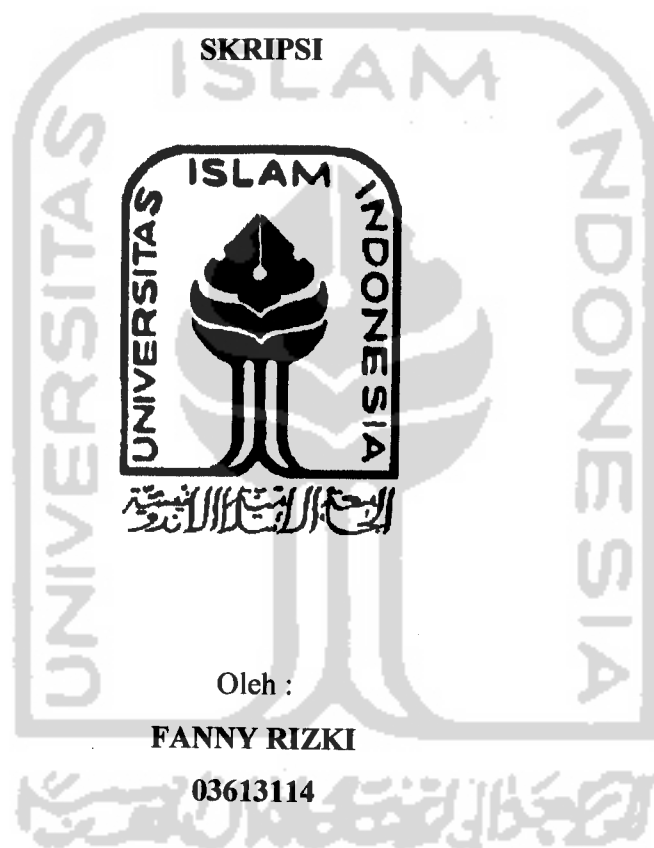


**EVALUASI DAN PROFIL DISOLUSI
TABLET LEPAS LAMBAT MENGGUNAKAN
MATRIKS KITOSAN SECARA INTRAGRANULAR
DAN PENGISI KALSIMUM PHOSPAT DIBASIK**



**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
JULI 2007**

**EVALUASI DAN PROFIL DISOLUSI
TABLET LEPAS LAMBAT MENGGUNAKAN
MATRIKS KITOSAN SECARA INTRAGRANULAR
DAN PENGISI KALSIUM PHOSPAT DIBASIK**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi
(S. Farm)

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Yogyakarta



Oleh :

FANNY RIZKI

03613114

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
JULI 2007**

SKRIPSI

**EVALUASI DAN PROFIL DISOLUSI
TABLET LEPAS LAMBAT MENGGUNAKAN
MATRIKS KITOSAN SECARA INTRAGRANULAR
DAN PENGISI KALSIMUM PHOSPAT DIBASIK**



Yang diajukan oleh :

FANNY RIZKI

03613114

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

Handwritten signature of T.N. Saifullah Sulaiman in black ink.

T.N. Saifullah Sulaiman, M. Si., Apt.

Pembimbing Pendamping,

Handwritten signature of Siti Zahliyatul M, S. F., Apt. in black ink.

Siti Zahliyatul M, S. F., Apt.

SKRIPSI

**EVALUASI DAN PROFIL DISOLUSI
TABLET LEPAS LAMBAT MENGGUNAKAN
MATRIKS KITOSAN SECARA INTRAGRANULAR
DAN PENGISI KALSIMUM PHOSPAT DIBASIK**

Oleh :

FANNY RIZKI
03613114

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Tanggal : 18 Juli 2007

Ketua Penguji,



T.N. Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt

Anggota Penguji



Yandi Syukri, M. Si., Apt.

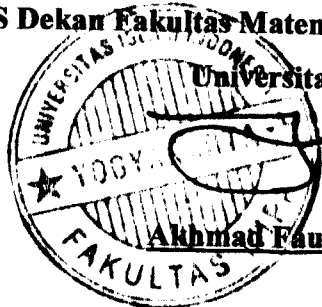
Anggota Penguji



Siti Zahliyatul M, S. F., Apt.

Mengetahui

PJS Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia



Ahmad Fauzy, S.Si, M.Si., Ph.D.

KATA PENGANTAR

Assalamu' alaikum Wr. Wb.

Puji dan syukur senantiasa kita panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala karuni dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul : **“EVALUASI DAN PROFIL DISOLUSI TABLET LEPAS LAMBAT MENGGUNAKAN MATRIKS KITOSAN SECARA INTRAGRANULAR DAN PENGISI KALSIMUM PHOSPAT DIBASIK”**.

Skripsi ini merupakan laporan hasil penelitian yang dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S. Farm) Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia (FMIPA UII).

Dalam penyusunan skripsi ini penulis tidak lepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada

1. Ayah bundaku tercinta, atas segala doa, semangat dan dukungan yang diberikan.
2. Bapak T.N. Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt dan Ibu Siti Zahliyatul M, S. F., Apt selaku dosen pembimbing atas bimbingan, dan arahan, yang telah diberikan dalam penelitian ini.
3. Bapak Yandi Syukri, M. Si., Apt selaku penguji atas masukan dan kontribusinya demi kesempurnaan skripsi ini.
4. Bapak Endang Darmawan, M.Si., Apt. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.
5. Ibu Dra Suparmi, M. Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik serta segenap Dosen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam atas ilmu yang telah diberikan dan segala kelancaran selama menempuh studi.
6. Mas Hartanto sebagai laboran Laboratorium Teknologi Farmasi atas fasilitas, kerjasama., bantuan, dan semangatnya yang telah diberikan selama penelitian.
7. Seluruh dosen dan karyawan FMIPA UII atas didikan, layanan, dan bantuan yang diberikan.

8. Seluruh mahasiswa Farmasi UII angkatan 2003, atas kebersamaan, gelak tawa dan persaudaraan yang terjalin selama ini.
9. Seluruh mahasiswa Farmasi UII yang sama-sama melakukan penelitian di laboratorium Teknologi Farmasi atas persaudaraan yang terjalin dan bantuan yang diberikan.

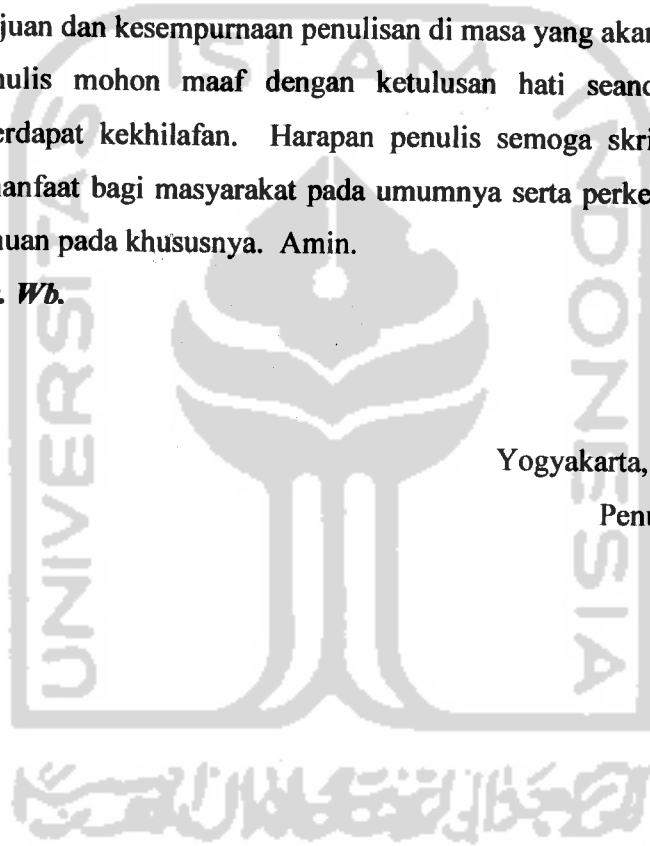
Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran dari pembaca dan semua pihak yang bersifat membangun sangat diharapkan demi kemajuan dan kesempurnaan penulisan di masa yang akan datang.

Akhir kata penulis mohon maaf dengan ketulusan hati seandainya dalam penulisan skripsi ini terdapat kekhilafan. Harapan penulis semoga skripsi ini dapat mempunyai nilai dan manfaat bagi masyarakat pada umumnya serta perkembangan dan kemajuan ilmu pengetahuan pada khususnya. Amin.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

Yogyakarta, 29 Juni 2007

Penulis,



DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
INTISARI	xi
ABSTRACT	xii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	3
BAB II. STUDI PUSTAKA	4
A. Tinjauan Pustaka.....	4
1. Kitosan	4
2. Sediaan lepas lambat.....	9
3. Tipe sediaan lepas lambat.....	12
4. Metode formulasi sediaan lepas lambat.....	12
5. Matriks dan pelepasan obat dari matriks.....	15
6. Evaluasi dan pengujian produk sediaan lepas lambat.....	16
7. Disolusi pada sediaan lepas lambat.....	22
8. Pengungkapan hasil disolusi.....	25
9. Monografi bahan.....	25
10. Uji sifat alir granul.....	29
11. Uji sifat fisik tablet.....	30
B. Landasan teori.....	31
C. Hipotesis.....	32
BAB III. METODE PENELITIAN	33
A. Bahan dan Alat.....	33

1. Bahan.....	33
2. Alat.....	33
B. Cara Penelitian.....	34
1. Formula.....	34
2. Skema jalan penelitian.....	35
3. Uji sifat alir granul.....	36
4. Uji sifat fisik tablet.....	37
5. Uji disolusi.....	39
C. Analisis Hasil.....	41
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Pembuatan tablet.....	42
B. Uji sifat alir granul.....	42
1. Uji waktu alir.....	43
2. Uji sudut diam.....	44
3. Uji pengetapan.....	45
C. Uji sifat fisik tablet	46
1. Uji keseragaman bobot.....	46
2. Uji keseragaman ukuran.....	47
4. Uji kekerasan tablet.....	47
5. Uji kerapuhan tablet.....	49
6. Uji waktu hancur tablet.....	49
D. Penetapan kadar propranolol HCl dalam tablet.....	50
1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dalam metanol.....	50
2. Pembuatan kurva baku dalam metanol.....	51
3. Penetapan kadar propranolol HCl dalam tablet dengan Metanol.....	52
E. Penetapan panjang gelombang serapan maksimal propranolol HCl..	53
F. Pembuatan kurva baku propranolol HCl.....	53

G. Uji disolusi tablet lepas lambat propranolol HCl.....	54
1. Kinetika dan kecepatan disolusi obat.....	56
2. Mekanisme pelepasan propranolol HCl dari sediaan.....	63
3. Pengaruh kadar kitosan terhadap dissolution efficiency.....	64

BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan.....	69
B. Saran.....	69

DAFTAR PUSTAKA.....	70
----------------------------	-----------

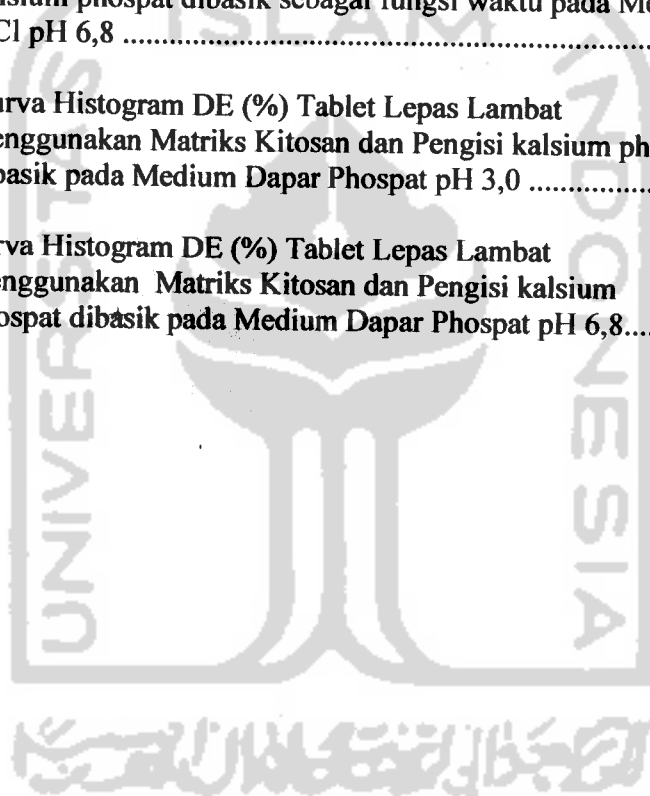
LAMPIRAN.....	73
----------------------	-----------



DAFTAR GAMBAR

1. Gambar 1. Struktur kitin dan glukosa.....	5
2. Gambar 2. Proses pembuatan kitosan	6
3. Gambar 3. Struktur Kitosan	6
4. Gambar 4. Struktur Propranolol HCl	25
5. Gambar 5. Struktur Kalsium Phospat Dibasik.....	26
6. Gambar 6. Struktur asam tartrat.....	26
7. Gambar 7. Struktur Magnesium Stearat.....	27
8. Gambar 8. Struktur Talk	27
9. Gambar 9. Stuktur Asam Sitrat	27
10. Gambar 10. Struktur Amilum.	28
11. Gambar 11. Skema Jalan Penelitian.....	35
12. Gambar 12. Tablet Lepas Lambat Propranolol HCl.....	42
13. Gambar 13. Grafik Panjang Gelombang serapan maksimal propranolol HCL dalam methanol.....	51
14. Gambar 14. Profil kurva baku propranolol HCL dalam methanol.....	51
15. Gambar 15. Uji disolusi tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan dan pengisi kalsium phospat dibasik formula III dalam pH 3 pada jam ke-0	54
16. Gambar 16. Uji disolusi tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan dan pengisi kalsium phospat dibasik formula III dalam pH 3 pada jam ke-1.....	55
17. Gambar 17. Uji disolusi tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan dan pengisi kalsium phospat dibasik formula III dalam pH 3 pada jam ke-2.....	55
18. Gambar 18. Uji disolusi tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan dan pengisi kalsium phospat dibasik formula III dalam pH 3 pada jam ke-3.....	56
19. Gambar 19. Kurva persen Propranolol Terdisolusi dari Tablet Lepas Lambat menggunakan Matriks Kitosan dan Pengisi kalsium phospat dibasik sebagai fungsi waktu pada Medium HCl pH 3,0.....	56

20. Gambar 20. Kurva persen Propranolol Terdisolusi dari Tablet Lepas Lambat menggunakan Matriks Kitosan dan Pengisi kalsium fospat dibasik sebagai fungsi akar waktu pada Medium HCl pH 3,0.....	57
21. Gambar 21. Kurva persen Propranolol Terdisolusi dari Tablet Lepas Lambat menggunakan Matriks Kitosan dan Pengisi kalsium fospat dibasik sebagai fungsi waktu pada Medium HCl pH 6,8	58
22. Gambar 22. Kurva Propranolol Terdisolusi dari Tablet Lepas Lambat menggunakan Matriks Kitosan dan Pengisi kalsium fospat dibasik sebagai fungsi waktu pada Medium HCl pH 6,8	58
23. Gambar 23. Kurva Histogram DE (%) Tablet Lepas Lambat menggunakan Matriks Kitosan dan Pengisi kalsium fospat dibasik pada Medium Dapar Phospat pH 3,0	65
24. Gambar 24. Kurva Histogram DE (%) Tablet Lepas Lambat menggunakan Matriks Kitosan dan Pengisi kalsium fospat dibasik pada Medium Dapar Phospat pH 6,8.....	66



DAFTAR TABEL

1. Tabel I.	Formula Tablet Lepas Lambat Propranolol HCl dengan Matriks Kitosan secara Intragranular dengan pengisi kalsium phospat dibasik.....	34
2. Tabel II.	Hasil uji sifat alir granul	43
3. Tabel III.	Hasil Uji sudut diam	44
4. Tabel IV.	Hasil Uji pengetapan	45
5. Tabel V.	Hasil Uji Keseragaman Bobot tablet.....	46
6. Tabel VI.	Hasil Uji Keseragaman Bobot tablet.....	46
7. Tabel VII.	Hasil Uji Keseragaman ukuran tablet	47
8. Tabel VIII.	Hasil Uji kekerasan tablet	48
9. Tabel IX.	Hasil uji kerapuhan tablet.....	49
10. Tabel X.	Kadar zat aktif tablet lepas lambat Propranolol HCL dengan matrik kitosan secara intragranular	52
11. Tabel XI.	Data Uji Tukey Kecepatan Pelepasan Obat (mg) sebagai Fungsi Waktu dari sediaan dengan Taraf Kepercayaan 95 % pada pH 3,0.....	59
12. Tabel XII.	Data persamaan linier jumlah penambahan kitosan dengan pelepasan obat dalam medium HCL pH 3,0	60
13. Tabel XIII.	Data Uji Tukey Kecepatan Pelepasan Obat (mg) sebagai Fungsi Waktu dari sediaan dengan Taraf Kepercayaan 95 % pada pH 6,8	61
14. Tabel XIV.	Data persamaan linier jumlah penambahan kitosan dengan pelepasan obat dalam medium HCL pH 6,8	62
15. Tabel XV.	Harga DE ₁₈₀ (%) Tablet Lepas Lambat pada pH 3,0 dan pH 6,8.....	64
16. Tabel XVI.	Data Uji Tukey DE ₁₈₀ (%) Tablet Lepas Lambat dari sediaan dengan Taraf Kepercayaan 95 % pada pH 3,0.....	65
17. Tabel XVII.	Data Uji Tukey DE ₁₈₀ (%) Tablet Lepas Lambat dari sediaan dengan Taraf Kepercayaan 95 % pada pH 6,8	67

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Data uji sifat fisik granul tablet lepas lambat Propranolol HCl.....	74
Lampiran 2.	Data uji sifat fisik tablet lepas lambat propranolol HCl.....	77
Lampiran 3.	Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam metanol	80
Lampiran 4.	Hasil penetapan kurva baku propranolol HCl dalam metanol.....	81
Lampiran 5.	Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum Propranolol HCl dalam larutan HCl pH 3,0	82
Lampiran 6.	Hasil penetapan kurva baku propranolol HCl dalam HCl pH 3,0.....	83
Lampiran 7.	Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam larutan dapar fosfat	84
Lampiran 8.	Hasil penetapan kurva baku propranolol HCl dalam larutan dapar fosfat pH 6,8	86
Lampiran 9.	Data hasil penetapan kadar propranolol HCl dalam metanol.....	87
Lampiran 10.	Contoh perhitungan jumlah propranolol HCl dalam tablet Lepas Lambat.....	88
Lampiran 11.	Contoh perhitungan jumlah propranolol HCl terdisolusi formula I pada pH 3,0	89
Lampiran 12.	Data hasil uji disolusi tablet lepas lambat propranolol HCl pada pH 3,0.....	90
Lampiran 13.	Data hasil uji disolusi tablet lepas lambat propranolol HCl pada pH 6,8.....	95
Lampiran 14.	Jumlah propranolol HCl terlepas pada pH 3,0.....	99
Lampiran 15.	Jumlah propranolol HCl terlepas pada pH 6,8.....	100
Lampiran 16.	Harga k (konstanta pelepasan) dan DE ₁₈₀ (%) pada pH 3,0.....	101
Lampiran 17.	Harga k (konstanta pelepasan) dan DE ₁₈₀ (%) pada pH 6,8.....	102
Lampiran 18.	Perhitungan harga k kurva disolusi propranolol HCl (mg) sebagai fungsi waktu (menit)	103
Lampiran 19.	Contoh perhitungan harga DE ₁₈₀ (%).....	104

Lampiran 20. Perhitungan analisis varian satu jalan dan uji <i>Tukey</i> dengan taraf kepercayaan 95 % untuk k (konstanta pelepasan) dan DE_{180} (%) pada pH 3,0	105
Lampiran 21. Perhitungan analisis varian satu jalan dan uji <i>Tukey</i> dengan taraf kepercayaan 95 % untuk k (konstanta pelepasan) dan DE_{180} (%) pada pH 6,8	109
Lampiran 22. Sertifikat analisis kitosan.....	113



EVALUASI DAN PROFIL DISOLUSI TABLET LEPAS LAMBAT MENGGUNAKAN MATRIKS KITOSAN SECARA INTRAGRANULAR DAN PENGISI KALSIMUM PHOSPAT DIBASIK

INTISARI

Propranolol HCl merupakan obat golongan beta bloker non kardioselektif yang banyak digunakan dalam pengobatan kronik seperti hipertensi sehingga cocok didesain sebagai sediaan lepas lambat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil pelepasan propranolol HCl dari sediaan yang menggunakan kitosan sebagai matriks dan Kalsium phospat dibasik sebagai pengisi yang tidak larut dalam air. Matriks ditambahkan secara intragranular dengan variasi konsentrasi kitosan 0, 125, 50, dan 175 mg menggunakan metode pembuatan tablet secara granulasi basah. Granul yang dihasilkan dievaluasi sifat alir granul yang meliputi waktu alir granul, sifat fisik tablet meliputi keseragaman bobot, kerapuhan, kekerasan dan waktu hancur, serta uji disolusi dari sediaan dengan metode dayung. Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan analisa varian satu arah (ada perbedaan yang bermakna) dilanjutkan dengan uji tukey dengan taraf kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Hasil penelitian menunjukkan pola pelepasan propranolol dari sediaan mengikuti kinetika orde nol.

Kata kunci : Propranolol HCl, Kitosan, Kalsium phospat dibasik, Intragranular

**EVALUATION AND THE DISSOLUTION PROFILE
OF SUSTAINED RELEASE TABLETS USING CHITOSAN AS A MATRIX
WHICH ADDED INTRAGRANULARLY AND
CALCIUM PHOSPHATE DIBASIC AS A FILLER**

ABSTRACT

Propranolol HCl is a beta-blocker non-cardioselective drug which widely used in management chronic disease such as hypertension, so it is suitable to design as sustained release dosage form. The aim of the research was to find out releasing profile of propranolol HCl from the dosage form which chitosan as matrix and Calcium phosphate dibasic as non soluble filler. Matrices were added intragranularly used variation 0, 125, 150, and 175 mg, respectively in tableting process with wet granulation. Granules evaluation include flow characteristic of granules (the tapping index), physical characteristic of tablets (include the weight uniformity, hardness, friability, and disintegration time) and also dissolution of drug from the tablet with paddle method test. The data value analyzed by One-Way ANOVA continued tukey test with confidence level of 95% ($\alpha = 0,05$). the result of this research show that releasing of propranolol HCl from the dosage form follows the zero order kinetic.

Keyword : Propranolol HCl, Chitosan, Calcium phosphate dibasic, Intragranular

BAB 1

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Obat-obatan sediaan konvensional peroral akan segera dilepaskan dari sediaannya setelah masuk dalam saluran pencernaan. Obat yang mempunyai $t_{1/2}$ eliminasi pendek, proses absorpsi dan eliminasinya berlangsung relatif cepat sehingga dalam pengaturan dosis diperlukan pemberian secara berulang – ulang. Frekuensi pemakaian obat yang terlalu sering kerap kali menimbulkan ketidakpatuhan pasien dalam pengobatan sehingga tujuan pengobatan tidak tercapai. Karena masalah itulah, dikembangkan sediaan lepas lambat (*sustained release*).

Tujuan utama dari sediaan lepas lambat adalah untuk mencapai suatu efek terapi yang diperpanjang, penggunaan obat yang efisien, memperkecil efek samping yang disebabkan oleh fluktuasi kadar obat dalam plasma serta mengurangi frekuensi pemberian obat (Chien 1992, Krowczycki, 1987).

Alternatif teknologi sediaan lepas lambat diantaranya adalah penggunaan matriks. Kitosan merupakan aminopolisakarida hasil deasetilasi kitin, yaitu suatu polisakarida alam terbesar kedua setelah selulosa. Kitin terdapat pada cangkang crustacea seperti udang, lobster dan kepiting (Patil, 2003). Kitosan menunjukkan sifat-sifat polimer biomedis seperti nontoksik, *biocompatible* dan *biodegradable*. Kitosan juga bersifat polikationik sehingga dapat membentuk gel dalam suasana asam, seperti dalam lambung. Dengan struktur yang mirip dengan selulosa, dan kemampuannya membentuk gel dalam suasana asam diduga kitosan juga memiliki sifat - sifat sebagai matriks dalam sistem penghantaran obat (Gurny, 1998 *cit* Sutriyo *et al.*, 2005).

Sediaan lepas lambat sangat baik digunakan terutama untuk pengobatan penyakit kronis. Salah satu penyakit kronis yang cukup tinggi frekuensinya di Indonesia adalah hipertensi. Propranolol Hidroklorida merupakan obat golongan beta-bloker yang merupakan antihipertensi yang efektif. Propranolol Hidroklorida

yang masa kerjanya relatif singkat diberikan 2 atau 3 kali sehari. Dengan pengembangan bentuk sediaan lepas lambat diharapkan dapat memberikan manfaat yang lebih besar pada pasien hipertensi (Anonim, 2000). Berbagai modifikasi produk obat telah dikembangkan untuk melepaskan obat aktif pada suatu laju terkendali. Laju pelepasan dan penjagaan dosis dirancang sedemikian rupa agar jumlah obat yang hilang dari tubuh melalui eliminasi diganti dengan konstan. Suatu produk obat *sustained release* dirancang untuk melepaskan suatu dosis terapeutik awal obat (dosis muatan) yang diikuti oleh suatu pelepasan obat yang lebih lambat dan konstan. Dengan produk *sustained release*, konsentrasi obat dalam plasma yang konstan dapat dipertahankan dengan fluktuasi yang meningkat (Shargel dan Yu, 1999).

Sutriyo *et al.*, (2005) telah melakukan riset perbandingan kecepatan pelepasan propranolol HCl dari matriks kitosan, HPMC dan etil selulosa. Hasilnya menyatakan bahwa kecepatan pelepasan propranolol HCl dari matriks kitosan lebih lambat dibandingkan dengan matriks HPMC dan etil selulosa. Kitosan juga telah digunakan oleh Illum dan Ping (2001) dalam penelitiannya yang berjudul "*Gastroretentive controlled release microspheres for improved drug delivery*" dimana kitosan digunakan sebagai *outer layer* sehingga kecepatan pelepasan obat dapat diatur.

Bahan pengisi ditambahkan ke dalam tablet untuk memenuhi bobot total tablet, selain itu pengisi juga ditambah untuk memperbaiki daya kohesi sehingga dapat dikempa langsung atau untuk memicu aliran (Banker dan Anderson, 1986). Kalsium fosfat dibasik sering digunakan sebagai bahan pengisi karena murah dan mudah didapat juga karena memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang baik. Selain sebagai pengisi kalsium fosfat dibasik juga berfungsi sebagai *channeling agent* yang dapat membentuk pori pada lapisan hidrogel polimer sehingga obat dapat dilepaskan dari tablet dengan cara berdifusi dari polimer. Kecepatan pelepasan obat dari matriks akan meningkat sebanding dengan peningkatan jumlah *channeling agent* yang digunakan.

Penelitian ini mencoba mengembangkan modifikasi pelepasan obat dengan menggunakan kitosan sebagai matriks. Matriks akan menghalangi pelepasan obat dengan membentuk gel dalam suasana asam sehingga diharapkan dapat mengendalikan laju pelepasan Propranolol HCl dari sediaan. Pada penelitian ini permasalahan dibatasi oleh adanya formula.

B. Perumusan Masalah

Bagaimana profil disolusi tablet lepas lambat yang didesain menggunakan matriks kitosan secara intragranular dan pengisi kalsium fosfat dibasik?

C. Tujuan Penelitian

Untuk mengevaluasi dan mengetahui profil disolusi dari tablet lepas lambat yang didesain menggunakan matriks kitosan secara intragranular dan pengisi kalsium fosfat dibasik.

D. Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan kita dapat mengevaluasi dan mengetahui profil disolusi dari tablet lepas lambat yang didesain menggunakan matriks kitosan secara intragranular untuk mengendalikan pelepasan obat dari bentuk sediaan serta untuk mengetahui pengaruh penggunaan kalsium fosfat dibasik sebagai pengisi dan *channeling agent* yang bersifat tidak larut dalam air. Selain itu, penelitian ini diharapkan dapat menunjang upaya dalam pengembangan produk baru di bidang farmasi.

