

**PENGGUNAAN PRAGELATINISASI PATI SINGKONG SUKSINAT
DALAM SEDIAAN LEPAS LAMBAT GRANUL MUKOADHESIF**

**PANYADEWI WIJAYA
0305050477**



**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
DEPARTEMEN FARMASI
DEPOK
2009**

**PENGGUNAAN PRAGELATINISASI PATI SINGKONG SUKSINAT
DALAM SEDIAAN LEPAS LAMBAT GRANUL MUKOADHESIF**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi**

**Oleh :
PANYADEWI WIJAYA
0305050477**



**DEPOK
2009**

**SKRIPSI : PENGGUNAAN PRAGELATINISASI PATI SINGKONG
SUKSINAT DALAM SEDIAAN LEPAS LAMBAT GRANUL
MUKOADHESIF**

NAMA : PANYADEWI WIJAYA

NPM : 0305050477

SKRIPSI INI TELAH DIPERIKSA DAN DISETUJUI

DEPOK, Juni 2009

Dr. SILVIA SURINI, M.Pharm.Sc

Prof. Dr. EFFIONORA ANWAR, MS

PEMBIMBING I

PEMBIMBING II

Tanggal Lulus Ujian Sidang Sarjana :

Juli 2009

Penguji I : Dr. Herman Suryadi, MS

.....

Penguji II : Dr. Iskandarsyah, MS

.....

Penguji III : Dr. Arry Yanuar, MS

.....

KATA PENGANTAR

Nammo Tassa Bhagavato Arahato Samma Sambuddhassa. Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas keluhuran-Nya sehingga penulis berhasil menyelesaikan skripsi ini. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Penulis mengucapkan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu Dr. Silvia Surini, M. Pharm.Sc selaku dosen pembimbing I dan Prof. Dr. Effionora Anwar, MS selaku dosen pembimbing II atas bimbingan, saran dan dukungan yang begitu besar selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
3. Ibu Prof. Dr. Atiek Soemiati, MS selaku koordinator skripsi yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
4. Ibu Dra. Retnosari Andrajati, MS, PhD., Apt selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan dan saran selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI.

5. Seluruh dosen dan staf pengajar Departemen Farmasi FMIPA UI atas ilmu pengetahuan, didikan, nasihat dan bantuan selama ini.
6. Keluargaku tercinta, Mami, Papi, Santi, Dhika dan Ananda yang tak henti-hentinya memberikan semangat, dukungan dan doa.
7. Teman-teman Keluarga Mahasiswa Buddhis Universitas Indonesia terutama angkatan 2005 dan 2004, teman-teman KBI Farmasetika dan Kimia terutama Erna dan Fitri serta teman-teman angkatan 2005 program reguler terutama Agus, Frans, Sherly, Lia, File, Alam, Bocah dan Take atas dukungan dan kebersamaan selama ini.
8. Seluruh pegawai dan laboran Departemen Farmasi terutama pak Eri , mbak Deva, pak Surya, pak Rustam, pak Suroto, pak Ma'ruf dan mas Dedi atas bantuan selama penulis melakukan penelitian.
9. Ka Berlian, Ko Ris, Ka Vidya, Ka Uwi dan Ka Boge atas bantuannya.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah memberikan bantuan selama masa penelitian dan penyusunan skripsi.

Penulis menyadari banyak kekurangan dalam penyusunan skripsi ini, oleh karenanya penulis mengharapkan kritik dan saran sehingga dapat menjadi kemajuan bagi ilmu yang berkaitan. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan pada umumnya dan ilmu farmasi pada khususnya

Penulis

2009

ABSTRAK

Bentuk sediaan oral lepas terkendali granul mukoadhesif sedang dikembangkan dalam sistem penghantaran obat karena mampu meningkatkan waktu tinggal obat pada saluran cerna dan menahan pelepasan obat lebih lama. Untuk melekat pada saluran cerna dan menahan pelepasan obat digunakan eksipien khusus yang dikenal sebagai polimer mukoadhesif. Berdasarkan penelitian sebelumnya, prigelatinisasi pati singkong suksinat (PPSS) diketahui memiliki potensi sebagai polimer mukoadhesif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan granul yang terbuat dari PPSS dan kombinasinya dengan polimer lain yaitu Carbopol 974P, natrium karboksimetilselulosa (Na CMC) dan metilselulosa dalam menahan pelepasan obat serta menyelidiki kekuatan dan durasi mukoadhesif dari formula yang mengandung PPSS. Durasi pelekatan granul diteliti dengan uji *wash off* sedangkan kekuatan mukoadhesif diuji menggunakan *texture analyser*. Hasil uji *wash off* menunjukkan bahwa formula yang mengandung PPSS 100% (formula 1) mampu melekat pada mukosa lambung paling lama sedangkan formula kombinasi PPSS:Carbopol 974P dengan perbandingan 30:70 (formula 7) mampu melekat pada mukosa usus paling lama diantara formula kombinasi lainnya. Seluruh formula kombinasi PPSS dan Carbopol 974P mampu menahan pelepasan obat lebih lama.

Kata kunci: bentuk sediaan lepas terkendali, mukoadhesif, prigelatinisasi pati singkong suksinat (PPSS).

xiii+120 hlm.; gbr.;tab.;lamp.

Bibliografi: 81(1982-2009)

ABSTRACT

Mucoadhesive granule for oral controlled release has been a topic of interest in the design of drug delivery systems to prolong the residence time of the dosage form at the site of absorption and retard the drug release. Mucoadhesive polymers facilitate intimate contact with the site of absorption and retard the drug release. Based on previous study, pregelatinized cassava starch succinate (PCSS) is potential as mucoadhesive polymer for oral controlled drug delivery system. The purpose of this study was to investigate the drug retarding ability of the granules composed of PCSS and the combinations with other polymers including Carbopol 974P, natrium carboxymethyl cellulose (Na CMC) and methylcellulose as well as to investigate the mucoadhesive strength of the PPCS contained granules. Mucoadhesive duration of the granules was tested by wash off test and mucoadhesive strength was tested by texture analyser. The results of in vitro wash off test indicated that formula PCSS 100% (formula 1) showed the slowest wash-off in gastric mucosa, whereas PCSS:Carbopol 974P 30:70 (formula 7) showed the slowest wash-off in intestinal mucosa for all formulas. Combination formula between PCSS and Carbopol 974P exhibited slow drug release.

Keywords: controlled release dosage form, mucoadhesive, pregelatinized cassava starch succinate (PCSS).

xiii+120 pages.; figs.; tabs.; appendix.

Bibliography: 81 (1982-2009)

DAFTAR ISI

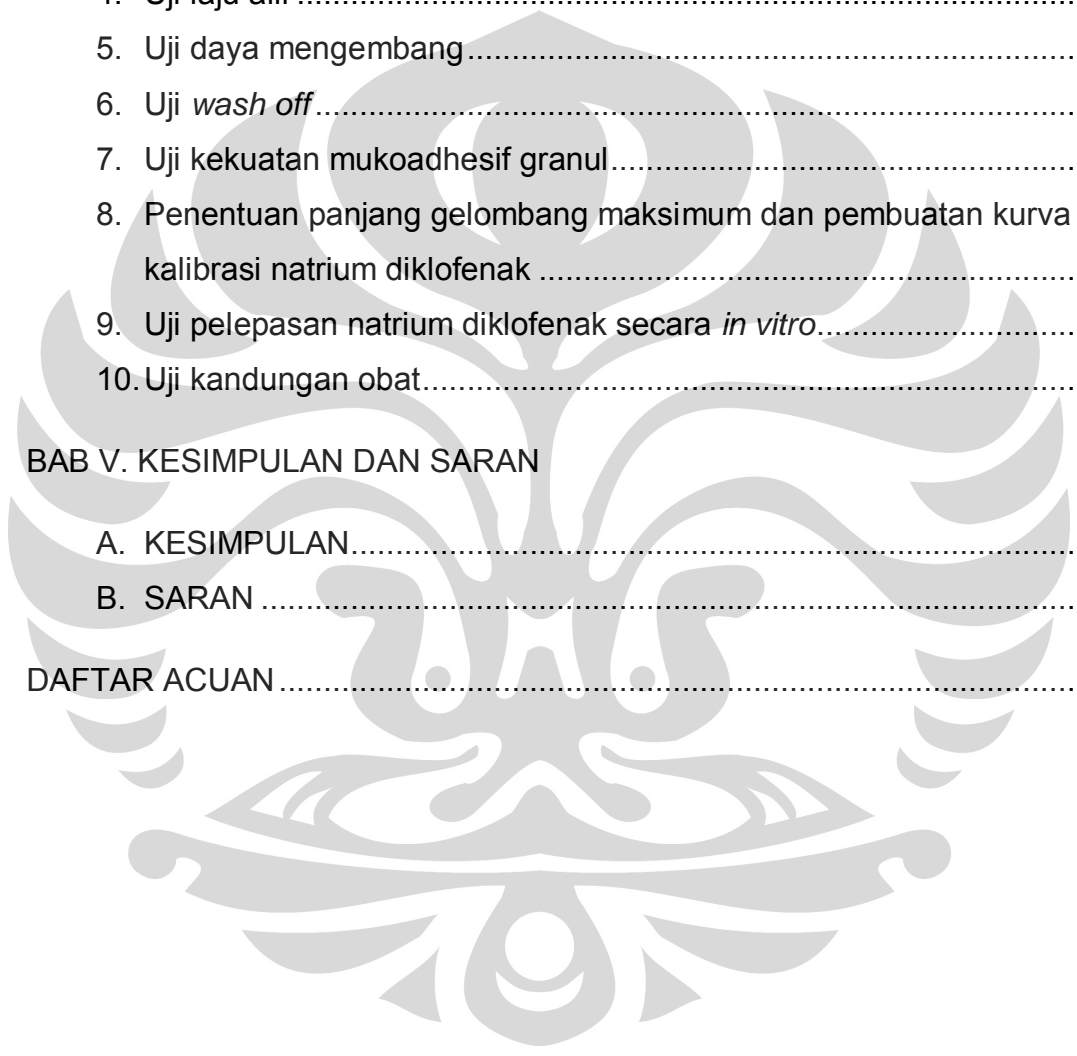
	Halaman
KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	
A. LATAR BELAKANG	1
B. TUJUAN PENELITIAN	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. SEDIAAN ORAL LEPAS TERKENDALI SISTEM MUKOADHESIF ...	6
B. BENTUK SEDIAAN GRANUL	11
C. POLIMER MUKOADHESIF	13
D. PRAGELATINISASI PATI SINGKONG SUKSINAT	14
E. CARBOPOL 974P	16
F. NATRIUM KARBOKSIMETIL SELULOSA	18
G. METILSELULOSA	19
H. NATRIUM DIKLOFENAK	20
I. KINETIKA PELEPASAN OBAT	21

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

A. BAHAN.....	24
B. ALAT	25
C. CARA KERJA	
1. Pembuatan granul mukoadhesif	25
2. Uji faktor perolehan kembali	28
3. Uji kadar air.....	28
4. Uji laju alir	29
5. Uji daya mengembang	29
6. Uji <i>wash off</i>	29
7. Uji kekuatan mukoadhesif granul	30
8. Penentuan panjang gelombang maksimum natrium diklofenak..	31
9. Pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak.....	31
10. Uji pelepasan natrium diklofenak secara <i>in vitro</i>	31
11. Uji kandungan obat.....	32

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL	
1. Pembuatan granul mukoadhesif.....	33
2. Uji faktor perolehan kembali	33
3. Uji kadar air	34
4. Uji laju alir.....	34
5. Uji daya mengembang.....	34
6. Uji <i>wash off</i>	34
7. Uji kekuatan mukoadhesif granul.....	35
8. Penentuan panjang gelombang maksimum natrium diklofenak..	35
9. Pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak	36
10. Uji pelepasan natrium diklofenak secara <i>in vitro</i>	36
11. Uji kandungan obat.....	36



B. PEMBAHASAN	
1. Pembuatan granul mukoadhesif	37
2. Uji faktor perolehan kembali	38
3. Uji kadar air	40
4. Uji laju alir	41
5. Uji daya mengembang	41
6. Uji <i>wash off</i>	43
7. Uji kekuatan mukoadhesif granul	49
8. Penentuan panjang gelombang maksimum dan pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak	54
9. Uji pelepasan natrium diklofenak secara <i>in vitro</i>	55
10. Uji kandungan obat	59
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	
A. KESIMPULAN	61
B. SARAN	61
DAFTAR ACUAN	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1. Reaksi antara pati singkong dengan suksinat anhidrida.....	15
Gambar 2. Serbuk prigelatinisasi pati singkong suksinat.....	73
Gambar 3. Struktur kimia Carbopol 974P.....	17
Gambar 4. Struktur kimia Na CMC.....	19
Gambar 5. Struktur kimia metilselulosa.....	20
Gambar 6. Struktur kimia natrium diklofenak.....	21
Gambar 7. Alat uji <i>wash off</i>	73
Gambar 8. Alat texture analyser.....	73
Gambar 9. Granul mukoadhesif natrium diklofenak.....	74
Gambar 10. Faktor perolehan kembali granul mukoadhesif.....	74
Gambar 11. Kadar air granul mukoadhesif.....	75
Gambar 12. Laju alir granul mukoadhesif.....	75
Gambar 13. Daya mengembang formula kombinasi PPSS-Carbopol 974P dalam larutan klorida pH 1,2.....	76
Gambar 14. Daya mengembang formula kombinasi PPSS-Na CMC dalam larutan klorida pH 1,2.....	76
Gambar 15. Daya mengembang formula kombinasi PPSS-metilselulosa dalam larutan klorida pH 1,2.....	77

Gambar 16. Daya mengembang formula kombinasi PPSS-Carbopol 974P dalam larutan klorida pH 7,2.....	77
Gambar 17. Daya mengembang formula kombinasi PPSS-Na CMC dalam larutan klorida pH 7,2.....	78
Gambar 18. Daya mengembang formula kombinasi PPSS-metilselulosa dalam larutan klorida pH 7,2.....	78
Gambar 19. Perbandingan durasi pelekatan granul pada mukosa lambung dan mukosa usus berdasarkan uji <i>wash off</i>	79
Gambar 20. Profil wash off formula kombinasi PPSS-Carbopol 974P pada mukosa lambung	80
Gambar 21. Profil wash off formula kombinasi PPSS-Na CMC pada mukosa lambung.....	80
Gambar 22. Profil wash off formula kombinasi PPSS-metilselulosa pada mukosa lambung	81
Gambar 23. Profil wash off formula kombinasi PPSS-Carbopol 974P pada mukosa usus.....	81
Gambar 24. Profil wash off formula kombinasi PPSS-Na CMC pada mukosa lambung.....	82
Gambar 25. Profil wash off formula kombinasi PPSS-Carbopol 974P pada mukosa lambung	82
Gambar 26. Kekuatan mukoadhesif granul pada mukosa lambung menggunakan alat <i>texture analyser</i>	83
Gambar 27. Kekuatan mukoadhesif granul pada mukosa usus menggunakan alat <i>texture analyser</i>	83

Gambar 28. Kurva serapan larutan natrium diklofenak baku dalam larutan fosfat pH 7,2 dengan konsentrasi 16,436 ppm.....	84
Gambar 29. Kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam larutan fosfat pH 7,2 .	85
Gambar 30. Profil pelepasan in vitro natrium diklofenak dari granul mukoadhesif formula kombinasi PPSS-Carbopol 974P pada medium fosfat pH 7,2	85
Gambar 31. Profil pelepasan in vitro natrium diklofenak dari granul mukoadhesif formula kombinasi PPSS-Na CMC pada medium fosfat pH 7,2.....	86
Gambar 32. Profil pelepasan in vitro natrium diklofenak dari granul mukoadhesif formula kombinasi PPSS-metilselulosa pada medium fosfat pH 7,2	86
Gambar 33. Granul dari formula 1 yang melekat pada mukosa usus.....	87
Gambar 34. Granul dari formula 2 yang melekat pada mukosa usus.....	87
Gambar 35. Kinetika pelepasan natrium diklofenak model orde nol dari formula 7	88
Gambar 36. Kinetika pelepasan natrium diklofenak model orde satu dari formula 7	88
Gambar 37. Kinetika pelepasan natrium diklofenak model Higuchi dari formula 7	89
Gambar 38. Kinetika pelepasan natrium diklofenak model Korsmeyer-Peppas dari formula 7	89

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Viskositas berbagai jenis larutan Na CMC	18
2. Rumus perhitungan kinetika obat.....	21
3. Hubungan eksponen pelepasan dengan mekanisme pelepasan obat menurut Korsmeyer-Peppas	22
4. Syarat obat terlarut untuk sediaan lepas terkendali	23
5. Formula granul mukoadhesif natrium diklofenak.....	27
6. Faktor perolehan kembali granul natrium diklofenak.....	91
7. Kadar air granul mukoadhesif natrium diklofenak	91
8. Laju alir granul mukoadhesif natrium diklofenak	92
9. Daya mengembang granul mukoadhesif dalam medium klorida pH 1,2..	93
10. Daya mengembang granul mukoadhesif dalam medium fosfat pH 7,2...	94
11. Pelekatan granul mukoadhesif pada mukosa lambung berdasarkan uji <i>wash off</i>	95
12. Pelekatan granul mukoadhesif pada mukosa usus berdasarkan uji <i>wash off</i>	97
13. Kekuatan mukoadhesif granul natrium diklofenak dalam lambung dan usus menggunakan <i>texture analyser</i>	99
14. Data kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam larutan fosfat pH 7,2.....	99
15. Pelepasan natrium diklofenak dari sediaan granul mukoadhesif	100

16. Hasil uji kandungan obat granul mukoadhesif	101
17. Kinetika pelepasan natrium diklofenak dari sediaan granul mukoadhesif...	102



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Hasil uji statistik daya mengembang granul dengan anova satu arah	104
2. Hasil uji statistik kekuatan mukoadhesif granul dengan anova satu arah.....	109
3. Hasil uji statistik pelepasan natrium diklofenak dengan anova satu arah.....	111
4. Rumus penghitungan hasil uji pelepasan obat kumulatif	114
5. Data karakterisasi PPSS.....	115
6. Sertifikat analisa Carbopol 974P.....	116
7. Sertifikat analisa Na CMC.....	117
8. Sertifikat analisa metilselulosa	118
9. Sertifikat analisa natrium diklofenak.....	119
10. Sertifikat analisa tikus putih galur Sprague Dawley.....	120

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Rute pemberian obat secara oral tetap menjadi pilihan utama karena relatif murah, mudah dan nyaman bagi pasien (1). Namun, penggunaan obat secara oral memiliki beberapa permasalahan yang berhubungan dengan bioavailabilitas obat dan tingkat kepatuhan serta kedisiplinan pasien (2). Bioavailabilitas obat dipengaruhi oleh faktor keterbatasan jendela absorpsi obat dan waktu tinggal obat pada daerah absorpsinya (3). Untuk itulah, dewasa ini sedang dikembangkan bentuk sediaan yang dapat meningkatkan waktu tinggal obat dalam saluran cerna dan melokalisasi pemberian obat secara spesifik di saluran cerna serta mampu mengendalikan pelepasan obat yang pada akhirnya mampu meningkatkan efek terapeutik obat dan kenyamanan pasien (4,5). Salah satu jenis sediaan tersebut diatas adalah sediaan lepas terkendali sistem mukoadhesif.

Teknologi sediaan lepas terkendali sistem mukoadhesif menjadi daya tarik tersendiri dalam pengembangan sistem penghantaran obat karena berpotensi dalam meningkatkan kontak antara obat dengan daerah absorpsi (6) serta memperpanjang waktu tinggal obat pada daerah absorpsinya (7). Hal ini dibuktikan dengan hasil penelitian uji mukoadhesif secara *in vitro* yang

menunjukkan sediaan granul mukoadhesif dapat menempel pada mukosa tikus selama lebih dari 8 jam (8), sedangkan penelitian lain secara *in vivo* turut membuktikan bahwa sediaan mukoadhesif dapat memperlama kontakannya dalam saluran cerna anjing hingga 12 jam (9). Penelitian *in vivo* lain juga membuktikan bahwa sediaan mukoadhesif dapat mempertahankan efek hipoglikemik glipizid selama 14 jam (5). Sediaan mukoadhesif juga telah terbukti dapat tertahan selama lebih dari 10 jam dalam saluran cerna manusia (4).

Jenis sediaan oral lepas terkendali sistem mukoadhesif memerlukan suatu bentuk sediaan untuk menghantarkan obat sehingga mencapai efek terapetik yang diinginkan. Granul merupakan salah satu bentuk sediaan yang sedang diteliti dalam pengembangan teknologi sediaan lepas terkendali sistem mukoadhesif. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa granul dapat melekat pada mukosa lambung maupun usus tikus serta mampu mengendalikan pelepasan obat (8,10,11). Granul memerlukan eksipien khusus untuk melakukan pelekatan pada mukus dan untuk mengendalikan pelepasan zat aktifnya (12). Eksipien tersebut lebih dikenal sebagai polimer mukoadhesif. Polimer-polimer mukoadhesif pada umumnya memiliki karakteristik sebagai berikut (2):

- a. berat molekul yang tinggi yang diperlukan untuk melakukan interpenetrasi dan pembelitan rantai,

- b. molekul hidrofilik yang mengandung sejumlah gugus fungsional yang penting untuk membentuk ikatan hidrogen dengan glikoprotein,
- c. polielektrolit anionik dengan densitas muatan hidroksil dan karboksil yang tinggi,
- d. tekstur permukaan yang kasar sehingga mampu melakukan *mechanical interlocking* dengan mukus

Salah satu eksipien yang mempunyai karakteristik seperti tersebut diatas dan diduga dapat dijadikan polimer mukoadhesif adalah prigelatinisasi pati singkong suksinat (13,14,15,16).

Prigelatinisasi pati singkong suksinat (PPSS) merupakan polimer hidrofilik yang dihasilkan dari modifikasi pati singkong secara fisika dan kimia. Pati singkong merupakan bahan yang banyak ditemukan di Indonesia dan berpotensi untuk dikembangkan dalam teknologi pembuatan sediaan obat (17). Berdasarkan penelitian sebelumnya diketahui bahwa mikrosfer PPSS memiliki tekstur kasar yang berpotensi sebagai polimer mukoadhesif (15). Berdasarkan teori *mechanical interlocking*, semakin kasar tekstur permukaan suatu polimer maka sifat adhesifnya akan meningkat melalui interaksi mekanik dengan permukaan mukosa (18). PPSS juga memiliki daya mengembang yang baik yang diperlukan untuk berikatan dengan mukus (14). Penelitian lain menunjukkan bahwa sediaan mikrosfer mukoadhesif yang mengandung PPSS memiliki kemampuan mukoadhesif pada mukosa lambung dan usus tikus (16). Beberapa penelitian mengemukakan bahwa

PPSS memiliki kekuatan gel yang cukup baik sehingga berpotensi sebagai matriks dalam mengendalikan pelepasan obat (13). Namun, PPSS mudah tererosi sehingga perlu dikombinasikan dengan polimer mukoadhesif lain (16).

Pada penelitian ini akan digunakan PPSS sebagai polimer mukoadhesif dan pembentuk matriks yang akan dikombinasikan dengan polimer mukoadhesif lain yaitu Carbopol 974P, natrium karboksimetilselulosa (Na CMC) dan metilselulosa. Penelitian secara *in vitro* membuktikan bahwa Carbopol 974P dapat melekat kuat pada mukosa usus babi dalam medium pH 7 selama 10 jam (6). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa Na CMC memiliki sifat mukoadhesif (5) namun beberapa penelitian menunjukkan hasil sebaliknya (6,19). Penelitian lain menunjukkan bahwa metilselulosa dapat digunakan sebagai polimer mukoadhesif (5,20). Oleh karena itu, pada penelitian ini akan dilakukan formulasi dan evaluasi menggunakan PPSS yang dikombinasi dengan ketiga polimer tersebut untuk membuat sediaan granul yang mempunyai sifat mukoadhesif yang baik dan mampu mengendalikan pelepasan zat aktif dengan menggunakan natrium diklofenak sebagai model zat aktif.

Natrium diklofenak merupakan obat anti inflamasi nonsteroid yang umum digunakan sebagai antirematik, analgesik, obat osteoarthritis dan antipiretik (21). Natrium diklofenak memiliki waktu paruh 2 jam (22). Dosis yang umum digunakan 75-150 mg per hari (23), diberikan dalam 3 - 4 kali sehari (24). Efek samping yang umum terjadi adalah gastritis, ulkus peptik

dan penurunan fungsi ginjal. Penggunaan natrium diklofenak pada penyakit kronis dapat memperparah efek gastritis dan ulkus peptik. Berdasarkan pertimbangan waktu paruh dan efek samping yang terjadi, natrium diklofenak dapat dijadikan model zat aktif pada sistem pelepasan terkendali karena dilepas dalam jumlah yang relatif rendah sehingga diharapkan dapat mengurangi efek samping tersebut diatas.

B. TUJUAN PENELITIAN

1. Mengetahui kemampuan granul yang terbuat dari prigelatinisasi pati singkong suksinat dan kombinasinya dengan polimer lain dalam menahan pelepasan obat.
2. Mengetahui kemampuan mukoadhesif dari formula yang mengandung prigelatinisasi pati singkong suksinat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. SEDIAAN ORAL LEPAS TERKENDALI SISTEM MUKOADHESIF

Sediaan lepas terkendali didefinisikan sebagai jenis sediaan yang menghantarkan obat pada kecepatan yang dikontrol oleh sifat pembawanya melampaui kontrol dari kondisi lingkungan seperti pH saluran cerna ataupun waktu tinggal obat melalui saluran tersebut (25).

Jenis sediaan lepas terkendali memberikan banyak keuntungan yaitu mengurangi frekuensi pemberian dosis, menurunkan intensitas timbulnya efek yang tidak diinginkan dan mengurangi fluktuasi kadar obat dalam plasma sehingga menyebabkan efek terapeutik yang lebih lama dan konstan (26,27).

Keberhasilan dari suatu sediaan oral lepas terkendali ditentukan oleh waktu tinggalnya pada tempat absorpsi di saluran cerna. Salah satu pendekatan farmasetik untuk meningkatkan waktu transit obat dapat dilakukan dengan menggunakan sistem mukoadhesif (26).

Mukoadhesif merupakan fenomena pelekatan makromolekul alami atau sintetik pada membran mukosa yang dilapisi mukus (28). Pada rute pemberian obat secara oral, sistem mukoadhesif digunakan untuk

meningkatkan absorpsi obat dengan cara memperpanjang waktu tinggal dan melokalisasi kerja obat pada daerah tertentu di saluran cerna (29).

Mucus merupakan sekret jernih dan kental serta melekat, membentuk lapisan tipis, berbentuk gel kontinyu yang menutupi dan beradhesi pada permukaan epitel mukosa (30). Fungsi utama mucus adalah untuk lubrikasi dan proteksi (31). Mucus memiliki berat molekul $5 \cdot 10^5 - 20 \cdot 10^6$ g/mol (32). Tebal mucus bervariasi antara 40 - 450 μ m dengan komposisi sangat bervariasi tergantung lokasi, aktivitas saluran cerna dan kondisi kesehatan (33). Tebal mucus pada lambung manusia adalah 192 μ m, sedangkan pada duodenum 400 μ m (31). Mucus pada saluran cerna dihasilkan oleh sel goblet. (26).

Secara umum komposisi mucus terdiri dari glikoprotein/musin, protein, lipid serta polisakarida (28). Komponen utama mucus yang bertanggung jawab pada viskositas serta sifat adhesi dan kohesinya adalah glikoprotein (26), suatu protein berbobot molekul tinggi yang memiliki unit oligosakarida dari 5 jenis monosakarida seperti L-fukosa, D-galaktosa, N-asetil-D-glukosamin, N-asetil-D-galaktosamin dan asam sialat (31).

