

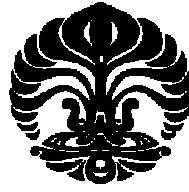
UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGGUNAAN KOMPLEKS POLIELEKTROLIT KITOSAN-
PEKTIN SEBAGAI MATRIKS DALAM SEDIAAN
TABLET MENGAPUNG FAMOTIDIN**

SKRIPSI

**ERNY SAGITA
0606029183**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JULI 2010**



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGGUNAAN KOMPLEKS POLIELEKTROLIT KITOSAN-
PEKTIN SEBAGAI MATRIKS DALAM SEDIAAN
TABLET MENGAPUNG FAMOTIDIN**

SKRIPSI

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

**ERNY SAGITA
0606029183**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JULI 2010**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Erny Sagita

NPM : 0606029183

Tanda Tangan : 

Tanggal : 8 Juli 2010

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Erny Sagita
NPM : 0606029183
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Penggunaan Kompleks Polielektrolit Kitosan-Pektin sebagai Matriks dalam Sediaan Tablet Mengapung Famotidin

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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Prof. Dr. Effionora Anwar, M.S. (.....)
Pembimbing II : Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc. (.....)
Penguji I : Prof. Dr. Atiek Soemiati, M.S. (.....)
Penguji II : Dra. Rosmala Dewi, Apt. (.....)
Penguji III : Sutriyo, M.Si. (.....)

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : 8 Juli 2010

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur hanyalah untuk Allah SWT atas limpahan nikmat, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini tepat waktu. Shalawat dan salam senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan sahabatnya. Dalam ruang yang terbatas ini, dengan segala kerendahan hati, penulis ingin menyampaikan terima kasih dan rasa hormat kepada:

1. Dr. Yahdiana Harahap, M.S. selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Prof. Dr. Effionora Anwar, M.S. dan Dr. Silvia Surini, M.Pharm. Sc. selaku pembimbing atas kesabarannya dalam membimbing penulis, memberikan petunjuk dan memberikan banyak masukan selama penelitian hingga tersusunnya skripsi ini.
3. Ibu Santi Purna Sari, S.Si., M.Si. selaku pembimbing akademik yang telah memberikan banyak perhatian, saran, dan bantuan selama ini.
4. Seluruh dosen Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu pengetahuan dan didikannya selama ini.
5. Keluarga tercinta, Bapak, Mama, Dina, Dyas atas segenap kasih sayang, perhatian, dukungan serta motivasi untuk menyelesaikan penelitian serta pendidikan di farmasi dengan sebaik mungkin.
6. Ibu Ria Arsadjaya atas bantuan finansial selama penulis menempuh studi di farmasi.
7. Sahabat-sahabat tercinta Marshmellow, Kobelcin dan Rabithah 28, serta rekan-rekan mahasiswa farmasi 2006 atas persaudaraan yang indah selama ini, sulit mencari teman yang luar biasa seperti kalian.
8. Kepada kakak-kakak kelas dan adik-adik kelas atas persaudaraan baru di farmasi, terima kasih atas segenap bantuan, pinjaman buku serta diktat kuliah yang sangat membantu penulis selama menempuh studi di farmasi.

9. Seluruh laboran dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI atas seluruh waktu dan bantuannya, terutama selama proses penelitian.
10. PT. Kalbe Farma dan distributor bahan-bahan kimia yang menyediakan keperluan penelitian.
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah memberikan dukungannya selama penelitian dan penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa penelitian dan penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis dengan senang hati menerima segala kritik dan saran demi perbaikan di masa yang akan datang. Tak ada yang penulis harapkan selain sebuah keinginan agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan pada umumnya dan ilmu farmasi pada khususnya.

Penulis
2010

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

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

Nama : Erny Sagita
NPM : 0606029183
Program Studi : Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis karya : Skripsi

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

Penggunaan Kompleks Polielektrolit Kitosan-Pektin sebagai Matriks dalam Sediaan Tablet Mengandung Famotidin

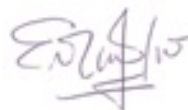
beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 8 Juli 2010

Yang menyatakan



Erny Sagita

ABSTRAK

Nama : Erny Sagita
Program Studi : Farmasi
Judul : Penggunaan Kompleks Polielektrolit Kitosan-Pektin sebagai Matriks dalam Sediaan Tablet Mengapung Famotidin

Kitosan merupakan polimer alam yang bersifat kationik. Sifat kationik tersebut membuat kitosan dapat berinteraksi dengan polimer anionik membentuk kompleks polielektrolit (KPE). Dalam penelitian ini, pektin digunakan sebagai polimer anionik yang berinteraksi secara ionik dengan kitosan. Tujuan dari penelitian ini adalah membuat dan mengkarakterisasi KPE kitosan-pektin yang akan digunakan sebagai matriks dalam sediaan tablet mengapung. Larutan kitosan dan pektin 0,3% b/v dicampur dengan perbandingan 1:9, 3:7, 1:1, 7:3 dan 9:1 pada pH 4,5 dan 5,0. Kondisi terbaik untuk menghasilkan KPE adalah pada pH 5,0 dengan perbandingan larutan kitosan dan pektin = 3:7. Perbedaan karakteristik KPE kitosan-pektin dengan polimer asalnya ditunjukkan dengan analisis gugus fungsi, analisis termal, daya mengembang dan kekuatan gel. Selanjutnya KPE digunakan sebagai matriks dalam sediaan tablet mengapung dengan famotidin sebagai model obat. KPE juga dikombinasikan dengan hidroksipropilmetilselulosa (HPMC) dengan konsentrasi yang berbeda-beda. Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa KPE dapat menahan pelepasan famotidin selama 10 jam. Kombinasi dengan HPMC dapat membantu KPE menahan pelepasan famotidin hingga 20 jam. Tablet yang hanya mengandung KPE sebagai matriks hanya dapat bertahan mengapung hingga 12 jam, sedangkan tablet dengan kombinasi KPE dan HPMC dapat bertahan mengapung hingga 24 jam.

Kata kunci:

Famotidin, kitosan, kompleks polielektrolit, pektin, tablet mengapung
xiv + 76 halaman ; 34 gambar; 12 tabel; 8 lampiran

Daftar acuan : 41 (1979-2010)

ABSTRACT

Name : Erny Sagita
Program Study : Pharmacy
Title : The Use of Chitosan-Pectin Polyelectrolite Complex as Matrix
in Floating Tablet of Famotidine

Chitosan is a natural cationic polymer. That cationic property makes chitosan can form polyelectrolite complex (PEC) with anionic polymer. In this research, pectin was used as anionic polymer that interact ionically with chitosan. The aim of this research is to produce and characterize chitosan-pectin PEC that would be used as matrix in floating tablet. The solutions of chitosan and pectin 0,3% w/v were mixed in ratio 1:9, 3:7, 1:1, 7:3 and 9:1 with pH of the solution 4,5 and 5,0. The best condition to produce PEC was in pH 5,0 with ratio of chitosan and pectin = 3:7. The differences between chitosan-pectin PEC characteristic and its origin polymer were shown by functional group analysis, thermal analysis, swelling capacity and gel strength. The PEC was then used as matrix in floating tablet with famotidin as a model. PEC was also combined with hydroxypropilmethylcellulose (HPMC) in different concentrations. The results of the dissolution study showed that PEC could retard the release of famotidin for 10 hours. PEC in combination with HPMC could retard the release of famotidin for 20 hours. Tablet that only contains PEC as matrix could remain buoyant for 12 hours while tablet with combination of PEC and HPMC could remain buoyant for 24 hours.

Keywords:

Famotidine, chitosan, polyelectrolite complex, pectin, floating tablet

xiv + 76 pages; 34 figures; 12 tables; 8 appendices

Bibliography : 41 (1979-2010)

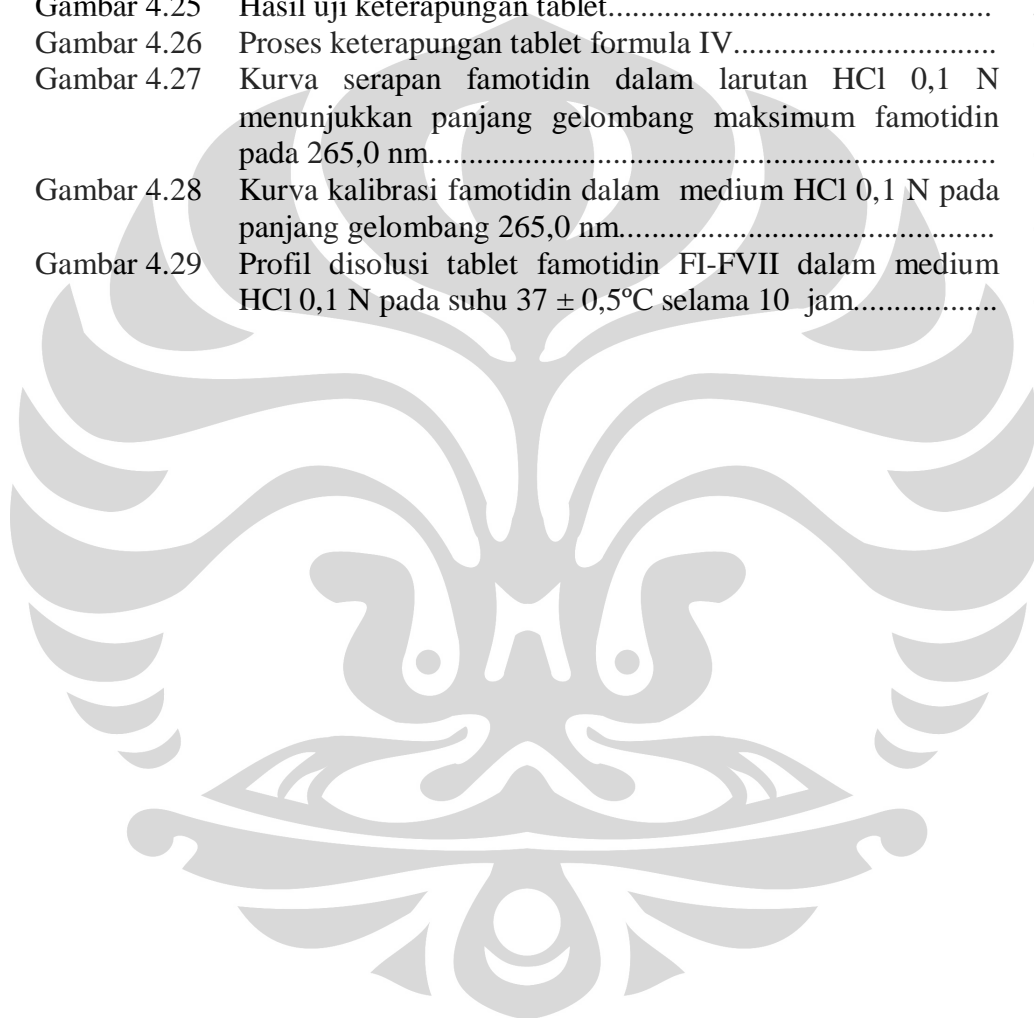
DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian.....	2
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Kompleks Polielektrolit	3
2.2 Kitosan.....	3
2.3 Pektin	5
2.4 Sediaan Lepas Lambat	6
2.5 Sistem Penghantaran Obat yang Tertahan di Lambung	7
2.6 Sistem Penghantaran Obat Mengapung	9
2.7 Famotidin	10
2.8 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)	11
2.9 Disolusi dan Kinetika Pelepasan Obat	12
BAB 3 METODE PENELITIAN	15
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian	15
3.2 Alat	15
3.3 Bahan	15
3.4 Cara Kerja	16
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	24
4.1 Preparasi Kompleks Polielektrolit Kitosan-Pektin.....	24
4.2 Karakterisasi Kimia	26
4.3 Karakterisasi Fisik	27
4.4 Karakterisasi Fungsional.....	28
4.5 Pembuatan Tablet Mengapung Famotidin.....	30
4.6 Uji Keterapungan	33
4.7 Pembuatan Kurva Kalibrasi Famotidin	35
4.8 Uji Pelepasan Obat	35
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	38
5.1 Kesimpulan	38
5.2 Saran	38
DAFTAR ACUAN	39