BAB. II

STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Kitosan

a. Sejarah Kitosan

H. Braconnot (Perancis) Pada tahun 1811 telah mengisolasi suatu bahan yang tahan terhadap alkali dari sejenis kulat. Bahan tersebut dinamainya 'fungine' dan bukan bahan yang sama yang diperoleh dari tumbuhan, yaitu selulosa. Bahan yang telah diisolasi oleh Broconnot itu sebenarnya adalah kitin yang bercampur dengan poliglukan. Pada tahun 1823, A. Odier (Perancis) mengisolasi suatu bahan yang tidak larut dari sejenis kumbang, "May bug" dan menamainya "chitin" (bahasa Yunani yang berarti sejenis cangkang) (Anonim, 2006)

Pada tahun 1859, C. Rouget telah menemukan suatu bahan yang dinamainya 'kitin terubahsuai' dengan mereflukskan kitin dengan larutan KOH pekat. Bahan tersebut diketahui melarut di dalam asam organik cair. Hal serupa telah dilakukan oleh Hoppe-Seyler pada tahun 1894, pada kitin yang diperoleh dari kulit ketam, lipan dan laba-laba. Banyak penelusuran telah dilakukan pada bahan tersebut dan akhirnya dinamakan kitosan. Akhir abad ke-19, peneliti mengetahui Kitin sebagai bahan yang terdapat di dalam eksoskeleton hewan dan tumbuhan rendah, sedangkan kitosan adalah derivat kitin yang telah dihilangkan gugus asetilnya. Kedua bahan ini dipastikan mengandung nitrogen, berbeda dengan selulosa yang tidak mengandung nitrogen (Anonim, 2006)

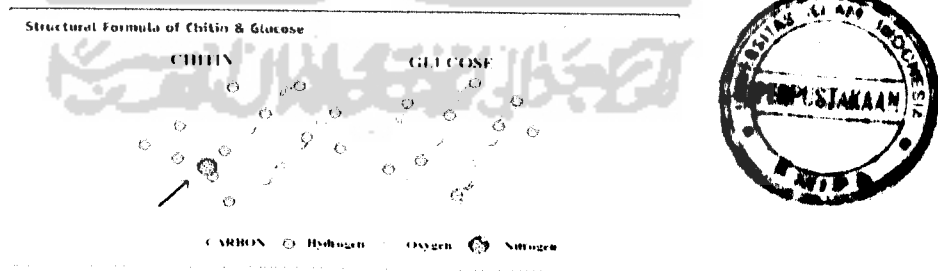
Komposisi kitin dan kitosan telah dipastikan pada tahun 1902 oleh Frankel dan Kelly. Tahun 1950-an struktur kitin dan kitosan telah diketahui melalui eksperimen sinar-X oleh peneliti-peneliti seperti H. Sponsler dan W.H. Dore (1926), K.H. Meyer dan H. Mark (1928), M. Bergmann, L. Zervas dan E. Silberkweit (1931), L. zechmeister dan G. Toth (1931), R. Kuhn, A. Ganke dan H.H. Baer (1954), F. Zilliken, G.A. Braun, C.S. Rose dan P. Gyorgy (1955), R.H. Hakman (1955), S.A. Barker, A.B. Foster, M. Stacey dan

J.M. Webber (1958), S.T. Horowitz, S. Roseman dan H.J. Blumenthal (1957) (Anonim, 2006).

Penekanan terhadap kitin dan kitosan telah dipelopori oleh R.A.A. Muzzarelli di Ancona Italy pada tahun 1970-an, dia memulai penyelidikan kitosan untuk aplikasi dalam perobatan. Semenjak itu penyelidikan berkembang dengan pesat di seluruh dunia, terutama sekali di USA, Jepang, Korea dan Eropa Utara. Menjelang tahun 1980-an, kaitan kitin dan kitosan dengan proses biokimia dalam kehidupan telah begitu dikenalpasti sehingga USA telah mengeluarkan *grand* besar-besaran (*MIT Sea Grant Program*) dan puncaknya adalah *International Conference on Chitin and Chitosan* Pertama (ICCC 1) di MIT, Boston, MA pada tahun 1977. Publikasi tentang produk kitosan mulai dilakukan, di USA, sejak tahun 1936 oleh Rigby (DuPont) dan menjelang 1990-an diperkirakan lebih dari 1000 publikasi tentang kitin dan kitosan dilakukan dalam setahun (Anonim, 2006).

b. Struktur Molekul dan Pembuatan Kitosan

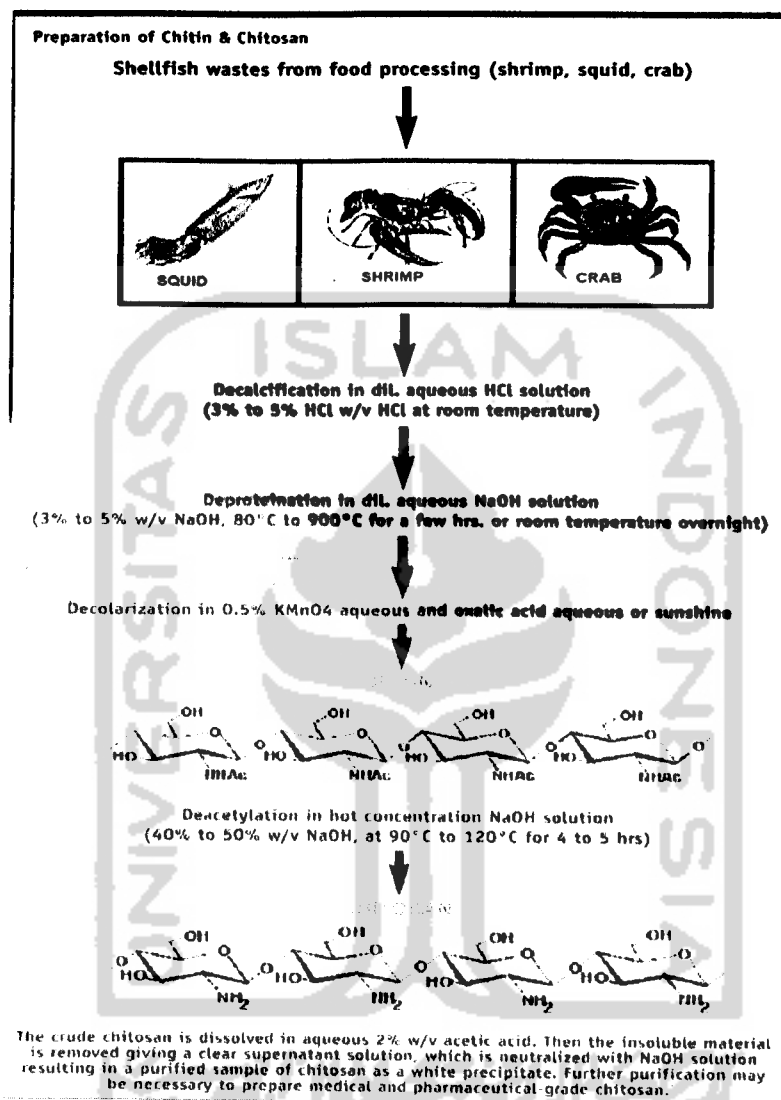
Kitin dan selulosa mempunyai struktur kimia dan fungsi biologis yang sama sebagai polimer. Struktur kristal kitin menunjukkan susunan yang sama dengan selulosa dalam pembentukan ikatan hidrogen inter dan intramolekul yang dapat dilihat pada gambar 1 berikut ini :



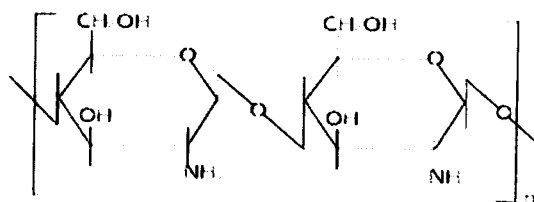
Gambar 1. Struktur kitin dan glukosa

Hal itulah yang menentukan kitosan dan kitin larut atau tidak larut dalam asam asetat 0,1 M, kelarutan ini juga dipengaruhi oleh derajat deasetilasinya. Kitosan dibuat menggunakan suatu basa untuk proses

deasetilasi kitin. Proses pembuatan kitosan dapat dilihat pada gambar 2 berikut :



Gambar 2. Proses pembuatan kitosan (Patel *et al.*, 2005).



Gambar 3. Struktur Kitosan (Patel *et al.*, 2005).

c. Karakteristik Produk

Kitosan dapat dideskripsikan secara umum dengan beberapa parameter berikut:

- 1) Derajat deasetilasi dalam %,
- 2) *dry matter* dalam %,
- 3) kadar abu (*ash*) dalam %,
- 4) protein dalam %,
- 5) viskositas dalam Centipoise,
- 6) viskositas intrinsik dalam ml/g,
- 7) berat molekul dalam g/mol, dan
- 8) *turbidity* dalam *NTU units*.

Semua parameter diatas digunakan dalam aplikasi penggunaan kitosan. Derajat deasetilasi sangat penting untuk mendapatkan produk yang lebih larut (*soluble*). Pada umumnya, kelarutan dari *heteroglucans* juga dipengaruhi oleh distribusi gugus asetil, polaritas dan ukuran monomer, distribusi monomer sepanjang rantai, fleksibilitas rantai, cabang, density ion, dan berat molekul (50,000-2,000,000 Da) dari polimer. Viskositas (10-5000 cp) dapat juga digunakan sebagai parameter pada tiap aplikasi dengan mengontrol parameter-parameter pada proses pembuatan (Patel *et al.*, 2005).

Persyaratan farmasetik untuk kitosan meliputi : serbuk atau *flake* putih atau kuning, ukuran partikel < 30 μm , densitas antara 1,35 - 1,40 g/cm³, pH : 6,5 - 7,5, kadar air < 10%, *residue on ignition* <0,2%, kandungan protein <0,3%, derajat deasetilasi 70%-100%, viscositas <5 cps, *insoluble matter* <1%, logam berat (As) <10 ppm, logam berat (Pb) <10 ppm, dan tidak berasa dan berbau (Sandford, 1989).

Penggunaan kitosan tidak terlepas dari sifat alaminya. Sifat alami tersebut dapat dibagi menjadi dua sifat besar yaitu, sifat kimia dan biologi. Sifat kimia kitosan sama dengan kitin tetapi yang khas antara lain: (i) merupakan polimer poliamin berbentuk linear, (ii) mempunyai gugus amino

aktif, (iii) mempunyai kemampuan mengkhelat beberapa logam (Anonim, 2001)

Sifat biologi kitosan antara lain: (i) bersifat biokompatibel artinya sebagai polimer alami sifatnya tidak mempunyai akibat samping, tidak beracun, tidak dapat dicerna, mudah diuraikan oleh mikroba (*biodegradable*), (ii) dapat berikatan dengan sel mamalia dan mikroba secara agresif, (iii) mampu meningkatkan pembentukan yang berperan dalam pembentukan tulang. (iv) bersifat hemostatik, fungistatik, spermisidal, antitumor, antikolesterol, (v) bersifat sebagai depresan pada sistem saraf pusat. Berdasarkan kedua sifat tersebut maka kitosan mempunyai sifat fisik khas yaitu mudah dibentuk menjadi spons, larutan, gel, pasta, membran, dan serat. yang sangat bermanfaat dalam aplikasinya (Anonim, 2001).

d. Aplikasi Penggunaan Kitosan

Kitosan banyak digunakan oleh pelbagai industri antara lain industri farmasi, kesehatan, biokimia, bioteknologi, pangan, pengolahan limbah, kosmetik, agroindustri, industri tekstil, industri perkayuan, industri kertas dan industri elektronika. Aplikasi khusus berdasarkan sifat yang dimilikinya antara lain untuk: pengolahan limbah cair terutama bahan sebagai bersifat resin penukar ion untuk minimalisasi logam-logam berat, mengoagulasi minyak/lemak, serta mengurani kekeruhan: penstabil minyak, rasa dan lemak dalam produk industri pangan (Anonim, 2001).

Aplikasi penggunaan kitosan pada bidang teknologi sediaan farmasi antara lain penggunaannya sebagai bahan tambahan pada *Ophthalmic Delivery*, *Nasal Delivery*, *Buccal Delivery*, *Periodontal Delivery*, *Gastrointestinal (Floating) Drug Delivery*, *Peroral Drug Delivery*, *Intestinal Drug Delivery*, *Colon Delivery*, *Vaginal Delivery*, *Transdermal Delivery*, dan *Vaccine Delivery* (Patel *et al.*, 2005).

2. Sediaan Lepas Lambat

Sediaan lepas lambat adalah suatu bentuk sediaan yang didesain atau dirancang untuk melepaskan suatu dosis terapeutik awal dosis, yang diikuti oleh suatu pelepasan obat yang lebih lambat dan konstan. Tujuan utama dari sediaan lepas lambat adalah untuk mencapai suatu efek terapi yang diperpanjang, penggunaan obat yang efisien, memperkecil efek samping yang disebabkan oleh fluktuasi kadar obat dalam plasma serta mengurangi frekuensi pemberian obat (Chien 1992, Krowczynski, 1987).

Beberapa bentuk sediaan didesain untuk melepaskan obatnya agar diabsorpsi secara cepat dan lengkap dalam tubuh. Namun ada pula bentuk sediaan yang didesain agar melepaskan obat secara perlahan untuk memperlama pelepasan obat dan memperpanjang aksi dari obat, misalnya *controlled release*, *sustained release*, *prolonged release*, *timed release*, *sustained action*, *prolonged action*, *extended action*, atau *rate controlled tablet* (Ansel *et al.*, 1999)

Menurut Ansel *et al* (1999), karakteristik obat yang cocok untuk dikembangkan menjadi produk *sustained release* adalah sebagai berikut :

- a. Obat tersebut memiliki kecepatan absorpsi dan ekskresi yang tidak terlalu cepat dan terlalu lambat. Obat yang memiliki kecepatan absorpsi dan ekskresi terlalu lambat secara langsung akan memberikan aksi yang lama sehingga tidak diperlukan preparasi dalam bentuk sediaan yang diperlama.
- b. Obat diabsorpsi dengan seragam dalam saluran cerna.
- c. Obat tersebut diberikan pada dosis yang relatif kecil. Obat dengan dosis yang besar tidak cocok dikembangkan menjadi sediaan *sustained release* karena akan dihasilkan tablet atau kapsul dengan ukuran yang terlalu besar yang sulit untuk ditelan.
- d. Obat memiliki indeks terapi yang baik atau *range therapy* yang lebar. Obat dengan indeks terapi yang sempit tidak dianjurkan untuk didesain menjadi *sustained release* karena kemungkinan *dose dumping* dari sediaan sehingga dapat mencapai level toksik dari suatu obat.
- e. Obat – obat yang digunakan untuk pengobatan penyakit kronik.

a. Faktor - faktor penting dalam sediaan lepas lambat :

1. Sifat fisika kimia

Beberapa sifat kimia yang berpengaruh dalam pembuatan sediaan lepas lambat menurut Conrad and Robinson, 1987 diantaranya adalah :

1). Dosis

Produk oral yang mempunyai dosis lebih dari 0,5 g sangat sulit untuk sediaan lepas lambat karena dengan dosis yang lebih besar akan dihasilkan volume sediaan yang tidak dapat diterima sebagai produk oral. Kandungan bahan aktif dari bentuk sediaan lepas lambat biasanya dua kali atau lebih dari sediaan lepas segera. Selain itu, biasanya bahan tambahan yang digunakan dalam sediaan lepas lambat lebih besar jumlahnya dari pada yang digunakan pada sediaan lepas segera (Simon, 2001).

2). Kelarutan

Obat dengan kelarutan dalam air yang rendah atau tinggi tidak cocok untuk sediaan lepas lambat. Batas terendah untuk sediaan lepas lambat adalah 0,1 mg/ml. Obat yang kelarutannya tergantung pada pH, khususnya pH fisiologis akan menimbulkan masalah karena variasi pH dalam saluran cerna (gastrointestinal) dapat mempengaruhi kecepatan disolusi.

3). Koefisien partisi

Obat yang mudah larut dalam air kemungkinan tidak dapat menembus membran biologis sehingga obat tidak sampai ke tempat aksi. Sebaliknya untuk obat yang sangat lipofil akan terikat pada jaringan lemak sehingga obat tidak mencapai sel target.

4). Stabilitas obat

Sediaan lepas lambat dirancang untuk melepaskan obat dalam saluran cerna (gastrointestinal) sehingga obat yang tidak stabil dalam lingkungan cairan usus kemungkinan sulit untuk dibuat sediaan lepas lambat.

5). Ukuran molekul

Ukuran molekul obat yang besar menunjukkan koefisien difusi yang kecil dan kemungkinan sulit untuk didesain menjadi sediaan lepas lambat.

2. Sifat biologis

Beberapa sifat biologis yang perlu diperhatikan dalam pembuatan sediaan lepas lambat (Conrad and Robinson, 1987) diantaranya adalah :

1). Absorpsi

Obat yang diabsorpsi dengan lambat atau memiliki kecepatan absorpsi yang bervariasi sulit dikembangkan menjadi sediaan lepas lambat.

2). Distribusi

Obat dengan volume distribusi yang tinggi dapat mempengaruhi kecepatan eliminasi sehingga obat tersebut tidak cocok untuk sediaan lepas lambat.

3). Durasi

Obat yang mempunyai waktu paruh pendek dengan dosis yang lebih besar cocok untuk sediaan lepas lambat. Obat dengan waktu paruh yang panjang dengan sendirinya dapat mempertahankan kadar obat pada indeks terapetiknya sehingga tidak perlu dibuat sediaan lepas lambat.

4). Indeks terapetik

Obat dengan indeks terapetik sempit memerlukan kontrol lebih teliti terhadap kadar obat yang dilepaskan dalam darah sehingga obat dengan indeks terapetik sempit tidak cocok untuk desain menjadi sediaan lepas lambat. Oleh karena itu, sediaan lepas lambat dapat berperan dalam mengontrol pelepasan obat agar tetap dalam indeks terapetiknya.

b. Keuntungan sediaan lepas terkontrol (Ansel *et al.*, 1999) adalah sebagai berikut:

- a) Berkurangnya fluktuasi kadar obat dalam darah
- b) Mengurangi frekuensi pemakaian obat
- c) Meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien
- d) Mengurangi biaya pemeliharaan kesehatan secara keseluruhan.

c. Kerugian sediaan lepas terkontrol (Shargel dan Yu, 1999) adalah sebagai berikut:

- a) Mengurangi fleksibilitas pemberian dosis
- b) Harga lebih mahal dibanding tablet konvensional
- c) Korelasi in vitro-in vivo sering kali tidak sesuai
- d) Tidak dapat diaplikasikan pada dosis yang besar.

3. Tipe Sediaan Lepas Lambat

Secara umum, menurut Ansel *et al* (1999) bentuk sediaan padat peroral untuk sediaan lepas lambat terkontrol dibagi menjadi 3 kelompok yaitu :

a. *Repeat action tablet.*

Repeat action tablet adalah jenis tablet lepas lambat yang memungkinkan dapat melepaskan dua dosis obat dari sebuah tablet. Tablet jenis ini paling tepat untuk obat yang memiliki dosis rendah dan digunakan untuk terapi penyakit kronik.

b. *Sustained release dosage form*

Sustained release dosage form adalah jenis sediaan lepas lambat yang didesain untuk melepaskan sejumlah zat aktif segera setelah pemakaiannya dan terus-menerus melepaskan obat lainnya. Kelebihan dari sediaan ini adalah dapat menghasilkan kadar obat dalam darah yang merata tanpa perlu pengulangan dosis.

c. *Prolonged action preparations*

Prolonged action preparations adalah sediaan lepas lambat yang sengaja dibuat untuk memperlambat pelepasan obatnya agar dapat mencapai usus. Hal tersebut dimungkinkan karena obat dapat rusak oleh cairan lambung atau menimbulkan iritasi lambung.

4. Metode Formulasi Sediaan Lepas Lambat

a. Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses dimana bahan-bahan padat, cairan bahkan gas pun dijadikan kapsul (*encapsulated*) dengan ukuran partikel mikroskopik dengan membentuk salutan tipis *wall* (dinding) sekitar bahan yang akan dikapsul (Ansel *et al.*, 1999).

b. Matriks

Dengan proses ini bagian obat yang akan diperlambat kerjanya digabungkan dengan bahan lemak atau selulosa, selanjutnya diproses menjadi granul kemudian diisikan pada kapsul atau dicetak menjadi tablet. Ada 3 macam bahan matriks penghalang yang dapat digunakan untuk memformulasi tablet matriks (Ansel *et al.*, 1999).

1) Golongan matriks penghalang dari bahan yang tidak larut.

Polimer-polimer netral yang tidak larut seperti polietilen, polivinil klorida, etil selulosa, dan kopolimer akrilat banyak digunakan sebagai bahan dasar dalam pembuatan tablet matriks. Tablet yang dibuat dari bahan ini dirancang untuk tetap utuh dalam lambung dan akan dipecah di dalam saluran pencernaan (Lordi, 1986).

Tahap yang menentukan laju dalam mengontrol pelepasan dari formulasi menggunakan matriks jenis ini adalah penetrasi cairan ke dalam matriks tanpa bahan pembasah yang dapat mendorong permeasi matriks polimer oleh air. Penetrasi cairan dalam matriks ini selanjutnya dapat menyebabkan disolusi dan difusi obat dari saluran-saluran yang dibentuk dalam matriks tersebut (Lordi, 1986).

Bentuk-bentuk matriks jenis ini tidak cocok untuk formulasi bahan aktif dengan dosis besar dimana kandungan polimer tidak mencukupi untuk membentuk suatu matriks, atau untuk obat-obat yang sangat sukar larut dalam air dimana disolusi dalam matriks tersebut menjadi pembatas laju (Lordi, 1986).

2). Golongan pembentuk matriks dari bahan yang tidak larut dalam air tetapi terkikis oleh medium elusi.

Golongan ini misalnya lilin, lemak, dan bahan sejenis yang dapat digunakan untuk mengendalikan pelepasan obat melalui proses difusi dan erosi. Oleh karena itu, karakteristik pelepasannya lebih peka terhadap komposisi cairan pencernaan dibandingkan dengan matriks polimer yang tidak larut secara keseluruhan (Lordi, 1986).

Profil pelepasannya lebih cepat dibanding polimer yang tidak larut. Sediaan jenis ini tidak mungkin dilepaskan dari matriks secara keseluruhan

karena terdapat sebagian bentuk sediaan ini dapat dikendalikan secara efektif dengan penambahan surfaktan (Lordi, 1986).

3). Golongan pembentuk matriks yang tidak dapat dicerna dan dapat membentuk gel di dalam saluran pencernaan.

Contoh bahan ini adalah natrium alginat, metil selulosa, natrium karboksimetil selulosa, galaktosa, dan polisakarida lain seperti kitosan. Pelepasan obat dikendalikan melalui penetrasi air, melalui lapisan yang terbentuk karena hidrasi polimer dan difusi obat melalui polimer yang terhidrasi.

Besarnya difusi atau erosi yang mengontrol pelepasan tergantung pada polimer yang dipilih untuk formulasi, dan juga pada perbandingan obat dengan polimer. Formulasi dari tipe ini didesain untuk melepaskan 100 % obat *in vivo*, tidak seperti bentuk matriks lainnya yang sebagian didefektasikan dan akibatnya harus diformulasi untuk menjaga obat berlebih dari yang dibutuhkan untuk menjaga efek terapi yang dikehendaki (Lordi, 1986).

c. Penggunaan bahan plastik inert

Dengan metode ini obat dijadikan granul menggunakan bahan plastik yang *inert* yaitu semacam polietilen, polivinilasetat atau polimetakrilat dan granul – granul ini dikompresi menjadi tablet. Obat dilepaskan perlahan-lahan dari bahan plastik yang inert tadi kemudian terjadi kontak dengan cairan tubuh (Ansel *et al.*, 1999).

d. Pembentukan Kompleks

Bahan obat tertentu jika dikombinasi secara kimia dengan bahan yang lainnya membentuk senyawa kompleks kimiawi, yang mungkin hanya larut secara perlahan-lahan dalam cairan tubuh, hal ini tergantung pada pH sekitarnya (Ansel *et al.*, 1999).

e. *Ion exchange resin*

Larutan obat kationik disalurkan melalui kolom yang berisi damar penukar ion dimana akan dibuat kompleks dengan penggantian atom-atom hidrogen. Kemudian kompleks obat dan damar dicuci dan dibuat tablet. Pelepasan obat tergantung pada pH dan konsentrasi elektrolit dalam saluran cerna. Umumnya

pelepasan obat lebih besar dalam lambung daripada usus kecil (Ansel *et al.*, 1999).

f. Sistem hidrokoloid

Bentuk sediaan ini ini dirancang supaya dalam satu kali pakai menghasilkan kadar dalam plasma yang sebanding dengan kadar obat yang biasa dihasilkan dengan pemakaian tiga kali sehari. Lapisan batas luar dari hidrokoloid secara perlahan-lahan akan terkikis bersamaan dengan pembentukan lapisan batas luar lain yang berikutnya (Ansel, *et al.*, 1999).

g. Pompa osmotik

Metode ini merupakan konsep baru dalam sediaan pelepasan terkendali. Pelepasan obat dikendalikan secara tepat dengan menggunakan suatu alat yang dikontrol secara osmotik yang memompa sejumlah air yang konstan melalui sistem dan melepaskan jumlah obat yang konstan persatuan waktu (Ansel *et al.*, 1999).

Modifikasi sistem penghantaran obat dengan memperpanjang waktu tinggal di lambung merupakan suatu hal yang penting untuk obat dengan sifat :

- (a) memiliki aksi lokal di lambung,
- (b) memiliki jendela absorpsi yang baik di lambung maupun di usus halus bagian atas,
- (c) tidak stabil pada lingkungan intestinal atau pada kolon,
- (d) memiliki kelarutan yang rendah pada pH tinggi.

Sistem yang memperpanjang waktu tinggal di lambung dapat digunakan sebagai sediaan lepas lambat dan diharapkan dapat mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga mampu meningkatkan kenyamanan pasien.

5. Matriks dan pelepasan obat dari matriks

Suatu matriks dapat digambarkan sebagai suatu pembawa padat inert dari obat yang tercampur secara merata di dalamnya. Suatu matriks dapat dibentuk secara sederhana dengan mengempa atau menyatukan obat dan matriks bersama-sama (Shargel dan Yu, 1985), dan dapat pula dengan menggabungkan bahan obat dengan matriks kemudian diproses menjadi granul yang dapat dimasukkan ke dalam kapsul atau dibuat menjadi tablet (Ansel *et al.*, 1999).

Obat dalam bentuk serbuk yang terdispersi secara merata dalam matriks diasumsikan dapat melarut dalam matriks polimer sehingga pelepasan obat dari matriks dikontrol oleh proses difusi. Pada waktu obat dilepaskan jarak tempuh obat untuk berdifusi keluar dari permukaan tablet semakin lama semakin besar dan batas daerah penyusutan dari matriks yang mengandung obat akan bergeser ke arah sentral tablet (Martin dkk, 1993). Mekanisme pelepasan obat dari suatu sediaan lepas lambat dapat melalui difusi obat dengan matriks atau disolusi matriks (Conrad dan Robinson, 1987).

Higuchi mengusulkan suatu persamaan untuk menggambarkan kecepatan pelepasan obat yang terdispersi dalam suatu matriks yang padat dan inert :

$$M = \{ [D_s \cdot C_a (\epsilon / \pi)] [2 \cdot C_o - \epsilon \cdot C_a]_t \}^{1/2} \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan :

- M = jumlah obat yang dilepaskan oleh matriks
- ϵ = porositas matriks
- π = turtuositas matriks
- C_a = kelarutan obat dalam medium pelarut
- D_s = koefisien difusi dalam medium pelepasan
- C_o = jumlah total persen obat per unit volume dalam matriks



Persamaan di atas dapat ditulis lebih sederhana sebagai persamaan :

$$M = k \cdot t^{1/2} \dots \dots \dots (2)$$

Persamaan 2 di atas menunjukkan bahwa jumlah obat (M) yang dilepaskan sebanding dengan akar waktu ($t^{1/2}$) dan k sebagai konstanta. Hubungan linier akan diperoleh bila pelepasan obat dari matriks dikontrol oleh difusi dan mengikuti orde nol (Loonger dan Robinson, 1987).

6. Evaluasi dan Pengujian Produk Sediaan Lepas Lambat

a. Pengukuran In Vitro dari Ketersediaan Obat

Dalam sistem uji in vitro tunggal, tidak mungkin untuk menstimulasi jangkauan variabel yang mempengaruhi pelepasan obat selama perjalanan pelepasan obat lepas lambat dalam saluran cerna. Tetapi uji in vitro yang didesain dengan tepat untuk pelepasan obat memberikan dua fungsi penting, yaitu :

- 1) Data uji *in vitro* dibutuhkan sebagai petunjuk formulasi selama tahap pengembangan, sebelum pengujian klinis.
- 2) Pengujian *in vitro* perlu untuk menjamin keseragaman antar *batch* dalam suatu produksi sediaan lepas lambat (Lordi, 1986).

Uji-uji yang dikembangkan untuk pengontrolan kualitas umumnya terbatas pada metode pengujian disolusi USP, dengan menggunakan keranjang berputar (tipe 1), pengaduk (alat 2), atau alat pengujian disintegrasi yang dimodifikasi (alat 3). Pengukuran dibuat pada interval waktu tertentu yang tepat untuk produk tertentu. Profil pelepasan lengkap tidak diukur tanpa menggunakan teknik otomatis. Sekarang ini tidak ada persyaratan USP yang spesifik untuk bentuk-bentuk sediaan pelepasan terkontrol. Prosedur-prosedur ditentukan oleh sifat bentuk sediaan (misalnya tablet atau kapsul), prinsip yang digunakan untuk mengontrol pelepasan obat terkontrol (misalnya hancur atau tidak hancur), dan periode pemeliharaan (Lordi, 1986).

Menurut Lordi (1986), metode yang digunakan untuk mengukur profil pelepasan obat harus mempunyai karakteristik berikut :

- 1) Teknik analitis harus diotomatiskan sedemikian rupa, sehingga profil pelepasan obat yang sudah selesai dapat langsung dicatat.
- 2) *Allowance* untuk mengubah media pelepasan dari simulasi lambung menjadi simulasi cairan usus menurut waktu interval yang diprogram secara bervariasi untuk menciptakan efek retensi dari bentuk sediaan dalam cairan lambung, juga untuk memperkirakan perubahan pH sehingga bentuk sediaan mirip sekali dengan keadaan *in vivo*.
- 3) Keadaan hidrodinamis dalam bejana disolusi harus dapat dikontrol dan mampu bervariasi.
- 4) Alat-alat harus dikalibrasi dengan menggunakan baku disolusi yang tidak mengalami disintegrasi.

Seperti semua bentuk sediaan farmasi, uji stabilitas merupakan aspek penting dari tahap pengembangan. Standar yang sama harus digunakan untuk diterapkan pada bentuk-bentuk sediaan konvensional yang ada hubungannya dengan stabilitas bahan baku aktif dan integritas bentuk sediaan. Program uji stabilitas mencakup penyimpanan formulasi di bawah temperatur normal dan

temperatur berlebihan, sehingga ekstrapolasi yang tepat untuk stabilitas jangka panjang dapat dibuat. Stabilitas profil pelepasan, selain stabilitas bahan baku aktif, harus diukur pula (Lordi, 1986)

b. Pengukuran In Vitro Ketersediaan Obat

Pengesaan desain pelepasan terkontrol suatu produk dapat diciptakan hanya dengan pengujian in vivo. Tujuan dasarnya adalah untuk menetapkan bioekivalensi produk sediaan obat. Karena pengujian pada manusia tidak memungkinkan, maka dilakukan pengujian pada hewan seperti tikus, kelinci atau anjing (Lordi, 1986).