Glikoprotein terdiri dari inti protein (18,8-25,5%) dan rantai samping karbohidrat (74,4-81,4%) yang terikat secara kovalen. Larutan glikoprotein mucus merupakan polielektrolit anionik pada pH lebih besar dari pKa musin yaitu 2,6 (26). Interaksi disulfida, elektrostatik, dan hidrofobik menghasilkan karakteristik seperti gel (34).

Proses mukoadhesif secara umum adalah sebagai berikut (18):

a. Tahap kontak

Kontak yang erat (pembasahan) terjadi antara bahan mukoadhesif dengan membran mukus.

b. Tahap konsolidasi

Berbagai interaksi fisikokimia terjadi untuk meningkatkan kekuatan adhesi. Adhesi bahan mukoadhesif ke membran mukus dipengaruhi oleh ikatan-ikatan sebagai berikut (18,35):

1. Ikatan fisik atau mekanik

Ikatan fisik atau mekanik diperoleh dari deposisi dan inklusi bahan adhesif pada celah membran mukus. Kekasaran permukaan bahan menjadi faktor penting dalam mukoadhesif.

2. Ikatan kimia sekunder

a. Ikatan Van-der-Waals

Ikatan Van-der-Waals merupakan ikatan yang lemah yang terjadi antara molekul polar dipol-dipol atau dipol-dipol terinduksi serta gaya London.

b. Ikatan hidrogen

Ikatan yang terjadi antara atom hidrogen dan atom lain yang bersifat elektronegatif, misalnya oksigen, fluorin, nitrogen. Ikatan tersebut sifatnya lebih lemah dibandingkan ikatan ionik ataupun ikatan kovalen.

3. Ikatan kimia primer

a. Ikatan ion

Ikatan antara 2 muatan yang berbeda. Interaksi ionik menghasilkan ikatan yang kuat.

b. Ikatan kovalen

Ikatan kovalen juga merupakan ikatan yang kuat dan di dalam ikatan kovalen terdapat penggunaan elektron bersama. Ikatan kovalen merupakan ikatan yang tidak diinginkan dalam sistem mukoadhesif karena kekuatan ikatannya terlalu kuat.

Teori-teori yang menjelaskan tentang mekanisme mukoadhesif adalah sebagai berikut (35):

1. Mekanisme kimia

a. Teori elektronik

Teori elektronik menjelaskan bahwa terjadi transfer elektron selama terjadinya kontak antara sediaan dan mukus disebabkan adanya perbedaan struktur elektronik. Hal tersebut menyebabkan terbentuknya lapisan ganda elektrik pada permukaan membran mukus.

b. Teori adsorpsi

Teori adsorpsi menjelaskan adanya kemampuan permukaan membran mukus untuk dapat membentuk ikatan kimia dengan polimer adhesif.

2. Mekanisme fisika

a. Teori pembasahan

Teori pembasahan menjelaskan mengenai kemampuan polimer mukoadhesif untuk menyebar secara spontan pada permukaan lapisan mukus. Teori ini menganalisa sifat adhesif dan kemampuan kontak suatu cairan atau pasta untuk menyebar di atas permukaan sistem biologis.

b. Teori interpenetrasi (difusi)

Teori interpenetrasi menjelaskan interpenetrasi rantai polimer melewati adhesi antar permukaan. Proses tersebut dikendalikan oleh gradien konsentrasi dan dipengaruhi oleh panjang rantai molekular dan mobilitasnya. Seberapa jauh rantai polimer berpenetrasi tergantung pada koefisien difusi dan waktu kontak.

c. Teori mekanik (*mechanical interlocking*)

Menurut teori mekanik, adhesi terjadi dari *interlocking* cairan adhesif pada permukaan kasar yang tidak beraturan.

d. Teori fraktur

Teori fraktur menjelaskan mengenai kegagalan suatu sediaan untuk melekat dengan lapisan mukus. Sediaan dapat mengalami kegagalan akibat terjadinya hidrasi berlebihan. Hidrasi yang berlebihan dapat menyebabkan massa gel yang licin sehingga sulit melekat pada permukaan jaringan.

Faktor-faktor yang mempengaruhi mukoadhesif adalah sebagai berikut (36):

1. Faktor polimer mukoadhesif

a. Berat molekul

b. Konsentrasi polimer mukoadhesif

- c. Fleksibilitas rantai polimer
- d. Kekuatan mengembang
- 2. Faktor lingkungan
 - a. pH lingkungan
 - b. Waktu kontak
- 3. Faktor fisiologis
 - a. *Mucin turn over*
 - b. Penyakit

B. BENTUK SEDIAAN GRANUL (37,38)

Granul adalah gumpalan-gumpalan dari partikel-partikel yang lebih kecil. Umumnya berbentuk tidak merata dan menjadi seperti partikel tunggal yang lebih besar. Sifat dari granul ditentukan oleh formulasi dan proses pembuatan. Ukuran granul pada umumnya berkisar antara ayakan 4-12, namun granul dari variasi ukuran lubang ayakan dapat dibuat tergantung tujuan formulasi.

Sebagai salah satu bentuk sediaan farmasetik, granul dibuat dengan tujuan untuk meningkatkan keseragaman distribusi zat aktif, kepadatan bahan, laju alir dan untuk mengurangi *finer*. Mekanisme pembentukan granul meliputi proses nukleasi, pertumbuhan, konsolidasi serta *breakage*. Secara umum, granul dibuat dengan metode granulasi basah dan granulasi kering.

Pada metode granulasi basah, granul dibuat dengan cara melembapkan serbuk yang diinginkan atau campuran serbuk yang digiling menggunakan cairan pengikat dan melewati adonan yang sudah lembap pada celah ayakan dengan ukuran lubang ayakan yang sesuai dengan ukuran granul yang ingin dihasilkan. Adonan yang sudah diayak dapat dikeringkan di udara bebas atau di udara panas tergantung sifat zat obat tersebut.

Metode granulasi basah memiliki beberapa kelebihan yaitu peningkatan sifat alir, spherisitas, keseragaman densitas, kohesivitas, penurunan jumlah *finer*, serta peningkatan hidrofilitas bahan yang hidrofob. Namun, metode granulasi basah juga memiliki kekurangan antara lain tidak cocok untuk bahan yang sensitif terhadap kelembaban atau mudah terurai dan rusak yang disebabkan peningkatan temperatur selama pengeringan. Bila bahan aktif memiliki sifat sensitif terhadap kelembaban dan pemanasan, maka metode granulasi yang dapat digunakan adalah metode granulasi kering.

Pada metode granulasi kering, granul dapat diolah tanpa proses pelembapan. Granul dibuat dengan melakukan *slugging* (pencetakan menjadi tablet besar dan keras). Pencetakan *slug* membutuhkan tekanan yang besar untuk mengkompakkan ikatan antara partikel.

Obat dalam bentuk sediaan granul memiliki sifat alir dan kestabilan yang lebih baik dibandingkan serbuk. Hal ini disebabkan luas permukaan total dari serbuk awal berkurang. Granul juga lebih mudah diabsorpsi

dibandingkan dengan tablet sebab luas permukaan granul lebih besar daripada tablet.

Karakteristik granul yang baik adalah sebagai berikut:

- a. memiliki bentuk dan warna yang sedapat mungkin homogen,
- b. memiliki distribusi ukuran yang sempit dan tidak mengandung komponen serbuk lebih dari 10%,
- c. memiliki laju alir yang baik,
- d. memiliki kadar air 3-5%,
- e. mudah hancur dalam air.

C. POLIMER MUKOADHESIF

Polimer mukoadhesif didefinisikan sebagai makromolekul alami atau sintetik yang mampu melakukan pelekatan dengan mukus. Polimer mukoadhesif menentukan kekuatan mukoadhesif dan pola pelepasan obat (28). Beberapa sifat fisikokimia polimer yang berpotensi memberikan sifat adhesif diantaranya adalah sebagai berikut (2,18):

1. berat molekul besar (misalnya >100.000 Da) diperlukan untuk menghasilkan interpenetrasi dan pembelitan dengan rantai musin,
2. molekul hidrofilik yang mengandung sejumlah besar gugus fungsional sehingga dapat membentuk ikatan hidrogen dengan musin,
3. polielektrolit anionik dengan densitas muatan hidroksil dan karboksil yang tinggi,

4. polimer yang sangat fleksibel dengan mobilitas rantai polimer yang tinggi untuk memfasilitasi interpenetrasi dan interdifusi,
5. sifat permukaan yang mirip dengan substrat biologis agar dapat memberikan energi bebas antarmuka yang rendah antara bahan adhesif dengan substrat.

Berdasarkan jenis muatan, polimer mukoadhesif dapat digolongkan dalam 3 kelas berikut (39):

1. Kelompok anionik
carbomer, poliakrilat, natrium karboksimetil selulosa dan natrium hialuronat
2. Kelompok kationik
kitosan dan turunannya
3. Kelompok nonionik
hidroksietil selulosa, hidroksipropil selulosa, hidroksipropil metilselulosa, metilselulosa dan polivinil pirolidon.

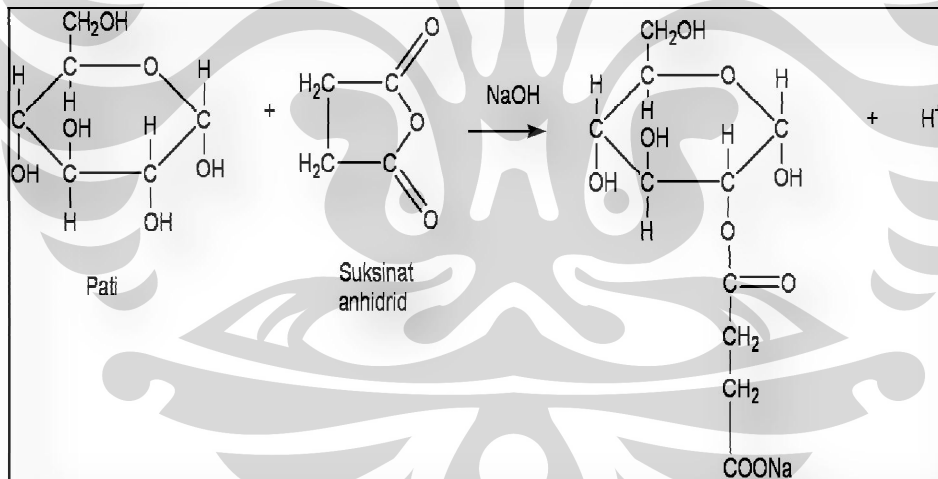
D. PRAGELATINISASI PATI SINGKONG SUKSINAT

Pragelatinisasi pati singkong suksinat (PPSS) merupakan hasil modifikasi fisika dan kimia dari pati singkong (13). Modifikasi tersebut dimaksudkan untuk meningkatkan kualitas pati sebagai eksipien dalam sediaan farmasi.

Modifikasi secara fisika dilakukan dengan cara mengubah pati singkong menjadi pragelatinisasi pati singkong (PPS). PPS dibuat secara

mekanik melalui proses putusnya seluruh bagian dari granul dengan kehadiran air dan pengeringan yang cepat. Ketika granul mengalami pemutusan, komponen dari granul pati yaitu amilosa, amilopektin dan lainnya akan terlepas seluruhnya dari granul. Pati yang mengalami prigelatinisasi sempurna ini mempunyai sifat dapat larut dalam air dingin (17).

Setelah dilakukan modifikasi fisika, selanjutnya dilakukan modifikasi kimia untuk menghasilkan PPSS. PPS direaksikan dengan asam suksinat (14). Pati singkong suksinat digunakan sebagai pengikat dan bahan pengental pada industri farmasi karena viskositasnya yang tinggi, suhu gelatinisasi yang lebih rendah dan pembentukan gel yang lebih baik (40).



Gambar 1. Reaksi substitusi antara pati singkong dengan anhidrida suksinat (41)

PPSS yang dihasilkan Laboratorium Teknologi Farmasi UI berupa serbuk berwarna kuning kecoklatan dan berbau khas (Gambar 2). PPSS memiliki nilai DS (Derajat Substitusi) sebesar 0,1040. Serbuk PPSS

terdistribusi pada partikel berukuran $> 355 \mu\text{m}$. PPSS ini dapat mengembang lebih baik dibandingkan dengan pati singkong ataupun PPS.

Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya, PPSS memiliki potensi untuk digunakan sebagai pengikat (42,43) dan penghancur dalam tablet (41,42,43,44,45) serta penyalut lapis tipis (46). PPSS juga dikembangkan sebagai matriks hidrofilik mikrosfer mukoadhesif (15,16).

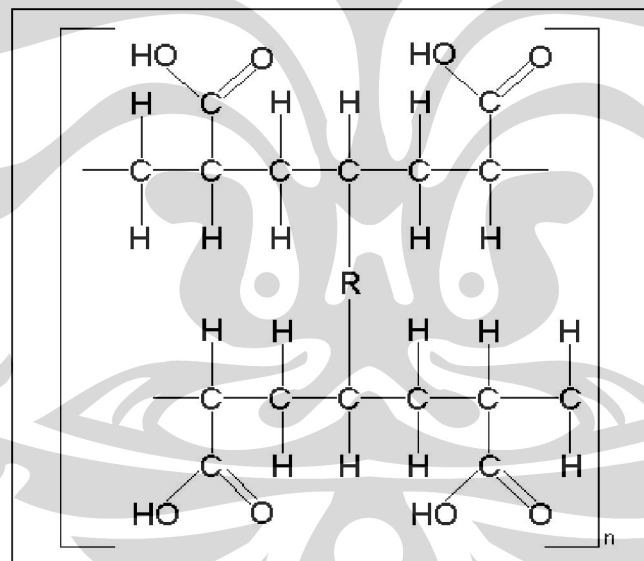
E. CARBOPOL 974P (47,48)

Carbopol 974P adalah polimer sintetik yang berbobot molekul besar dari asam akrilat yang berikatan silang dengan alipentaerithritol dan dipolimerisasi dalam etil asetat. Carbopol 974P mengandung 56 – 68% gugus karboksilat (-COOH). Berat molekul Carbopol 974P 7×10^5 sampai 4×10^9 . Huruf P dibelakang menunjukkan bahwa jenis polimer ini dapat digunakan sebagai eksipien dalam sediaan farmasi.

Carbopol 974P berupa serbuk berwarna putih, halus, bersifat asam, bau agak khas dan higroskopis. Carbopol 974P bersifat hidrofilik, tidak larut dalam air, mengembang ketika terdispersi dalam air membentuk koloid, dispersi seperti musilago (1000 kali volume mula-mula dan 10 kali diameter mula-mula ketika berada dalam medium dengan pH lebih dari pKa Carbopol 974P). Carbopol 974P memiliki pKa 6 sehingga pada pH yang lebih besar dari pKa gugus karboksilat pada rantai utamanya terionisasi, menghasilkan repulsi elektrosatik yang menambah pengembangan polimer. Temperatur

glass transition Carbopol 974P menurun secara signifikan hingga dibawah suhu eksternal ketika polimer kontak dengan air.

Carbopol 974P pada umumnya digunakan dalam sediaan farmasetika cair atau semisolid sebagai bahan pensuspensi atau bahan peningkat viskositas. Carbopol 974P dapat digunakan sebagai pengemulsi (0,1 - 0,5%), bahan pensuspensi (0,5 - 1%), bahan pembentuk gel (0,5 - 2%) dan bahan pengikat (5 - 10%). Carbopol 974P secara cepat mengabsorpsi air, terhidrasi dan mengembang. Sifat hidrofilik, struktur sambung silang dan ketidaklarutan dalam air membuat Carbopol 974P berpotensi untuk pelepasan terkendali.



Gambar 3. Struktur kimia Carbopol 974P (49)

F. NATRIUM KARBOKSIMETIL SELULOSA

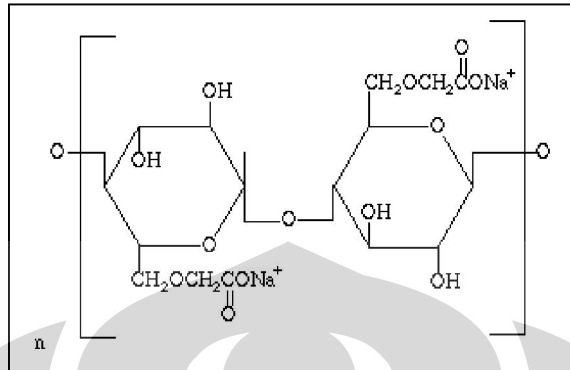
Natrium karboksimetil selulosa (Na CMC) adalah garam natrium dari polikarboksimetil eter selulosa. Berat molekulnya 90000 – 700000. Na CMC berupa serbuk putih atau hampir putih, tidak berbau, berbentuk serbuk granul. Berat jenis Na CMC 0.75 g/cm³. Na CMC memiliki pKa 4,3 (47). Na CMC adalah derivat selulosa yang dibentuk dari reaksi dengan alkali dan asam kloroasetat (50).

Na CMC tersedia dalam berbagai variasi berat molekul yang mempengaruhi viskositas dan kekuatan mengembang (51). Viskositas dari berbagai tingkat Na CMC ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Viskositas berbagai jenis larutan Na CMC (47)

Tingkat	Konsentrasi (% b/v)	Viskositas (mPa s)
Viskositas rendah	4	50 - 200
Viskositas menengah	2	400 - 800
Viskositas tinggi	1	1500 - 3000

Na CMC dapat digunakan sebagai bahan pengemulsi (0,25 - 1%), bahan pembentuk gel (4 - 6%), pada larutan oral (0,1 - 1%) dan sebagai pengikat tablet (1 - 6%). Na CMC bersifat higroskopis dan menyerap sejumlah air dalam jumlah signifikan pada temperatur hingga 37°C pada kelembapan relatif 80% (47).

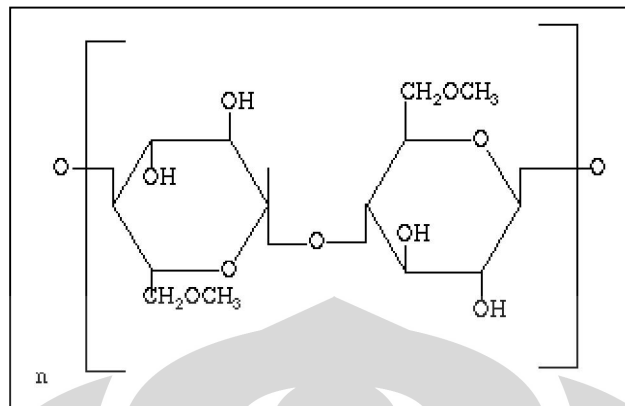


Gambar 4. Struktur kimia Na CMC (52)

G. METILSELULOSA

Metilselulosa merupakan selulosa rantai panjang yang tersubstitusi dimana 27 - 32% dari gugus hidroksilnya berbentuk metil eter. Metilselulosa terdiri dari 50 - 1500 unit anhidroglukosa. Metilselulosa berwarna putih, tidak berbau. Berat molekul metilselulosa 147000 (53). Metilselulosa merupakan derivat selulosa dari reaksi selulosa alkali dengan metilklorida (54).

Metilselulosa digunakan secara luas pada sediaan farmasetika oral dan topikal. Pada formulasi tablet, metilselulosa dengan viskositas tinggi atau rendah dapat digunakan sebagai bahan pengikat. Metilselulosa dengan viskositas tinggi biasanya digunakan dalam formulasi tablet sebagai penghancur tablet (*disintegrant*). Metilselulosa viskositas rendah digunakan sebagai penyalut tablet dan untuk memodifikasi pelepasan obat (47).



Gambar 5. Struktur kimia metilselulosa (55)

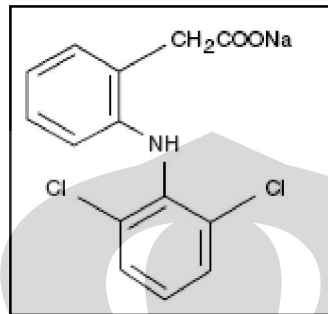
H. NATRIUM DIKLOFENAK

Natrium diklofenak merupakan obat analgesik anti inflamasi nonsteroid (AINS) turunan asam fenilasetat (56). Natrium diklofenak bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase sehingga pembentukan prostaglandin terhambat (21).

Natrium diklofenak berupa serbuk putih, higroskopis, agak larut dalam air, larut dalam alkohol, praktis tidak larut dalam kloroform dan eter serta mudah larut dalam methanol (57). pKa natrium diklofenak adalah 3,78 (58).

Natrium diklofenak termasuk AINS dengan efek anti radang terkuat jika dibandingkan dengan indometasin dan piroksikam. Absorpsinya dari usus cepat dan lengkap, tetapi bioavailabilitasnya sekitar 55% akibat metabolisme lintas pertama. Efek analgesiknya dimulai setelah 1 jam. Waktu paruh sekitar 2 jam. Ekskresi melalui urin sebagai metabolit sebesar 60%

dan dalam bentuk utuh sebesar 20% melalui tinja dan empedu. Dosis yang umum digunakan 75 - 150 mg per hari (57).



Gambar 6. Struktur kimia natrium diklofenak (59)

I. KINETIKA PELEPASAN OBAT

Kinetika pelepasan zat aktif dari suatu sediaan yang pelepasannya dimodifikasi dapat diperoleh dengan menggunakan persamaan Higuchi, orde nol, orde satu dan Korsmeyer-Peppas (60). Rumus persamaan tersebut ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Rumus perhitungan kinetika obat (60)

	$y = bx + a$
Orde nol	$Q_t/Q_0 = k_0 t$
Orde satu	$\ln Q_t/Q_0 = k_1 t$
Higuchi	$Q_t/Q_0 = k_H t^{1/2}$
Korsmeyer-Peppas	$\ln Q_t/Q_0 = n \ln t + \ln k$

Q_t/Q_0 = fraksi obat yang terlepas pada waktu t
 k_0, k_1, k_H, k = konstanta pelepasan
 n = eksponen pelepasan

Pelepasan zat aktif yang mengikuti persamaan orde nol memiliki kecepatan pelepasan zat aktif yang konstan dari waktu ke waktu tanpa dipengaruhi oleh konsentrasi zat aktif dalam sediaan. Sedangkan sediaan yang menunjukkan profil pelepasan zat aktif yang mengikuti persamaan orde satu menandakan bahwa pelepasan zat aktif bergantung pada konsentrasi zat aktif di dalamnya. Pada model Higuchi, pelepasan zat aktif dipengaruhi oleh waktu. Semakin lama, zat aktif akan dilepaskan dengan kecepatan yang semakin rendah. Hal tersebut disebabkan jarak difusi zat aktif semakin panjang (61).

Pada persamaan Korsmeyer-Peppas, harus diperhatikan nilai n (eksponen pelepasan) yang menggambarkan mekanisme pelepasan obat. Untuk sediaan dengan geometri sferis, hubungan n dengan mekanisme pelepasan obat dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hubungan eksponen pelepasan (n) dengan mekanisme pelepasan obat pada model persamaan Korsmeyer-Peppas (62)

n (eksponen pelepasan)	Mekanisme pelepasan
$< 0,43$	Fickian <i>diffusion</i>
$0,43 < n < 0,85$	<i>Anomalous (non-Fickian) transport</i>
$> 0,85$	<i>Case-II transport</i>

Pada mekanisme difusi Fickian, pelepasan obat berjalan melalui difusi terkendali, sedangkan pada mekanisme *Anomalous (non-Fickian) transport*,

pelepasan obat berjalan melalui dua fenomena yaitu difusi dan relaksasi atau erosi dari polimer. Untuk sediaan dengan mekanisme *Case-II transport*, kecepatan pelepasan obat tidak bergantung terhadap waktu yang mengindikasikan kinetika pelepasan berjalan melalui orde nol (62,63).

Pada sediaan dengan pelepasan dimodifikasi, terdapat aturan untuk menyatakan jumlah obat terlarut dengan penggunaan sediaan suatu obat yang dihubungkan melalui frekuensi atau interval pemberian obat, yaitu seperti ditunjukkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Syarat obat terlarut untuk sediaan lepas terkendali (61)

Q	Persen obat terlarut
$Q_{0.25}$	20 – 45%
$Q_{0.5}$	46 – 75%
Q_1	>75%

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi, Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Kimia Analisa Kuantitatif Departemen Farmasi FMIPA UI. Waktu pelaksanaannya adalah dari bulan Januari 2008 hingga Juni 2009.

A. BAHAN

Pragelatinisasi pati singkong suksinat (PPSS) yang diproduksi oleh Laboratorium Teknologi Farmasi UI, natrium hidroksida (Mallincroft AR®, Jerman), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), natrium karboksimetilselulosa medium grade (Dai-ichi, Japan), Carbopol 974P (Noveon, Swiss), metilselulosa grade SM 4000 (ShinEtsu, Jepang), natrium diklofenak (Yung zip, Taiwan), asam klorida (Merck, Jerman), usus dan lambung yang diisolasi dari tikus putih jantan galur Sprague Dawley (SD) dengan berat ± 200 gram.

B. ALAT

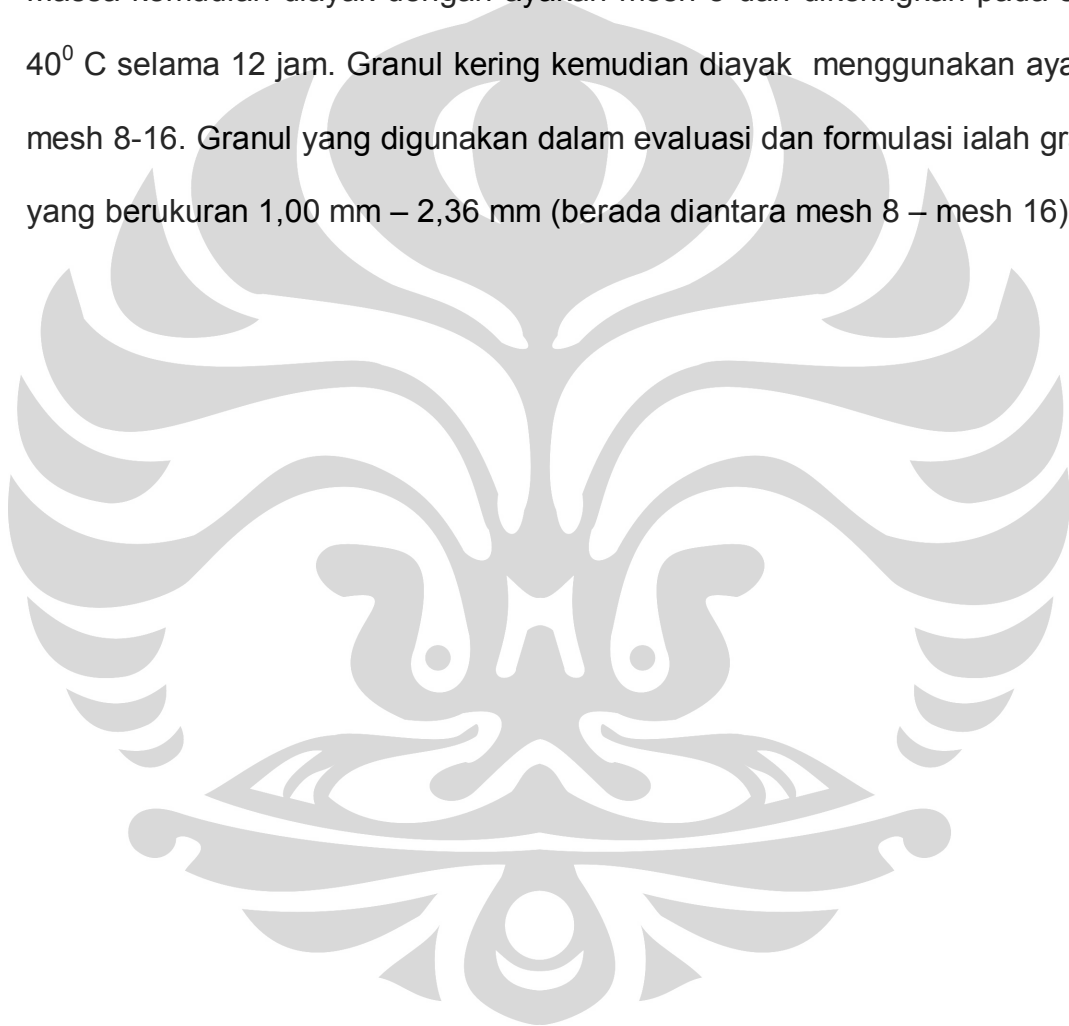
Timbangan analitik EB-330 (Shimadzu, Jepang), *texture analyser* 3305 (Rheoner, Jerman), *flowmeter* (Erweka GDT, Jerman), alat uji disintegrasi (Erweka ZT3, Jerman), ayakan bertingkat (Restch, Jerman), *pH meter* 3010 (Jenway, Jerman), spektrofotometer UV-Vis V-530 (Jasco, Jepang), *oven* LSE 56 (Inventum, Belanda), *moisture analyser* AMB 50 (Adam, Amerika), *Dissolution Tester* TDT-08L (Electrolab, India), alat-alat bedah dan alat-alat gelas.

