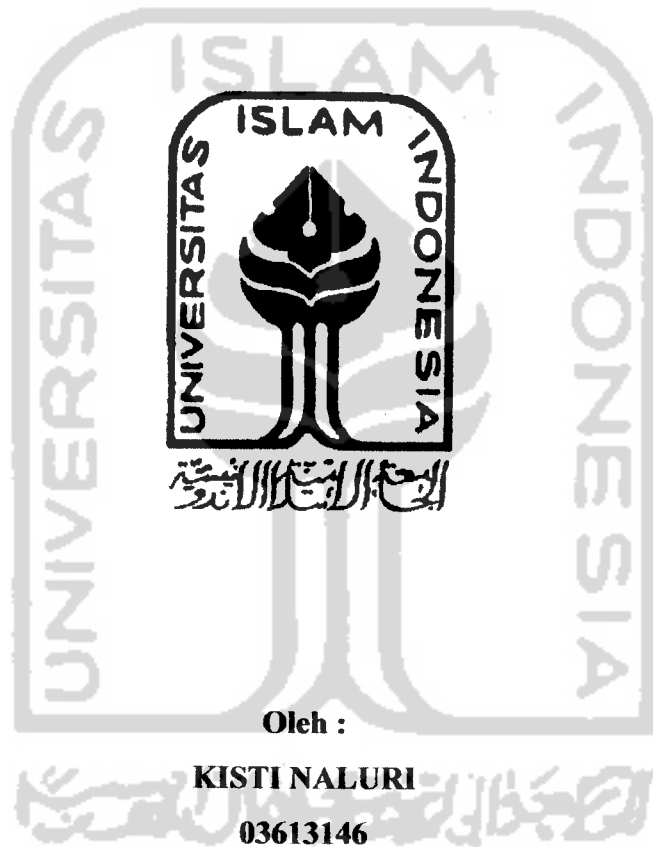


**EVALUASI DAN PROFIL DISOLUSI  
TABLET LEPAS LAMBAT MENGGUNAKAN MATRIKS  
KITOSAN SECARA INTRAGRANULAR DAN  
PENGISI LAKTOSA**

**SKRIPSI**



Oleh :

**KISTI NALURI**

**03613146**

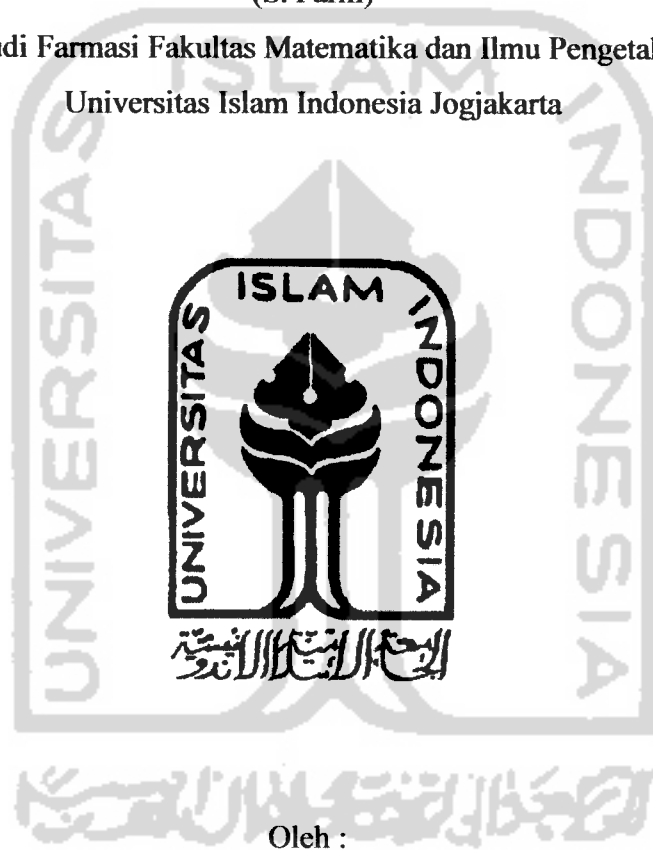
**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
JOGJAKARTA  
JUNI 2007**

**EVALUASI DAN PROFIL DISOLUSI  
TABLET LEPAS LAMBAT MENGGUNAKAN MATRIKS  
KITOSAN SECARA INTRAGRANULAR DAN  
PENGISI LAKTOSA**

**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 Jogjakarta



Oleh :

**KISTI NALURI**

**03613146**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
JOGJAKARTA  
JUNI 2007**

**SKRIPSI**

**EVALUASI DAN PROFIL DISOLUSI  
TABLET LEPAS LAMBAT MENGGUNAKAN MATRIKS KITOSAN  
SECARA INTRAGRANULAR DAN  
PENGISI LAKTOSA**



**Yang diajukan oleh :**

**KISTI NALURI**

**03613146**

**Telah disetujui oleh :**

**Pembimbing Utama,**

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

**Pembimbing Pendamping,**

**Siti Zahliyatul M., S. F., Apt.**

SKRIPSI

**EVALUASI DAN PROFIL DISOLUSI  
TABLET LEPAS LAMBAT MENGGUNAKAN MATRIKS KITOSAN  
SECARA INTRAGRANULAR DAN  
PENGISI LAKTOSA**

Oleh :

**KISTI NALURI  
03613146**

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

Tanggal : 12 Juni 2007

Ketua Penguji,



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

Anggota Penguji,



Siti Zahiyatul M., S. F., Apt.

Anggota Penguji,



Yandi Syukri, M. Si., Apt.

Mengetahui,

Dekan Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia

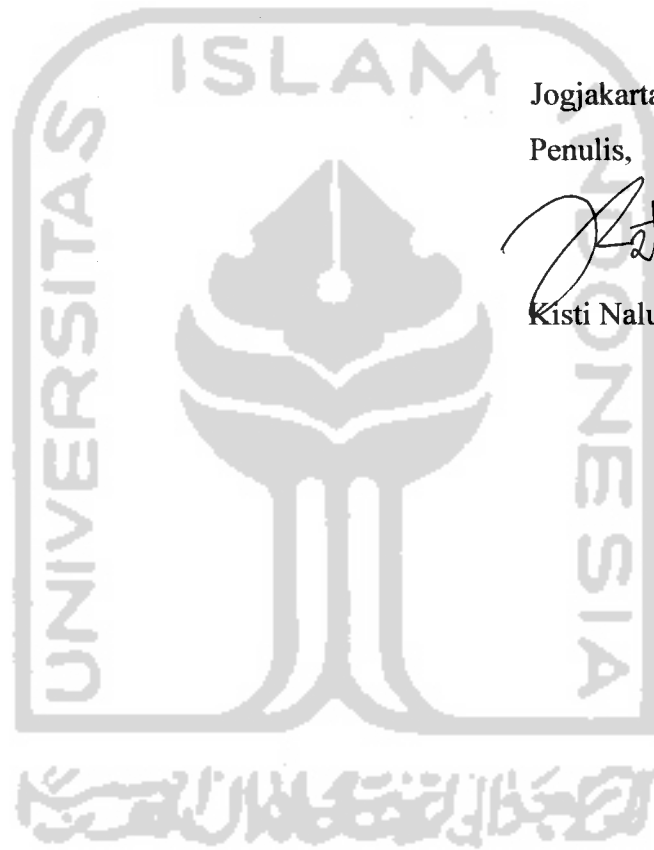


Endang Darmawan, M. Si., Apt.



## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.



Jogjakarta, 20 Juni 2007

Penulis,

Kisti Naluri

Ya Allah.....

Engkau Maha Adil, Maha Tahu, Maha Pengasa

Di balik semua kesulitan pasti ada kemudahan dan kebahagiaan,  
Di saat Kau beri cobaan, Kau berikan orang-orang yang membantuku  
dengan penuh cinta dan kasihsayang-Mu  
Terimakasih Ya Allah

Kupersembahkan karya kecil ini untuk orang-orang tercinta

Bapak dan Ibu (Almh) tercinta, tanpa kalian pastinya tidak ada

Kakak-kakakku dan adek-adekku

(mbak Whien, mbak Ning, mas Andhiz, adik Rieka, dan kakak Rika)  
dukungan dan support dari kakaklah yang membantuku

Temen, sahabat, dan saudara Mbak Lind, Purnama, dan kawan-kawan  
perjuangan kita yang dibarengi dengan penuh keributan dan semangat  
akan menjadi kenangan yang tak terlupakan

Sahabatku "Nar-Tia"  
yg udah ngebantuin aku mulai dari ngalah sampai pendadaran, thanks 4 ever

Mas Antok yang udah memberi support n semangat buat adab

Orang-orang yang menyayangi  
Agz, Lufis, Ari (ABA), g-Ruh, Winahia, mbak Ary, Benny, Nicha,  
mas Didiek, mas Fady, Krista, Pak Ary, Lintang, n smua komunitas fad  
terimakasih untuk canda tawa, semangat, dan dukungannya

almamatar

## KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*Assalamu' alaikum Wr. Wb.*

Alhamdulillah, puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan anugerah-Nya sehingga skripsi ini dapat selesai dengan baik dan sesuai dengan waktu yang diharapkan. 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).

Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan tidak lupa saya ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu, antara lain :

1. Bapak , Ibu, dan kakak-kakakku tercinta yang telah memberikan semangat dan dukungan dengan kasih sayangnya.
2. Bapak T.N. Saifullah Sulaiman, M. Si., Apt. selaku dosen pembimbing utama atas bimbingan, arahan, dan bantuan propranolol HCl yang telah diberikan dan Ibu Siti Zahliyatul M., S. F., Apt. selaku dosen pembimbing pendamping atas bimbingan dan arahan yang penuh dengan kesabaran.
3. Bapak Yandi Syukri, M.Si., Apt. selaku dosen penguji dan Ketua Jurusan Farmasi UII atas saran, masukan, dan arahan yang bersifat membangun bagi 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 dan mas Bibit sebagai laboran Laboratorium farmasetika atas fasilitas, kerjasama, bantuan, dan semangatnya yang telah diberikan selama penelitian.
7. Segenap laboran Laboratorium Jalan Raya fakultas Teknik Sipil atas fasilitas, bantuan , dan kerjasamanya yang telah diberikan selama penelitian ini.

8. Seluruh mahasiswa Farmasi UII yang sama-sama melakukan penelitian di laboratorium Teknologi Farmasi atas persaudaraan yang terjalin dan bantuan yang diberikan.
9. Keluarga besar BT-16 angkatan 33 yang telah memberikan warna dalam perjalanan kehidupanku.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas kontribusinya dalam penyelesaian skripsi ini.

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 segala ketulusan hati seandainya dalam penulisan skripsi ini terdapat kekhilafan. Harapan penulis semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi masyarakat pada umumnya serta perkembangan dan kemajuan ilmu pengetahuan pada khususnya. Amin.

*Wassalamualaikum Wr. Wb.*

Jogjakarta, 20 Juni 2007

Penulis

## DAFTAR ISI

|   | Halaman |
|---|---------|
| <b>KATA PENGANTAR</b> .....                                 | i       |
| <b>DAFTAR ISI</b> .....                                     | iii     |
| <b>DAFTAR GAMBAR</b> .....                                  | vi      |
| <b>DAFTAR TABEL</b> .....                                   | viii    |
| <b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....                                | ix      |
| <b>INTISARI</b> .....                                       | xi      |
| <b>ABSTRACT</b> .....                                       | xii     |
| <b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....                              | 1       |
| A. Latar Belakang Masalah .....                             | 1       |
| B. Perumusan Masalah .....                                  | 3       |
| C. Tujuan Penelitian .....                                  | 3       |
| D. Manfaat Penelitian .....                                 | 3       |
| <b>BAB II STUDI PUSTAKA</b> .....                           | 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 .....                 | 18      |
| 8. Pengungkapan Hasil Disolusi .....                        | 21      |
| 9. Monografi Bahan .....                                    | 22      |
| 10. Uji sifat alir granul .....                             | 26      |
| 11. uji sifat fisik tablet .....                            | 27      |
| B. Landasan Teori .....                                     | 28      |
| C. Hipotesis .....  | 29      |

|  |    |
|--|----|
| <b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....   | 30 |
| A. Bahan dan Alat .....  | 30 |
| 1. Bahan .....   | 30 |
| 2. Alat .....  | 30 |
| B. Cara Penelitian .....   | 31 |
| 1. Formula .....   | 31 |
| 2. Skema Jalan Penelitian .....  | 32 |
| 3. Uji Sifat Alir Granul .....   | 33 |
| 4. Uji Sifat Fisik Tablet.....   | 33 |
| 5. Penetapan kadar propranolol HCl dalam tablet lepas<br>lambat menggunakan matriks kitosan dan pengisi laktosa .. | 35 |
| 6. Uji Disolusi.....   | 35 |
| C. Analisis Hasil .....  | 38 |
| <b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b> .....  | 39 |
| A. Pembuatan Tablet .....  | 39 |
| B. Uji Sifat Alir Granul.....  | 40 |
| C. Uji Sifat Fisik Tablet .....  | 42 |
| 1. Keseragaman bobot .....   | 43 |
| 2. Keseragaman ukuran .....  | 43 |
| 3. Kekerasan .....   | 44 |
| 4. Kerapuhan .....   | 45 |
| 5. Waktu hancur .....  | 45 |
| D. Penetapan Kadar Zat Aktif dalam Tablet .....  | 46 |
| 1. Penetapan Panjang Gelombang Serapan Maksimal<br>dalam Metanol .....   | 46 |
| 2. Pembuatan Kurva Baku Propranolol HCl dalam Metanol ..   | 47 |
| 3. Penetapan Kadar Propranolol HCl dalam Tablet dengan<br>pelarut Metanol .....                                    | 48 |
| E. Penetapan panjang Gelombang Serapan Maksimum<br>Propranolol HCl dalam Medium Disolusi .....                     | 49 |
| F. Pembuatan Kurva Baku Propranolol HCl dalam Medium<br>Disolusi .....   | 49 |

|  |           |
|--|-----------|
| G. Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat dengan Matriks Kitosan dan Pengisi laktosa ..... | 51        |
| 1. Kinetika dan Kecepatan Disolusi tablet Lepas Lambat dengan Matriks Kitosan .....  | 53        |
| 2. Mekanisme Pelepasan Propranolol dari Sediaan .....                                | 60        |
| 3. Pengaruh Kadar Kitosan terhadap Dissolution Efficiency atau $DE_{180}$ (%) .....  | 61        |
| <b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>  | <b>66</b> |
| A. Kesimpulan .....  | 66        |
| B. Saran .....   | 66        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>  | <b>67</b> |
| <b>LAMPIRAN .....</b>  | <b>71</b> |



## DAFTAR GAMBAR

|   | Halaman |
|---|---------|
| 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 Laktosa .....   | 22      |
| 5. Gambar 5. Struktur Propranolol HCl .....   | 22      |
| 6. Gambar 6. Struktur Amilum .....  | 23      |
| 7. Gambar 7. Struktur Asam Tartrat .....  | 24      |
| 8. Gambar 8. Struktur Asam Sitrat .....   | 24      |
| 9. Gambar 9. Struktur Magnesium Stearat.....  | 25      |
| 10. Gambar 10. Struktur Talk .....  | 25      |
| 11. Gambar 11. Skema Jalannya Penelitian .....  | 32      |
| 12. Gambar 12. Tablet Lepas Lambat dengan Matriks Kitosan dan Pengisi<br>Laktosa .....  | 39      |
| 13. Gambar 13. Grafik Panjang Gelombang Serapan Maksimal Propranolol<br>HCl dalam Metanol p.a. ....   | 47      |
| 14. Gambar 14. Profil Kurva Baku Propranolol HCl dalam Metanol .....  | 47      |
| 15. Gambar 15. Uji disolusi Tablet Lepas Lambat menggunakan Matriks<br>Kitosan dan Pengisi Laktosa dari Formula III pada Medium<br>HCl pH 3,0 pada jam ke-0.....  | 51      |
| 16. Gambar 16. Uji disolusi Tablet Lepas Lambat menggunakan Matriks<br>Kitosan dan Pengisi Laktosa dari Formula III pada Medium<br>HCl pH 3,0 pada jam ke-1 ..... | 52      |
| 17. Gambar 17. Uji disolusi Tablet Lepas Lambat menggunakan Matriks<br>Kitosan dan Pengisi Laktosa dari Formula III pada Medium<br>HCl pH 3,0 pada jam ke-2.....  | 52      |
| 18. Gambar 18. Uji disolusi Tablet Lepas Lambat menggunakan Matriks<br>Kitosan dan Pengisi Laktosa dari Formula III pada Medium<br>HCl pH 3,0 pada jam ke-3.....  | 52      |



|  |    |
|--|----|
| 19. Gambar 19. Kurva jumlah Propranolol Terdisolusi dari Tablet Lepas Lambat menggunakan Kitosan sebagai fungsi waktu pada Medium HCl pH 3,0.....                | 53 |
| 20. Gambar 20. Kurva jumlah Propranolol Terdisolusi dari Tablet Lepas Lambat menggunakan Matriks Kitosan sebagai fungsi akar waktu pada Medium HCl pH 3,0.....   | 54 |
| 21. Gambar 21. Kurva jumlah Propranolol Terdisolusi dari Tablet Lepas Lambat menggunakan Kitosan dan Pengisi Laktosa sebagai fungsi waktu dalam pH 6,8.....      | 55 |
| 22. Gambar 22. Kurva jumlah Propranolol Terdisolusi dari Tablet Lepas Lambat menggunakan Kitosan dan Pengisi Laktosa sebagai fungsi akar waktu dalam pH 6,8..... | 55 |
| 23. Gambar 23. Histogram DE (%) Tablet Lepas Lambat propranolol HCl menggunakan Kitosan dan Pengisi Laktosa pada pH 3,0.....                                     | 62 |
| 24. Gambar 24. Histogram DE (%) Tablet Lepas Lambat propranolol HCl menggunakan Kitosan dan Pengisi Laktosa pada pH 6,8.....                                     | 63 |

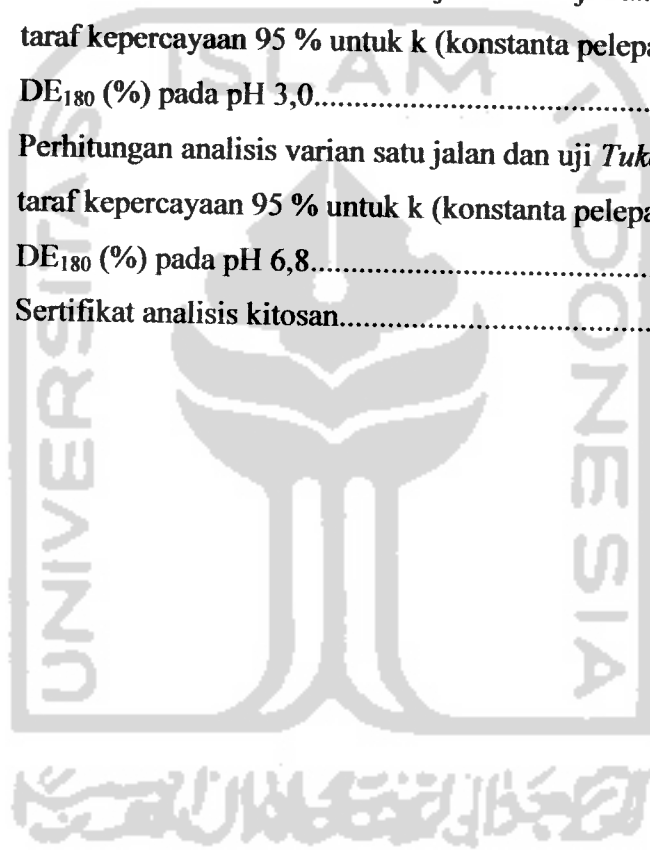
## DAFTAR TABEL

|                 | Halaman   |
|-----------------|---|
| 1. Tabel I.     | Formula Tablet Lepas Lambat dengan Matriks Kitosan secara Intragranular Menggunakan Pengisi Laktosa..... 31                       |
| 2. Tabel II.    | Hasil Uji Sifat Alir Granul ..... 40  |
| 3. Tabel III.   | Hasil Uji Sifat Fisik Tablet ..... 42   |
| 4. Tabel IV.    | Hasil Uji Keseragaman Ukuran Tablet ..... 43  |
| 5. Tabel V.     | Kadar Zat Aktif Tablet Lepas Lambat Propranolol HCl dengan Matriks Kitosan dan Pengisi Laktosa ..... 48                           |
| 6. Tabel VI.    | Data Pembuatan Kurva Baku Propranolol HCl dalam Larutan HCl pH 3,0 pada Panjang Gelombang 289 nm..... 50                          |
| 7. Tabel VII.   | Data Pembuatan Kurva Baku Propranolol HCl dalam Larutan Dapar Phospat pH 6,8 pada Panjang Gelombang 287,5 nm..... 50              |
| 8. Tabel VIII.  | Jumlah Propranolol Terdisolusi (mg) pada pH 3,0 ..... 53  |
| 9. Tabel IX.    | Jumlah Propranolol Terdisolusi (mg) pada pH 6,8 ..... 55  |
| 10. Tabel X.    | Data Uji Tukey Kecepatan Pelepasan Obat (mg) sebagai Fungsi Waktu dari sediaan dengan Taraf Kepercayaan 95 % pada pH 3,0 ..... 57 |
| 11. Tabel XI.   | Data Persamaan Linier Jumlah Penambahan Kitosan dengan Pelepasan Obat pada medium HCl pH 3,0 ..... 57                             |
| 12. Tabel XII.  | Data Uji Tukey Kecepatan Pelepasan Obat (mg) sebagai Fungsi Waktu dari sediaan dengan Taraf Kepercayaan 95 % pada pH 6,8 ..... 58 |
| 13. Tabel XIII. | Data Persamaan Linier Jumlah Penambahan Kitosan dengan Pelepasan Obat pada medium Dapar Phospat pH 6,8..... 59                    |
| 14. Tabel XIV.  | Harga $DE_{180}$ (%) untuk pH 3,0 dan pH 6,8 ..... 61   |
| 15. Tabel XV.   | Data Uji Tukey dari harga $DE_{180}$ (%) Tablet Lepas Lambat dengan taraf kepercayaan 95% pada pH 3,0 ..... 62                    |
| 16. Tabel XVI.  | Data Uji Tukey dari harga $DE_{180}$ (%) Tablet Lepas Lambat dengan taraf kepercayaan 95% pada pH 6,8 ..... 64                    |