Ada empat kategori hubungan in vivo in vitro menurut FDA, yaitu:

a. Level A

Korelasi level A biasanya untuk memperkirakan dua prosedur yaitu perbandingan antara fraksi obat yang diabsorpsi dan fraksi obat terlarut. Korelasi tipe ini umumnya linier dan menggambarkan hubungan antar disolusi in vitro dan in vivo. Contohnya disolusi obat pada suatu sediaan. (Anonim, 1997)

Ada beberapa pendekatan alternatif untuk mengembangkan level IVIVC (*in vivo in vitro correlation*). Salah satunya adalah berdasarkan prosedur konvolusi hubungan antara disolusi in vitro dan konsentrasi plasma. Konsentrasi plasma diprediksi dari model obatnya dan diamati secara langsung melalui perbandingannya. (Anonim, 1997)

Metode apapun yang digunakan untuk membangun level A IVIVC, model obatnya harus memperkirakan seluruh waktu in vivo dari data in vitro. Model obat yang dimaksud adalah hubungan antara disolusi in vitro dari suatu sediaan dan respon in vivo seperti konsentrasi obat dalam plasma atau jumlah obat yang diabsorpsi. (Anonim, 1997)

b. Level B

Level B IVIVC menggunakan analisis statistik. Rata-rata waktu disolusi in vitro dibandingkan dengan rata-rata waktu tetap atau rata-rata waktu disolusi in vivo. Hubungan level B, seperti pada level A, menggunakan semua data pada in vivo dan in vitro, tapi tidak didasarkan pada poin-poin korelasinya. (Anonim, 1997)

c. Level C

Level C IVIVC merupakan hubungan antara parameter disolusi. Contohnya $t_{50\%}$, persent kelarutan dan parameter farmakokinetik (seperti AUC, C_{max} , T_{max}). Hubungan level C tidak dapat menggambarkan secara lengkap bentuk dari kurva waktu konsentrasi plasma, dimana faktor kritisnya dapat mendefinisikan suatu sediaan obat. (Anonim, 1997)

d. Multiple level C

Menggambarkan satu atau beberapa parameter farmakokinetik dari jumlah obat yang terlarut pada suatu profil disolusi. (Anonim, 1997)

Perkembangan dan evaluasi korelasi level A IVIVC:

1. Perkembangan korelasi

Perkembangan korelasi bermanfaat untuk:

- a. mengembangkan formulasi dengan kecepatan pelepasan yang berbeda.
- b. mendapatkan profil disolusi in vitro dan profil konsentrasi plasma in vivo pada suatu formulasi obat.
- c. untuk memperkirakan absorpsi in vivo atau waktu disolusi yang tetap dengan menggunakan pendekatan teknik dekonvolusi untuk masing-masing formula. (Anonim, 1997)

2. Evaluasi korelasi level A

IVIVC harus dievaluasi untuk memperkirakan penampilan in vivo suatu produk obat dari dari karakteristik disolusi in vitro untuk menjaga range kecepatan pelepasan disolusi in vitro. Perkembangan objektif dari IVIVC dibangun untuk memperkirakan hubungan antara in vitro properti dan respon in vivo yang relevan, fokus pendekatan evaluasi ini adalah untuk memperkirakan prediksi penampilan atau sebaliknya prediksi tersebut salah. Berdasarkan aplikasi dari IVIVC dan indeks terapeutik obat, kesalahan prediksi internal maupun eksternal mungkin sesuai. Evaluasi prediksi internal berdasarkan data yang digunakan untuk mendefinisikan model IVIVC. Sedangkan prediksi internal

evaluasi berdasarkan seting data tambahan. Aplikasi satu atau lebih prosedur ini pada model IVIVC mempengaruhi proses evaluasinya. (Anonim, 1997)

Konsep penting dalam hal ini adalah jika data yang didapatkan untuk perkembangan dan evaluasi IVIVC kurang, maka data tambahan dibutuhkan untuk melengkapi perkiraan IVIVC. Faktor lain yang signifikan adalah kecepatan pelepasan. Kecepatan pelepasan dihitung melalui % kelarutan masing-masing formulasi. Hasil profil in vivo yang dibandingkan harus berbeda, contohnya berbeda 10% pada parameter farmakokinetik (C_{max} , atau AUC), antara tiap-tiap formulasi. (Anonim, 1997)

Ada beberapa metode untuk mengevaluasi IVIVC, antara lain:

1. Pertimbangan data eksperimental

a. Sediaan obat: tergantung pelepasan in vitro pada kondisi eksperimental.

1. Disolusi yang tidak tergantung pada kondisi

Jika disolusi in vitro ditunjukkan pada kondisi disolusi independent (contohnya pH, agitasi) dan jika profil disolusi in vitro sama dengan absorpsi in vivo atau profil disolusi in vivo, kemudian hasil untuk formulasi tunggal (satu kecepatan pelepasan) mungkin sudah mencukupi. (Anonim, 1997)

2. Disolusi tergantung pada kondisi

Hasil dari formulasi tunggal (satu kecepatan pelepasan), tidak mencukupi. Untuk perkiraan internal atau eksternal, sebaiknya dilakukan evaluasi data dari satu atau lebih formula yang mempunyai kecepatan pelepasan yang berbeda. (Anonim, 1997)

b. Perkiraan internal dan eksternal

1. Estimasi untuk prediksi kesalahan internal

2. Estimasi untuk prediksi kesalahan eksternal

c. Indeks terapi obat

1. Indeks terapi sempit

Digunakan untuk memperkirakan formulasi in vivo dari obat-obat dengan range terapi sempit

2. Indeks terapi lebar

Digunakan untuk memperkirakan formulasi in vivo dari obat-obat dengan range terapi lebar

2. Metode perkiraan evaluasi

a. Perkiraan internal

Semua IVIVC harus dilakukan perkiraan internal. Pendekatannya meliputi penggunaan model IVIVC untuk memperkirakan profil konsentrasi plasma masing-masing formulasi (contohnya C_{max} atau AUC pada level multiple C) pada masing-masing data disolusi. Hal ini ditunjukkan untuk masing-masing formulasi yang digunakan untuk mengembangkan model IVIVC. Untuk memperkirakan bioavailabilitas dengan membandingkan bioavailabilitas yang diamati pada masing-masing formula dan kesalahan perkiraan determinasi yang dibuat. (Anonim, 1997)

b. Perkiraan eksternal

Hal ini penting dilaksanakan ketika penggunaan IVIVC sebagai ganti bioekivalensi lebih meyakinkan dimana IVIVC dapat memperkirakan bentuk in vivo yang menunjukkan produk dari suatu obat. Perkiraan eksternal penting dilakukan untuk memperkirakan bentuk in vivo dari formulasi yang tidak diketahui bioavailabilitasnya yang tidak digunakan untuk mengembangkan model IVIVC. (Anonim, 1997)

Aplikasi dari IVIVC

Uji disolusi in vitro penting digunakan untuk: (1) untuk mengontrol proses dan jaminan kualitas, (2) menentukan karakteristik stabilitas pelepasan

suatu produk obat, (3) memudahkan pengaturan determinasi (tidak ada perubahan efek pada formulasi atau proses pembuatan). Pada kasus ini, khususnya untuk formulasi ER (*Extended Release*), uji disolusi tidak hanya digunakan untuk mengontrol kualitas selama proses pembuatan tapi juga sebagai indikator bagaimana formulasi dalam bentuk *in vivo*. Tujuan utama dari pengembangan dan evaluasi IVIVC adalah untuk menjadikan uji disolusi sebagai ganti uji bioekivalensi pada manusia, dimana pengurangan jumlah uji bioekivalensi ditunjukkan selama proses persetujuan awal dengan skala pasti dan perubahan setelah persetujuan. (Anonim, 1997)

7. Disolusi pada sediaan lepas lambat

Disolusi didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu zat kimia atau senyawa obat dari sediaan padat dalam suatu medium tertentu. Kecepatan disolusi adalah kecepatan melarutnya suatu zat kimia atau senyawa obat dalam medium tertentu dari suatu padatan (Martin dkk, 1993).

Obat yang diberikan melalui jalur peroral harus terlarut dalam cairan gastrointestinal sebelum akhirnya akan diabsorpsi. Kecepatan absorpsi obat ini akan dipengaruhi oleh kecepatan disolusi obat dari tablet. Untuk obat-obat yang diabsorpsi pada saluran cerna bagian atas, misal obat yang bersifat asam, disolusi yang cepat akan menjadi sangat penting. Pada beberapa kasus, desain dari tablet dan profil disolusi dapat menentukan jumlah obat total yang diabsorpsi sama baiknya dengan kecepatan absorpsi (Gordon *et al.*, 1990).

Secara *in vitro* kecepatan pelarutan suatu obat dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain :

a. Sifat fisikokimia obat

Sifat fisika kimia partikel obat padat mempunyai pengaruh sangat besar pada kinetika pelarutan, luas permukaan efektif obat dapat diperbesar dengan memperkecil ukuran partikel karena pelarutan pada permukaan solut maka laju pelarutan akan semakin besar dengan luas permukaan yang semakin besar. Bentuk geometri partikel juga mempengaruhi luas permukaan selama pelarutan permukaan berubah secara konstan (Shargel dan Yu, 1985).

Kelarutan obat dalam air juga mempengaruhi laju pelarutan. Umumnya obat dalam bentuk garam yang terionisasi lebih larut dalam air daripada dalam asam atau basa bebas. Polimorfi yang mempunyai struktur kimia identik tetapi menunjukkan kinetika pelarutan yang berbeda pada umumnya mempunyai struktur kristal lebih kasar, kaku, dan secara termodinamik lebih stabil daripada obat dalam bentuk amorf. Jadi, obat dalam bentuk amorf menunjukkan laju pelarutan yang lebih cepat daripada bentuk kristal (Shargel dan Yu, 1985).

b. Faktor teknologi dan formulasi

Adanya perbedaan metode pada saat pabrikasi seperti cara granulasi, tekanan, atau kompresi akan menyebabkan kelarutan obat berbeda-beda. Selain itu bahan tambahan dalam produk obat juga mempengaruhi kinetika obat. Bahan pelicin tablet seperti magnesium stearat dapat menolak air dan jika digunakan dalam jumlah besar akan menurunkan pelarutan.

c. Pengadukan

Pengadukan umumnya digunakan untuk membantu homogenitas cairan dalam media disolusi. Kecepatan pengadukan mempunyai hubungan dengan kecepatan disolusi seperti persamaan berikut :

$$K = a (N)^b \dots\dots\dots(3)$$

Keterangan :

N = kecepatan pengadukan per menit

K = tetapan kecepatan disolusi

a dan b adalah suatu tetapan

Apabila disolusi obat mengikuti proses difusi maka nilai b mendekati 1 tetapi apabila proses disolusi terjadi antar partikel maka intensitas pengadukan tidak akan mempengaruhi kecepatan disolusi atau harga b mendekati nol (Parrot, 1971). Apabila disolusi mengikuti proses difusi maka intensitas pengadukan harus dijaga supaya tetap.

d. Temperatur

Temperatur yang semakin tinggi pada umumnya akan menyebabkan zat aktif yang dilepaskan dari sediaan semakin banyak. Kenaikan kelarutan akan memberikan kenaikan gradien konsentrasi sehingga menghasilkan kenaikan

kecepatan disolusi. Oleh karena itu, suhu media harus dipertahankan pada suhu tetap (Parrot,1971). Dalam praktek umumnya suhu yang digunakan 37° C sesuai dengan suhu tubuh manusia.

e. Medium pelarutan

Uji disolusi obat biasanya digunakan volume media yang lebih besar dari jumlah pelarut yang diperlukan untuk melarutkan obat secara sempurna. Media yang sesuai merupakan persoalan penting dalam penelitian. Penggunaan medium disolusi sangat penting untuk diperhatikan. Air digunakan sebagai medium disolusi pada berbagai kasus, akan tetapi air tidak dapat digunakan sebagai medium universal karena adanya keterbatasan kelarutan dan perubahan pH ketika obat melarut. Penambahan atau penggunaan dapar dapat mengatasi problem ini. pH dari medium merupakan faktor penting untuk memperoleh kelarutan dan stabilitas yang baik pada kebanyakan obat dan formulasi (Gordon *et al.*, 1990).

f. Alat disolusi yang digunakan

Macam dan tipe alat yang digunakan seperti ukuran dan bentuk wadah dapat mempengaruhi laju dan tingkat pelarutan. Sebagai contoh wadah dapat mempunyai rentang ukuran dari beberapa mililiter sampai beberapa liter. Macam dan tipe alat serta faktor yang disebutkan di atas mempunyai pengaruh pada hasil uji kecepatan disolusi. Untuk mengamati kemaknaan pelarutan dari obat yang sangat tidak larut dalam air mungkin perlu wadah yang berkapasitas besar (Shargel dan Yu, 1985).

Hasil uji disolusi yang dapat dinyatakan adalah konsentrasi obat pada medium disolusi versus waktu, jumlah obat yang dilepaskan dari bentuk sediaan (mg) versus waktu, jumlah obat yang tetap tinggal (tidak dilepaskan) dari sediaan versus waktu, atau waktu yang dibutuhkan untuk mencapai jumlah tetap obat yang melarut (Gordon *et al.*, 1990).

Ada tiga *time point* yang dicatat berdasarkan interval dosis (D) untuk tablet *sustained release* dimana uji disolusi dilakukan selama selang waktu tertentu dalam beberapa jam. Pertama adalah *early time point* (0,25D) yang menggambarkan ada atau tidaknya *dose dumping*. Kedua adalah *intermediate tier point* (0,5D), menggambarkan bahwa obat dilepaskan secara lambat (*sustained*). Terakhir adalah *dose interval* (1,0D) menggambarkan kebanyakan dari obat

dilepaskan dari bentuk sediaan sesuai dengan interval dosis normal (Gordon *et al.*, 1990).

8. Pengungkapan hasil uji disolusi

a. Metode klasik

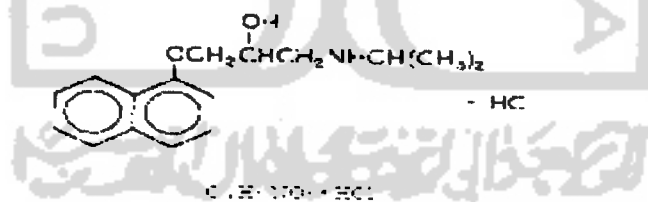
Metode klasik merupakan suatu metode yang paling sederhana untuk mengungkapkan hasil uji disolusi, yaitu dengan menentukan jumlah zat terlarut pada saat tertentu. Misalnya : C_{20} artinya dalam waktu 20 menit jumlah zat yang terlarut dalam medium sebesar X mg/ml atau dengan menentukan waktu yang diperlukan oleh sejumlah tertentu zat aktif yang terlarut, misal ; t_{20} artinya waktu yang diperlukan agar 20 % zat aktif melarut dalam media.

b. Metode *dissolution efficiency* (DE)

Metode DE adalah metode perbandingan luas daerah di bawah kurva pelarutan pada saat t dengan luas empat persegi panjang yang menunjukkan 100 % zat aktif terlarut pada saat t. Keuntungan penggunaan metode DE yaitu dapat menggambarkan semua titik pada kurva pelarutan dan metode ini identik dengan pengungkapan data secara *in vivo*.

9. Monografi Bahan

1. Propranolol Hidroklorida



Gambar 4. Propranolol Hidroklorida (Anonim,1995).

Propranolol Hidroklorida ($C_{16}H_{12}NO_2.HCl$) merupakan serbuk hablur, putih atau hampir putih; tidak berbau; rasa pahit. Propranolol larut dalam air dan dalam etanol; sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter (Anonim, 1995). Perbandingan kelarutan Propranolol dalam air adalah 1 : 20, dalam etanol 1 : 20 dan dalam kloroform 1 : 500 (Auterhoff&Kovar, 2002)

Propranolol termasuk obat dalam golongan *beta blocker* yang berpengaruh pada jantung dan vena (golongan *beta blocker* non-selektif) juga sering digunakan

untuk pengobatan hipertensi, angina, *irregular heart beat*, migrain, tremor dan digunakan untuk mengurangi resiko kekambuhan serangan jantung. Propranolol merupakan *synthetic beta-adrenergic receptor-blocking agent* yang sering dideskripsikan sebagai 2-Propanolol, 1-[1-methylethylamino]-3-(1-naphthalenylxy)-hydrochloride. Secara farmakologi, Propranolol bekerja secara kompetitif dengan beta-adrenergic receptor-stimulating agents (anonim, 2005^a)

2. Kalsium fosfat dibasik



Gambar 5. Struktur Kalsium fosfat dibasik (Anonim,1995).

Kalsium fosfat adalah senyawa anhidrat atau mengandung dua molekul air hidrasi. Mengandung tidak kurang dari 98% dan tidak lebih dari 105% kalsium hidrogen fosfat anhidrat (CaHPO_4) atau kalsium fosfat dihidrat ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Kalsium fosfat dibasik merupakan serbuk, berwarna putih, tidak berbau, tidak berasa serta stabil di udara. Praktis tidak larut dalam air, larut dalam asam klorida 3 N, dalam asam nitrat 2 N, dan tidak larut dalam etanol. (Anonim, 1995)

Sebagai bahan pengisi tablet dikalsium fosfat mempunyai beberapa keuntungan antara lain adanya kandungan kalsium dan fosfor yang dapat bereaksi sebagai suplemen mineral, sifat alir dan kompresibilitis yang cukup baik dan harganya relatif murah (Cartensen dan Ertell, 1990). Tidak boleh digunakan bersama garam asam kuat dan basa organik lemah.

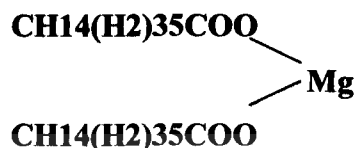
3. . Asam tartrat

Gambar 6. Struktur asam tartrat (Lygpharm, 2002)

Asam tartrat yang dikeringkan diatas fosfor pentoksida p selama 3 jam, mengandung tidak kurang dari 99,7 % dan tidak lebih dari 100,5 % $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$. Pemerian hablur, tidak berwarna atau bening atau serbuk hablur halus sampai

granul, warna putih, tidak berbau, rasa asam dan stabil diudara. Kelarutan sangat mudah larut dalam air, mudah larut dalam etanol. Fungsi dalam formula sebagai bahan penghancur (Anonim, 1995)

4. Magnesium stearat



Gambar 7. Struktur Magnesium stearat (Anonim,1995).

Merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Serbuk halus, putih dan voluminous, bau lemah khas, mudah melekat di kulit bebas dari butiran. Tidak larut dalam air dan dalam eter (Anonim, 1995).

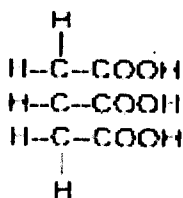
5. Talk



Gambar 8. Rumus molekul talk (Anonim, 1986).

Talk adalah magnesium silikat hidrat alam, kadang-kadang mengandung aluminium silikat. Serbuk hablur sangat halus, putih atau putih kelabu. Berkilat mudah melekat pada kulit dan bebas dari butiran. Tidak larut hampir semua pelarut (Anonim, 1995). Formula empirik talk adalah $\text{Mg}_6(\text{Si}_2\text{O}_5)_4(\text{OH})_4$.

6. Asam sitrat

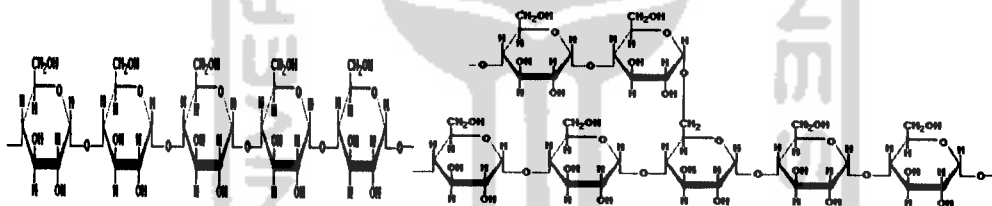


Gambar 9. Struktur asam sitrat (Stuchin and schultz, 2000)

Asam sitrat berbentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air hidrat. Mengandung tidak kurang dari 99,5 % dan tidak lebih dari 100,5 % $C_6H_8O_7$, dihitung terhadap zat anhidrat. Pemerian hablur bening, tidak berwarna atau serbuk hablur granul sampai halus, putih tidak berbau atau praktis tidak berbau, rasa sangat asam. Bentuk hidrat mekar dalam udara kering. Kelarutan sangat mudah larut dalam air, mudah larut etanol, agak sukar larut dalam eter. Fungsi dalam formula sebagai bahan penghancur (Anonim, 1995).

Asam sitrat tersedia dalam jumlah yang melimpah dan relatif murah. Memiliki kelarutan yang sangat tinggi, bersifat asam kuat, dan tersedia dalam bentuk *fine* granul dan juga bentuk bubuk. Asam sitrat sangat higroskopik hingga dibutuhkan penanganan khusus untuk mencegah perubahan selama penyimpanan atau jika dipindahkan dari wadah sebenarnya (Lieberman *et al.*, 1989).

7. Amilum manihot



Gambar 10. Struktur amilum (Zamora, 2005)

Pati singkong adalah pati yang diperoleh dari umbi akar *Manihot utilissima* Pohl (Familia *Euphorbiaceae*). Berupa serbuk sangat halus berwarna putih. Praktis tidak larut dalam air dingin dan dalam etanol (Anonim, 1995).

Secara mikroskopik pati singkong berupa butir tunggal, agak bulat atau bersegi banyak; butir kecil diameter 5 μm sampai 10 μm , butir besar bergaris tengah 20 μm sampai 35 μm ; hilus di tengah berupa titik, garis lurus atau bercabang 3; lamela tidak jelas, konsentris; butir majemuk sedikit, terdiri dari 2 atau 3 butir tunggal yang tidak sama bentuknya (Anonim, 1995).

Amilum tersusun dari campuran 2 substansi yaitu amilosa yang merupakan polisakarida rantai lurus, dan amilopektin yang merupakan

polisakarida rantai bercabang. Kedua pembentuk amilum tersebut merupakan polimer α -D-glukosa. Amilum alami mengandung 10% - 20% amilosa dan 80% - 90% amilopektin. Amilosa membentuk dispersi koloid dalam air panas sedangkan amilopektin bersifat tidak larut dalam air (Zamora, 2005).

Pasta amilum banyak digunakan adalah karena merupakan pengikat yang sangat bagus yaitu mempunyai sifat netral, tidak reaktif dan dapat dipakai untuk banyak obat (Kristensen, 1988). Pasta amilum digunakan sebagai bahan pengikat dengan konsentrasi 5% - 10% (Lieberman *et al.*, 1989).

10. Uji sifat alir granul.

Sebelum dilakukan penabletan perlu dilakukan pemeriksaan sifat alir granul atau campuran yang akan dikempa. Tujuan pemeriksaan ini adalah untuk mengetahui apakah granul atau campuran dapat mengalir dengan baik selama proses penabletan. Granul atau campuran yang baik akan mudah mengalir dan mudah dikempa pada saat penabletan sehingga dihasilkan tablet dengan variasi bobot yang lebih kecil. Untuk mengetahui sifat alir granul dilakukan uji sifat alir granul.

1) Waktu alir

Waktu alir adalah waktu yang diperlukan untuk mengalirkan sejumlah granul atau serbuk pada alat yang dipakai. Mudah tidaknya aliran granul dapat dipengaruhi oleh bentuk, ukuran, sifat permukaan granul dan kelembaban serbuk atau granul. Ketidakteraturan dan kecilnya ukuran granul akan memperbesar daya kohesinya sehingga granul akan menggumpal dan tidak mengalir (Fassihi and Kanfer, 1986).

Menurut Guyot untuk 100 g granul atau serbuk dengan waktu alir 10 detik akan mengalami kesulitan pada waktu penabletan (Fudholi, 1983).

2) Sudut diam

Sudut diam merupakan sudut tetap yang terjadi antara timbunan partikel. Sejumlah serbuk atau granul dengan bidang horizontal, timbunan tersebut berbentuk kerucut. Besar kecilnya sudut diam dipengaruhi oleh bentuk, ukuran, sifat permukaan granul dan kelembaban serbuk atau granul. Granul

akan mengalir dengan baik jika memiliki sudut diam antara 25°-45° (Wadke dan Jacobson, 1980).

3) Pengetapan

Merupakan penurunan volume sejumlah serbuk atau granul akibat hentakan (*tapped*) dan getaran (*vibrating*). Semakin kecil indeks pengetapan (dalam %) maka makin baik sifat alirnya. Granul atau serbuk dengan indeks pengetapan kurang dari 20% mempunyai sifat alir yang baik (Fassihi and Kanfer, 1986).

11. Uji Sifat Fisik Tablet

Uji sifat fisik tablet meliputi : uji keseragaman bobot dan uji kekerasan

a. Uji keseragaman bobot.

Keseragaman bobot ditentukan berdasarkan banyaknya penyimpangan bobot dari rata-rata sejumlah tablet yang masih diperbolehkan menurut syarat yang telah ditentukan oleh Farmakope Indonesia. Tablet yang tidak bersalut dengan bobot rata-rata lebih dari 300 mg penyimpangan bobot dari bobot rata-ratanya tidak lebih dari dua tablet yang penyimpangan bobotnya lebih dari 5% dan tidak satu tablet pun yang mempunyai penyimpangan bobot lebih dari 10% (Anonim, 1995).

b. Uji kekerasan

Kekerasan merupakan parameter ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan dan terjadinya keretakan tablet selama pengemasan, transportasi dan pemakaian (Parrott, 1971; Ring, 1975), tetapi harus cukup lunak untuk melarut dan hancur sempurna bila dibagi dalam pemakaiannya (Ansel *et al.*, 1999). Kekerasan tablet biasanya antara 4-8 kg (Parrott, 1971; Ring, 1975).

Kekerasan tablet dipengaruhi oleh tekanan kompresi, porositas, sifat alir bahan yang dikempa, banyaknya bahan pengikat dan metode pembuatan tablet. Tablet yang pembuatannya melalui tahap granulasi kekerasannya ditentukan oleh kekuatan ikatan yang terjadi antar partikel setelah tablet mengalami pengempaan (Parrott, 1971; Ring, 1975).

A. Landasan Teori

Propranolol hidroklorida merupakan obat golongan beta blocker non-selektif yang berpengaruh pada jantung dan vena juga merupakan antagonis reseptor β -adrenergik (β_1 dan β_2), yang sering digunakan untuk mengontrol hipertensi, angina pectoris, pencegahan migrain, mengontrol tremor essensial, dan disritmia jantung. Selain itu Propranolol juga digunakan untuk profilaksis jangka panjang sesudah serangan jantung akut (Anonim,2005a). Absorpsi obat dalam saluran cerna setelah pemberian secara oral sempurna, kadar plasma tertinggi dicapai setelah 1-2 jam dan waktu paro eliminasinya \pm 3-6 jam (Siswandono, 2000). Propranolol sering digunakan sebagai pengobatan penyakit kronis yang digunakan dalam jangka waktu yang lama. Untuk memudahkan dan memberikan kenyamanan pada pasien, sekarang Propranolol banyak dikembangkan dengan desain pelepasan obat yang diperlama di dalam lambung.

Sediaan lepas lambat dirancang untuk melepaskan obatnya secara perlahan-lahan supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang kerja obat. Penggunaan matriks dalam formulasi sediaan lepas lambat ditambahkan dengan menggabungkan bahan obat dengan bahan lemak atau selulosa, selanjutnya diproses menjadi granul kemudian diisikan pada kapsul atau dicetak menjadi tablet (Ansel *et al.*, 1999).

Sediaan lepas lambat dengan menggunakan matriks kitosan menunjukkan karakter dari matriks hidrofilik dan mampu menjaga densitas rendah ketika barier hidrat yang digunakan membentuk barier yang berupa gel pada permukaan luar bentuk sediaan. Obat akan dilepaskan secara perlahan – lahan secara erosi (terkikis perlahan-lahan). Pengembangan dari matriks dan terbentuknya lapisan gel pada permukaan luar sediaan diharapkan dapat menjaga kemampuan pelepasan obat dari sediaan selama tiga sampai empat jam pada saluran cerna tanpa dipengaruhi oleh kecepatan pengosongan lambung. (Moes,2003).

B. Hipotesis

Tablet lepas lambat yang diformulasi menggunakan matriks kitosan dan pengisi kalsium fosfat dibasik akan memberikan pelepasan obat yang lebih lambat daripada sediaan konvensional. Peningkatan jumlah matriks kitosan yang ditambahkan akan memperlambat pelepasan obat dari sediaan.



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat

I. Bahan yang digunakan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Propranolol hidroklorida (Indofarma), Amilum manihot (Brataco, kualitas farmasetis), kalsium phospat dibasik (Brataco, kualitas farmasetis), Kitosan (Brataco, kualitas farmasetis), Talk (Brataco, kualitas farmasetis), Magnesium stearat (Brataco, kualitas farmasetis), Asam sitrat (Brataco, kualitas farmasetis), dan Asam tartrat (Brataco, kualitas farmasetis). Bahan kimia lain yang digunakan adalah HCl (Merck, kualitas pro analisis), Metanol (Merck, kualitas pro analisis), NaOH (Merck, kualitas pro analisis), KH_2PO_4 (Merck, kualitas pro analisis) dan Aquadestilata.