C. CARA KERJA

1. Pembuatan granul mukoadhesif

Granul mukoadhesif dibuat dengan menggunakan metode granulasi basah kecuali formula yang mengandung Carbopol 974P dibuat dengan menggunakan metode granulasi kering. Formulasi granul yang mengandung Carbopol 974P dibuat dengan metode granulasi kering sebab berdasarkan uji pendahuluan, Carbopol 974P tidak dapat dibuat dengan cara granulasi basah. Formula lain yang tidak mengandung Carbopol 974P dibuat secara granulasi basah untuk menghasilkan granul yang kompak. Pada pembuatan granul dengan metode granulasi basah, bahan pembentuk matriks ditimbang sesuai konsentrasi yang telah ditentukan lalu diaduk hingga membentuk

massa matriks yang homogen. Natrium diklofenak ditimbang seksama 75 mg kemudian diaduk homogen bersama bahan pembentuk matriks. Setelah homogen, pada seluruh massa tersebut diatas ditambahkan cairan pengikat alkohol 70% sedikit demi sedikit hingga terbentuk massa yang dapat dikepal. Massa kemudian diayak dengan ayakan mesh 8 dan dikeringkan pada suhu 40⁰ C selama 12 jam. Granul kering kemudian diayak menggunakan ayakan mesh 8-16. Granul yang digunakan dalam evaluasi dan formulasi ialah granul yang berukuran 1,00 mm – 2,36 mm (berada diantara mesh 8 – mesh 16).



Tabel 5. Formula granul mukoadhesif natrium diklofenak

Formula	Natrium diklofenak	Komposisi matriks							
		PPSS		Carbopol 974P		Na CMC		Metil selulosa	
		(mg)	mg	%	mg	%	mg	%	mg
1	75,0	625,0	100	-	-	-	-	-	-
2	75,0	-	-	625,0	100	-	-	-	-
3	75,0	-	-	-	-	625,0	100	-	-
4	75,0	-	-	-	-	-	-	625,0	100
5	75,0	437,5	70	187,5	30	-	-	-	-
6	75,0	312,5	50	312,5	50	-	-	-	-
7	75,0	187,5	30	437,5	70	-	-	-	-
8	75,0	437,5	70	-	-	187,5	30	-	-
9	75,0	312,5	50	-	-	312,5	50	-	-
10	75,0	187,5	30	-	-	437,5	70	-	-
11	75,0	437,5	70	-	-	-	-	187,5	30
12	75,0	312,5	50	-	-	-	-	312,5	50
13	75,0	187,5	30	-	-	-	-	437,5	70

2. Uji faktor perolehan kembali (64)

Faktor perolehan kembali ditentukan dengan membandingkan bobot total granul yang diperoleh terhadap total bahan-bahan yang digunakan pada pembuatan granul. Rumus yang digunakan ialah:

$$W_p = \frac{W_m}{W_t}$$

W_p = Faktor perolehan kembali
 W_m = Bobot granul yang dihasilkan
 W_t = Bobot bahan asal granul

3. Uji kadar air (65)

Kadar air ditentukan dengan menggunakan alat *moisture analyser*. Alat dipanaskan terlebih dahulu selama kurang lebih 10 menit. Parameter suhu pada alat diatur menjadi 105⁰ C. Granul mukoadhesif ditimbang kurang lebih 2 g dan diletakkan di atas aluminium dalam alat. Alat kemudian dinyalakan dan akan mati setelah mencapai kadar air yang konstan. Nilai kadar air yang terbaca pada alat dicatat.

4. Uji laju alir (37)

Laju alir ditentukan dengan menggunakan alat *flowmeter*. Sebanyak 20 gram granul ditimbang dan dimasukkan ke dalam corong, lalu diratakan. Alat dinyalakan dan waktu yang diperlukan oleh seluruh granul untuk mengalir kemudian dicatat. Laju alir dinyatakan dalam gram/detik.

5. Uji daya mengembang (66)

Granul mukoadhesif ditimbang sebanyak 200 mg kemudian dimasukkan ke dalam gelas ukur 10 mL. Pada granul tersebut ditambahkan 10 mL larutan asam klorida pH 1,2 atau larutan fosfat pH 7,2. Granul dibiarkan mengembang pada suhu ruang (26°C). Volume granul dihitung berdasarkan batas permukaan antara granul dan larutan uji. Perhitungan volume dilakukan pada interval waktu tertentu hingga volume granul mencapai konstan. Uji tersebut dilakukan sebanyak tiga kali pada masing-masing larutan uji.

6. Uji *wash off* (30)

Uji *Wash off* dilakukan dengan menggunakan alat disintegrasi yang dimodifikasi. Jaringan lambung atau usus direkatkan pada kaca objek menggunakan lem sianokrilat. Sejumlah 50 butir granul disebar di atas

mukosa lambung atau usus secara merata dan didiamkan kontak selama 10 menit kemudian dimasukkan ke dalam alat uji waktu hancur termodifikasi. Alat kemudian digerakkan naik turun 30 kali/menit di dalam media larutan asam klorida pH 1,2 dan dalam larutan fosfat pH 7,2 pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}$ C. Jumlah granul yang masih menempel dihitung setiap 30 menit selama 8 jam.

7. Uji kekuatan mukoadhesif granul (66)

Uji kekuatan mukoadhesif granul dilakukan menggunakan alat *Texture Analyser* (TA.XT2). Alat TA.XT2 dihubungkan atau dijalankan dengan menggunakan XTRA Dimension Software. Jaringan lambung dan usus dibuka dan dibersihkan dengan larutan NaCl fisiologis. Sejumlah tertentu granul ditempelkan di atas jaringan tersebut dan dibiarkan kontak selama 20 menit kemudian direndam dalam medium yang akan digunakan pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}$ C. Jaringan dilekatkan pada lempeng yang tersedia pada alat dengan posisi mukosa dan granul menghadap ke luar. Alat dinyalakan dan *probe* diatur agar memberikan tekanan terhadap granul dengan tekanan 693 N/m^2 selama 1 menit. Setelah itu *probe* diangkat dengan kecepatan 0,1 mm/detik. Kurva waktu vs besar gaya yang diperlukan akan terekam pada alat hingga granul terlepas dari permukaan jaringan.

8. Penentuan panjang gelombang maksimum natrium diklofenak

Penentuan panjang gelombang maksimum natrium diklofenak baku dilakukan dalam larutan fosfat pH 7,2. Dibuat larutan natrium diklofenak dalam larutan fosfat pH 7,2 dengan konsentrasi 15 ppm. Natrium diklofenak 15 ppm dalam medium diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada gelombang 200-400 nm.

9. Pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak

Dibuat larutan natrium diklofenak dalam larutan fosfat pH 7,2 dengan konsentrasi seperti 2, 4, 9, 11, 16, 18, 23 dan 28 ppm. Larutan tersebut diukur serapannya pada λ max natrium diklofenak dalam larutan fosfat pH 7,2.

10. Uji pelepasan natrium diklofenak secara *in vitro*

Uji pelepasan natrium diklofenak secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe dayung. Sejumlah granul yang telah diketahui berat kandungan natrium diklofenaknya diletakkan dalam kantong menyerupai kantong teh agar seluruh permukaan granul dapat terbasahi namun tidak mengganggu pengamatan. Pengujian dilakukan dalam medium larutan fosfat pH 7,2 pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ di bawah pengadukan yang

kontinu dengan kecepatan 50 rpm. Pengambilan cuplikan dilakukan pada 5; 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 360 dan 480 menit. Tiap 10 ml sampel dianalisa menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum natrium diklofenak yang diperoleh dalam larutan fosfat pH 7,2.

11. Uji kandungan obat

Sejumlah massa granul yang setara dengan 20 tablet ditimbang kemudian dihaluskan dan diaduk homogen. Setelah homogen, sejumlah granul yang setara dengan 75 mg natrium diklofenak ditimbang dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL lalu dilarutkan dalam larutan buffer phosphat pH 7.2 hingga volume mencapai 100,0 mL. Larutan kemudian diaduk dengan pengaduk ultrasonik selama 3 jam (berdasarkan uji pendahuluan) dan diencerkan hingga didapatkan konsentrasi natrium diklofenak sebesar 15 ppm. Kadar natrium diklofenak dalam larutan diukur dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari kurva kalibrasi. Serapan yang diperoleh kemudian digunakan untuk menghitung jumlah natrium diklofenak dalam granul menggunakan persamaan regresi linier yang diperoleh dari kurva kalibrasi. Pengukuran dilakukan sebanyak 3 kali.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL

1. Pembuatan granul mukoadhesif

Granul mukoadhesif yang mengandung natrium diklofenak dibuat dengan mengkombinasikan PPSS dengan tiga polimer lain yaitu Carbopol 974P, natrium karboksimetilselulosa (Na CMC) dan metilselulosa sebagai komponen pembentuk matriks. Granul mukoadhesif dibuat dengan metode granulasi basah menggunakan air sebagai cairan pengikat. Namun, khusus untuk formula yang mengandung Carbopol 974P (formula 2,5,6 dan 7) sebagai komponen pembentuk matriks, granul dibuat menggunakan metode granulasi kering karena Carbopol 974P sensitif terhadap air (43). Granul yang dihasilkan memiliki variasi warna dan bentuk (Gambar 9). Granul yang digunakan untuk evaluasi selanjutnya memiliki ukuran antara ayakan 8 dan ayakan 16 (berukuran 1,00 - 2,36 mm).

2. Uji faktor perolehan kembali

Keseluruhan formula memiliki faktor perolehan kembali berkisar antara

76,79 - 99,73% (Tabel 6 dan Gambar 10).

3. Uji kadar air

Nilai pemeriksaan kadar air dapat dilihat pada Tabel 7 dan Gambar 11.

Nilai kadar air seluruh formula berkisar antara 3,05 - 5,47 %.

4. Uji laju alir

Hasil uji laju alir dapat dilihat pada Tabel 8 dan Gambar 12. Hasil uji laju alir yang diperoleh dari seluruh formula berkisar antara 2,90 – 4,43 g/det.

5. Uji daya mengembang

Hasil uji daya mengembang pada medium klorida pH 1,2 dapat dilihat pada Tabel 9 dan Gambar 13 - 15, sedangkan pada medium fosfat pH 7,2 dapat dilihat pada Tabel 10 dan Gambar 16 – 18.

6. Uji wash off

Uji *wash off* dilakukan pada seluruh formula untuk mengetahui kemampuan granul untuk melekat pada mukosa lambung dan usus pada kondisi ekstrim. Hasil uji *wash off* dapat dilihat pada Tabel 11 - 12 serta

Gambar 19-25. Durasi pelekatan paling lama pada mukosa lambung diperoleh pada formula yang mengandung PPSS 100% (formula 1), sedangkan pada mukosa usus, durasi pelekatan paling lama diperoleh pada formula yang mengandung Carbopol 974P 70% (formula 7).

7. Uji kekuatan mukoadhesif granul

Pada pengamatan ini digunakan *texture analyser* untuk menentukan kekuatan mukoadhesif dengan mengetahui gaya maksimum yang diperlukan untuk melepas pelekatan granul dengan mukosa lambung atau usus setelah diberi tekanan dengan nilai tertentu (66). Hasil uji kekuatan mukoadhesif menggunakan *texture analyser* dapat dilihat pada Tabel 13 dan Gambar 26 - 27.

8. Penentuan panjang gelombang maksimum natrium diklofenak

Berdasarkan hasil pengujian, didapatkan panjang gelombang maksimum natrium diklofenak dalam cairan usus buatan (larutan fosfat pH 7,2) adalah 275,5 nm (Gambar 28).

9. Pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak

Pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak diperlukan untuk melakukan pengukuran konsentrasi natrium diklofenak selama proses uji pelepasan secara *in vitro*. Persamaan garis yang diperoleh dari pembuatan kurva kalibrasi dalam larutan fosfat pH 7,2 adalah $Y = -1.6362 \cdot 10^{-3} + 0.0329X$ ($r=0,9999$). Konsentrasi natrium diklofenak yang digunakan pada pembuatan kurva kalibrasi natrium diklofenak dapat dilihat pada Tabel 14. Kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam larutan fosfat pH 7,2 dapat dilihat pada Gambar 29.

10. Uji pelepasan natrium diklofenak secara *in vitro*

Hasil uji pelepasan *in vitro* granul natrium diklofenak dapat dilihat pada Tabel 15 dan Gambar 30 - 32. Formula yang mengandung Carbopol 974P 30%, 50% dan 70% mampu memberikan penahanan pelepasan obat lebih lama dibandingkan formula kombinasi lain.

11. Uji kandungan obat

Hasil dari uji kandungan obat dari seluruh formula berkisar antara 93,27 - 99,45%. Data lengkap mengenai hasil uji kandungan obat ditampilkan pada Tabel 16.

B. PEMBAHASAN

1. Pembuatan granul mukoadhesif

Granul mukoadhesif yang mengandung natrium diklofenak dibuat dengan mengkombinasikan PPSS dengan tiga polimer lain yaitu Carbopol 974P, Na CMC dan metilselulosa sebagai komponen pembentuk matriks. Granul mukoadhesif dibuat dengan metode granulasi basah menggunakan alkohol 70% sebagai cairan pengikat. Pada penelitian ini tidak digunakan bahan pengikat seperti polivinilpirolidon (PVP) untuk menghindari pengaruh bahan pengikat pada kekuatan mukoadhesif granul pada mukosa (10). Polimer – polimer yang digunakan juga sudah memiliki sifat sebagai pengikat (47) sehingga tidak diperlukan bahan pengikat tambahan.

Metode granulasi basah dipilih dengan harapan akan menghasilkan granul yang lebih kompak (20). Namun, khusus untuk formula yang mengandung Carbopol 974P sebagai komponen pembentuk matriks (formula 2,5,6 dan 7) granul dibuat menggunakan metode granulasi kering. Metode granulasi kering dipilih karena Carbopol 974P sensitif terhadap air dan lengket (48).

Pada metode granulasi basah, granul dikeringkan pada suhu 40°C. Granul yang dihasilkan baik melalui metode granulasi basah ataupun kering diayak menggunakan ayakan mesh 8 - 16. Granul yang digunakan untuk

pengamatan selanjutnya adalah granul yang berukuran antara mesh 8 dan mesh 16 (berukuran 1,00 - 2,36 mm). Digunakan granul berukuran antara mesh 8 dan mesh 16 untuk mempermudah pengamatan evaluasi pada uji *wash off* (8).

Granul yang dihasilkan memiliki variasi warna (Gambar 9). Granul yang mengandung lebih banyak PPSS sebagai komponen pembentuk matriks memiliki bentuk bulat kasar dan relatif berwarna coklat. Hal ini dikarenakan warna dasar dari PPSS yang cenderung coklat. Granul yang mengandung lebih banyak Carbopol 974P sebagai komponen pembentuk matriks memiliki warna putih. Granul yang mengandung Carbopol 974P berbentuk asimetris dikarenakan proses pembuatan yang menggunakan metode granulasi kering (37). Granul yang mengandung kombinasi PPSS dengan Na CMC atau metilselulosa sebagai komponen pembentuk matriks berbentuk bulat kasar dan berwarna coklat.

2. Uji faktor perolehan kembali

Perhitungan faktor perolehan kembali dapat dilihat pada Tabel 6. Granul yang dibuat dengan metode granulasi basah (formula 1, 3, 4, 8-13) memiliki faktor perolehan kembali antara 89,54 - 99,73%, sedangkan granul yang dibuat menggunakan metode granulasi kering (formula 2, 5, 6 dan 7) memiliki faktor perolehan kembali antara 76,79 - 89,91%. Faktor perolehan

kembali berkaitan dengan metode pembuatan yang digunakan dan sifat bahan yang digunakan (37,38).

Granul yang mengandung PPSS dan dibuat dengan metode granulasi basah memiliki faktor perolehan kembali yang lebih baik. Metode pembuatan dan sifat fisik PPSS nampaknya berpengaruh terhadap hasil uji faktor perolehan kembali. PPSS memiliki ukuran partikel yang lebih besar (13,14) dan tidak mudah melekat pada wadah. PPSS mudah membentuk massa granul yang padat sehingga tidak banyak hilang pada proses granulasi.

Granul yang mengandung Carbopol 974P sebagai komponen pembentuk matriks memiliki faktor perolehan kembali yang lebih kecil. Hal ini disebabkan sifat Carbopol 974P yang ringan dan higroskopis (48). Bentuk dasar serbuk Carbopol yang berupa *finer* dengan ukuran 0,2 μm menyebabkan banyak massa beterbangan saat proses pembuatan. Higroskopisitas Carbopol 974P yang amat tinggi (48) juga menyebabkan banyaknya massa menempel pada tiap wadah saat proses *slugging* dan pemindahan bahan dari satu wadah ke wadah lain. Nampaknya kombinasi PPSS dan Carbopol 974P tidak mampu mengurangi higroskopisitas dari Carbopol 974P sehingga faktor perolehan kembali granul kombinasi PPSS dan Carbopol 974P relatif lebih kecil dibanding formula lain.

3. Uji kadar air

Nilai pemeriksaan kadar air dapat dilihat pada Tabel 7 dan Gambar 11. Pemeriksaan kadar air dilakukan untuk mengetahui jumlah kandungan air yang terdapat dalam granul atau untuk memperkirakan derajat kemudahan granul ditembus air. Syarat kadar air yang baik adalah 3-5%. Kadar air yang terlalu tinggi mempermudah pencemaran mikroba dan dapat menyebabkan ketidakstabilan fisik maupun kimia dari suatu sediaan farmasi. Kadar air dipengaruhi oleh higroskopisitas bahan dan lamanya waktu pengeringan granul. Semakin lama granul dikeringkan dalam oven, kadar air akan menurun (37,38).

Keseluruhan formula memiliki kadar air antara 3,05 - 5,47%. Formula yang mengandung Carbopol 974P (formula 2, 5, 6 dan 7) memperlihatkan kandungan air yang lebih tinggi diantara formula lain. Formula 2, 5, 6 dan 7 memiliki kadar air masing-masing 4,72; 4,26; 4,68 dan 5,47%. Higroskopisitas Carbopol 974P menyebabkan peningkatan kadar air yang sebanding dengan peningkatan konsentrasi Carbopol 974P dalam formula (48).

4. Uji laju alir

Hasil uji laju alir dapat dilihat pada Tabel 8 dan Gambar 12. Uji laju alir perlu dilakukan untuk mengetahui sifat alir granul dan kemudian dijadikan sebagai bahan pertimbangan dalam pengemasan serta menjamin keseragaman bobot sediaan (37,67). Hasil laju alir seluruh formula berkisar antara 2,90 - 4,43 g/det.

Berdasarkan data tersebut, dapat diketahui bahwa formula yang mengandung Carbopol 974P memiliki laju alir lebih rendah dibandingkan formula lain. Higroskopisitasnya yang tinggi menyebabkan formula yang mengandung Carbopol 974P memiliki kadar air tinggi sehingga kohesi antar partikel semakin meningkat dan mengakibatkan rendahnya laju alir (48). Laju alir dapat diperbaiki dengan mengurangi kadar air dengan cara pengeringan serta dengan mengurangi partikel-partikel berukuran kecil (*fines*) untuk menghilangkan pengaruh negatif dari gaya adhesif dan muatan elektrik (37,38).

5. Uji daya mengembang

Kemampuan suatu bahan untuk mengembang akan mempengaruhi kemampuan mukoadhesi bahan tersebut (66) dan mempengaruhi kemampuan bahan tersebut dalam mengendalikan pelepasan obat (68).

Segera setelah suatu bahan mengembang, daya adhesif akan muncul (69). Ketika suatu bahan mengembang, bahan tersebut akan membentuk massa gel yang berperan sebagai *barrier* yang akan menahan pelepasan obat (68).

Profil daya mengembang seluruh formula dapat dilihat pada Gambar 13 - 18. Berdasarkan data pada Tabel 9 dan 10, diketahui bahwa kemampuan mengembang formula yang mengandung PPSS 100% (formula 1) pada medium klorida pH 1,2 tidak berbeda dibandingkan pada medium fosfat pH 7,2. Hal ini mungkin disebabkan pada kondisi pH lingkungan yang lebih besar dari pKa PPSS yaitu 6,5 (45), gugus ionik PPSS akan mengalami ionisasi yang mengakibatkan adanya repulsi elektrostatis antara gugus karboksilat (66) sehingga PPSS akan mengembang. Namun adanya gugus ester dari suksinat meningkatkan penyerapan air sehingga kecenderungan PPSS tererosi dan terlarut dalam medium fosfat pH 7,2 semakin meningkat. Hal tersebut yang pada akhirnya membatasi kemampuan mengembang dari PPSS dalam medium fosfat pH 7,2.

Kombinasi PPSS dan Carbopol 974P memiliki kemampuan mengembang lebih besar daripada formula yang hanya mengandung PPSS. Kemampuan mengembang formula yang mengandung Carbopol 974P pada medium pH fosfat 7,2 lebih besar daripada medium klorida pH 1,2. Carbopol 974P akan mengembang hingga 1000 kali volume awal dan 10 kali diameter mula-mula membentuk gel ketika berada pada lingkungan pH diatas pKa nya. Carbopol 974P memiliki pKa $6 \pm 0,5$ sehingga pada pH 7,2 gugus karboksilat Carbopol 974P mengalami ionisasi menghasilkan repulsi elektrostatis yang

menyebabkan Carbopol 974P mengembang (48). Pada pH dibawah pKa nya, misalnya pada pH 1,2, Carbopol 974P akan banyak berbentuk molekul (66). Hal tersebut yang menyebabkan kemampuan mengembang Carbopol 974P pada medium fosfat pH 7,2 lebih besar daripada medium klorida pH 1,2. Keadaan yang sama juga terjadi pada formula yang mengandung Na CMC dan metilselulosa.

Formula yang mengandung Na CMC 100% (formula 3) dan formula yang mengandung metilselulosa 100% (formula 4) lebih cepat mengembang pada pH 7,2 daripada pH 1,2 (Tabel 9 dan 10). Hal ini disebabkan karena pada pH basa, kedua polimer tersebut akan banyak mengalami ionisasi yang menghasilkan repulsi elektrostatis pada gugus karboksilat yang mengakibatkan polimer tersebut menjadi mengembang lebih cepat (66).

6. Uji wash off

Uji *wash off* dilakukan pada seluruh formula untuk mengetahui durasi pelekatan granul pada mukosa lambung dan usus pada kondisi ekstrim. Hasil uji *wash off* dapat dilihat pada Gambar 19 - 25 serta Tabel 11-12.

Proses adhesi polimer bergantung pada disosiasi polimer tersebut dalam pH lingkungannya (6). Pada kondisi pH lingkungan yang lebih besar dari pKa polimer, gugus ionik polimer akan berada dalam bentuk ion, sedangkan pada kondisi pH lingkungan yang lebih kecil dari pKa polimer,

gugus ionik polimer akan berada dalam bentuk molekul. Proses adhesi dari beberapa polimer terjadi ketika gugus ionik polimer tersebut berada dalam bentuk molekul (66). Pada kondisi pH lambung, gugus karboksilat glikoprotein mukus hanya sedikit terionisasi ($pK_a = 2,6$). Demikian pula dengan gugus karboksilat dari polimer akan berada dalam bentuk terprotonasi dengan sedikit derajat ionisasi yang mengakibatkan terbatasnya rantai polimer yang berada dalam bentuk tidak menggulung (*uncoiling*), yang pada akhirnya menyebabkan sedikitnya pembelitan dan interpenetrasi polimer pada glikoprotein mukus. Namun, adhesi dapat terjadi dengan adanya ikatan hidrogen antara gugus karboksilat yang tidak terionisasi.

Pada kondisi pH usus, baik polimer maupun glikoprotein mukus akan banyak mengalami ionisasi sehingga polimer akan mudah melakukan pembelitan dan interpenetrasi pada glikoprotein mukus. Namun, pada umumnya polimer akan mengalami hidrasi berlebihan (*overhydrated*) pada kondisi pH usus sehingga polimer tidak mampu melekat lebih lama pada usus (66,70)

Hasil uji *wash off* menunjukkan bahwa formula yang mengandung PPSS 100% (formula 1) dapat melekat pada mukosa lambung selama 3 jam 20 menit. Formula 1 memiliki durasi pelekatan pada mukosa lambung paling lama diantara ketiga polimer lain yang diuji. Selain itu, durasi pelekatan formula 1 pada lambung lebih baik dibandingkan pada mukosa usus. Pada mukosa usus, formula 1 hanya mampu melekat selama 10 menit (Gambar 33).

PPSS memiliki pKa 6,5, sehingga pada kondisi lambung (mukosa lambung pH 1,2) gugus ionik PPSS berada dalam bentuk molekul yang mampu melekat pada mukosa lambung. Pada kondisi lambung, terjadi ikatan hidrogen antara gugus hidroksil PPSS yang berada dalam bentuk molekul dengan komponen penyusun mukosa. Atom O dari PPSS berikatan dengan atom H dari asam sialat, atom H dari PPSS berikatan dengan atom N dari glikoprotein mukus. Hal inilah yang mungkin menyebabkan PPSS mampu melekat lebih lama pada mukosa lambung. Pada kondisi usus (mukosa usus pH 7,2) gugus hidroksil dari pati dan gugus ester dari suksinat mengalami ionisasi dan meningkatkan penyerapan air, sehingga menyebabkan PPSS mengalami hidrasi berlebihan (*overhydrated*) yang selanjutnya akan menyebabkan PPSS terdisintegrasi dan membentuk massa PPSS yang licin (*slippery mucilage*) (71,72). Hal tersebut yang mungkin menyebabkan pendeknya durasi pelekatan PPSS pada mukosa usus.

Formula kombinasi PPSS dan Carbopol 974P menunjukkan durasi pelekatan pada mukosa usus lebih lama daripada formula yang hanya mengandung PPSS. Formula yang mengandung Carbopol 974P sejumlah 30, 50 dan 70% (formula 5, 6 dan 7) mampu melekat pada mukosa usus masing-masing selama 5 jam 30 menit, 6 jam dan 8 jam. Hasil uji *wash off* menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi Carbopol 974P yang digunakan, semakin lama durasi pelekatan granul terhadap mukosa usus (Gambar 19). Hal ini sesuai dengan hasil pengamatan daya adhesif formula pembanding. Formula pembanding yang mengandung Carbopol 974P 100%

(formula 2) memiliki jumlah sisa granul mukoadhesif terbanyak yang masih melekat pada mukosa usus setelah 8 jam (Gambar 34). Namun formula kombinasi PPSS dan Carbopol 974P menunjukkan durasi pelekatan pada mukosa lambung lebih baik daripada formula yang hanya mengandung Carbopol 974P. Pada mukosa lambung, formula 5 dan 6 mampu melekat selama 90 menit, sedangkan formula 7 mampu melekat selama 75 menit. Formula yang mengandung Carbopol 974P (formula 2) mampu melekat pada mukosa lambung selama 45 menit.