## DAFTAR LAMPIRAN

|   | Halaman |
|---|---------|
| 1. Lampiran 1. Data uji sifat fisik granul tablet lepas lambat Propranolol HCl.....                                       | 72      |
| 2. Lampiran 2. Data uji sifat fisik tablet lepas lambat propranolol HCl.....  | 75      |
| 3. Lampiran 3. Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum Propranolol HCl dalam metanol.....                      | 78      |
| 4. Lampiran 4. Hasil penetapan kurva baku propranolol HCl dalam metanol.....  | 79      |
| 5. Lampiran 5. Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum Propranolol HCl dalam larutan HCl pH 3,0.....           | 80      |
| 6. Lampiran 6. Hasil penetapan kurva baku propranolol HCl dalam HCl pH 3,0.....   | 81      |
| 7. Lampiran 7. Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam larutan dapar phospat pH 6,8..... | 82      |
| 8. Lampiran 8. Hasil penetapan kurva baku propranolol HCl dalam larutan dapar phospat pH 6,8.....                         | 84      |
| 9. Lampiran 9. Data hasil penetapan kadar propranolol HCl dalam metanol.....  | 85      |
| 10. Lampiran 10. Contoh perhitungan jumlah propranolol HCl dalam tablet Lepas lambat.....                                 | 86      |
| 11. Lampiran 11. Contoh perhitungan jumlah propranolol HCl terdisolusi formula I pada pH 3,0.....                         | 87      |
| 12. Lampiran 12. Data hasil uji disolusi tablet lepas lambat propranolol HCl pada pH 3,0.....                             | 89      |
| 13. Lampiran 13. Data hasil uji disolusi tablet lepas lambat propranolol HCl pada pH 6,8.....                             | 93      |
| 14. Lampiran 14. Jumlah propranolol HCl terlepas (mg) pada pH 3,0.....  | 97      |
| 15. Lampiran 15. Jumlah propranolol HCl terlepas (mg) pada pH 6,8.....  | 98      |

|   |     |
|---|-----|
| 16. Lampiran 16. Harga k (konstanta pelepasan) dan DE <sub>180</sub> (%) pada pH 3,0.....   | 99  |
| 17. Lampiran 17 Harga k (konstanta pelepasan) dan DE <sub>180</sub> (%) pada pH 6,8.....  | 100 |
| 18. Lampiran 18. Perhitungan harga k kurva disolusi propranolol HCl (mg) sebagai fungsi waktu (menit).....  | 101 |
| 19. Lampiran 19. Contoh perhitungan harga DE <sub>180</sub> (%).....  | 102 |
| 20. Lampiran 20. Perhitungan analisis varian satu jalan dan uji <i>Tukey</i> dengan taraf kepercayaan 95 % untuk k (konstanta pelepasan) dan DE <sub>180</sub> (%) pada pH 3,0..... | 103 |
| 21. Lampiran 21. Perhitungan analisis varian satu jalan dan uji <i>Tukey</i> dengan taraf kepercayaan 95 % untuk k (konstanta pelepasan) dan DE <sub>180</sub> (%) pada pH 6,8..... | 107 |
| 22. Lampiran 22. Sertifikat analisis kitosan.....   | 111 |



# EVALUASI DAN PROFIL DISOLUSI TABLET LEPAS LAMBAT MENGGUNAKAN MATRIKS KITOSAN SECARA INTRAGRANULAR DAN PENGISI LAKTOSA

## INTISARI

Kitosan merupakan biopolimer kationik yang dapat membentuk gel pada suasana asam sehingga dapat digunakan sebagai matriks hidrofil dalam sistem penghantaran obat lepas lambat. Laktosa digunakan sebagai bahan pengisi yang larut dalam air. Propranolol HCl merupakan obat golongan beta bloker non kardioselektif yang banyak digunakan dalam pengobatan kronik seperti hipertensi sehingga cocok didesain sebagai sediaan lepas lambat. Matriks ditambahkan secara intragranular dengan variasi konsentrasi kitosan 0, 125, 150, dan 175 mg menggunakan metode pembuatan tablet secara granulasi basah. Granul yang dihasilkan dievaluasi sifat alir granul yang meliputi waktu alir granul, dan pengetapan sedangkan sifat fisik tablet meliputi keseragaman bobot, kerapuhan, kekerasan dan waktu hancur. Uji disolusi dari sediaan dilakukan dengan metode dayung dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Uji disolusi dilakukan pada medium asam pH 3,0 dan medium basa 6,8 masing-masing selama 3 jam. Sampel yang diperoleh kemudian dibaca dengan spektrofotometer. 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 tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan mengikuti kinetika orde nol dan mekanisme pelepasan obat dominan dikontrol oleh mekanisme erosi.

Kata kunci : kitosan, laktosa, propranolol HCl, intragranular

# **EVALUATION AND THE DISOLUTION PROFILE OF SUSTAINED RELEASE TABLETS USING CHITOSAN AS A MATRIX WHICH ADDED INTRAGRANULARLY AND LACTOSA AS A FILLER**

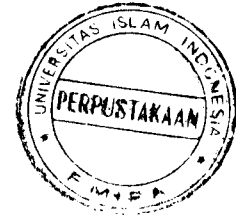
## **ABSTRACT**

Chitosan is a polycationic biopolymer that can form gel in acidic environment so that can be used as a hydrophilic matrix in controlled release drug delivery system. In this research, propranolol hydrochloride controlled release tablet was made in chitosan matrix. Lactose were used as a filler which soluble water. 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. Tablets were made by wet granulation method with variety of matrices, i.e. 0, 125, 150, and 175 mg with added intragranularly. Granules evaluation include flow characteristic of granules (the tapping index), physical characteristic of tablets (include the weight uniformity, hardness test, friability test, and disintegration time). The release rates of propranolol HCl from matrix were determined by using dissolution apparatus type II with 50 rpm stirring rotation in acidic media of pH 3.0 and base media of pH 6,8 for 3 hours. Sample was taken at certain time and the samples were analyzed by spectrophotometer. 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, and dominantly controlled by erosion mechanism.

Keyword : chitosan, lactose, propranolol HCl, intragranular

# BAB I

## PENDAHULUAN



### A. Latar Belakang Masalah

Bentuk sediaan obat konvensional yang digunakan secara peroral akan segera dilepaskan dari sediaanannya setelah masuk ke dalam saluran pencernaan. Obat-obat seperti ini biasanya mempunyai waktu paruh eliminasi yang pendek sehingga proses absorpsi dan eliminasinya berlangsung lebih cepat. Dengan demikian, diperlukan pengaturan dosis dan pemberian obat secara berulang. Frekuensi pemberian obat yang terlalu sering kerap kali menimbulkan ketidakpatuhan pasien dalam penggunaan obat sehingga tujuan terapi tidak tercapai. Karena itulah dikembangkan sediaan obat lepas lambat (*sustained release*) yaitu sediaan obat dengan pelepasan zat aktif yang diperlambat dan terkendali.

Tujuan utama dikembangkannya sediaan obat lepas lambat adalah untuk mencapai efek terapi yang diperpanjang, obat dipertahankan pada *range* yang diinginkan, penghantaran spesifik sehingga dapat memperkecil efek samping obat yang disebabkan oleh fluktuasi kadar obat dalam plasma, dan mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Chien 1992 ; Krowczynski, 1987 ).

Penggunaan matriks merupakan salah satu alternatif dalam teknologi sediaan lepas lambat. Matriks akan menghalangi pelepasan obat sehingga dapat mengendalikan laju pelepasan obat dari sediaan. 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. Sawayanagi *et al.*, (1982) juga telah melakukan riset penggunaan kitosan sebagai matriks yang

mengontrol pelepasan propranolol HCl dari sediaan lepas lambat. Hasilnya cukup mengejutkan dimana tablet yang dihasilkan secara dramatis hancur dalam waktu 10 menit pada suasana basa pH 6,8. Hal tersebut dikarenakan tidak terbentuknya gel yang merintangi pelepasan obat pada medium basa. Oleh karena itu, penelitian ini mencoba mengembangkan formulasi obat dengan penggunaan kitosan sebagai matriks yang mampu membentuk gel meskipun dalam suasana basa.

Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut, kitosan dipilih sebagai matriks dalam pembuatan tablet lepas lambat ini. Kitosan adalah salah satu contoh matriks yang dapat digunakan dalam formulasi sediaan lepas lambat. Kitosan merupakan aminopolisakarida hasil dari deasetilasi kitin, yaitu suatu polisakarida alam terbesar kedua setelah selulosa. Kitin terdapat pada cangkang *crustacea* sebagai contoh udang, lobster, dan kepiting (Patil, 2003).. Selain memiliki sifat – sifat polimer biomedis seperti *nontoxic*, *biocompatible*, dan *biodegradable* kitosan juga bersifat polikationik sehingga dapat membentuk gel dalam suasana asam, seperti dalam lambung. Dengan stuktur yang mirip selulosa dan kemampuannya membentuk gel dalam suasana asam maka diduga kitosan juga mempunyai sifat–sifat sebagai matriks dalam sistem penghantaran obat (Gurny, 1998 *cit* Sutriyo *et al.*, 2005).

Sediaan lepas lambat sangat baik digunakan untuk pengobatan penyakit kronis. Hipertensi merupakan salah satu penyakit kronis dengan frekuensi cukup tinggi di Indonesia. Salah satu obat yang paling efektif digunakan sebagai antihipertensi adalah propranolol HCl yang merupakan obat dari golongan beta bloker. Propranolol HCl mempunyai masa kerja yang relatif singkat yaitu sekitar 3 – 6 jam sehingga harus sering diberikan untuk mempertahankan kadar terapi dalam plasma (Anonim, 1979). Selain itu, propranolol merupakan salah satu contoh obat kelas I dalam sistem BCS (*Biopharmaceutic Classification System*) sehingga banyaknya obat yang terdisolusi sebanding dengan banyaknya obat yang diabsorbsi.

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). Laktosa sering digunakan sebagai bahan pengisi karena murah dan mudah didapat



juga karena sifatnya yang dapat mengalami deformasi plastis di dalam pencetakan sehingga dapat membantu memperbaiki sifat alir dari kitosan yang kurang bagus. Selain sebagai pengisi laktosa juga berfungsi sebagai *channeling agent* yang dapat membentuk pori pada lapisan hidrogel polimer sehingga obat dapat dilepaskan dari tablet dengan cara berdifusi dari polimer. Sebagai *channeling agent* biasanya ditambahkan laktosa sebesar 15%. 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 dari sediaan.

#### **B. Perumusan Masalah**

Bagaimana profil disolusi dan kemampuan dari matriks kitosan dalam mengontrol pelepasan obat dari tablet lepas lambat yang didesain secara intragranular dengan pengisi laktosa?

#### **C. Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui profil disolusi dan pola pelepasan obat dari tablet lepas lambat yang didesain menggunakan matriks kitosan secara intragranular dengan pengisi laktosa.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Dari penelitian ini diharapkan kita dapat mengetahui profil disolusi dari tablet lepas lambat yang didesain menggunakan matriks kitosan secara intragranular dalam mengendalikan pelepasan obat dari bentuk sediaan serta untuk mengetahui pengaruh penggunaan laktosa sebagai pengisi dan *channeling agent* yang bersifat 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 Braconnot 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)

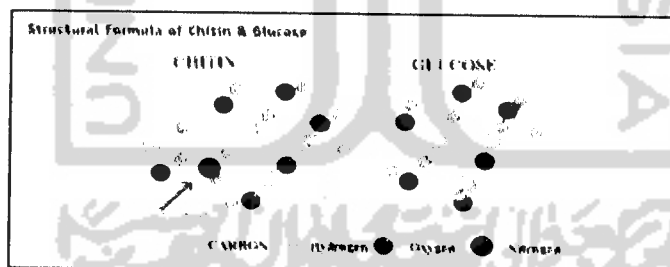
Pada tahun 1859, C. Rouget telah menemukan suatu bahan yang dinamainya 'kitin terubahsuai' dengan mereflukskan kitin dengan larutan KOH pekat. Bahan tersebut diketahui melarut di dalam asam organik cair. Hal serupa telah dilakukan oleh Hoppe-Seyler pada tahun 1894, pada kitin yang diperoleh dari kulit 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. Sponler 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).

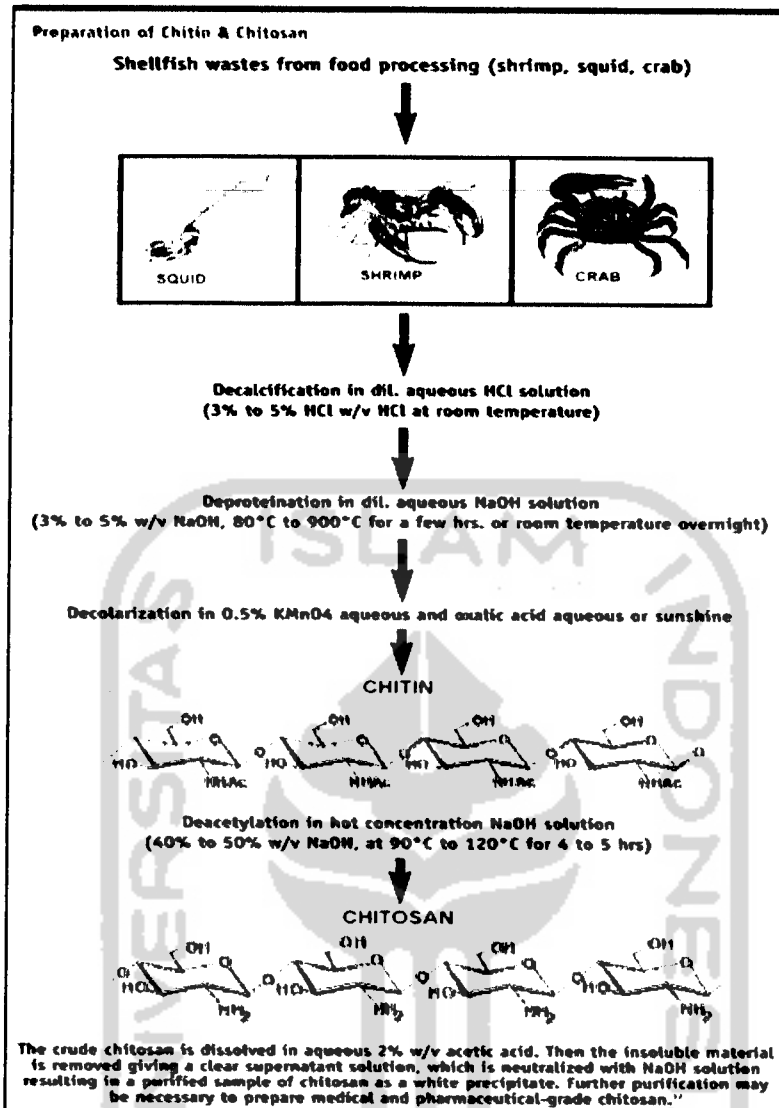
#### b. Struktur Molekul dan Pembuatan Kitosan

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 :

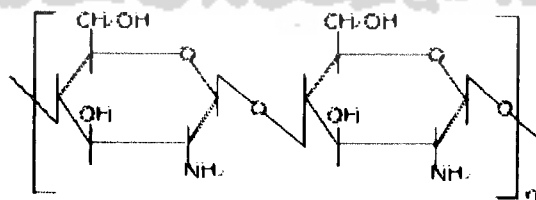


Gambar 1. Struktur kitin dan glukosa.

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  $\mu\text{m}$ , densitas antara 1,35 - 1,40 g/cm<sup>3</sup>, 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

### a. Tablet 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 :

1. 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.
2. Obat diabsorpsi dengan seragam dalam saluran cerna.
3. 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.
4. 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.
5. Obat – obat yang digunakan untuk pengobatan penyakit kronik.

b. 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). Absorbsi

Obat yang diabsorbsi 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.

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

1. Berkurangnya fluktuasi kadar obat dalam darah
2. Mengurangi frekuensi pemakaian obat
3. Meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien
4. Mengurangi biaya pemeliharaan kesehatan secara keseluruhan.

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

1. Mengurangi fleksibilitas pemberian dosis
2. Harga lebih mahal dibanding tablet konvensional
3. Korelasi *in vitro*-*in vivo* sering kali tidak sesuai
4. 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 karboksimetilselulosa, 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 didefekasikan 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               |
| $\epsilon$ | = | porositas matriks                                      |
| $\pi$      | = | 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. 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 sudah

dimodifikasi (alat 3). Pengukuran dibuat pada interval waktu tertentu yang tepat untuk produk tertentu. Profil pelepasan lengkap diukur dengan 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. Selain itu 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

Pengesain desain pelepasan terkontrol suatu produk dapat diciptakan hanya dengan pengujian *in vivo*. Tujuan dasarnya adalah untuk menetapkan bioekivalensi produk sediaan obat. Pengujian pada manusia tidak memungkinkan

sehingga dilakukan pengujian pada hewan seperti tikus, kelinci, atau anjing (Lordi, 1986).

FDA telah menerbitkan persyaratan umum bioavailabilitas dan bioekivalensi untuk produk obat. Semua ini dilaksanakan untuk menjamin produk obat yang baru memenuhi tuntutan pelepasan terkendali agar tidak ada pembuangan dosis, penampilannya konsisten antar tiap satuan dosis individual, dan kadar obat pada keadaan mantap (*steady state*) sehingga diperoleh suatu produk yang ekuivalen dengan produk yang sedang dipasarkan dengan permohonan obat baru yang sudah disetujui *New Drug Applications* (NDAs) (Lordi, 1986).

Terdapat dua pendekatan umum terhadap interelasi pengukuran pelepasan obat secara *in vivo* dan *in vitro*. Pada pendekatan pertama suatu profil pelepasan *in vitro* ditransformasikan menjadi respon *in vivo* yang diramalkan. Sedangkan pada pendekatan kedua, profil pelepasan obat yang tampak secara *in vivo* dihitung dari kadar obat dalam darah yang rata atau dari data ekskresi urin (Lordi, 1986).

Pengujian *in vivo* menggunakan sejumlah asumsi yang bersifat menyederhanakan dengan menganggap keseragaman proses absorpsi dan kesesuaian dalam menggunakan titik-titik dalam data rata-rata untuk mewakili populasi. Pengkajian klinis diperlukan untuk mengawasi variabel-variabel fisiologis. Metode pengujian *in vivo* dan *in vitro* mempunyai peranan penting dalam mengusahakan keberhasilan formulasi sediaan lepas terkontrol (Lordi, 1986).

## **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 sifat fisikokimia obat, faktor formulasi dan pelarut, suhu media, kecepatan pengadukan dan laju disolusi. Dimana laju disolusi yang cepat dapat mengakibatkan keberadaan obat dalam plasma dan absorpsi yang cepat pula (Shargel and Yu, 1999).

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).

c. 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.

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. 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.

f. 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).

g. 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

### 1. Metode klasik

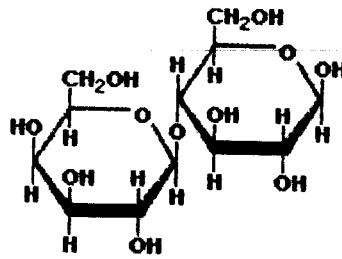
Metode klasik merupakan suatu metode yang paling sederhana untuk mengungkapkan hasil uji disolusi, yaitu dengan menentukan jumlah zat terlarut pada saat tertentu. Misalnya :  $C_{20}$  artinya dalam waktu 20 menit jumlah zat yang terlarut dalam medium sebesar X mg/ml atau dengan menentukan waktu yang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

### 2. 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. Laktosa

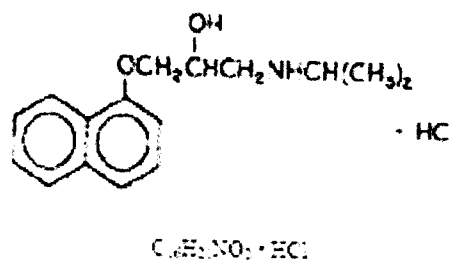


Gambar 4. Struktur molekul laktosa (Anonim, 1995).

Laktosa adalah gula yang diperoleh dari susu. Dalam bentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air hidrat. Pemerian serbuk atau masa hablur, keras, putih atau putih krem. Tidak berbau dan rasa sedikit manis, stabil di udara, tetapi mudah menyerap bau. Kelarutan mudah (dan pelan-pelan) larut dalam air dan lebih mudah larut dalam air mendidih. Sangat sukar larut dalam etanol, tidak larut dalam kloroform dan dalam eter (Anonim, 1995).

Laktosa selain sebagai bahan pengisi juga berfungsi sebagai *channeling agent* yang dapat membentuk pori pada lapisan hidrogel dari polimer sehingga obat akan dengan mudah berdifusi keluar melewati matriks. Laktosa digunakan sebagai *channeling agent* dengan konsentrasi sampai 15 %. Penggunaan laktosa sebagai *channeling agent* lebih dari 15 % tidak akan mempengaruhi profil pelepasan obat dari matriks. Kecepatan pelepasan obat dari matriks akan meningkat sebanding dengan penambahan jumlah *channeling agent* (Kulvanich, 1995).

### 2. Propranolol Hidroklorida



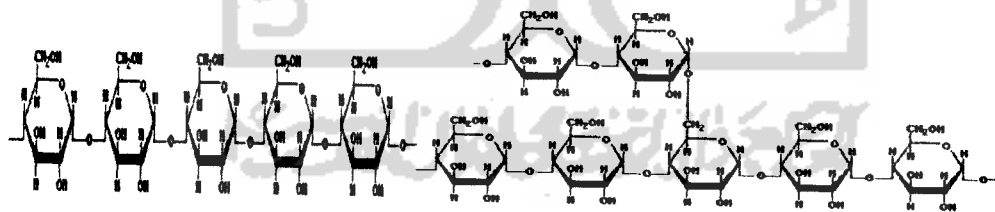
Gambar 5. Struktur molekul propranolol HCl (Anonim, 1995).

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 *and* Kovar, 2002).

Propranolol HCl termasuk obat dalam golongan beta bloker yang berpengaruh pada jantung dan vena (golongan beta bloker 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-Propranolol, 1-[1-methylethyl)amino]-3-(1-naphthalenylxy)-hydrochloride. Secara farmakologi, propranolol bekerja secara kompetitif dengan *beta-adrenergic receptor-stimulating agents* (Anonim, 2005).

### 3. Amilum manihot

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)



Gambar 6. Struktur amilum (Zamora, 2005).

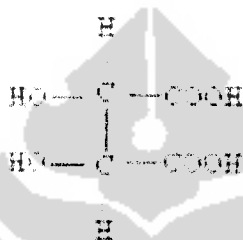
Pati singkong adalah pati yang diperoleh dari umbi akar *Manihot utilissima* Pohl (Familia *Euphorbiaceae*). Berupa serbuk sangat halus berwarna putih. Praktis tidak larut dalam air dingin dan dalam etanol (Anonim, 1995).

Secara mikroskopik pati singkong berupa butir tunggal, agak bulat atau bersegi banyak; butir kecil berdiameter 5  $\mu m$  sampai 10  $\mu m$ , butir besar bergaris tengah 20  $\mu m$  sampai 35  $\mu m$ ; 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  $\alpha$ -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).

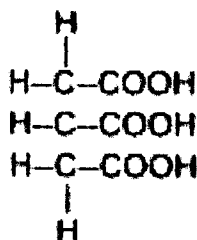
#### 4. Asam tartrat



Gambar 7. Struktur asam tartrat (Anonim, 1995).