II. Alat yang digunakan

Alat – alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah lemari pengering, mesin cetak tablet single punch (TDP, RRC), corong *stainless steel*, *stopwatch*, *Hardness Tester* (Vanguard tipe YD-2), *Friability Tester* (Erweka tipe T-200), *Disintegration Tester* (Erweka tipe ZT 502), spektrofotometer (Hitachi U-2810 Spectrophotometer), Magnetik Stirer (Heidolph MR-3001), *Dissolution tester* (Erweka tipe ZT 502), timbangan analitik (Mettler Toledo), pH meter (WTW), alat- alat gelas, pengayak 16 dan 20 mesh.

B. Cara penelitian

1. Formula

Formula yang digunakan dalam pembuatan sediaan tablet lepas lambat Propranolol HCl menggunakan matriks kitosan secara intragranular dengan pengisi kalsium fosfat dibasik adalah sebagai berikut :

Tabel 1. Formula tablet lepas lambat propranolol HCl dengan matriks kitosan secara intragranular menggunakan pengisi kalsium fosfat dibasik

Nama Bahan	Formula			
	kontrol	I	II	III
Propranolol HCl (mg)	120	120	120	120
kalsium fosfat dibasik (mg)	233	108	83	58
Mucilago amili 10%(mg)	15,26	15,26	15,26	15,26
Kitosan (mg)	0	125	150	175
Mg Stearat (mg)	0,7	0,7	0,7	0,7
Talk (mg)	6,3	6,3	6,3	6,3
Asam Tartrat (mg)	119	119	119	119
Asam sitrat (mg)	21	21	21	21

Keterangan : Bobot total tablet 500 mg

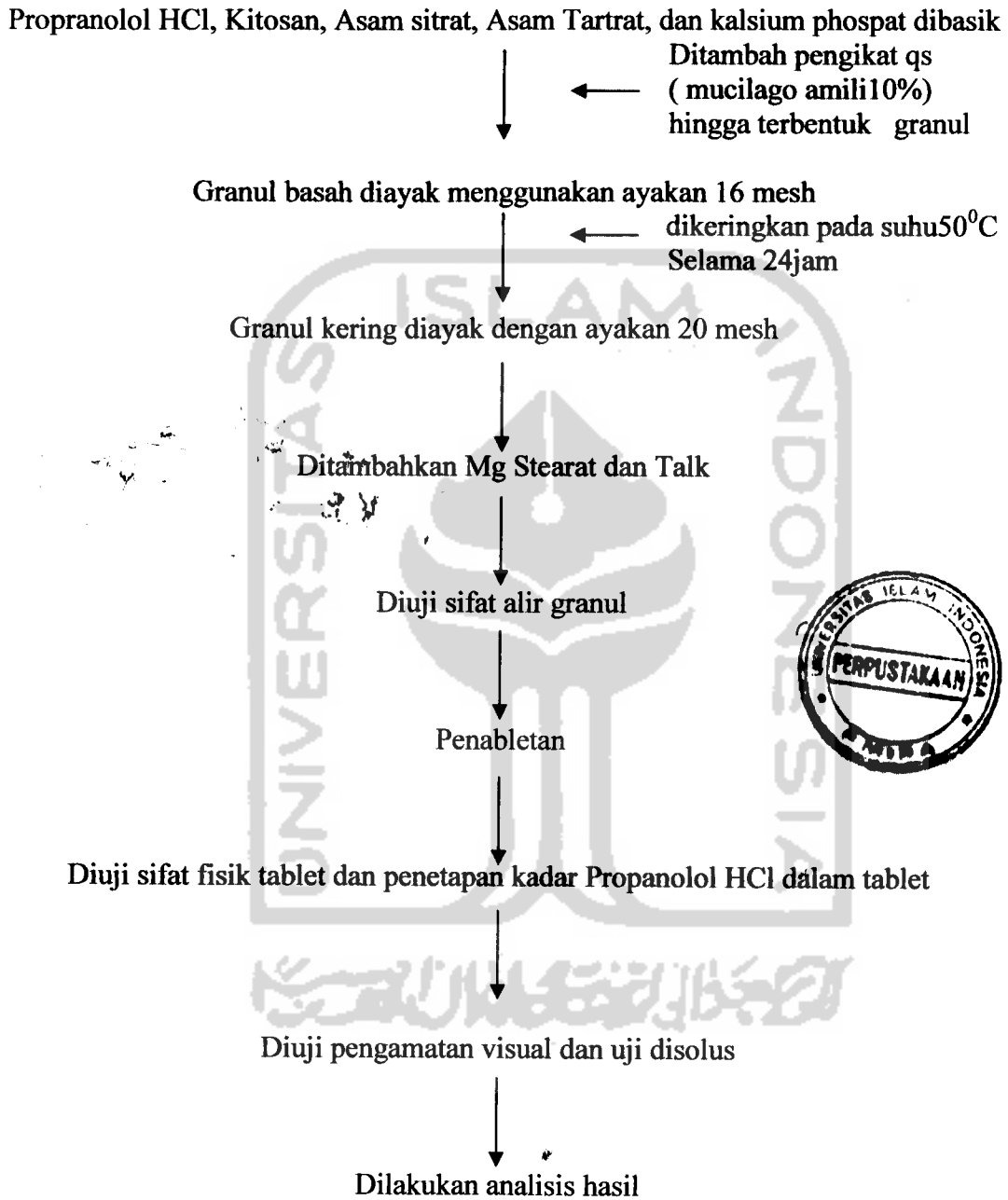
Formula kontrol : tanpa kitosan

Formula II : Kitosan 125 mg

Formula III : Kitosan 150 mg

Formula IV : Kitosan 175 mg

2. Skema Jalan Penelitian



Gambar 11. Skema jalannya penelitian

3. Uji Sifat Alir Granul

a. Waktu alir

Alat yang dipakai terdiri dari corong *stainless steel* dengan diameter lubang keluar 1,5 cm. Bagian bawah diberi tutup yang dapat dibuka dan ditutup. Corong diletakkan pada statif kemudian ditimbang granul sebanyak 50 g dan dimasukkan ke dalam corong yang ditutup pada ujungnya, kemudian dibuka pelan-pelan. Waktu alir dihitung mulai tutup dibuka sampai seluruh granul mengalir (Ansel *et al.*, 1999).

b. Sudut diam

Lima puluh gram granul ditimbang kemudian dimasukkan dalam alat pengukur sudut diam sampai penuh kemudian diratakan. Serbuk dialirkan dengan membuka penutup bagian bawah, sehingga kumpulan serbuk yang berbentuk kerucut akan terbentuk. Tinggi kerucut yang terbentuk diukur dengan mengetahui diameter kerucut. Pengukuran sudut diam dilakukan dengan menghitung harga tangen sudut diam :

$$\text{Sudut diam} = \frac{\text{tinggi kerucut } (h)}{\text{jari - jari penyangga } (r)} \dots\dots\dots(4)$$

c. Uji Pengetapan dan kompresibilitas.

Granul dimasukan hati-hati kedalam gelas ukur 100 ml sampai batas, kemudian digerakkan. Pengurangan volume granul akibat pengetapan dicatat harganya dalam harga tap (%). Nilai pengetapan dihitung dengan rumus:

$$\% \text{ Tap} = \frac{V_0 - V_t}{V_0} \times 100\% \dots\dots\dots(5)$$

Uji kompresibilitas ini dimaksudkan untuk mengetahui kemampuan campuran serbuk selama dikempa. Kompresibilitas digambarkan oleh ketebalan tablet yang dihasilkan (Fassih dan Kanfer, 1986).

V_0 = volume mula-mula, V_t = volume setelah pengetapan

Indeks kompresibilitas dihitung dengan rumus :

$$\% \text{ CI} = \frac{\rho_k - \rho_o}{\rho_o} \times 100\% \dots\dots\dots(6)$$

Keterangan :

ρ_k = berat jenis mampat

ρ_o = berat jenis bulk

Uji kompresibilitas ini dimaksudkan untuk mengetahui kemampuan campuran serbuk selama dikempa. Kompresibilitas digambarkan oleh ketebalan tablet yang dihasilkan (Fassihi dan Kanfer, 1986).

4. Uji Sifat Fisik Tablet

1. Keseragaman Bobot

Dijambil dua puluh tablet lalu ditimbang satu persatu, kemudian dihitung bobot rata-ratanya. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya lebih dari 5% bobot rata-rata dan tidak satupun bobotnya yang menyimpang dari bobot rata-rata lebih dari 10% (Ansel *et al.*, 1999)

Harga koefisien variasi (CV) dihitung menggunakan rumus :

$$CV = \frac{SD}{X} \times 100\% \dots\dots\dots(7)$$

Keterangan : CV : Koefisien variasi
SD : Simpangan baku
X : Rata-rata

2. Kekerasan

Alat yang digunakan adalah *hardness tester*. Sebuah tablet diletakkan pada alat dengan posisi horisontal. Tekan tombol alat sehingga tablet tertekan. Pemutaran akan berhenti sampai tablet pecah. Tekanan tablet pecah dibaca pada skala yang tertera dengan satuan kilogram (Ansel *et al.*, 1999).

3. Uji kerapuhan tablet

Sebanyak 20 tablet dibebaskan, kemudian ditimbang dan dimasukkan dalam alat *friabilator tester*. Mesin dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit atau sebanyak 100 x putaran. Setelah itu seluruh tablet dibebaskan lagi dan ditimbang kembali. Dihitung persen kehilangan berat tablet (Voigt, 1984).

$$\text{Kerapuhan} = \frac{W1 - W2}{W1} \times 100\% \dots\dots\dots(8)$$

Keterangan : W1 : berat tablet mula-mula

W2 : berat tablet setelah pengujian

4. Penetapan kadar propranolol HCl dalam tablet

a. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dalam metanol

Dibuat larutan serbuk Propranolol HCl sebesar 50,0 mg dalam metanol hingga 50,0 ml (1,0 mg/ml). Diambil 5,0 ml dan diencerkan dengan metanol sampai 25,0 ml (0,2 mg/ml). Dari larutan tersebut diambil 1,0 ml dan diencerkan dengan metanol hingga 10,0 ml (0,02 mg/ml). Larutan ini kemudian dibaca absorbansinya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang antara 200-300 nm (Anonim, 1995).

b. Pembuatan kurva baku dalam metanol

Dibuat seri kadar larutan serbuk propranolol HCl menggunakan metanol dengan cara diambil dari larutan stok kadar 0,02 mg/ml sebanyak 0,70; 0,95; 1,0; 1,25; 1,30; 1,50; dan 1,60 ml kemudian diencerkan sampai 10,0 ml menggunakan metanol sampai dihasilkan seri kadar 14, 17, 20, 23, 26, 29, dan 32 µg/ml. Absorbansinya ditentukan pada panjang gelombang serapan maksimum menggunakan spektrofotometer UV. Kurva baku dibuat berdasarkan atas data absorbansi larutan (Anonim, 1995).

c. Penetapan kadar tablet Propranolol HCl dalam metanol

Dua puluh tablet Propranolol HCl digerus sampai homogen dan ditimbang secara seksama setara dengan kurang lebih 50,0 mg (bobot per tablet 500 mg). Serbuk yang sudah ditimbang kemudian dilarutkan dalam metanol 50,0 ml dan disaring. Dari larutan tersebut diambil 5,0 ml dan diencerkan dengan metanol sampai 25,0 ml. Ambil 1,0 ml larutan dan encerkan dengan metanol sampai 10,0 ml. Absorbansi ditentukan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang serapan maksimum dengan rentang absorbansi 0,2-0,8. Kadar propranolol HCl dihitung menggunakan kurva baku (Anonim, 1995).

5. Uji disolusi

Uji disolusi Propranolol HCl dari tablet matriks hidrofilik ditetapkan dengan menggunakan alat disolusi menurut USP XXIII tipe 2 dengan pengaduk dayung selama 6 jam, yaitu 3 jam dilakukan pada pH 3 yang menggambarkan pH lambung, dan 3 jam dilakukan pada pH 6,8 yang menggambarkan pH usus.

a. Pembuatan media disolusi

1. Pembuatan media disolusi Asam Klorida pH 3

Asam klorida dengan pH 3 didapatkan dengan mengencerkan asam klorida 0,1 N sebanyak 10,0 ml dengan aquades hingga 100,0 ml dan diukur pH hingga didapat pH 3. Apabila larutan terlalu asam, ditambahkan aquades hingga pH 3 (Anonim, 1995).

2. Pembuatan media disolusi Dapar Fosfat pH 6,8

Kalium fosfat monobasa (KH_2PO_4) 0,2 M sebanyak 125,0 ml dimasukkan dalam labu ukur 500,0 ml kemudian ditambahkan 56,0 ml NaOH 0,2 M dan tambahkan aquadest hingga tanda. KH_2PO_4 dibuat dengan melarutkan 6,8045 g Kalium fosfat monobasa P dalam aquadest dan encerkan dengan aquadest hingga 250 ml. NaOH 0,2 M dibuat dengan melarutkan 0,8 g NaOH P dalam aquadest hingga 100,0 ml. Apabila larutan kurang basa, ditambahkan NaOH 0,2 M hingga pH 6,8 (Anonim, 1995).

b. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum

Penetapan panjang gelombang serapan maksimum Propranolol HCl dalam medium HCl pH 3

a. Pembuatan stok Propranolol HCl

Ditimbang 100,0 mg Propranolol HCl lalu dilarutkan dalam larutan HCl pH 3 sampai 100,0 ml kemudian diambil larutan sebanyak 5,0 ml diencerkan sampai 50,0 ml dengan larutan HCl pH 3 (Anonim, 1995).

b. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum

Dibuat larutan serbuk Propranolol menggunakan larutan HCl pH 3,0 dengan kadar 28 $\mu\text{g/ml}$, panjang gelombang serapan maksimum ditetapkan menggunakan spektrofotometer UV (Anonim, 1995).

Penetapan panjang gelombang serapan maksimum Propranolol HCl dalam medium Dapar Klorida pH 6,8

1. Pembuatan stok Propranolol HCl

Ditimbang 100,0 mg Propranolol HCl lalu dilarutkan dalam larutan Dapar phospat pH 6,8 sampai 100,0 ml kemudian diambil larutan sebanyak 2,0 ml diencerkan sampai 50,0 ml dengan larutan Dapar phospat pH 6,8 (Anonim, 1995).

2. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum

Dibuat larutan serbuk Propranolol menggunakan larutan Dapar phospat pH 6,8 dengan kadar 40 $\mu\text{g/ml}$, kemudian absorbansinya dibaca menggunakan spektrofotometer UV dengan kisaran panjang gelombang 200-300 nm. (Anonim, 1995).

c. Pembuatan kurva baku propranolol HCl

1. Pembuatan kurva baku Propranolol HCl dalam medium HCl pH 3

Dibuat seri kadar larutan serbuk Propranolol menggunakan HCl pH 3 yaitu 20, 28, 36, 44, 52, 60, dan 68 $\mu\text{g/ml}$ yaitu dengan cara diambil 2,0 ml; 2,8 ml; 3,6ml; 4,4 ml; 5,2 ml; 6,0 ml; dan 6,8 ml dari larutan stok, kemudian masing – masing diencerkan sampai 10,0 ml dengan larutan HCl pH 3. Absorbansinya ditentukan pada panjang gelombang serapam maksimum menggunakan spektrofotometer UV. Kurva baku dilihat berdasarkan atas data absorbansi larutan (Anonim, 1995).

2. Pembuatan kurva baku Propranolol HCl dalam medium Dapar phospat pH 6,8

Dibuat seri kadar larutan serbuk Propranolol menggunakan Dapar phospat pH 6,8 yaitu 10, 14, 18, 22, 26, 30, dan 34 $\mu\text{g/ml}$ yaitu dengan cara diambil 2,5 ml; 3,5 ml; 4,5ml; 5,5 ml; 6,5 ml; 7,5 ml; dan 8,5 ml dari larutan stok, kemudian masing – masing diencerkan sampai 10,0 ml dengan larutan Dapar phospat pH 6,8. Absorbansinya ditentukan pada panjang gelombang serapam maksimum menggunakan spektrofotometer UV. Kurva baku dilihat berdasarkan atas data absorbansi larutan (Anonim, 1995).

d. Penetapan kadar Propranolol HCl terdisolusi dari sediaan uji

Uji disolusi dilakukan dengan metode *padle* (dayung). Uji ini dilakukan dengan cara memasukkan tablet pada medium disolusi yang telah dimasukkan alat uji disolusi. Kecepatan pengadukan diatur sebesar 50 rpm, pada suhu $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$ C. Sampling larutan sebanyak 5,0 ml pada menit ke- 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, dan 180 pada titik yang sama. Absorbansi ditentukan pada panjang gelombang serapan maksimum (289 nm) menggunakan spektrofotometer UV. Kadar Propranolol terdisolusi ditetapkan menggunakan kurva baku. Parameter yang diamati adalah disolusi efisiensi pada menit ke 180 (DE_{180}). (Anonim, 1995).

C. Analisis Hasil

Hasil pengujian berbagai parameter dianalisis dengan menggunakan 2 cara yaitu :

i. Pendekatan secara teoritis

Data yang diperoleh dari pengujian sifat alir granul dan sifat fisik tablet (berupa keseragaman bobot dan kekerasan) dibandingkan terhadap parameter dari Farmakope Indonesia atau dari pustaka acuan yang lain. Keseragaman bobot untuk tablet dengan bobot rata-rata >300 mg tidak boleh lebih dari dua tablet yang bobotnya menyimpang lebih besar dari 5% dan tidak boleh lebih besar dari satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari 10% (Anonim, 1995). Kekerasan pada penelitian ini dikontrol sebesar 12 kg. Waktu alir tidak boleh lebih dari 10 detik, indeks pengetapan yang bagus adalah kurang dari 20 %, dan kerapuhan tablet tidak boleh lebih dari 1% bobot awal.

ii. Pendekatan statistik

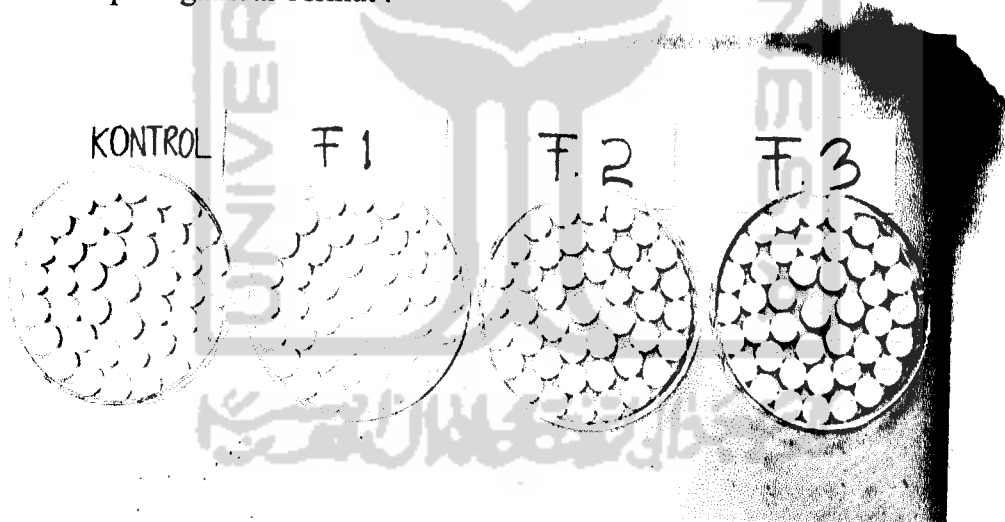
Data yang diperoleh dari parameter yang diamati yaitu k dan DE_{180} dianalisis secara statistika dengan analisa varian satu jalan. Jika ada perbedaan bermakna maka dilanjutkan dengan uji tukey dengan taraf kepercayaan 95%.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pembuatan Tablet

Tablet lepas lambat propranolol HCl dibuat dengan metode granulasi basah, yaitu dengan membuat granul antara propranolol HCl ditambah kitosan sebagai matriks, asam sitrat dan asam tartrat sebagai pembuka cincin polimer serta kalsium fosfat dibasik sebagai pengisi menggunakan mucilago amilum 10% yang ditambahkan sedikit demi sedikit sehingga terbentuk massa granul yang dapat dikempa. Pada proses pencampuran semua bahan dicampur kecuali bahan pelicin kemudian dibuat granul dengan menggunakan mucilago amili 10 %. Alasan digunakannya mucilago amili sebagai bahan pengikat karena kitosan akan lebih terikat kuat apabila dibandingkan dengan penggunaan pengikat yang lain. Hasil tablet lepas lambat Propranolol HCl yang dibuat secara granulasi basah dapat dilihat pada gambar berikut :



Gambar 12. tablet lepas lambat Propranolol HCl.

Keterangan : Kontrol = tanpa menggunakan kitosan
F 1 = menggunakan kitosan 125 mg
F 2 = menggunakan kitosan 150 mg
F 3 = menggunakan kitosan 175 mg

B. Uji Sifat Alir Granul

Uji sifat alir granul dapat dilakukan secara langsung maupun tidak langsung. Uji sifat alir granul dalam penelitian ini dilakukan dengan

menggunakan corong yang merupakan cara langsung yaitu dengan uji waktu alir granul, uji sudut diam, dan uji penetapan.

1. Uji waktu alir

Waktu alir granul dilakukan untuk mengetahui kemampuan mengalir granul di dalam mesin pencetak tablet. Granul dengan waktu alir yang baik akan lebih mudah mengalir dan mampu mengisi ruang cetak tablet secara terus-menerus sehingga bobot yang akan dihasilkan seragam dan pada akhirnya akan mempengaruhi keseragaman zat aktifnya. Hasil dari uji waktu alir dapat dilihat dalam tabel II berikut :

Tabel II. Hasil uji sifat alir granul

Formula	waktu alir (detik)			
	Kontrol	I	II	III
$\bar{X} \pm SD$	3,67±0,06	3,24±0,04	3,10±0,09	3,00±0,15

Keterangan : Formula kontrol = tanpa menggunakan kitosan
 Formula I = menggunakan kitosan 125 mg
 Formula II = menggunakan kitosan 150 mg
 Formula III = menggunakan kitosan 175 mg

Kecepatan waktu alir granul dipengaruhi oleh kerapatan dari campuran granul (Fassihi and Kanfer, 1986). Semakin besar kerapatan granul, gaya gravitasi yang dimiliki campuran granul semakin besar. Bentuk granul juga mempengaruhi waktu alir, semakin berbentuk *sferis* maka gesekan antar partikel semakin kecil akibatnya granul lebih mudah mengalir. Selain itu kelembaban granul juga mempengaruhi waktu alir, granul yang lembab meningkatkan kohesifitas antar granul sehingga partikel akan cenderung bergerombol membentuk aglomerat yang relatif lebih sulit untuk mengalir.

Menurut Parrot (1971), granul yang memiliki waktu alir yang lebih dari 10 detik akan mengalami kesulitan dalam waktu penabletan. Pada uji ini digunakan granul seberat 50 g sehingga dapat dikatakan memiliki sifat alir yang baik jika waktu alir granul kurang dari 5 detik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa waktu alir dari keempat formula kurang dari 5 detik, hal ini berarti granul mempunyai waktu alir yang baik, sehingga kemungkinan tidak akan mengalami kesulitan saat

penabletan. Formula kontrol mengandung bahan pengisi paling banyak dibandingkan formula yang lain. Kalsium fosfat dibasik mempunyai sifat alir yang baik tetapi pada penelitian ini penambahan bahan asam dalam jumlah banyak akan mengurangi kemampuan mengalir granul karena bahan asam yang ditambahkan bersifat higroskopis sehingga granul yang terbentuk menjadi mudah lembab dan kemampuan granul untuk mengalir menjadi berkurang. Formula III mengandung sedikit kalsium fosfat dibasik dan paling banyak kandungan kitosannya sehingga mempunyai waktu alir paling baik. Hal ini dikarenakan bahan asam yang ditambahkan dicampur terlebih dahulu dengan kitosan. Kitosan mempunyai sifat alir yang jelek tetapi asam yang ditambahkan dalam formula III lebih banyak berikatan dengan kitosan sehingga granul yang lebih kering dan tidak terlalu lembab.

2. Uji sudut diam

Sudut diam merupakan sudut maksimal yang mungkin terjadi antara permukaan suatu tumpukan serbuk dan bidang horisontal. Besar kecilnya harga sudut diam sangat dipengaruhi oleh besar kecilnya gaya tarik dan gaya gesek antar partikel.

Tabel III. Hasil uji sudut diam

Formula	Sudut diam (°)			
	kontrol	I	II	III
$\bar{X} \pm SD$	22,65 ± 0,30	22,00 ± 0,29	21,73 ± 0,54	20,82 ± 0,65

Keterangan : Formula kontrol = tanpa menggunakan kitosan
 Formula I = menggunakan kitosan 125 mg
 Formula II = menggunakan kitosan 150 mg
 Formula III = menggunakan kitosan 175 mg

Harga sudut diam untuk keempat formula berkisar antara 20,82° hingga 22,65°, hal tersebut menunjukkan bahwa granul dari masing – masing formula mempunyai sifat alir yang sangat bagus karena harga sudut diamnya kurang dari 25°. Hal tersebut kemungkinan disebabkan karena gaya tarik dan gaya gesek antar partikel yang terjadi antar partikel kecil menyebabkan sudut diam yang terbentuk juga kecil. Penambahan bahan pelicin menyebabkan sudut diam yang terbentuk semakin kecil, hal ini terjadi karena bahan pelicin membentuk lapisan pada

permukaan granul sehingga akan mengurangi gesekan antar granul menyebabkan gaya tarik menarik dan gaya gesek antar partikel kecil, maka granul mudah mengalir dengan demikian sudut diam semakin kecil.

3. Uji pengetapan

Pengujian sifat fisik granul secara tidak langsung adalah pengamatan dan pengukuran indeks pengetapan. Pengetapan menunjukkan penurunan volume granul atau serbuk akibat hentakan (*tapped*) dan getaran (*vibrating*). Besar kecilnya indeks pengetapan ditentukan oleh kemampuan granul untuk mengisi ruang antar granul dan memampat secara lebih rapat.

Besar kecilnya indeks pengetapan ditentukan oleh bagaimana granul dapat mengisi ruang antar partikel dan memampat secara lebih rapat setelah terjadinya getaran. Faktor yang mempengaruhi harga indeks pengetapan antara lain bentuk partikel, kerapatan dan ukuran partikel.

Tabel IV. Hasil uji pengetapan

Formula	pengetapan (%)			
	kontrol	I	II	III
$\bar{X} \pm SD$	$10,8 \pm 0,84$	10 ± 1	$9 \pm 1,34$	$7,4 \pm 0,55$

Keterangan : Formula kontrol = tanpa menggunakan kitosan
 Formula I = menggunakan kitosan 125 mg
 Formula II = menggunakan kitosan 150 mg
 Formula III = menggunakan kitosan 175 mg

Menurut Fassihi dan Kanfer (1986), granul memiliki sifat alir yang baik jika indeks pengetapannya kurang dari 20%. Granul yang memiliki nilai pengetapan (% tap) lebih dari 20% maka sifat alirnya lebih jelek. Semakin kecil harga % tapnya maka sifat alirnya lebih baik. Secara umum keempat formula tersebut mempunyai hasil indeks pengetapan dibawah 20 % sehingga bisa dikatakan semua formula mempunyai sifat alir yang baik, hal ini dikarenakan ukuran granul yang relatif besar mudah turun dan menata diri serta dengan adanya pengaruh pengetukan dan hentakan selama uji pengetapan granul yang menyebabkan granul menjadi rapuh dan mudah pecah sehingga terbentuk ukuran granul yang halus yang dapat mengisi rongga antar granul sehingga letak granul teratur dan akan mengasilkan harga indeks pengetapan yang kecil.

C. Uji Sifat Fisik Tablet

Pemeriksaan uji sifat fisik tablet lepas lambat propranolol HCl meliputi uji keseragaman bobot, keseragaman ukuran, uji kekerasan tablet, uji kerapuhan tablet, dan uji waktu hancur. Uji sifat fisik tablet dilakukan untuk mengontrol kualitas dan sifat tablet pada saat pabrikasi. Tablet yang dibuat dalam penelitian ini diperoleh dari campuran granul yang dikempa menggunakan mesin cetak tablet *single punch* dengan tekanan yang sama dan berat masing – masing tablet 500 mg

1. Uji keseragaman bobot

Keseragaman bobot sangat berhubungan dengan keseragaman kadar zat aktif yang terkandung dalam tiap tablet.

Tabel V. Hasil uji keseragaman bobot tablet

Formula	bobot (mg)			
	kontrol	I	II	III
$\bar{X} \pm SD$	505,1 ± 3,81	510,7 ± 2,88	503,3 ± 2,93	525,6 ± 3,76

Keterangan: Formula kontrol = tanpa menggunakan kitosan
 Formula I = menggunakan kitosan 125 mg
 Formula II = menggunakan kitosan 150 mg
 Formula III = menggunakan kitosan 175 mg

Tabel VI. Hasil uji keseragaman bobot tablet

Formula	M (%)			
	kontrol	I	II	III
$\bar{X} \pm SD$	1,01 ± 0,008	1,00 ± 0,006	1,00 ± 0,006	1,01 ± 0,008

Keterangan: Formula kontrol = tanpa menggunakan kitosan
 Formula I = menggunakan kitosan 125 mg
 Formula II = menggunakan kitosan 150 mg
 Formula III = menggunakan kitosan 175 mg
 M = penyimpangan bobot tablet terhadap bobot rata - rata

Dalam Farmakope Indonesia (FI) edisi III disebutkan bahwa suatu tablet dengan bobot rata – rata > 300 mg dikatakan seragam jika dari 20 tablet yang ditimbang satu persatu tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing – masing bobotnya menyimpang dari bobot rata – rata lebih besar dari 5% dan tidak ada

satu tabletpun yang bobotnya menyimpang lebih dari 10% dari bobot rata – ratanya.