DAFTAR GAMBAR

		Halaman
Gambar 2.1	Struktur kimia kitosan.....	4
Gambar 2.2	Struktur kimia pektin.....	6
Gambar 2.3	Jenis-jenis sistem penghantaran obat yang tertahan di lambung.....	8
Gambar 2.4	Struktur kimia famotidin.....	11
Gambar 2.5	Struktur kimia hidrosipropil metilselulosa (HPMC).....	12
Gambar 4.1	Larutan kitosan 0,3% b/v dan pektin 0,3% b/v sebelum dicampur.....	43
Gambar 4.2	Larutan hasil pencampuran antara larutan kitosan 0,3% b/v dan larutan pektin 0,3% b/v dengan perbandingan kitosan-pektin 3:7.....	43
Gambar 4.3	Endapan kompleks polielektrolit kitosan-pektin setelah disentrifugasi.....	44
Gambar 4.4	Serbuk kompleks polielektrolit kitosan-pektin setelah dikeringkan, digiling dan diayak dengan ayakan 60 mesh.....	44
Gambar 4.5	Pembentukan kompleks polielektrolit antara kitosan dengan pektin pada pH 4,5 dan 5,0 dengan komposisi 1:9, 3:7, 1:1, 7:3 dan 9:1.....	45
Gambar 4.6	Reaksi ionisasi dan pembentukan kompleks polielektrolit antara kitosan dengan pektin.....	46
Gambar 4.7	Pengaruh perubahan pH medium terhadap interaksi ionik kompleks polielektrolit antara polikation dan polianion.....	47
Gambar 4.8	Spektrum IR kitosan.....	48
Gambar 4.9	Spektrum IR pektin.....	49
Gambar 4.10	Spektrum IR kompleks polielektrolit kitosan-pektin.....	50
Gambar 4.11	Spektrum IR campuran fisik kitosan-pektin (3:7).....	51
Gambar 4.12	Termogram kitosan, pektin, KPE kitosan-pektin dan campuran fisik kitosan-pektin (3:7) dengan <i>Differential Scanning Calorimetry</i> dengan laju pemanasan 10°C/menit atmosfer nitrogen.....	52
Gambar 4.13	Daya mengembang berbagai matriks dalam medium HCl 0,1 N suhu 37°C yang dilakukan selama 2 jam.....	53
Gambar 4.14	Tablet KPE, kitosan, pektin, campuran fisik kitosan-pektin (3:7) yang dibuat dengan cara cetak langsung dengan bobot 100 mg.....	54
Gambar 4.15	Kondisi tablet KPE, kitosan, pektin, campuran fisik kitosan-pektin (3:7) setelah dilakukan uji daya mengembang dalam medium HCl 0,1 N suhu 37° C selama 2 jam.....	54
Gambar 4.16	Perbandingan serbuk kompleks polielektrolit kitosan-pektin, kitosan, pektin, campuran fisik kitosan-pektin (3:7).....	55

Gambar 4.17	Tablet mengapung famotidin Formula I, Formula II, Formula III, Formula IV, Formula V, Formula VI dan Formula VII.....	55
Gambar 4.18	Hasil evaluasi kompresibilitas massa tablet.....	56
Gambar 4.19	Hasil evaluasi laju alir massa tablet.....	56
Gambar 4.20	Hasil evaluasi keseragaman bobot tablet.....	57
Gambar 4.21	Hasil evaluasi keseragaman ukuran tablet.....	57
Gambar 4.22	Hasil evaluasi kekerasan tablet.....	58
Gambar 4.23	Hasil evaluasi keregasan tablet.....	58
Gambar 4.24	Hasil evaluasi kandungan famotidin dalam tablet.....	59
Gambar 4.25	Hasil uji keterapungan tablet.....	59
Gambar 4.26	Proses keterapungan tablet formula IV.....	60
Gambar 4.27	Kurva serapan famotidin dalam larutan HCl 0,1 N menunjukkan panjang gelombang maksimum famotidin pada 265,0 nm.....	61
Gambar 4.28	Kurva kalibrasi famotidin dalam medium HCl 0,1 N pada panjang gelombang 265,0 nm.....	61
Gambar 4.29	Profil disolusi tablet famotidin FI-FVII dalam medium HCl 0,1 N pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama 10 jam.....	62



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Model kinetika pelepasan obat.....	13
Tabel 3.1 Formula tablet mengapung famotidin.....	18
Tabel 3.2 Skala kemampuan mengalir.....	19
Tabel 3.3 Sifat mengalir dan kesesuaiannya dengan sudut reposa.....	20
Tabel 3.4 Persyaratan uji keseragaman bobot tablet.....	21
Tabel 4.1 Kompleks polielektrolit kitosan-pektin yang terbentuk dalam larutan pH 4,5 dan 5,0.....	63
Tabel 4.2 Hasil uji daya mengembang kitosan, pektin, KPE kitosan-pektin dan campuran fisik (3:7) dalam medium HCl 0,1 N suhu 37°C.....	64
Tabel 4.3 Hasil uji kekuatan gel kitosan, pektin, KPE dan campuran fisik (3:7).....	64
Tabel 4.4 Hasil evaluasi massa tablet dan tablet mengapung	65
Tabel 4.5 Serapan famotidin pada berbagai konsentrasi dalam larutan HCl 0,1 N pada panjang gelombang 265,0 nm.....	66
Tabel 4.6 Hasil uji pelepasan obat dari tablet mengapung famotidin dalam medium HCl 0,1 N pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama 10 jam.....	67
Tabel 4.7 Hasil perhitungan kinetika pelepasan famotidin dari matriks tablet mengapung.....	68

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Sertifikat analisis kitosan.....	69
Lampiran 2. Sertifikat analisis pektin.....	70
Lampiran 3. Sertifikat analisis famotidin.....	71
Lampiran 4. Termogram kitosan.....	72
Lampiran 5. Termogram pektin.....	73
Lampiran 6. Termogram KPE kitosan-pektin.....	74
Lampiran 7. Termogram campuran fisik kitosan-pektin (3:7).....	75
Lampiran 8. Perhitungan jumlah kumulatif pelepasan famotidin dari tablet mengapung.....	76



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kitosan merupakan polisakarida linear yang dihasilkan dari deasetilasi senyawa kitin yang terkandung dalam cangkang crustaceae seperti udang, lobster dan kepiting (Säkkinen, 2003). Salah satu sifat kitosan yang membuatnya menarik untuk digunakan sebagai eksipien farmasi adalah kemampuannya untuk terhidrasi dan membentuk gel dalam lingkungan asam (Rowe, Sheskey & Owen, 2006). Kitosan akan bersifat polikationik dalam lingkungan asam. Sifat tersebut membuat kitosan dapat berinteraksi dengan polimer lain yang bersifat anionik membentuk suatu kompleks yang disebut kompleks polielektrolit.

Kompleks polielektrolit merupakan kompleks asosiasi yang terbentuk antara polion dengan muatan yang berlawanan karena adanya interaksi elektrostatik antara polion yang bermuatan tersebut (Lankalapalli & Kolapalli, 2009). Pembentukan kompleks ini tidak memerlukan suatu agen taut silang (*crosslinker*) kimia sehingga mengurangi kemungkinan toksisitas dan efek yang tidak diinginkan dari agen taut silang tersebut. Beberapa polimer anionik alam telah digunakan untuk membuat kompleks polielektrolit dengan kitosan, antara lain alginat (Prajapati & Sawant, 2009) dan natrium hialuronat (Surini et al., 2003) yang mempunyai gugus karboksilat dan karagenan (Piyakulawat et al., 2007) yang mempunyai gugus sulfonat. Dari penelitian-penelitian yang telah dilakukan tersebut, kompleks polielektrolit antara kitosan dengan polimer-polimer anionik memiliki kemampuan dalam menghambat pelepasan obat sehingga dapat dimanfaatkan sebagai eksipien untuk sediaan lepas terkendali.

Salah satu polimer anionik yang berasal dari alam adalah pektin. Pektin merupakan polisakarida kompleks yang menyusun dinding sel tumbuhan tingkat tinggi. Oleh karena bersifat hidrogel dan jumlahnya berlimpah di alam, maka pektin berpotensi untuk dimodifikasi dengan kitosan sehingga menghasilkan polimer yang dapat digunakan untuk penghantaran obat terkendali. Gugus

karboksilat dari pektin dapat memberikan muatan negatif yang dapat berikatan secara ionik dengan muatan positif dari gugus amin kitosan.

Dalam penelitian ini diuji kemampuan kompleks polielektrolit kitosan-pektin untuk digunakan sebagai matriks dalam sediaan tablet mengapung. Sediaan tablet mengapung merupakan salah satu bentuk dari sistem penghantaran obat tertahan di lambung yang bertujuan untuk memperpanjang waktu tinggal obat di dalam lambung. Famotidin, suatu obat penghambat reseptor histamin 2 (H₂), digunakan sebagai model obat. Prinsip sediaan tertahan di lambung dapat digunakan untuk meningkatkan efikasi famotidin dalam mengobati penyakit lambung (Jaimini, Rana & Tanwar, 2007). Hal tersebut disebabkan bioavailabilitas famotidin yang diberikan secara oral adalah 40-45% dengan waktu paruh eliminasi sekitar 2,5-4 jam. Selain itu, penghantaran lokal ke reseptor yang terdapat pada dinding sel parietal dapat meningkatkan bioavailabilitas famotidin pada daerah reseptor di dinding lambung dan meningkatkan efikasi famotidin dalam menurunkan sekresi asam lambung.