Carbopol 974P merupakan turunan polimer sintetik yang bersifat anionik (73). Carbopol 974P dapat mengembang sangat cepat ketika kontak dengan membran mukus yang terhidrasi (74). Penyerapan air menurunkan temperatur *glass transition* dan Carbopol 974P berubah dari bentuk *glassy* menjadi *rubbery* secara cepat karena rantai polimer menjadi tidak menggulung (*uncoiling*) dan meningkatnya mobilitas rantai polimer. Perubahan bentuk *glassy* menjadi *rubbery* menyebabkan pada Carbopol 974P menghasilkan permukaan adhesif yang luas untuk kontak yang maksimum dengan glikoprotein dan fleksibilitas rantai polimer untuk melakukan interpenetrasi pada glikoprotein. Carbopol 974P merupakan polimer yang memiliki pKa $6 \pm 0,5$ sehingga mengalami ionisasi pada kondisi pH usus. Ionisasi semakin meningkatkan kemampuan Carbopol 974P untuk menyerap air, sehingga air dari mukus juga turut diserap. Dehidrasi mukus memperkuat ikatan adhesif antara Carbopol 974P dengan mukosa (19). Hal

tersebut menyebabkan Carbopol 974P lebih lama melekat pada mukosa usus daripada mukosa lambung (48).

Formula kombinasi PPSS dan Na CMC tidak dapat meningkatkan durasi pelekatan masing –masing polimer pada mukosa lambung bahkan kombinasi PPSS dan Na CMC menurunkan durasi pelekatan masing-masing polimer. Hal ini dapat terlihat pada hasil uji *wash-off* formula 8, 9 dan 10 pada mukosa lambung pH 1,2. Formula yang mengandung Na CMC sejumlah 30 dan 70% (formula 8 dan 10) mampu melekat pada mukosa lambung selama 45 menit, sedangkan formula yang mengandung Na CMC 50% (formula 9) mampu melekat selama 40 menit. Formula 1 yang mengandung 100% PPSS mampu bertahan selama 3 jam 20 menit pada mukosa lambung, sedangkan formula yang mengandung Na CMC 100% (formula 3) mampu melekat pada mukosa lambung selama 90 menit. Hal itu diduga akibat kemungkinan interaksi antar polimer, yaitu antara PPSS dengan Na CMC. Interaksi yang terjadi mungkin akibat terbentuknya ikatan hidrogen dari gugus fungsional yang dimiliki oleh masing-masing polimer yaitu gugus hidroksil dan gugus karboksil, sehingga fleksibilitas dan elastisitas dari rantai polimer untuk berpenetrasi terhadap mukosa menurun dan menghindari terbentuknya ikatan secara fisik dengan mukosa (75,76). Keadaan yang sama juga terjadi pada formula kombinasi PPSS dan metilselulosa.

Formula kombinasi PPSS dan metilselulosa tidak dapat meningkatkan kemampuan pelekatan masing –masing polimer pada mukosa lambung. Formula yang mengandung metilselulosa sejumlah 50 dan 70% (formula 12

dan 13) mampu melekat pada mukosa lambung selama 1 jam, sedangkan formula yang mengandung metilselulosa 30% mampu melekat pada mukosa lambung selama 115 menit. Hal tersebut diduga karena adanya interaksi yang terjadi antara PPSS dengan metilselulosa seperti yang terjadi pada Na CMC.

Hasil uji *wash off* menunjukkan bahwa formula yang mengandung Na CMC 100% (formula 3) dan formula yang mengandung metilselulosa 100% (formula 4) memiliki kemampuan melekat pada mukosa lambung lebih lama daripada usus (Gambar 19). Formula 3 dan 4 mampu melekat pada mukosa lambung selama 90 menit dan 115 menit, sedangkan pada mukosa usus selama 70 menit dan 55 menit. Hal ini disebabkan kondisi yang serupa dengan PPSS. Pada kondisi lambung, gugus ionik Na CMC dan metilselulosa berada dalam bentuk molekul sehingga menghasilkan ikatan hidrogen antara gugus karboksilat metilselulosa dengan komponen mukosa (66,69). Durasi pelekatan yang cepat pada kondisi usus dapat disebabkan hidrasi berlebihan akibat ionisasi gugus karboksil dan gugus fungsional lainnya dari polimer tersebut sehingga meningkatkan kelarutan dan menurunkan kekuatan mukoadhesif (4).

7. Uji kekuatan mukoadhesif granul

Untuk mengetahui daya adhesif dari granul, dilakukan juga uji kekuatan pelekatan granul menggunakan alat *texture analyser*. Pada pengamatan ini digunakan *texture analyser* untuk menentukan kekuatan mukoadhesif dengan mengetahui gaya maksimum yang diperlukan untuk melepas pelekatan granul dengan mukosa lambung atau usus setelah diberi tekanan dengan nilai tertentu. Semakin besar gaya yang dibutuhkan untuk melepas pelekatan granul dengan mukosa lambung atau usus, semakin besar kekuatan mukoadhesif granul tersebut. Pada uji ini, digunakan tekanan sebesar 693 N/m^2 agar tidak terjadi perubahan yang signifikan pada bentuk mukosa (66,68). Namun besarnya nilai tekanan tersebut masih dapat memberikan daerah kontak yang cukup antara partikel polimer yang terhidrasi dengan lapisan mukosa.

Hasil uji kelengketan menggunakan *texture analyser* dapat dilihat pada Tabel 13. Keseluruhan formula yang diuji memiliki kekuatan pelekatan pada mukosa usus lebih besar daripada mukosa lambung. Hal ini mungkin dikarenakan pada kondisi usus, baik polimer maupun musin akan banyak terionisasi dan menghasilkan pengembangan jaringan masing-masing. Pada kondisi usus, sebagian besar rantai polimer akan berada dalam bentuk tidak menggulung sehingga meningkatkan fleksibilitas dan mobilitas rantai polimer untuk melakukan pembelitan dan penetrasi dengan rantai musin yang pada

akhirnya menghasilkan adhesi yang kuat. Pada kondisi lambung, baik polimer maupun musin akan sedikit terionisasi dan sebagian besar rantai polimer berada dalam bentuk tidak menggulung sehingga menghasilkan sedikit pembelitan dan penetrasi polimer pada musin. Namun, adhesi yang lemah tetap dapat terjadi melalui ikatan hidrogen antara gugus karboksilat yang tak terion (18).

Kekuatan pelekatan tertinggi diperoleh oleh formula yang mengandung Carbopol 974P 100% (formula 2) yaitu sebesar 8 gF. Hal ini disebabkan karena pada pH 7,2 muatan karboksilat Carbopol 974P mengalami ionisasi maksimum menghasilkan pengembangan, fleksibilitas dan mobilitas rantai yang tinggi untuk melakukan pembelitan dan penetrasi dengan rantai musin (18). Berdasarkan literatur, Carbopol 974P mengandung 56 – 68 % gugus karboksilat. Ionisasi dari gugus karboksilat Carbopol 974P menyebabkan peningkatan kemampuan menarik air sehingga air dari mukus juga terserap dan mengakibatkan dehidrasi mukosa. Dehidrasi mukosa dapat meningkatkan ikatan adhesif antara polimer dengan mukus (26).

Peningkatan konsentrasi Carbopol 974P pada formula kombinasi PPSS dengan Carbopol 974P sejumlah 50 dan 70% mampu meningkatkan kekuatan pelekatan pada mukosa usus jika dibandingkan dengan formula yang hanya mengandung PPSS 100% (formula 1). Formula yang mengandung Carbopol 974P sejumlah 50 dan 70% (formula 6 dan 7) memiliki kekuatan pelekatan sebesar 5,67 dan 6 gF sedangkan formula 1 memiliki kekuatan pelekatan sebesar 5,4 gF. Hal ini mungkin disebabkan

peningkatan daya mengembang dan fleksibilitas rantai polimer dari formula kombinasi tersebut sehingga menghasilkan ikatan adhesi pada mukosa usus yang lebih besar dari formula 1. Namun, formula yang mengandung Carbopol 974P sejumlah 30% (formula 5) tidak mampu meningkatkan kekuatan pelekatan pada mukosa usus jika dibandingkan dengan formula 1. Formula 5 memiliki kekuatan pelekatan pada mukosa usus sebesar 4,27 gF. Hal ini diduga akibat kemungkinan interaksi antara PPSS dan Carbopol 974P. PPSS dalam jumlah lebih besar dari Carbopol 974P dapat melakukan pembelitan dan mengakibatkan menurunnya fleksibilitas dan mobilitas rantai Carbopol 974P sehingga menurunkan kekuatan pelekatan formula tersebut (18).

Formula kombinasi PPSS dengan Carbopol 974P tidak mampu meningkatkan kekuatan pelekatan formula tersebut pada mukosa lambung jika dibandingkan dengan formula yang tidak dikombinasi yaitu formula yang mengandung PPSS 100% (formula 1) dan formula yang mengandung Carbopol 100% (formula 2). Formula yang mengandung Carbopol 974P sejumlah 50 dan 70% (formula 6 dan 7) memiliki kekuatan pelekatan sebesar 3 gF sedangkan formula yang mengandung Carbopol 974P sejumlah 30% memiliki kekuatan pelekatan sebesar 2 gF. Formula 1 dan 2 memiliki kekuatan pelekatan pada mukosa lambung sebesar 3,87 dan 4 gF. Hal ini diduga akibat kemungkinan interaksi antar polimer yang terjadi pada kondisi lambung. Interaksi yang terjadi mungkin akibat terbentuknya ikatan hidrogen dari gugus fungsional yang dimiliki masing-masing polimer sehingga ikatan hidrogen dengan musin menjadi berkurang (75,76).

Formula kombinasi PPSS dengan Na CMC menghasilkan kekuatan pelekatan pada mukosa usus lebih baik daripada formula yang tidak dikombinasi. Formula yang mengandung Na CMC sejumlah 30 dan 50% (formula 8 dan 9) memiliki kekuatan pelekatan sebesar 6,13 dan 5,67 gF. Formula yang mengandung Na CMC 100% (formula 3) memiliki kekuatan pelekatan pada mukosa usus sebesar 4,23 gF. Formula 9 juga menghasilkan kekuatan pelekatan pada mukosa lambung terbesar diantara seluruh formula yang diuji. Formula 9 memiliki kekuatan pelekatan pada mukosa lambung sebesar 4,93 gF. Nampaknya, kombinasi PPSS dan Na CMC menghasilkan interaksi yang dapat meningkatkan kekuatan mukoadhesif masing - masing. Hal ini mungkin disebabkan meningkatnya kemampuan penetrasi kedua polimer pada musin yang disebabkan meningkatnya kemampuan untuk terhidrasi (77).

Hasil yang didapatkan dari uji menggunakan *texture analyser* nampaknya belum tentu memastikan bahwa formula yang memiliki kekuatan mukoadhesif tinggi mampu melekat pada mukosa lebih lama (78). Hal ini bisa dilihat pada formula yang mengandung PPSS 100% (formula 1). Berdasarkan uji kekuatan mukoadhesif menggunakan *texture analyser*, formula 1 memiliki kekuatan mukoadhesif pada mukosa usus yang lebih besar dari mukosa lambung. Formula 1 memiliki kekuatan mukoadhesif pada mukosa lambung dan usus sebesar 3,87 dan 5,40 gF. Hasil tersebut berbeda dengan hasil uji *wash off* yaitu formula 1 memiliki kemampuan melekat lebih lama pada mukosa lambung dibandingkan mukosa usus. Formula 9 juga

memiliki kekuatan pelekatan pada mukosa lambung tertinggi namun berdasarkan hasil uji *wash off* formula 9 tidak menunjukkan durasi pelekatan terlalu lama. Hal ini mungkin saja terjadi sebab uji kekuatan mukoadhesif hanya menguji kekuatan pelekatan granul pada mukosa tapi tidak menentukan durasi pelekatannya. Polimer mukoadhesif yang merupakan makromolekul hidrofilik harus terhidrasi terlebih dahulu agar mampu melekat kuat pada mukosa namun hidrasi berlebihan dapat membentuk *slippery mucilage* dan akhirnya menurunkan durasi pelekatan polimer tersebut (71,72,78).

Pada kondisi pelekatan di mukosa, kekuatan gel mempengaruhi ketahanan polimer tersebut terhadap hidrasi berlebihan yang terjadi akibat ionisasi polimer. Ketahanan suatu granul bergantung pada struktur polimer yang menyusun matriks granul tersebut. Pada umumnya struktur polimer yang berbentuk sambung silang seperti Carbopol 974P memiliki ketahanan struktur gel yang lebih baik daripada polimer yang memiliki struktur linear seperti PPSS, Na CMC dan metilselulosa (78). Hal ini bisa dilihat pada data *wash off* pada mukosa usus (Gambar 19). Walaupun mengalami banyak ionisasi, Carbopol 974P mampu melekat lebih lama daripada PPSS, Na CMC dan metilselulosa.

Pada metode *wash off*, selain interaksi kimia nampaknya gaya gravitasi juga turut berpengaruh pada hasil *wash off*. Semakin besar ukuran sediaan, maka nampaknya durasi pelekatan tidak akan lama. Uji *wash off* dilakukan dengan posisi vertikal sehingga ketika granul mengembang, berat granul akan semakin bertambah dan granul akan mudah terlepas.

Sedangkan pada metode *texture analyser*, pengujian dilakukan pada posisi horizontal sehingga tidak ada pengaruh gaya gravitasi yang dapat mempengaruhi hasil pengujian.

Pada sistem mukoadhesif, polimer nampaknya harus mampu terhidrasi dan mengembang dengan cepat agar segera melekat dengan mukus. Namun untuk mempertahankan durasi pelekatan, polimer harus memiliki hidrasi yang terbatas dan formasi gel yang *rigid*. Salah satu cara yang mungkin dapat ditempuh untuk menghasilkan durasi pelekatan yang lama yaitu dengan mengkombinasikan polimer hidrofilik dan hidrofobik serta dengan melakukan modifikasi sambung silang (*crosslinked*) pada polimer tersebut (19,78).

8. Penetapan panjang gelombang maksimum natrium diklofenak dan pembuatan kurva kalibrasi.

Panjang gelombang maksimum natrium diklofenak pada larutan fosfat pH 7,2 adalah 275,5 nm (Gambar 28). Pada penentuan kurva kalibrasi dalam larutan fosfat pH 7,2 didapatkan persamaan garis $Y = -1,6362 \cdot 10^{-3} + 0,0329X$ ($r=0,9999$). Persamaan tersebut merupakan garis linear (Tabel 14 dan Gambar 29) dan memenuhi hukum Lambert Beer. Dengan demikian, persamaan garis tersebut dapat digunakan untuk menentukan nilai konsentrasi natrium diklofenak dalam sampel pada uji pelepasan obat secara *in vitro*.

9. Uji pelepasan natrium diklofenak secara *in vitro*

Sistem pelepasan obat secara *in vitro* dirancang untuk dapat mewakili sistem pencernaan dan merupakan prediksi awal profil pola pelepasan zat aktif dari sediaan di saluran pencernaan. Uji pelepasan obat secara *in vitro* dilakukan dalam larutan fosfat pH 7,2 selama 8 jam.

Hasil uji pelepasan obat secara *in vitro* dapat dilihat pada Tabel 15 dan profil pelepasan natrium diklofenak dapat dilihat pada Gambar 30 – 32. Berdasarkan data pada Tabel 15 dapat dilihat bahwa pelepasan natrium diklofenak dari granul yang hanya terdiri dari PPSS sebagai pembentuk matriks memberikan pelepasan dengan jumlah 86,08 % pada jam ke delapan. PPSS tidak dapat digunakan sebagai matriks tunggal. Hal ini dikarenakan PPSS tidak dapat membentuk lapisan gel yang kuat dan tererosi pada kondisi pH 7,2. Namun ketika PPSS dikombinasikan dengan Carbopol 974P, kecepatan pelepasan obat menjadi semakin lambat. Semakin besar konsentrasi Carbopol 974P yang digunakan, semakin rendah kecepatan pelepasan obat. Formula yang mengandung Carbopol 975P sejumlah 30, 50 dan 70% (formula 5, 6 dan 7) memberikan pelepasan dengan jumlah masing–masing 53,57; 34,23 dan 30,45% pada jam ke delapan. Formula pembanding yaitu formula 2 memberikan pelepasan sejumlah 27,62% pada jam ke delapan. Kecepatan pelepasan obat dipengaruhi oleh kekuatan mengembang (68), hidrofilisitas (79) dan kekuatan gel (80) bahan yang

digunakan. Berdasarkan data daya mengembang dapat dilihat bahwa Carbopol 974P memiliki daya mengembang yang paling besar diantara yang lain. Selain itu, ikatan silang pada polimer Carbopol 974P mengakibatkan penjerapan obat dalam Carbopol 974P (48). Hal tersebut menyebabkan Carbopol 974P dapat menahan pelepasan obat lebih lama.

Formula yang mengandung Na CMC sebanyak 30, 50 dan 70% (formula 8, 9 dan 10) memberikan pelepasan dengan jumlah masing - masing 89,37; 91,70 dan 94,70 % pada jam ke delapan. Formula pembandingan yaitu formula yang mengandung Na CMC 100% (formula 3) memberikan pelepasan obat dengan jumlah 78,25% pada jam ke delapan. Kombinasi PPSS dan Na CMC nampaknya tidak mampu menahan pelepasan obat lebih lama. Hal ini mungkin dikarenakan kemiripan sifat antara PPSS dan Na CMC. Kedua polimer tersebut memiliki struktur linear sehingga kedua polimer tidak memiliki kekuatan gel yang cukup untuk menahan hidrasi berlebihan akibat ionisasi pada pH basa (54). Berbeda dengan struktur Carbopol 974P yang memiliki struktur sambung silang (48) sehingga kombinasinya dengan PPSS mampu menahan pelepasan obat lebih lama. Keadaan yang serupa juga terjadi pada matriks kombinasi PPSS dan metilselulosa.

Matriks kombinasi PPSS dengan metilselulosa sebanyak 30, 50 dan 70% (formula 11,12 dan 13) memberikan pelepasan sejumlah 100% pada jam ke empat. Formula yang mengandung metilselulosa 100% (formula 4) memberikan pelepasan sejumlah 100% pada jam ke dua. Kombinasi PPSS dengan metilselulosa nampaknya tidak memberikan penahanan obat lebih

lama. Berdasarkan literatur, metilselulosa menarik air secara berlebihan dan tidak ditunjang dengan kekuatan gel yang baik sehingga matriks metilselulosa menjadi tererosi lebih cepat (80,81).

Berdasarkan data uji pelepasan obat pada Tabel 11, formula 5, 6 dan 7 merupakan formula terpilih diantara formula kombinasi lainnya yang dapat menahan laju pelepasan obat. Formula 5, 6 dan 7 memberikan pelepasan obat dengan jumlah 53,57; 34,23 dan 30,45% pada jam ke delapan. Menurut literatur, terdapat aturan untuk menaksirkan penggunaan suatu sediaan obat berdasarkan jumlah obat yang terdisolusi pada waktu tertentu (61). seperti pada Tabel 4. Berdasarkan tabel tersebut, diketahui bahwa formula 5 memenuhi syarat $Q_{0,5}$ yang memiliki range 46 - 75%. Dengan demikian, formula 5 dapat digunakan untuk sediaan lepas terkendali 16 jam. Formula 6 dan 7 memenuhi syarat $Q_{0,25}$ yang memiliki range 20 - 45%, sehingga formula 6 dan 7 dapat digunakan untuk sediaan lepas terkendali selama 32 jam. Formula pembanding, formula yang mengandung Carbopol 974P 100% (formula 2) memenuhi persyaratan $Q_{0,25}$ sehingga dapat digunakan untuk sediaan lepas terkendali 32 jam.

Formula yang mengandung Na CMC 100% (formula 3) memenuhi syarat $Q_{0,5}$ yang memiliki range 46 - 75% dengan melepaskan natrium diklofenak sejumlah 70% pada jam ke enam. Dengan demikian formula 3 dapat digunakan untuk sediaan lepas terkendali selama 12 jam. Namun formula lainnya hanya dapat mempertahankan kadar obat selama delapan jam sehingga tidak dapat digunakan dalam sediaan lepas terkendali.

Berdasarkan hasil uji pelepasan obat secara *in vitro*, dapat diketahui mekanisme pelepasan zat aktif. Untuk mengetahui kinetika pelepasan masing-masing formula, dibuat kurva antara jumlah kumulatif pelepasan natrium diklofenak terhadap waktu. Untuk membuat kurva tersebut, data hasil uji pelepasan obat dihubungkan dengan persamaan Higuchi, orde nol, orde satu dan Korsmeyer-Peppas. Rumus dari perhitungan Higuchi, orde nol, orde satu dan Korsmeyer-Peppas dapat dilihat pada Tabel 2, sedangkan hasil perhitungan kinetika pelepasan obat dari seluruh formula dapat dilihat pada Tabel 15. Berdasarkan kinetika pelepasan obat, diketahui bahwa kinetika pelepasan natrium diklofenak dari granul yang menggunakan matriks PPSS-Carbopol 974P adalah mengikuti model orde nol. Pelepasan zat aktif yang mengikuti orde nol memiliki kecepatan pelepasan zat aktif yang konstan dari waktu ke waktu tanpa dipengaruhi oleh konsentrasi zat aktif dalam sediaan (61).

Mekanisme pelepasan obat dapat diketahui berdasarkan persamaan Korsmeyer-Peppas. Mekanisme pelepasan dianalisa berdasarkan nilai n atau eksponen pelepasan. Jika nilai $n < 0,45$ maka pelepasan zat aktif terjadi secara difusi Fickian, sedangkan jika nilai $0,45 < n < 0,89$ berarti pelepasan zat aktif terjadi berdasarkan mekanisme difusi non-Fickian. Grafik kinetika dari salah satu formula yaitu formula 7 dapat dilihat pada Gambar 35 - 38. Formula 5, 6 dan 7 memiliki n sebesar 0,7973; 0,7572 dan 0,6581. Hal tersebut menandakan bahwa pelepasan natrium diklofenak dari matriks mengikuti mekanisme difusi non-Fickian. Berdasarkan hasil analisa

Korsmeyer-Peppas tersebut, dapat disimpulkan bahwa natrium diklofenak pada formula 5, 6 dan 7 dilepaskan berdasarkan kombinasi proses difusi dan erosi terkendali. Ketika medium difusi berpenetrasi ke dalam matriks polimer, maka mobilitas dari makromolekul polimer menjadi tinggi karena pengembangan jaringan polimer yang mengakibatkan ekspansi volume medium ke dalam jaringan gel yang terbentuk. Medium yang berpenetrasi akan mengangkut zat aktif keluar melalui pori-pori matriks. Pada saat yang sama rantai polimer juga mengalami erosi sehingga obat yang terperap di dalamnya dapat keluar dari matriks (62,63).

10. Uji kandungan obat

Uji kandungan obat diperlukan untuk mengetahui nilai kandungan zat aktif dalam suatu sediaan. Nilai kandungan obat tergantung pada proses pembuatan, yaitu pada proses pencampuran seluruh bahan pembuat sediaan. Berdasarkan hasil pengujian, diketahui bahwa kandungan obat dari seluruh formula adalah berkisar antara 93,27 - 99,45% (Tabel 12).

Berdasarkan penelitian ini, kombinasi PPSS dengan Carbopol 974P mampu memperlambat pelepasan obat hingga 32 jam. Kombinasi PPSS dengan tiga polimer lain yaitu Carbopol 974P, Na CMC dan metilselulosa belum memberikan kemampuan mukoadhesif yang maksimal sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh ukuran granul terhadap

kemampuan mukoadhesif serta pengaruh metode pembuatan terhadap kemampuan mukoadhesif granul. Granul mukoadhesif ini diharapkan dapat digunakan dalam sediaan oral lepas terkendali.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

1. Seluruh formula kombinasi PPSS dan Carbopol 974P dapat memperlambat pelepasan obat.
2. Kemampuan mukoadhesif dari formula yang diuji dilihat dari durasi pelekatan granul pada mukosa lambung dan usus. Durasi pelekatan pada mukosa lambung paling lama didapat pada formula yang mengandung PPSS 100% (formula 1), sedangkan pada mukosa usus, formula yang mengandung komposisi PPSS dan Carbopol 974P dengan perbandingan 30:70 (formula 7) mampu melekat pada mukosa usus paling lama diantara seluruh formula kombinasi.

B. SARAN

Perlu dilakukan penelitian selanjutnya mengenai pengaruh ukuran granul terhadap kekuatan mukoadhesif. Pengaruh ukuran granul penting sebab durasi pelekatan dan kekuatan mukoadhesif bergantung pada luas permukaan granul yang kontak dengan mukosa. Selain itu perlu diuji pengaruh metode granulasi terhadap kekuatan mukoadhesif. Penelitian

selanjutnya secara *in vivo* juga disarankan untuk mengetahui lamanya sediaan mukoadhesif dapat melekat pada mukosa.



DAFTAR ACUAN

1. Lee, H.L.V. & J.J. Yang. 1989. Oral Drug Delivery. *Dalam: Hillery, A.M., Llyod, A.W. & J. Swarbrick (eds.). Drug Delivery and Targetting for Pharmacists and Pharmaceutical Scientists.* Taylor and Francis, New York: 146.
2. Berner, B. & H.A. Shojaei. 2006. Gastric Retentive Dosage Forms. *Dalam: Xiaoling Li & R.J. Bhaskara (eds.). Design of Controlled Release Drug Delivery Systems.* The McGraw Hill Companies, Inc, United States of America:173-174.
3. Abdelkader, H., Abdalla, O.Y. & H. Salem. 2007. Formulation of Controlled-Release Baclofen Matrix Tablets: Influence of Some Hydrophilic Polymers on the Release Rate and In Vitro Evaluation. *AAPS PharmSciTech* 8(4) Article 100.
4. Chowdary, K.P.R., et al. 2003. Design and Evaluation of Diltiazem Mucoadhesive Tablet for Oral Controlled Release. *Saudi Pharmaceutical Journal* 11(4):201-205.
5. Chowdary, K.P.R. & Y.S. Rao. 2003. Design and In Vitro and In Vitro Evaluation of Mucoadhesive Microcapsules of Glipizide for Oral Controlled Release: A Technical Note. *AAPS PharmSciTech* 4(3): Article 39.
6. Schnurch-Bernkop, A., Guggu, D. & Grabovac, V. 2005. Comparison of the Mucoadhesive Properties of Various Polymers. *Advance Drug Delivery Reviews* 57(11): 1713-1725.
7. Singh, B., Chakkal, S.K. & N. Ahuja. 2006. Formulation and Optimization of Controlled Release Mucoadhesive Tablets of Atenolol Using Response Surface Methodology. *AAPS PharmSciTech* 7(1):Article 3.

8. Dewirani, B. 2008. *Formulasi Granul Mukoadhesif Menggunakan Pragelatinasi Pati Singkong Propionat*. Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
9. Jie Fu, Xun Sun & Zhi-Rong Zhang. 2002. Study of Bioadhesive Property in Carbomer 934 by a Gamma Camera *In Vivo*. *World Journal of Gastroenterology* **8**(1):176-179.
10. Sulistiawati, F. 2005. *Evaluasi Karakteristik Sediaan Granul Mukoadhesif Menggunakan Gelatin Ikan Tuna (Thunnus aalunga) sebagai Pembawa*. Thesis Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
11. Wan, L.S.C. & W.F. Lai. 1991. Factors Affecting Drug Release from Drug-coated Granules Prepared by Fluidized-bed Coating. *International Journal of Pharmaceutics* **72**:163-174
12. Schnurch-Bernkop, A. 2002. Mucoadhesive Polymers. *Dalam: Polymeric Biomaterials Second Edition*. Marcel Dekker Inc, New York: 1-5.
13. Swarday, H.M. 2005. *Karakterisasi Suksinilasi Pati Singkong Terpregelatinisasi sebagai Eksipien dalam Sediaan Farmasi*. Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
14. Ramadiyanti, D. 2008. *Optimasi Metode Esterifikasi Pembuatan Pragelatinisasi Pati Singkong Suksinat dan Karakterisasi Sebagai Eksipien dalam Sediaan Farmasi*. Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
15. Saodah, S. 2008. *Karakterisasi Mikrosfer yang Terbuat dari Pragelatinasi Pati Singkong Suksinat*. Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
16. Anggriani, V. 2009. *Penggunaan Pragelatinisasi Pati Singkong Suksinat sebagai Matriks Hidrofilik dalam Mikrosfer Mukoadhesif*. Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.