Dari data pengujian keseragaman bobot, semua tablet dari setiap formula memenuhi persyaratan keseragaman bobot yang ditentukan, Keseragaman bobot ini dapat diperoleh karena sifat alir granul yang digunakan cukup baik dan juga karena adanya pengontrolan bobot tablet selama proses pencetakan tablet.

2. Uji keseragaman ukuran

Keseragaman ukuran merupakan perbandingan antara diameter dan tebal tablet. Uji ini dilakukan dengan cara mengambil secara acak 20 tablet kemudian diukur diameternya dan tebalnya menggunakan jangka sorong. Menurut FI III diameter tablet tidak boleh lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ tebal tablet.

Tabel VII. Hasil uji keseragaman ukuran tablet

uji	Diameter tablet (mm)				ketebalan tablet (mm)			
	Kontrol	I	II	III	kontrol	I	II	III
\bar{X}	12,10	12,10	12,15	12,20	3,50	3,50	3,60	3,75
SD	0,02	0,06	0,04	0,03	0,06	0,03	0,07	0,07

Keterangan: Formula kontrol = tanpa menggunakan kitosan
 Formula I = menggunakan kitosan 125 mg
 Formula II = menggunakan kitosan 150 mg
 Formula II = menggunakan kitosan 175 mg

Dari data pengujian keseragaman ukuran tablet dapat diketahui bahwa diameter tablet melebihi dari ketentuan yang tertera dalam FI III. Hasil pengujian keseragaman ukuran tablet didapatkan diameter tablet dari masing – masing formula lebih dari $1\frac{1}{3}$ tebal tablet yaitu 12 mm. Namun demikian keseragaman ukuran dari masing – masing formula dapat dikatakan seragam karena berdasarkan SD, penyimpangan diameter tablet kurang dari 5%.

3. Uji kekerasan tablet

Kekerasan merupakan parameter yang menggambarkan kekuatan tablet terhadap guncangan mekanik. Pentingnya uji ini dilakukan karena tablet harus mempunyai kekuatan atau ketahanan tertentu agar dapat bertahan terhadap berbagai guncangan mekanik selama proses pembuatan, pengemasan, serta dalam proses distribusi obat. Kekerasan tablet harus dikontrol bersama bobot tablet selama proses penabletan agar didapatkan tablet dengan kekerasan yang seragam.

Penelitian ini menggunakan tekanan kompresi yang diatur dan dikendalikan selama proses produksi berlangsung. Karena perbedaan kompresi akan menyebabkan perbedaan kekerasan tablet. Kekerasan tablet sangat mempengaruhi sifat tablet yang lain yaitu kerapuhan dan waktu melarut. Semakin tinggi kekerasan tablet maka ikatan antar partikel penyusun tablet semakin kuat sehingga kerapuhannya semakin kecil dan porositasnya semakin kecil dapat menghambat laju penetrasi air kedalam tablet sehingga partikel-partikel penyusun tablet sulit lepas dan waktu larutnya akan semakin lama.

Tabel VIII. Hasil uji kekerasan tablet

Hasil uji	Formula			
	kontrol	I	II	III
\bar{X}	12,55	12,34	12,21	12,06
SD	0,99	1,49	0,64	0,55

Keterangan : Formula kontrol = tanpa menggunakan kitosan
 Formula I = menggunakan kitosan 125 mg
 Formula II = menggunakan kitosan 150 mg
 Formula III = menggunakan kitosan 175 mg

Hasil uji yang terlihat pada tabel VII, diperoleh kekerasan yang berkisar antara 12,06 – 12,55 Kg. Kekerasan pada pembuatan tablet ini memang diatur sebesar 12 Kg dengan tujuan untuk mencegah hancurnya tablet. Kekerasan tablet sangat berpengaruh terhadap kemampuan cairan untuk masuk kedalam tablet pada saat uji disolusi. Adanya pengontrolan kekerasan tablet diharapkan kemampuan masuknya cairan kedalam tablet sama sehingga memudahkan dalam proses analisa profil pelepasan obat. Kekerasan tablet dari hasil pengujian dapat dikatakan seragam dan konsisten dari masing – masing formula. Keseragaman kekerasan ini dipengaruhi oleh bahan pengikat yang ditambahkan dan tekanan mesin pengempa tablet yang diatur selama proses penabletan. Kekerasan tablet dari hasil pengujian dapat dikatakan seragam dan konsisten dari tiap formula. Keseragaman kekerasan ini dipengaruhi oleh bahan pengikat yang ditambahkan dan tekanan mesin pengempa tablet yang diatur selama proses penabletan. Dari hasil penelitian diketahui bahwa semakin banyak kitosan yang ditambahkan, kekerasan yang didapat semakin kecil. Hal ini disebabkan karena dengan bertambahnya kitosan dan berkurangnya kalsium fosfat dibasik sebagai pengisi

akan merubah ikatan antar partikel granul yang dihasilkan. Semakin sedikit kalsium fosfat pada formula, maka kekuatan ikatannya akan semakin lemah karena daya ikat kalsium fosfat dibasik terhadap mucilago amili semakin kecil. Oleh karena itu, dengan bertambahnya kitosan harga kekerasan yang didapat semakin kecil.

4. Uji kerapuhan tablet

Kerapuhan tablet merupakan gambaran lain dari ketahanan tablet dalam melawan pengikisan, guncangan, dan kemampuan tablet dalam mempertahankan bentuknya. Kerapuhan dapat juga menunjukkan kekuatan ikatan - ikatan partikel pada bagian tepi atau permukaan tablet yang ditandai dengan massa partikel yang terlepas dari tablet melalui beban pengujian teknis. Beberapa hal yang berpengaruh terhadap kerapuhan tablet adalah kekerasan dan keeratn ikatan antar partikel pada permukaan tablet, jika nilai kekerasan tablet rendah maka ikatan antar partikel akan lemah sehingga kerapuhannya semakin tinggi.

Tabel IX. Hasil uji kerapuhan tablet

Hasil uji	Formula			
	kontrol	I	II	III
\bar{X}	0,34	0,58	0,75	0,98
SD	0,08	0,15	0,26	0,13

Keterangan : Formula kontrol = tanpa menggunakan kitosan
 Formula I = menggunakan kitosan 125 mg
 Formula II = menggunakan kitosan 150 mg
 Formula III = menggunakan kitosan 175 mg

Menurut Gonsel and Kanig (1979) kerapuhan memenuhi persyaratan bila lebih kecil atau sama dengan 0,8%. Hasil uji kerapuhan tablet dari keempat formula memenuhi persyaratan kerapuhan yang baik karena mempunyai % kerapuhan kurang dari 0,8 %. Kekerasan tablet dipengaruhi oleh kekerasan tablet, hal ini terbukti bahwa tablet kontrol dengan kekerasan paling tinggi mempunyai nilai kerapuhan yang paling kecil sedangkan formula III dengan kekerasan paling rendah mempunyai nilai kerapuhan yang paling tinggi.

5. Uji waktu hancur tablet

Waktu hancur adalah waktu yang dibutuhkan oleh tablet untuk hancur ketika kontak dengan cairan saluran cerna. Waktu hancur dari tablet dipengaruhi oleh tekanan pembengkakan air yang akan melemahkan ikatan antarpartikel dan

akhirnya tablet akan hancur menjadi granul atau agregatnya. Semakin mudah air masuk ke dalam tablet maka akan semakin cepat tablet hancur. Faktor yang mempengaruhi lama tidaknya waktu hancur tablet antara lain adalah ikatan antar partikel, hidrofilitas partikel penyusun, porositas tablet, kekerasan tablet, dan jenis bahan pengisi.

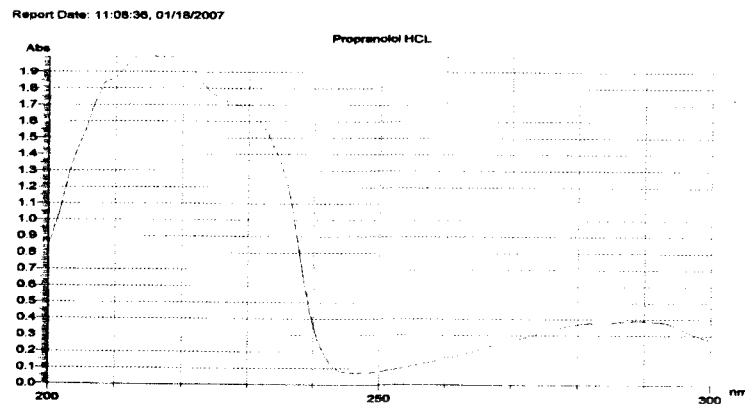
Pada formula 1, 2, dan 3 waktu hancur tablet yang diperoleh lebih dari 1 jam. Hal tersebut wajar karena tablet yang dibuat adalah tablet lepas lambat yang mengandung matriks penghalang (kitosan). Matriks ini akan menghalangi masuknya cairan ke dalam tablet sehingga dengan sendirinya waktu hancur tablet menjadi semakin lama yang pada akhirnya diharapkan pelepasan propranololnya juga menjadi semakin lambat. Sedangkan pada formula kontrol, waktu hancur tablet yang diperoleh sekitar 25 menit. Cepatnya waktu hancur pada formula kontrol ini disebabkan karena pada formula ini tidak terdapat kitosan sebagai matriks yang menghalangi penetrasi cairan ke dalam tablet. Selain itu, pada formula kontrol jumlah kalsium fosfat dibasik sebagai bahan pengisi yang ditambahkan jauh lebih besar dibanding formula yang lain.

Pada sediaan lepas terkendali, memang tidak ada persyaratan waktu hancur tablet. Fokus perhatiannya lebih pada kecepatan pelepasan obat dari bentuk sediaan untuk memenuhi kebutuhan obat dalam plasma darah. Oleh karena itu, waktu hancurnya tablet akan menyesuaikan pada kecepatan pelepasan obat.

D. Penetapan Kadar Propranolol HCl dalam Tablet

1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dalam metanol

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam metanol menggunakan spektrofotometer UV dilakukan untuk mengetahui kadar propranolol HCl yang terlarut dalam metanol. Pengukuran panjang gelombang serapan maksimum dalam metanol ini digunakan propranolol HCl yang dilarutkan dalam metanol dengan kadar $20\mu\text{g/ml}$.

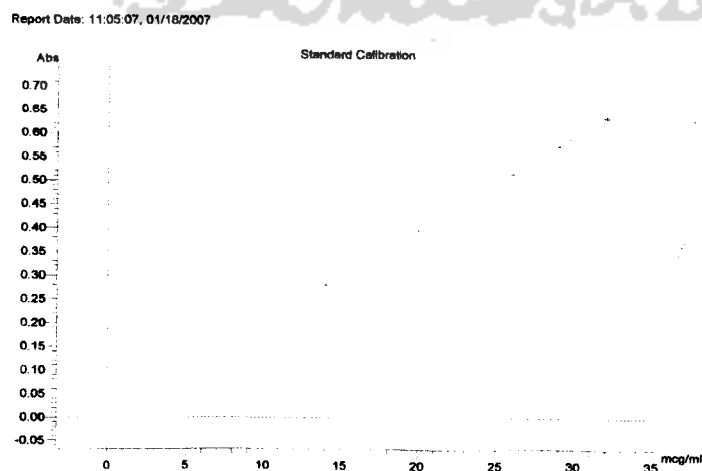


Gambar 13. Grafik panjang gelombang serapan maksimal Propranolol HCl dalam methanol.

Pengukuran absorbansi pada panjang gelombang ini akan meningkatkan kepekaan karena gangguan serapan dari senyawa lain relatif lebih kecil sehingga diperoleh serapan yang paling baik. Dari penelitian ini dihasilkan panjang gelombang serapan maksimal dalam metanol adalah 289 nm. Hasil pengukuran panjang gelombang maksimal ini selanjutnya digunakan untuk pembuatan kurva baku dan penentuan kadar propranolol HCl pada penetapan kadar.

2. Pembuatan Kurva Baku dalam Metanol

Kurva baku merupakan persamaan regresi linier yang diperoleh dari hubungan antara seri kadar Propranolol dengan absorbansi. Kurva baku dibuat dengan melarutkan senyawa murni dengan metanol dalam seri kadar tertentu kemudian diukur pada panjang gelombang serapan maksimum 289 nm. Hasil kurva baku dapat dilihat pada gambar 12 berikut ini:



Gambar 14 . Profil kurva baku propranolol HCl dalam metanol.

Dari profil kurva baku gambar dapat diketahui bahwa hasil regresi linier kurva baku didapat persamaan $Y = 0,0201 X - 0,0045$ dengan koefisien korelasi (r) = 0,998, dimana Y adalah serapan baku propranolol HCl pada panjang gelombang 289 nm sedang X adalah kadar larutan baku propranolol HCl. Persamaan kurva yang didapat akan digunakan untuk penetapan kadar propranolol HCl dalam tablet.

3. Penetapan kadar propranolol HCl dalam tablet dengan metanol

Penetapan kadar zat aktif dalam tablet penting dilakukan untuk tablet dengan kadar zat aktif yang kecil. Uji keseragaman kandungan zat aktif dilakukan untuk mengetahui homogenitas zat aktifnya. Keseragaman bobot tidak dapat digunakan sebagai indikator keseragaman kadar zat aktif, kecuali bila tablet seluruhnya atau hampir seluruhnya terdiri dari zat aktif. Kadar zat aktif yang kecil pada tablet memungkinkan adanya ketidakhomogenan dalam proses pencampuran sehingga menyebabkan variasi kadar pada masing – masing tablet.

Uji penetapan kadar dilakukan 5 kali replikasi dan dari tabel IX menunjukkan bahwa kandungan zat aktif telah memenuhi syarat keseragaman kandungan sesuai USP XXIII (Anonim, 1995), yaitu kadar yang diperoleh tidak boleh kurang 90,0 % dan tidak boleh lebih dari 110,0 % dari dosis yang tertera pada label dengan simpangan baku variasi kurang dari 5 %.

Tabel X. Kadar zat aktif tablet lepas lambat Propranolol HCl dengan matriks kitosan secara intragranular

Hasil uji penetapan kadar	Formula			
	kontrol	I	II	III
\bar{X} (%)	102,35	102,63	103,41	101,64
SD	4,61	4,47	5,38	5,18

Keterangan : Formula kontrol = tanpa menggunakan kitosan
 Formula I = menggunakan kitosan 125 mg
 Formula II = menggunakan kitosan 150 mg
 Formula III = menggunakan kitosan 175 mg

Persyaratan tablet propranolol hidroklorida berdasarkan Farmakope Indonesia edisi IV (1995) yaitu mengandung propranolol hidroklorida tidak

kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dari hasil penetapan kadar pada tabel VIII tersebut terlihat bahwa semua formula memenuhi persyaratan yang ditetapkan. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa tidak ada permasalahan homogenitas zat aktif pada tablet yang dibuat secara granulasi basah ini.

E. Penetapan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Propranolol HCl

Pada penelitian ini digunakan dua macam medium disolusi yang menggambarkan kondisi area penyerapan Propranolol HCl dalam sistem gastrointestinal. Masing-masing medium yang digunakan menggambarkan kondisi derajat keasaman yang berbeda. HCl pH 3,0 digunakan untuk menggambarkan kondisi lambung sedangkan dapar fosfat pH 6,8 digunakan sebagai gambaran kondisi saluran intestinal (usus).

Scanning panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl pada tiap medium disolusi penting untuk dilakukan sehingga nantinya akan diperoleh kepekaan analisis yang maksimal. Kepekaan analisis ini akan meminimalkan kemungkinan gangguan serapan dari senyawa lain yang tidak diinginkan sehingga hasil yang didapatkan lebih selektif.

Panjang gelombang maksimum ditetapkan dengan mengukur serapan larutan serbuk murni Propranolol HCl dalam HCl dengan kadar 0,029 mg/ml menggunakan spektrofotometer UV sehingga didapatkan panjang gelombang serapan maksimumnya 289 nm. Sedangkan untuk medium dapar fosfat, kadar yang digunakan yaitu 0,02 mg/ml dan didapatkan panjang gelombang serapan maksimal 287,5 nm. Panjang gelombang ini nantinya akan digunakan untuk pembacaan larutan obat yang terdisolusi sesuai dengan kondisi keasamannya sehingga dapat diketahui profil pelepasan obatnya.

F. Pembuatan Kurva Baku Propranolol HCl

Kurva baku diperlukan untuk menentukan banyaknya propranolol yang terlepas selama proses disolusi. Kurva baku dibuat dengan melarutkan serbuk propranolol HCl ke dalam medium disolusi dan dibuat seri kadar tertentu kemudian diukur absorbansinya pada panjang gelombang serapan maksimum.

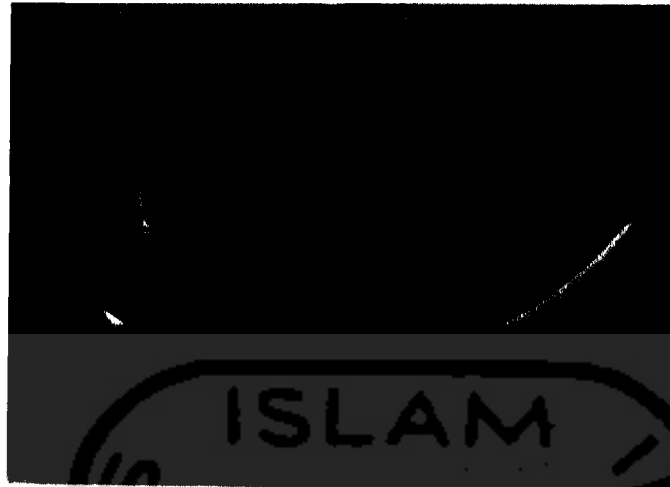
Dari hasil regresi linier antara seri kadar dan absorbansi pada medium HCl pH 3,0 diperoleh persamaan garis $Y = 0,018 X + 0,029$ dengan harga koefisien korelasi (r) = 0,999. Dimana Y adalah serapan baku propranolol HCl pada panjang gelombang 289 nm sedangkan X adalah kadar larutan baku propranolol HCl. Sedangkan persamaan garis yang diperoleh dari medium dapar fosfat pH 6,8 adalah $Y = 0,025 X + 0,00$ dengan harga koefisien korelasi (r) = 0,999. Dimana Y adalah serapan baku propranolol HCl pada panjang gelombang 287,5 nm sedangkan X adalah kadar larutan baku propranolol HCl. Persamaan-persamaan inilah yang akan digunakan untuk menentukan kadar Propranolol HCl terdisolusi dari tablet

G. Uji disolusi Tablet Lepas Lambat Propranolol HCl

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan obat dari sediaan tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan secara intragranular dan pengisi kalsium fosfat dibasik. Uji disolusi ini dilakukan selama 6 jam yaitu 3 jam pada medium HCl pH 3,0 yang menggambarkan cairan pH lambung dan 3 jam pada medium dapar fosfat pH 6,8 yang menggambarkan cairan pH usus. Uji disolusi yang dilakukan dengan metode dayung dengan kecepatan putar dayung 50 rpm. Suhu yang digunakan dikendalikan pada $37^{\circ} C \pm 2^{\circ} C$ dan sampling dilakukan pada satu titik yang kemudian diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV.



Gambar 15. Uji disolusi tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan dan pengisi kalsium fosfat dibasik dengan model obat propranolol HCl formula III dalam pH 3,0 pada jam ke-0.



Gambar 16. Uji disolusi tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan dan pengisi kalsium fosfat dibasik dengan model obat propranolol HCl formula III dalam pH 3,0 pada jam ke-1.



Gambar 17. Uji disolusi tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan dan pengisi kalsium fosfat dibasik dengan model obat propranolol HCl formula III dalam pH 3,0 pada jam ke-2.



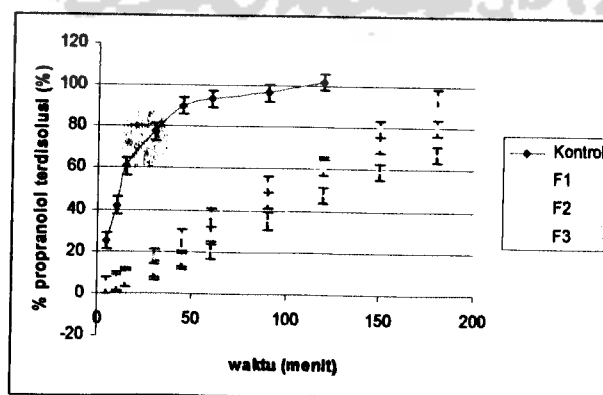
Gambar 18. Uji disolusi tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan dan pengisi kalsium phospat dibasik dengan model obat propranolol HCl formula III dalam pH 3,0 pada jam ke-3).

1. Kinetika dan kecepatan Disolusi Propranolol HCl

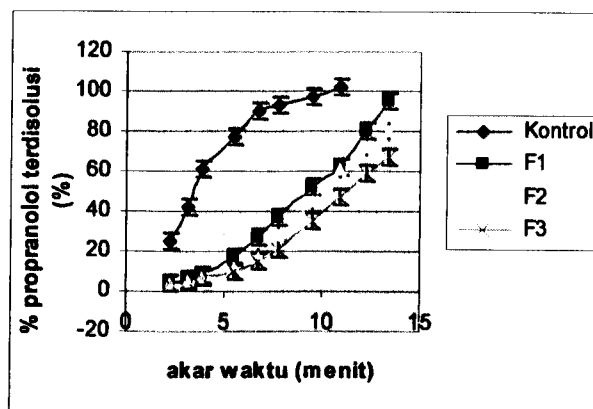
Harga kecepatan disolusi dapat diketahui dengan membuat grafik hubungan antara jumlah propranolol HCl terdisolusi terhadap fungsi waktu dan akar waktu. Pola pelepasan obat dari sediaan ditentukan dengan membandingkan harga koefisien korelasi persamaan garis dengan koefisien korelasi tabel. Apabila pola pelepasan obat yang terdisolusi dari waktu maupun akar waktu adalah linier maka dapat dikatakan pelepasan obat mengikuti orde nol.

a. Kinetika dan kecepatan pelepasan obat dalam medium HCl pH 3,0

Banyaknya propranolol HCl yang terdisolusi sebagai fungsi waktu dan akar waktu dalam mg dari tablet lepas lambat yang diformulasi menggunakan matriks kitosan dan pengisi laktosa dapat dilihat pada gambar 17 dan 18 berikut :



Gambar 19. Kurva persen propranolol HCl terdisolusi dari tablet lepas lambat menggunakan kitosan dan pengisi kalsium phospat dibasik sebagai fungsi waktu dalam pH 3,0.



Gambar 20. Kurva persen propranolol HCl terdissolusi dari tablet lepas lambat menggunakan kitosan dan pengisi kalsium fosfat debasik sebagai fungsi akar waktu dalam pH 3,0

Dari kurva gambar 17 diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut :

Formula kontrol	: $Y = 0,695 X + 55,459$	$r = 0,847$
Formula I	: $Y = 0,625 X + 2,447$	$r = 0,998$
Formula II	: $Y = 0,565 X - 0,308$	$r = 0,995$
Formula III	: $Y = 0,455 X + 0,438$	$r = 0,997$

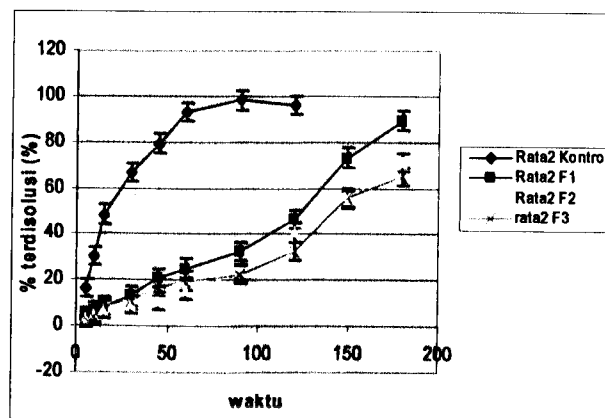
Dari kurva gambar 18 diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut :

Formula kontrol	: $Y = 10,125 X + 25,220$	$r = 0,929$
Formula I	: $Y = 9,789 X - 27,203$	$r = 0,987$
Formula II	: $Y = 8,785 X - 26,631$	$r = 0,977$
Formula III	: $Y = 7,027 X - 20,379$	$r = 0,972$

Harga kecepatan pelepasan obat (k) untuk masing-masing formula dapat diketahui dengan melihat harga kemiringan kurva (*slope*) yang ditunjukkan oleh harga b . Semakin besar harga *slope* maka kecepatan disolusi obat dari sediaan dengan barrier hidrogel kitosan akan semakin besar pula. Kandungan kitosan yang semakin banyak dan penambahan kalsium fosfat debasik sebagai *channeling agent* yang sedikit menyebabkan pelepasan propranolol HCl semakin lambat.

b. Kinetika dan kecepatan pelepasan obat dalam medium dapar fosfat pH 6,8

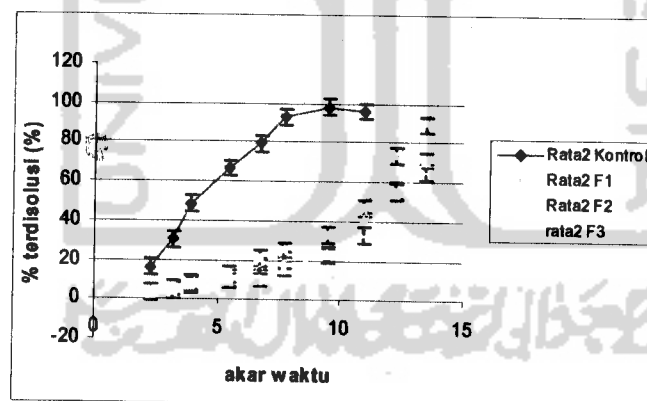
Jumlah propranolol HCl terdissolusi (mg) dari matriks kitosan sebagai fungsi waktu dan akar waktu dalam medium dapar fosfat pH 6,8 dapat dilihat pada gambar 19 dan 20 berikut :



Gambar 21. Kurva persen propranolol HCl terdissolusi dari tablet lepas lambat menggunakan kitosan dan pengisi kalsium phospat dibasik sebagai fungsi waktu dalam pH 6,8.

Dari kurva gambar 19 diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut :

Formula kontrol	: $Y = 0,800 X + 41,751$	$r = 0,872$
Formula I	: $Y = 0,563 X - 1,499$	$r = 0,986$
Formula II	: $Y = 0,448 X - 2,591$	$r = 0,982$
Formula III	: $Y = 0,403 X + 0,371$	$r = 0,977$



Gambar 22. Kurva persen propranolol HCl terdissolusi dari tablet lepas lambat menggunakan kitosan dan pengisi kalsium phospat dibasik sebagai fungsi akar waktu pada pH 6,8.

Dari kurva gambar 20 diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut :

Formula kontrol	: $Y = 11,526 X + 7,707$	$r = 0,946$
Formula I	: $Y = 8,559 X - 26,285$	$r = 0,947$
Formula II	: $Y = 6,736 X - 21,730$	$r = 0,932$
Formula III	: $Y = 6,127 X - 17,370$	$r = 0,938$

Harga koefisien korelasi dari persamaan garis pada keempat kurva diatas (gambar 17, 18, 19, dan 20) bila dibandingkan dengan r tabel untuk $N = 10$ dengan taraf kepercayaan 95 % mempunyai harga 0,564 dan untuk nilai r tabel dengan $N = 8$ mempunyai harga 0,643 (Walpole, 1992). Dengan demikian, semua nilai r hitung lebih besar dari r tabel. Hal ini menunjukkan pertambahan jumlah obat yang terlepas dan masuk ke dalam medium linier terhadap waktu dan akar waktu sehingga kinetika pelepasan propranolol HCl mengikuti kinetika pelepasan orde nol.

Lapidus dan Lordi (1996) mengatakan bahwa hubungan antara banyaknya obat yang lepas dan waktu linier maka pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks, sedangkan jika hubungan antara banyaknya obat yang lepas dan akar waktu linier maka pelepasan obat dikontrol oleh difusi obat melalui matriks. Pada penelitian ini dari kurva (gambar 17, 18, 19, dan 20) banyaknya obat yang terlepas terlihat linier terhadap fungsi waktu dan akar waktu. Hal ini berarti mekanisme disolusi obat dikontrol oleh erosi dan difusi obat melalui matriks.

Pengaruh perbedaan kadar matriks kitosan terhadap kecepatan disolusi antar formula dianalisis secara statistik dengan metode anava satu jalan. Untuk mengetahui pengaruh penambahan jumlah matriks kitosan terhadap kecepatan pelepasan obat dalam fungsi waktu, dilakukan uji tukey dengan taraf kepercayaan 95 %. Hasil dari uji tukey dapat dilihat pada tabel VIII berikut :

Tabel XI. Data uji tukey kecepatan pelepasan obat (mg) sebagai fungsi waktu dari sediaan dengan taraf kepercayaan 95 % pada pH 3,0

Formula	Formula	Signifikansi	Makna
Kontrol	I	0,00	Signifikan
	II	0,00	Signifikan
	III	0,00	Signifikan
I	Kontrol	0,00	Signifikan
	II	0,00	Signifikan
	III	0,00	Signifikan
II	Kontrol	0,00	Signifikan
	I	0,00	Signifikan
	III	0,00	Signifikan
III	Kontrol	0,00	Signifikan
	I	0,00	Signifikan
	II	0,00	Signifikan

Keterangan : Formula kontrol = tanpa menggunakan kitosan
 Formula I = menggunakan kitosan 125 mg
 Formula II = menggunakan kitosan 150 mg
 Formula III = menggunakan kitosan 175 mg

Dari keseluruhan hasil analisis variansi satu jalan dengan taraf kepercayaan 95% menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna (signifikansi < 0,05) pada kecepatan pelepasan obat dalam pH 3,0. Dari uji Tukey tersebut dapat diketahui bahwa penambahan jumlah kitosan pada formula I, II, III, dan IV akan memberikan perbedaan yang bermakna terhadap kecepatan pelepasan obat.