1.2 Tujuan Penelitian

1. Mengkarakterisasi eksipien kompleks polielektrolit kitosan-pektin yang digunakan sebagai matriks pada tablet mengapung.
2. Mengevaluasi secara *in vitro* profil pelepasan obat dari tablet mengapung yang mengandung kompleks polielektrolit kitosan-pektin sebagai matriks.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kompleks Polielektrolit

Kompleks polielektrolit merupakan kompleks asosiasi yang terbentuk antara polion dengan muatan yang berlawanan karena adanya interaksi elektrostatik antara polion yang bermuatan tersebut. Pembentukan kompleks ini tidak memerlukan suatu agen taut silang (*crosslinker*) kimia sehingga mengurangi kemungkinan toksisitas dan efek yang tidak diinginkan dari agen taut silang tersebut (Lankalapalli & Kolapalli, 2009). Kompleks polielektrolit menunjukkan daya mengembang yang sensitif terhadap pH tidak hanya pada kondisi asam tetapi juga pada kondisi basa (Berger et al., 2004).

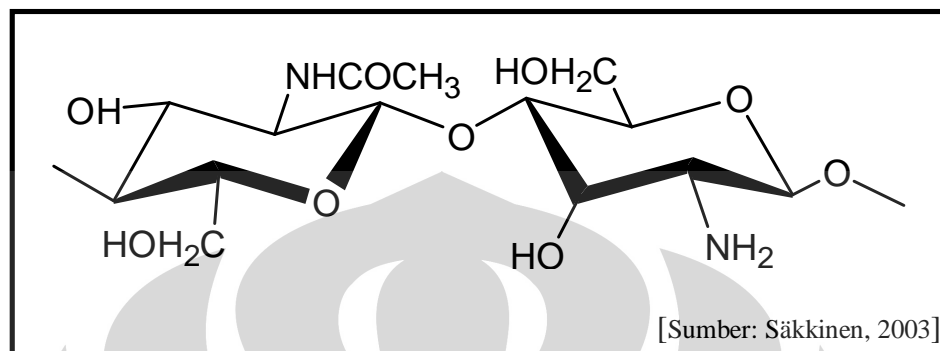
Untuk membentuk suatu kompleks polielektrolit, kedua polimer harus terionisasi dan menghasilkan muatan yang berlawanan. Hal tersebut berarti reaksi hanya dapat terjadi pada kondisi pH di antara interval pKa dari kedua polimer (Berger et al., 2004). Faktor yang dapat mempengaruhi pembentukan kompleks polielektrolit di antaranya densitas muatan, konsentrasi polielektrolit, pH, kekuatan ion, pelarut dan temperatur (Lankalapalli & Kolapalli, 2009).

Kompleks polielektrolit telah menarik banyak perhatian beberapa tahun terakhir ini. Hal tersebut disebabkan aplikasinya yang potensial. Kompleks polielektrolit dapat digunakan sebagai membran untuk penyalutan, dan untuk pembuatan mikrokapsul dalam penghantaran obat (Lankalapalli & Kolapalli, 2009).

2.2 Kitosan

Kitosan merupakan polisakarida linear yang tersusun dari D-glukosamin dan N-asetil-D-glukosamin. Kitosan dihasilkan dari deasetilasi senyawa kitin yang terkandung dalam cangkang crustaceae seperti udang, lobster dan kepiting. Derajat deasetilasi untuk kitosan umumnya berkisar antara 70%-95% dengan

bobot molekul sekitar 10-1000 kDa (Säkkinen, 2003). Proses pembuatan kitosan dari kulit udang melalui empat tahap yaitu deproteinisasi, demineralisasi, dekolonisasi dan deasetilasi (Dutta, Dutta & Tripathi, 2004).



Gambar 2.1 Struktur kimia kitosan (telah diolah kembali)

Kitosan terdapat dalam bentuk serbuk atau serpihan berwarna putih atau putih kecoklatan dan tidak berbau. Kitosan sangat sukar larut dalam air dan praktis tidak larut dalam etanol 95%, pelarut organik lain dan larutan netral atau basa pada pH di atas 6,5. Kitosan mudah larut dalam larutan asam organik encer maupun pekat (Rowe, Sheskey & Owen, 2006).

Kitosan akan bersifat polikationik dalam lingkungan asam. Hal tersebut disebabkan kitosan memiliki gugus amin yang dapat terprotonasi oleh H^+ dari asam (Rowe, Sheskey & Owen, 2006). Sifat kationik dari kitosan menyebabkan kitosan dapat berinteraksi dengan polianion membentuk suatu kompleks polielektrolit. Beberapa polianion alam telah digunakan untuk membuat kompleks polielektrolit dengan kitosan, di antaranya alginat (Prajapati & Sawant, 2009), karagenan (Piyakulawat et al., 2007), pektin (Bigucci et al., 2008) dan natrium hialuronat (Surini et al., 2003).

pKa kitosan diketahui sekitar 6,5. Kitosan merupakan polimer hidrofilik. Kitosan dapat menahan air di dalam strukturnya dan membentuk gel secara spontan. Pembentukan gel terjadi pada lingkungan pH asam. Penurunan pH akan menyebabkan peningkatan viskositas. Hal tersebut disebabkan terjadi perpanjangan konformasi kitosan pada pH rendah karena adanya gaya tolak

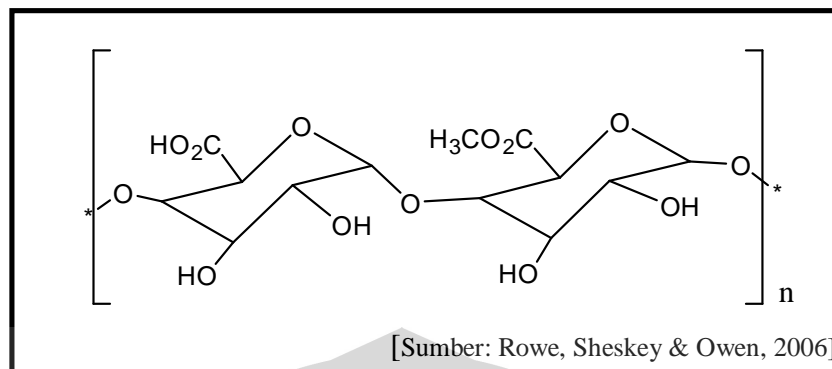
menolak antara gugus amino yang bermuatan. Viskositas juga akan meningkat bila derajat deasetilasi meningkat (Säkkinen, 2003).

Kitosan memiliki sifat tidak toksik, tidak mengiritasi, biokompatibel dan biodegradabel (Rowe, Sheskey & Owen, 2006). Kitosan juga dapat diperoleh dari sumber alam yang jumlahnya berlimpah dan dapat diperbaharui. Sifat-sifat tersebut membuat kitosan berpotensi untuk digunakan secara luas sebagai eksipien dalam sediaan farmasi oral dan sediaan farmasi lainnya. Sifat lainnya yang membuat kitosan menarik untuk digunakan sebagai eksipien farmasi adalah kemampuannya untuk terhidrasi dan membentuk gel dalam lingkungan asam. Karena kemampuannya untuk membentuk gel, maka kitosan dapat dimanfaatkan untuk membuat sediaan lepas terkendali (Säkkinen, 2003).

2.3 Pektin

Pektin merupakan polisakarida kompleks yang tersusun terutama oleh residu asam D-galakturonat teresterifikasi (Rowe, Sheskey & Owen, 2006). Pektin merupakan senyawa penyusun dinding sel tumbuhan tingkat tinggi (Sriamornsak, n.d.). USP 30 menyebutkan bahwa pektin merupakan produk karbohidrat terpurifikasi yang diperoleh dari ekstrak asam encer bagian dalam kulit buah jeruk atau buah apel (United States Pharmacopoeia 30th, 2007). Pektin larut dalam air, tidak larut dalam etanol dan juga pelarut organik lainnya (Rowe, Sheskey & Owen, 2006).

Sebagian gugus asam yang terdapat di sepanjang rantai terdapat dalam bentuk teresterifikasi dengan gugus metoksi. Pektin mengandung tidak kurang dari 6,7% gugus metoksi (-OCH₃) dan tidak kurang dari 74,0% asam galakturonat (C₆H₁₀O₇) (United States Pharmacopoeia 30th, 2007). Rasio gugus asam yang teresterifikasi terhadap gugus asam total disebut sebagai derajat esterifikasi (DE). Berdasarkan derajat esterifikasinya, pektin dibagi menjadi dua macam, yaitu *high methoxyl* (HM) dan *low methoxyl* (LM). Nilai DE untuk pektin HM komersial berkisar antara 60%-70%, sedangkan untuk pektin LM berkisar antara 20%-40%. Pektin dengan DE 65% memiliki nilai pKa 3,5 (Sriamornsak, n.d.).



Gambar 2.2 Struktur kimia pektin (telah diolah kembali)

Penggunaan pektin yang paling penting didasarkan pada kemampuannya untuk membentuk gel. Pektin HM membentuk gel dengan adanya gula atau asam. Pembentukan gel disebabkan oleh ikatan hidrogen antar gugus karboksil bebas dari molekul pektin dan juga antar gugus hidroksil dari molekul tetangga. Umumnya, pektin HM larut dalam air panas dan sering kali mengandung agen pendispersi seperti dekstrosa untuk mencegah penggumpalan. Pembentukan gel pada pektin LM tidak bergantung pada pH. Pektin LM membutuhkan sejumlah kalsium atau kation divalen lainnya untuk proses gelasi (Sriamornsak, n.d.).

2.4 Sediaan Lepas Lambat

Sediaan lepas lambat merupakan sediaan dengan pelepasan termodifikasi di mana laju pelepasan obat terjadi lebih lambat dibandingkan bentuk sediaan konvensional yang diberikan dengan rute yang sama (The British Pharmacopoeia, 2007). Suatu sediaan lepas lambat dirancang untuk melepaskan obat secara lambat dan memberi suatu cadangan obat selama terus menerus dalam waktu yang lama (Shargel dan Yu, 1999). Bentuk sediaan seperti ini bertujuan untuk mencegah absorpsi obat yang sangat cepat, yang dapat mengakibatkan konsentrasi puncak obat dalam plasma sangat tinggi.

Tujuan dari sediaan lepas lambat antara lain (Krowczynsk, 1987; Remington, 2006):

1. Untuk mengurangi frekuensi pemberian dosis dalam satu hari sehingga meningkatkan kepatuhan pasien.
2. Pada pemberian obat secara parenteral, maka dapat mengurangi frekuensi injeksi yang sering kali menyakitkan dan dapat menyebabkan infeksi.
3. Untuk mempertahankan kadar terapi obat untuk jangka waktu yang lebih lama.
4. Mencegah fluktuasi obat di dalam darah.
5. Untuk mengurangi efek samping yang tidak diinginkan akibat konsentrasi obat yang terlalu tinggi di dalam darah.
6. Pada sediaan oral, dapat mengurangi iritasi mukosa pencernaan yang terjadi karena konsentrasi obat yang tinggi di dalam saluran pencernaan.
7. Untuk mencapai aksi farmakologi yang konstan bahkan untuk obat-obat dengan waktu paruh biologis yang pendek.

Adapun syarat obat yang dapat dibuat menjadi sediaan lepas lambat adalah sebagai berikut (Ansel, 1999):

1. Obat-obat tersebut memberikan efek terapi pada dosis yang kecil.
2. Obat-obat tersebut memiliki indeks terapi yang cukup besar.
3. Obat-obat tersebut lebih digunakan untuk pengobatan kronik daripada pengobatan akut.