17. Anwar, E., Khatimah, H. & A. Yannuar. 2006. Starch Phosphate Esters as Hydrophilic Polymer Excipient for Controlled Release Tablet. *J.Med. Sci* **6**(6): 923-929.
18. Smart, J.D. 2005. The Basics and Underlying Mechanisms of Mucoadhesion. *Advance Drug Delivery Reviews* **57**(11):1556-1568.
19. Smart, J.D. & S.A. Mortazavi. 1993. An Investigation into the Role of Water Movement and Mucus Gel Dehydration in Mucoadhesion. *Journal of Controlled Release* **25**:197-203.
20. AbdElHady, S.S., et al. 2003. Development of In Situ Gelling and Mucoadhesive Mebeverine Hydrochloride Solution for Rectal Administration. *Saudi Pharmaceutical Journal* **11**(4):159-171
21. Ganiswara, S.G (ed.). 1995. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi ke-4. Gaya baru, Jakarta: 218.
22. Chuasuwan. B., et al. 2009. Biowaiver Monographs for Immediate Release solid Oral dosage Forms: Diclofenac Sodium and Diclofenac Pottasium. *Journal of Pharmaceutical Science* **98**(4):1206-1219
23. Tan Hoan Tjay & K. Rahardja. 2002. *Obat-Obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*. Edisi ke-5. Elex Media Komputindo, Jakarta:313
24. Piyakulawat, P., et al. 2007. Preparation and Evaluation of Chitosan/ Carrageenan Beads for Controlled Release of Natrium Diclofenac. *AAPS PharmSciTech* **8**(4): Article 97.
25. Ansel, H.C., Allen Jr. L.V. & N.G. Popovich. 1999. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Lippincott Williams and Wilkins. London: 231-232.
26. Mathiowitz, E., et al. 1999. Bioadhesive Drug Delivery System. *Dalam: Encyclopedia Controlled Drug Delivery Volumes 1 & 2*. Wiley Interscience Publication, United States of America: 9-13.

27. Klausner, E.A., et al. 2003. Expandable Gastroretentive Dosage Forms. *Journal of Controlled Release* **90**:143-162.
28. Andrews, G.P., Laverty, T.P. & D.S. Jones. 2008. Mucoadhesive Polymeric Platforms for Controlled Drug Delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*: 1-13.
29. Park, K. & J.R. Robinson. 1984. Bioadhesive Polymers as Platforms for Oral-Controlled Drug Delivery: Method to Study Bioadhesion. *Journal of Controlled Release* **19**:107-127.
30. Indrawati, T., et al. 2005. Uji Daya Lekat Mukoadhesif Secara In vitro Beberapa Eksipien Polimer Tunggal dan Kombinasinya pada Lambung dan Usus tikus. *Jurnal Matematika dan Sains* **10**(2):45-41.
31. Sahlin, J.J. & N.A. Peppas. 1996. Hydrogels as Mucoadhesive and Bioadhesive Material: a review. *Biomaterials* **17**:1553-1561.
32. Harding, S.E., et al. 1999. Biopolymer Mucoadhesives. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*. **16**:41-86.
33. Harding, S.E. 2003. Mucoadhesive Interactions. *Biochemical Society Transactions*. **31**(5):1036-1041
34. Bogataj, M., et al. 2003. The Correlation between Zeta Potential and Mucoadhesion Strength on Pig Vesical Mucosa. *Biol. Pharm. Bull.* **26**(5):743-746.
35. Peppas, N.A. & P.A. Buri. 1985. Surface, Interfacial and Molekuler Aspect of Polymer Bioadhesion on Soft Tissue. *J. Cont. Rel.* **2**:257-275
36. Asane, G.S. Tanpa tahun. *Mucoadhesive Gastro Intestinal Drug Delivery System : an Overview*. <http://www.pharmainfo.net>. Diunduh pada tanggal 20 September 2008 pukul 21.00 WIB.

37. Voight, R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Gajah Mada University Press, Yogyakarta: 860-889.
38. Parikh, D.M (ed.). 2005. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology Second Edition*. Taylor & Francis Group, Boca Raton:1-107.
39. Semalty.A. Tanpa tahun. *Mucoadhesive Polymers-A Review*.
<http://www.pharmainfo.net>. Diunduh pada tanggal 20 September 2008 pukul 20.56 WIB.
40. Jyothi, A.N., et al. 2005. Synthesis and Characterization of Low DS Succinate Derivatives of Cassava (*Manihot Esculenta* Crantz) Starch. *Starch/Starke* **57**: 319-324.
41. Trubiano, P.C. 1989. Succinate and Substituted Succinate Derivatives of Starch. Dalam: Wurzburg, O.B. *Modified Starch Properties and Uses*. CRC Press Inc, Florida: 132-147.
42. Wicaksono, A. 2008. *Suksinilasi Pati Singkong Prigelatinisasi Sebagai Penghancur dan Pengikat Pada Tablet Amoxicilin*. Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
43. Dharmawan, S.W. 2008. *Evaluasi Kemampuan PPSS Sebagai Bahan Pengikat dan Bahan Penghancur Pada Sediaan Tablet*. Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
44. Setyaningsih, S.R. 2008. *Optimasi Konsentrasi Prigelatinisasi Pati Singkong Suksinat Dalam Formula Tablet Cepat Hancur*. Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
45. Rachmawati, A.L. 2007. *Pemanfaatan Pregel Pati Singkong Suksinat sebagai Eksipien dalam Pembuatan Tablet Cepat Hancur*. Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.

46. Ramadhita, D. 2008. *Optimasi Formula Bahan Penyalut Lapis Tipis yang Menggunakan Prigelatinisasi Pati Singkong Suksinat*. Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
47. Raymond, C.R., Paul, J.S., & Sian, C.O (eds.). 2006. *Hand Book of Pharmaceutical Excipients 5th edition*. American Pharmaceutical Association, Washington.
48. Mariageraldrajan, N. 2007 *Novel Carbopol-Wax Blends for Controlled Release Oral Dosage Forms*. A Dissertation the University of Tennessee Health Science Centre: 14-30.
49. Anonim. Tanpa tahun. AllylPentaerithrytol. http://www.chemicaland21.com/industrial_chem. Diunduh pada tanggal 8 Desember 2008 pukul 00:30 WIB.
50. Xiao Hong Yang & Wei Ling Zhu. 2007. Viscosity Properties of Natrium Carboxymethylcellulose Solutions. *Dalam: Cellulose* **14**:409-417.
51. Rossi, S., et al. 1995. Characterization of Mucin Interaction with Three Viscosity Grades of Sodium Carboxymethylcellulose. Comparison Between Rheological and Tensile Testing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **4**:189-196.
52. Anonim. Tanpa tahun. Sodium carboxymethylcellulose. <http://www.ronasgroup.com>. Diunduh pada tanggal 1 Juni 2009 pukul 10.05 WIB.
53. Bochek, A.M., Shevchuk, I.L. & L.M. Kalyuzhnaya. 2006. Properties of Aqueous Solutions of Methyl Cellulose-Polyvinyl Alcohol Blends. *Dalam: Macromolecular Chemistry and Polymeric Materials. Russian Journal of Applied Chemistry* **79**(12):2007-2012.
54. Filho, G.R., et al. 2007. Characterization of Methylcellulose Produced from Sugar Cane Bagasse Cellulose: Crystallinity and Thermal Properties. *Polymer Degradation and Stability* **92**:205-210.

55. Anonim. Tanpa tahun. Methylcellulose. <http://class.edu/fst605/images/Methodcel.gif>. Diunduh pada tanggal 1 Juni 2009 pukul 10.15 WIB.
56. Manjunatha, K.M., Ramana, M.V. & D. Satyanarayana. 2007. Design and Evaluation of Diclofenac Sodium Controlled Drug Delivery Systems. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* **69**(3):384-389.
57. Reynolds, J.E.F. & A.B. Prasad (eds.). 1982. Martindale The Extra Pharmacopoeia 28th Edition. The Pharmaceutical Press. London:205.
58. Lund, W (ed.). 1994. *The Pharmaceutical Codex*. 12th Edition. The Pharmaceutical Press, London : 836.
59. Anonim. 2006. *The United States Pharmacope 30th and National Formulary 25th*. The USP Convention Inc:1922.
60. Koester, S.L., et al. 2004. Mathematical Evaluation of *In Vitro* release profiles of HPMC Matrix Tablets Containing Carbamazepine Associated to α -cyclodextrin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*: **58**(1): 177-179.
61. Banakar, U.V. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Marcel Dekker, Inc, New York: 320-322.
62. Ritger, P.L. & N.A. Peppas. 1987. A simple Equation for Description of Solute Release, II. Fickian and Anomalous Release from Swellable Devices. *Journal of Controlled Release* **5**:47-42.
63. Sahlin, J.L. & N.A. Peppas. 1989. A simple Equation for Description of Solute Release, III. Coupling of Diffusion and Relaxation. *International Journal of Pharmaceutics* **57**:169-172.
64. Harjadi, A.S. 2006. *Pembuatan dan Uji In Vitro Mikrokapsul Ibuprofen Menggunakan Teknik Koaservasi Kompleks Gelatin Kulit Ikan Tuna (Thunnus alalunga) dan Gom Akasia*. Thesis Universitas Indonesia.

65. Soewandhi, S.N. & N.N.W. Sutrisni. 2006. Formulasi Pelet Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*) yang Disalut Dengan Etermanan dan Uji Mukoadhesifnya. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi* **11**(2):48-56.
66. Tur, K.M. & Hung-Seng Ch'ng. 1998. Evaluation of Possible Mechanism(s) of Bioadhesion. *International Journal of Pharmaceutics*. **160**: 61-74.
67. Panjaitan, C. 2007. *Karakterisasi Pati Singkong Terpregelatinisasi Propionat Sebagai Eksipien Dalam Sediaan Farmasi*. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
68. Colombo, P., et al. 2000. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharmaceutical Science and Technology Today* **3**(2): 198-204.
69. Mortazavi, S.A. 1995. An In Vitro Assessment of Mucus/Mucoadhesive Interactions. *International Journal of Pharmaceutics* **124**:173-182.
70. Smart, J.D. 1991. An In Vitro Assessment of Some Mucosa-Adhesive Dosage Forms. *International Journal of Pharmaceutics* **73**: 69-74.
71. Mortazavi, S.A. 2002. Investigation of Various Parameters Influencing the Duration of Mucoadhesion of Some Polymers Containing Disc. *DARU* **10**:98-104.
72. Mortazavi, S.A. 2002. A Comparative Study Between the Strength and Duration of Mucosa Adhesion of Transbuccal Carbomer Based Aqueous Gels. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* **1**:7-13.
73. Bernkop-Schnurch, A. & B. Gilge. 2000. Anionic Mucoadhesive Polymer as Auxiliary Agents for the Peroral Administration of (Poly)Peptide Drugs: Influence of The Gastric Juice. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **26**(2):107-113.

74. Fuente, B. H., et al. 1996. In vitro Bioadhesion of Carbopol Hydrogels. *International Journal of Pharmaceutics* **142**: 169-174.
75. El-Kamel, A.H., et al. 2002. Bioadhesive Controlled Release Metronidazole Vaginal Tablets. *Acta pharm* **52**:171-179.
76. Mortazavi, S.A. & H.R. Moghimi. 2004. The Effect of Hydroxyl Containing Tablet Excipients on The Adhesive Duration of Some Mucoadhesive Polymers. *DARU* **12**(1):11-17.
77. Hagerstrom, H. & K. Edsman. 2001. Interpretation of mucoadhesive properties of polymer gel using a tensile strength method. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **53**:1589-1599.
78. Mortazavi, S.A. & J.D. Smart. 1994. An In Vitro Method for Assessing The Duration of Mucoadhesion. *Journal of Controlled Release* **31**:207-212.
79. Reza, S., M.A. Quadir. & S.S. Haider. 2003. Comparative Evaluation of Plastics, Hydrophobic, and Hydrophilic Polymers as Matrices for Controlled-release Drug Delivery. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **6** (2): 274-291.
80. Wan, L.S.C. & K.P.P. Prasad. 1987. Uptake of Water by Excipients in Tablet. *International Journal of Pharmaceutics* **50**:147-153.
81. Esezobo, S. 1989. Disintegrants: Effects of Interacting Variables on The Tensile Strength and Disintegration Times of Sulphaguanidine Tablets. *International Journal of Pharmaceutics* **56**:207-211.





Gambar 2. Serbuk pragelatinisasi pati singkong suksinat (PPSS)



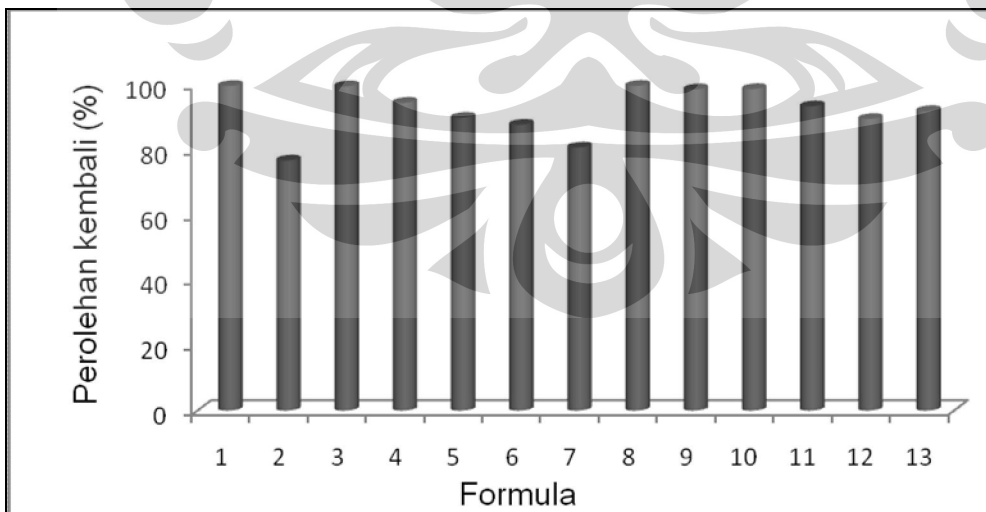
Gambar 7. Alat uji wash off



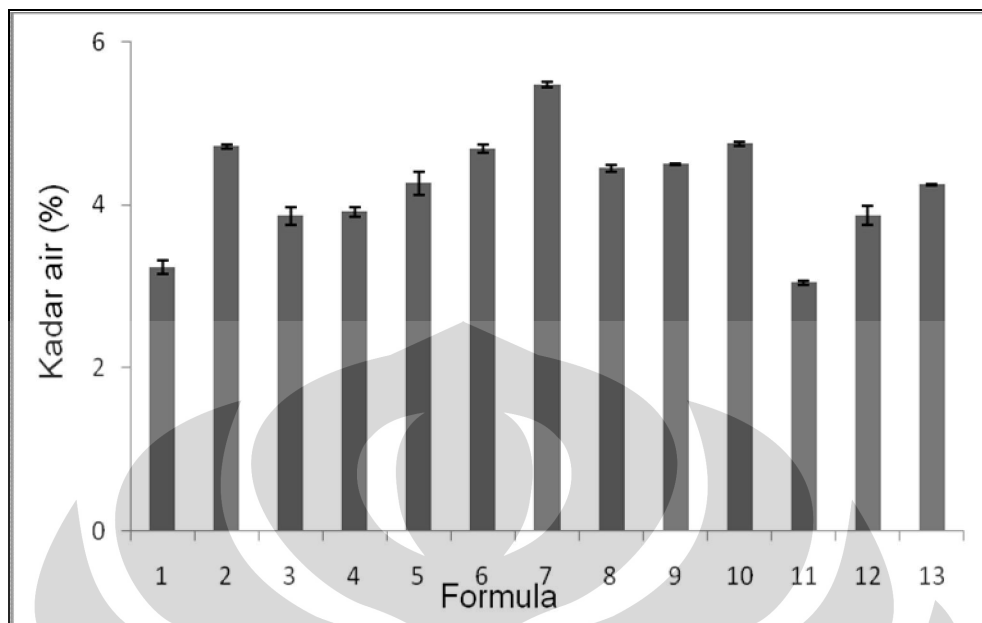
Gambar 8. Alat texture analyser



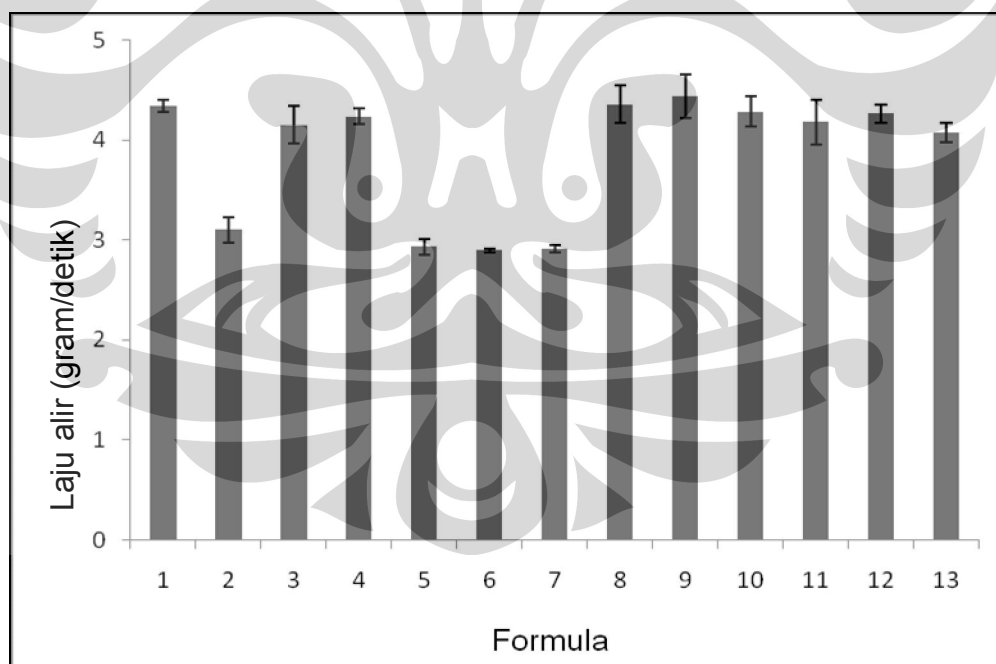
Gambar 9. Granul mukoadhesif natrium diklofenak



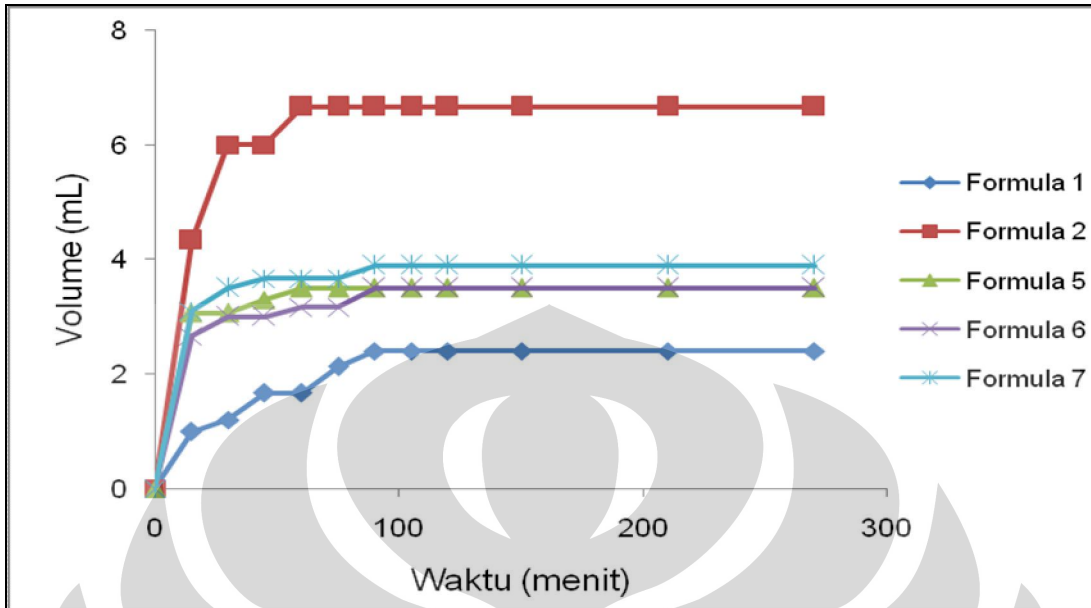
Gambar 10. Faktor perolehan kembali granul mukoadhesif



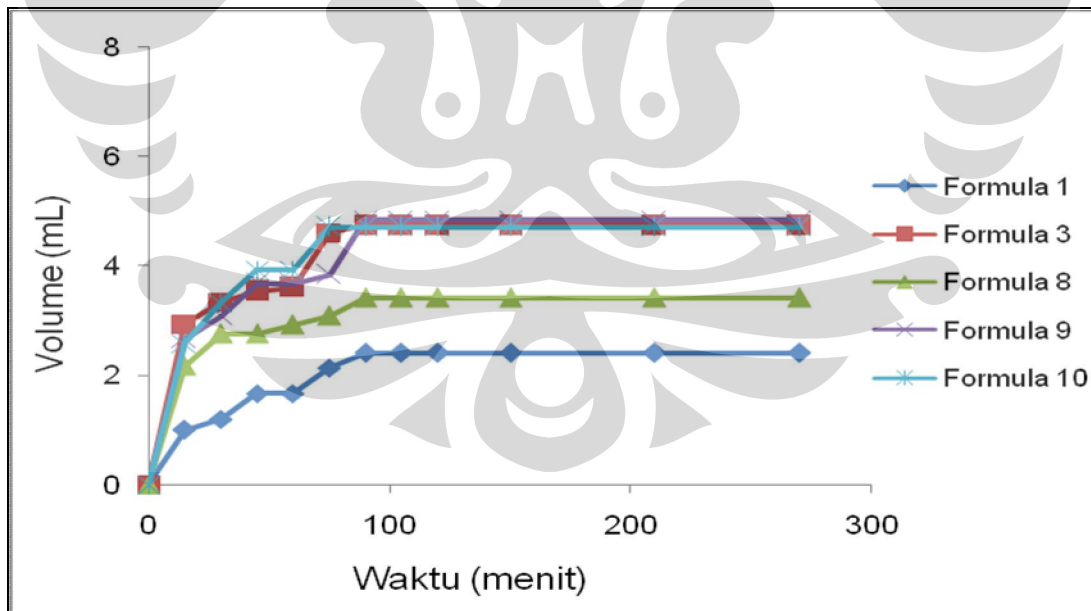
Gambar 11. Kadar air granul mukoadhesif natrium diklofenak



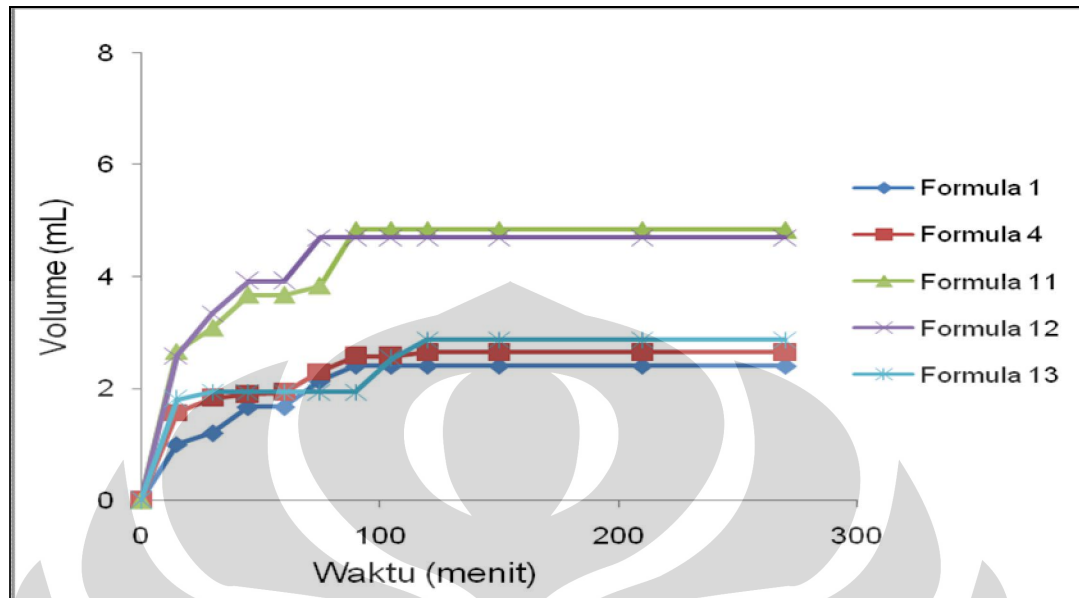
Gambar 12. Laju alir granul mukoadhesif natrium diklofenak



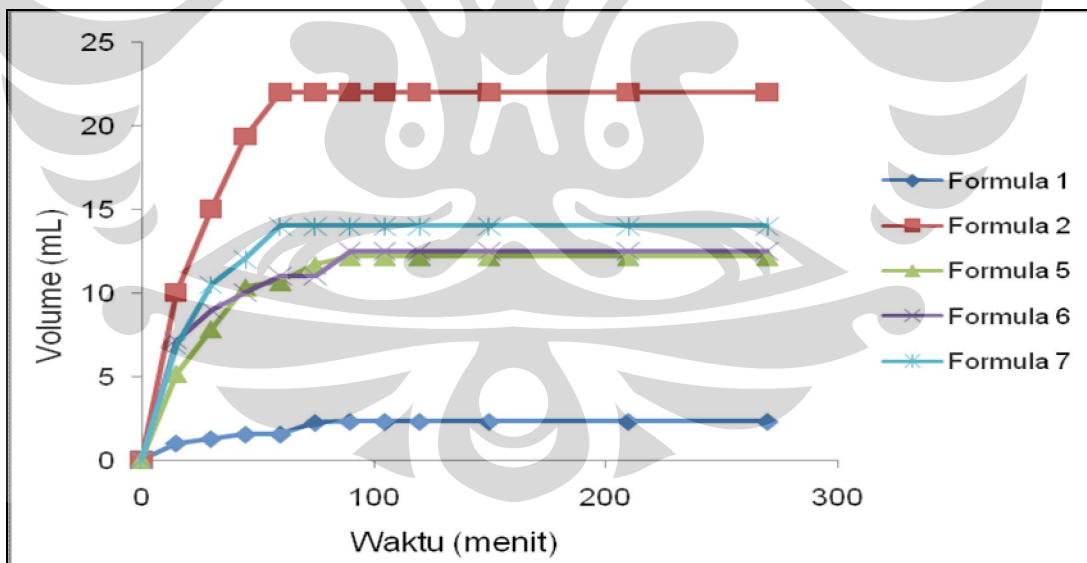
Gambar 13. Daya mengembang granul mukoadhesif formula kombinasi PPSS-Carbopol 974P dalam larutan klorida pH 1,2. Uji dilakukan pada suhu 37° C selama 4 jam 30 menit. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).