Hubungan penambahan jumlah matriks kitosan pada tiap formula dengan kecepatan pelepasan obat dari sediaan dapat diketahui dengan membuat persamaan garis yang merupakan korelasi antara jumlah penambahan matriks kitosan sebagai sumbu X dan kecepatan pelepasan obat sebagai sumbu Y.

Tabel XII. Data persamaan linier jumlah penambahan kitosan dengan pelepasan obat dalam medium HCl pH 3,0

penambahan kitosan dalam mg per 500 mg tablet (X)	Kecepatan pelepasan obat dalam mg/menit (Y)
125	0,62
150	0,56
175	0,45

Persamaan yang diperoleh adalah $Y = - 0,003X + 1,059$ dengan koefisien korelasi (r) = - 0,988. Harga negatif yang ditunjukkan oleh *slope* menggambarkan bahwa penambahan 1 mg kitosan dapat menurunkan kecepatan pelepasan obat sebesar 0,003 mg/menit. Dari hasil yang diperoleh terlihat bahwa kecepatan pelepasan (k) dari masing-masing formula berkurang dengan bertambahnya kitosan. Hal tersebut disebabkan karena meningkatnya barrier gel yang terbentuk oleh kitosan sehingga partikel obat akan lebih sulit berdifusi keluar dari tablet sehingga kecepatan pelepasannya akan semakin lama.

Tabel XIII. Data uji tukey kecepatan pelepasan obat (mg) sebagai fungsi waktu dari sediaan dengan taraf kepercayaan 95 % pada pH 6,8

Formula	Formula	Signifikansi	Makna
Kontrol	I	0,00	Signifikan
	II	0,00	Signifikan
	III	0,00	Signifikan
I	Kontrol	0,00	Signifikan
	II	0,00	Signifikan
	III	0,00	Signifikan
II	Kontrol	0,00	Signifikan
	I	0,00	Signifikan
	III	0,00	Signifikan
III	Kontrol	0,00	Signifikan
	I	0,00	Signifikan
	II	0,00	Signifikan

Keterangan : Formula kontrol = tanpa menggunakan kitosan
 Formula I = menggunakan kitosan 125 mg
 Formula II = menggunakan kitosan 150 mg
 Formula III = menggunakan kitosan 175 mg

Dari keseluruhan hasil analisis variansi satu jalan dengan taraf kepercayaan 95 % menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna (signifikansi < 0,05) pada kecepatan pelepasan obat dari keempat formula dalam pH 6,8. Uji Tukey dilakukan untuk mengetahui secara lebih jelas mengenai pengaruh perbedaan penambahan kadar matriks kitosan terhadap kecepatan disolusi antar formula. Dari hasil uji Tukey tersebut dapat diketahui bahwa semua formula memberikan perbedaan kecepatan pelepasan obat yang bermakna (signifikansi < 0,05).

Hubungan antara penambahan jumlah matriks kitosan terhadap kecepatan pelepasan obat dari sediaan masing-masing formula dapat diketahui dengan membuat persamaan garis yang merupakan korelasi antara jumlah penambahan matriks sebagai sumbu X dan kecepatan pelepasan obat sebagai sumbu Y.

Tabel XIV. Data persamaan linier jumlah penambahan kitosan dengan pelepasan obat dalam medium dapar fosfat pH 6,8

penambahan kitosan dalam mg per 500 mg tablet (X)	Kecepatan pelepasan obat dalam mg/menit (Y)
125	0,56
150	0,44
175	0,40

Persamaan yang diperoleh adalah $Y = -0,003 X + 0,942$ dengan koefisien korelasi (r) = - 0,958. Harga negatif yang ditunjukkan oleh slope menggambarkan bahwa dengan penambahan kitosan dapat menurunkan kecepatan pelepasan obat sebesar 0,003 mg/menit. Semakin banyak penambahan kitosan maka kecepatan pelepasan obat semakin lambat.

Data pada tabel IX dan XI kemudian dikorelasikan dengan pendekatan farmakokinetika dalam tubuh. Apabila diketahui kadar propranolol HCl yang diinginkan memberikan efek adalah 0,063 $\mu\text{g/ml}$, $t_{1/2}$ eliminasi adalah 3 jam ($K_e = 0,231 \text{ jam}^{-1}$), volume distribusi (Vd) adalah 4 L/Kg (dengan BB = 50 Kg, Vd = 200 L) (Gennaro, 1995) dan bioavailabilitasnya (F) adalah 0,26 (Shargel dan Yu, 1999) maka *rate out* dari propranolol HCl adalah :

$$\begin{aligned}
 Kr &= C_p \times K_e \times V_d \\
 &= 0,063 \mu\text{g/ml} \times 0,231 \text{ jam}^{-1} \times 200 \text{ L} \\
 &= 2.910 \mu\text{gjam}^{-1} \\
 &= 0,049 \text{ mg/menit}
 \end{aligned}$$

Kebutuhan propranolol dalam tubuh adalah :

$$\begin{aligned}
 R_p &= \frac{Kr}{F} \\
 &= \frac{0,049 \text{ mg / menit}}{0,26} \\
 &= 0,187 \text{ mg/menit}
 \end{aligned}$$

Sediaan lepas lambat yang obatnya dinyatakan baik apabila *rate in* sama dengan *rate out*. Dengan kata lain kecepatan pelepasan obat yang diabsorbsi oleh tubuh sama dengan kecepatan obat yang dieliminasi oleh tubuh dengan menjaga kadar terapeutik obat yang berefek di dalam tubuh. Dengan asumsi bahwa kecepatan pelepasan obat dari sediaan sama dengan kecepatan absorpsi obat



dalam tubuh, kecepatan pelepasan obat secara teoritis adalah 0,187 mg/menit. Dari tabel IX dan XI diketahui bahwa kecepatan pelepasan obat untuk semua formula lebih dari 0,187 mg/menit. Hal ini menunjukkan bahwa kecepatan pelepasan obat propranolol HCl dari sediaan terlalu cepat karena jumlah kitosan yang ditambahkan pada formula I, II, dan III belum cukup kuat untuk menahan pelepasan obat dari sediaan. Oleh karena itu, untuk memperlambat kecepatan pelepasan obat perlu penambahan jumlah kitosan. Berdasarkan Persamaan yang diperoleh yaitu $Y = -0,003 X + 0,942$ untuk memperoleh kecepatan pelepasan obat sebesar 0,187 mg/menit dibutuhkan penambahan kitosan sebanyak 251,67 mg. Propranolol HCl merupakan obat yang termasuk dalam BCS (*Biopharmaceutic Classification System*) kelas I, yaitu obat yang mempunyai kelarutan dan permeabilitas tinggi. Apabila propranolol HCl dalam dosis tinggi dapat larut dalam < 250 ml air maka dikatakan obat tersebut memiliki kelarutan tinggi, sedangkan obat dikatakan mempunyai permeabilitas tinggi apabila obat tersebut dapat diabsorpsi oleh tubuh lebih dari 90 %.

2. Mekanisme Pelepasan Propranolol HCl dari Tablet Lepas Lambat yang diformulasi Menggunakan Matriks Kitosan dan Pengisi Kalsium Phospat Dibasik

Pada penelitian ini diperoleh nilai r hitung lebih besar dari r tabel (dilihat dari gambar 17, 18, 19, dan 20). Hal tersebut menunjukkan bahwa persamaan garis yang diperoleh merupakan persamaan garis linier terhadap waktu maupun akar waktu. Pelepasan obat dari matriks pada penelitian ini dikontrol oleh kedua mekanisme yaitu erosi dan difusi. Namun pada penelitian ini mekanisme erosi lebih dominan karena nilai r dari grafik hubungan antara jumlah propranolol HCl terhadap waktu lebih besar dibandingkan dengan nilai r terhadap akar waktu.

Matriks kitosan dapat mengontrol pelepasan obat secara difusi dan erosi. Kitosan merupakan polimer yang merupakan polisakarida yang mempunyai kemampuan mengembang dan membentuk gel apabila kontak dengan asam. Suatu gel adalah suatu bentuk semisolid yang terdiri dari dua fase kontinu yang mengalami interpenetrasi, yaitu fase padat yang tersusun atas partikel asimetrik dengan luas area yang besar. Fase cair berpenetrasi menembus celah-celah fase padat kemudian mengisi ruang kosong diantaranya. Rantai panjang polimer

cenderung saling terkait sehingga air seolah-olah terjebak didalamnya (Martin dkk, 1993).

Adanya selubung gel disekeliling matriks yang bersifat kental dan dapat menyebar selama beberapa jam merupakan rintangan alami bagi obat untuk dapat dilepaskan sehingga membantu mempertahankan obat dalam bentuk sediaannya sampai semua obat dilepaskan. Bentuk gel tersebut akan dipertahankan selama beberapa jam sehingga menunda pelepasan obat dalam waktu yang relatif lama.

Adanya aliran air disekeliling permukaan tablet yang disebabkan perputaran pengaduk oleh motor menyebabkan struktur panjang rantai polimer dapat terbuka dan ikatan antar molekul dapat terputus. Hal ini menyebabkan lapisan hidrogel pada permukaan tablet terkikis perlahan-lahan dan dikatakan gel mengalami erosi sehingga obat yang berada di bagian dalam lapisan gel dapat terlepas. Semakin banyak kitosan yang ditambahkan semakin besar pula lapisan hidrogel yang terbentuk sehingga viskositasnya semakin tinggi, koefisien difusinya semakin kecil, dan obat semakin lambat lepas dari matriks.

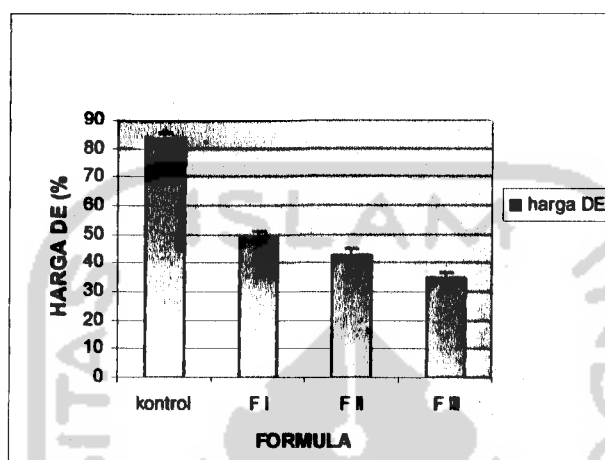
3. Pengaruh kadar kitosan terhadap *dissolution efficiency* atau DE_{180} (%)

Hasil dari uji disolusi dapat dihitung harga DE_{180} (%) yang menggambarkan pelepasan obat selama 180 menit. DE_{180} (%) adalah luas daerah dibawah kurva kadar propranolol HCl terdisolusi (%) terhadap waktu sampai menit ke-180. Luas daerah dibawah kurva dihitung dalam bentuk persen terhadap luas daerah seluruhnya. Hasil perhitungan harga DE_{180} (%) disajikan dalam bentuk hubungan antara harga DE terhadap waktu sehingga dapat diketahui pola pelepasannya dan kemampuan pelepasan obat dari masing-masing formula.

Tabel XV. Harga DE_{180} (%) untuk pH 3,0 dan pH 6,8

Formula	Harga DE 180 %	
	pH 3± SD	pH 6,8± SD
F Kontrol	83,17± 0,35	52,16± 0,08
F I	49,24± 0,40	39,52± 0,22
F II	42,74± 0,38	30,07± 0,68
F III	34,59± 0,33	29,43± 0,05

Dari tabel XII dapat diketahui bahwa pelepasan obat dari tablet lepas lambat dalam medium asam (pH 3,0) lebih lambat dibandingkan dengan pelepasan obat dalam medium basa (pH 6,8). Untuk membandingkan pelepasan kumulatif obat antar formula agar lebih jelas maka harga DE disajikan dalam bentuk histogram yang dapat dilihat pada gambar 21 berikut :



Gambar 23. Histogram DE_{180} (%) tablet lepas lambat propranolol HCl menggunakan kitosan dan pengisi kalsium fosfat dibasik pada pH 3,0.

Harga DE_{180} (%) kemudian dianalisis dengan menggunakan uji tukey. Hasil dari uji tukey dapat dilihat pada tabel XII berikut :

Tabel XVI. Data uji tukey dari harga DE_{180} (%) tablet lepas lambat dengan taraf kepercayaan 95 % pada pH 3,0

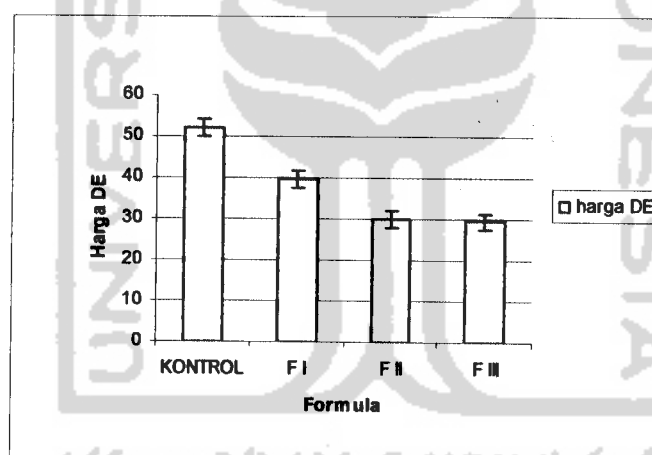
Formula	Formula	Signifikansi	Makna
Kontrol	I	0,00	Signifikan
	II	0,00	Signifikan
	III	0,00	Signifikan
I	Kontrol	0,00	Signifikan
	II	0,00	Signifikan
	III	0,00	Signifikan
II	Kontrol	0,00	Signifikan
	I	0,00	Signifikan
	III	0,00	Signifikan
III	Kontrol	0,00	Signifikan
	I	0,00	Signifikan
	II	0,00	Signifikan

Keterangan : Formula kontrol = tanpa menggunakan kitosan
 Formula I = menggunakan kitosan 125 mg
 Formula II = menggunakan kitosan 150 mg
 Formula III = menggunakan kitosan 175 mg

Dari nilai DE_{180} (%) memperlihatkan bahwa harga DE_{180} (%) (tabel XII) formula kontrol > formula I > formula II > formula III. Untuk mengetahui pengaruh perbedaan penambahan kitosan pada setiap formula terhadap kemampuan pelepasan obat, selanjutnya harga DE_{180} (%) dianalisis secara statistik menggunakan anava satu jalan dan dilanjutkan dengan uji tukey dengan taraf kepercayaan 95 %.

Dari keseluruhan hasil analisis variansi satu jalan dengan taraf kepercayaan 95% menunjukkan adanya perbedaan harga DE_{180} (%) yang bermakna (signifikansi < 0,05) dari keempat formula. Analisis statistik dengan uji Tukey dilakukan untuk mengetahui lebih lanjut pengaruh perbedaan kadar matriks kitosan terhadap kecepatan disolusi antar formula.

Harga DE_{180} (%) dalam medium pH 6,8 disajikan dalam bentuk histogram yang dapat dilihat pada gambar 22 berikut :



Gambar 24. Histogram DE_{180} (%) tablet lepas lambat propranolol HCl menggunakan kitosan dan pengisi kalsium phospat dibasik pada pH 6,8.

Untuk mengetahui pengaruh perbedaan formula terhadap kemampuan melepaskan obat. selanjutnya harga DE_{180} (%) dianalisis secara statistik menggunakan anava satu jalan dan dilanjutkan dengan uji tukey dengan taraf kepercayaan 95 %.

Tabel XVII. Data uji tukey dari harga DE₁₈₀ (%) tablet lepas lambat dengan taraf kepercayaan 95 % pada pH 6,8

Formula	Formula	Signifikansi	Makna
Kontrol	I	0,00	Signifikan
	II	0,00	Signifikan
	III	0,00	Signifikan
I	Kontrol	0,00	Signifikan
	II	0,00	Signifikan
	III	0,00	Signifikan
II	Kontrol	0,00	Signifikan
	I	0,00	Signifikan
	III	0,22	Signifikan
III	Kontrol	0,00	Signifikan
	I	0,00	Signifikan
	II	0,22	Signifikan

Keterangan : Formula kontrol = tanpa menggunakan kitosan
 Formula I = menggunakan kitosan 125 mg
 Formula II = menggunakan kitosan 150 mg
 Formula III = menggunakan kitosan 175 mg

Dari keseluruhan hasil analisis variansi satu jalan dengan taraf kepercayaan 95% menunjukkan adanya perbedaan harga DE₁₈₀ (%) yang bermakna (signifikansi < 0,05) dari keempat formula. Analisis statistik dengan uji Tukey dilakukan untuk mengetahui lebih jelas pengaruh perbedaan penambahan kadar matriks kitosan terhadap kecepatan disolusi antar formula. Dari uji Tukey tersebut dapat diketahui bahwa semua formula memberikan perbedaan yang bermakna terhadap harga DE₁₈₀ (%). Semakin banyak jumlah kitosan yang ditambahkan harga DE₁₈₀ (%) akan semakin kecil. Hal ini dikarenakan dengan bertambahnya jumlah matriks kitosan barrier penghalang (lapisan hidrogel) yang terbentuk semakin besar sehingga obat akan semakin sulit berdifusi keluar tablet.

Harga nilai DE₁₈₀ (%) dari tabel XII memperlihatkan bahwa harga DE₁₈₀ (%) formula kontrol > formula I > formula II > formula III. Hal ini menunjukkan bahwa penambahan kitosan yang diberikan pada setiap formula akan menurunkan harga DE₁₈₀ (%). Apabila dilihat dari harga kecepatan pelepasan obat (lihat tabel IX dan XI), formula kontrol > formula I > formula II > formula III. Hal ini menunjukkan bahwa kecepatan pelepasan obat dan harga DE₁₈₀ (%) memiliki hubungan yang proporsional. Dengan demikian, perbedaan kadar matriks kitosan dalam formula kontrol, formula I, formula II, dan formula III sangat berpengaruh

terhadap kemampuan pelepasan obat dari tablet dimana semakin besar penambahan jumlah kitosan, pelepasan propranolol HCl akan semakin lambat. Pelepasan obat dari lapisan gel ini dikontrol oleh adanya *channeling agent*. Kalsium fosfat dibasik merupakan material *channeling agent* yang bersifat tidak larut dalam air. *Channeling agent* merupakan suatu material yang mampu membuka pori pada lapisan hidrogel matriks dan membentuk suatu kanal/*channel* sehingga obat dapat berdifusi keluar dan terdisolusi. Kalsium fosfat dibasik bersifat abrasif sehingga mampu mengikis pori pada lapisan hidrogel matriks. Semakin banyak *channeling agent* yang digunakan maka kecepatan pelepasan obat dari tablet akan semakin cepat pula.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

1. Kitosan dapat memperlambat proses disolusi tablet lepas lambat. Dimana bertambahnya kandungan kitosan dalam tablet menyebabkan kecepatan pelepasan obat harga DE_{180} semakin kecil.
2. Pola pelepasan obat dari tablet lepas lambat dari sediaan linier terhadap waktu dan akar waktu sehingga mengikuti kinetika orde nol dan dominan dikontrol oleh mekanisme erosi.
3. Dari ketiga formula yang dibuat, diketahui bahwa formula 3 dengan matriks kitosan sebesar 175 mg merupakan formula yang paling baik dengan nilai DE_{180} pada pH 3 sebesar 34,59 dan pada pH 6,8 sebesar 29,43.

B. SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian tentang optimasi kadar kitosan sebagai matriks sehingga dapat memenuhi kebutuhan propranolol dalam tubuh.
2. Perlu dilakukan evaluasi mengenai penggunaan kitosan dalam tablet lepas lambat propranolol HCl dengan membandingkan korelasi antara hasil penelitian secara *in vivo* dan *in vitro*.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 48, 601, 709, 710.
- Anonim, 1997, *Guidance for Industry, Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations*, <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. (diakses 26 juni 2007)
- Anonim, 2001. *Langsing dan Sehat Lewat Limbah Perikanan*, http://www.terranet.or.id/goto_berita.php?id=2395. (diakses 5 agustus 2006)
- Anonim, 2005, *Propranolol Konsumer Drug Information*, <http://www.drugs.com> (diakses 23 September 2006).
- Ansel, H. C., Allen, L.V, Popovich, N.G., 1999, *Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery system*, 7th Ed., Lippincott Williams and Wilkins, Wolters Kluwer Company, Philadelphia, 229-239.
- Auterhoff, H., and Kovar, K. A., 2002, *Identifikasi Obat*, diterjemahkan oleh N.C. Sugiarto, Penerbit Institut Teknologi Badung, 175
- Cartensen, J.T., Ertell, C., 1990, *Physical and Chemical Properties of Calcium Phospat for Sold State Pharmaceutical Formulations*, University of Wisconsin, Madison, United State, 1121-1132.
- Chien, Y.W., 1992, *Novel Drug Delivery System*, 2nd edition, Vol.50, Marcel Dekker, Inc, New York
- Conrad, J.M., and Robinson, J.R., 1987, *Sustained Drug Release from tablets and Particles Through Coating*, in Lachman, L., Lieberman, H.A., (Ed), *Pharmaceutisal Dosage Form*. Volume 3, Marcel Dekker, New York, 156-157)
- Fassihi, A.R., Kanfer, S., 1986, Effect of Compressibility and Powder Flow Properties on Tablet Weight Variation : *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Twelfth Edition, Marcel Dekker, NY, 321-358, 1947-1966.
- Fonner, D.E., Anderson, N.R., banker, G.S., 1981, *Granulation and Tablet Characteristic in Lieberman, H.A., Lachman, L.,(Ed), Pharmaceutical Dosage Form : Tablets*, Vol.2, Marcel Dekker Inc., New York, 228, 230.
- Fudholi, A., 1983, Metode Formulasi Dalam Kompresi Direk, *Majalah Medika*, No 7, th.9, Grafiti Medika Press, Jakarta, 586-587.

- Gordon, R.E., Rosanske, T.W., Fonner, D.E., Anderson, N.R., Banker, G.S., 1990, *Granulation Technology and Tablet Characterization*, in Lieberman, H.A., Lachman, L., Schwartz, J.B., *Pharmaceutical Dosage Form Tablets, volume 2*, second edition, revised and expanded, Marcel Dekker, inc., New York, 332-335.
- Gunsel, W.C., Kanig, J.L., 1979, Tablet in Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., (Ed), *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 2 Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 321, 327-329.
- Higuchi, T., 1963, *Mechanism of Sustained-Action Medication Theoretical Analysis of rate of Solid drug Dispersed in Solid Matrices*, *J. Pharm Sci.*, 1145-1149
- Khan, G., B.A., 1975, Physic Chemical Basis of Buffered Acetylsalicylic Acid Controversy, *New Engl. J. Med.*, 262, 1053-1058.
- Kristensen, G. H., 1988, *Binders*, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Swarbrick and Boyland (Eds), vol I, Marcel Dekker Inc., New York, P 451, 460-463.
- Krowczynski, L., 1987, *Extended Release Dosage Form*, CRC Press, Florida, 6-7
- Lachman, L., Lieberman, H.A., and Kanig, J.L., 1994, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Edisi III, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, jilid II, penerbit Universitas Indonesia, Jakarta: 643-645, 647-648.
- Lieberman H. A., Lachman, L., and Schwart, J. B., 1989, *Pharmaceutical Dosage Forms, Tablets*, Second edition, revised and expanded, vol I, Marcel Dekker Inc., New York, P 106, 109, 113, 148-150, 161.
- Lapidus, H., Lordi, N.G., 1969, *Drug Release From Compressed Hydrophilic Matrices*, *J. Pharm. Sci.*, 57, 1292-1301.
- Loonger, M.A., Robinson, J.R., 1987, *Sustained Release Drug Delivery System*, in Genaro, A.R., (Ed), Remington's practice of Pharmacy, 18th Ed, Mack Publishing Company, Eston, Pennsylvania, 1676-1679.
- Lordi, Nicholas, G., 1987, *Bentuk Sediaan Penglepasan Berkesinambungan* in Lachman, L., Lieberman, H.A., and Kahig, J.L., *The Theory and practice of industrial pharmacy*, Edisi III, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, Jilid 15, penerbit Universitas Indonesia, Jakarta; 893-941
- Martin, A., Swarbrick, J.A., Cammarata, A., 1993, *Physical Pharmacy*, 3rd Ed, Lea and Febiger, Philadelphia, 399-413

- Moes, A.J., 2003, Gastric Retention System for Oral Drug Delivery, Business Briefing: *Pharmatech*, Brussels, 157-159 <http://www.briefings.com> (diakses 22 September 2006)
- Parrot, E.L., 1971, *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, 3 Ed., Burgess Publishing Co., Mineapolis, 18, 82, 158, 171, 389, 390.
- Patel, V.M., Patel, M.M., PhD; and Patel, R.P. MPharm, 2005, *Chitosan: A Unique Pharmaceutical Excipient*, <http://www.drugdeliverytech.com/cgi-bin/articles.cgi?idArticle=400> (diakses tanggal 22 Agustus 2006).
- Shargel, L., and Yu, A.B.C., 1985, *Statistical Tablets*, W.H., Freeman and Company, San Francisco, 161
- Shargel, L., and Yu, A.B.C., 1999, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 4th, Appleton-Century-Corft, New York, 445-476.
- Siswandono, Soekardjo, B., 2000, *Kimia Medisinal*, Airlangga, University Press, Surabaya, 415-416
- Stuchin, and Schultz, 2000, *Archive of Houshold Organic Molecules Designed and Maintened*, <http://www.horacemann.pvt.k12.ny.us/.../citacid.htm> (diakses 29 Oktober 2005)
- Sutriyo *et al.*, 2005, *Perbandingan Pelepasan Propanolol Hidroklorida dari Matriks Kitosan, Etil Selulosa, dan Hidroksi Propil Metil Selulosa*, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol II, No.3.
- Voight, R., 1984, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Diterjemahkan oleh Noerono, S., Edisi V, UGM Press, Yogyakarta, 161.170. 201-206. 208. 324. 360. 577-578.
- Wai, T., and Robinson, J.R., 2000, *Controlled Release Drug Delivery System*, *Remington : The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed., University of The Science, Philadelphia, 905-906.
- Walpole, Ronald, L., 1992, *Pengantar Statistik*, Edisi 3, Alih bahasa Bambang Sumantri, PT. Gramedia pustaka utama, Jakarta, 448.
- Zamora, A., 2005, *Disaccharides Consist of Two Simple Sugar*, <http://www.scientificpsychic.com/fitness/carbohydrates1.html> (diakses 1 November 2005).