2.5 Sistem Penghantaran Obat yang Tertahan di Lambung

Sistem penghantaran obat yang tertahan di lambung (GRDDS = *Gastro-retentive Drug Delivery System*) merupakan suatu sistem penghantaran obat yang dirancang agar sediaan tertahan di lambung dalam waktu yang cukup lama. Sistem GRDDS cocok untuk obat-obatan dengan kriteria sebagai berikut (Gohel, 2004; Garg & Gupta, 2008):

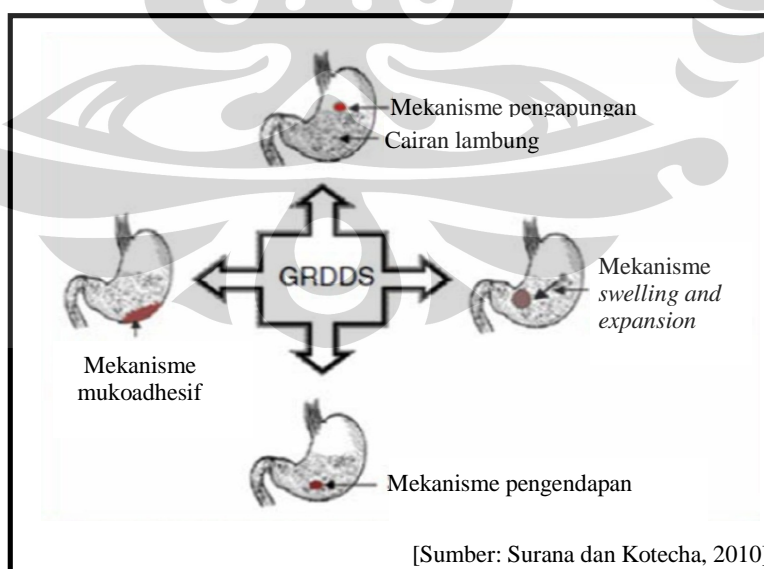
1. Mempunyai aksi lokal di lambung, contohnya antasida dan misoprostol.
2. Absorpsinya terutama di lambung dan di bagian proksimal usus halus, contohnya suplemen kalsium, klordiazepoksid dan sinarazin.

3. Kelarutannya rendah dalam pH alkali.
4. Terdegradasi di kolon, contohnya ranitidin HCl dan metronidazol.
5. Dapat mengganggu flora normal usus, contohnya amoksisilin trihidrat.
6. Jendela absorpsinya sempit di saluran pencernaan, contohnya riboflavin dan levodopa.

Manfaat yang diperoleh dari GRDDS antara lain (Garg & Gupta, 2008):

1. Waktu tinggal obat di dalam lambung menjadi lebih lama sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas dan efek terapeutik obat.
2. Mempertahankan konsentrasi terapeutik obat agar tetap konstan dalam waktu yang lebih lama sehingga mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah dan efek sampingnya.
3. Menurunkan dosis obat.

Retensi lambung terkontrol dari sediaan padat dapat dicapai dengan mekanisme mukoadhesif, pengapungan (*floatation*), pengendapan (sedimentasi), sistem yang dapat mengembang hingga lebih besar dari diameter sfingter pilori (*swelling and expansion*) atau menggunakan agen farmakologi yang dapat menunda waktu pengosongan lambung (Arora et al., 2005). Sistem tablet mengapung (*floating tablet*) merupakan pendekatan yang sederhana dan praktis untuk memperpanjang waktu tinggal obat di dalam lambung.



Gambar 2.3 Jenis-jenis sistem penghantaran obat yang tertahan di lambung (telah diolah kembali)

2.6 Sistem Penghantaran Obat Mengapung

Sistem penghantaran obat mengapung (*Floating Drug Delivery System* = FDDS) didasarkan pada pengapungan sediaan di dalam cairan lambung karena *bulk density* lebih rendah bila dibandingkan dengan media cair (Arora et al., 2005). Bentuk sediaan mengapung ini disebut juga dengan *Hydrodynamically Balanced System* (HBS) (Khan et al., 2009). Sistem ini mampu menjaga agar densitas sediaan tetap rendah, sementara polimer terhidrasi dan membentuk penghalang gel di permukaan luarnya. Obat dilepas secara terus menerus dari matriks hidrofilik yang mengembang. Bentuk ini diharapkan dapat tetap mengapung selama 3-4 jam dalam cairan lambung tanpa dipengaruhi laju pengosongan lambung karena densitasnya lebih rendah dari cairan lambung (Moës, 2003).

FDDS dibagi menjadi dua sistem, yaitu sistem *effervescent* dan sistem *non-effervescent* (Arora et al., 2005).

1. Sistem *effervescent*

Sistem *effervescent* menggunakan matriks yang terdiri dari polimer yang dapat mengembang seperti metilselulosa dan kitosan serta senyawa-senyawa *effervescent* seperti garam karbonat atau bikarbonat, asam tartrat dan asam sitrat (Arora et al., 2005). Bahan-bahan tersebut diformulasikan sedemikian rupa sehingga ketika kontak dengan asam lambung, CO₂ dibebaskan dan terperangkap di dalam hidrokoloid yang mengembang, menurunkan gaya berat sediaan dan sediaan pun dapat mengapung di dalam cairan lambung (Arora et al., 2005).

Komponen *effervescent* dapat dicampur dengan matriks tablet untuk menghasilkan tablet lapis tunggal atau komponen *effervescent* dicampur dengan matriks dalam satu lapis dan obat berada pada lapisan lain membentuk tablet lapis ganda untuk memperoleh efek pelepasan tertahan.

2. Sistem *non-effervescent*

Sistem *non-effervescent* menggunakan bahan-bahan pembentuk gel dan tipe yang dapat mengembang dari hidrokoloid, polisakarida dan polimer

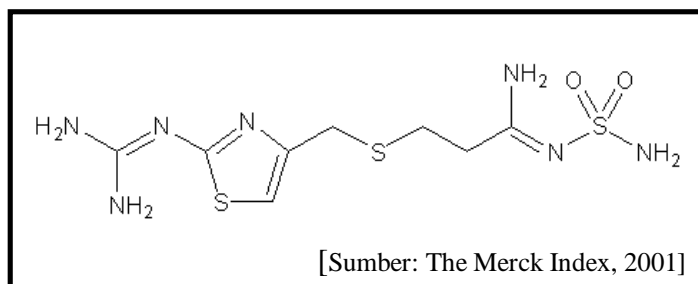
pembentuk matriks seperti polikarbonat, poliakrilat, polimetakrilat dan polistiren (Arora et al., 2005). Metode formulasinya sederhana yaitu dengan mencampurkan obat atau zat aktif dengan hidrokoloid pembentuk gel tingkat tinggi seperti hidroksietil selulosa, hidroksipropil selulosa, hidroksipropil metilselulosa dan natrium karboksimetilselulosa.

Setelah pemberian oral, sediaan akan kontak dengan cairan lambung kemudian terjadi pembasahan polimer hidrokoloid dan pembentukan lapisan penghalang berupa gel koloid pada permukaan luarnya (Garg & Gupta, 2008). Bentuk ini dapat mencapai densitas *bulk* kurang dari satu. Udara yang terperangkap dalam matriks yang mengembang akan menyebabkan sediaan mengapung. Bentuk ini dapat bertindak sebagai reservoir dan menyebabkan pelepasan obat yang diperlambat melalui massa gel (Arora et al., 2005).

2.7 Famotidin

Famotidin merupakan obat yang dapat menghambat reseptor H₂ secara selektif. Famotidin efektif untuk mengobati tukak duodenum dan tukak lambung. Famotidin diketahui tiga kali lebih poten daripada ranitidin dan 20 kali lebih poten daripada simetidin. Dosis oral untuk dewasa dengan tukak duodenum atau tukak lambung aktif adalah 40 mg satu kali sehari pada saat akan tidur (Ganiswarna (ed.), 1995).

Famotidin sangat sukar larut dalam air dan alkohol terdehidrasi; praktis tidak larut dalam aseton, alkohol, kloroform, eter dan etil asetat; sukar larut dalam metanol; mudah larut dalam dimetilformamida. Panjang gelombang maksimum spektrum ultraviolet famotidin dalam asam encer adalah 265 nm dan dalam basa 286 nm (Moffat, 1986).



Gambar 2.4 Struktur kimia famotidin

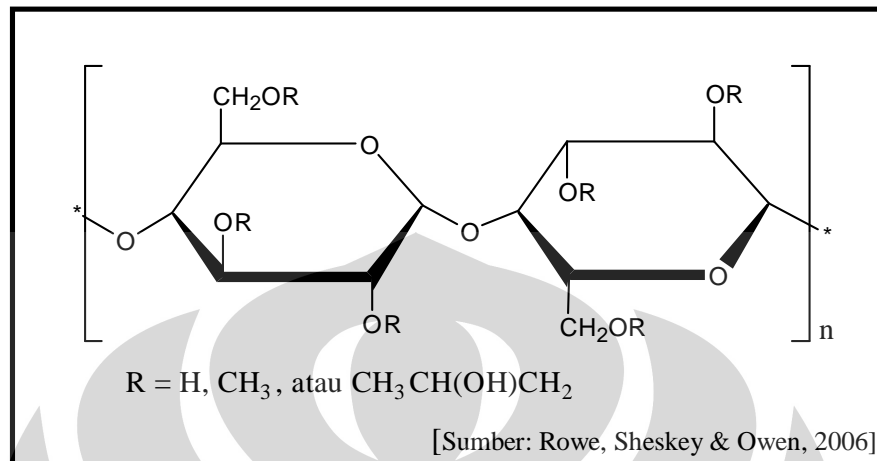
Bioavailabilitas famotidin yang diberikan secara oral adalah 40-45% dengan waktu paruh eliminasi sekitar 2,5-4 jam. Hal ini menyebabkan famotidin dengan pemberian oral harus dibuat dalam sediaan lepas lambat (Jaimini, Rana & Tanwar, 2007). Selain itu, pemakaian jangka panjang famotidin dapat menimbulkan efek samping berupa diare, pusing, sakit kepala, anoreksia dan lain-lain sehingga diharapkan dengan dibuat dalam bentuk sediaan lepas lambat maka dapat mengurangi efek samping yang ditimbulkan tersebut.

Pengobatan penyakit lambung menggunakan antagonis H₂ seperti famotidin dan ranitidin memungkinkan penghantaran lokal ke reseptor yang terdapat pada dinding sel parietal. Penghantaran lokal dapat meningkatkan bioavailabilitas obat pada daerah reseptor di dinding lambung dan meningkatkan efikasi obat dalam menurunkan sekresi asam. Oleh karena itu, prinsip sediaan tertahan di lambung dapat digunakan untuk meningkatkan efikasi famotidin dalam mengobati penyakit lambung (Jaimini, Rana & Tanwar, 2007).