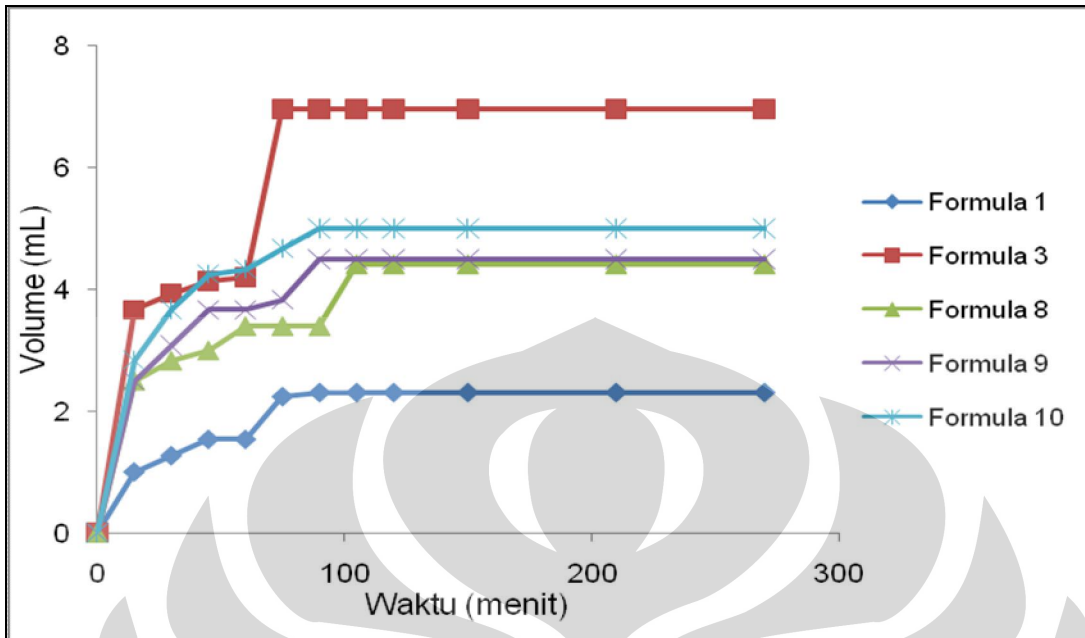
Gambar 14. Daya mengembang granul mukoadhesif formula kombinasi PPSS-Na CMC dalam larutan klorida pH 1,2. Uji dilakukan pada suhu 37° C selama 4 jam 30 menit. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).



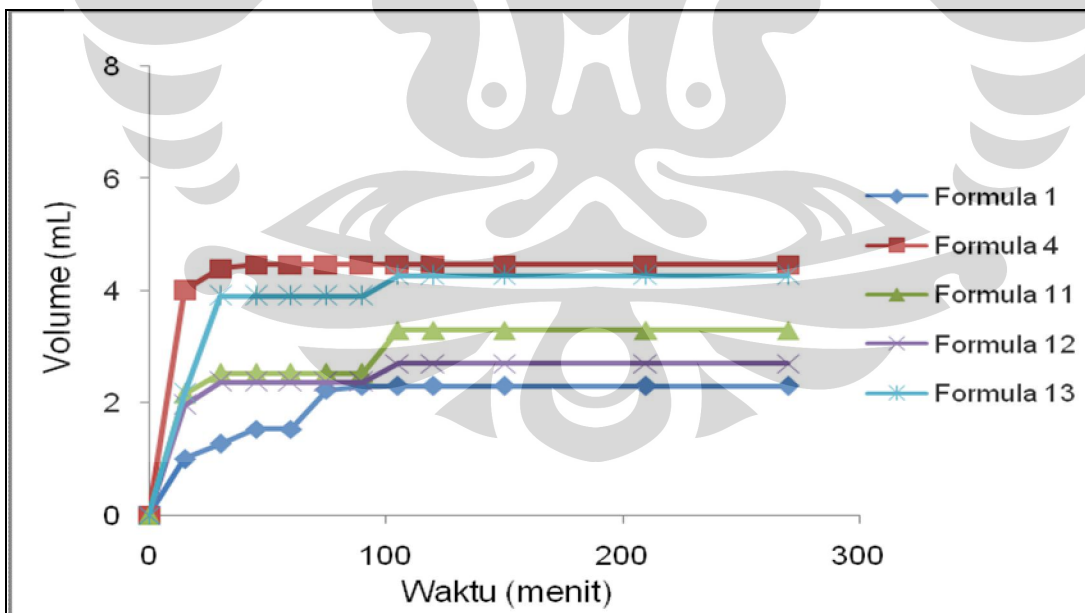
Gambar 15. Daya mengembang granul mukoadhesif formula kombinasi PPSS-metilselulosa dalam larutan klorida pH 1,2. Uji dilakukan pada suhu 37° C selama 4 jam 30 menit. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).



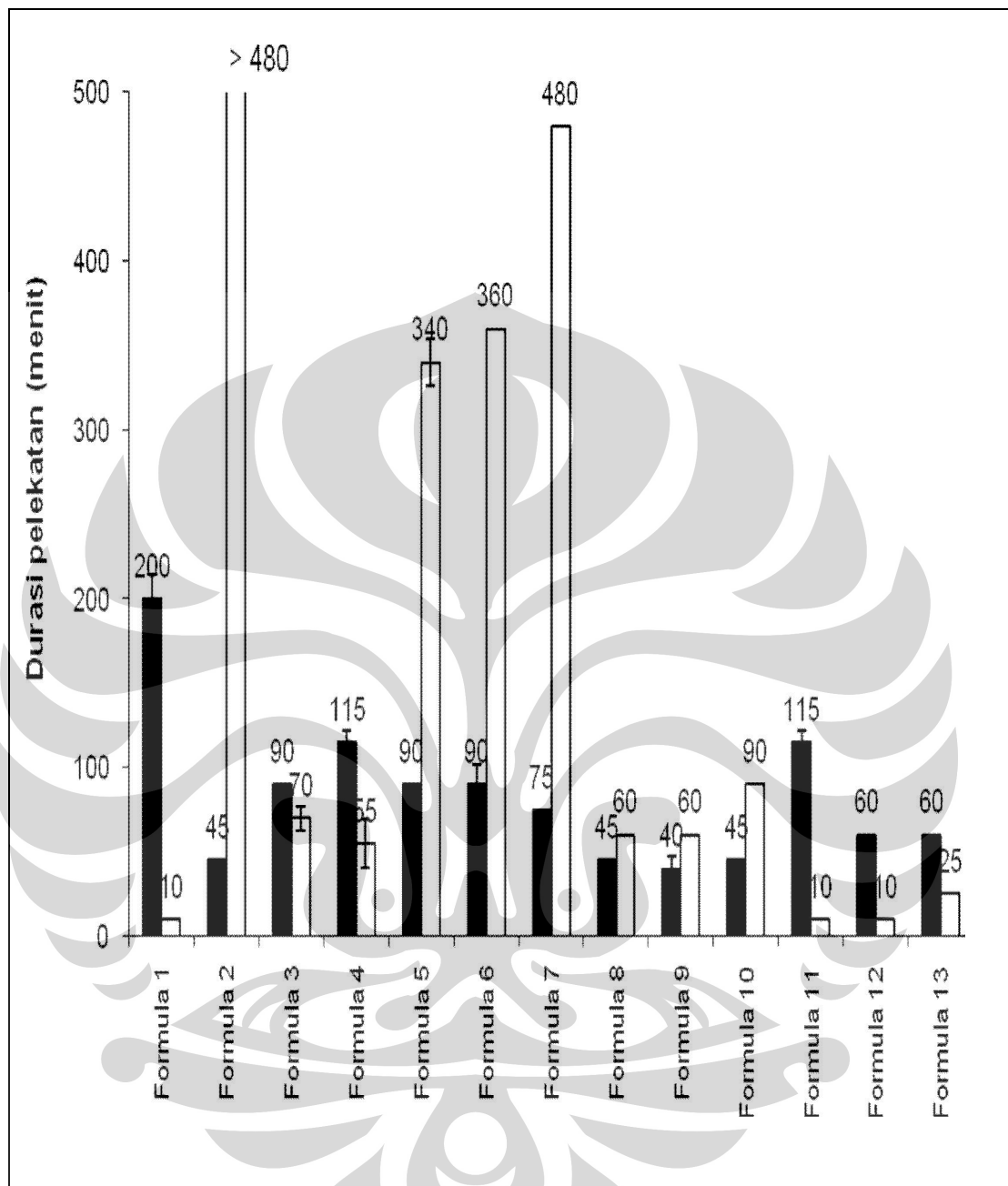
Gambar 16. Daya mengembang granul mukoadhesif formula kombinasi PPSS-Carbopol 974P dalam larutan fosfat pH 7,2. Uji dilakukan pada suhu 37° C selama 4 jam. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).



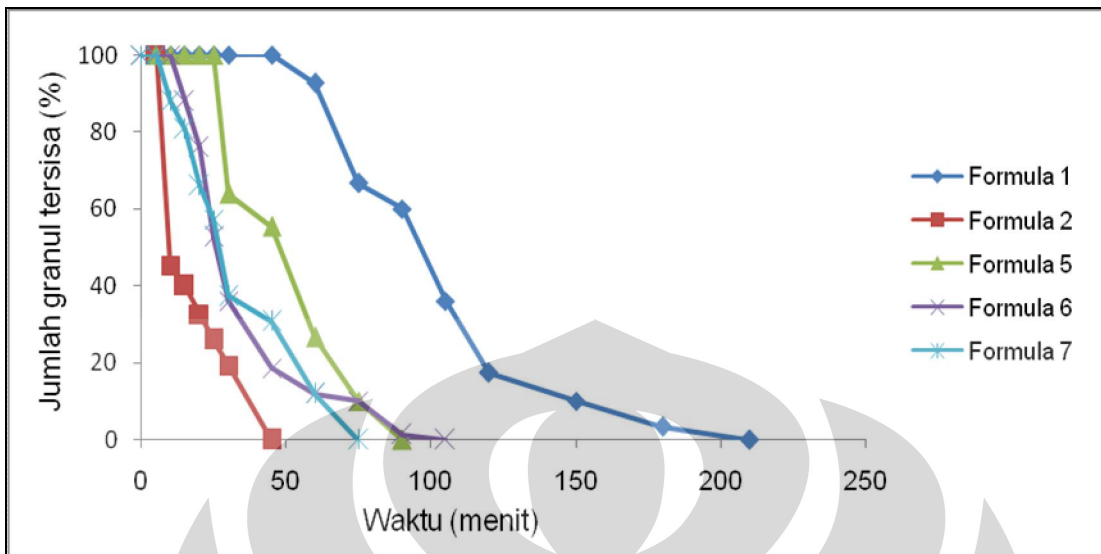
Gambar 17. Daya mengembang granul mukoadhesif formula kombinasi PPSS-Na CMC dalam larutan fosfat pH 7,2. Uji dilakukan pada suhu 37° C selama 4 jam. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).



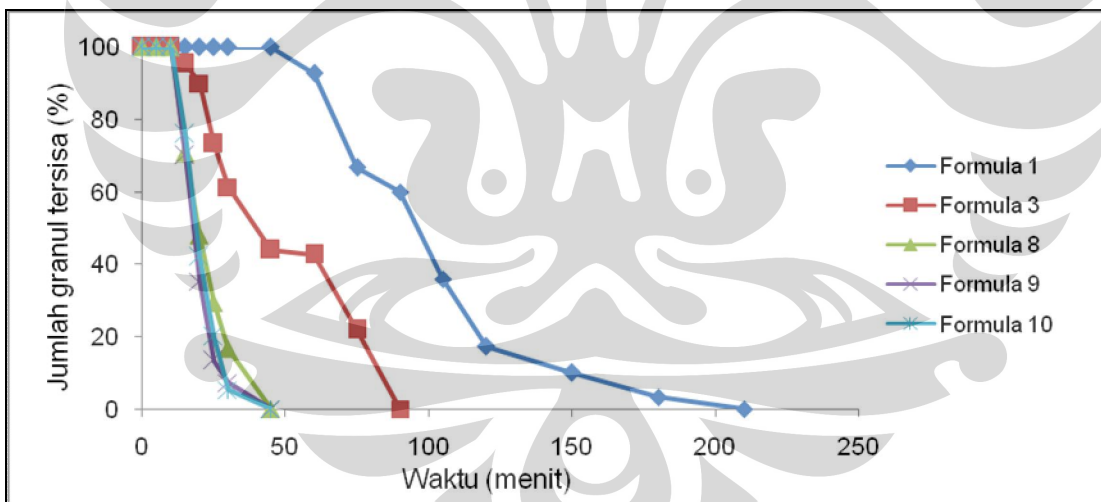
Gambar 18. Daya mengembang granul mukoadhesif formula kombinasi PPSS-metilselulosa dalam larutan fosfat pH 7,2. Uji dilakukan pada suhu 37° C selama 4 jam. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).



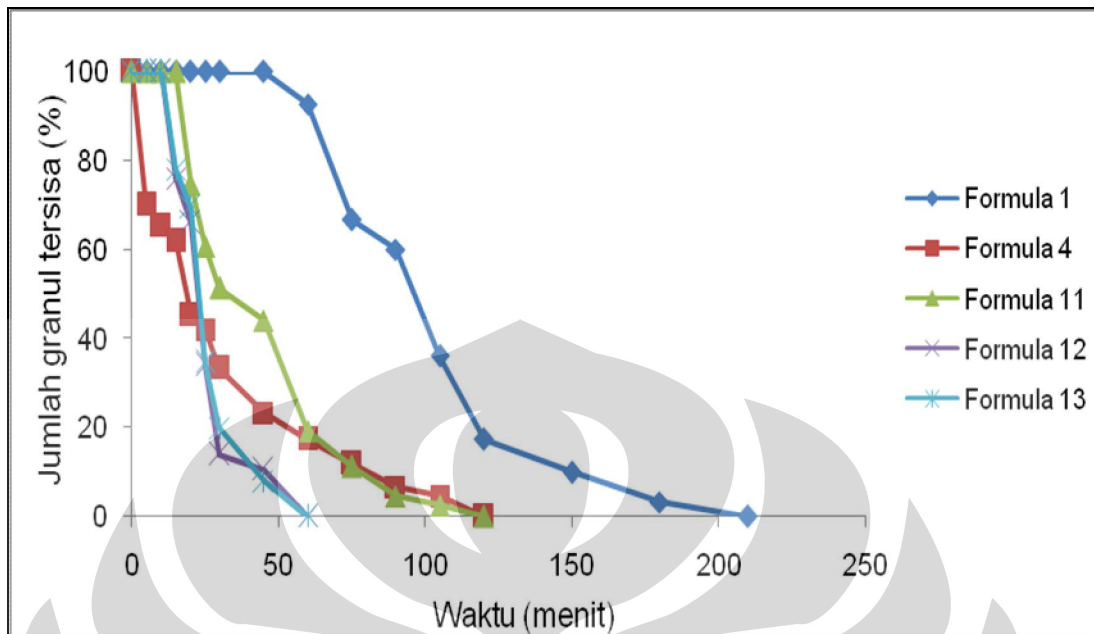
Gambar 19. Perbandingan durasi pelekatan granul pada mukosa lambung (warna hitam) dan mukosa usus (warna putih) berdasarkan uji *wash off*. Tiap nilai menggambarkan nilai rata-rata \pm SD ($n=3$).



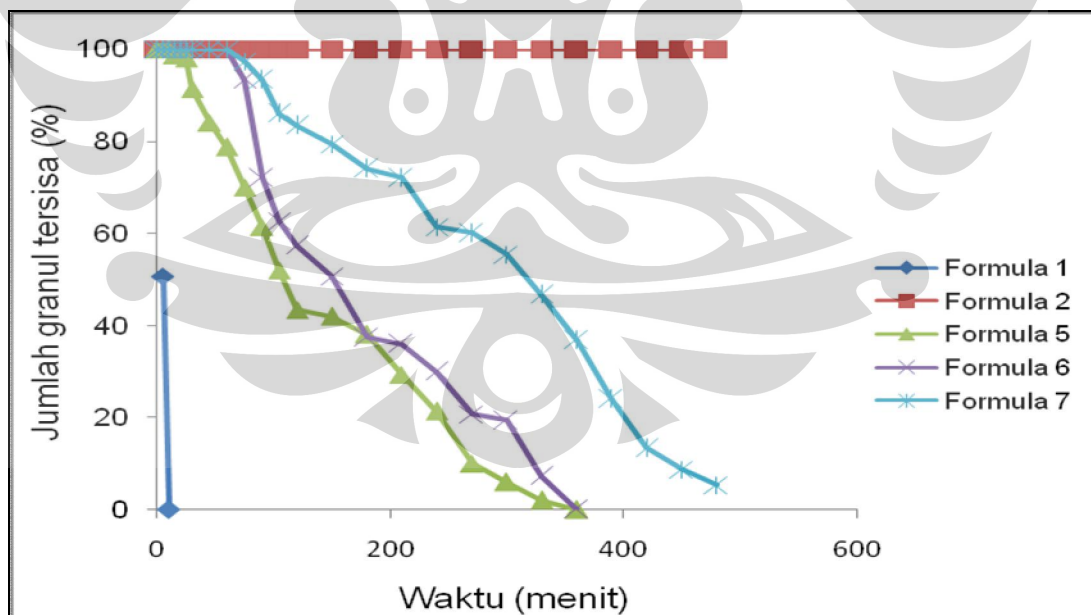
Gambar 20. Profil *wash off* granul mukoadhesif natrium diklofenak pada mukosa lambung tikus. Formula yang digunakan adalah kombinasi antara PPSS dan Carbopol 974P. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).



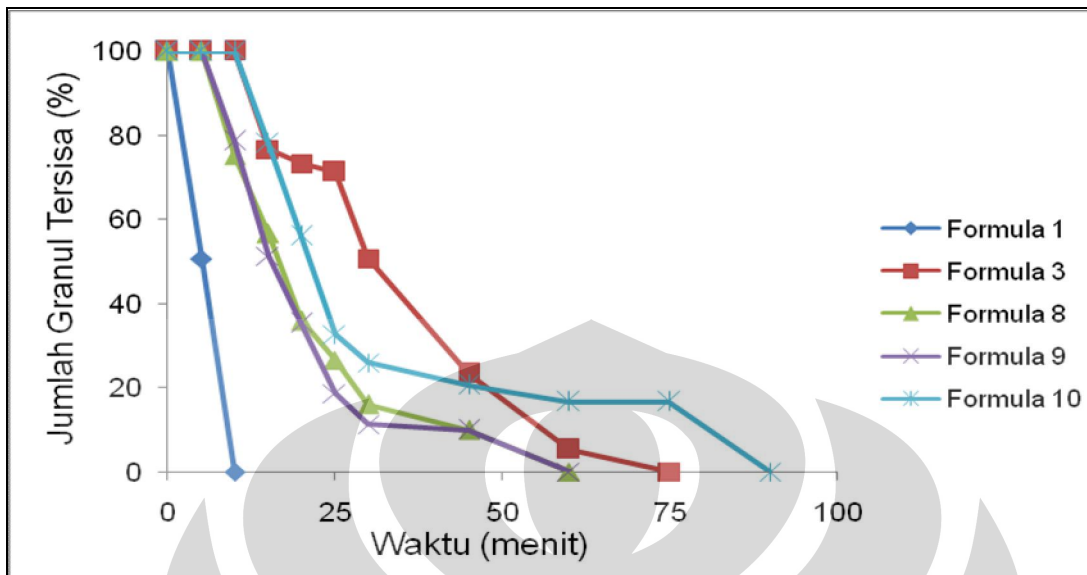
Gambar 21. Profil *wash off* granul mukoadhesif natrium diklofenak pada mukosa lambung tikus. Formula yang digunakan adalah kombinasi antara PPSS dan Na CMC. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).



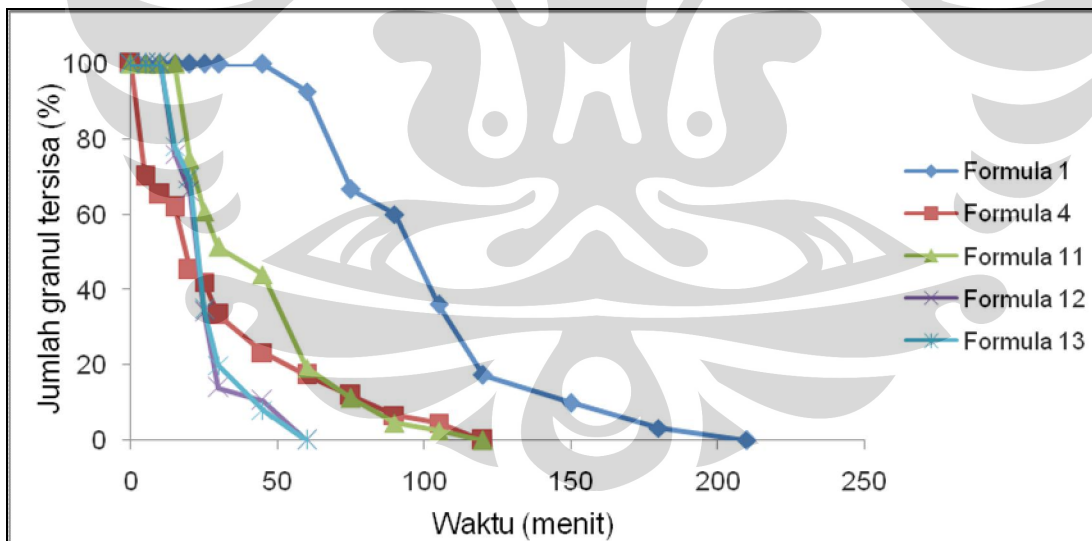
Gambar 22. Profil *wash off* granul mukoadhesif natrium diklofenak pada mukosa lambung tikus. Formula yang digunakan adalah kombinasi antara PPSS dan metilselulosa. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).



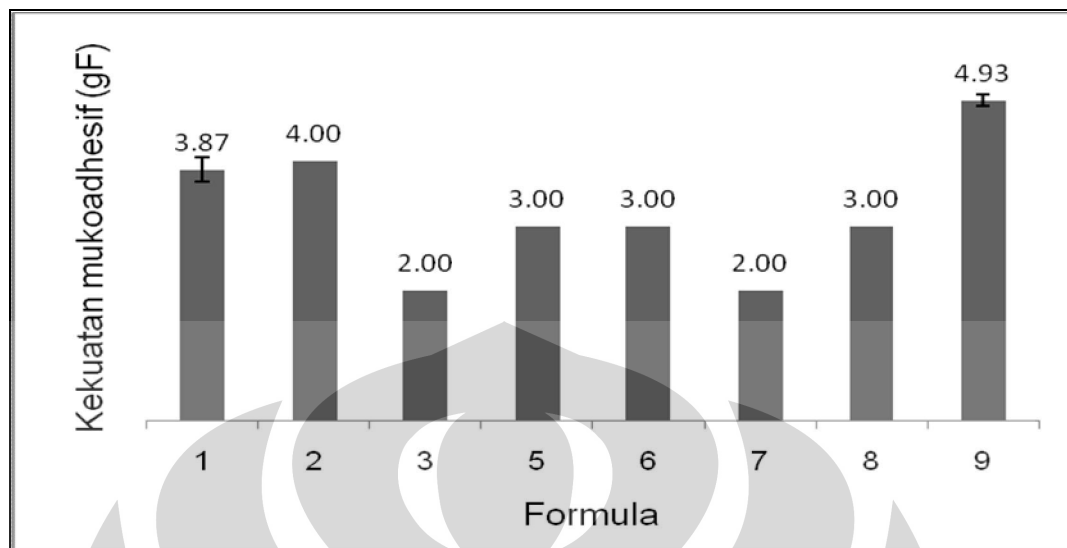
Gambar 23. Profil *wash off* granul mukoadhesif natrium diklofenak pada mukosa usus tikus. Formula yang digunakan adalah kombinasi antara PPSS dan Carbopol 974P. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).



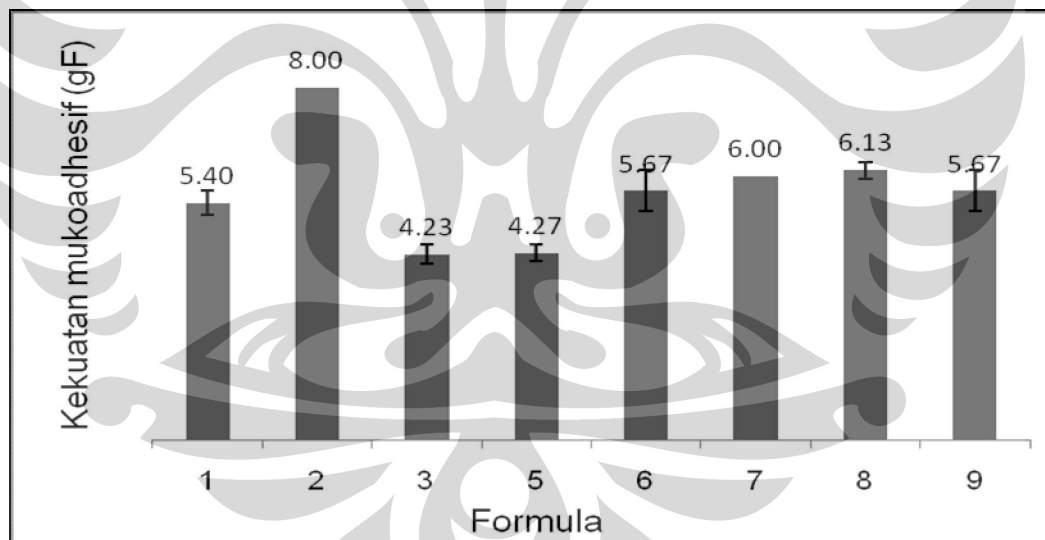
Gambar 24. Profil *wash off* granul mukoadhesif natrium diklofenak pada mukosa usus tikus. Formula yang digunakan adalah kombinasi antara PPSS dan Na CMC. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).



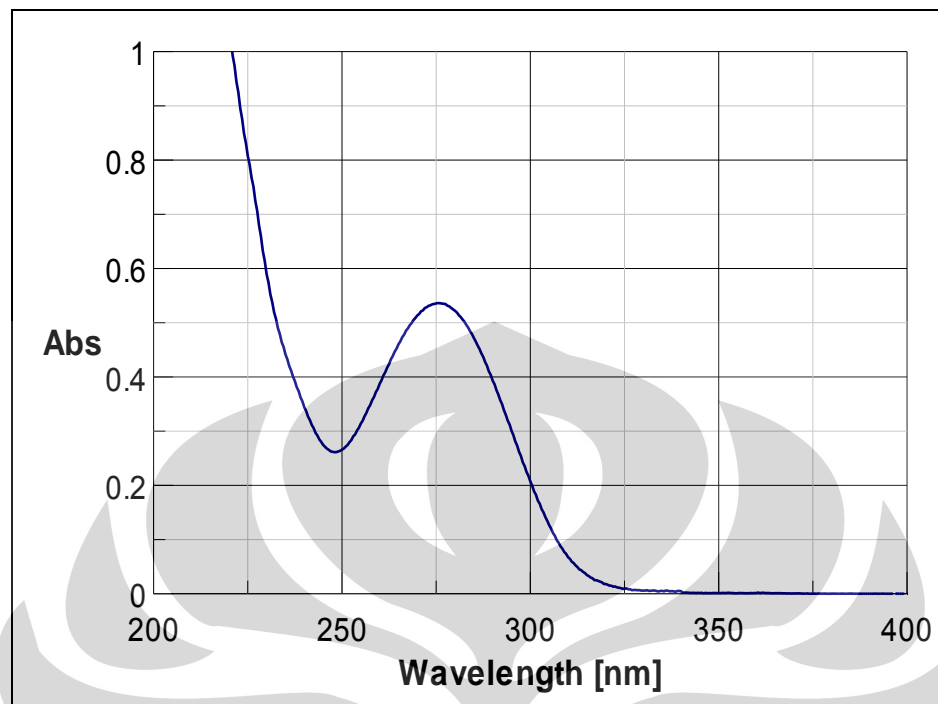
Gambar 25. Profil *wash off* granul mukoadhesif natrium diklofenak pada mukosa usus tikus. Formula yang digunakan adalah kombinasi antara PPSS dan metilselulosa. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).