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, dapat juga serbuk hablur halus sampai granul, warna putih, tidak berbau, rasa asam, dan stabil diudara. Kelarutan sangat mudah larut dalam air dan mudah larut dalam etanol (Anonim, 1995).

#### 5. Asam Sitrat

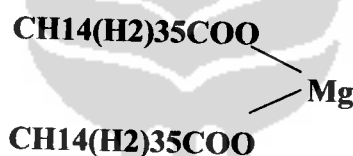


Gambar 8. Struktur molekul asam sitrat (Stuchin and schultz, 2000).

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 pembuka cincin polimer kitosan (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).

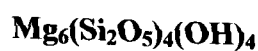
#### 6. Magnesium Stearat



Gambar 9. Struktur molekul Magnesium stearat (Anonim, 1995).

Magnesium Stearat merupakan senyawa 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). Mg stearat digunakan sebagai bahan pelincir dengan konsentrasi ¼ % - 2 % dari total bobot tablet (Lieberman *et al.*, 1989).

#### 7. Talk



Gambar 10. Rumus molekul talk (Anonim, 1986).

Talk adalah magnesium silikat hidrat alam, kadang-kadang mengandung sedikit amilum silikat. Serbuk hablur sangat halus, putih atau putih kelabu, berkilat, mudah melekat pada kulit, dan bebas butiran. Tidak larut dalam hampir semua pelarut (Anonim, 1995). Talk dapat digunakan sebagai bahan pelicin (*glidant*) dan lubrikan (*lubricant*) (Anonim, 1986).

#### 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.

##### a. 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 dan Kanfer, 1986). Menurut Guyot untuk 100 g granul atau serbuk dengan waktu alir 10 detik akan mengalami kesulitan pada waktu penabletan.

##### b. 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  $25^{\circ}$ - $45^{\circ}$  (Fassihi dan Kanfer, 1986).

##### c. Pengetapan

Merupakan penurunan volume sejumlah serbuk atau granul akibat hentakan (*tapped*) dan getaran (*vibrating*). Semakin kecil indeks pengetapan (dalam %) semakin baik sifat alirnya. Granul atau serbuk dengan indeks



pengetapan kurang dari 20 % mempunyai sifat alir yang baik (Fassihi dan Kanfer, 1986).

## 11. Uji sifat fisik tablet

### 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). Namun tablet 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).

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).

### c. Kerapuhan

Kekerasan tablet bukanlah indikator yang absolut dari kekuatan tablet karena pada beberapa formulasi, bahan yang dikempa menjadi tablet yang sangat keras cenderung akan terjadi cap pada pergesekan sehingga menghilangkan bagian atas. Karena itu cara lain untuk mengukur kekuatan tablet yaitu dengan menguji friabilitas (kerenyahan). Kehilangan berat kurang dari 0,5% - 1% masih dapat dibenarkan (Banker dan Anderson, 1986).

d. Waktu hancur

Uji waktu hancur tidak menyatakan bahwa sediaan atau bahan aktifnya terlarut sempurna. Sediaan dinyatakan hancur sempurna bila sisa sediaan yang tertinggal pada kasa alat uji merupakan massa lunak yang tidak mempunyai inti yang jelas, kecuali bagian dari penyalut atau cangkang kapsul yang tidak larut (Anonim, 1995).

## B. Landasan Teori

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 yang 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 yang dapat 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).

Pemilihan bahan pengisi berdasarkan dari sifat polimer yang digunakan. Kitosan merupakan polimer yang tidak larut dalam air, maka untuk mempermudah proses difusi obat keluar dari matriks digunakan *suatu channeling agent* yang bersifat mudah larut dalam air. Selain berfungsi sebagai pengisi, laktosa juga merupakan *channeling agent* yang dapat membentuk pori pada lapisan hidrogel dari polimer sehingga obat akan dengan mudah berdifusi keluar melewati matriks. Laktosa digunakan sebagai *channeling agent* dengan konsentrasi 15 %. Penggunaan laktosa sebagai *channeling agent* lebih dari 15 % tidak akan mempengaruhi profil pelepasan obat dari matriks. Kecepatan pelepasan

obat dari matriks akan meningkat sebanding dengan penambahan jumlah *channeling agent* (Kulvanich, 1995).

Propranolol hidroklorida digunakan sebagai model obat dalam penelitian ini karena propranolol HCl sering digunakan untuk pengobatan penyakit kronis yang digunakan dalam jangka waktu yang lama. Propranolol hidroklorida merupakan obat golongan beta bloker non-selektif yang berpengaruh pada jantung dan vena, juga merupakan antagonis reseptor  $\beta$ -adrenergik ( $\beta_1$  dan  $\beta_2$ ) yang sering digunakan untuk mengontrol hipertensi, angina pektoris, pencegahan migrain, mengontrol tremor essensial, dan disritmia jantung. Selain itu, propranolol juga digunakan untuk profilaksis jangka panjang sesudah serangan jantung akut (Anonim, 2005). Absorpsi obat dalam saluran cerna setelah pemberian secara oral sempurna, kadar plasma tertinggi dicapai setelah 1-2 jam dan waktu paro eliminasinya kurang lebih 3-6 jam (Siswandono, 2000). Untuk memudahkan dan memberikan kenyamanan pada pasien maka propranolol HCl banyak dikembangkan dengan desain pelepasan obat yang diperlama di dalam lambung.

### C. Hipotesis

Tablet lepas lambat yang diformulasi menggunakan matriks kitosan dan pengisi laktosa 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 kitosan (Brataco Bandung, kualitas farmasetis), laktosa (Merck, kualitas farmasetis), propranolol hidroklorida (Indofarma, kualitas farmasetis), asam sitrat (Merck, kualitas farmasetis), asam tartrat (Merck, kualitas farmasetis), amilum manihot (Merck, kualitas farmasetis), magnesium stearat (Merck, kualitas farmasetis), dan talkum (Merck, kualitas farmasetis). Bahan kimia lain yang digunakan adalah kalium dihidrogen fosfat (Merck, kualitas farmasetis), metanol (Merck, kualitas pro analisis), asam klorida (Merck, kualitas pro analisis), natrium hidroksida (Merck, kualitas pro analisis), dan aquadestillata.

##### **II. Alat yang digunakan**

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah : mesin cetak tablet single punch (TDP, RRC), lemari pengering, *hardnes stester* (Vanguard tipe YD-2), spektrofotometer (Hitachi U-2810 Spectrophotometer), magnetic stirrer (Heidolph MR-3001), *dissolution tester* (Erweka tipe ZT 502), timbangan analitik (Mettler Toledo), pH meter (WTW), alat-alat gelas, pengayak 16 dan 20 mesh, statif, dan stopwatch.

## B. Cara Penelitian

### 1. Formula

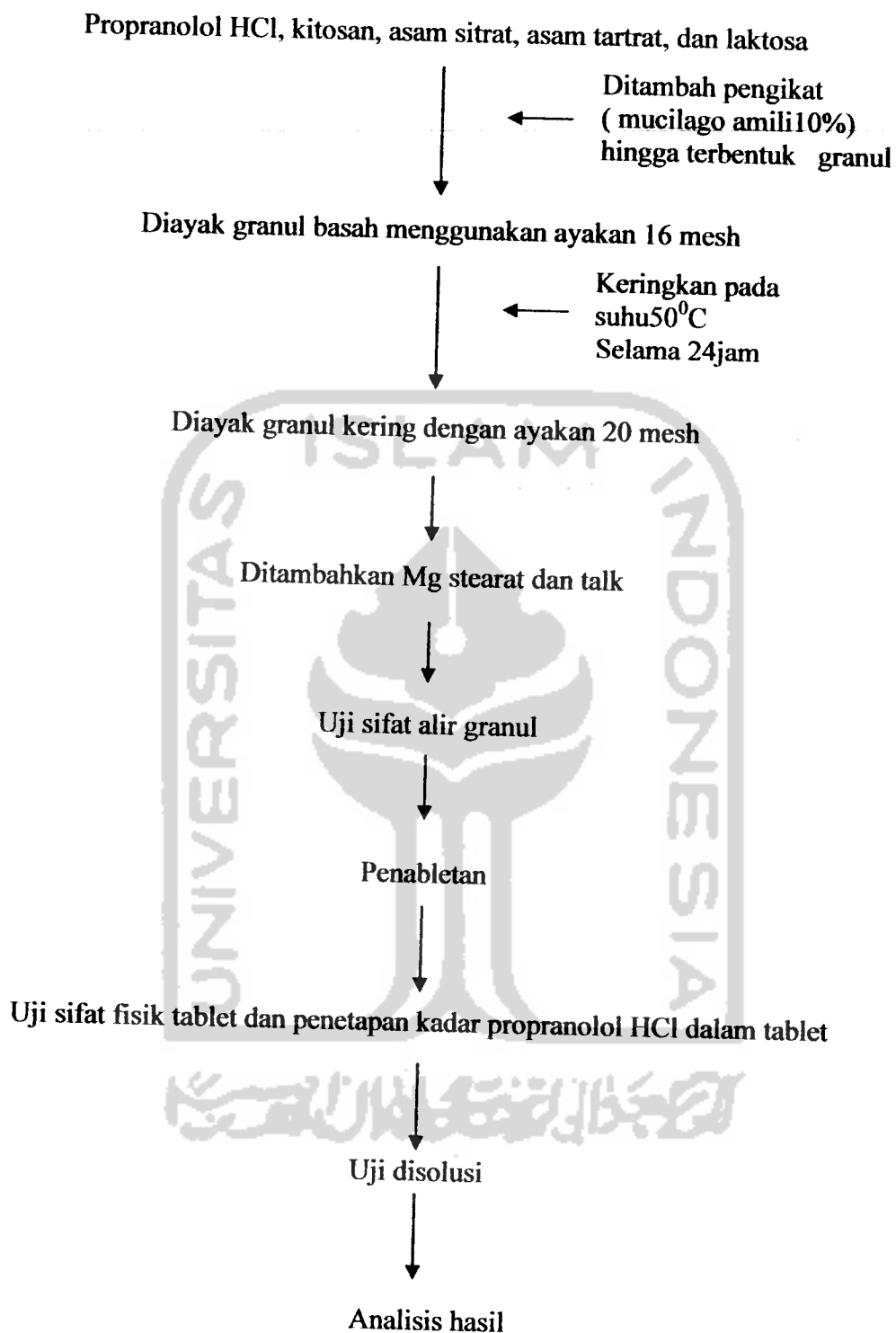
Formula yang digunakan dalam pembuatan sediaan tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan secara intragranular dengan pengisi laktosa adalah sebagai berikut :

Tabel I. Formula tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan secara intragranular dan pengisi laktosa.

| Nama Bahan              | Formula |     |     |     |
|-------------------------|---------|-----|-----|-----|
|                         | Kontrol | I   | II  | III |
| Propranolol HCl (mg)    | 120     | 120 | 120 | 120 |
| Laktosa (mg)            | 233     | 108 | 83  | 58  |
| Mucilago amili 10% (mg) | 5,9     | 5,9 | 5,9 | 5,9 |
| 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 = kitosan 0 mg  
 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. Pengetapan

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:

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

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

$V_o$  = volume mula-mula,

$V_t$  = volume setelah pengetapan

#### 4. Uji Sifat Fisik Tablet

##### a. Uji keseragaman Bobot

Diambil 20 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 :

$$CV = \frac{SD}{X} \times 100\% \dots\dots\dots(6)$$

Keterangan :

CV = Koefisien variasi

SD = Simpangan baku

X = Rata-rata

##### b. Uji kekerasan

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

##### c. Uji kerapuhan tablet

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

$$Kerapuhan = \frac{W1 - W2}{W1} \times 100\% \dots\dots\dots(7)$$

Keterangan :

W1 = berat tablet mula-mula

W2 = berat tablet setelah pengujian



## **5. Penetapan kadar propranolol HCl dalam tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan dan pengisi laktosa**

### **a. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam metanol**

Larutan dibuat dari 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 propranolol HCl dalam metanol**

Dibuat seri kadar larutan serbuk propranolol HCl menggunakan metanol dengan cara diambil dari larutan stok kadar 0,2 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  $\mu\text{g/ml}$ . 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. Kemudian diambil 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).

## **6. Uji Disolusi**

Uji disolusi dari tablet lepas lambat menggunakan matriks hidrofilik (kitosan) ditetapkan dengan menggunakan alat disolusi menurut FI IV tipe 2 dengan pengaduk dayung, kecepatan putaran pengaduk 50 rpm dan medium

disolusi sebanyak 900 ml. Uji disolusi ini dilakukan selama 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 3,0

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

2). Pembuatan media disolusi Dapar Phospat pH 6,8

*Kalium fosfat monobasa* ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) 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.  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  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 propranolol HCl**

1). Penetapan panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam medium HCl pH 3,0

(a). Pembuatan stok propranolol HCl

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

(b). Penetapan panjang gelombang serapan maksimum

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

2). Penetapan panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam medium dapar klorida pH 6,8

(a). Pembuatan stok propranolol HCl

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

(b). Penetapan panjang gelombang serapan maksimum

Dibuat larutan serbuk propranolol menggunakan larutan dapar fosfat 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 3,0

Dibuat seri kadar larutan serbuk propranolol menggunakan HCl pH 3,0 yaitu 20, 28, 36, 44, 52, 60, dan 68  $\mu\text{g/ml}$  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 3,0. Absorbansinya ditentukan pada panjang gelombang serapan maksimum 289 nm menggunakan spektrofotometer UV. Kurva baku dilihat berdasarkan atas data absorbansi larutan (Anonim, 1995).

2). Pembuatan kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar fosfat pH 6,8

Dibuat seri kadar larutan serbuk propranolol menggunakan dapar fosfat 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 fosfat pH 6,8. Absorbansinya ditentukan pada panjang gelombang serapan maksimum 287,5 nm menggunakan spektrofotometer UV. Kurva baku dilihat berdasarkan atas data absorbansi larutan (Anonim, 1995).

**d. Penetapan kadar propranolol HCl terdisolusi dari tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan dan pengisi laktosa**

Uji disolusi dilakukan dengan metode *padle* (dayung). Uji ini dilakukan dengan cara memasukkan tablet pada medium disolusi yang telah dimasukkan ke dalam alat uji disolusi. Kecepatan pengadukan diatur sebesar 50 rpm dengan tujuan agar tidak terjadi aliran yang turbulen, suhu diatur  $37^0 \pm 0,5^0$  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 :

1. 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 0,8 % bobot awal.

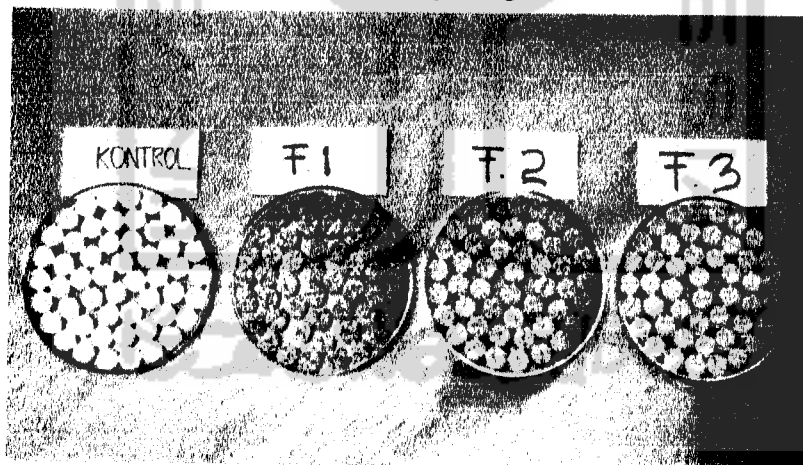
2. Pendekatan statistik

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 menggunakan matriks kitosan dan bahan pengisi laktosa dengan propranolol HCl sebagai model obat 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 laktosa sebagai pengisi menggunakan mucilago amilum 10% yang ditambahkan sedikit demi sedikit sehingga terbentuk massa granul yang dapat dikempa. Metode pencampuran yang digunakan adalah intragranular, yaitu 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 menggunakan matriks kitosan dan pengisi laktosa dengan model obat propranolol HCl yang dibuat secara granulasi basah dapat dilihat pada gambar 10 berikut :



Gambar 12. Tablet lepas lambat propranolol HCl menggunakan matriks kitosan dan pengisi laktosa.

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

## B. Uji Sifat Alir Granul

Uji sifat alir granul dilakukan untuk mengetahui apakah granul atau campuran dapat mengalir dengan baik selama proses penabletan. Sifat alir massa granul ini akan mempengaruhi keseragaman aliran granul dari *hopper* menuju *die* sehingga akan mempengaruhi keseragaman bobot tablet dan pada akhirnya akan mempengaruhi keseragaman kandungan zat aktifnya. Uji sifat alir granul yang dilakukan dalam penelitian ini adalah uji waktu alir granul dan uji pengetapan. Hasil dari uji sifat alir granul dapat dilihat dalam tabel II berikut :

Tabel II. Hasil uji sifat alir granul

| Uji granul         | Formula      |              |              |              |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                    | Kontrol      | I            | II           | III          |
| Waktu alir (detik) | 5,13 ± 0,55  | 5,04 ± 0,28  | 4,58 ± 0,19  | 4,48 ± 0,32  |
| Sudu diam (°)      | 22,86 ± 0,27 | 22,34 ± 0,55 | 22,28 ± 0,60 | 21,83 ± 0,44 |
| Pengetapan (%)     | 9,8 ± 1,30   | 7,4 ± 0,89   | 3,8 ± 0,45   | 3,4 ± 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

### 1. Uji waktu alir

Uji waktu alir granul dilakukan untuk mengetahui kemampuan mengalir granul di dalam mesin pencetak tablet. Granul dengan waktu alir yang baik akan lebih mudah mengalir di dalam mesin pencetak tablet dan mampu mengisi ruang cetak tablet secara terus-menerus sehingga bobot yang dihasilkan akan seragam dan pada akhirnya akan mempengaruhi keseragaman zat aktifnya.

Granul dikatakan memiliki waktu alir yang baik jika untuk 100 g granul dapat mengalir < 10 detik. Pada uji ini digunakan granul seberat 50 g sehingga granul akan dikatakan memiliki sifat alir yang baik jika waktu alir granul < 5 detik. Formula kontrol memiliki waktu alir 5,13 detik dan formula I memiliki waktu alir 5,04 detik sehingga kedua formula ini sedikit mengalami kesulitan pada waktu penabletan. Formula kontrol mengandung bahan pengisi paling banyak dibandingkan ketiga formula yang lain. Laktosa mempunyai sifat alir yang baik tetapi dalam 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 laktosa dan paling banyak kandungan kitosannya sehingga mempunyai sifat alir yang paling baik. Hal ini dikarenakan bahan asam yang ditambahkan dicampur terlebih dahulu dengan kitosan. Bahan asam ditambahkan untuk membuka cincin polimer kitosan sehingga ketika tablet kontak dengan cairan lambung akan mudah terbentuk lapisan hidrogel. Kitosan mempunyai sifat alir yang jelek tetapi asam yang ditambahkan dalam formula III lebih banyak berikatan dengan kitosan sehingga granul yang terbentuk 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 sudut diam sangat dipengaruhi oleh gaya tarik dan gaya gesek antar partikel. Harga sudut diam untuk keempat formula berkisar antara  $21,83^\circ$  hingga  $22,86^\circ$ . Hal tersebut menunjukkan bahwa granul dari masing-masing formula mempunyai sifat alir yang sangat bagus karena harga sudut diamnya kurang dari  $25^\circ$ . Hal ini disebabkan oleh gaya tarik dan gaya gesek yang terjadi antar partikel kecil sehingga sudut diam yang terbentuk juga kecil. Penambahan bahan pelicin dapat membentuk lapisan pada permukaan granul sehingga gesekan antar granul akan berkurang. Hal ini menyebabkan gaya tarik menarik dan gaya gesek antar partikel menjadi kecil. Oleh karena itu granul akan mengalir dengan mudah dan harga sudut diam akan 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

### 1. Uji keseragaman bobot

Keseragaman bobot sangat berhubungan dengan keseragaman kadar zat aktif yang terkandung dalam tiap tablet. 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 keseragaman bobot diketahui bahwa bobot tablet yang dibuat pada masing-masing formula sudah memenuhi syarat sesuai dengan FI edisi III. Keragaman bobot juga dapat dilihat dari nilai CV (Correlation Variansi) yang kurang dari 5%. 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.

Tabel IV. Hasil uji keseragaman ukuran tablet

| Uji keseragaman ukuran | Formula          |                  |                  |                  |
|------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                        | kontrol          | I                | II               | III              |
| Diameter tablet (mm)   | 12,11 $\pm$ 0,02 | 12,24 $\pm$ 0,04 | 12,22 $\pm$ 0,02 | 12,22 $\pm$ 0,03 |
| Ketebalan tablet (mm)  | 3,74 $\pm$ 0,02  | 3,82 $\pm$ 0,12  | 3,90 $\pm$ 0,13  | 3,72 $\pm$ 0,02  |

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 FI III diameter tablet tidak boleh lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari  $1\frac{1}{3}$  tebal tablet. Dari data pengujian keseragaman ukuran tablet diketahui bahwa diameter tablet dari keempat formula lebih dari 3 kali tebal



#### 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. Yang berpengaruh terhadap kerapuhan adalah kekerasan dan keeratatan ikatan antar partikel pada permukaan tablet, jika nilai kekerasan tablet rendah maka ikatan antar partikel akan lemah sehingga kerapuhannya semakin tinggi.

Menurut Gonsel dan 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 %. Kerapuhan 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 merupakan parameter untuk mengevaluasi waktu yang dibutuhkan untuk hancurnya tablet dalam cairan tubuh. Faktor yang mempengaruhi lama tidaknya waktu hancur tablet antara lain adalah ikatan antar partikel, hidrofilitas partikel penyusun, porositas tablet, dan kekerasan tablet.

Langkah awal proses hancurnya tablet adalah pengambilan air oleh tablet. Semakin mudah air masuk ke dalam tablet akan menyebabkan tablet cepat hancur. Air yang masuk ke dalam tablet akan melemahkan ikatan antar partikel dan akhirnya tablet pecah. Pecahnya tablet menjadi partikel-partikel kecil atau granul disebut disintegrasi.

Semakin tinggi kekerasan tablet menyebabkan waktu hancur tablet yang semakin lama. Waktu hancur tablet dipengaruhi oleh jenis bahan pengisi, tipe bahan penghancur, dan tekanan pada saat kompresi sedangkan kekerasan tablet lebih dipengaruhi oleh jenis dan jumlah bahan pengikat (Fonner *et al*, 1981). Kekerasan tablet yang berbeda akan menghasilkan waktu hancur yang berbeda pula. Pada penelitian ini digunakan jumlah pengikat yang sama untuk semua

formula dengan tujuan untuk mendapatkan kekerasan yang sama untuk setiap formula. Tablet lepas lambat propranolol HCl pada penelitian ini dibuat dengan kekerasan yang seragam yaitu 12 kg.