2.8 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

HPMC merupakan polimer semisintetik turunan selulosa yang bersifat hidrofilik. Polimer ini terdiri dari 19-33% gugus metoksil dan 4-12% gugus hidroksipropil tergantung dari tipe substitusinya masing-masing. Tipe substitusi ini akan mempengaruhi kecepatan hidrasi dari partikel-partikel HPMC serta kekuatan gelnya. HPMC tersedia dalam beragam bobot molekul dan tingkatan viskositas. Untuk sediaan lepas terkendali, HPMC yang dipilih adalah jenis *high viscosity* (kekentalan tinggi) dan berbobot molekul tinggi karena jenis ini dapat menurunkan kecepatan pelepasan obat dari matriks (Streubel, Siepmann &

Bodmeier, 2003). Ketika kontak dengan air, partikel-partikel HPMC dapat meningkat volumenya sehingga terjadi pengembangan (*swelling*).



Gambar 2.5 Struktur kimia hidroksipropil metilselulosa (HPMC) (telah diolah kembali)

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa formula tablet mengapung yang menggunakan HPMC sebagai matriks memiliki kekuatan gel yang baik, mampu memerangkap CO₂ yang dihasilkan oleh bahan pembentuk gas dengan baik dan mampu mengapung lama dan stabil (Kumar et al., 2004).

2.9 Disolusi dan Kinetika Pelepasan Obat

Disolusi merupakan proses di mana suatu bahan kimia atau obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut. Laju pelarutan obat-obat dengan kelarutan dalam air yang sangat kecil seringkali mengendalikan laju absorpsi sistemik obat. Noyes dan Whitney menyatakan bahwa tahap disolusi meliputi proses pelarutan obat pada permukaan partikel padat, yang membentuk larutan jenuh di sekeliling partikel. Obat yang terlarut dalam larutan jenuh berdifusi ke pelarut dari daerah dengan konsentrasi obat tinggi ke daerah dengan konsentrasi obat rendah (Shargel et al., 1999).

Kriteria penerimaan uji disolusi untuk tablet lepas terkendali adalah sebagai berikut (Banakar, 1992):

1. Pada waktu yang setara dengan 0,25 D: 20-50% terlarut ($Q_{0,25}$)

2. Pada waktu yang setara dengan 0,5 D: 45-75% terlarut ($Q_{0,5}$)
3. Pada waktu hingga 1,0 D: tidak kurang dari 75% terlarut ($Q_{1,0}$) di mana D adalah frekuensi dosis lazim yang tertera pada label atau interval pemberian dosis.

Uji disolusi *in vitro* dilakukan untuk mengukur laju dan jumlah pelarutan obat dalam suatu medium, kemudian hasil uji disolusi tersebut dapat memberikan gambaran profil pelepasan obat dari sediaan di dalam tubuh. Hasil dari uji disolusi kemudian digunakan untuk mengetahui mekanisme pelepasan obat dari sediaan dengan cara memasukkan data hasil disolusi ke dalam persamaan kinetika orde nol, orde satu, Higuchi dan Korsmeyer-Peppas.

Tabel 2.1 Model kinetika pelepasan obat (telah diolah kembali)

Model	Persamaan
Orde nol	$Q_t/Q_0 = k_0 \cdot t$
Orde satu	$\ln Q_t/Q_0 = k_1 \cdot t$
Higuchi	$Q_t/Q_0 = k_H \cdot t^{1/2}$
Korsmeyer-Peppas	$Q_t/Q_0 = k \cdot t^n$

[Sumber: Shoaib et al., 2006; Siepmann & Peppas, 2001]

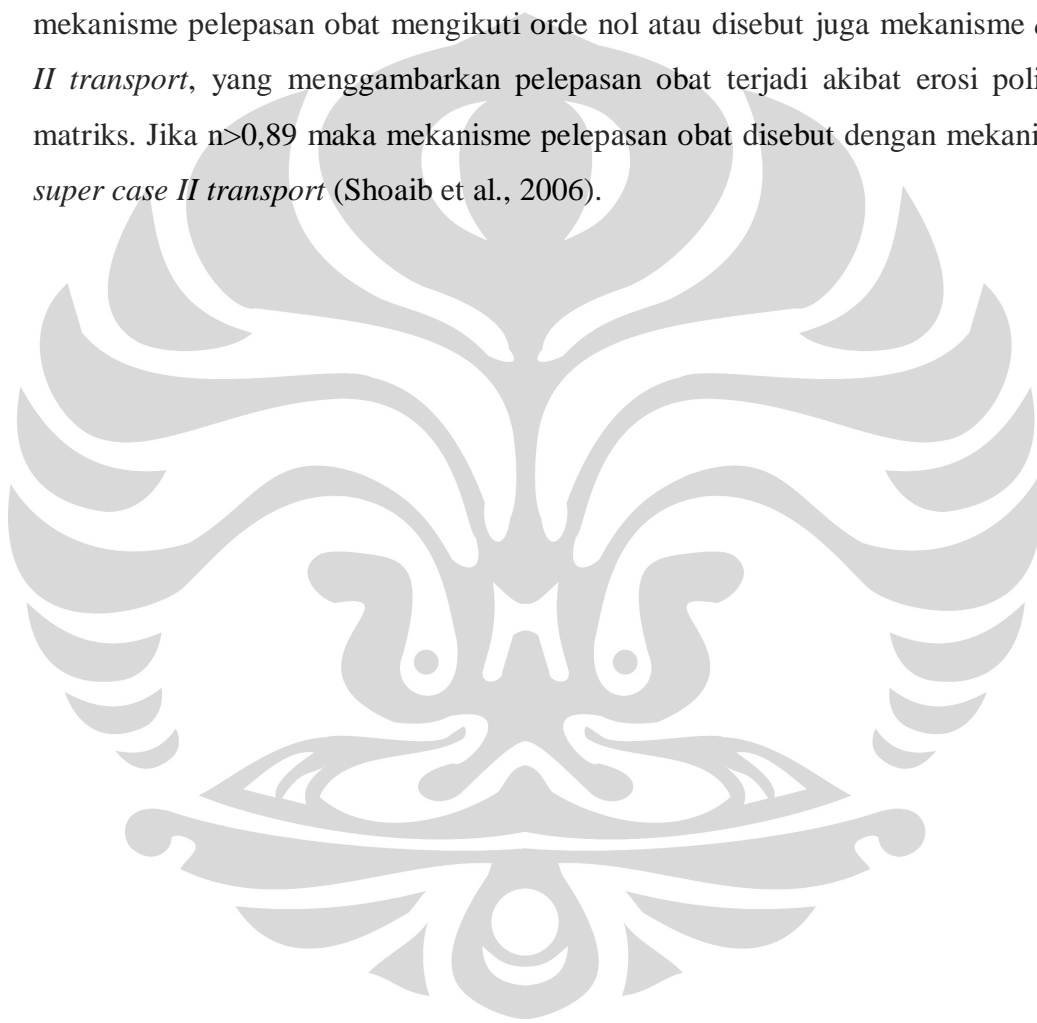
Keterangan:

- Q_t/Q_0 = % kumulatif obat yang dilepas pada waktu tertentu
 k_0, k_1, k_H dan k = konstanta pelepasan obat
 n = eksponen difusi Peppas.

Kinetika orde nol menunjukkan pelepasan obat yang berbanding lurus terhadap waktu. Sediaan yang menunjukkan profil pelepasan obat yang mengikuti persamaan orde nol menunjukkan laju pelepasan yang konstan dari waktu ke waktu tanpa dipengaruhi oleh konsentrasi obat dalam sediaan. Pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde satu akan menunjukkan hubungan linear antara logaritma persentase kumulatif obat dengan waktu. Sediaan yang menunjukkan kinetika pelepasan obat orde satu menunjukkan laju pelepasan obat yang bergantung konsentrasi obat dalam sediaan. Pelepasan obat yang mengikuti kinetika Higuchi menunjukkan hubungan yang linear antara jumlah obat yang dilepaskan terhadap akar waktu. Pelepasan obat akan semakin lambat karena jarak difusi obat dari dalam matriks hingga permukaan terluar semakin panjang

sehingga dibutuhkan waktu yang lebih lama untuk untuk obat berdifusi (Siepmann & Peppas, 2001).

Kinetika Korsmeyer-Peppas bergantung nilai n . Untuk tablet dengan matriks silindris, jika nilai $n < 0,45$ maka pelepasan obat terjadi berdasarkan mekanisme difusi Fickian. Akan tetapi jika $0,45 < n < 0,89$ maka pelepasan obat berdasarkan difusi non-Fickian atau anomali, yang menggambarkan pelepasan obat dikendalikan oleh gabungan mekanisme difusi dan erosi. Jika $n = 0,89$ maka mekanisme pelepasan obat mengikuti orde nol atau disebut juga mekanisme *case II transport*, yang menggambarkan pelepasan obat terjadi akibat erosi polimer matriks. Jika $n > 0,89$ maka mekanisme pelepasan obat disebut dengan mekanisme *super case II transport* (Shoaib et al., 2006).



BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Formulasi Tablet Departemen Farmasi, FMIPA UI. Waktu pelaksanaannya adalah dari bulan Februari 2010 hingga Mei 2010.

3.2 Bahan

Kitosan derajat deasetilasi 97,5% (Vital House, Indonesia), pektin DE 70,5% (CP Kelco, Jerman), famotidin (Impex Quimica, S.A., Spanyol), HPMC E4M (diperoleh dari PT. Sandoz, Indonesia), natrium bikarbonat (diperoleh dari PT.Brataco, Indonesia), magnesium stearat (Merck, Jerman), talk, asam klorida (Merck, Jerman), asam asetat glasial (Merck, Jerman), akuades bebas ion.

3.3 Alat

Ayakan (Retsch, Jerman), pH meter (Eutech pH 510, Singapura), *flowmeter* (Erweka GDT, Jerman), jangka sorong (Vernier Caliper, China), *dissolution tester* (Erweka, Jerman), *hardness tester* (Erweka TBH 28, Jerman), neraca analitik (Shimadzu EB-330, Jepang), *friability tester* (Erweka TAR, Jerman), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1800, Jepang), mesin pencetak tablet (Erweka AR400, Jerman), *bulk-tapped density tester* (Pharmerq 245-2E, Indonesia), *texture analyzer* (Rheoner 3305, Jerman), *fourrier transformation infra red* (Shimadzu FTIR Tipe 8400S, Jepang), *Thermal Analysis DSC 6* (Perkin Elmer, USA), sentrifugator (Kubota 5100, Jepang).

3.4 Cara Kerja

3.4.1 Preparasi Kompleks Polielektrolit Kitosan-Pektin (Bigucci et al., 2008; Kang et al., 1997)

Kitosan dilarutkan dalam asam asetat 0,5 N dengan konsentrasi 0,3% b/v. Pektin dilarutkan dalam akuades suhu 70°C dengan konsentrasi 0,3% b/v. pH larutan kitosan dan pektin diatur menggunakan larutan asam asetat 1 N dan larutan NaOH 5% hingga diperoleh pH 4,5. Kemudian larutan kitosan dan pektin tersebut dicampur dengan perbandingan 1:9, 3:7, 1:1, 7:3, 9:1. Campuran tersebut kemudian diinkubasi pada suhu kamar selama 24 jam. Endapan yang terbentuk dipisahkan dengan sentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 30 menit. Endapan dicuci menggunakan akuades bebas ion kemudian dikeringkan di oven pada temperatur 40°C selama 24 jam. Endapan yang telah kering kemudian digiling dan diayak dengan ayakan 60 mesh hingga diperoleh serbuk kompleks polielektrolit. Serbuk ini kemudian dikarakterisasi. Percobaan juga dilakukan dengan mengubah pH larutan kitosan dan pektin menjadi 5,0.