Gambar 26. Kekuatan mukoadesif granul natrium diklofenak pada mukosa lambung tikus menggunakan alat *texture analyser*



Gambar 27. Kekuatan mukoadesif granul natrium diklofenak pada mukosa usus tikus menggunakan alat *texture analyser*



[Spectra Information]

Measurement date 3/18/2009 0:31PM
 Data array type Linear data array
 Start 400 nm
 End 200 nm
 Data pitch 0.5 nm
 Data points 401

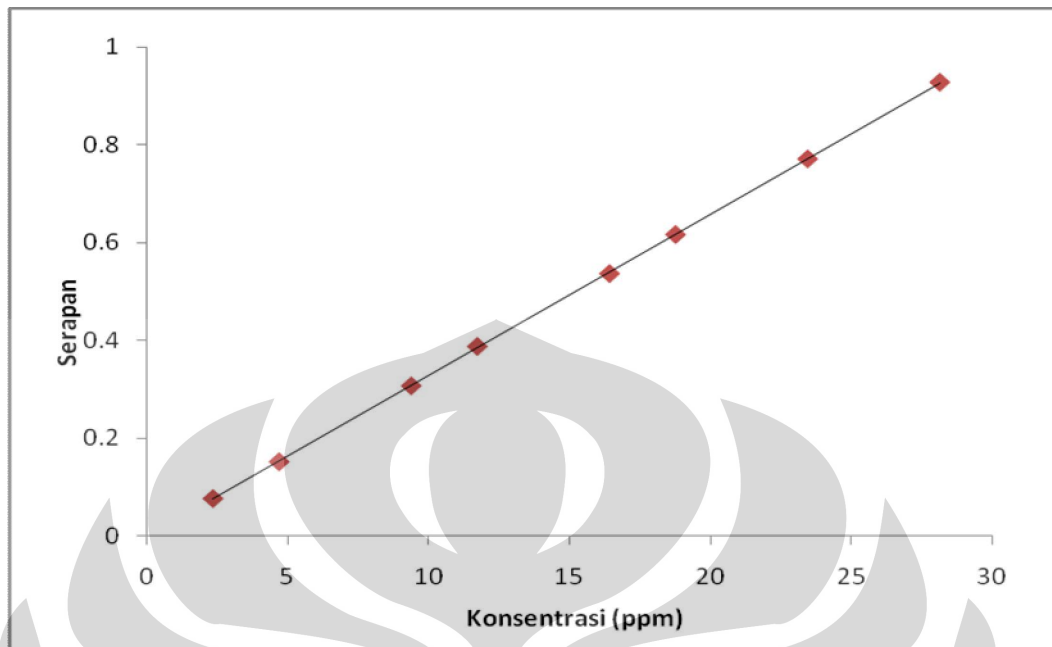
[Result of Peak Picking]

No.	nm	Abs
1	275.5	0.53625

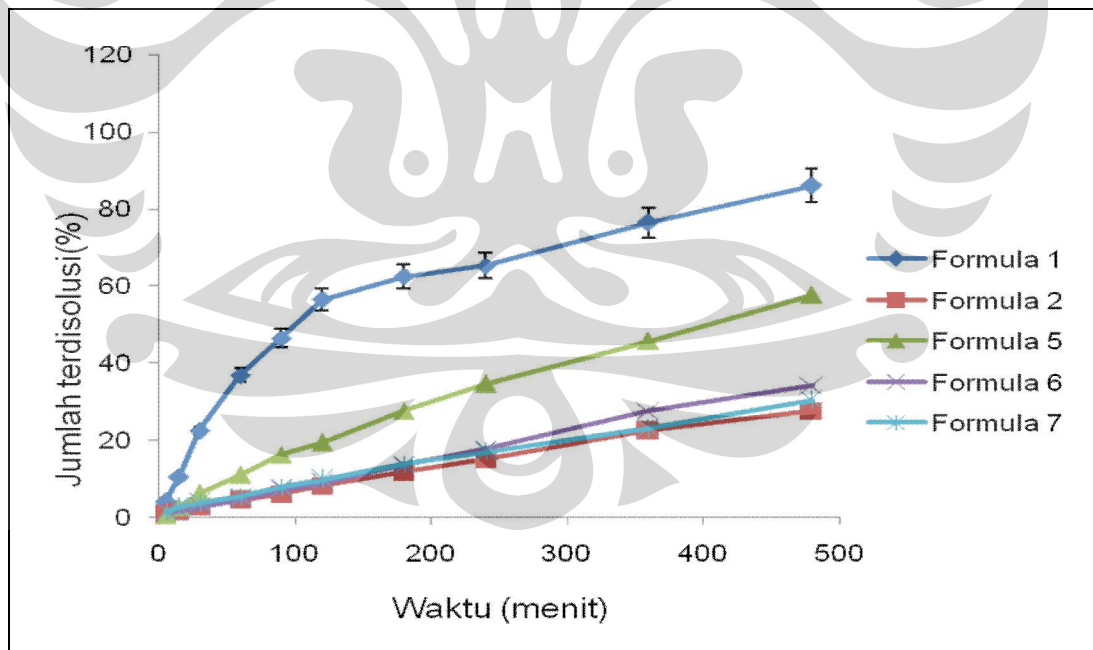
[Measurement Information]

Model V-530
 Serial No. B280260512
 Band width 2.0 nm
 Response Quick
 Measurement range 400 - 200 nm
 Data pitch 0.5nm
 Scanning speed 400nm/min
 Sample ID 603
 No. of cycle 1

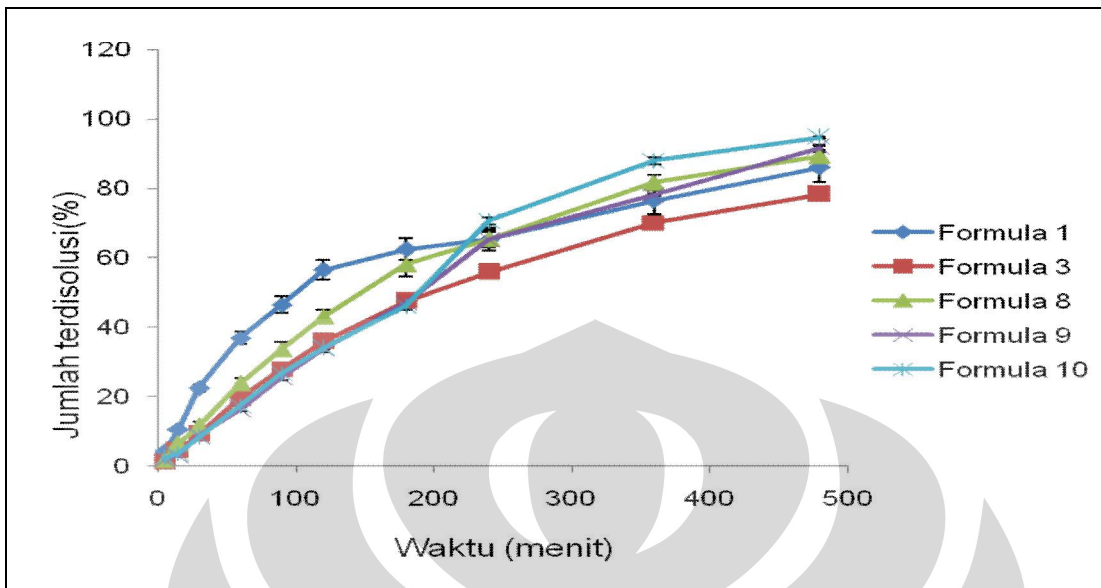
Gambar 28. Kurva serapan larutan natrium diklofenak baku dalam larutan fosfat pH 7,2 dengan konsentrasi sebesar 16,436 ppm.



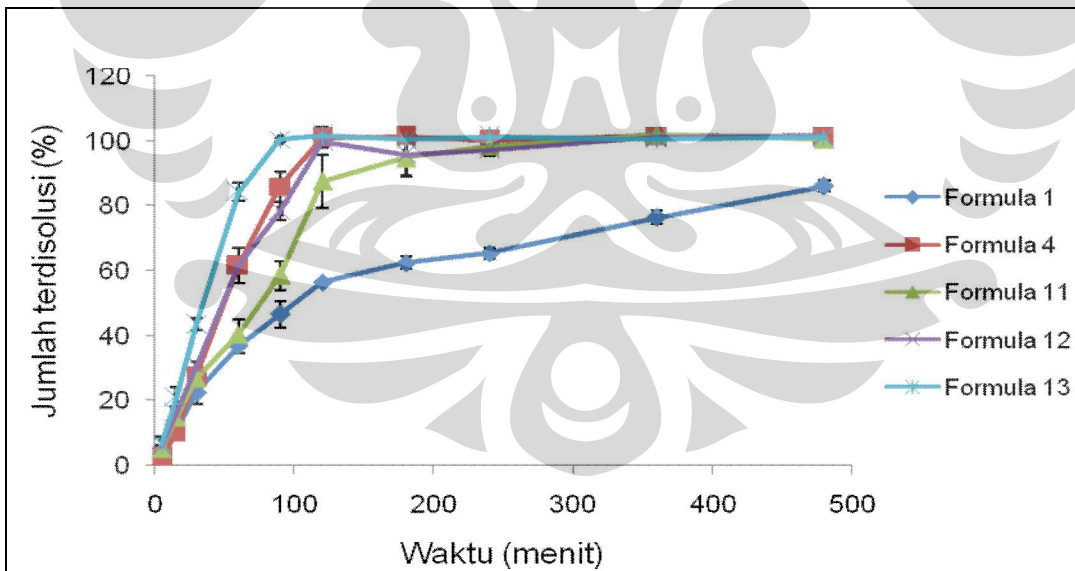
Gambar 29. Kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam larutan fosfat pH 7,2



Gambar 30. Profil pelepasan *in vitro* natrium diklofenak dari granul mukoadhesif pada suhu 37°C selama 8 jam dalam medium fosfat pH 7,2. Formula yang digunakan adalah kombinasi antara PPSS dan Carbopol 974P. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).



Gambar 31. Profil pelepasan *in vitro* natrium diklofenak dari granul mukoadhesif pada suhu 37°C selama 8 jam dalam medium fosfat pH 7,2. Formula yang digunakan adalah kombinasi antara PPSS dan Na CMC. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).



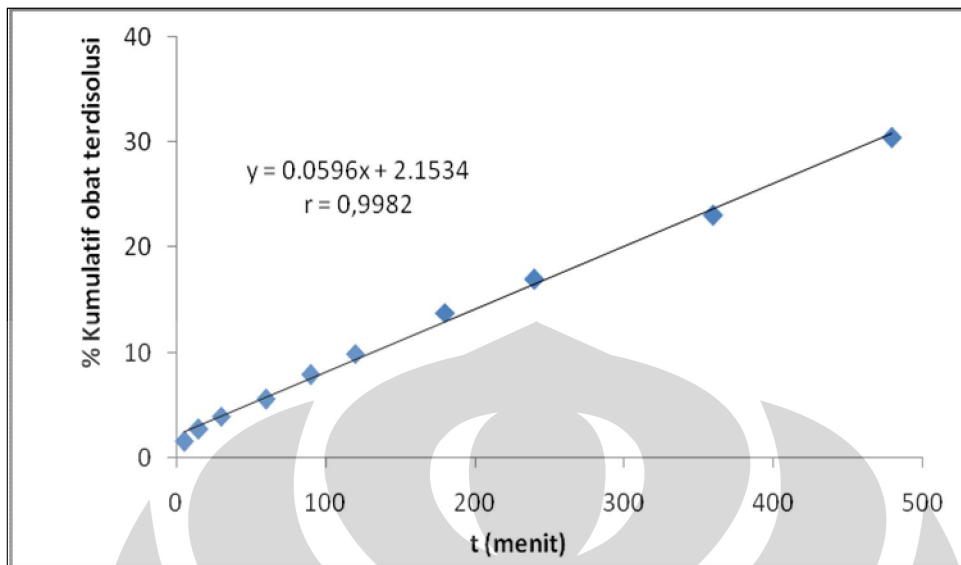
Gambar 32. Profil pelepasan *in vitro* natrium diklofenak dari granul mukoadhesif pada suhu 37°C selama 8 jam dalam medium fosfat pH 7,2. Formula yang digunakan adalah kombinasi antara PPSS dan metilselulosa. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).



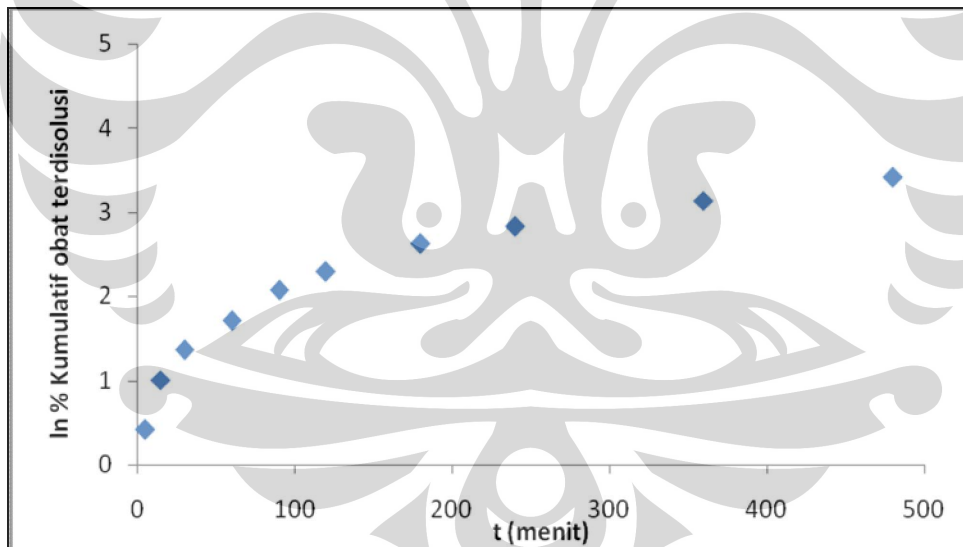
Gambar 33. Granul dari formula 1 yang melekat pada mukosa usus



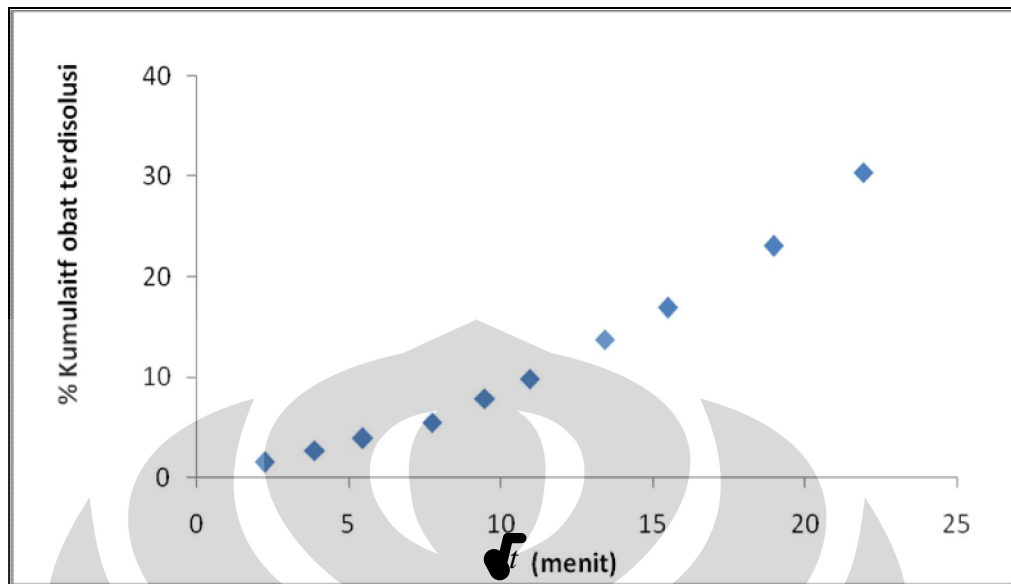
Gambar 34. Granul dari formula 2 yang melekat pada mukosa usus



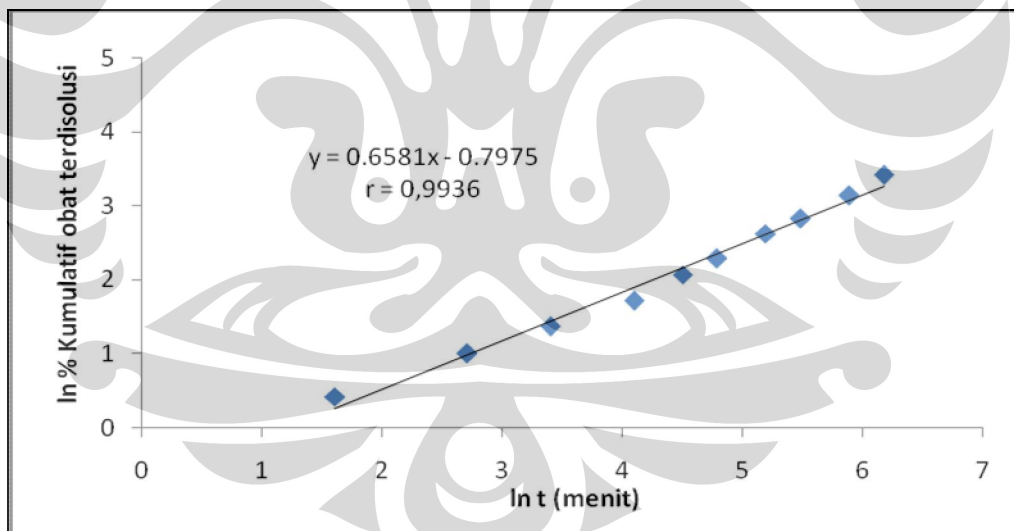
Gambar 35. Kinetika pelepasan natrium diklofenak model orde nol dari formula 7



Gambar 36. Kinetika pelepasan natrium diklofenak model orde satu dari formula 7



Gambar 37. Kinetika pelepasan natrium diklofenak model Higuchi dari formula 7



Gambar 38. Kinetika pelepasan natrium diklofenak model Korsmeyer-Peppas dari formula 7



Tabel 6. Faktor perolehan kembali granul natrium diklofenak

Formula	Perolehan kembali (%)
1	99,70
2	76,79
3	99,58
4	94,52
5	89,91
6	87,76
7	80,81
8	99,73
9	98,65
10	98,74
11	93,42
12	89,54
13	91,97

Tabel 7. Kadar air granul mukoadhesif natrium diklofenak

Formula	Kadar air (%)
1	3,24 ± 0,08
2	4,72 ± 0,02
3	3,86 ± 0,11
4	3,91 ± 0,07
5	4,26 ± 0,14
6	4,68 ± 0,05
7	5,47 ± 0,04
8	4,44 ± 0,04
9	4,49 ± 0,01
10	4,75 ± 0,02
11	3,05 ± 0,03
12	3,87 ± 0,12
13	4,24 ± 0,01

Tabel 8. Laju alir granul mukoadhesif natrium diklofenak

Formula	Laju alir (g/det)
1	4,34 ± 0,06
2	3,10 ± 0,13
3	4,15 ± 0,19
4	4,23 ± 0,08
5	2,93 ± 0,07
6	2,90 ± 0,02
7	2,91 ± 0,04
8	4,36 ± 0,19
9	4,43 ± 0,22
10	4,28 ± 0,15
11	4,18 ± 0,22
12	4,26 ± 0,09
13	4,07 ± 0,10

Tabel 9. Daya mengembang granul mukoadhesif dalam larutan klorida pH 1,2

Formula	Volume (mL) pada menit ke-								
	15'	30'	45'	60'	90'	120'	180'	240'	300'
1	1,00±0,00	1,20± 0,08	1,67±0,09	1,67± 0,09	2,40±0,16	2,40±0,16	2,40±0,16	2,40±0,16	2,40±0,16
2	4,33±0,94	6,00±0,00	6,00±0,00	6,67± 0,47	6,67±0,47	6,67± 0,47	6,67±0,47	6,67±0,47	6,67±0,47
3	2,93±0,90	3,33±1,16	3,53±1,27	3,6±1,18	4,73±0,53	4,73± 0,53	4,73±0,53	4,73±0,53	4,73±0,53
4	1,93±0,05	2,70±0,14	2,87±0,19	2,87±0,19	3,47±0,38	3,67± 0,38	3,67±0,38	3,67±0,38	3,67±0,38
5	3,07±0,09	3,07±0,09	3,30±0,14	3,50±0,00	3,50±0,00	3,50±0,00	3,50±0,00	3,50±0,00	3,50±0,00
6	2,67±0,24	3,00±0,00	3,00±0,00	3,17±0,24	3,50±0,00	3,50±0,00	3,50±0,00	3,50±0,00	3,50±0,00
7	3,10±0,08	3,50±0,00	3,67±0,13	3,67±0,13	3,90±0,29	3,90±0,29	3,90±0,29	3,90±0,29	3,90±0,29
8	2,17±0,24	2,75±0,35	2,75±0,35	2,92±0,12	3,42± 0,12	3,42±0,12	3,42±0,12	3,42±0,12	3,42±0,12
9	2,67±0,24	3,08±0,12	3,67±0,24	3,67±0,24	4,83±0,31	4,83±0,31	4,83± 0,31	4,83± 0,31	4,83± 0,31
10	2,58±0,12	3,33±0,47	3,92±0,43	3,92±0,43	4,70±0,28	4,70±0,28	4,70±0,28	4,70±0,28	4,70±0,28
11	1,80±0,08	1,93±0,05	1,93±0,05	1,93±0,05	1,93±0,05	2,87±0,44	2,87±0,45	2,87±0,45	2,87±0,45
12	1,83±0,09	2,53±0,09	2,53±0,09	2,53±0,09	2,53±0,09	2,53±0,09	2,53±0,09	3,10±0,14	3,10±0,14
13	2,17±0,09	4,17±0,17	4,37±0,17	4,57±0,05	4,57±0,05	4,57±0,05	4,57±0,05	4,57±0,05	4,57±0,05

Tabel 10. Daya mengembang granul mukoadhesif dalam larutan fosfat pH 7,2

Formula	Volume (mL) pada menit ke-								
	15'	30'	45'	60'	90'	120'	180'	240'	300'
1	1,00±0,00	1,27±0,09	1,53±0,09	1,53±0,09	2,30±0,14	2,30±0,14	2,30±0,14	2,30±0,14	2,30±0,14
2	10,00±0,00	15,00±0,00	19,33±0,94	22,00±1,41	22,00±1,41	22,00±1,41	22,00±1,41	22,00±1,41	22,00±1,41
3	3,67±0,94	3,93±1,05	4,13±0,93	4,20±0,86	6,97±1,10	6,97±1,10	6,97±1,10	6,97±1,10	6,97±1,10
4	4,00±0,71	4,40±0,57	4,47±0,53	4,47±0,53	4,47±0,53	4,47±0,53	4,47±0,53	4,47±0,53	4,47±0,53
5	5,17±0,05	7,83±0,24	10,33±0,24	10,67±0,47	12,17±0,47	12,17±0,47	12,17±0,47	12,17±0,47	12,17±0,47
6	7,17±0,24	9,00±0,82	10,00±0,82	11,00±0,82	12,50±1,47	12,50±1,47	12,50±1,47	12,50±1,47	12,50±1,47
7	6,83±0,24	10,50±0,41	12,00±0,82	14,00±1,4	14,00±1,41	14,00±1,41	14,00±1,41	14,00±1,41	14,00±1,41
8	2,50±0,00	2,83±0,12	3,00±0,00	3,40±0,14	3,40±0,14	3,40±0,14	4,42±0,51	4,42±0,51	4,42±0,51
9	2,50±0,41	3,08±0,12	3,67±0,24	3,67±0,24	4,50±0,20	4,50±0,20	4,50±0,20	4,50±0,20	4,50±0,20
10	2,83±0,47	3,67±0,47	4,25±0,35	4,33±0,43	5,00±0,41	5,00±0,41	5,00±0,41	5,00±0,41	5,00±0,41
11	2,17±0,25	2,53±0,13	2,53±0,13	2,53±0,13	2,53±0,13	3,30±0,22	3,30±0,22	3,30±0,22	3,30±0,22
12	1,95±0,24	2,37±0,24	2,37±0,24	2,37±0,24	2,37±0,24	2,70±0,25	2,70±0,25	2,70±0,25	2,70±0,25
13	2,17±0,09	3,90±0,08	3,90±0,08	3,90±0,08	3,90±0,08	4,27±0,09	4,27±0,09	4,27±0,09	4,27±0,09

Tabel 11. Pelekatan granul mukoadhesif pada mukosa lambung tikus berdasarkan uji *wash off*

Waktu (menit)	Jumlah granul tersisa (%) pada formula					
	1	2	3	4	5	6
5'	100,00±0,0 0	100,00±0,0 0	100,00±0,0 0	70,00± 21,60	100,00±0,0 0	100,00±0,00
10'	100,00±0,0 0	45,33±2,49	100,00±0,0 0	65,33±17,61	100,00±0,0 0	100,00±0,00
30'	100,00±0,0 0	19,33±4,11	61,33±8,99	33,33±9,29	64,00± 9,93	36,00±7,48
60'	92,67± 0,94	0	42,67±13,3 0	17,33±6,60	26,67±4,99	12,00±5,89
90'	60,00±14,1 4	0	0	6,67± 5,73	0	1,33±1,89
120'	17,33±1,89	0	0	0	0	0
150'	10,00±7,12	0	0	0	0	0
180'	3,33±2,49	0	0	0	0	0

Tabel 11. Pelekatan granul mukoadhesif pada mukosa lambung tikus berdasarkan uji *wash off* (lanjutan)

Waktu (menit)	Jumlah granul tersisa (%) pada formula						
	7	8	9	10	11	12	13
5'	100,00±0,00	100,00±0,00	100,00±0,00	100,00±0,00	100,00±0,00	100,00±0,00	100,00±0,00
10'	88,00± 4,32	100,00±0,00	100,00±0,00	100,00±0,00	100,00±0,00	100,00±0,00	100,00±0,00
30'	37,33±4,11	16,67 ±2,49	7,33±6,60	5,33±2,49	51,33±0,94	14,00± 5,89	20,00±0,00
60'	12,00±4,32	0	0	0	19,33±1,89	0	0
90'	0	0	0	0	4,67±3,40	0	0
120'	0	0	0	0	0	0	0
150'	0	0	0	0	0	0	0
180'	0	0	0	0	0	0	0

Tabel 12. Pelekatan granul mukoadhesif pada mukosa usus tikus berdasarkan uji *wash off*

Waktu (menit)	Jumlah granul tersisa (%) pada formula					
	1	2	3	4	5	6
5'	50,67±0,00	100,00±0,00	100,00±0,00	66,67±23,57	100,00±0,00	100,00±0,00
10'	0	100,00±0,00	100,00±0,00	63,33±18,86	100,00±0,00	100,00±0,00
30'	0	100,00±0,00	50,67±33,04	26,00±9,93	91,33±9,57	100,00±0,00
60'	0	100,00±0,00	5,33±4,11	3,33±4,71	78,67±27,39	100,00±0,00
90'	0	100,00±0,00	0	0	61,33±37,03	72,00±8,49
120'	0	100,00±0,00	0	0	43,33±24,94	57,33±0,94
150'	0	100,00±0,00	0	0	42,00±24,66	50,67±0,94
180'	0	100,00±0,00	0	0	38,00±25,35	37,33±10,50
210'	0	100,00±0,00	0	0	29,33±22,65	36,00±8,64
240'	0	100,00±0,00	0	0	21,33±13,10	30,00±4,90
270'	0	100,00±0,00	0	0	10,00±3,27	20,67±,94
300'	0	100,00±0,00	0	0	6,00±0	19,33±2,49
330'	0	100,00±0,00	0	0	2,00±2,83	7,33±1,89
360'	0	100,00±0,00	0	0	0	0
390'	0	100,00±0,00	0	0	0	0
420'	0	100,00±0,00	0	0	0	0
450'	0	100,00±0,00	0	0	0	0
480'	0	100,00±0,00	0	0	0	0

Tabel 12. Pelekatan granul mukoadhesif pada mukosa usus tikus berdasarkan uji *wash off* (lanjutan)