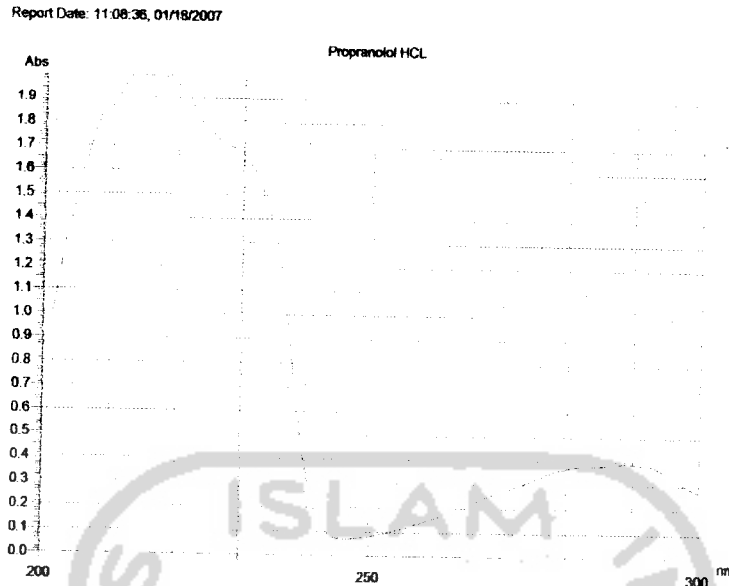
Hasil uji waktu hancur yang diperoleh pada penelitian ini untuk formula kontrol < 15 menit sedangkan untuk F I, F II, dan F III > 1 jam. Formula kontrol mengandung lebih banyak bahan pengisi dibandingkan dengan formula yang lainnya. Bahan pengisi yang digunakan adalah laktosa yang bersifat mudah larut dalam air sehingga air dengan mudah masuk ke dalam tablet dan melemahkan ikatan antar partikel yang menyebabkan tablet pecah. Selain itu, penggunaan kitosan yang semakin besar menyebabkan waktu hancur tablet semakin lama karena kitosan dapat membentuk gel pada permukaan luar tablet sehingga tablet menjadi kenyal dan sukar hancur.

#### **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  $20\mu\text{g/ml}$ .

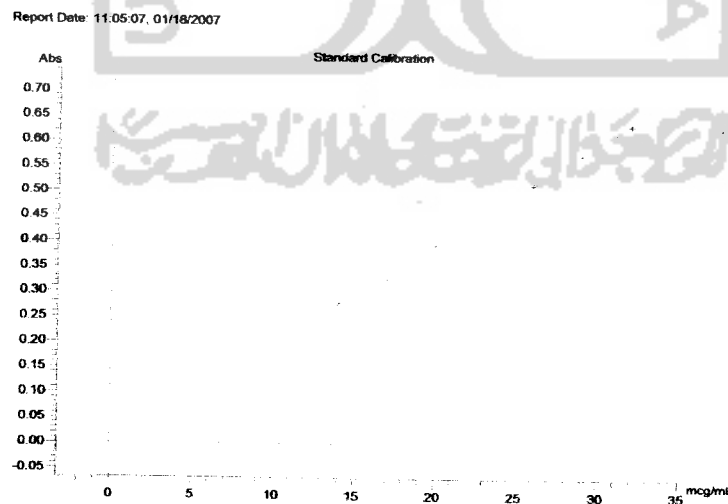
Pengukuran absorbansi pada panjang gelombang ini akan meningkatkan kepekaan karena gangguan serapan dari senyawa lain relatif lebih kecil sehingga diperoleh serapan yang paling baik. Dari penelitian ini dihasilkan panjang gelombang serapan maksimal dalam metanol adalah 289 nm. Hasil pengukuran panjang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



Gambar 13. Grafik panjang gelombang serapan maksimal propranolol HCl.

## 2. Pembuatan Kurva Baku dalam Metanol

Kurva baku diperlukan untuk menentukan kandungan zat aktif propranolol HCl dalam tablet. Pembuatan kurva baku dalam metanol dibuat dengan cara melarutkan propranolol HCl dalam metanol dengan seri kadar tertentu. Seri kadar yang dibuat adalah 14; 17; 20; 23; 26; 29; dan 32  $\mu\text{g}$  yang kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang serapan maksimum 289 nm.



Gambar 14. Profil kurva baku propranolol HCl.

Kurva baku diperoleh dengan mengkorelasikan hubungan antara seri kadar propranolol HCl dengan serapan (absorbansi) yang diperoleh. Hasil kurva baku hasil regresi linier antara seri kadar propranolol HCl dengan absorbansi didapat persamaan  $Y = 0,020 X - 0,005$  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 ketidak homogenan dalam proses pencampuran sehingga menyebabkan variasi kadar pada masing-masing tablet.

Uji penetapan kadar dilakukan 5 kali replikasi dan dari tabel V menunjukkan bahwa kandungan zat aktif telah memenuhi syarat keseragaman kandungan sesuai FI edisi IV (Anonim, 1995), yaitu kadar yang diperoleh tidak boleh kurang 90,0 % dan tidak boleh lebih dari 110,0 % dari dosis yang tertera pada label.

Tabel V. Kadar zat aktif tablet lepas lambat propranolol HCl dengan matriks kitosan secara intragranular

| Hasil uji<br>penetapan kadar | Formula |         |         |         |
|------------------------------|---------|---------|---------|---------|
|                              | kontrol | I       | II      | III     |
| $\bar{X}$ (%)                | 100,8   | 101,955 | 101,595 | 101,125 |
| <b>SD</b>                    | 1,209   | 0,721   | 1,407   | 1,395   |

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

Kadar Propranolol HCl diperoleh dengan membandingkan antara kadar yang diperoleh dengan kadar sebenarnya yang dikalikan 100%. Tablet lepas

lambat dari keempat formula yang dibuat dalam penelitian ini memiliki hasil penetapan kadar antara 90% - 110%. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa tidak ada permasalahan homogenitas zat aktif pada tablet lepas lambat yang diformulasi menggunakan matriks kitosan dan pengisi laktosa dengan propranolol HCl sebagai model obat yang dibuat secara granulasi basah.

#### **E. Penetapan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Propranolol HCl**

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dari propranolol HCl dilakukan untuk mengetahui kadar propranolol HCl yang terlepas pada saat uji disolusi. Alat yang digunakan adalah spektrofotometer UV. Pengukuran panjang gelombang serapan maksimum dilakukan dalam larutan HCl pH 3,0 dan dalam larutan dapar fosfat pH 6,8. Hal ini dimaksudkan agar diperoleh kepekaan analisis yang maksimal. Pengukuran absorbansi pada panjang gelombang ini akan meningkatkan kepekaan karena gangguan serapan dari senyawa lain relatif lebih kecil sehingga diperoleh serapan yang paling baik. Panjang gelombang serapan maksimum dilakukan dengan *scanning* pada panjang gelombang antara 200-300 nm.

Hasil pengukuran panjang gelombang serapan maksimum dalam larutan HCl pH 3,0 adalah 289 nm sedangkan hasil pengukuran panjang gelombang serapan maksimum dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 adalah 287,5 nm. Hasil penentuan panjang gelombang ini digunakan untuk pembuatan kurva baku dan penentuan kadar propranolol HCl pada uji disolusi.

#### **F. Pembuatan Kurva Baku Propranolol HCl**

Kurva baku diperlukan untuk menentukan kandungan atau kadar propranolol HCl pada medium disolusi. Kurva baku dibuat dengan melarutkan senyawa murni pada medium disolusi yaitu larutan HCl pH 3,0 dan larutan dapar fosfat pH 6,8 dalam seri kadar tertentu.

##### **1. Pembuatan Kurva Baku Propranolol HCl dalam larutan HCl pH 3,0**

Kurva baku propranolol HCl pada larutan HCl pH 3,0 diperoleh dengan mengkorelasikan antara seri kadar propranolol HCl dengan serapan (absorbansi) yang diperoleh. Pembuatan kurva baku dalam larutan HCl pH 3,0 dibuat dengan

cara melarutkan propranolol HCl dalam larutan HCl pH 3,0 dengan seri kadar tertentu yang kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang serapan maksimum 289 nm.

Tabel VI. Data pembuatan kurva baku propranolol HCl dalam larutan HCl pH 3,0 pada panjang gelombang 289 nm

| kadar ( $\mu\text{g/ml}$ ) | absorbansi (nm) |
|----------------------------|-----------------|
| 20,0                       | 0,381           |
| 23,0                       | 0,440           |
| 26,0                       | 0,493           |
| 29,0                       | 0,537           |
| 32,0                       | 0,595           |
| 35,0                       | 0,648           |
| 38,0                       | 0,705           |

Dari data pada tabel VI dibuat suatu persamaan kurva baku yang bisa mencerminkan hubungan antara kadar dan absorbansi sehingga dapat digunakan untuk menentukan kandungan zat aktif propranolol dalam tablet. Dari hasil regresi linier kurva baku diperoleh persamaan  $Y = 0,018 X + 0,029$  dengan koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,999 dimana Y adalah serapan baku propranolol HCl pada panjang gelombang 289 nm sedang X adalah kadar larutan baku propranolol HCl.

## 2. Pembuatan kurva baku propranolol HCl dalam dapar fosfat pH 6,8

Kurva baku propranolol HCl pada larutan dapar fosfat pH 6,8 diperoleh dengan mengkorelasikan hubungan kadar propranolol HCl dengan serapan (absorbansi).

Tabel VII. Data pembuatan kurva baku propranolol HCl dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 pada panjang gelombang 287,5 nm

| kadar ( $\mu\text{g/ml}$ ) | absorbansi (nm) |
|----------------------------|-----------------|
| 10,0                       | 0,250           |
| 14,0                       | 0,350           |
| 18,0                       | 0,454           |
| 22,0                       | 0,545           |
| 26,0                       | 0,637           |
| 30,0                       | 0,735           |
| 34,0                       | 0,861           |

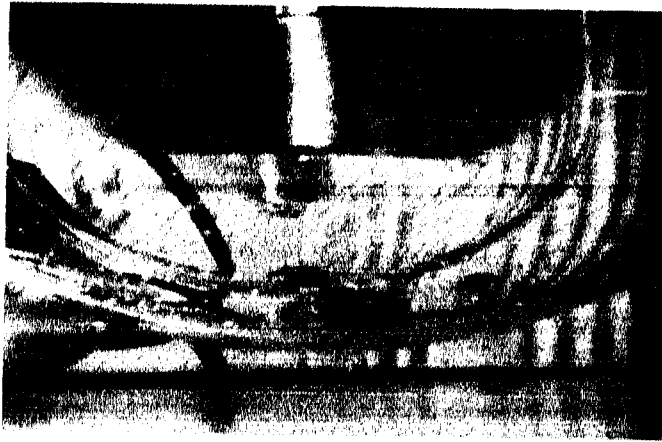
Dari data tersebut dibuat suatu persamaan kurva baku yang bisa mencerminkan hubungan antara kadar dan absorbansi sehingga dapat digunakan untuk menentukan kandungan zat aktif propranolol HCl dalam tablet. Dari hasil regresi linier kurva baku diperoleh persamaan  $Y = 0,025 X + 0,000$  dengan koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,999 dimana Y adalah serapan baku propranolol HCl pada panjang gelombang 287,5 nm sedang X adalah kadar larutan baku propranolol HCl.

**G. Uji disolusi dari tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan dan pengisi laktosa dengan model obat Propranolol HCl**

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan obat dari sediaan tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan secara intragranular dan pengisi laktosa. Uji disolusi 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  $37^{\circ} C \pm 0,5^{\circ} C$  dan sampling dilakukan pada satu titik yang kemudian diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV.



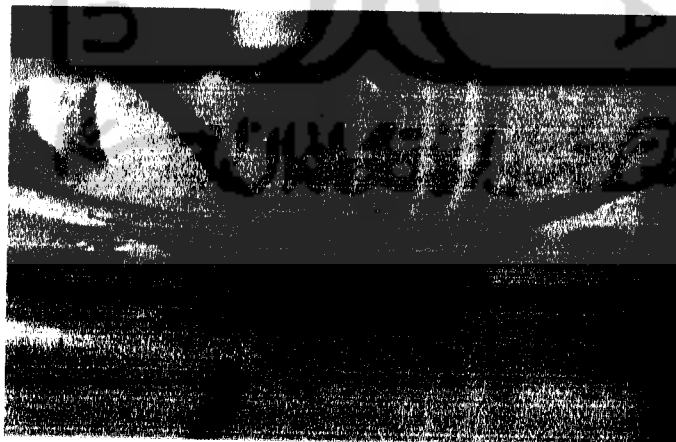
Gambar 15. Uji disolusi tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan dan pengisi laktosa formula III dalam pH 3,0 pada jam ke-0.



Gambar 16. Uji disolusi tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan dan pengisi laktosa formula III dalam pH 3,0 pada jam ke-1.



Gambar 17. Uji disolusi tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan dan pengisi laktosa formula III dalam pH 3,0 pada jam ke-2.



Gambar 18. Uji disolusi tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan dan pengisi laktosa formula III dalam pH 3,0 pada jam ke-3).



### 1. Kinetika dan kecepatan Pelepasan obat dari tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan secara uintragranular dan pengisi laktosa

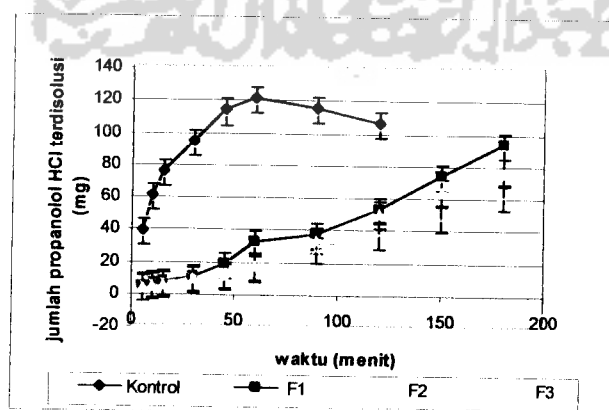
Harga kecepatan disolusi dapat diketahui dengan membuat grafik hubungan antara jumlah propranolol HCl terdisolusi terhadap fungsi waktu dan akar waktu. Pola pelepasan obat dari sediaan ditentukan dengan membandingkan harga koefisien korelasi persamaan garis dengan koefisien korelasi tabel. Apabila pola 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

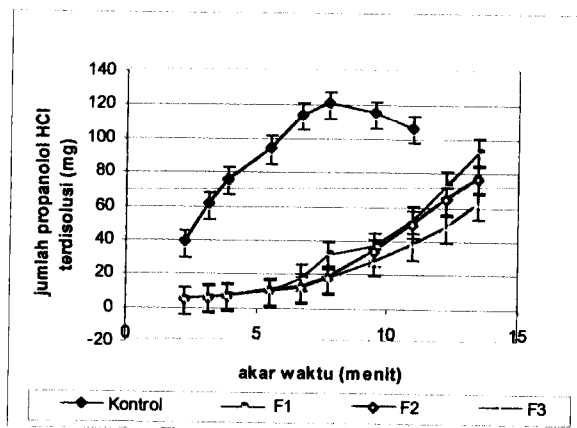
Banyaknya propranolol HCl yang terdisolusi sebagai fungsi waktu dan akar waktu dalam mg dari tablet lepas lambat yang diformulasi menggunakan matriks kitosan dan pengisi laktosa dapat dilihat tabel VIII berikut :

Tabel VIII. Jumlah propranolol terdisolusi (mg) pada pH 3,0

| waktu (menit) | akar waktu (menit) | Formula       |              |              |              |
|---------------|--------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
|               |                    | kontrol       | I            | II           | III          |
| 5             | 2,236              | 37,907±1,986  | 4,158 ±0,522 | 3,886±0,251  | 4,276±0,384  |
| 10            | 3,162              | 60,236±3,072  | 5,571±0,204  | 5,061±0,306  | 5,707±0,729  |
| 15            | 3,873              | 74,892±5,987  | 7,008±0,490  | 6,055±0,533  | 6,502±1,150  |
| 30            | 5,477              | 93,186±1,415  | 9,691±0,847  | 9,563±1,196  | 8,639±0,932  |
| 45            | 6,708              | 112,936±2,762 | 17,524±0,343 | 11,768±0,762 | 10,466±0,807 |
| 60            | 7,746              | 120,080±0,481 | 31,061±0,492 | 17,087±0,651 | 16,116±0,525 |
| 90            | 9,487              | 114,465±2,061 | 36,626±1,407 | 33,147±0,618 | 27,103±0,396 |
| 120           | 10,954             | 105,763±0,609 | 52,166±1,015 | 49,655±1,285 | 36,828±0,996 |
| 150           | 12,247             |               | 72,876±4,328 | 63,996±1,024 | 47,271±1,679 |
| 180           | 13,416             |               | 92,343±1,193 | 76,296±1,303 | 61,090±1,066 |



Gambar 19. Kurva jumlah propranolol HCl terdisolusi dari tablet lepas lambat menggunakan kitosan sebagai fungsi waktu dalam pH 3,0.



Gambar 20. Kurva jumlah propranolol HCl terdissolusi dari tablet lepas lambat menggunakan kitosan sebagai fungsi akar waktu dalam pH 3,0.

Dari kurva gambar 19 diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut :

Formula kontrol :  $Y = 0,531 X + 65,034$   $r = 0,738$

Formula I :  $Y = 0,493 X - 1,841$   $r = 0,992$

Formula II :  $Y = 0,428 X - 2,494$   $r = 0,991$

Formula III :  $Y = 0,319 X - 0,086$   $r = 0,992$

Dari kurva gambar 20 diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut :

Formula kontrol :  $Y = 8,117 X + 39,565$   $r = 0,849$

Formula I :  $Y = 7,528 X - 23,787$   $r = 0,957$

Formula II :  $Y = 6,494 X - 21,249$   $r = 0,957$

Formula III :  $Y = 4,841 X - 14,053$   $r = 0,950$

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 laktosa sebagai *channeling agent* yang sedikit menyebabkan pelepasan propranolol HCl semakin lambat.

#### **b. Kinetika dan kecepatan pelepasan obat dari tablet lepas lambat 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 tabel IX berikut :

Dari kurva gambar 21 diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut :

|                 |                          |             |
|-----------------|--------------------------|-------------|
| Formula kontrol | : $Y = 0,588 X + 60,460$ | $r = 0,830$ |
| Formula I       | : $Y = 0,456 X - 1,633$  | $r = 0,995$ |
| Formula II      | : $Y = 0,374 X - 0,684$  | $r = 0,992$ |
| Formula III     | : $Y = 0,291 X + 0,194$  | $r = 0,984$ |

Dari kurva gambar 22 diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut :

|                 |                          |             |
|-----------------|--------------------------|-------------|
| Formula kontrol | : $Y = 8,638 X + 34,408$ | $r = 0,918$ |
| Formula I       | : $Y = 6,998 X - 22,183$ | $r = 0,964$ |
| Formula II      | : $Y = 5,681 X - 17,103$ | $r = 0,952$ |
| Formula III     | : $Y = 4,410 X - 12,507$ | $r = 0,942$ |

Harga koefisien korelasi dari persamaan garis pada keempat kurva diatas (gambar 19, 20, 21, dan 22) 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 19, 20, 21, dan 22) 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 X berikut :

Tabel X. 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       | 0,018        | Signifikan |
|         | II      | 0,000        | Signifikan |
|         | III     | 0,000        | Signifikan |
| I       | Kontrol | 0,018        | Signifikan |
|         | II      | 0,001        | Signifikan |
|         | III     | 0,000        | Signifikan |
| II      | Kontrol | 0,000        | Signifikan |
|         | I       | 0,001        | Signifikan |
|         | III     | 0,000        | Signifikan |
| III     | Kontrol | 0,000        | Signifikan |
|         | I       | 0,000        | Signifikan |
|         | II      | 0,000        | 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 XI. 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   | 0,493                                       |
| 150   | 0,428                                       |
| 175   | 0,319                                       |

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 XIII. Data persamaan linier jumlah penambahan kitosan dengan pelepasan obat dalam medium dapar phospat pH 6,8

| penambahan kitosan dalam mg per 500 mg tablet (X) | Kecepatan pelepasan obat dalam mg/menit (Y) |
|---|---|
| 125   | 0,456                                       |
| 150   | 0,374                                       |
| 175   | 0,291                                       |

Persamaan yang diperoleh adalah  $Y = - 0,003 X + 0,869$  dengan koefisien korelasi  $(r) = - 0,999$ . 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 XI dan XIII 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 :

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

Sediaan lepas lambat yang obatnya dinyatakan baik apabila *rate in* sama dengan *rate out*. Dengan kata lain kecepatan pelepasan obat yang diabsorpsi 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 XI dan XIII 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. 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 laktosa**

Pada penelitian ini diperoleh nilai  $r$  hitung lebih besar dari  $r$  tabel (dilihat dari gambar 19, 20, 21, dan 22). 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 di sekeliling 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.

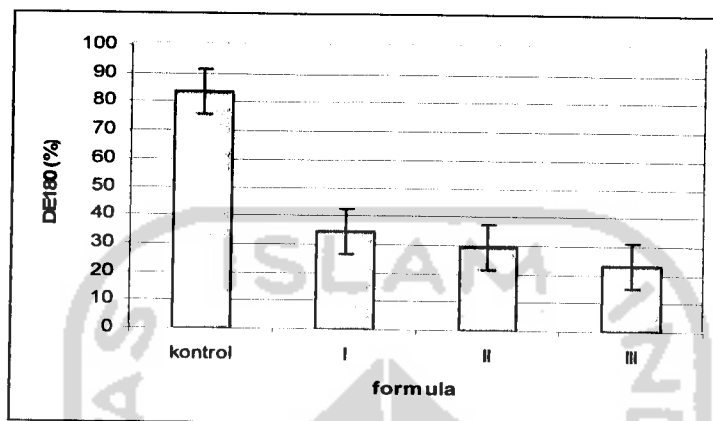
### 3. Pengaruh kadar kitosan terhadap *dissolution efficiency* atau $DE_{180}$ (%)

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

| Formula   | Harga DE 180 % |        |
|-----------|----------------|--------|
|           | pH 3,0         | pH 6,8 |
| F kontrol | 83,706         | 82,243 |
| F I       | 34,541         | 32,660 |
| F II      | 29,435         | 26,721 |
| F III     | 23,024         | 21,057 |

Dari tabel XIV 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 23 berikut :



Gambar 23. Histogram DE<sub>180</sub> (%) tablet lepas lambat propranolol HCl menggunakan kitosan dan pengisi laktosa pada pH 3,0.