3.4.2 Karakterisasi Kimia

Karakterisasi kimia dilakukan dengan analisis gugus fungsi menggunakan spektrofotometer infra merah. Sejumlah serbuk kompleks polielektrolit kitosan-pektin ditimbang, dicampur hingga homogen dengan serbuk KBr yang telah dikeringkan, kemudian dilakukan *scanning* pada daerah bilangan gelombang 4000 cm^{-1} sampai 400 cm^{-1} . Cara tersebut juga dilakukan terhadap serbuk kitosan dan pektin serta campuran fisik kitosan-pektin (3:7). Hasil yang diperoleh kemudian dianalisis.

3.4.3 Karakterisasi Fisik

Karakterisasi fisika dilakukan dengan analisis termal menggunakan alat DSC (*differential scanning calorimeter*). DSC dapat digunakan untuk

membedakan polimer murni dengan kompleks polielektrolit yang terbentuk. Caranya, ditimbang 3-6 mg serbuk dalam panci alumunium, kemudian dipanaskan pada suhu 25°C hingga 350°C dengan kecepatan pemanasan 10°C/menit. Analisis termal ini dilakukan terhadap serbuk kompleks polielektrolit, serbuk kitosan, serbuk pektin dan serbuk campuran fisik kitosan-pektin (3:7).

3.4.4 Karakterisasi Fungsional

3.4.4.1 Uji Daya Mengembang (Bigucci et al., 2008)

Sebanyak 100 mg serbuk kompleks polielektrolit kitosan-pektin dibuat menjadi tablet, kemudian dicelupkan ke dalam 20 ml media larutan HCl 0,1 N suhu 37°C. Tablet ditimbang pada menit ke-15, 30, 45, 60, 90 dan 120. Prosedur yang sama dilakukan terhadap serbuk kitosan, serbuk pektin dan serbuk campuran fisik kitosan-pektin (3:7).

Penyerapan air ditentukan berdasarkan persamaan berikut:

$$\text{penyerapan air} = \frac{W_n - W_0}{W_0} \times 100\% \quad (3.1)$$

di mana W_n adalah berat tablet terhidrasi dan W_0 adalah berat tablet kering.

3.4.4.2 Uji Kekuatan Gel

Serbuk kitosan dilarutkan dalam larutan asam asetat 1% sedangkan serbuk kompleks polielektrolit kitosan-pektin, serbuk pektin dan serbuk campuran fisik kitosan-pektin (3:7) masing-masing didispersikan dalam air dengan konsentrasi 10% b/v hingga membentuk gel. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan alat *texture analyzer*. Sediaan gel dimasukkan ke dalam wadah sampel kemudian alat penetrasi diturunkan sampai permukaan gel. Kekuatan gel diukur pada saat gel pecah.

3.4.5 Pembuatan Tablet Mengapung Famotidin

Tablet mengapung famotidin dibuat dengan metode cetak langsung. Serbuk polimer, zat aktif dan NaHCO_3 dicampur hingga homogen. Setelah itu ditambahkan talk dan Mg stearat kemudian dicetak secara manual menggunakan alat pencetak tablet. Komposisi dari masing-masing formula dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 3.1 Formula tablet mengapung famotidin

Bahan	FI	FII	FIII	FIV	FV	FVI	FVII
	Jumlah (mg)						
Famotidin	40	40	40	40	40	40	40
KPE	537,5	467,5	397,5	327,5	-	-	-
Kitosan	-	-	-	-	537,5	-	161,25
Pektin	-	-	-	-	-	537,5	-
Campuran fisik kitosan-pektin	-	-	-	-	-	-	376,25
HPMC	-	70	140	210	-	-	-
Mg Stearat	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Talk	14	14	14	14	14	14	14
NaHCO_3	105	105	105	105	105	105	105
Jumlah	700	700	700	700	700	700	700

Keterangan:

- FI (Formula I) = Tablet mengapung dengan matriks KPE kitosan-pektin 76,8%
- FII (Formula II) = Tablet mengapung dengan matriks KPE kitosan-pektin 66,8% dan HPMC 10%
- FIII (Formula III) = Tablet mengapung dengan matriks KPE kitosan-pektin 56,8% dan HPMC 20%
- FIV (Formula IV) = Tablet mengapung dengan matriks KPE kitosan-pektin 46,8% dan HPMC 30%
- FV (Formula V) = Tablet mengapung dengan matriks KPE kitosan 76,8%
- FVI (Formula VI) = Tablet mengapung dengan matriks KPE pektin 76,8%
- FVII (Formula VII) = Tablet mengapung dengan matriks KPE campuran fisik kitosan pektin (3:7) 76,8%

3.4.6 Evaluasi Massa Tablet

3.4.6.1 Kompresibilitas (United States Pharmacopoeia 30th, 2007)

Massa tablet ditimbang sebanyak 50 gram (m) dimasukkan ke dalam gelas ukur kemudian diukur volumenya (V_1), BJ *bulk* = m/V_1 . Gelas ukur yang berisi massa tablet tersebut diletakkan pada alat *bulk density tester*. Alat dipasang pada ketukan sebanyak 300 kali. Percobaan diulangi dengan 300 ketukan kedua untuk memastikan bahwa volume sampel tidak mengalami penurunan, volumenya diukur (V_2), BJ *tapped* = m/V_2 .

$$\text{Indeks kompresibilitas} = \frac{\text{BJ tapped} - \text{BJ bulk}}{\text{BJ tapped}} \times 100\% \quad (3.2)$$

$$\text{rasio Hausner} = \frac{\text{BJ tapped}}{\text{BJ bulk}} \quad (3.3)$$

Tabel 3.2 Skala kemampuan mengalir

Indeks Kompresibilitas (%)	Sifat alir	Rasio Hausner
<10	Istimewa	1,00-1,11
11-15	Baik	1,12-1,18
16-20	Sedang	1,19-1,25
21-25	Agak baik	1,26-1,34
26-31	Buruk	1,35-1,45
32-37	Sangat buruk	1,46-1,59

[Sumber: United States Pharmacopoeia 30th, 2007]

3.4.6.2 Laju Alir dan Sudut Reposa (United States Pharmacopoeia 30th, 2007; Ansel, 1999)

Laju alir ditetapkan dengan menggunakan alat *flowmeter*. Sejumlah bahan ditimbang dan dimasukkan ke dalam corong, lalu permukaannya diratakan. Alat dinyalakan dan waktu yang diperlukan seluruh massa tablet untuk mengalir dicatat. Laju alir dihitung dengan satuan gram per detik.

Sudut reposita ditentukan dengan mengukur sudut kecuraman bukit yang dihitung sebagai berikut:

$$\tan \alpha = h/r \quad (3.4)$$

di mana, α = sudut reposita ($^{\circ}$)

h = tinggi bukit (cm)

r = jari-jari alas bukit (cm)

Tabel 3.3 Sifat mengalir dan kesesuaiannya dengan sudut reposita

Sudut reposita	Sifat alir
25-30	Istimewa
31-35	Baik
36-40	Sedang
41-45	Agak baik
46-55	Buruk
56-65	Sangat buruk
>66	Sangat, sangat buruk

[Sumber: United States Pharmacopoeia 30th, 2007]

3.4.7 Evaluasi Tablet

3.4.7.1 Penampilan Fisik

Pengamatan penampilan fisik tablet berupa bentuk, tekstur permukaan dan warna tablet.

3.4.7.2 Uji Kekerasan Tablet (Voigt, 1995)

Alat penguji kekerasan tablet yang digunakan adalah *hardness tester* Erweka TBH 28. Tablet diletakkan secara horizontal kemudian dengan gaya motorik, sebuah beban peluncur bergerak pada sebuah rel mendekati tablet dan akhirnya menekan tablet hingga pecah. Pada saat tablet pecah, peluncur segera

berhenti dan tekanan akan ditunjukkan oleh angka digital pada alat. Pada penelitian ini, jumlah tablet yang digunakan dalam uji kekerasan adalah enam tablet.

3.4.7.3 Uji Keregasan Tablet (United States Pharmacopoeia 30th, 2007)

Keregasan atau kerapuhan tablet merupakan parameter kekuatan mekanis tablet. Alat uji yang digunakan adalah *friabilator* tipe Roche. Jumlah tablet yang digunakan dalam uji keregasan adalah sepuluh tablet.

3.4.7.4 Uji Keseragaman Bobot (Farmakope Indonesia III, 1979)

Sebanyak 20 tablet ditimbang dan dihitung bobot rata-ratanya, kemudian ditimbang satu per satu. Persyaratannya adalah tidak lebih dari dua tablet menyimpang lebih besar dari kolom A dan tidak satu tablet pun yang menyimpang lebih besar dari kolom B.

Tabel 3.4 Persyaratan uji keseragaman bobot tablet

Berat rata-rata	Selisih persen	
	A	B
25 mg atau kurang	15	30
26 mg – 150 mg	10	20
151 mg – 300 mg	7,5	15
Lebih dari 300 mg	5	10

[Sumber: Farmakope Indonesia III, 1979]

3.4.7.5 Uji Keseragaman Ukuran Tablet (Farmakope Indonesia III, 1979)

Keseragaman ukuran tablet dilakukan dengan mengukur diameter masing-masing tablet menggunakan jangka sorong. Menurut Farmakope Indonesia III, kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ kali tebal tablet.

3.4.7.6 Uji Keterapungan (Kumar et al., 2009; Bomma et al., 2009)

Tablet diletakkan di dalam beaker glass 100 mL yang mengandung simulasi cairan lambung, pH 1,2 (HCl 0,1 N) dengan suhu 37°C. Waktu yang diperlukan tablet untuk naik ke permukaan dan mengapung disebut sebagai *floating lag time* (FLT). Durasi tablet untuk tetap konstan di permukaan media disebut sebagai *total floating time* (TFT).

