <4E7> Residual Solvents (DV1) Requirements: meets the requirements.
 This product complies with the specifications described in the current MF.
 This product is manufactured in accordance with GMP.
 * Shin-Etsu Chemical recommends that the customer's quality control unit may re-evaluate the quality of this material on its own responsibility prior to use after the Recommended Re-Evaluation date.
 Storage Conditions: Store containers sealed and in a dry place. Keep away from heat or sunlight.

Test Item	Unit	Test Result	Specification
Appearance		White Powder or Granules	
Identification		Conforms	Conforms
Viscosity	cSt	42.6	32 - 48
Water	%	0.0	5.0 Max.
Residue on Ignition	%	0.01	0.20 Max.
Chloride	%	Not more than 0.07	Not more than 0.07
Heavy Metals	%	Not more than 0.001	Not more than 0.001
Limit of Free Phthalic Acid	%	0.13	1.0 Max.
Phthalyl Content	%	32.9	27.0 - 35.0
Acid Value Content	%	19.4	16.0 - 22.0
Hydroxyacidyl Content	%	6.1	5.0 - 9.0

**PT. LAWSIM ZECHA
JAKARTA**

K. Araume
 KIYOSHI ARAUME
 General Manager, Q. A. Dept.


Shin-Etsu No. : 600A2875-03-01

Issue:
 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.
 Cellulose Department
 5-1, Chitose-shi, Zhenome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan
 TEL: 81-3-3243-5261 FAX: 81-3-3246-5312

Judgment:
 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.
 Naoetsu Plant, Quality Assurance Department
 28-1, Nishifukushima, Kusaki-ku,
 Joetsu-shi, Niigata, Japan

Recycled Paper

Lampiran 28. Sertifikat Analisis Eudragit L 100-55



> MANUFACTURERS CERTIFICATE OF ANALYSIS <

Evonik Röhm Pharma Polymers

Date	2011-04-06
Customer order item/date	Samples / 2011-04-04
Product:	EUDRAGIT L 100-55 / 400 G
Lot No.:	B100304194

This Product conforms to:
 "Specifications and test methods for EUDRAGIT® L 100-55" (INFO 7.4/E, 2011/01)
 "Methacrylic Acid - Ethyl Acrylate Copolymer (1:1), Type A" Ph. Eur.
 "Methacrylic Acid Copolymer, Type C" NF
 "Dried Methacrylic Acid Copolymer LD" JPE

Manufacturing Site:
 This product is manufactured by:
 Evonik Röhm GmbH
 Kirschenallee
 64293 Darmstadt
 Germany

GMP Compliance:
 This product is manufactured according to current Good Manufacturing Practices for Bulk Pharmaceutical Excipients as published in USP < 1078 >.

Residual Solvents Statement regarding Ph. Eur. 5.4 and USP < 467 >:
 No organic solvents are used in the manufacture, packing and storage of this product.
 Small amounts of Ethanol may be detectable in the product within the minimum stability period. The concentration remains below 0.5 %.

BSE/TSE Confirmation:
 No animal based materials are used in the manufacture of this product.

Genetically Modified Materials:
 This product is manufactured by chemical process. Certain ingredients, specifically, Sodium Laurilsulfate Ph. Eur. / NF and Polysorbate 80 Ph. Eur. / NF are of natural origin. Our suppliers confirmed that genetically modified materials are not used in the manufacture of these ingredients.

Other Statements:
 +/•

Evonik Röhm GmbH

Weber (Head of Global Sales & Support) Dr. Löchner (Head of Quality Assurance)
 (Written by computer and therefore not signed)

Page 2 of 2