Harga DE<sub>180</sub> (%) kemudian dianalisis dengan menggunakan uji tukey. Hasil dari uji tukey dapat dilihat pada tabel XV berikut :

Tabel XV. Data uji tukey dari harga DE<sub>180</sub> (%) tablet lepas lambat dengan taraf kepercayaan 95 % pada pH 3,0

| Formula | Formula | Signifikansi | Makna      |
|---------|---------|--------------|------------|
| Kontrol | I       | 0,000        | Signifikan |
|         | II      | 0,000        | Signifikan |
|         | III     | 0,000        | Signifikan |
| I       | Kontrol | 0,000        | Signifikan |
|         | II      | 0,000        | Signifikan |
|         | III     | 0,000        | Signifikan |
| II      | Kontrol | 0,000        | Signifikan |
|         | I       | 0,000        | Signifikan |
|         | III     | 0,000        | Signifikan |
| III     | Kontrol | 0,000        | Signifikan |
|         | I       | 0,000        | Signifikan |
|         | II      | 0,000        | Signifikan |

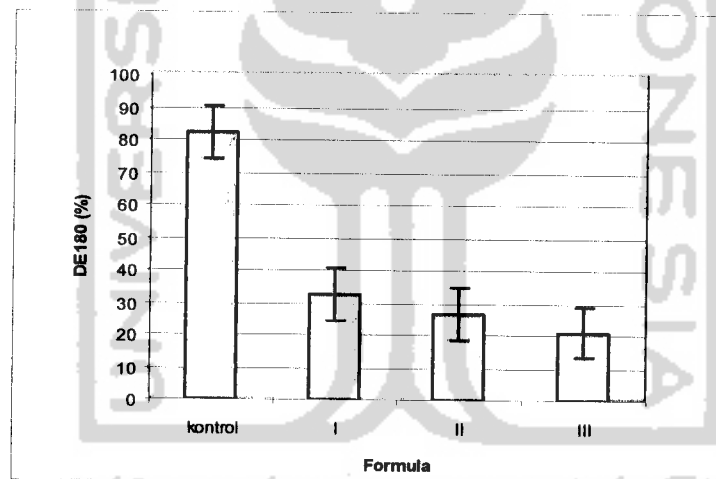
Keterangan : Formula kontrol = tanpa menggunakan kitosan  
 Formula I = menggunakan kitosan 125 mg  
 Formula II = menggunakan kitosan 150 mg  
 Formula III = menggunakan kitosan 175 mg



Dari nilai  $DE_{180}$  (%) memperlihatkan bahwa harga  $DE_{180}$  (%) (tabel XIV) 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 24 berikut :



Gambar 24. Histogram  $DE_{180}$  (%) tablet lepas lambat propranolol HCl menggunakan kitosan dan pengisi laktosa 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 XVI. Data uji tukey dari harga DE<sub>180</sub> (%) tablet lepas lambat dengan taraf kepercayaan 95 % pada pH 6,8.

| Formula | Formula | Signifikansi | Makna      |
|---------|---------|--------------|------------|
| Kontrol | I       | 0,003        | Signifikan |
|         | II      | 0,000        | Signifikan |
|         | III     | 0,000        | Signifikan |
| I       | Kontrol | 0,003        | Signifikan |
|         | II      | 0,038        | Signifikan |
|         | III     | 0,000        | Signifikan |
| II      | Kontrol | 0,000        | Signifikan |
|         | I       | 0,038        | Signifikan |
|         | III     | 0,000        | Signifikan |
| III     | Kontrol | 0,000        | Signifikan |
|         | I       | 0,000        | Signifikan |
|         | II      | 0,000        | 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 DE<sub>180</sub> (%) 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 DE<sub>180</sub> (%). Semakin banyak jumlah kitosan yang ditambahkan harga DE<sub>180</sub> (%) 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 DE<sub>180</sub> (%) dari tabel XIV memperlihatkan bahwa harga DE<sub>180</sub> (%) formula kontrol > formula I > formula II > formula III. Hal ini menunjukkan bahwa penambahan kitosan yang diberikan pada setiap formula akan menurunkan harga DE<sub>180</sub> (%). Apabila dilihat dari harga kecepatan pelepasan obat (lihat tabel XI dan XIII), formula kontrol > formula I > formula II > formula III. Hal ini menunjukkan bahwa kecepatan pelepasan obat dan harga DE<sub>180</sub> (%) 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. Selain dipengaruhi oleh jumlah kitosan pelepasan obat juga dikontrol oleh fungsi laktosa sebagai *channeling agent*, dimana semakin meningkatnya jumlah *channeling agent* yang digunakan maka pelepasan obat dari matriks akan semakin besar. Laktosa bersifat sangat mudah larut dalam air sehingga ketika obat kontak dengan cairan lambung, air akan dengan mudah berpenetrasi ke dalam tablet dan membentuk pori pada polimer. Jumlah laktosa yang meningkat menyebabkan pori yang terbentuk semakin banyak sehingga obat akan dengan mudah berdifusi keluar dari tablet. Pelepasan obat dari matriks akan semakin lambat apabila jumlah matriks kitosan yang digunakan semakin besar dan jumlah *channeling agent* yang ditambahkan semakin sedikit.



## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. KESIMPULAN**

1. Kitosan dapat memperlambat proses disolusi Propranolol HCl dari tablet lepas lambat Propranolol HCl.
2. Bertambahnya kandungan kitosan dalam tablet menyebabkan kecepatan pelepasan obat harga  $DE_{180}$  semakin kecil.
3. Pola pelepasan Propranolol HCl dari sediaan linier terhadap waktu dan akar waktu sehingga mengikuti kinetika orde nol dan dominan dikontrol oleh mekanisme erosi.

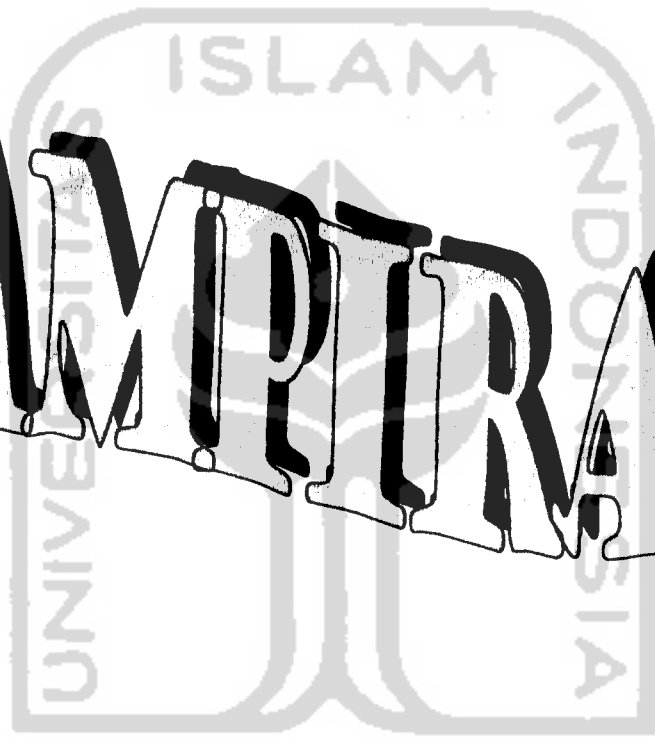
#### **B. SARAN**

1. Perlu dilakukan penelitian tentang optimasi kadar kitosan sebagai matriks sehingga dapat memenuhi kebutuhan propranolol dalam tubuh
2. Perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh derajat deasetilasi kitosan terhadap pola pelepasan obat dari bentuk sediaan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1979, *Farmakologi dan terapi*, UI Press, Jakarta, 81-91.
- Anonim, 1986, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 2nd edition. London : The Pharmaceutical Press. 186-190.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 48, 601, 709, 710.
- Anonim, 2001, *Langsing dan Sehat Lewat Limbah Perikanan*, available at : [http://www.terranet.or.id/goto\\_berita.php?id=2395](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).
- Anonim, 2006, *Sejarah Kitosan*, available at <http://pkukmweb.ukm.my/-mbz/kitosan/sejarah.html> (diakses 5 Agustus 2006).
- Ansel, H. C., Allen, L.V, Popovich, N.G., 1999, *Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery system*, 7<sup>th</sup> 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 Bandung, 175
- Banker, G. S. Dan Anderson, N. R., 1986, *Tablet*, Dalam Lachman, L., Lieberman, H. A., Kanig, J. L. (Eds), *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, Diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, UI Press, Jakarta, Halaman 645-646, 651, 653, 655, 674-679, 697-699, 701-703.
- Chien, Y.W., 1992, *Novel Drug Delivery System*, 2<sup>nd</sup> 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.

LAMPUR



وَمَا كَانَ لِنَفْسٍ أَنْ مَسْجُودًا إِلَّا لِلَّهِ سُبْحَانَ اللَّهِ عَمَّا يُشْرِكُونَ

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

**Uji waktu alir (detik)**

| No.       | Formula |       |       |       |
|-----------|---------|-------|-------|-------|
|           | kontrol | I     | II    | III   |
| 1         | 4,72    | 5,2   | 4,76  | 4,66  |
| 2         | 4,51    | 4,85  | 4,73  | 4,22  |
| 3         | 5,29    | 4,86  | 4,5   | 4,83  |
| 4         | 5,23    | 5,46  | 4,62  | 4,19  |
| 5         | 5,91    | 4,83  | 4,29  | 4,45  |
| $\bar{X}$ | 5,132   | 5,040 | 4,580 | 4,475 |
| SD        | 0,547   | 0,284 | 0,192 | 0,320 |

**Uji sudut diam (°)**

| No.       | Formula |       |       |       |
|-----------|---------|-------|-------|-------|
|           | kontrol | I     | II    | III   |
| 1         | 22,66   | 22,83 | 22,48 | 21,70 |
| 2         | 22,82   | 21,53 | 21,33 | 21,61 |
| 3         | 23,32   | 22,66 | 22,30 | 22,48 |
| 4         | 22,82   | 22,66 | 22,99 | 21,36 |
| 5         | 22,66   | 22,00 | 22,30 | 22,00 |
| $\bar{X}$ | 22,86   | 22,34 | 22,28 | 21,83 |
| SD        | 0,269   | 0,550 | 0,600 | 0,437 |

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 penetapan (%)

| jumlah ketukan | Formula Kontrol |             |             |             |             |
|----------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                | replikasi 1     | replikasi 2 | replikasi 3 | replikasi 4 | replikasi 5 |
| 0              | 100             | 100         | 100         | 100         | 100         |
| 5              | 98              | 99          | 99          | 99          | 98          |
| 10             | 98              | 98          | 98          | 98          | 96          |
| 50             | 95              | 96          | 96          | 95          | 94          |
| 100            | 93              | 95          | 94          | 94          | 92          |
| 150            | 92              | 94          | 93          | 93          | 91          |
| 200            | 91              | 93          | 92          | 92          | 90          |
| 250            | 90              | 93          | 92          | 91          | 90          |
| 300            | 90              | 92          | 91          | 91          | 89          |
| 350            | 89              | 92          | 91          | 90          | 89          |
| 400            | 89              | 92          | 91          | 90          | 89          |
| 450            | 89              | 92          | 91          | 90          | 89          |
| 500            | 89              | 92          | 91          | 90          | 89          |
| Tap (%)        | 11              | 8           | 9           | 10          | 11          |
| M (gram)       | 49,427          | 49,663      | 49,787      | 50,29       | 48,422      |
| CI (%)         | 11              | 8           | 9           | 10          | 11          |
| X              | 9,8             |             |             |             |             |
| SD             | 1,304           |             |             |             |             |

| jumlah ketukan | Formula I   |             |             |             |             |
|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                | replikasi 1 | replikasi 2 | replikasi 3 | replikasi 4 | replikasi 5 |
| 0              | 100         | 100         | 100         | 100         | 100         |
| 5              | 98          | 98          | 99          | 99          | 98          |
| 10             | 98          | 97          | 98          | 98          | 97          |
| 50             | 95          | 96          | 97          | 96          | 95          |
| 100            | 93          | 95          | 96          | 95          | 94          |
| 150            | 93          | 94          | 95          | 95          | 93          |
| 200            | 92          | 94          | 95          | 94          | 93          |
| 250            | 92          | 93          | 94          | 93          | 93          |
| 300            | 91          | 93          | 93          | 93          | 93          |
| 350            | 91          | 93          | 93          | 93          | 93          |
| 400            | 91          | 93          | 93          | 93          | 93          |
| 450            | 91          | 93          | 93          | 93          | 93          |
| 500            | 91          | 93          | 93          | 93          | 93          |
| Tap (%)        | 9           | 7           | 7           | 7           | 7           |
| M (gram)       | 44,976      | 45,167      | 46,338      | 45,609      | 46,359      |
| CI (%)         | 9           | 7           | 7           | 7           | 7           |
| X              | 7,4         |             |             |             |             |
| SD             | 0,894       |             |             |             |             |



## Lampiran 1.(lanjutan)

## Uji pengetapan (%)

| jumlah ketukan | Formula II  |             |             |             |             |
|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                | replikasi 1 | replikasi 2 | replikasi 3 | replikasi 4 | replikasi 5 |
| 0              | 100         | 100         | 100         | 100         | 100         |
| 5              | 99          | 99          | 99          | 99          | 99          |
| 10             | 99          | 99          | 98          | 99          | 99          |
| 50             | 98          | 98          | 98          | 98          | 98          |
| 100            | 98          | 98          | 97          | 98          | 97          |
| 150            | 97          | 98          | 96          | 98          | 97          |
| 200            | 97          | 97          | 96          | 97          | 96          |
| 250            | 97          | 97          | 96          | 97          | 96          |
| 300            | 96          | 97          | 96          | 96          | 96          |
| 350            | 96          | 97          | 96          | 96          | 96          |
| 400            | 96          | 97          | 96          | 96          | 96          |
| 450            | 96          | 97          | 96          | 96          | 96          |
| 500            | 96          | 97          | 96          | 96          | 96          |
| Tap (%)        | 4           | 3           | 4           | 4           | 4           |
| M (gram)       | 48,219      | 48,459      | 47,202      | 48,207      | 47,722      |
| CI (%)         | 4           | 3           | 4           | 4           | 4           |
| X              | 3,8         |             |             |             |             |
| SD             | 0,447       |             |             |             |             |

| jumlah ketukan | Formula III |             |             |             |             |
|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                | replikasi 1 | replikasi 2 | replikasi 3 | replikasi 4 | replikasi 5 |
| 0              | 100         | 100         | 100         | 100         | 100         |
| 5              | 99          | 99          | 99          | 99          | 99          |
| 10             | 99          | 99          | 99          | 99          | 99          |
| 50             | 98          | 97          | 98          | 98          | 98          |
| 100            | 98          | 96          | 97          | 97          | 97          |
| 150            | 98          | 96          | 97          | 96          | 97          |
| 200            | 97          | 96          | 97          | 96          | 97          |
| 250            | 97          | 96          | 97          | 96          | 97          |
| 300            | 97          | 96          | 97          | 96          | 97          |
| 350            | 97          | 96          | 97          | 96          | 97          |
| 400            | 97          | 96          | 97          | 96          | 97          |
| 450            | 97          | 96          | 97          | 96          | 97          |
| 500            | 97          | 96          | 97          | 96          | 97          |
| Tap (%)        | 3           | 4           | 3           | 4           | 3           |
| M (gram)       | 48,798      | 48,555      | 49,453      | 48,418      | 48,224      |
| CI (%)         | 3           | 4           | 3           | 4           | 3           |
| X              | 3,4         |             |             |             |             |
| SD             | 0,548       |             |             |             |             |



**Lampiran 2. Data uji sifat fisik dari tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan dan pengisi laktosa**

**Uji keseragaman bobot (mg)**

| No.       | Formula    |       |            |       |            |       |            |       |
|-----------|------------|-------|------------|-------|------------|-------|------------|-------|
|           | kontrol    |       | I          |       | II         |       | III        |       |
|           | bobot (mg) | M (%) | bobot (mg) | M (%) | bobot (mg) | M (%) | bobot (mg) | M (%) |
| 1         | 504        | 0,8   | 518        | 1,6   | 500        | 0,0   | 511        | 2,2   |
| 2         | 504        | 0,8   | 506        | 1,2   | 503        | 0,6   | 512        | 2,4   |
| 3         | 509        | 1,8   | 518        | 3,6   | 498        | 0,4   | 508        | 1,6   |
| 4         | 509        | 1,8   | 517        | 3,4   | 501        | 0,2   | 503        | 0,6   |
| 5         | 510        | 2,0   | 515        | 3,0   | 503        | 0,6   | 503        | 0,6   |
| 6         | 509        | 1,8   | 511        | 2,2   | 508        | 1,6   | 507        | 1,4   |
| 7         | 508        | 1,6   | 510        | 2,0   | 504        | 0,8   | 502        | 0,4   |
| 8         | 510        | 2,0   | 500        | 0,0   | 497        | 0,6   | 499        | 0,2   |
| 9         | 508        | 1,6   | 511        | 2,2   | 509        | 1,8   | 492        | 1,6   |
| 10        | 505        | 1,0   | 518        | 3,6   | 506        | 1,2   | 499        | 0,2   |
| 11        | 512        | 2,4   | 507        | 1,4   | 502        | 0,4   | 498        | 0,4   |
| 12        | 512        | 2,4   | 504        | 0,8   | 507        | 1,4   | 504        | 0,8   |
| 13        | 514        | 2,8   | 512        | 2,4   | 503        | 0,6   | 492        | 0,4   |
| 14        | 515        | 3,0   | 503        | 0,6   | 506        | 1,2   | 494        | 1,2   |
| 15        | 517        | 3,4   | 499        | 0,2   | 498        | 0,4   | 500        | 0,0   |
| 16        | 515        | 3,0   | 506        | 1,2   | 509        | 1,8   | 492        | 1,6   |
| 17        | 508        | 1,6   | 518        | 3,6   | 510        | 2,0   | 508        | 1,6   |
| 18        | 504        | 0,8   | 515        | 3,0   | 504        | 0,8   | 505        | 1,0   |
| 19        | 503        | 0,6   | 510        | 2,0   | 507        | 1,4   | 492        | 1,6   |
| 20        | 508        | 1,6   | 508        | 1,6   | 507        | 1,4   | 510        | 2,0   |
| $\bar{X}$ | 509,1      |       | 510,3      |       | 504,1      |       | 501,7      |       |
| SD        | 4,052      |       | 6,114      |       | 3,905      |       | 6,864      |       |

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         | 12,10                | 12,20  | 12,20  | 12,20  | 3,75                  | 3,70  | 3,85  | 3,80  |
| 2         | 12,10                | 12,20  | 12,20  | 12,25  | 3,75                  | 3,75  | 4,00  | 3,70  |
| 3         | 12,10                | 12,25  | 12,25  | 12,20  | 3,70                  | 3,80  | 3,65  | 3,65  |
| 4         | 12,10                | 12,20  | 12,20  | 12,20  | 3,75                  | 3,75  | 3,85  | 3,70  |
| 5         | 12,10                | 12,30  | 12,25  | 12,25  | 3,75                  | 3,85  | 4,00  | 3,75  |
| 6         | 12,10                | 12,20  | 12,20  | 12,30  | 3,70                  | 3,75  | 4,00  | 3,65  |
| 7         | 12,10                | 12,20  | 12,20  | 12,20  | 3,75                  | 3,80  | 4,00  | 3,70  |
| 8         | 12,10                | 12,25  | 12,25  | 12,25  | 3,75                  | 3,75  | 3,85  | 3,65  |
| 9         | 12,15                | 12,25  | 12,20  | 12,20  | 3,75                  | 4,10  | 4,00  | 3,65  |
| 10        | 12,10                | 12,30  | 12,20  | 12,25  | 3,70                  | 3,95  | 3,75  | 3,90  |
| $\bar{X}$ | 12,105               | 12,235 | 12,215 | 12,220 | 3,735                 | 3,820 | 3,895 | 3,715 |
| SD        | 0,016                | 0,041  | 0,024  | 0,026  | 0,024                 | 0,121 | 0,126 | 0,082 |

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)

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         | 0,201   | 0,302 | 0,257 | 0,135 |
| 2         | 0,188   | 0,118 | 0,314 | 0,310 |
| 3         | 0,130   | 0,204 | 0,307 | 0,264 |
| 4         | 0,201   | 0,248 | 0,129 | 0,115 |
| 5         | 0,189   | 0,281 | 0,118 | 0,436 |
| $\bar{X}$ | 0,182   | 0,231 | 0,225 | 0,252 |
| <b>SD</b> | 0,030   | 0,073 | 0,095 | 0,132 |

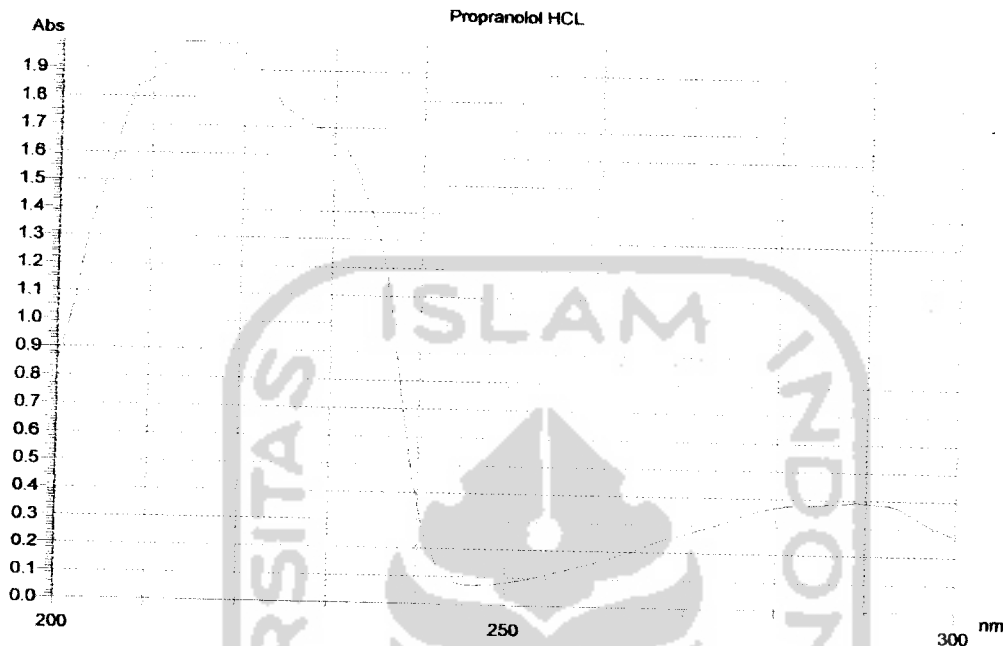
## Uji waktu hancur (menit)

| Hasil uji | Formula |       |       |        |
|-----------|---------|-------|-------|--------|
|           | kontrol | I     | II    | III    |
| 1         | 10,21   | 75,15 | 90,22 | 110,15 |
| 2         | 10,52   | 76,01 | 91,08 | 111,21 |
| 3         | 11,01   | 74,56 | 90,45 | 110,34 |
| 4         | 10,07   | 75,27 | 90,36 | 110,17 |
| 5         | 10,34   | 74,44 | 91,32 | 110,43 |
| $\bar{X}$ | 10,43   | 75,05 | 90,69 | 110,46 |
| <b>SD</b> | 0,364   | 0,676 | 0,497 | 0,435  |