3.4.8 Pembuatan Kurva Kalibrasi Famotidin

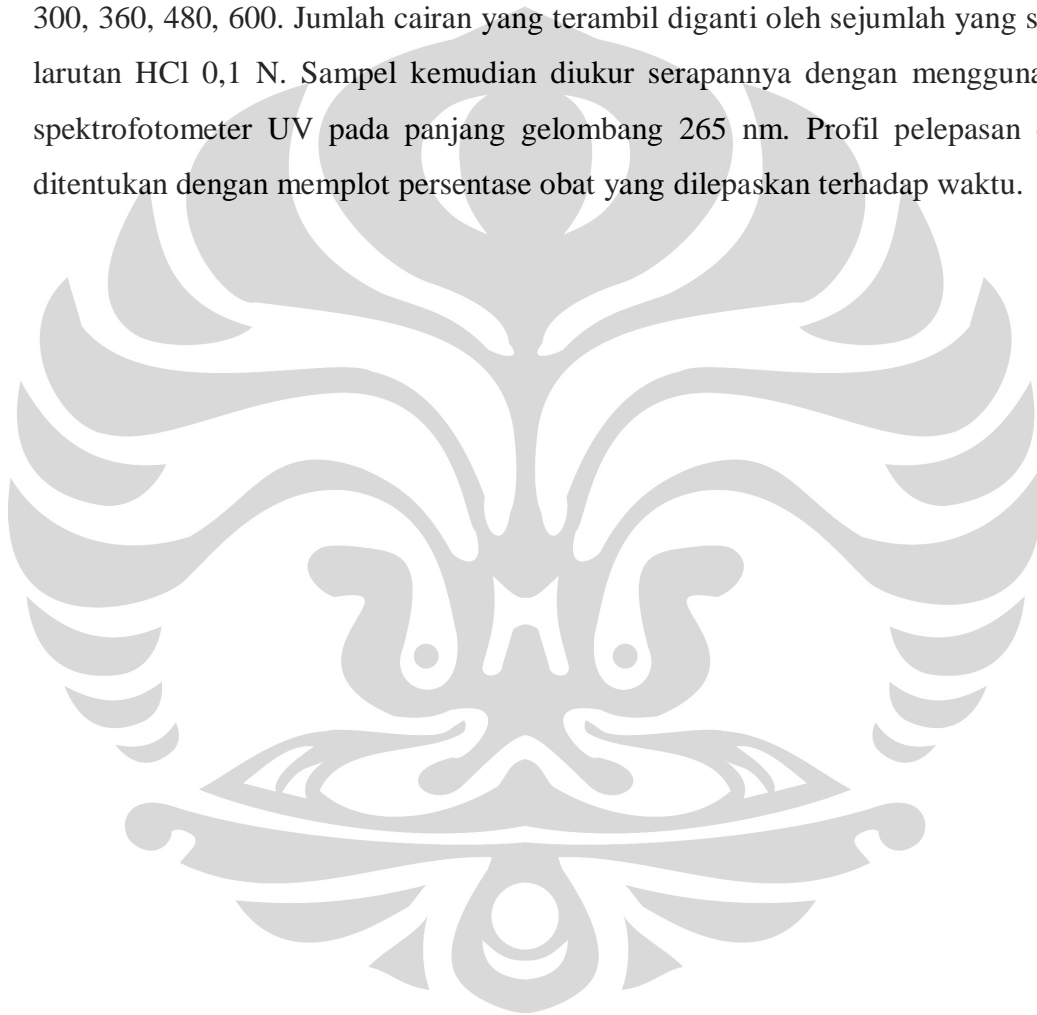
Sebanyak $\pm 100,0$ mg famotidin ditimbang, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml. Larutan HCl 0,1 N ditambahkan ke dalam labu ukur secukupnya, dikocok hingga larut sempurna. Larutan HCl 0,1 N ditambahkan hingga batas labu ukur kemudian dihomogenkan (larutan famotidin 1000 ppm). Sebanyak 10,0 ml larutan tersebut dipipet kemudian dimasukkan dalam labu ukur 100,0 ml. Larutan HCl 0,1 N ditambahkan hingga batas labu ukur, kemudian dikocok hingga homogen (larutan famotidin 100 ppm). Kurva kalibrasi enam titik dibuat dengan konsentrasi larutan 8 ppm, 12 ppm, 16 ppm, 20 ppm, 24 ppm dan 28 ppm. Serapan diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 265 nm. Setelah didapat data serapan, dicari persamaan regresi liniernya.

3.4.9 Uji Kandungan Famotidin dalam Tablet

Sebanyak 3 tablet dari tiap formula digunakan untuk uji kandungan obat. Masing-masing tablet dihancurkan hingga menjadi serbuk, kemudian ditimbang dan dilarutkan dalam HCl 0,1 N. Setelah itu cairan disaring dan dilakukan pengenceran yang sesuai, kemudian diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 265 nm. Jumlah obat yang terkandung dalam sampel dihitung dengan bantuan kurva kalibrasi dari larutan standar.

3.4.10 Uji Pelepasan Obat

Uji pelepasan obat dilakukan menggunakan alat uji disolusi aparatus 1 (tipe keranjang). Jumlah tablet yang digunakan dalam uji disolusi adalah tiga tablet dari masing-masing formulasi. Uji pelepasan obat dilakukan pada media 900 ml HCl 0,1 N, pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan 50 rpm. Pengambilan sampel (10 ml) dilakukan pada menit ke-15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 480, 600. Jumlah cairan yang terambil diganti oleh sejumlah yang sama larutan HCl 0,1 N. Sampel kemudian diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 265 nm. Profil pelepasan obat ditentukan dengan memplot persentase obat yang dilepaskan terhadap waktu.



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Preparasi Kompleks Polielektrolit Kitosan-Pektin

Tahap pertama yang dilakukan dalam penelitian ini adalah pembuatan kompleks polielektrolit (KPE) antara kitosan dengan pektin. Untuk memperoleh kondisi terbaik yang menghasilkan KPE terbanyak, dilakukan optimasi terhadap larutan kitosan dan pektin, yaitu dengan membuat variasi pH larutan dan komposisi masing-masing larutan yang dicampurkan.

Berdasarkan percobaan pendahuluan pengaruh pH terhadap kelarutan kitosan dan pektin, medium pH 4,5 dan 5,0 merupakan kondisi pH medium terpilih. Hal itu disebabkan kitosan dan pektin dapat larut pada pH tersebut. Selain itu, pH 4,5 dan 5,0 berada di antara rentang nilai pKa kitosan yaitu 6,5 (Säkkinen, 2003) dan pKa pektin yaitu 3,5 (Sriamornsak, n.d.).

Percobaan pendahuluan untuk konsentrasi larutan optimum dilakukan pada konsentrasi 0,1% b/v; 0,3% b/v; 0,5% b/v. Hasilnya kitosan dan pektin dapat larut pada larutan dengan pH 4,5 dan 5,0 dengan konsentrasi optimum 0,3% (Gambar 4.1). Kedua larutan dicampur dengan perbandingan kitosan-pektin 1:9, 3:7, 1:1, 7:3 dan 9:1. Variasi dalam komposisi ini bertujuan untuk melihat komposisi terbaik yang dapat menghasilkan kompleks polielektrolit terbanyak. Larutan kitosan 0,3% b/v dan larutan pektin 0,3% b/v dalam larutan dengan pH tersebut setelah dicampurkan membentuk massa kental berwarna putih (Gambar 4.2 dan Gambar 4.3).

Kesulitan dalam penetapan bobot molekul polimer menyebabkan konsentrasi larutan ditetapkan menggunakan konsep bobot per volume. Rasio yang digunakan dalam penentuan komposisi larutan kitosan dan pektin adalah rasio bobot. Kondisi pH larutan kitosan dan pektin diusahakan sama sebelum dicampurkan untuk menghindari terjadinya perubahan jumlah gugus yang terion setelah kedua larutan dicampur. Hal tersebut dapat berpengaruh terhadap jumlah kompleks polielektrolit yang dihasilkan. Selain itu akan sulit diketahui apakah

endapan yang terbentuk hanya terdiri dari kompleks polielektrolit atau tercampur dengan endapan polimer awal yaitu kitosan maupun pektin yang mengendap kembali akibat perubahan pH medium.

Berdasarkan uji pendahuluan yang dilakukan untuk melihat pengaruh pH medium dan komposisi larutan kitosan-pektin, kondisi terbaik yang menghasilkan bobot rendemen terbesar adalah pada kondisi pH larutan 5,0 dengan perbandingan kitosan dan pektin 3:7 dengan konsentrasi larutan masing-masing 0,3%. Pada kondisi ini perolehan kembali KPE sebanyak 63,93%. Oleh karena itu, kondisi tersebut terpilih untuk memproduksi KPE selanjutnya. Rincian bobot rendemen pada masing-masing pH larutan dan perbandingan dapat dilihat pada Tabel 4.1 dan Gambar 4.5.

Untuk membentuk suatu kompleks polielektrolit, kedua polimer yang digunakan harus terionisasi dan memiliki muatan yang berlawanan. Reaksi ionisasi ini sangat dipengaruhi oleh kondisi pH larutan. Pada pH yang optimal gugus-gugus yang bersifat ionik akan lebih banyak terbentuk sehingga kompleks polielektrolit yang dihasilkan akan meningkat. Jika pH optimal berada pada daerah netral, maka dalam medium dengan pH rendah jumlah ikatan ionik yang terjadi sedikit. Demikian pula pada medium dengan pH tinggi, maka jumlah ikatan ionik juga sedikit (Berger et al., 2004). Berdasarkan nilai pKa kitosan dan pektin, pada medium asam sebagian besar kitosan akan terion. Sebaliknya, sebagian besar pektin akan terion pada medium basa. Oleh karena itu, dapat diperkirakan bahwa pH optimum media yang akan menghasilkan KPE terbanyak berada pada kisaran pH antara nilai pKa kedua zat. Proses terbentuknya KPE serta pengaruh pH terhadap jumlah ikatan ionik yang terbentuk dapat dilihat pada Gambar 4.6 dan Gambar 4.7.

Rasio kitosan dan pektin 3:7 pada larutan pH 5,0 menghasilkan kompleks polielektrolit terbanyak karena pada pH 5,0 jumlah gugus yang terion dari kitosan berkurang dan jumlah gugus yang terion dari pektin bertambah. Seharusnya, reaksi dapat maksimal pada perbandingan 1:1, namun karena pektin yang digunakan adalah pektin dengan derajat esterifikasi tinggi (70,5%), maka jumlah gugus karboksilat lebih sedikit sehingga diperlukan pektin lebih banyak untuk berreaksi dengan kitosan. Penggunaan pektin dengan derajat esterifikasi tinggi

dalam penelitian ini disebabkan ketersediaan pektin di pasar terbatas dan tidak dapat dibeli dalam jumlah yang kecil.

4.2 Karakterisasi Kimia (Coates, 2000)

Karakterisasi kimia dilakukan dengan analisis gugus fungsi menggunakan alat *fourrier transformation infra red* (FTIR). Spektrum FTIR dari kitosan, pektin, kompleks polielektrolit kitosan-pektin dan campuran fisik kitosan-pektin (3:7) dapat dilihat pada Gambar 4.8 sampai 4.11. Spektrum FTIR kitosan tampak pada Gambar 4.8 menunjukkan puncak pada $1575,89\text{ cm}^{-1}$ yang menandakan adanya gugus amina (N–H) dan puncak lebar pada $1068,60\text{ cm}^{-1}$ yang juga menunjukkan adanya gugus amina (C–N). Puncak yang lebar pada $3100\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus –OH yang diduga menutupi puncak –NH₂ karena terbentuk suatu pita lebar pada daerah bilangan gelombang yang sama.