Waktu (menit)	Jumlah granul tersisa (%) pada formula					
	7	8	9	10	11	12
5'	100,00±0,00	100,00±0,00	100,00±0,00	100,00±0,00	58,67±1,89	58,67±1,89
10'	100,00±0,00	75,53±2,49	78,67±6,18	100,00±0,00	0	0
30'	100,00±0,00	16,00±1,63	11,33±0,94	26,00±4,90	0	0
60'	100,00±0,00	0	0	16,67±4,71	0	0
90'	93,33±3,40	0	0	0	0	0
120'	83,33±3,40	0	0	0	0	0
150'	79,33±3,40	0	0	0	0	0
180'	74,00±5,89	0	0	0	0	0
210'	72,00±4,90	0	0	0	0	0
240'	61,33±4,99	0	0	0	0	0
270'	60,00±5,66	0	0	0	0	0
300'	55,33±4,11	0	0	0	0	0
330'	46,67±4,99	0	0	0	0	0
360'	36,67±24,00	0	0	0	0	0
390'	24,00±4,32	0	0	0	0	0
420'	13,33±3,77	0	0	0	0	0
450'	8,67±1,89	0	0	0	0	0
480'	5,33±4,11	0	0	0	0	0

Tabel 13. Kekuatan mukoadhesif granul natrium diklofenak dalam lambung dan usus tikus menggunakan *texture analyser*

Formula	Kekuatan mukoadhesif(gF)	
	Lambung	Usus
1	3,87 ± 0,19	5,40 ± 0,28
2	4,00 ± 0,00	8,00 ± 0,00
3	2,00 ± 0,00	4,23 ± 0,21
5	3,00 ± 0,00	4,27 ± 0,19
6	3,00 ± 0,00	5,67 ± 0,47
7	2,00 ± 0,01	6,00 ± 0,00
8	3,00 ± 0,00	6,13 ± 0,19
9	4,93 ± 0,09	5,67 ± 0,47

Tabel 15. Pelepasan natrium diklofenak dari sediaan granul mukoadhesif

Waktu (menit)	Jumlah terdissolusi (%) pada formula												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
5'	4,12 ±1,59	0,91 ±0,36	1,09 ±0,21	2,61 ±0,48	1,80 ±1,16	1,43 ±0,59	1,52 ±0,37	1,77 ±0,14	1,86 ±0,19	2,40 ±0,18	5,17 ±0,40	5,91 ±0,44	6,95 ±1,74
15'	10,58 ±2,47	1,52 ±0,22	4,52 ±1,26	10,24 ±1,25	2,48 ±0,57	1,69 ±0,18	2,74 ±0,24	6,54 ±1,01	3,12 ±0,50	3,71 ±0,99	14,87 ±1,28	16,02 ±2,01	20,92 ±3,32
30'	22,46 ±3,73	2,84 ±0,69	9,23 ±2,13	27,73 ±1,15	4,87 ±1,28	2,61 ±0,19	3,92 ±0,11	11,60 ±1,00	8,71 ±2,27	8,39 ±1,04	26,74 ±1,77	30,52 ±1,35	43,33 ±1,88
60'	36,89 ±2,43	4,48 ±0,48	19,60 ±3,00	61,57 ±2,27	9,27 ±1,52	4,70 ±0,59	5,53 ±0,51	23,90 ±1,99	16,30 ±2,01	17,40 ±1,44	40,43 ±4,37	61,58 ±5,46	84,23 ±2,84
90'	46,46 ±3,96	6,07 ±0,66	27,90 ±3,15	85,81 ±4,70	13,44 ±2,15	7,10 ±0,74	7,91 ±0,38	33,70 ±2,63	25,50 ±2,60	26,80 ±1,80	58,49 ±4,46	78,24 ±2,76	100,30 ±0,51
120'	56,43 ±0,34	8,21 ±0,67	35,80 ±3,33	100,89 ±1,26	16,98 ±1,87	8,89 ±1,13	9,88 ±0,57	43,00 ±3,47	33,80 ±2,71	34,10 ±2,24	87,45 ±8,34	99,80 ±2,11	101,60 ±2,52
180'	62,45 ±1,89	11,82 ±0,99	47,50 ±3,28	101,23 ±0,87	23,33 ±3,44	13,53 ±1,67	13,81 ±1,21	58,10 ±4,36	47,00 ±3,89	46,10 ±2,28	94,71 ±5,94	95,76 ±6,53	100,40 ±1,49
240'	65,32 ±1,70	15,02 ±1,03	55,90± 2,59	100,20 ±1,06	31,05 ±2,51	17,71 ±2,09	16,93 ±1,07	65,40 ±3,36	65,20 ±2,79	70,70 ±3,85	98,32 ±2,77	97,27 ±1,86	101,30 ±0,66
360'	76,39 ±2,12	22,46 ±1,11	70,00 ±2,86	101,55 ±0,65	42,64 ±2,20	27,56 ±0,37	23,07 ±1,07	81,60 ±3,77	78,20 ±5,33	88,00 ±4,34	101,83 ±0,46	101,10 ±0,45	100,40 ±0,21
480'	86,08 ±1,71	27,62 ±0,25	78,20 ±1,70	100,92 ±0,88	53,57 ±3,00	34,23 ±0,71	30,45 ±0,37	89,40 ±3,43	91,70 ±1,67	94,7 ±3,10	100,4 ±0,92	101,40 ±0,83	101,10 ±0,73



Lampiran 1. Hasil uji statistik daya mengembang granul dengan anova satu arah

a. Hipotesis:

Ho : Tidak ada perbedaan bermakna antara daya mengembang granul dari tiap formula

Ha : Terdapat perbedaan bermakna antara daya mengembang granul dari tiap formula

b. Taraf nyata = α : 5 %

c. Kriteria: Jika signifikansi $\alpha < 5$ %, maka Ho ditolak dan Ha diterima
Jika signifikansi $\alpha > 5$ %, maka Ho diterima dan Ha ditolak

d. Hasil:

Formula 2 dan 7 pada medium pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	96.00	96.00	32.00	0.005
Error	4	12.00	3.00		
Total	5	108.00			

Formula 5,6 dan 7 pada medium pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	2	5.72	2.86	1.30	0.339
Error	6	13.17	2.19		
Total	8	18.89			

Formula 5 dan 7 pada medium pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	5.04	5.04	3.03	0.157
Error	4	6.67	1.67		
Total	5	11.71			

Formula 3,8,9 dan 10 pada medium pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	3	12.789	4.263	6.79	0.014
Error	8	5.023	0.628		
Total	11	17.812			

Formula 8,9 dan 10 pada medium pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	2	0.597	0.299	1.26	0.348
Error	6	1.417	0.236		
Total	8	2.014			

Formula 3 dan 10 pada medium pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	5.80	5.80	5.65	0.076
Error	4	4.11	1.03		
Total	5	9.91			

Formula 3 dan 9 pada medium pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	9.127	9.127	9.78	0.035
Error	4	3.732	0.933		
Total	5	12.858			

Formula 11 dan 13 pada medium pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	1.4017	1.4017	33.64	0.004
Error	4	0.1667	0.0417		
Total	5	1.5683			

Formula 11 dan 12 pada medium pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.5400	0.5400	6.75	0.060
Error	4	0.3200	0.0800		
Total	5	0.8600			

Formula 4 dan 13 pada medium pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.060	0.060	0.28	0.624
Error	4	0.853	0.213		
Total	5	0.913			

Formula 4 dan 11 pada medium pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	2.042	2.042	8.45	0.044
Error	4	0.967	0.242		
Total	5	3.008			

Formula 1 pada medium pH 1,2 dan pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.0150	0.0150	0.43	0.548
Error	4	0.1400	0.0350		
Total	5	0.1550			

Formula 3 pada medium pH 1,2 dan pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	7.48	7.48	6.75	0.060
Error	4	4.43	1.11		
Total	5	11.92			

Formula 4 pada medium pH 1,2 dan pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.960	0.960	3.06	0.155
Error	4	1.253	0.313		
Total	5	2.213			

Formula 5,6 dan 7 pada medium pH 1,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	2	0.0556	0.0278	1.00	0.422
Error	6	0.1667	0.0278		
Total	8	0.2222			

Formula 8 dan 9 pada medium pH 1,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	3.0104	3.0104	36.13	0.004
Error	4	0.3333	0.0833		
Total	5	3.3438			

Formula 9 dan 10 pada medium pH 1,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.027	0.027	0.20	0.677
Error	4	0.532	0.133		
Total	5	0.558			

Formula 3 dan 10 pada medium pH 1,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.002	0.002	0.01	0.941
Error	4	1.067	0.267		
Total	5	1.068			

Formula 3 dan 8 pada medium pH 1,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	2.600	2.600	11.98	0.026
Error	4	0.868	0.217		
Total	5	3.469			

Formula 3 dan 9 pada medium pH 1,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.015	0.015	0.05	0.828
Error	4	1.118	0.280		
Total	5	1.133			

Formula 11 dan 12 pada medium pH 1,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.082	0.082	0.49	0.523
Error	4	0.667	0.167		
Total	5	0.748			

Formula 11 dan 13 pada medium pH 1,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	4.335	4.335	28.27	0.006
Error	4	0.613	0.153		
Total	5	4.948			

Formula 12 dan 13 pada medium pH 1,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	3.2267	3.2267	193.60	0.000
Error	4	0.0667	0.0167		
Total	5	3.2933			

Formula 4 dan 11 pada medium pH 1,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.960	0.960	3.72	0.126
Error	4	1.033	0.258		
Total	5	1.993			

Formula 4 dan 12 pada medium pH 1,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.482	0.482	3.96	0.117
Error	4	0.487	0.122		
Total	5	0.968			

Formula 4 dan 13 pada medium pH 1,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	1.215	1.215	11.22	0.029
Error	4	0.433	0.108		
Total	5	1.648			

Formula 1 dan 11 pada medium pH 1,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.327	0.327	1.90	0.240
Error	4	0.687	0.172		
Total	5	1.013			

Formula 1 dan 12 pada medium pH 1,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.7350	0.7350	21.00	0.010
Error	4	0.1400	0.0350		
Total	5	0.8750			

Formula 8 pada medium pH 1,2 dan pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	1.500	1.500	7.20	0.055
Error	4	0.833	0.208		
Total	5	2.333			

Formula 9 pada medium pH 1,2 dan pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.167	0.167	1.60	0.275
Error	4	0.417	0.104		
Total	5	0.583			

Formula 10 pada medium pH 1,2 dan pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.135	0.135	0.73	0.441
Error	4	0.740	0.185		
Total	5	0.875			

Formula 11 pada medium pH 1,2 dan pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.282	0.282	1.51	0.287
Error	4	0.747	0.187		
Total	5	1.028			

Formula 12 pada medium pH 1,2 dan pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.2400	0.2400	4.00	0.116
Error	4	0.2400	0.0600		
Total	5	0.4800			

Formula 13 pada medium pH 1,2 dan pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.13500	0.13500	16.20	0.016
Error	4	0.03333	0.00833		
Total	5	0.16833			

Formula 5,6 dan 7 pada medium pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	2	5.72	2.86	1.30	0.339
Error	6	13.17	2.19		
Total	8	18.89			

Formula 3 pada medium pH 1,2 dan pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	7.48	7.48	6.75	0.060
Error	4	4.43	1.11		
Total	5	11.92			

Formula 4 pada medium pH 1,2 dan pH 7,2

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.960	0.960	3.06	0.155
Error	4	1.253	0.313		
Total	5	2.213			

Lampiran 2. Hasil uji statistik kekuatan mukoadhesif granul dengan anova satu arah

a. Hipotesis:

Ho : Tidak ada perbedaan bermakna antara kekuatan mukoadhesif dari tiap formula

Ha : Terdapat perbedaan bermakna antara kekuatan mukoadhesif dari tiap formula

b. Taraf nyata = α : 5 %

c. Kriteria: Jika signifikansi $\alpha < 5$ %, maka Ho ditolak dan Ha diterima
Jika signifikansi $\alpha > 5$ %, maka Ho diterima dan Ha ditolak

d. Hasil:

Formula 1 pada mukosa usus dan lambung

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	3.5267	3.5267	40.69	0.003
Error	4	0.3467	0.0867		
Total	5	3.8733			

Formula 9 pada mukosa lambung dan usus

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.807	0.807	4.65	0.097
Error	4	0.693	0.173		
Total	5	1.500			

Formula 8 dan 9 pada mukosa usus

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.327	0.327	1.69	0.263
Error	4	0.773	0.193		
Total	5	1.100			

Formula 7,8 dan 9 pada mukosa usus

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	2	0.347	0.173	1.34	0.329
Error	6	0.773	0.129		
Total	8	1.120			

Formula 6,7,8 dan 9 pada mukosa usus

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	3	0.507	0.169	0.94	0.466
Error	8	1.440	0.180		
Total	11	1.947			

Formula 5 dan 6 pada mukosa usus

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	2.940	2.940	15.21	0.018
Error	4	0.773	0.193		
Total	5	3.713			

Formula 1,6,7,8 dan 9 pada mukosa usus

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	4	1.029	0.257	1.53	0.266
Error	10	1.680	0.168		
Total	14	2.709			

Formula 3 dan 5 pada mukosa usus

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.0017	0.0017	0.03	0.874
Error	4	0.2333	0.0583		
Total	5	0.2350			

Formula 1 dan 2 pada mukosa lambung

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	0.0267	0.0267	1.00	0.374
Error	4	0.1067	0.0267		
Total	5	0.1333			

Lampiran 3. Hasil uji statistik pelepasan natrium diklofenak dengan anova satu arah

a. Hipotesis:

Ho : Tidak ada perbedaan bermakna antara pelepasan natrium diklofenak dari tiap formula

Ha : Terdapat perbedaan bermakna antara pelepasan natrium diklofenak dari tiap formula

b. Taraf nyata = α : 5 %

c. Kriteria: Jika signifikansi $\alpha < 5$ %, maka Ho ditolak dan Ha diterima
Jika signifikansi $\alpha > 5$ %, maka Ho diterima dan Ha ditolak

d. Hasil:

Formula 9 dan 10

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	13.44	13.44	1.45	0.295
Error	4	37.12	9.28		
Total	5	50.56			

Formula 8,9 dan 10

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	2	29.31	14.65	1.55	0.286
Error	6	56.66	9.44		
Total	8	85.97			

Formula 1 dan 10

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	111.11	111.11	11.85	0.026
Error	4	37.52	9.38		
Total	5	148.63			

Formula 1 dan 3

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	92.04	92.04	21.20	0.010
Error	4	17.36	4.34		
Total	5	109.40			

Formula 3 dan 8

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	220.58	220.58	31.30	0.005
Error	4	28.19	7.05		
Total	5	248.78			

Formula 8 dan 9

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	2.61	2.61	0.38	0.573
Error	4	27.85	6.96		
Total	5	30.46			

Formula 9 dan 10

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	13.44	13.44	1.45	0.295
Error	4	37.12	9.28		
Total	5	50.56			

Formula 8 dan 10

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	27.9	27.9	2.31	0.203
Error	4	48.4	12.1		
Total	5	76.3			

Formula 2, 6 dan 7

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	2	66.059	33.029	95.00	0.000
Error	6	2.086	0.348		
Total	8	68.145			

Formula 6 dan 7

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	21.470	21.470	45.35	0.003
Error	4	1.894	0.473		
Total	5	23.364			

Formula 5 dan 6

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	561.05	561.05	78.85	0.001
Error	4	28.46	7.12		
Total	5	589.51			

Formula 1,2,5,6 dan 7

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	4	7144.03	1786.01	472.94	0.000
Error	10	37.76	3.78		
Total	14	7181.79			

Formula 2 dan 7

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	12.013	12.013	80.68	0.001
Error	4	0.596	0.149		
Total	5	12.609			

Formula 2 dan 6

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	65.604	65.604	155.95	0.000
Error	4	1.683	0.421		
Total	5	67.287			

Formula 11,12 dan 13

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	2	280947	140473	1.04	0.409
Error	6	810464	135077		
Total	8	1091411			

Formula 4 dan 11

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	271.1	271.1	5.08	0.087
Error	4	213.3	53.3		
Total	5	484.4			

Formula 4 dan 12

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	1.79	1.79	0.40	0.564
Error	4	18.13	4.53		
Total	5	19.92			

Formula 4 dan 13

Source	DF	SS	MS	F	P
Factor	1	202448	202448	1.00	0.374
Error	4	810247	202562		
Total	5	1012695			

Lampiran 4. Rumus penghitungan hasil uji pelepasan obat kumulatif

$$W_t = (V_1 \cdot C) + (V_2 \cdot \sum_{t_0}^{t(n-1)} C)$$

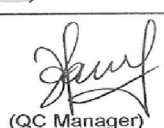
$$\% \text{ Disolusi} = \frac{W_t}{W_0} \times 100 \%$$

- W_t = Kumulatif natrium diklofenak yang terlepas pada waktu t
 W_0 = Banyaknya natrium diklofenak yang terdapat dalam granul
 C = Konsentrasi teofilin yang terlepas pada waktu t
 V_1 = Volume media uji pelepasan
 V_2 = Volume cairan yang dipipet

Lampiran 5. Data karakterisasi PPSS (45)

Karakteristik	Hasil
1. Pemerian dan kelarutan	Serbuk berwarna krem kecoklatan; larut dalam air dingin dan tidak larut dalam alkohol
2. Kimia	
a. Sisa pemijaran (%)	0,12 ± 0,009
b. pH	5,99 ± 0,013
c. Derajat substitusi	0,1040 ± 0,005
3. Fisika	
a. Susut pengeringan (%)	4,37 ± 0,084
b. Densitas bulk (g/cm ³)	0,2857 ± 0,00
c. Densitas mampat (g/cm ³)	0,3657 ± 0,003
d. Distribusi ukuran partikel (µm)	> 355
4. Fungsional	
a. Indeks kompresibilitas (%)	21,87 ± 0,641
b. Laju alir (g/detik)	5,0 ± 0,356
c. Sudut istirahat (°)	20,51 ± 0,497

Lampiran 6. Sertifikat analisa Carbopol 974P

NOVARTIS		Page : 1 of 1		
PT Novartis Indonesia		SAP Code No. : 7205738		
Quality Assurance Departement		Code No. : 62-10146		
ANALYTICAL REPORT OF RAW MATERIAL				
CARBOPOL 974 P				
(CARBOMER 974 P)				
Manufacturer : Noveon	Control Procedure No : EX3008075NR2 Rev.02	Analyt.No. : 816		
Analytical Report No : AR-QAC.01-361/02 Rev.01	Batch No : 070013	Manuf. Date : 01 - Desember - 2006	Expiry Date : 01 - Desember - 2008	
Test	Requirements	Result	C	N
- Appearance (#)	White, fluffy powder	white, fluffy powder	✓	
IDENTITY				
- Identification A (IR Spectrum) (#)	The IR Spectrum complies with the requirements	complies	✓	
- Identification A (#)	Complies with the test for viscosity	complies	✓	
- Identification B (#)	An orange and a yellow colour is produced	complies	✓	
- Identification E (#)	A very viscous gel is formed	complies	✓	
PURITY				
- Apparent viscosity (#)	29400 - 39400 mPa.s	38430,80	✓	
- Loss on drying (#)	Not more than 2.0 %	1,44 %	✓	
- Heavy metals	Not more than 20 ppm	< 20 ppm *	✓	
- Organic volatile impurities	Complies with the requirements	complies *	✓	
- Sulphated ash	Not more than 4.0 %	< 4.0 % *	✓	
- Free acrylic acid	Not more than 0.25 %	0,01 *	✓	
- Benzene	Not more than 2 ppm	2 ppm *	✓	
- Ethyl acetate	Not more than 0.5 %	0,2 % *	✓	
ASSAY				
- Carboxylic acid content (#)	56.0 - 68.0 %	56,63 %	✓	
MICRO TEST	Must comply	M/A	N	A
Remark : (*) : Based on CoA (#) Reduced test Every 6th batch full analysis 1. Ex. Schweizerhall (Noveon)		Analyst : Simbi + stam Date : 17/12/07 Checked By : Date : 17/12/07  (QC Manager)		
Decision : <i>Approved</i>				
Date : <i>19-12-2007</i>				
Analysis hours : 24 H		FORM-QAC.01-041		
PT NOVARTIS INDONESIA Quality Assurance		REGISTERED FOR USE		

Lampiran 7. Sertifikat analisa Na CMC

DAI-ICHI KOGYO SEIYAKU CO.,LTD.
2-2-24 Higashi-shitagawa Shinagawa-ku,Tokyo 140-0002
Telephone: (03)5463-3678 Facsimile:(03)5463-5171

Tokyo, 16-Apr-2008

To whom it may concern :

Certificate of Analysis

Commodity: **CELLOGEN F-SH**

Order No. **21E17224**


Lot No.	Quantity(kgs)	Moisture(%)	NaCl(%)	D.S.	Viscosity (mPa.s) (1% aq. Soln.)	pH (1% aq. Soln.)	Manufacturing Date (Expiry Date)
453372	540	6.1	0.60	0.60	400	6.6	MAR.20,2008 (MAR.19,2009)
453373	1,800	6.0	0.57	0.61	414	6.6	MAR.20,2008 (MAR.19,2009)
453374	2,040	6.2	0.60	0.61	448	6.6	MAR.20,2008 (MAR.19,2009)
453375 ✓	1,900	6.3	0.61	0.61	495	6.6	MAR.21,2008 (MAR.20,2009)
453376 ✓	1,940	6	0.62	0.61	466	6.6	MAR.21,2008 (MAR.20,2009)
453378	1,880	6.5	0.66	0.62	407	6.6	MAR.21,2008 (MAR.20,2009)
453379	900	6.4	0.60	0.60	448	6.6	MAR.21,2008 (MAR.20,2009)

We hereby certify that the analysis outcome of above
meets the standard specification for export at our laboratory.

UP - Bag Gudang
PT - Indofarma

DAI-ICHI KOGYOSEIYAKU CO.,LTD.
Uw

Lampiran 8. Sertifikat analisa metilselulosa

ShinEtsu		Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.	page 1/1
		DATE: Jan. 10. 2007	
<u>CERTIFICATE OF ANALYSIS</u>			
PRODUCT NAME	METULOSE (METHYLCELLULOSE, USP)		
GRADE	SM-4000		
VISCOSITY TYPE	4000 cP		
LOT NUMBER	611811		
QUANTITY	3 kg		
<u>TEST ITEM</u>	<u>TEST RESULT</u>	<u>PRODUCT SPECIFICATION</u>	
APPEARANCE	WHITE POWDER	CONFORMS	
IDENTIFICATION A TO C	CONFORMS	3000 - 5600	
APPARENT VISCOSITY (cP)	3,660	5.0 Max.	
LOSS ON DRYING (%)	2.1	1.5 Max.	
RESIDUE ON IGNITION (%)	0.25	NOT MORE THAN 3	
ARSENIC (ppm)	NOT MORE THAN 3	NOT MORE THAN 0.001	
HEAVY METALS (%)	NOT MORE THAN 0.001	27.5 - 31.5	
METHOXYL CONTENT (%)	29.6		
<p>This material does not require OVI testing, under the USP-NF <467> stipulation that "...based on knowledge of the manufacturing process and controlled handling and storage... there is no potential for the specific toxic solvents to be present... if tested, will comply established standards."</p>			
<p>THIS PRODUCT IS MANUFACTURED IN ACCORDANCE WITH GMP, AND COMPLIES WITH THE USP 23.</p>			
MANUFACTURE DATE: Nov. 15, 2006 EXPIRATION DATE: Nov. 14, 2009 ANALYSIS DATE: Jan. 10, 2006 SEC REF. No.: 551-9703-0697 7ME-00313 159400		SHIN-ETSU CHEMICAL CO., LTD. NAOETSU PLANT  KIYOSHI ARAUME General Manager, Q. A. Dept.	
Head Office 6-1, Ohlemachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan TEL: 81-3-3246-5261 FAX: 81-3-3246-5372		Naoetsu Plant 20-1, Nihiitukushima, Kubiki-mura, Nakakubiki-gun, Niigata, Japan	

Lampiran 9. Sertifikat analisa natrium diklofenak

kimia farma

Plant Jakarta
I. Rawagelam V No. 1 Kawasan Industri Pulogadung
Telp. +62 21 4609354, 4303144 Fax. + 62 21 4603143
e.mail : c.pj@cbn.net.id
Jakarta Timur 13930

No. Pemeriksaan : 80785/BB/08
Tgl. Pembelian : 09 Mei 2008
Tgl. Pemeriksaan : 13 Mei 2008
C.A. : Ada

17 MAY 2008

HASIL PEMERIKSAAN BAHAN BAKU

NAMA BAHAN BAKU : **NATRII DICLOFENAC (1000203)**
DICLOFENAC SODIUM
MEREK / PRODUSEN : Yung zip Chemical Ind Co Ltd/Taiwan
JUMLAH KEMASAN : 18 dus @ 10 kg = 180 kg.
JUMLAH CONTOH : 6 x 10 g (1 - 6)

TGL. PEMBUATAN : 01 Nopember 2006
DALUARSA : 31 Oktober 2009
PEMASOK : PT. Enseval Putera Megatrading
No. BATCH : DISZ90081

Pemeriksaan	Syarat	Metode	
Pemerian	1 - 6 = Serbuk kristal berwarna putih	Serbuk kristal berwarna putih atau hampir putih, higroskopis	USP 30
Identifikasi	1 - 6 = Benar (IR)		USP 30
pH (1% b/v dalam air)	1 = 7,02 2 = 7,02 3 = 7,03 4 = 7,04 5 = 7,02 6 = 7,03	7,0 - 8,5	MPF0008
Susut Pengeringan (110°C, 3 jam)	1 = 0,08% 2 = 0,09% 3 = 0,21% 4 = 0,13% 5 = 0,20% 6 = 0,14%	Max. 0,5 %	USP 30
Kadar	1 = 99,85% 2 = 100,00% 3 = 99,81% 4 = 99,91% 5 = 99,78% 6 = 99,64%		USP 30
Kadar terhadap zat kering	1 = 99,92% 2 = 100,10% 3 = 100,02% 4 = 100,04% 5 = 99,95% 6 = 99,73%	99,0 % - 101,0 %	USP 30

Kesimpulan : **DILULUSKAN/DITOLAK**
Catatan : **Bagian Pergudangan**
Diperiksa ulang
Tgl: 13 Mei 2009

Jakarta, 13 Mei 2008
Asman, Lab. Pengujian

Dra Agung Kisworo
Dra. Tia Mutjaningsih

Lampiran 10. Sertifikat analisa tikus putih galur Sprague Dawley

ILMU PRODUKSI DAN TEKNOLOGI PETERNAKAN		FAKULTAS PETERNAKAN
BAGIAN NON RUMINANSIA DAN SATWA HARAPAN		I P B
		Lantai 3, Wing 9 No. 301, Jl. Agatis, Kampus IPB Darmaga, Bogor 16680 Tel/Fax: 0251-624774
Nomor	: 17/NRSH/IV/2008	
Lampiran	: -	
Perihal	: <u>Keterangan</u>	
<u>SURAT KETERANGAN</u>		
Yang bertanda tangan di bawah ini:		
Nama	: Prof. Dr. Ir. Pollung H. Siagian, MS	
Jabatan	: Kepala Bagian Non Ruminansia dan Satwa Harapan	
Alamat	: Jl. Agatis kampus IPB Darmaga-Bogor Telp. 0251-624774, Fax. 0251-624774	
Menyatakan bahwa Tikus Putih (<i>Rattus Norvegicus</i>) yang dikembangkan di Bagian Non Ruminansia dan Satwa Harapan, Fakultas Peternakan IPB, adalah Tikus Putih dengan strain Sprague Dawley (SD) dan telah memenuhi standar untuk digunakan sebagai hewan penelitian.		
Demikian surat keterangan ini dibuat dengan sebenar-benarnya.		
Kepala Bagian Non Ruminansia dan Satwa Harapan Fakultas Peternakan IPB		
Prof. Dr. Ir. Pollung H. Siagian, MS NIP. 130 674 521		