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

Report Date: 11:08:36, 01/18/2007



Sample: Propranolol HCL  
 File name: Kisti Naluri Lamda Max Propranolol HCl pelarut Metanol II.UDS  
 Run Date: 12:30:55, 01/17/2007  
 Operator: Hartanto  
 Comment: Penetapan Lamda Maxs

Instrument Model: U-2800 Spectrophotometer  
 Serial Number: 1  
 ROM Version: 2501 11

Instrument Parameters  
 Measurement Type: Wavelength Scan  
 Data Mode: Abs  
 Starting Wavelength: 300.0 nm  
 Ending Wavelength: 200.0 nm  
 Scan Speed: 400 nm/min  
 Sampling Interval: 0.5 nm  
 Slit Width: 1.50 nm  
 Lamp change mode: Auto  
 Auto change wavelength: 340.0 nm  
 Baseline Correction: User 1  
 Response: Medium  
 Path Length: 10.0 mm  
 (Abs values are corrected to 10 mm path length)

#### Peak Integration

Method: Rectangular  
 Sensitivity: 1  
 Threshold: 0.0100

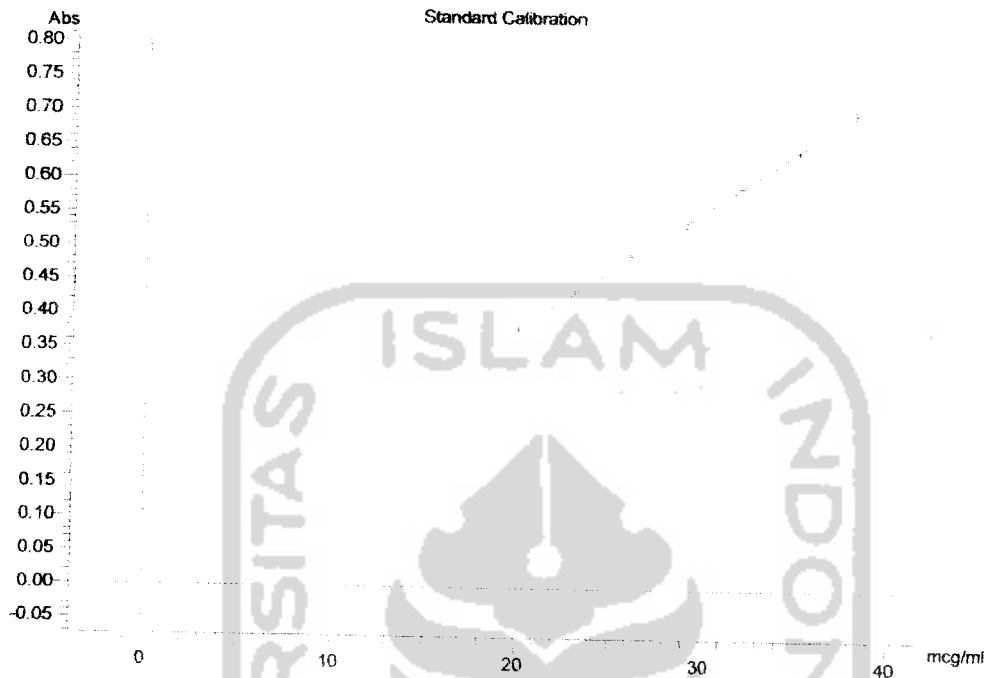
| Peaks | Start (nm) | Apex (nm) | End (nm) | Height (Abs) | Area (Abs*nm) | Valley (nm) | Valley |
|-------|------------|-----------|----------|--------------|---------------|-------------|--------|
| 1     | 340.0      | 319.0     | 316.5    | 0.172        | 1.068         | 316.5       | 0.142  |
| 2     | 316.5      | 289.0     | 248.0    | 0.531        | 22.568        | 248.0       | 0.095  |
| 3     | 248.0      | 210.0     | 200.0    | 2.398        | 81.504        | 200.0       | 1.893  |

#### Data Points

| nm    | Abs    | nm    | Abs   |
|-------|--------|-------|-------|
| 340.0 | -0.006 | 330.0 | 0.004 |
| 320.0 | 0.161  | 310.0 | 0.230 |
| 300.0 | 0.378  | 290.0 | 0.529 |
| 280.0 | 0.491  | 270.0 | 0.340 |
| 260.0 | 0.188  | 250.0 | 0.101 |
| 240.0 | 0.477  | 230.0 | 1.947 |
| 220.0 | 2.222  | 210.0 | 2.398 |
| 200.0 | 1.693  |       |       |

### Lampiran 4. Hasil penetapan kurva baku propranolol HCl dalam metanol

Report Date: 11:03:48, 01/18/2007



Sample: Propranolol HCL  
 File Name: Kisi Naluri 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)

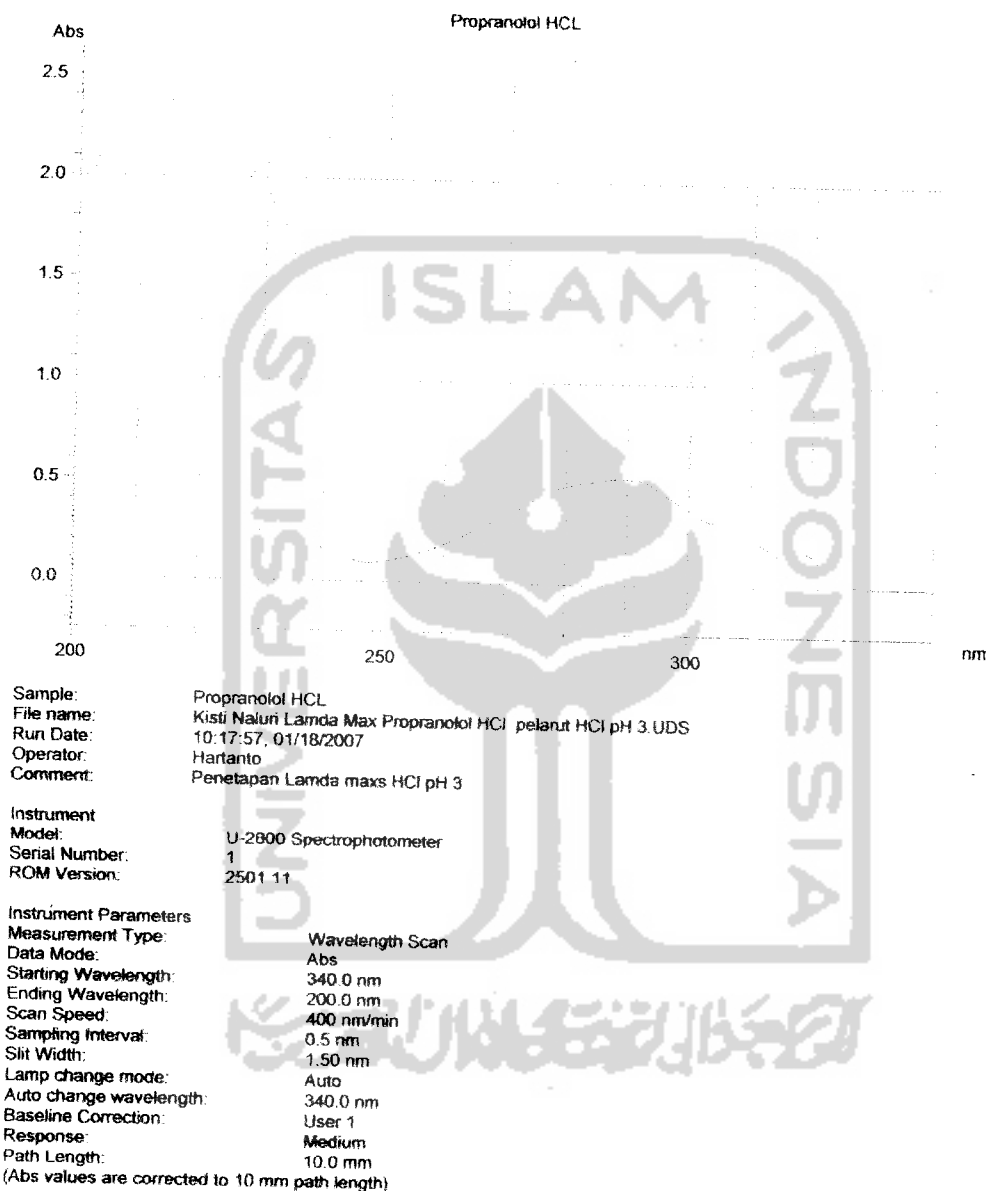
| Std No. / Name | Abs(289.0) | Conc(mcg/ml) | diff   | RD      | t       |
|----------------|------------|--------------|--------|---------|---------|
| 1 Std 1        | 0.381      | 20.000       | -0.121 | -22.295 | -0.6182 |
| 2 Std 2        | 0.440      | 23.000       | 0.210  | 38.645  | 1.0716  |
| 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: 1st order  
 Force curve through zero: Yes  
 Start (mcg/ml): 20.000  
 End (mcg/ml): 38.000  
 A0: 0.0289  
 A1: 0.0177  
 R: 0.9995  
 R2: 0.9991

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

### Lampiran 5. Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam larutan HCl pH 3,0

Report Date: 11:06:44, 01/18/2007



## Peak Integration

**Method:** Rectangular  
**Sensitivity:** 1  
**Threshold:** 0.0100

| Peaks<br>Peak # | Start (nm) | Apex (nm) | End (nm) | Height (Abs) | Area (Abs*nm) | Valley (nm) | vs. # |
|-----------------|------------|-----------|----------|--------------|---------------|-------------|-------|
| 1               | 340.0      | 319.0     | 316.5    | 0.177        | 1.062         | 316.5       | 0.142 |
| 2               | 316.5      | 299.0     | 246.0    | 0.531        | 22.560        | 248.0       | 0.095 |
| 3               | 248.0      | 210.0     | 206.0    | 2.398        | 31.504        | 200.0       | 1.695 |

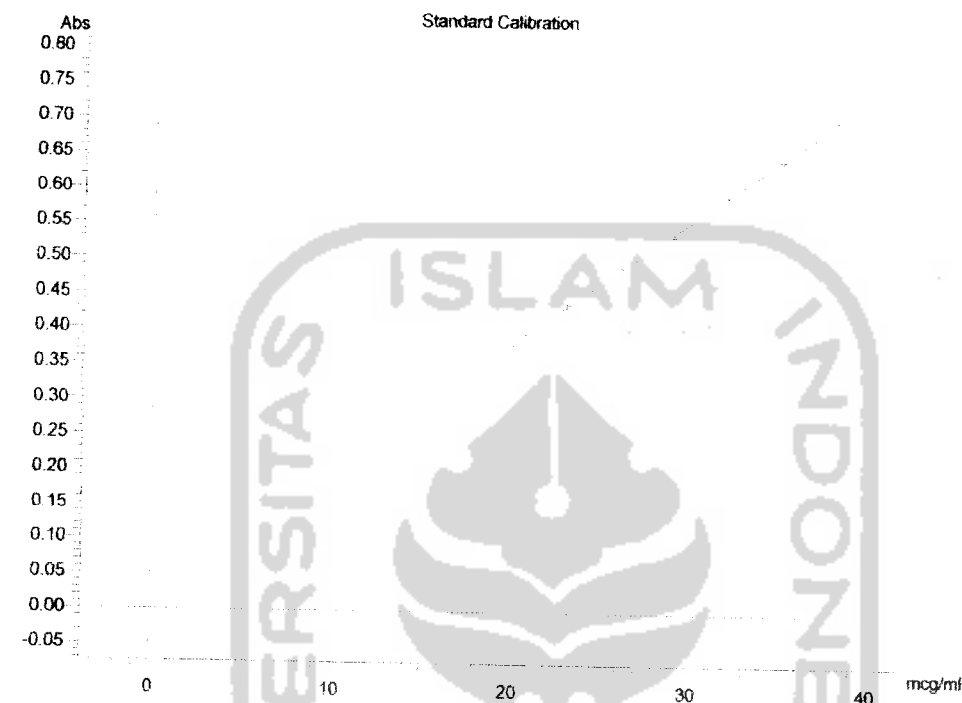
## Data Points

| nm    | Abs   | nm    | Abs   |
|-------|-------|-------|-------|
| 340.0 | 0.000 | 330.0 | 0.004 |
| 320.0 | 0.161 | 316.5 | 0.200 |
| 300.0 | 0.378 | 290.0 | 0.529 |
| 280.0 | 0.491 | 270.0 | 0.340 |
| 260.0 | 0.188 | 250.0 | 0.101 |
| 240.0 | 0.477 | 230.0 | 1.947 |
| 220.0 | 2.222 | 210.0 | 2.398 |
| 200.0 | 1.695 |       |       |



### Lampiran 6. Hasil penetapan kurva baku propranolol HCl dalam HCl pH 3,0

Report Date: 11:03:48, 01/18/2007



Sample: Propranolol HCl  
 File Name: Kisti Naluri 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)

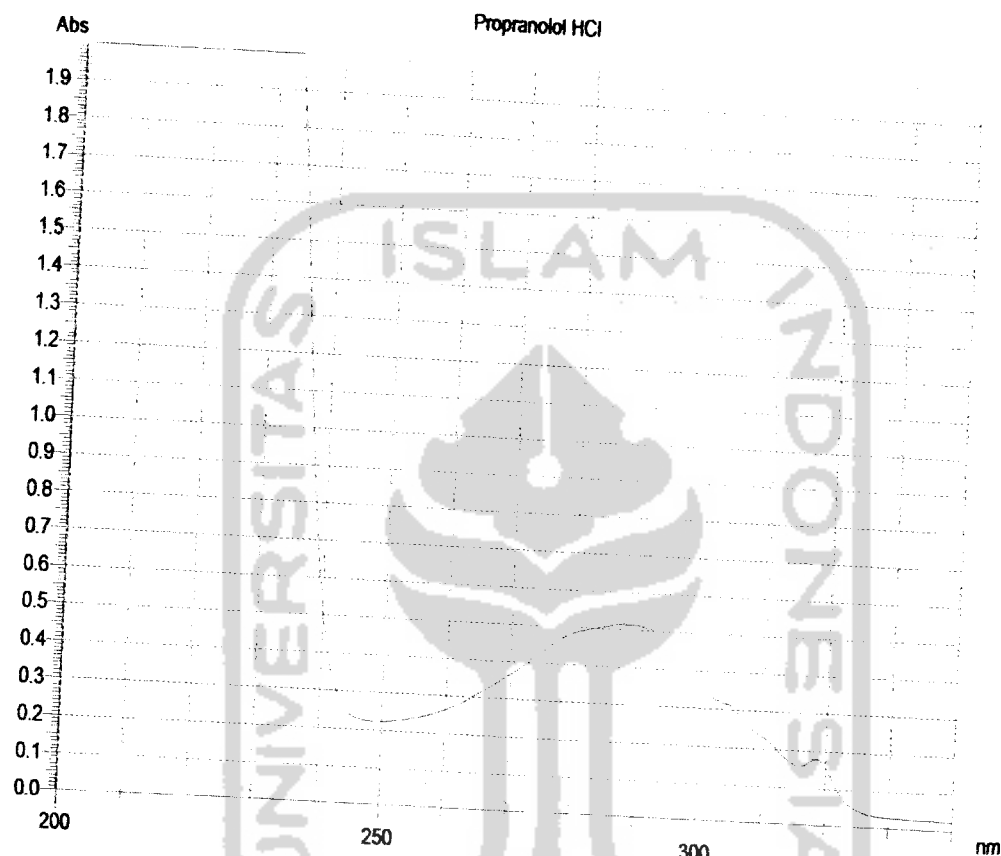
| Std No. / Name | Abs(289.0) | Conc(mcg/ml) | diff   | RD      | t       |
|----------------|------------|--------------|--------|---------|---------|
| 1 Std 1        | 0.381      | 20.000       | -0.121 | -22.295 | -0.6182 |
| 2 Std 2        | 0.440      | 23.000       | 0.210  | 38.645  | 1.0716  |
| 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  | 28.082  | 0.7790  |

Calibration type: 1st order  
 Force curve through zero: Yes  
 Start (mcg/ml): 0.0000  
 End (mcg/ml): 38.0000  
 A0: 0.0000  
 A1: 0.02289  
 R: 0.9995  
 R2: 0.9991

| 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

Report Date: 12:50:28, 05/08/2007



Sample: Propranolol HCl  
 File name: Kisti Natuni lamda Max Propranolol HCl dapar Phospat pH 6,8.UDS  
 Run Date: 12:46:43, 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:       | Wavelength Scan |
| Data Mode:              | Abs             |
| Starting Wavelength:    | 340.0 nm        |
| Ending Wavelength:      | 200.0 nm        |
| Scan Speed:             | 400 nm/min      |
| Sampling Interval:      | 0.5 nm          |
| Slit Width:             | 1.50 nm         |
| Lamp change mode:       | Auto            |
| Auto change wavelength: | 340.0 nm        |
| Baseline Correction:    | User 1          |
| Response:               | Medium          |
| Path Length:            | 10.0 mm         |

(Abs values are corrected to 10 mm path length)

### Lampiran 7. (lanjutan)

#### Peak Integration

Method: Rectangular  
Sensitivity: 1  
Threshold: 0.0100

#### Peaks

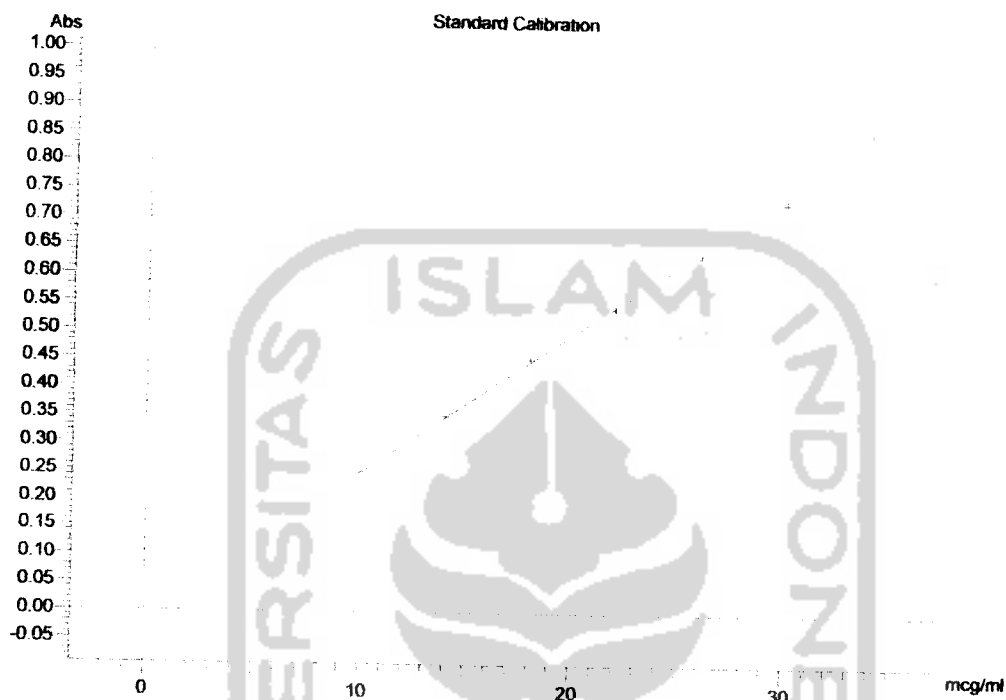
| Peak # | Start (nm) | Apex (nm) | End (nm) | Height (Abs) | Area (Abs*nm) | Valley (nm) | Valley |
|--------|------------|-----------|----------|--------------|---------------|-------------|--------|
| 1      | 340.0      | 318.5     | 316.0    | 0.179        | 1.601         | 316.0       | 0.159  |
| 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 |
| 336.0 | 0.025 | 334.0 | 0.026 |
| 332.0 | 0.027 | 330.0 | 0.029 |
| 328.0 | 0.032 | 326.0 | 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

Report Date: 13:52:57, 05/08/2007



Sample: Propranolol HCl  
 File Name: Kisti Nakuri Kurva Standart Propranolol HCl Dapar Phospat pH 6,8.UDQ  
 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) | diff   | 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  | 0.6175  |
| 4 Std Propranolol 4 | 0.545      | 22.000       | -0.107 | -19.616 | -0.2920 |
| 5 Std Propranolol 5 | 0.637      | 26.000       | -0.406 | -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 propranolol HCl dalam metanol

| Replikasi | Formula    |                     |  |            |                     |  |            |                     |  |            |                     |  |
|-----------|------------|---------------------|--|------------|---------------------|--|------------|---------------------|--|------------|---------------------|--|
|           | Kontrol    |                     |  | I          |                     |  | II         |                     |  | III        |                     |  |
|           | Absorbansi | Konsentrasi (µg/ml) |  | Absorbansi | Konsentrasi (µg/ml) |  | Absorbansi | Konsentrasi (µg/ml) |  | Absorbansi | Konsentrasi (µg/ml) |  |
| 1         | 0,398      | 20,074              |  | 0,428      | 21,539              |  | 0,398      | 20,049              |  | 0,406      | 20,453              |  |
| 2         | 0,428      | 21,574              |  | 0,390      | 19,640              |  | 0,369      | 18,618              |  | 0,376      | 18,942              |  |
| 3         | 0,411      | 20,697              |  | 0,408      | 20,557              |  | 0,401      | 20,233              |  | 0,390      | 19,680              |  |
| 4         | 0,363      | 18,294              |  | 0,398      | 20,039              |  | 0,400      | 20,158              |  | 0,387      | 19,525              |  |
| 5         | 0,400      | 20,168              |  | 0,400      | 20,178              |  | 0,448      | 22,536              |  | 0,447      | 22,526              |  |
| $\bar{X}$ |            | 20,161              |  |            | 20,391              |  |            | 20,319              |  |            | 20,225              |  |
| SD        |            | 1,202               |  |            | 0,721               |  |            | 1,407               |  |            | 1,395               |  |

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 10. Contoh perhitungan jumlah propranolol HCl dalam tablet Lepas lambat menggunakan matriks kitosan dan pengisi laktosa**