Lampiran 1. Data uji sifat fisik granul tablet lepas lambat Propanolol HCl

Uji sifat alir (detik)

NO	FORMULA			
	Kontrol	F1	FII	FIII
1	3,75	3,23	3,02	2,87
2	3,69	3,28	3,13	2,94
3	3,69	3,22	2,93	2,89
4	3,65	3,28	2,98	3,18
5	3,57	3,20	2,92	3,15
\bar{X}	3,67	3,24	3,10	3,01
SD	0,07	0,04	0,09	0,15

Uji sudut diam (°)

NO	Formula			
	Kontrol	F1	F2	F3
1	22,99	22,00	21,73	21,31
2	22,48	22,23	22,82	19,96
3	22,65	21,80	21,53	20,48
4	22,19	21,80	21,53	21,33
5	22,66	22,48	21,73	20,14
\bar{X}	22,65	22,00	21,73	20,82
SD	0,30	0,29	0,54	0,65

Keterangan: Formula kontrol = tanpa menggunakan kitosan
 Formula I = menggunakan kitosan 125 mg
 Formula II = menggunakan kitosan 150 mg
 Formula III = menggunakan kitosan 175 mg

Lampiran 1.(lanjutan)

Uji pengetapan (%)

ketukan	F.KONTROL				
	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III	replikasi IV	replikasi V
0	100	100	100	100	100
5	99	98	98	98	98
10	96	97	97	97	97
50	94	94	94	94	94
100	92	93	92	93	93
150	91	91	91	92	92
200	90	91	90	91	91
250	90	90	90	91	91
300	90	89	89	90	91
350	89	89	89	90	90
400	89	89	89	90	90
450	88	89	89	90	90
500	88	89	89	90	90
Tap (%)	12	11	11	10	10
M (gram)	46,08	48,09	48,05	48,03	48,77
CI (%)	12	11	11	10	10
\bar{X}			10,8		
SD			0,84		

ketukan	FORMULA I				
	replikasi I	replikasi II	replikasi III	replikasi IV	replikasi V
0	100	100	100	100	100
5	97	98	98	97	98
10	96	97	97	97	97
50	93	93	93	93	94
100	91	91	92	93	93
150	90	90	91	92	93
200	90	89	90	91	91
250	90	89	90	91	91
300	89	89	90	91	91
350	89	89	90	91	91
400	89	89	90	91	91
450	89	89	90	91	91
500	89	89	90	91	91
Tap (%)	11	11	10	9	9
M (gram)	48,83	50,12	51,12	50,52	51,20
CI (%)	11	11	10	9	9
\bar{X}			10		
SD			1		

Lampiran 1.(lanjutan)

Uji pengetapan (%)

ketukan	FORMULA II				
	replikasi I	replikasi II	replikasi III	replikasi IV	replikasi V
0	100	100	100	100	100
5	98	98	97	97	97
10	97	97	96	96	95
50	95	95	94	94	93
100	94	94	94	93	93
150	94	94	92	92	93
200	93	94	92	91	92
250	93	93	92	90	92
300	93	93	91	90	91
350	93	93	91	90	91
400	93	93	91	90	91
450	93	93	91	90	91
500	93	93	91	90	91
Tap (%)	7	7	9	10	9
M (gram)	50,95	51,54	50,64	49,93	50,06
CI (%)	7	7	9	10	9
\bar{X}	9				
SD	1,34				

ketukan	FORMULA III				
	replikasi I	replikasi II	replikasi III	replikasi IV	replikasi V
0	100	100	100	100	100
5	98	97	98	98	98
10	97	96	97	97	97
50	96	95	95	96	96
100	95	94	93	95	95
150	95	93	93	94	94
200	94	93	93	93	94
250	93	93	92	93	93
300	93	93	92	93	93
350	93	92	92	93	93
400	93	92	92	93	93
450	93	92	92	93	93
500	93	92	92	93	93
Tap (%)	7	8	8	7	7
M (gram)	49,14	52,24	52,05	53,10	53,21
CI (%)	7	8	8	7	7
X	7,4				
SD	0,55				

Lampiran 2. Data uji sifat fisik tablet lepas lambat propanolol HCl

Uji keseragaman bobot (mg)

No	FORMULA							
	kontrol		I		II		III	
	bobot (mg)	M (%)	bobot (mg)	M (%)	bobot (mg)	M (%)	bobot (mg)	M (%)
1	511	1,02	507	1,01	501	1,00	502	1,00
2	508	1,02	502	1,00	512	1,02	503	1,01
3	503	1,01	505	1,01	499	1,00	504	1,01
4	508	1,02	501	1,00	501	1,00	501	1,00
5	507	1,01	504	1,01	502	1,00	505	1,01
6	504	1,01	502	1,00	506	1,01	504	1,01
7	517	1,03	504	1,01	504	1,01	511	1,02
8	507	1,01	503	1,01	503	1,01	510	1,02
9	505	1,0	506	1,01	504	1,01	507	1,01
10	502	1,00	502	1,00	498	1,00	511	1,02
11	502	1,00	509	1,02	507	1,01	511	1,02
12	503	1,01	512	1,02	504	1,01	510	1,02
13	503	1,01	503	1,01	504	1,01	501	1,00
14	505	1,01	503	1,01	503	1,01	499	1,00
15	502	1,00	501	1,00	505	1,01	507	1,01
16	505	1,01	501	1,00	503	1,01	502	1,00
17	501	1,00	503	1,01	503	1,01	506	1,01
18	503	1,01	501	1,00	503	1,01	507	1,01
19	502	1,00	502	1,00	502	1,00	508	1,02
20	504	1,01	504	1,01	503	1,01	503	1,01
X	505,1	1,01	503,75	1,01	503,35	1,01	505,6	1,01
SD	3,81	0,01	2,88	0,01	2,93	0,01	3,76	0,01

Keterangan: Formula kontrol = tanpa menggunakan kitosan
 Formula I = menggunakan kitosan 125 mg
 Formula II = menggunakan kitosan 150 mg
 Formula III = menggunakan kitosan 175 mg

Lampiran 2. (lanjutan)

Uji keseragaman ukuran (mm)

	Diameter tablet (mm)				ketebalan tablet (mm)			
	kontrol	I	II	III	kontrol	I	II	III
1	12,05	12,15	12,20	12,2	3,50	3,50	3,65	3,75
2	12,10	12,15	12,10	12,2	3,50	3,50	3,70	3,75
3	12,10	12,20	12,20	12,2	3,50	3,50	3,50	3,75
4	12,10	12,10	12,10	12,2	3,35	3,60	3,65	3,75
5	12,10	12,10	12,15	12,2	3,55	3,50	3,55	3,75
6	12,15	12,00	12,20	12,25	3,50	3,55	3,65	3,75
7	12,10	12,10	12,15	12,20	3,50	3,50	3,60	3,80
8	12,10	12,10	12,10	12,25	3,50	3,50	3,60	3,55
9	12,10	12,20	12,15	12,25	3,55	3,50	3,60	3,80
10	12,10	12,10	12,15	12,25	3,50	3,50	3,50	3,70
\bar{X}	12,10	12,10	12,15	12,20	3,50	3,50	3,60	3,75
SD	0,02	0,06	0,04	0,03	0,55	0,03	0,07	0,07

Keterangan: Formula kontrol = tanpa menggunakan kitosan
 Formula I = menggunakan kitosan 125 mg
 Formula II = menggunakan kitosan 150 mg
 Formula III = menggunakan kitosan 175 mg

Uji kekerasan tablet (Kg)

MEAN: 12.75	MEAN: 12.34	MEAN: 12.21	MEAN: 12.06
MIN: 11.64	MIN: 10.90	MIN: 10.95	MIN: 11.09
MAX: 13.79	MAX: 15.84	MAX: 12.89	MAX: 12.97
NUM: 010	NUM: 010	NUM: 010	NUM: 010
HARD:	HARD:	HARD:	HARD:
13.79	13.33	12.09	11.92
13.33	13.34	12.67	11.09
12.96	10.90	12.42	12.22
11.49	11.41	11.52	12.78
11.14	11.95	12.56	11.52
11.04	11.51	10.95	12.07
12.12	12.33	12.42	11.97
13.79	15.84	11.73	12.49
12.96	11.21	12.09	11.93
11.04	11.60	12.69	11.84

Keterangan : Dari kiri ke kanan formula kontrol, formula I, formula II, dan formula III

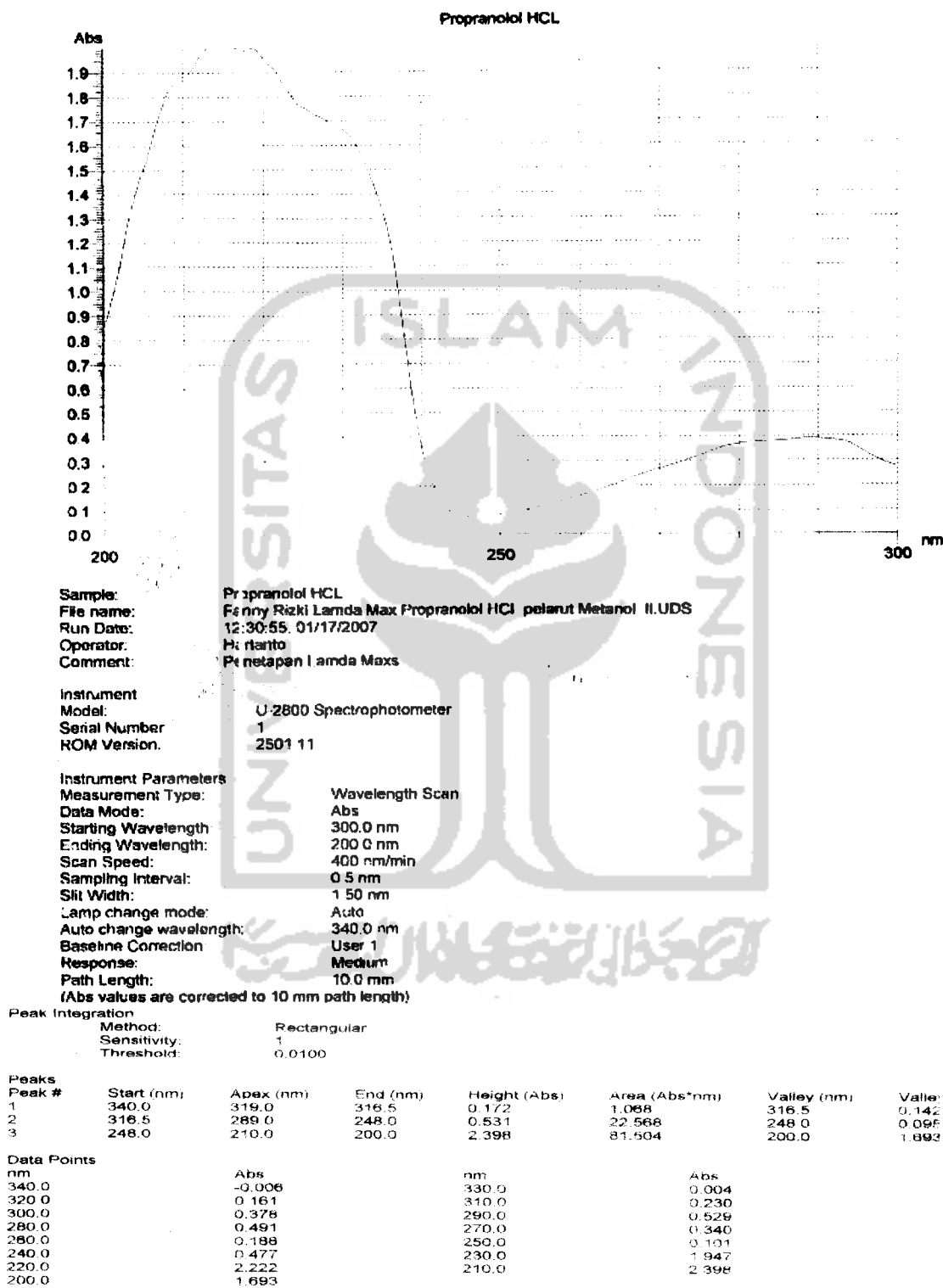
Lampiran 2. (lanjutan)

Uji kerapuhan tablet (%)

Hasil uji	FORMULA			
	kontrol	I	II	III
1	0,41	0,55	1,09	1,01
2	0,36	0,42	0,91	1,10
3	0,40	0,72	0,80	1,11
4	0,21	0,60	0,48	0,89
5	0,32	0,41	0,51	0,80
\bar{x}	0,34	0,58	0,76	0,98
SD	0,08	0,15	0,26	0,13

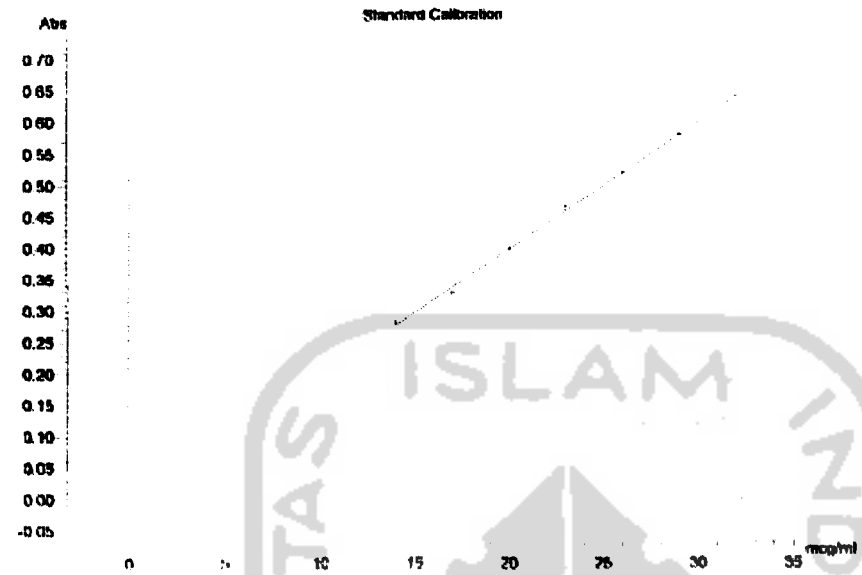
Keterangan: Formula kontrol = tanpa menggunakan kitosan
 Formula I = menggunakan kitosan 125 mg
 Formula II = menggunakan kitosan 150 mg
 Formula III = menggunakan kitosan 175 mg

Lampiran 3. Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum Propranolol HCl dalam metanol



Lampiran 4. Hasil penetapan kurva baku propranolol HCl dalam metanol

Report Date: 10/10/21, 08/12/2007



Sample Name: Propranolol HCl
 Entry Date: 10/26/07
 Operator: H. Santoso
 Comment: Penetapan Lembar Mula

Instrument Name: U-7800 Spectrophotometer
 Serial Number: 250111

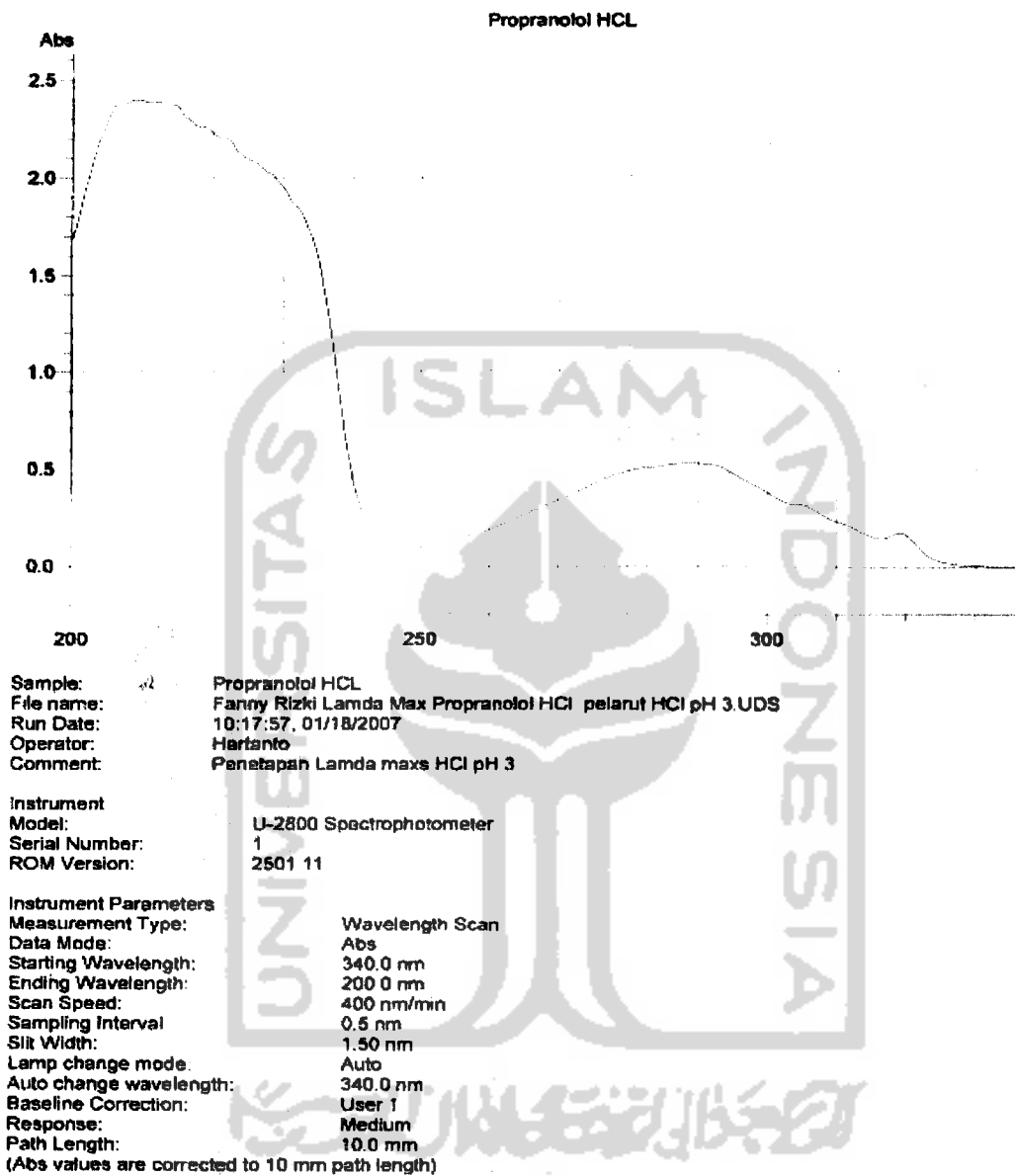
Instrument Parameters
 Measurement Type: Photometry
 Data Mode: Abs
 Number of Wavelengths: 1
 Wavelength: 289.0 nm
 slit Width: 1.50 mm
 Lamp source: Auto
 Lamp change wavelength: 340.0 nm
 Baseline Corrector: Jax 1
 Path Length: 10.0 mm
 (Abs values are corrected to 10 mm path length)

Std No	Name	Abs	Conc (mcg/ml)	Avg Conc	[SD]	[CV] (%)
1	Std 1	0.226	14.200	14.200	0.002	0.015
2	Std 2	0.230	14.300	14.300	0.002	0.015
3	Std 3	0.333	20.000	20.000	0.002	0.015
4	Std 4	0.332	23.000	23.000	0.002	0.015
5	Std 5	0.425	26.000	26.000	0.002	0.015
6	Std 6	0.558	29.000	29.000	0.002	0.015
7	Std 7	0.697	32.000	32.000	0.002	0.015

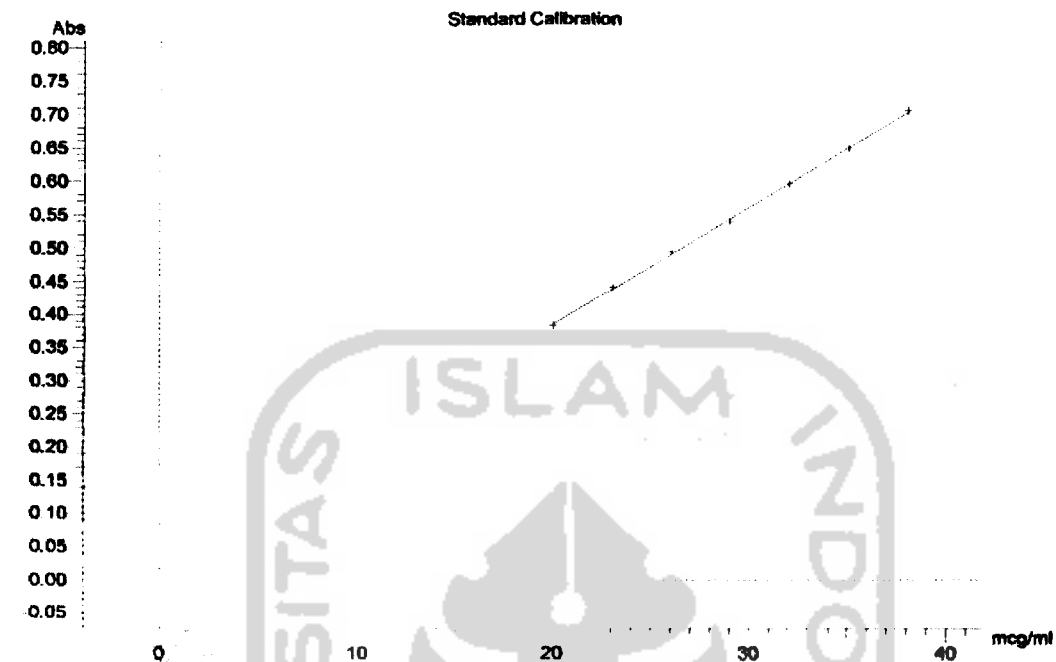
Calibration type: 1st order
 Force curve through zero: Yes
 Start (mcg/ml): 0.0000
 End (mcg/ml): 32.0000
 A0: 0.0189
 A1: 0.0177
 R: 0.9995
 R2: 0.9991

Samp No. / Name: 1 / 0.494
 Conc(mcg/ml): 26.252
 Avg Conc [SD][CV] (%): 26.252

**Lampiran 5. Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum
Propranolol HCl dalam larutan HCl pH 3**



Lampiran 6. Hasil penetapan kurva baku propranolol HCl dalam HCl pH 3



Sample: Propranolol HCl
 File Name: Fanny Rizki Kurva Standart Propranolol HCl pelarut HCl pH 3.UDQ
 Run Date: 10:29:04, 01/18/2007
 Operator: Hartanto
 Comment: Penetapan Kurva Standart HCl pH 3

Instrument Model: U 2800 Spectrophotometer
 Serial Number: 1
 ROM Version: 2501.11

Instrument Parameters
 Measurement Type: Photometry
 Data Mode: Abs
 Number of Wavelengths: 1
 Wavelength 1: 289.0 nm
 Slit Width: 1.50 nm
 Lamp source: Auto
 Lamp change wavelength: 340.0 nm
 Baseline Correction: User 1
 Path Length: 10.0 mm
 (Abs values are corrected to 10 mm path length)

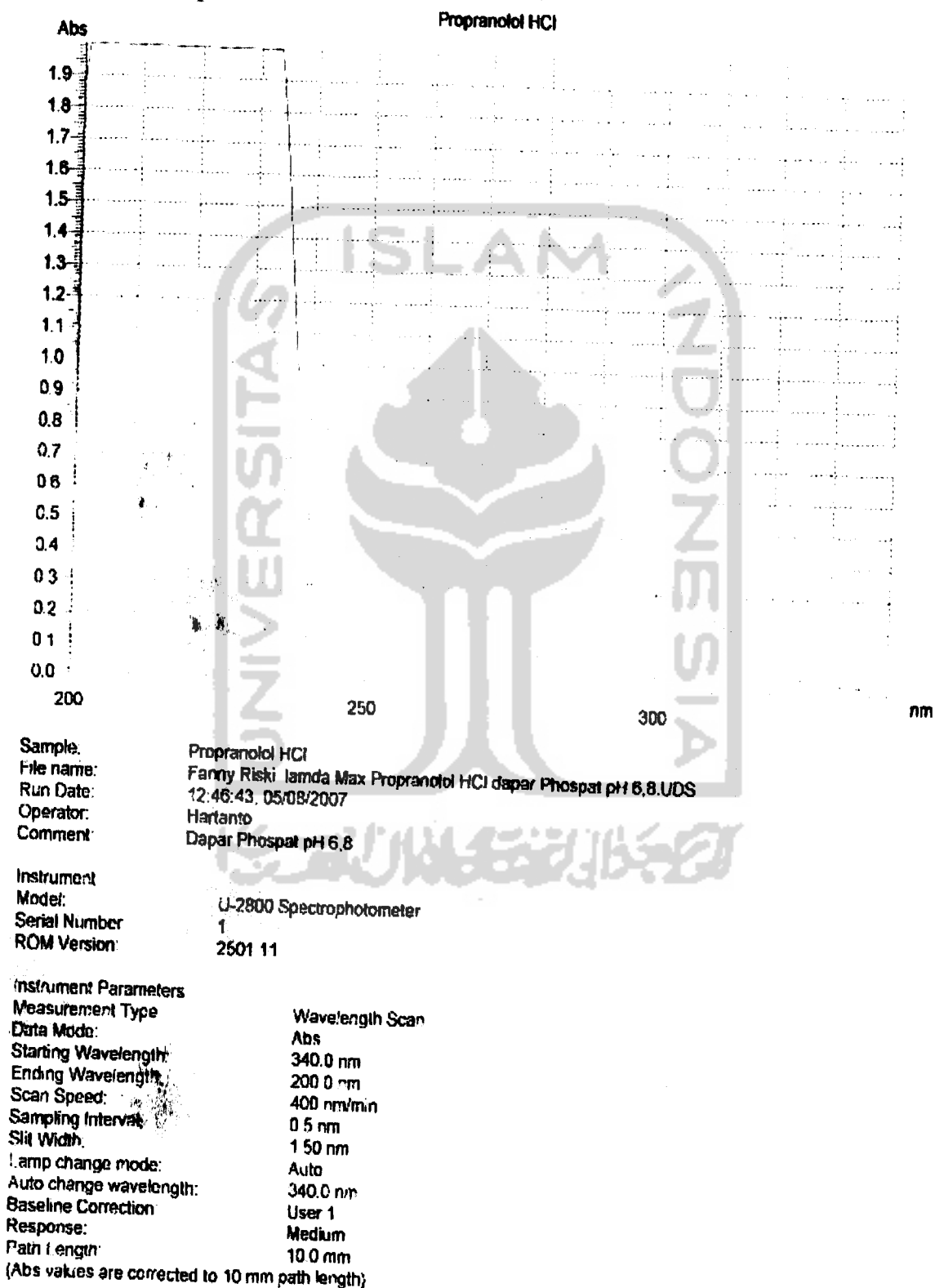
Std No. / Name	Abs(289.0)	Conc(mcg/ml)	diff	RD	t
1 Std 1	0.381	20.000	-0.121	-22.285	-0.6182
2 Std 2	0.440	23.000	0.210	38.645	1.0716
3 Std 3	0.493	26.000	0.202	37.159	1.0304
4 Std 4	0.537	29.000	0.315	57.968	1.6074
5 Std 5	0.595	32.000	-0.057	-10.553	-0.2926
6 Std 6	0.648	35.000	0.071	13.080	0.3627
7 Std 7	0.705	38.000	0.152	28.092	0.7790

Calibration type:
 Force curve through zero:
 Start (mcg/ml):
 End (mcg/ml):
 AO:
 A1:
 R:
 R2:

1.00000
 0.00000
 0.00000
 0.00000
 0.00000
 0.99995
 0.99991

Samp No. / Name	Abs(289.0)	Conc(mcg/ml)	Avg Conc [SD][CV] (%)
1	0.494	26.252	

**Lampiran 7. Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum
Propranolol HCl dalam larutan Dapar phospat pH 6,8**



Lampiran 7. (lanjutan)

Peak Integration

Method: Rectangular
Sensitivity: 1
Threshold: 0.0100

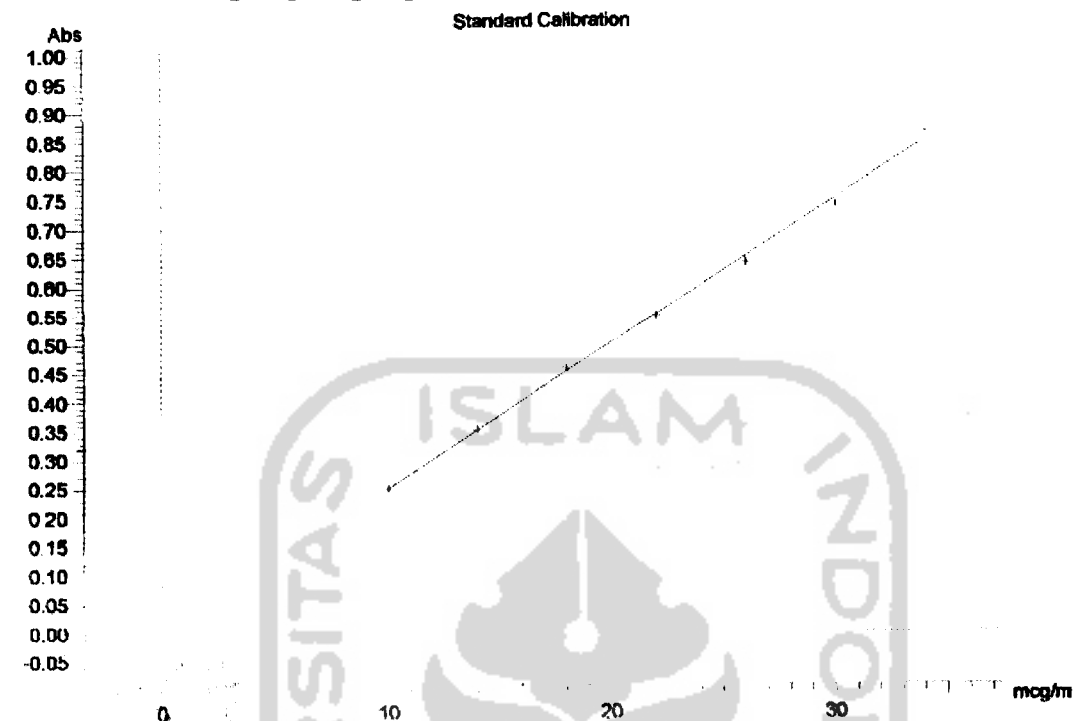
Peaks

Peak #	Start (nm)	Apex (nm)	End (nm)	Height (Abs)	Area (Abs*nm)	Valley (nm)	Valley
1	340.0	318.5	316.0	0.179	1.601	316.0	0.159
2	316.0	287.5	249.0	0.514	23.789	249.0	0.222
3	249.0	213.5	200.0	2.959	98.895	200.0	1.879

Data Points

nm	Abs	nm	Abs
340.0	0.023	338.0	0.025
338.0	0.025	334.0	0.026
332.0	0.027	330.0	0.029
328.0	0.032	328.0	0.039
324.0	0.055	322.0	0.094
320.0	0.157	318.0	0.177
316.0	0.159	314.0	0.172
312.0	0.204	310.0	0.230
308.0	0.256	306.0	0.293
304.0	0.315	302.0	0.329
300.0	0.363	298.0	0.401
296.0	0.435	294.0	0.473
292.0	0.502	290.0	0.511
288.0	0.514	286.0	0.511
284.0	0.503	282.0	0.496
280.0	0.486	278.0	0.470
276.0	0.446	274.0	0.419
272.0	0.391	270.0	0.366
268.0	0.343	266.0	0.322
264.0	0.300	262.0	0.279
260.0	0.263	258.0	0.251
256.0	0.241	254.0	0.233
252.0	0.227	250.0	0.223
248.0	0.223	246.0	0.229
244.0	0.254	242.0	0.331
240.0	0.517	238.0	0.881
236.0	1.405	234.0	1.893
232.0	2.222	230.0	2.409
228.0	2.523	226.0	2.569
224.0	2.658	222.0	2.796
220.0	2.854	218.0	2.921
216.0	2.921	214.0	2.959
212.0	2.959	210.0	2.921
208.0	2.854	206.0	2.699
204.0	2.509	202.0	2.187
200.0	1.879		

Lampiran 8. Hasil penetapan kurva baku propranolol HCl dalam larutan Dapar phospat pH 6,8



Sample: Propranolol HCl
 File Name: Farhy Riski Kurva Standart Propranolol HCl Dapar Phospat pH 6,8.UUDQ
 Run Date: 13:42:23, 05/08/2007
 Operator: Hartanto
 Comment: Dapar Phospat pH 6.8

Instrument Model: U-2800 Spectrophotometer
 Serial Number: 1
 ROM Version: 2501.11

Instrument Parameters
 Measurement Type: Photometry
 Data Mode: Abs
 Number of Wavelengths: 1
 Wavelength 1: 287.5 nm
 Slit Width: 1.50 nm
 Lamp source: Auto
 Lamp change wavelength: 340.0 nm
 Baseline Correction: User 1
 Path Length: 10.0 mm
 (Abs values are corrected to 10 mm path length)