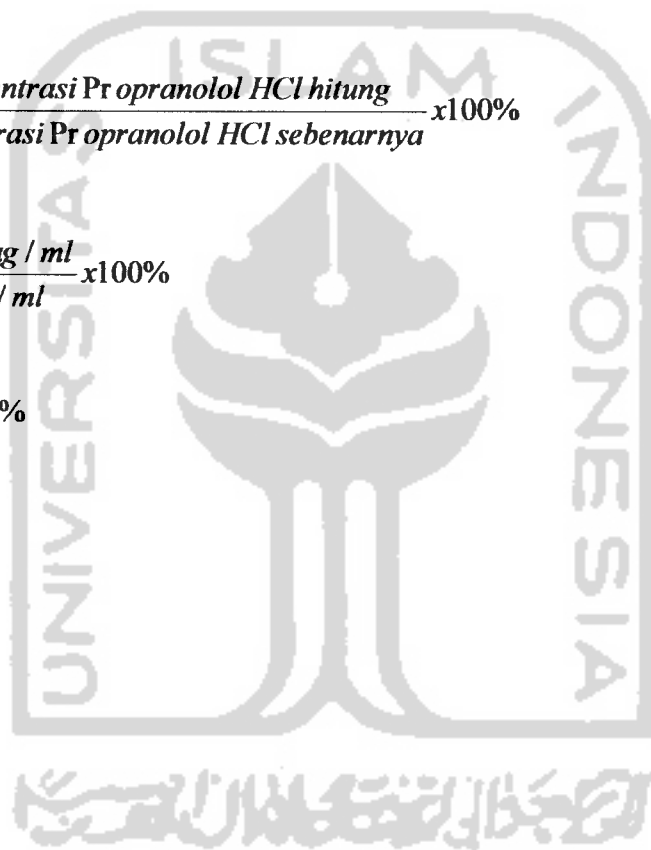
Contoh perhitungan jumlah propranolol HCl dalam tablet lepas lambat formula I replikasi ke-3 :

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

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

$$\text{Kadar} = \frac{20,557 \mu\text{g} / \text{ml}}{20 \mu\text{g} / \text{ml}} \times 100\%$$

$$\text{Kadar} = 102,785 \%$$



**Lampiran 11. Contoh perhitungan jumlah propranolol HCl terdisolusi formula I pada pH 3,0**

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

Persamaan kurva baku  $Y = 0,0177 X + 0,0289$ ;  $R = 0,9995$

| Waktu (menit) | Absorbansi | Pengenceran | mg/1000ml | Kadar Propranolol HCL   |          |                |                 |               |          |        |                |
|---------------|------------|-------------|-----------|-------------------------|----------|----------------|-----------------|---------------|----------|--------|----------------|
|               |            |             |           | mg/1000ml x pengenceran | mg/900ml | Faktor Koreksi | Setelah Koreksi | % Terdisolusi | AUC      | DE(%)  | mg terdisolusi |
| 5             | 0,102      | 1           | 4,13      | 4,13                    | 3,717    | 0              | 3,717           | 3,097         | 7,744    |        | 3,717          |
| 10            | 0,134      | 1           | 5,938     | 5,938                   | 5,344    | 0,021          | 5,365           | 4,471         | 18,920   |        | 5,365          |
| 15            | 0,157      | 1           | 7,237     | 7,237                   | 6,514    | 0,050          | 6,564           | 5,470         | 24,851   |        | 6,564          |
| 30            | 0,202      | 1           | 9,780     | 9,780                   | 8,802    | 0,087          | 8,888           | 7,407         | 96,576   |        | 8,888          |
| 45            | 0,365      | 1           | 18,989    | 18,989                  | 17,090   | 0,135          | 17,225          | 14,354        | 163,209  |        | 17,225         |
| 60            | 0,643      | 1           | 34,695    | 34,695                  | 31,225   | 0,23           | 31,456          | 26,213        | 304,257  |        | 31,456         |
| 90            | 0,166      | 5           | 7,746     | 38,729                  | 34,856   | 0,404          | 35,260          | 29,383        | 833,945  |        | 35,260         |
| 120           | 0,236      | 5           | 11,701    | 58,503                  | 52,653   | 0,597          | 53,250          | 44,375        | 1106,370 |        | 53,250         |
| 150           | 0,312      | 5           | 15,994    | 79,972                  | 71,975   | 0,890          | 72,865          | 60,72         | 1576,430 |        | 72,865         |
| 180           | 0,388      | 5           | 20,288    | 101,441                 | 91,297   | 1,290          | 92,586          | 77,155        | 2068,140 | 34,447 | 92,586         |
|               |            |             |           |                         |          |                |                 |               | 6200,44  |        |                |

### Lampiran 11. (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.

Contoh perhitungan faktor koreksi pada menit ke-45

$$\text{faktor koreksi} = \left( \frac{5ml}{900ml} \times 8,802 \right) + 0,087 = 0,136$$

4. Persentase propranolol HCl terdisolusi dihitung berdasarkan perbandingan kadar propranolol HCl terdisolusi dengan kadar awal propranolol HCl.

Contoh perhitungan % terdisolusi pada menit ke-45

$$\% \text{ terdisolusi} = \left( \frac{17,090}{120} \right) \times 100\% = 14,354\%$$



Lampiran 12. Data hasil uji disolusi dari tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan dan pengisi laktosa pada pH 3,0

| waktu (menit) | Formula Kontrol |         |              |         |        |         |               |        |         |         |
|---------------|-----------------|---------|--------------|---------|--------|---------|---------------|--------|---------|---------|
|               | Replikasi I     |         | Replikasi II |         |        |         | Replikasi III |        |         |         |
|               | mg              | %       | mg           | mg      | %      | mg      | mg            | %      | mg      | %       |
| 5             | 39,178          | 32,648  | 35,619       | 35,619  | 29,682 | 38,924  | 38,924        | 29,682 | 38,924  | 32,436  |
| 10            | 57,447          | 47,872  | 63,528       | 63,528  | 52,940 | 59,733  | 59,733        | 52,940 | 59,733  | 49,778  |
| 15            | 75,307          | 62,756  | 80,660       | 80,660  | 67,217 | 68,708  | 68,708        | 67,217 | 68,708  | 57,257  |
| 30            | 94,536          | 78,780  | 93,308       | 93,308  | 77,757 | 91,714  | 91,714        | 77,757 | 91,714  | 76,428  |
| 45            | 115,140         | 95,950  | 109,838      | 109,838 | 91,532 | 113,828 | 113,828       | 91,532 | 113,828 | 94,857  |
| 60            | 120,094         | 100,078 | 119,593      | 119,593 | 99,660 | 120,554 | 120,554       | 99,660 | 120,554 | 100,462 |
| 90            | 112,614         | 93,845  | 116,686      | 116,686 | 97,238 | 114,094 | 114,094       | 97,238 | 114,094 | 95,078  |
| 120           | 105,851         | 88,209  | 105,115      | 105,115 | 87,596 | 106,323 | 106,323       | 87,596 | 106,323 | 88,603  |

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 12. (lanjutan)

| waktu (menit) | Formula I   |        |        |              |        |        |               |   |  |
|---------------|-------------|--------|--------|--------------|--------|--------|---------------|---|--|
|               | Replikasi I |        |        | Replikasi II |        |        | Replikasi III |   |  |
|               | mg          | %      | mg     | %            | mg     | %      | mg            | % |  |
| 5             | 3,717       | 3,098  | 4,734  | 3,945        | 4,022  | 3,352  |               |   |  |
| 10            | 5,365       | 4,471  | 5,574  | 4,645        | 5,773  | 4,811  |               |   |  |
| 15            | 6,564       | 5,470  | 6,927  | 5,772        | 7,534  | 6,2789 |               |   |  |
| 30            | 8,888       | 7,407  | 9,609  | 8,007        | 10,576 | 8,813  |               |   |  |
| 45            | 17,225      | 14,354 | 17,899 | 14,916       | 17,447 | 14,539 |               |   |  |
| 60            | 31,456      | 26,213 | 31,218 | 26,015       | 30,510 | 25,425 |               |   |  |
| 90            | 35,260      | 29,383 | 36,546 | 30,455       | 38,071 | 31,726 |               |   |  |
| 120           | 53,250      | 44,375 | 51,238 | 42,699       | 52,009 | 43,341 |               |   |  |
| 150           | 72,865      | 60,721 | 68,553 | 57,128       | 77,210 | 64,341 |               |   |  |
| 180           | 92,587      | 77,155 | 91,048 | 75,873       | 93,396 | 77,830 |               |   |  |

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 12. (lanjutan)

| waktu (menit) | Formula II  |        |              |        |               |        |  |  |  |  |
|---------------|-------------|--------|--------------|--------|---------------|--------|--|--|--|--|
|               | Replikasi I |        | Replikasi II |        | Replikasi III |        |  |  |  |  |
|               | mg          | %      | mg           | %      | mg            | %      |  |  |  |  |
| 5             | 3,768       | 3,140  | 4,175        | 3,479  | 3,717         | 3,098  |  |  |  |  |
| 10            | 5,060       | 4,217  | 5,3677       | 4,473  | 4,755         | 3,962  |  |  |  |  |
| 15            | 6,003       | 5,003  | 5,550        | 4,625  | 6,611         | 5,510  |  |  |  |  |
| 30            | 8,375       | 6,979  | 9,546        | 7,955  | 10,767        | 8,972  |  |  |  |  |
| 45            | 11,116      | 9,264  | 11,582       | 9,652  | 12,606        | 10,505 |  |  |  |  |
| 60            | 17,432      | 14,526 | 17,493       | 14,577 | 16,336        | 13,613 |  |  |  |  |
| 90            | 33,239      | 27,699 | 32,487       | 27,073 | 33,713        | 28,095 |  |  |  |  |
| 120           | 49,816      | 41,513 | 48,297       | 40,247 | 50,852        | 42,376 |  |  |  |  |
| 150           | 63,056      | 52,546 | 65,088       | 54,240 | 63,843        | 53,203 |  |  |  |  |
| 180           | 77,385      | 64,488 | 74,852       | 62,377 | 76,651        | 63,876 |  |  |  |  |

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 12. (lanjutan)

| waktu (menit) | Formula III |        |              |        |               |        |             |        |              |        |               |        |
|---------------|-------------|--------|--------------|--------|---------------|--------|-------------|--------|--------------|--------|---------------|--------|
|               | Replikasi I |        | Replikasi II |        | Replikasi III |        | Replikasi I |        | Replikasi II |        | Replikasi III |        |
|               | mg          | %      | mg           | %      | mg            | %      | mg          | %      | mg           | %      | mg            | %      |
| 5             | 3,920       | 3,267  | 4,225        | 3,521  | 4,683         | 3,903  | 4,908       | 4,090  | 5,876        | 4,897  | 6,336         | 5,280  |
| 10            | 4,908       | 4,090  | 6,519        | 5,432  | 7,642         | 6,369  | 5,342       | 4,452  | 8,741        | 7,284  | 9,515         | 7,929  |
| 15            | 5,342       | 4,452  | 10,518       | 8,765  | 11,245        | 9,371  | 7,660       | 6,383  | 15,559       | 12,966 | 16,188        | 13,490 |
| 30            | 7,660       | 6,383  | 27,491       | 22,910 | 26,701        | 22,251 | 9,634       | 8,028  | 36,999       | 30,832 | 37,729        | 31,441 |
| 45            | 9,634       | 8,028  | 47,188       | 39,323 | 48,990        | 40,825 | 16,602      | 13,835 | 59,904       | 49,920 | 61,970        | 51,642 |
| 60            | 16,602      | 13,835 |              |        |               |        | 27,117      | 22,598 |              |        |               |        |
| 90            | 27,117      | 22,598 |              |        |               |        | 35,758      | 29,798 |              |        |               |        |
| 120           | 35,758      | 29,798 |              |        |               |        | 45,636      | 38,030 |              |        |               |        |
| 150           | 45,636      | 38,030 |              |        |               |        | 61,394      | 51,162 |              |        |               |        |
| 180           | 61,394      | 51,162 |              |        |               |        |             |        |              |        |               |        |

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 13. Data hasil uji disolusi dari tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan dan pengisi laktosa pada pH 6,8**

| waktu<br>(menit) | Formula Kontrol |        |  |              |        |  |               |        |  |
|------------------|-----------------|--------|--|--------------|--------|--|---------------|--------|--|
|                  | Replikasi I     |        |  | Replikasi II |        |  | Replikasi III |        |  |
|                  | mg              | %      |  | mg           | %      |  | mg            | %      |  |
| 5                | 38,675          | 32,229 |  | 36,687       | 30,572 |  | 38,133        | 31,777 |  |
| 10               | 58,769          | 48,974 |  | 60,385       | 50,320 |  | 57,862        | 48,219 |  |
| 15               | 71,384          | 59,486 |  | 72,647       | 60,539 |  | 70,653        | 58,877 |  |
| 30               | 90,934          | 75,778 |  | 84,794       | 70,662 |  | 94,355        | 78,630 |  |
| 45               | 101,554         | 84,629 |  | 103,694      | 86,411 |  | 105,537       | 87,948 |  |
| 60               | 110,604         | 92,170 |  | 112,575      | 93,813 |  | 117,501       | 97,918 |  |
| 90               | 117,352         | 97,794 |  | 118,431      | 98,692 |  | 115,432       | 96,193 |  |
| 120              | 111,122         | 92,602 |  | 109,496      | 91,247 |  | 113,709       | 94,757 |  |

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 13. (lanjutan)**

| waktu<br>(menit) | Formula I   |        |        |        |              |        |    |   |               |   |    |   |
|------------------|-------------|--------|--------|--------|--------------|--------|----|---|---------------|---|----|---|
|                  | Replikasi I |        |        |        | Replikasi II |        |    |   | Replikasi III |   |    |   |
|                  | mg          | %      | mg     | %      | mg           | %      | mg | % | mg            | % | mg | % |
| 5                | 3,542       | 2,952  | 3,795  | 3,163  | 3,651        | 3,042  |    |   |               |   |    |   |
| 10               | 4,610       | 3,842  | 4,503  | 3,753  | 5,731        | 4,776  |    |   |               |   |    |   |
| 15               | 6,840       | 5,700  | 7,600  | 6,334  | 7,317        | 6,098  |    |   |               |   |    |   |
| 30               | 7,999       | 6,665  | 9,377  | 7,814  | 10,141       | 8,450  |    |   |               |   |    |   |
| 45               | 15,488      | 12,907 | 11,597 | 9,664  | 12,510       | 10,425 |    |   |               |   |    |   |
| 60               | 29,056      | 24,213 | 25,432 | 21,193 | 24,470       | 20,392 |    |   |               |   |    |   |
| 90               | 33,445      | 27,871 | 37,211 | 31,009 | 42,641       | 35,534 |    |   |               |   |    |   |
| 120              | 50,978      | 42,482 | 53,139 | 44,282 | 54,261       | 45,218 |    |   |               |   |    |   |
| 150              | 72,583      | 60,486 | 68,611 | 57,176 | 67,571       | 56,310 |    |   |               |   |    |   |
| 180              | 80,934      | 67,445 | 80,012 | 66,677 | 80,412       | 67,010 |    |   |               |   |    |   |

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 13. (lanjutan)

| waktu<br>(menit) | Formula II  |        |        |        |              |        |    |   |               |   |    |   |
|------------------|-------------|--------|--------|--------|--------------|--------|----|---|---------------|---|----|---|
|                  | Replikasi I |        |        |        | Replikasi II |        |    |   | Replikasi III |   |    |   |
|                  | mg          | %      | mg     | %      | mg           | %      | mg | % | mg            | % | mg | % |
| 5                | 3,976       | 3,313  | 3,723  | 3,102  | 4,373        | 3,645  |    |   |               |   |    |   |
| 10               | 5,010       | 4,175  | 5,226  | 4,355  | 5,735        | 4,779  |    |   |               |   |    |   |
| 15               | 6,990       | 5,825  | 7,315  | 6,096  | 7,791        | 6,492  |    |   |               |   |    |   |
| 30               | 9,594       | 7,995  | 10,463 | 8,720  | 10,834       | 9,028  |    |   |               |   |    |   |
| 45               | 11,997      | 9,997  | 13,557 | 11,298 | 13,388       | 11,156 |    |   |               |   |    |   |
| 60               | 16,183      | 13,486 | 20,933 | 17,444 | 18,124       | 15,103 |    |   |               |   |    |   |
| 90               | 29,356      | 24,463 | 29,506 | 24,588 | 29,645       | 24,704 |    |   |               |   |    |   |
| 120              | 44,734      | 37,279 | 37,367 | 31,139 | 44,049       | 36,707 |    |   |               |   |    |   |
| 150              | 56,185      | 46,821 | 57,090 | 47,575 | 54,592       | 45,493 |    |   |               |   |    |   |
| 180              | 71,674      | 59,728 | 71,138 | 59,281 | 69,710       | 58,092 |    |   |               |   |    |   |

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 13. (lanjutan)**

| waktu<br>(menit) | Formula III |        |        |        |              |        |    |   |               |   |    |   |
|------------------|-------------|--------|--------|--------|--------------|--------|----|---|---------------|---|----|---|
|                  | Replikasi I |        |        |        | Replikasi II |        |    |   | Replikasi III |   |    |   |
|                  | mg          | %      | mg     | %      | mg           | %      | mg | % | mg            | % | mg | % |
| 5                | 3,687       | 3,072  | 3,759  | 3,133  | 3,651        | 3,042  |    |   |               |   |    |   |
| 10               | 4,502       | 3,752  | 4,611  | 3,843  | 4,791        | 3,993  |    |   |               |   |    |   |
| 15               | 5,539       | 4,616  | 6,263  | 5,219  | 6,842        | 5,702  |    |   |               |   |    |   |
| 30               | 7,811       | 6,509  | 9,804  | 8,170  | 10,024       | 8,354  |    |   |               |   |    |   |
| 45               | 11,757      | 9,798  | 11,593 | 9,661  | 11,959       | 9,966  |    |   |               |   |    |   |
| 60               | 14,569      | 12,141 | 18,777 | 15,647 | 17,663       | 14,719 |    |   |               |   |    |   |
| 90               | 21,842      | 18,201 | 23,507 | 19,589 | 23,977       | 19,981 |    |   |               |   |    |   |
| 120              | 29,913      | 24,928 | 29,491 | 24,576 | 29,783       | 24,819 |    |   |               |   |    |   |
| 150              | 43,017      | 35,848 | 42,881 | 35,734 | 41,621       | 34,684 |    |   |               |   |    |   |
| 180              | 59,880      | 49,900 | 59,020 | 49,183 | 58,476       | 48,730 |    |   |               |   |    |   |

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 14. Jumlah propranolol HCl terlepas dari sediaan tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan pada pH 3,0**

**Jumlah propranolol HCl terlepas (mg)**

| waktu (menit) | akar waktu (menit) | Formula |         |        |        |
|---------------|--------------------|---------|---------|--------|--------|
|               |                    | kontrol | I       | II     | III    |
| 5             | 2,236              | 37,907  | 4,158   | 3,886  | 4,276  |
| 10            | 3,162              | 60,236  | 5,571   | 5,061  | 5,707  |
| 15            | 3,873              | 74,892  | 7,008   | 6,055  | 6,5017 |
| 30            | 5,477              | 93,186  | 9,691   | 9,563  | 8,639  |
| 45            | 6,708              | 112,936 | 17,524  | 11,768 | 10,466 |
| 60            | 7,746              | 120,080 | 31,0614 | 17,087 | 16,116 |
| 90            | 9,487              | 114,465 | 36,626  | 33,147 | 27,103 |
| 120           | 10,954             | 105,763 | 52,166  | 49,655 | 36,828 |
| 150           | 12,247             |         | 72,876  | 63,996 | 47,271 |
| 180           | 13,416             |         | 92,343  | 76,296 | 61,090 |

**Jumlah propranolol HCl terlepas (%)**

| waktu (menit) | akar waktu (menit) | Formula |        |        |        |
|---------------|--------------------|---------|--------|--------|--------|
|               |                    | kontrol | I      | II     | III    |
| 5             | 2,236              | 31,589  | 3,465  | 3,239  | 3,564  |
| 10            | 3,162              | 50,197  | 4,642  | 4,217  | 4,756  |
| 15            | 3,873              | 62,410  | 5,840  | 5,046  | 5,418  |
| 30            | 5,477              | 77,655  | 8,076  | 7,969  | 7,199  |
| 45            | 6,708              | 94,113  | 14,603 | 9,807  | 8,721  |
| 60            | 7,746              | 100,067 | 25,884 | 14,239 | 13,430 |
| 90            | 9,487              | 95,387  | 30,521 | 27,622 | 22,586 |
| 120           | 10,954             | 88,136  | 43,471 | 41,379 | 30,690 |
| 150           | 12,247             |         | 60,730 | 53,330 | 39,393 |
| 180           | 13,416             |         | 76,953 | 63,580 | 50,908 |

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 15. Jumlah propranolol HCl terlepas dari sediaan tablet lepas lambat menggunakan matriks kitosan pada pH 6,8**

**Jumlah propranolol HCl terlepas (mg)**

| waktu (menit) | akar waktu (menit) | Formula |        |        |        |
|---------------|--------------------|---------|--------|--------|--------|
|               |                    | kontrol | I      | II     | III    |
| 5             | 2,236              | 37,831  | 3,663  | 4,024  | 3,699  |
| 10            | 3,162              | 59,005  | 4,948  | 5,324  | 4,635  |
| 15            | 3,873              | 71,561  | 7,253  | 7,365  | 6,215  |
| 30            | 5,477              | 90,028  | 9,172  | 10,297 | 9,213  |
| 45            | 6,708              | 103,595 | 13,198 | 12,980 | 11,770 |
| 60            | 7,746              | 113,560 | 26,319 | 18,413 | 17,003 |
| 90            | 9,487              | 117,072 | 37,765 | 29,502 | 23,109 |
| 120           | 10,954             | 111,442 | 52,793 | 42,050 | 29,729 |
| 150           | 12,247             |         | 69,589 | 55,955 | 42,507 |
| 180           | 13,416             |         | 80,453 | 70,841 | 59,125 |

**Jumlah propranolol HCl terlepas (%)**

| waktu (menit) | akar waktu (menit) | Formula |        |        |        |
|---------------|--------------------|---------|--------|--------|--------|
|               |                    | kontrol | I      | II     | III    |
| 5             | 2,236              | 31,526  | 3,052  | 3,353  | 3,082  |
| 10            | 3,162              | 49,171  | 4,123  | 4,436  | 3,863  |
| 15            | 3,873              | 59,634  | 6,044  | 6,138  | 5,179  |
| 30            | 5,477              | 75,023  | 7,643  | 8,581  | 7,677  |
| 45            | 6,708              | 86,329  | 10,999 | 10,817 | 9,808  |
| 60            | 7,746              | 94,634  | 21,933 | 15,344 | 14,169 |
| 90            | 9,487              | 97,560  | 31,471 | 24,585 | 19,257 |
| 120           | 10,954             | 92,869  | 43,994 | 35,042 | 24,774 |
| 150           | 12,247             |         | 57,991 | 46,630 | 35,422 |
| 180           | 13,416             |         | 67,044 | 59,034 | 49,271 |

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 16. Harga k (konstanta pelepasan) dan DE<sub>180</sub> (%) pada pH 3,0**

**Harga k (konstanta pelepasan)**

| Replikasi | Formula |       |       |       |
|-----------|---------|-------|-------|-------|
|           | Kontrol | I     | II    | III   |
| 1         | 0,526   | 0,497 | 0,431 | 0,320 |
| 2         | 0,517   | 0,476 | 0,423 | 0,315 |
| 3         | 0,550   | 0,505 | 0,429 | 0,321 |
| $\bar{X}$ | 0,522   | 0,493 | 0,428 | 0,319 |
| SD        | 0,006   | 0,015 | 0,004 | 0,003 |

**Harga DE<sub>180</sub> (%)**

| Replikasi | Formula |        |        |        |
|-----------|---------|--------|--------|--------|
|           | Kontrol | I      | II     | III    |
| 1         | 83,678  | 34,447 | 29,319 | 22,716 |
| 2         | 84,150  | 33,758 | 29,225 | 23,165 |
| 3         | 83,289  | 35,420 | 29,762 | 23,793 |
| $\bar{X}$ | 83,706  | 34,542 | 29,435 | 23,225 |
| SD        | 0,431   | 0,825  | 0,287  | 0,541  |

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 17. Harga k (konstanta pelepasan) dan DE<sub>180</sub> (%) pada pH 6,8**

**Harga k (konstanta pelepasan)**

| Replikasi | Formula |       |       |       |
|-----------|---------|-------|-------|-------|
|           | Kontrol | I     | II    | III   |
| 1         | 0,581   | 0,460 | 0,384 | 0,298 |
| 2         | 0,584   | 0,454 | 0,370 | 0,290 |
| 3         | 0,599   | 0,455 | 0,367 | 0,285 |
| $\bar{X}$ | 0,588   | 0,456 | 0,374 | 0,291 |
| SD        | 0,010   | 0,003 | 0,009 | 0,007 |

**Harga DE<sub>180</sub> (%)**

| Replikasi | Formula |        |        |        |
|-----------|---------|--------|--------|--------|
|           | Kontrol | I      | II     | III    |
| 1         | 81,697  | 32,590 | 26,788 | 20,644 |
| 2         | 81,718  | 32,284 | 26,551 | 21,341 |
| 3         | 83,314  | 33,105 | 26,823 | 21,187 |
| $\bar{X}$ | 82,243  | 32,660 | 26,721 | 21,057 |
| SD        | 0,928   | 0,415  | 0,148  | 0,366  |

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 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 3,0

| Waktu (menit) | propranolol HCl terdisolusi |
|---------------|-----------------------------|
| 5             | 3,717                       |
| 10            | 5,365                       |
| 15            | 6,564                       |
| 30            | 8,888                       |
| 45            | 17,225                      |
| 60            | 31,456                      |
| 90            | 35,260                      |
| 120           | 53,250                      |
| 150           | 72,865                      |
| 180           | 92,586                      |

Persamaan garisnya adalah  $Y = 0,497X - 2,341$  ;  $r = 0,991$

Harga k = 0,497 mg/menit

### Lampiran 19. Contoh perhitungan harga DE<sub>180</sub> (%)

Replikasi I dari Formula I

| Waktu (menit)                     | % terdisolusi | Perhitungan                                    | AUC      |
|-----------------------------------|---------------|--|----------|
| 5                                 | 3,097         | $(3,097+0) \times 1/2(5-0)+0$                  | 7,744    |
| 10                                | 4,471         | $(4,471+3,097) \times 1/2(10-5)+7,744$         | 18,920   |
| 15                                | 5,470         | $(5,470+4,471) \times 1/2(15-10)+18,920$       | 24,851   |
| 30                                | 7,407         | .  | 96,576   |
| 45                                | 14,354        | .  | 163,209  |
| 60                                | 26,213        | .  | 304,257  |
| 90                                | 29,383        | .  | 833,945  |
| 120                               | 44,375        | $(44,375+29,383) \times 1/2(120-90)+833,845$   | 1106,373 |
| 150                               | 60,720        | $(60,720+44,375) \times 1/2(150-120)+1106,373$ | 1576,433 |
| 180                               | 77,155        | $(77,155+60,720) \times 1/2(180-150)+1576,433$ | 2068,138 |
| AUC kumulatif sampai menit ke-180 |               |  | 6200,444 |

Harga DE<sub>180</sub> (%) dihitung dengan rumus :

$$DE_{180} (\%) = \frac{AUC \text{ kumulatif sampai menit ke } -180}{180 \times \text{jumlah zat terlarut } 100\%} \times 100\%$$

$$DE_{180} (\%) = \frac{6200,444}{180 \times 100} \times 100\%$$

$$= 34,447 \%$$

**Lampiran 20. Perhitungan analisis varian satu jalan dan uji *Tukey* dengan taraf kepercayaan 95 % untuk k (konstanta pelepasan) dan  $DE_{180}$  (%) pada pH 3,0**

Perhitungan analisis varian satu jalan untuk k (konstanta pelepasan)

**NPar Tests**

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

|                                  |                | konstanta pelepasan pada pH 3,0 |
|----------------------------------|----------------|---------------------------------|
| N                                |                | 12                              |
| Normal Parameters <sup>a,b</sup> | Mean           | ,44242                          |
|                                  | Std. Deviation | 8,4557E-02                      |
| Most Extreme Differences         | Absolute       | ,174                            |
|                                  | Positive       | ,174                            |
|                                  | Negative       | -,159                           |
| Kolmogorov-Smirnov Z             |                | ,604                            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)           |                | ,858                            |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Test of Homogeneity of Variances**

konstanta pelepasan pada pH 3,0

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 3,492            | 3   | 8   | ,070 |

**Oneway**

**Descriptives**

konstanta pelepasan pada pH 3,0

|           | N  | Mean   | Std. Deviation | Std. Error | 5% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|-----------|----|--------|----------------|------------|---------------------------------|-------------|---------|---------|
|           |    |        |                |            | Lower Bound                     | Upper Bound |         |         |
| F Kontrol | 3  | ,53067 | 1,7474E-02     | 1,01E-02   | ,48726                          | ,57407      | ,516    | ,550    |
| F1        | 3  | ,49267 | 1,4978E-02     | 3,65E-03   | ,45546                          | ,52987      | ,476    | ,505    |
| F2        | 3  | ,42767 | 4,1633E-03     | 2,40E-03   | ,41732                          | ,43801      | ,423    | ,431    |
| F3        | 3  | ,31867 | 3,2146E-03     | 1,86E-03   | ,31068                          | ,32665      | ,315    | ,321    |
| Total     | 12 | ,44242 | 8,4557E-02     | 2,44E-02   | ,38869                          | ,49614      | ,315    | ,550    |

## Lampiran 20. (lanjutan)

### ANOVA

konstanta pelepasan pada pH 3,0

|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F       | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|---------|------|
| Between Groups | 7,753E-02      | 3  | 2,584E-02   | 185,489 | ,000 |
| Within Groups  | 1,115E-03      | 8  | 1,393E-04   |         |      |
| Total          | 7,865E-02      | 11 |             |         |      |

### Post Hoc Tests

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: konstanta pelepasan pada pH 3,0

Tukey HSD

| (I) formula | (J) formula | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |              |
|-------------|-------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|--------------|
|             |             |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound  |
| F Kontrol   | F1          | 3,8000E-02*           | 9,64E-03   | ,018 | 7,1356E-03              | 6,8864E-02   |
|             | F2          | ,10300*               | 9,64E-03   | ,000 | 7,2136E-02              | ,13386       |
|             | F3          | ,21200*               | 9,64E-03   | ,000 | ,18114                  | ,24286       |
| F1          | F Kontrol   | -3,800E-02*           | 9,64E-03   | ,018 | -6,8864E-02             | -7,1356E-03  |
|             | F2          | 6,5000E-02*           | 9,64E-03   | ,001 | 3,4136E-02              | 9,5864E-02   |
|             | F3          | ,17400*               | 9,64E-03   | ,000 | ,14314                  | ,20486       |
| F2          | F Kontrol   | -,10300*              | 9,64E-03   | ,000 | -,13386                 | -7,21356E-02 |
|             | F1          | -6,500E-02*           | 9,64E-03   | ,001 | -9,5864E-02             | -3,41356E-02 |
|             | F3          | ,10900*               | 9,64E-03   | ,000 | 7,8136E-02              | ,13986       |
| F3          | F Kontrol   | -,21200*              | 9,64E-03   | ,000 | -,24286                 | -,18114      |
|             | F1          | -,17400*              | 9,64E-03   | ,000 | -,20486                 | -,14314      |
|             | F2          | -,10900*              | 9,64E-03   | ,000 | -,13986                 | -7,81356E-02 |

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

### Homogeneous Subsets

konstanta pelepasan pada pH 3,0

Tukey HSD<sup>a</sup>

| formula   | N | Subset for alpha = .05 |        |        |        |
|-----------|---|------------------------|--------|--------|--------|
|           |   | 1                      | 2      | 3      | 4      |
| F3        | 3 | ,31867                 |        |        |        |
| F2        | 3 |                        | ,42767 |        |        |
| F1        | 3 |                        |        | ,49267 |        |
| F Kontrol | 3 |                        |        |        | ,53067 |
| 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 20. (lanjutan)

Perhitungan analisis varian satu jalan untuk DE<sub>180</sub> (%)

### NPar Tests

#### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

|                                  |                | DE 180   |
|----------------------------------|----------------|----------|
| N                                |                | 12       |
| Normal Parameters <sup>a,b</sup> | Mean           | 42,72683 |
|                                  | Std. Deviation | 25,06772 |
| Most Extreme Differences         | Absolute       | ,365     |
|                                  | Positive       | ,365     |
|                                  | Negative       | -,212    |
| Kolmogorov-Smirnov Z             |                | 1,263    |
| Asymp. Sig. (2-tailed)           |                | ,082     |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

#### Test of Homogeneity of Variances

| DE 180           |     |     |      |
|------------------|-----|-----|------|
| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
| ,923             | 3   | 8   | ,472 |

### Oneway

#### Descriptives

| DE 180    |    |          |                |            |                                  |             |         |         |
|-----------|----|----------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|           | N  | Mean     | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|           |    |          |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| F Kontrol | 3  | 83,70567 | ,43117         | ,24893     | 82,63459                         | 84,77674    | 83,289  | 84,150  |
| F1        | 3  | 34,54167 | ,83503         | ,48211     | 32,46733                         | 36,61601    | 33,758  | 35,420  |
| F2        | 3  | 29,43533 | ,28678         | ,16557     | 28,72293                         | 30,14773    | 29,225  | 29,762  |
| F3        | 3  | 23,22467 | ,54097         | ,31233     | 21,88081                         | 24,56852    | 22,716  | 23,793  |
| Total     | 12 | 42,72683 | 25,06772       | 7,23643    | 26,79956                         | 58,65410    | 22,716  | 84,150  |

#### ANOVA

| DE 180         |                |    |             |          |      |
|----------------|----------------|----|-------------|----------|------|
|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F        | Sig. |
| Between Groups | 6909,781       | 3  | 2303,260    | 7323,088 | ,000 |
| Within Groups  | 2,516          | 8  | ,315        |          |      |
| Total          | 6912,297       | 11 |             |          |      |

## Lampiran 20. (lanjutan)

### Post Hoc Tests

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: DE 180

Tukey HSD

| (I) formula | (J) formula | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|-------------|-------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
|             |             |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| F Kontrol   | F1          | 49,16400*             | ,45791     | ,000 | 47,69759                | 50,63041    |
|             | F2          | 54,27033*             | ,45791     | ,000 | 52,80393                | 55,73674    |
|             | F3          | 60,48100*             | ,45791     | ,000 | 59,01459                | 61,94741    |
| F1          | F Kontrol   | -49,16400*            | ,45791     | ,000 | -50,63041               | -47,69759   |
|             | F2          | 5,10633*              | ,45791     | ,000 | 3,63993                 | 6,57274     |
|             | F3          | 11,31700*             | ,45791     | ,000 | 9,85059                 | 12,78341    |
| F2          | F Kontrol   | -54,27033*            | ,45791     | ,000 | -55,73674               | -52,80393   |
|             | F1          | -5,10633*             | ,45791     | ,000 | -6,57274                | -3,63993    |
|             | F3          | 6,21067*              | ,45791     | ,000 | 4,74426                 | 7,67707     |
| F3          | F Kontrol   | -60,48100*            | ,45791     | ,000 | -61,94741               | -59,01459   |
|             | F1          | -11,31700*            | ,45791     | ,000 | -12,78341               | -9,85059    |
|             | F2          | -6,21067*             | ,45791     | ,000 | -7,67707                | -4,74426    |

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

### Homogeneous Subsets

DE 180



Tukey HSD<sup>a</sup>

| formula   | N | Subset for alpha = .05 |          |          |          |
|-----------|---|------------------------|----------|----------|----------|
|           |   | 1                      | 2        | 3        | 4        |
| F3        | 3 | 23,22467               |          |          |          |
| F2        | 3 |                        | 29,43533 |          |          |
| F1        | 3 |                        |          | 34,54167 |          |
| F Kontrol | 3 |                        |          |          | 83,70567 |
| 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 DE<sub>180</sub> (%) pada pH 6,8**

Perhitungan analisis varian satu jalan untuk k (konstanta pelepasan)

**NPar Tests**

**One-Sample Kolmogorov-Smimov Test**

|                          |     |                | konstanta pelepasan pada pH 6,8 |
|--------------------------|-----|----------------|---------------------------------|
| N                        |     |                | 12                              |
| Normal Parameters        | a,b | Mean           | ,42725                          |
|                          |     | Std. Deviation | ,11474                          |
| Most Extreme Differences |     | Absolute       | ,160                            |
|                          |     | Positive       | ,147                            |
|                          |     | Negative       | -,160                           |
| Kolmogorov-Smimov Z      |     |                | ,554                            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)   |     |                | ,919                            |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Test of Homogeneity of Variances**

konstanta pelepasan pada pH 6,8

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 1,729            | 3   | 8   | ,238 |

**Oneway**

**Descriptives**

konstanta pelepasan pada pH 6,8

|           | N  | Mean   | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|-----------|----|--------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|           |    |        |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| F Kontrol | 3  | ,58800 | 9,6437E-03     | 5,57E-03   | ,56404                           | ,61196      | ,581    | ,599    |
| F1        | 3  | ,45633 | 3,2146E-03     | 1,86E-03   | ,44835                           | ,46432      | ,454    | ,460    |
| F2        | 3  | ,37367 | 9,0738E-03     | 5,24E-03   | ,35113                           | ,39621      | ,367    | ,384    |
| F3        | 3  | ,29100 | 6,5574E-03     | 3,79E-03   | ,27471                           | ,30729      | ,285    | ,298    |
| Total     | 12 | ,42725 | ,11474         | 3,31E-02   | ,35435                           | ,50015      | ,285    | ,599    |

**ANOVA**

konstanta pelepasan pada pH 6,8

|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F       | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|---------|------|
| Between Groups | ,144           | 3  | 4,812E-02   | 841,778 | ,000 |
| Within Groups  | 4,573E-04      | 8  | 5,717E-05   |         |      |
| Total          | ,145           | 11 |             |         |      |

## Lampiran 21. (lanjutan)

### Post Hoc Tests

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: konstanta pelepasan pada pH 6,8

Tukey HSD

| (I) formula | (J) formula | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |              |
|-------------|-------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|--------------|
|             |             |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound  |
| F Kontrol   | F1          | ,13167*               | 6,17E-03   | ,000 | ,11190                  | ,15144       |
|             | F2          | ,21433*               | 6,17E-03   | ,000 | ,19456                  | ,23410       |
|             | F3          | ,29700*               | 6,17E-03   | ,000 | ,27723                  | ,31677       |
| F1          | F Kontrol   | -,13167*              | 6,17E-03   | ,000 | -,15144                 | -,11190      |
|             | F2          | 8,2667E-02*           | 6,17E-03   | ,000 | 6,2897E-02              | ,10244       |
|             | F3          | ,16533*               | 6,17E-03   | ,000 | ,14556                  | ,18510       |
| F2          | F Kontrol   | -,21433*              | 6,17E-03   | ,000 | -,23410                 | -,19456      |
|             | F1          | -8,267E-02*           | 6,17E-03   | ,000 | -,10244                 | -6,28969E-02 |
|             | F3          | 8,2667E-02*           | 6,17E-03   | ,000 | 6,2897E-02              | ,10244       |
| F3          | F Kontrol   | -,29700*              | 6,17E-03   | ,000 | -,31677                 | -,27723      |
|             | F1          | -,16533*              | 6,17E-03   | ,000 | -,18510                 | -,14556      |
|             | F2          | -8,267E-02*           | 6,17E-03   | ,000 | -,10244                 | -6,28969E-02 |

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

### Homogeneous Subsets

konstanta pelepasan pada pH 6,8

Tukey HSD<sup>a</sup>

| formula   | N | Subset for alpha = .05 |        |        |        |
|-----------|---|------------------------|--------|--------|--------|
|           |   | 1                      | 2      | 3      | 4      |
| F3        | 3 | ,29100                 |        |        |        |
| F2        | 3 |                        | ,37367 |        |        |
| F1        | 3 |                        |        | ,45633 |        |
| F Kontrol | 3 |                        |        |        | ,58800 |
| 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. (lanjutan)

Perhitungan analisis varian satu jalan untuk DE<sub>180</sub> (%)

## NPar Tests

## One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

|                                  |                | DE 180   |
|----------------------------------|----------------|----------|
| N                                |                | 12       |
| Normal Parameters <sup>a,b</sup> | Mean           | 40,67017 |
|                                  | Std. Deviation | 25,43716 |
| Most Extreme Differences         | Absolute       | ,367     |
|                                  | Positive       | ,367     |
|                                  | Negative       | -,216    |
| Kolmogorov-Smirnov Z             |                | 1,271    |
| Asymp. Sig. (2-tailed)           |                | ,079     |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

## Test of Homogeneity of Variances

| DE 180           |     |     |      |  |
|------------------|-----|-----|------|--|
| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |  |
| 4,971            | 3   | 8   | ,031 |  |

## Oneway

## Descriptives

| DE 180    |    |          |                |            |                                  |             |         |         |
|-----------|----|----------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|           | N  | Mean     | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|           |    |          |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| F Kontrol | 3  | 82,24300 | ,92757         | ,53553     | 79,93878                         | 84,54722    | 81,697  | 83,314  |
| F1        | 3  | 32,65967 | ,41491         | ,23955     | 31,62897                         | 33,69036    | 32,284  | 33,105  |
| F2        | 3  | 26,72067 | ,14797         | 8,54E-02   | 26,35308                         | 27,08825    | 26,551  | 26,823  |
| F3        | 3  | 21,05733 | ,36615         | ,21139     | 20,14778                         | 21,96689    | 20,644  | 21,341  |
| Total     | 12 | 40,67017 | 25,43716       | 7,34307    | 24,50817                         | 56,83216    | 20,644  | 83,314  |

## ANOVA

| DE 180         |                |    |             |          |      |
|----------------|----------------|----|-------------|----------|------|
|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F        | Sig. |
| Between Groups | 7115,161       | 3  | 2371,720    | 7982,231 | ,000 |
| Within Groups  | 2,377          | 8  | ,297        |          |      |
| Total          | 7117,538       | 11 |             |          |      |

## Lampiran 21. (lanjutan)

### Post Hoc Tests

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: DE 180

Tukey HSD

| (I) formula | (J) formula | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|-------------|-------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
|             |             |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| F Kontrol   | F1          | 49,58333*             | ,44507     | ,000 | 48,15806                | 51,00861    |
|             | F2          | 55,52233*             | ,44507     | ,000 | 54,09706                | 56,94761    |
|             | F3          | 61,18567*             | ,44507     | ,000 | 59,76039                | 62,61094    |
| F1          | F Kontrol   | -49,58333*            | ,44507     | ,000 | -51,00861               | -48,15806   |
|             | F2          | 5,93900*              | ,44507     | ,000 | 4,51372                 | 7,36428     |
|             | F3          | 11,60233*             | ,44507     | ,000 | 10,17706                | 13,02761    |
| F2          | F Kontrol   | -55,52233*            | ,44507     | ,000 | -56,94761               | -54,09706   |
|             | F1          | -5,93900*             | ,44507     | ,000 | -7,36428                | -4,51372    |
|             | F3          | 5,66333*              | ,44507     | ,000 | 4,23806                 | 7,08861     |
| F3          | F Kontrol   | -61,18567*            | ,44507     | ,000 | -62,61094               | -59,76039   |
|             | F1          | -11,60233*            | ,44507     | ,000 | -13,02761               | -10,17706   |
|             | F2          | -5,66333*             | ,44507     | ,000 | -7,08861                | -4,23806    |

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

### Homogeneous Subsets

DE 180

Tukey HSD<sup>a</sup>

| formula   | N | Subset for alpha = .05 |          |          |          |
|-----------|---|------------------------|----------|----------|----------|
|           |   | 1                      | 2        | 3        | 4        |
| F3        | 3 | 21,05733               |          |          |          |
| F2        | 3 |                        | 26,72067 |          |          |
| F1        | 3 |                        |          | 32,65967 |          |
| F Kontrol | 3 |                        |          |          | 82,24300 |
| 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 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 :

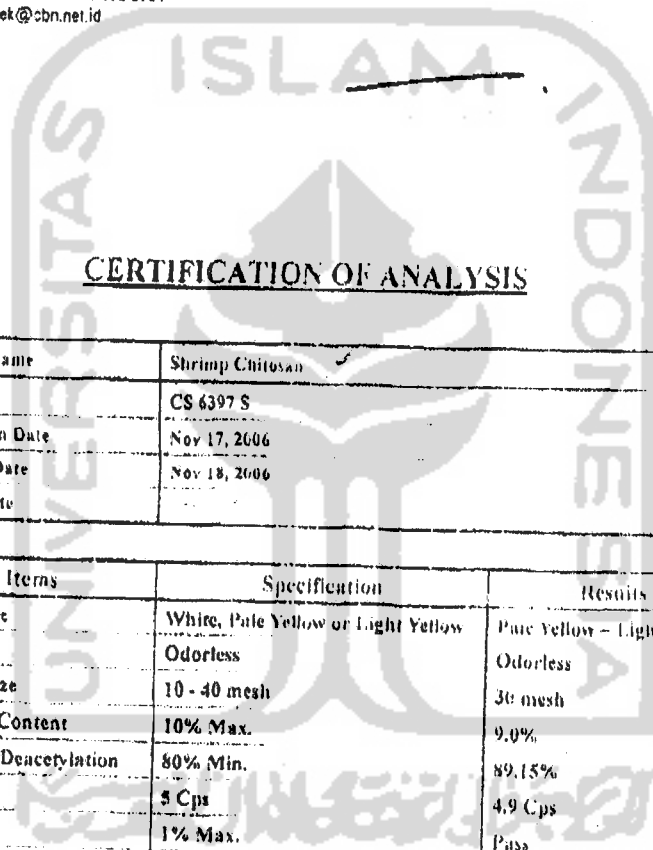
Jl. Cideng Barat NO. 78

Jakarta Pusat 10150 - Indonesia

Telp. (62-21) 352-2733; 3849166

Fax. (62-21) 345-2525; 352-2734

E-mail : olcsek@cbn.net.id



**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 Bacillus       | Negative                           | Negative                   |
| Microbe                 | $3 \times 10^3$ cells/g Max.       | Complies                   |
| Ph                      | 7.0-8.0                            | 7.5                        |

## BRANCH OFFICE

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