Std No. / Name	Abs(287.5)	Conc(mcg/ml)	dft	RD	t
1 Std Propranolol 1	0.250	10.000	0.040	7.2903	0.1085
2 Std Propranolol 2	0.350	14.000	0.087	15.944	0.2373
3 Std Propranolol 3	0.454	18.000	0.227	41.487	0.8175
4 Std Propranolol 4	0.545	22.000	-0.107	19.616	-0.2920
5 Std Propranolol 5	0.637	26.000	-0.408	74.110	-1.1030
6 Std Propranolol 6	0.735	30.000	-0.451	-82.344	-1.2256
7 Std Propranolol 7	0.861	34.000	0.609	111.35	1.6573

Calibration type: 1st order
 Force curve through zero: No
 Start (mcg/ml): 10.000
 End (mcg/ml): 34.000
 A0: 0.0000
 A1: 0.0249
 R: 0.9991
 R2: 0.9982

Samp No. / Name	Abs(287.5)	Conc(mcg/ml)	Avg Conc [SD][CV] (%)
1	0.454	18.251	

Lampiran 9. Data hasil penetapan kadar Propanolol HCl dalam metanol

replikasi	Kontrol		I		II		III	
	absorbansi	konsentrasi (µg/ml)	absorbansi	konsentrasi (µg/ml)	absorbansi	konsentrasi (µg/ml)	absorbansi	konsentrasi (µg/ml)
1	0,40	20,29	0,39	19,69	0,42	21,24	0,40	20,07
2	0,39	19,74	0,39	19,87	0,37	18,81	0,39	19,65
3	0,39	19,48	0,42	20,96	0,43	21,50	0,43	21,75
4	0,42	21,28	0,40	20,25	0,42	20,95	0,42	20,99
5	0,43	21,56	0,43	21,87	0,42	20,92	0,38	19,19
\bar{X}		20,47		20,53		20,68		20,33
SD		0,92		0,89		1,08		1,035

Lampiran 10. Contoh perhitungan jumlah Propranolol HCl dalam tablet lepas lambat

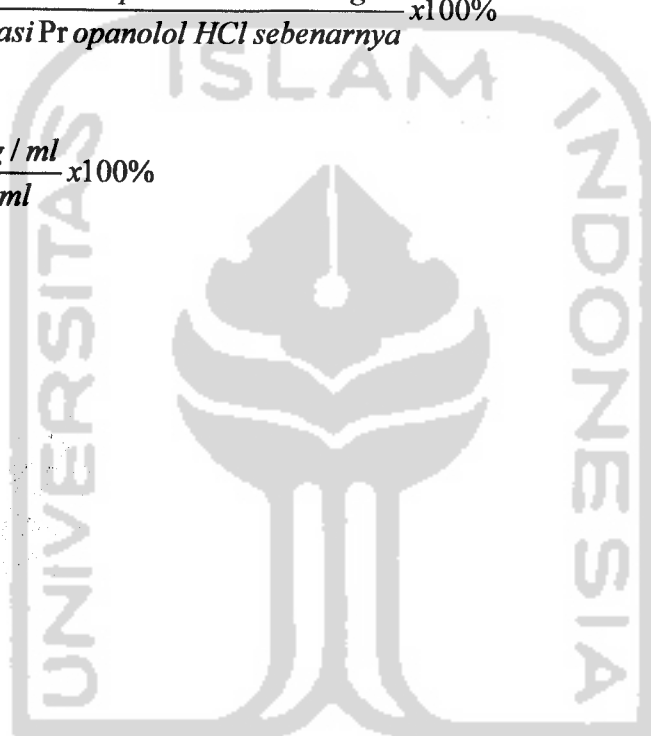
Contoh perhitungan jumlah Propranolol HCl dalam tablet lepas lambat formula I replikasi ke-3 :

Jumlah propranolol HCl dalam tablet (%) dihitung dengan rumus :

$$\text{Kadar} = \frac{\text{konsentrasi Propranolol HCl hitung}}{\text{konsentrasi Propranolol HCl sebenarnya}} \times 100\%$$

$$\text{Kadar} = \frac{19,480 \mu\text{g} / \text{ml}}{20 \mu\text{g} / \text{ml}} \times 100\%$$

$$\text{Kadar} = 97,4 \%$$



Lampiran 11. Contoh perhitungan jumlah propanolol HCl terdisolusi formula I pada pH 3

Perhitungan kadar terdisolusi hasil uji disolusi tablet lepas lambat propanolol HCl (500 mg / tablet)

Persamaan kurva baku $Y = 0,52 X + 1,93$; $R = 0,998$

Waktu (menit)	Absorbansi	Pengenceran	Kadar Propanolol HCL								
			mg/1000ml	mg/1000ml x pengenceran	mg/900ml	Faktor Koreksi	Setelah Koreksi	% Terdisolusi	AUC	DE(%)	mg terdisolusi
5	0,12	1	4,92	4,92	4,43	0	4,43	3,69	9,23		4,43
10	0,17	1	7,69	7,69	6,92	0,02	6,94	5,79	23,70		6,94
15	0,23	1	11,59	11,59	10,43	0,06	10,49	8,74	36,33		10,49
30	0,42	1	22,04	22,04	19,84	0,12	19,96	16,63	19,30		19,96
45	0,64	1	34,64	34,64	31,17	0,23	31,41	26,17	321,01		31,41
60	0,89	1	48,88	48,88	43,99	0,40	44,39	36,99	473,74		44,39
90	0,26	5	13,28	66,41	59,77	0,65	60,42	50,35	1310,16		60,42
120	0,32	5	16,22	81,10	72,99	0,98	73,97	61,64	1679,90		73,97
150	0,40	5	20,85	104,27	93,84	1,39	95,23	79,35	2114,97		95,23
180	0,47	5	24,75	123,76	111,38	1,91	113,29	94,41	2606,43	48,70	113,29
									8765,76		

Lampiran 12. Data hasil uji disolusi pada pH 3

waktu (menit)	Replikasi I		Formula Kontrol		Replikasi II		Replikasi III	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
5	30,21	25,17	30,01	25,00	30,06	25,05	30,06	25,05
10	50,95	42,46	49,87	41,55	50,23	41,86	50,23	41,86
15	72,38	60,31	72,55	60,46	73,64	61,36	73,64	61,36
30	95,01	79,17	92,47	77,06	91,03	75,86	91,03	75,86
45	109,08	90,90	108,16	90,13	106,89	89,08	106,89	89,08
60	112,03	93,36	111,83	93,19	112,36	93,63	112,36	93,63
90	114,81	95,68	114,42	95,35	118,40	98,66	118,40	98,66
120	122,30	101,92	122,45	102,05	122,11	101,76	122,11	101,76

Lampiran 12. (lanjutan)

waktu (menit)	Replikasi I		Replikasi II		Replikasi III	
	mg	%	mg	%	mg	%
5	4,43	3,69	4,63	3,86	4,58	3,82
10	6,94	5,79	7,30	6,09	7,15	5,96
15	10,49	8,74	9,73	8,11	9,78	8,15
30	19,96	16,63	20,06	16,71	20,62	17,18
45	31,41	26,17	31,96	26,64	32,68	27,23
60	44,39	36,99	44,14	36,78	44,45	37,04
90	60,42	50,35	62,20	51,83	65,26	54,38
120	73,97	61,64	75,51	62,92	74,77	62,31
150	95,23	79,35	96,01	80,01	95,52	79,60
180	113,29	94,41	115,09	95,91	113,33	94,44

Lampiran 12. (lanjutan)

waktu (menit)	Replikasi I		Replikasi II		Replikasi III	
	mg	%	mg	%	mg	%
5	4,48	3,73	4,73	3,95	4,63	3,86
10	5,83	4,86	5,52	4,60	5,73	4,77
15	8,81	7,34	8,45	7,04	8,20	6,83
30	13,79	11,49	13,94	11,62	13,74	11,45
45	19,71	16,43	19,86	16,55	19,96	16,64
60	34,97	29,14	31,11	25,92	33,80	28,17
90	55,93	46,61	53,62	44,69	51,86	43,21
120	73,53	61,27	72,48	60,40	73,75	61,46
150	84,36	70,30	85,84	71,53	88,39	73,66
180	96,26	80,22	95,72	79,77	96,76	80,63

Lampiran 12. (lanjutan)

waktu (menit)	Replikasi I		Replikasi II		Replikasi III	
	mg	%	mg	%	mg	%
5	4,68	3,90	4,79	3,99	4,58	3,82
10	5,98	4,98	6,39	5,32	6,23	5,20
15	8,56	7,13	8,36	6,96	8,91	7,43
30	12,11	10,09	12,42	10,35	12,32	10,27
45	18,38	15,32	18,18	15,15	18,03	15,03
60	24,84	20,70	25,10	20,91	24,79	20,66
90	41,30	34,41	42,27	35,22	42,11	35,09
120	56,089	46,74	56,86	47,38	57,36	47,80
150	70,38	58,65	70,14	58,45	72,425	60,35
180	80,68	67,23	80,18	66,82	81,72	68,10

Lampiran 12. (lanjutan)

Keterangan :

1. Kadar mg/1000 ml diperoleh dengan memasukkan nilai absorbansi yang diperoleh pada persamaan kurva baku.
2. Kadar mg/ 900 ml diperoleh dengan mengalikan hasil point 1 dengan 0,9 (karena kadar kurva baku dalam mg/1000ml)
3. Sampling dilakukan setiap selang waktu tertentu sebanyak 5 ml mengakibatkan pengurangan volume medium disolusi dan konsentrasi obat di dalamnya. Untuk mengembalikan volume maka ditambahkan medium disolusi yang baru dengan volume dan suhu yang sama. Agar konsentrasinya dianggap sama maka konsentrasi medium pada sampling dijadikan faktor koreksi.

$$\text{Contoh perhitungan, menit ke-45} = \left(\frac{5ml}{900ml} \times 19,84 \right) + 0,12 = 0,23$$

4. Persentase propanolol HCl terdisolusi dihitung berdasarkan perbandingan kadar propanolol HCl terdisolusi dengan kadar awal Propanolol HCl.

$$\text{Contoh perhitungan, menit ke-45} = \left(\frac{31,41}{120} \right) \times 100\% = 26,17\%$$



Lampiran 13. Data hasil uji disolusi pada pH 6,8

waktu (menit)	Replikasi I		Replikasi II		Replikasi III	
	mg	%	mg	%	mg	%
5	19,55	16,30	19,41	16,18	16,36	19,63
10	35,87	29,90	36,42	30,35	30,95	37,14
15	60,08	50,06	59,72	49,76	45,40	54,48
30	79,33	66,11	80,96	67,46	66,09	79,31
45	94,34	78,61	94,89	79,07	80,25	96,30
60	109,95	91,63	111,95	93,29	94,33	113,20
90	118,41	98,68	117,17	97,64	97,93	117,52
120	115,89	96,58	114,82	95,68	95,97	115,17

Lampiran 13. (lanjutan)

waktu (menit)	Replikasi I		Replikasi II		Replikasi III	
	mg	%	mg	%	mg	%
5	4,66	3,89	4,52	3,77	4,45	3,71
10	6,68	5,56	7,29	6,08	7,22	6,02
15	8,95	7,46	9,14	7,62	8,99	7,49
30	15,37	12,80	15,66	13,05	15,48	12,90
45	25,28	21,07	25,034	20,86	24,74	20,62
60	30,08	25,07	30,34	25,28	30,19	25,16
90	39,54	32,95	40,45	33,71	38,27	31,89
120	55,12	45,93	56,39	46,99	55,83	46,53
150	88,67	73,89	87,60	73,00	87,22	72,69
180	107,95	89,96	106,52	88,77	107,40	89,50

Lampiran 13. (lanjutan)

waktu (menit)	Replikasi I		Formula II Replikasi II		Replikasi III	
	mg	%	mg	%	mg	%
5	3,83	3,19	3,94	3,28	4,01	3,34
10	5,73	4,78	5,48	4,57	5,66	4,72
15	8,62	7,18	8,73	7,27	8,69	7,24
30	11,34	9,45	11,49	9,57	11,67	9,72
45	13,07	10,89	12,96	10,80	13,00	10,83
60	18,96	15,80	19,07	15,89	19,18	15,98
90	27,52	22,93	27,92	23,27	28,03	23,36
120	48,38	40,32	49,65	41,37	48,93	40,78
150	72,69	60,57	62,21	51,84	62,39	51,99
180	85,19	70,99	85,51	71,25	86,05	71,71

Lampiran 13. (lanjutan)

waktu (menit)	Replikasi I		Replikasi II		Replikasi III	
	mg	%	mg	%	mg	%
5	3,90	3,25	3,795	3,16	3,87	3,22
10	5,08	4,24	5,045	4,20	4,94	4,11
15	10,32	8,60	10,24	8,54	10,31	8,60
30	14,46	12,05	12,40	10,33	12,43	10,36
45	20,14	16,78	20,34	16,95	20,27	16,89
60	25,06	20,88	24,90	20,75	21,25	17,71
90	26,75	22,29	27,03	22,52	27,19	22,66
120	38,71	32,26	39,25	32,70	40,13	33,44
150	66,58	55,48	67,11	55,93	67,82	56,52
180	77,42	64,52	77,96	64,97	78,49	65,41

Lampiran 14. Jumlah Propranolol HCl terlepas pada pH 3

Jumlah Propranolol HCl terlepas (mg)

waktu (menit)	akar waktu (menit)	Formula			
		kontrol	I	II	III
5	2,24	30,09	4,55	4,62	4,68
10	3,16	50,35	7,13	5,69	6,20
15	3,87	72,86	10,00	8,49	8,61
30	5,48	92,84	20,21	13,82	12,28
45	6,71	108,05	32,02	19,85	18,20
60	7,75	112,0	44,33	33,29	24,91
90	9,49	115,88	62,63	53,80	41,89
120	10,95	122,29	74,75	73,25	56,77
150	12,25		95,58	86,20	70,98
180	13,42		113,90	96,25	80,86

Jumlah Propranolol HCl terlepas (%)

waktu (menit)	akar waktu (menit)	Formula			
		kontrol	I	II	III
5	2,24	25,08	3,79	3,85	3,90
10	3,16	41,96	5,94	4,74	5,18
15	3,87	60,71	8,34	7,07	7,17
30	5,48	77,36	16,84	11,52	10,24
45	6,71	90,04	26,68	16,54	15,17
60	7,75	93,39	36,94	27,75	20,76
90	9,49	96,56	52,19	44,85	34,91
120	10,95	101,91	62,29	61,04	47,31
150	12,25		79,65	71,83	59,15
180	13,42		94,92	80,21	67,38

Lampiran 15. Jumlah Propanolol HCl terlepas pada pH 6,8

Jumlah Propanolol HCl terlepas (mg)

waktu (menit)	akar waktu (menit)	Formula			
		kontrol	I	II	III
5	2,24	19,53	4,54	3,93	3,86
10	3,16	36,48	7,06	5,62	5,02
15	3,87	58,10	9,03	8,68	10,29
30	5,48	79,87	15,50	11,50	13,09
45	6,78	95,18	25,02	13,01	20,25
60	7,75	111,70	30,21	19,07	23,74
90	9,49	117,70	39,42	27,82	26,99
120	10,95	115,30	55,78	48,99	39,36
150	12,25		87,83	65,77	67,17
180	13,42		107,29	85,59	77,96

Jumlah Propanolol HCl terlepas (%)

waktu (menit)	akar waktu (menit)	Formula			
		kontrol	I	II	III
5	2,24	16,28	3,79	3,27	3,21
10	3,16	30,40	5,88	4,69	4,19
15	3,87	48,41	7,52	7,23	8,575
30	5,48	66,56	12,92	9,58	10,91
45	6,71	79,31	20,85	10,84	16,875
60	7,75	93,08	25,17	15,89	19,78
90	9,49	98,08	32,85	23,19	22,489
120	10,95	96,08	46,48	40,82	32,80
150	12,25		73,19	54,80	55,97
180	13,42		89,41	71,32	64,966

Lampiran 16. Harga k (konstanta pelepasan) dan DE₁₈₀ (%) pada pH 3

Harga k (konstanta pelepasan)

Replikasi	Formula			
	Kontrol	I	II	III
1	0,68	0,62	0,56	0,45
2	0,69	0,63	0,56	0,45
3	0,71	0,62	0,57	0,46
\bar{X}	0,69	0,62	0,56	0,45
SD	0,01	0,01	0,01	0,01

Harga DE₁₈₀ (%)

Replikasi	Formula			
	Kontrol	I	II	III
1	83,27	48,70	43,00	34,25
2	82,78	49,39	42,30	34,46
3	83,46	49,64	42,92	34,90
\bar{X}	83,17	49,24	42,74	34,54
SD	0,35	0,40	0,38	0,33

Lampiran 17. Harga k (konstanta pelepasan) dan DE₁₈₀ (%) pada pH 6,8

Harga k (konstanta pelepasan)

Replikasi	Formula			
	Kontrol	I	II	III
1	0,80	0,57	0,46	0,40
2	0,79	0,56	0,44	0,40
3	0,81	0,56	0,44	0,41
\bar{X}	0,80	0,56	0,44	0,40
SD	0,01	0,00	0,01	0,01

Harga DE₁₈₀ (%)

Replikasi	Formula			
	Kontrol	I	II	III
1	78,11	39,59	30,84	29,41
2	78,27	39,70	29,66	29,49
3	78,21	39,27	29,67	29,39
\bar{X}	52,16	39,52	30,06	29,43
SD	0,08	0,22	0,68	0,05

Lampiran 18. Perhitungan harga k kurva disolusi Propranolol HCl (mg) sebagai fungsi waktu (menit)

Dari hasil perhitungan jumlah Propranolol HCl terdisolusi (mg) diplotkan dengan waktu sampling sehingga didapatkan suatu persamaan $Y = bX + a$ dengan Y adalah jumlah Propranolol HCl terdisolusi (mg) dan X adalah waktu sampling (menit) serta b adalah slope yang merupakan harga kecepatan disolusi Propranolol HCl (k).

Contoh : Replikasi I dari Formula I pada pH 3

Waktu (menit)	Propranolol HCl terdisolusi
5	4,43
10	6,94
15	1,49
30	1,96
45	3,41
60	4,39
90	60,42
120	73,97
150	95,23
180	113,29

Persamaan garisnya adalah $Y = 0,517X - 1,931$; $r = 0,998$

Harga k = 0,517 mg/menit

Lampiran 19. Contoh perhitungan harga DE₁₈₀ (%)

Replikasi I dari Formula I

Waktu (menit)	% terdisolusi	Perhitungan	AUC
5	4,43	$(4,43+0) \times 1/2(5-0)+0$	9,23
10	6,94	$(6,94+4,43) \times 1/2(10-5)+9,23$	23,70
15	10,49	$(10,49+6,94) \times 1/2(15-10)+23,70$	36,33
30	19,96	190,30
45	31,41	321,01
60	44,39	473,74
90	60,42	1310,16
120	73,97	$(73,97+60,42) \times 1/2(120-90)+1310,16$	1679,90
150	95,23	$(95,23+73,97) \times 1/2(150-120)+1679,90$	2114,97
180	113,29	$(113,29+95,23) \times 1/2(180-150)+2114,97$	2606,43
AUC kumulatif sampai menit ke-180			8765,76

Harga DE₁₈₀ (%) dihitung dengan rumus :

$$\begin{aligned}
 DE_{180} (\%) &= \frac{AUC \text{ kumulatif sampai menit ke } - 180}{180 \times \text{jumlah zat terlarut } 100\%} \times 100\% \\
 DE_{180} (\%) &= \frac{8765,76}{180 \times 100} \times 100\% \\
 &= 48,70
 \end{aligned}$$

Lampiran 20. Perhitungan analisis varian satu jalan dan uji *Tukey* dengan taraf kepercayaan 95 % untuk k (konstanta pelepasan) dan DE₁₈₀ (%) pada pH 3

Perhitungan analisis varian satu jalan untuk k (konstanta pelepasan)

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

			Konstanta Pelepasan pH 3
N			12
Normal Parameters	a,b	Mean	,58525
		Std. Deviation	9,2088E-02
Most Extreme Differences		Absolute	,160
		Positive	,160
		Negative	-,150
Kolmogorov-Smirnov Z			,553
Asymp. Sig. (2-tailed)			,920

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

Konstanta Pelepasan pH 3

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Fkontrol	3	,69533	9,0738E-03	5,24E-03	,67279	,71787	,687	,705
F1	3	,62500	5,5678E-03	3,21E-03	,61117	,63883	,620	,631
F3	3	,56533	5,7735E-03	3,33E-03	,55099	,57968	,562	,572
F4	3	,45533	5,8595E-03	3,38E-03	,44078	,46989	,451	,462
Total	12	,58525	9,2088E-02	2,66E-02	,52674	,64376	,451	,705

Test of Homogeneity of Variances

Konstanta Pelepasan pH 3

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,405	3	8	,753

ANOVA

Konstanta Pelepasan pH 3

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	9,292E-02	3	3,097E-02	684,495	,000
Within Groups	3,620E-04	8	4,525E-05		
Total	9,328E-02	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Konstanta Pelepasan pH 3

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Fkontrol	F1	7,0333E-02*	5,49E-03	,000	5,2744E-02	8,7922E-02
	F3	,13000*	5,49E-03	,000	,11241	,14759
	F4	,24000*	5,49E-03	,000	,22241	,25759
F1	Fkontrol	-7,0333E-02*	5,49E-03	,000	-8,79223E-02	-5,27444E-02
	F3	5,9667E-02*	5,49E-03	,000	4,2078E-02	7,7256E-02
	F4	,16967*	5,49E-03	,000	,15208	,18726
F3	Fkontrol	-,13000*	5,49E-03	,000	-,14759	-,11241
	F1	-5,967E-02*	5,49E-03	,000	-7,72556E-02	-4,20777E-02
	F4	,11000*	5,49E-03	,000	9,2411E-02	,12759
F4	Fkontrol	-,24000*	5,49E-03	,000	-,25759	-,22241
	F1	-,16967*	5,49E-03	,000	-,18726	-,15208
	F3	-,11000*	5,49E-03	,000	-,12759	-,9,24111E-02

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Homogeneous Subsets

Konstanta Pelepasan pH 3

Tukey HSD^a

Formula	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
F4	3	,45533			
F3	3		,56533		
F1	3			,52500	
Fkontrol	3				,69533
Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

Perhitungan analisis varian satu jalan untuk DE₁₈₀ (%)

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		DE 180 pH 3
N		12
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	52,42250
	Std. Deviation	19,32562
Most Extreme Differences	Absolute	,307
	Positive	,307
	Negative	-,192
Kolmogorov-Smirnov Z		1,064
Asymp. Sig. (2-tailed)		,207

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

DE 180 pH 3

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Fkontrol	3	83,16833	,35251	,20352	82,29264	84,04402	82,777	83,461
F1	3	49,24367	,48798	,28173	48,03147	50,45587	48,699	49,641
F3	3	42,73967	,38260	,22090	41,78922	43,69011	42,300	42,997
F4	3	34,53833	,33281	,19215	33,71159	35,36507	34,251	34,903
Total	12	52,42250	19,32562	5,57883	40,14359	64,70141	34,251	83,461

Test of Homogeneity of Variances

DE 180 pH 3

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,329	3	8	,805

ANOVA

DE 180 pH 3

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4107,036	3	1369,012	8838,974	,000
Within Groups	1,239	8	,155		
Total	4108,275	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: DE 180 pH 3

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Fkontrol	F1	33,92467*	,32133	,000	32,89563	34,95371
	F3	40,42867*	,32133	,000	39,39963	41,45771
	F4	48,63000*	,32133	,000	47,60096	49,65904
F1	Fkontrol	-33,92467*	,32133	,000	-34,95371	-32,89563
	F3	6,50400*	,32133	,000	5,47496	7,53304
	F4	14,70533*	,32133	,000	13,67629	15,73437
F3	Fkontrol	-40,42867*	,32133	,000	-41,45771	-39,39963
	F1	-6,50400*	,32133	,000	-7,53304	-5,47496
	F4	8,20133*	,32133	,000	7,17229	9,23037
F4	Fkontrol	-48,63000*	,32133	,000	-49,65904	-47,60096
	F1	-14,70533*	,32133	,000	-15,73437	-13,67629
	F3	-8,20133*	,32133	,000	-9,23037	-7,17229

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Homogeneous Subsets

DE 180 pH 3

Tukey HSD^a

Formula	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
F4	3	34,53833			
F3	3		42,73967		
F1	3			49,24367	
Fkontrol	3				83,16833
Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

Lampiran 21. Perhitungan analisis varian satu jalan dan uji *Tukey* dengan taraf kepercayaan 95 % untuk k (konstanta pelepasan) dan DE₁₈₀ (%) pada pH 6,8

Perhitungan analisis varian satu jalan untuk k (konstanta pelepasan)

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Konstanta Pelepasan pH 6,8
N		12
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	,55325
	Std. Deviation	,16066
Most Extreme Differences	Absolute	,218
	Positive	,218
	Negative	-,180
Kolmogorov-Smirnov Z		,756
Asymp. Sig. (2-tailed)		,616

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

Konstanta Pelepasan pH 6,8

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Fkontrol	3	,79967	9,0738E-03	5,24E-03	,77713	,82221	,790	,808
F1	3	,56233	3,2146E-03	1,86E-03	,55435	,57032	,560	,566
F3	3	,44800	1,2124E-02	7,00E-03	,41788	,47812	,441	,462
F4	3	,40300	6,0000E-03	3,46E-03	,38810	,41790	,397	,409
Total	12	,55325	,16066	4,64E-02	,45117	,65533	,397	,808

Test of Homogeneity of Variances

Konstanta Pelepasan pH 6,8

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,184	3	8	,168

ANOVA

Konstanta Pelepasan pH 6,8

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,283	3	9,446E-02	1370,587	,000
Within Groups	5,513E-04	8	6,892E-05		
Total	,284	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Konstanta Pelepasan pH 6,8

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Fkontrol	F1	,23733*	6,78E-03	,000	,21563	,25904
	F3	,35167*	6,78E-03	,000	,32996	,37337
	F4	,39667*	6,78E-03	,000	,37496	,41837
F1	Fkontrol	-,23733*	6,78E-03	,000	-,25904	-,21563
	F3	,11433*	6,78E-03	,000	9,2627E-02	,13604
	F4	,15933*	6,78E-03	,000	,13763	,18104
F3	Fkontrol	-,35167*	6,78E-03	,000	-,37337	-,32996
	F1	-,11433*	6,78E-03	,000	-,13604	-9,26267E-02
	F4	4,5000E-02*	6,78E-03	,001	2,3293E-02	6,6707E-02
F4	Fkontrol	-,39667*	6,78E-03	,000	-,41837	-,37496
	F1	-,15933*	6,78E-03	,000	-,18104	-,13763
	F3	-4,500E-02*	6,78E-03	,001	-6,67066E-02	-2,32934E-02

* . The mean difference is significant at the .05 level.

Homogeneous Subsets

Konstanta Pelepasan pH 6,8

Tukey HSD^a

Formula	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
F4	3	,40300			
F3	3		,44800		
F1	3			,56233	
Fkontrol	3				,79967
Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: DE 180 pH 6,8

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Fkontrol	F1	38,67667*	,29560	,000	37,73005	39,62328
	F3	48,13967*	,29560	,000	47,19305	49,08628
	F4	48,76767*	,29560	,000	47,82105	49,71428
F1	Fkontrol	-38,67667*	,29560	,000	-39,62328	-37,73005
	F3	9,46300*	,29560	,000	8,51638	10,40962
	F4	10,09100*	,29560	,000	9,14438	11,03762
F3	Fkontrol	-48,13967*	,29560	,000	-49,08628	-47,19305
	F1	-9,46300*	,29560	,000	-10,40962	-8,51638
	F4	,62800	,29560	,224	-,31862	1,57462
F4	Fkontrol	-48,76767*	,29560	,000	-49,71428	-47,82105
	F1	-10,09100*	,29560	,000	-11,03762	-9,14438
	F3	-,62800	,29560	,224	-1,57462	,31862

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Homogeneous Subsets

DE 180 pH 6,8

Tukey HSD^a

Formula	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
F4	3	29,42767		
F3	3	30,05567		
F1	3		39,51867	
Fkontrol	3			78,19533
Sig.		,224	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

Lampiran 22. sertifikat analisis kitosan

FROM : BRATACHEM BDG

FAX NO. : 022 7210310

Feb. 28 2007 09:18AM P1

b BRATACHEM
The Nationwide Chemical Distributor

Head Office :
Jl. Cidang Barat NO. 78
Jakarta Pusat 10150 - Indonesia
Telp. : (62-21) 352-2733; 3848186
Fax. : (62-21) 345-2529; 392-2734
E-mail : dtcaek@cbn.net.id

ISLAM
INDONESIA
SIA

CERTIFICATION OF ANALYSIS

Product Name	Shrimp Chitosan
Batch No.	CS 6397 S
Production Date	Nov 17, 2006
Analysis Date	Nov 18, 2006
Expiry Date	

Items	Specification	Results
Appearance	White, Pale Yellow or Light Yellow	Pale Yellow - Light Yellow
Odor	Odorless	Odorless
Particle size	10 - 40 mesh	30 mesh
Moisture Content	10% Max.	9.0%
Degree of Deacetylation	80% Min.	89.15%
Viscosity	5 Cps	4.9 Cps
Insolubles	1% Max.	Pass
Heavy metals	10 ppm Max.	Complies
Arsenic	1 ppm Max.	Complies
Coliform Bacteria	Negative	Negative
Microbe	3×10^2 cells/g Max.	Complies
pH	7.0-8.0	7.5

BRANCH OFFICE

JAKARTA • BOGOR • BANDUNG • CIREBON • SEMARANG • JOGJAKARTA
• SOLO • SURABAYA • BALI • MALANG • MEDAN •