Spektrum FTIR pektin tampak pada Gambar 4.9 menunjukkan puncak pada $1756,25\text{ cm}^{-1}$ yang menandakan adanya gugus karbonil (C=O). Puncak pada bilangan gelombang $1720,24\text{ cm}^{-1}$ menandakan adanya gugus karboksilat (–COOH). Hal tersebut diperkuat dengan adanya puncak pada $3360,11\text{ cm}^{-1}$ yang menandakan adanya –OH dari karboksilat.

Spektrum FTIR kompleks polielektrolit pada Gambar 4.10 menunjukkan puncak pada bilangan gelombang $1573,97\text{ cm}^{-1}$ yang menandakan adanya gugus amina (N–H). Selain itu terdapat juga puncak baru pada bilangan gelombang $1568,18\text{ cm}^{-1}$ yang merupakan hasil interaksi antara gugus –NH₃⁺ dari kitosan dan gugus –COO[–] dari pektin. Spektrum FTIR dari campuran fisik kitosan-pektin (3:7) menunjukkan spektrum gabungan antara spektrum kitosan dengan spektrum pektin dengan spektrum pektin yang mendominasi (Gambar 4.11). Puncak pada $3360,11\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan gugus –OH karboksilat yang dimiliki oleh pektin sedangkan puncak pada bilangan gelombang $1575,89\text{ cm}^{-1}$ menunjukkan gugus amina yang dimiliki oleh kitosan.

Analisis gugus fungsi ini bertujuan untuk mengetahui apakah kompleks polielektrolit antara kitosan dengan pektin dapat terbentuk. Oleh karena itu, spektrum FTIR dari kompleks polielektrolit dibandingkan dengan spektrum FTIR

dari kitosan, pektin dan campuran fisik kitosan-pektin (3:7). Apabila terjadi interaksi ionik antara kitosan dengan pektin, maka selain terdapat puncak-puncak yang menunjukkan gugus-gugus yang terdapat dalam kitosan dan pektin, akan ada puncak lain yang terbentuk. Hal tersebut dibuktikan dengan munculnya puncak baru pada bilangan gelombang $1568,18 \text{ cm}^{-1}$ (Gambar 4.10). Puncak tersebut menunjukkan perubahan lingkungan pada puncak N-H yang disebabkan oleh terjadinya interaksi ionik antara atom nitrogen dari gugus amin kitosan dengan atom oksigen dari gugus karboksilat pektin (Bigucci et al., 2008). Spektrum FTIR dari kompleks polielektrolit juga menunjukkan perbedaan dengan spektrum FTIR dari campuran fisik kitosan-pektin (3:7).

4.3 Karakterisasi Fisik

Karakterisasi fisik KPE kitosan-pektin dilakukan dengan metode *differential scanning calorimetry* (DSC). Analisis polimer dengan metode DSC bertujuan untuk memahami kecenderungan polimer ketika dipanaskan. Analisis ini dilakukan dengan mengukur suhu puncak yang terjadi saat energi atau panas yang diserap atau dibebaskan oleh bahan saat bahan tersebut dipanaskan, didinginkan atau ditahan pada tekanan tetap. Puncak endotermik menunjukkan terjadinya proses peleburan polimer, sedangkan puncak eksotermik menunjukkan terjadinya proses degradasi termal polimer (Cavalcanti et al., 2004). Pengetahuan tentang puncak-puncak ini penting untuk digunakan dalam proses pengolahan polimer. Hal ini untuk menjaga suhu pengolahan produk agar dapat menghindari dekomposisi yang tidak diinginkan (Craig & Reading (ed.), 2007).

Penentuan karakteristik dengan DSC ditunjukkan pada Gambar 4.12. Puncak endotermik kitosan berada pada $91,9^{\circ}\text{C}$ sedangkan puncak endotermik pektin berada pada $81,6^{\circ}\text{C}$. Puncak endotermik KPE kitosan-pektin berada pada $85,6^{\circ}\text{C}$, lebih rendah dari kitosan dan lebih tinggi dari pektin. Puncak endotermik campuran fisik kitosan-pektin (3:7) tidak jauh berbeda dengan pektin yaitu berada pada $81,4^{\circ}\text{C}$.

DSC dapat digunakan untuk membedakan polimer asal dengan kompleks polielektrolit yang terbentuk. Dari hasil analisis, dapat dilihat perbedaan antara

puncak endotermik yang dihasilkan oleh KPE kitosan-pektin dengan polimer asalnya yaitu kitosan dan pektin. Hal tersebut menandakan terjadi interaksi kimia antara kitosan dan pektin yang berupa interaksi ionik. Puncak endotermik dan puncak eksotermik yang dihasilkan oleh KPE kitosan-pektin juga berbeda dengan yang dihasilkan oleh campuran fisik kitosan-pektin (3:7). Pada campuran fisik kitosan-pektin (3:7), puncak yang dihasilkan menyerupai puncak yang dihasilkan oleh pektin. Hal tersebut disebabkan pada campuran fisik tidak terjadi interaksi kimia antara kitosan dan pektin sehingga puncak yang dihasilkan merupakan gabungan antara puncak kitosan sendiri dan pektin sendiri.

4.4 Karakterisasi Fungsional

4.4.1 Uji Daya Mengembang

Kemampuan kitosan, pektin, polielektrolit dan campuran fisik kitosan-pektin (3:7) untuk mengembang diamati dalam medium larutan HCl 0,1 N suhu 37°C selama 2 jam. Pengujian ini dilakukan terhadap masing-masing polimer yang sebelumnya dicetak dengan bobot 100 mg. Keranjang yang biasa digunakan pada alat disolusi tipe satu dijadikan alat bantu untuk memudahkan proses uji daya mengembang. Uji daya mengembang hanya dilakukan pada medium larutan HCl 0,1 N karena KPE kitosan-pektin yang dibuat akan digunakan untuk sediaan tertahan di lambung. Manfaat dari uji daya mengembang ini adalah untuk mengetahui kemampuan mengembang dari masing-masing polimer dalam medium asam. Hal tersebut disebabkan dalam formulasi sediaan tablet mengapung, diperlukan polimer yang dapat mengembang dalam medium asam dengan cepat agar dapat segera menahan gas CO₂ yang dilepaskan.

Dalam larutan HCl 0,1 N, daya mengembang terbesar ditunjukkan oleh KPE kitosan-pektin yaitu sebesar 812,40% (8 kali) dalam waktu 2 jam (Tabel 4.2). Daya mengembang dari tablet kitosan mengalami peningkatan hingga menit ke-90 pengukuran (398,20%) kemudian mengalami penurunan pada menit ke-120 pengukuran. Hal tersebut disebabkan tablet kitosan mengalami erosi dan larut dalam medium HCl 0,1 N. Daya mengembang dari tablet pektin mengalami

peningkatan hingga menit ke-60 (483,27%) kemudian cenderung tetap pada menit-menit berikutnya. Pada tablet campuran fisik kitosan-pektin (3:7), daya mengembang mengalami peningkatan hingga menit ke-90 kemudian cenderung tidak mengalami peningkatan lagi. Bentuk grafik dari hasil uji daya mengembang dapat dilihat pada Gambar 4.13.

KPE kitosan-pektin memiliki daya mengembang terbesar karena pada medium asam, gugus amin dari kitosan lebih banyak terion sehingga banyak terdapat muatan positif yang saling tolak menolak. Gaya tolak menolak tersebut menyebabkan masuknya air sehingga terjadi pengembangan polimer (Berger et al., 2004). Pada polimer kitosan sendiri, gel yang terbentuk dalam medium asam lama kelamaan akan larut sedangkan pada KPE kitosan-pektin, molekul kitosan terikat dengan molekul pektin melalui ikatan ionik sehingga tidak larut dalam medium.

4.4.2 Uji Kekuatan Gel

Pada uji kekuatan gel yang dilakukan menggunakan alat *texture analyzer*, kitosan dilarutkan dalam asam asetat 1% sedangkan serbuk lainnya dilarutkan dalam air. Hal tersebut dikarenakan kitosan dapat membentuk gel dalam larutan asam (Rowe et al, 2006), sedangkan serbuk lainnya (pektin, KPE kitosan-pektin dan campuran fisik kitosan-pektin (3:7)) dapat membentuk gel dalam air.

Hasil uji kekuatan gel (Tabel 4.3) menunjukkan bahwa kitosan memiliki kekuatan gel paling besar, yaitu 30,44 gf/mm sedangkan campuran fisik kitosan-pektin (3:7) memiliki kekuatan gel paling kecil yaitu 2,89 gf/mm. KPE kitosan-pektin memiliki kekuatan gel sebesar 10,92 gf/mm sedangkan pektin memiliki kekuatan gel sebesar 3,32 gf/mm. Hasil tersebut menunjukkan adanya perbedaan kekuatan gel antara kompleks polielektrolit yang terbentuk dengan polimer-polimer penyusunnya meskipun sebenarnya tidak dapat dibandingkan karena pelarutnya berbeda-beda.

4.5 Pembuatan Tablet Mengapung Famotidin

Pada penelitian ini, tablet mengapung famotidin sistem matriks diformulasi agar tablet dapat mengapung karena adanya reaksi *effervescent*. Famotidin dipilih sebagai model obat karena bioavailabilitas famotidin yang diberikan secara oral adalah 40-45% dengan waktu paruh eliminasi sekitar 2,5-4 jam. Hal tersebut menyebabkan famotidin dengan pemberian oral harus dibuat dalam sediaan lepas lambat (Jaimini, Rana & Tanwar, 2007). Selain itu, penghantaran lokal ke reseptor yang terdapat pada dinding sel parietal dapat meningkatkan bioavailabilitas obat pada daerah reseptor di dinding lambung dan meningkatkan efikasi obat dalam menurunkan sekresi asam. Oleh karena itu, prinsip sediaan tertahan di lambung dapat digunakan untuk meningkatkan efikasi famotidin dalam mengobati penyakit tukak lambung (Jaimini, Rana & Tanwar, 2007).

Pembuatan tablet mengapung menggunakan metode cetak langsung karena ingin dilihat kemampuan alami polimer yang digunakan dalam menahan gas CO₂ dan juga pelepasan obat tanpa adanya bantuan bahan tambahan lainnya seperti bahan pengikat. Formula tablet mengapung hanya menggunakan komponen basa sebagai pembentuk gas karena berdasarkan penelitian sebelumnya tablet yang hanya mengandung komponen basa saja mampu mengapung ketika dimasukkan dalam medium HCl 0,1 N (Widiyanti, 2009). Hal tersebut disebabkan terjadinya reaksi antara NaHCO₃ dan HCl 0,1 N menghasilkan gas CO₂ yang akan terperangkap dalam lapisan gel hidrokoloid polimer.

Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) digunakan pada Formula II, III dan IV. Hal tersebut disebabkan pada uji disolusi, Formula I (formula yang mengandung KPE kitosan-pektin saja) tidak terlalu dapat menahan pelepasan obat sehingga diperlukan polimer lain untuk membantu KPE kitosan-pektin dalam menahan pelepasan obat. Selain itu, HPMC juga digunakan untuk memperpanjang lama mengapung tablet. Pada Formula V, VI dan VII digunakan matriks yang hanya terbuat dari, berturut-turut, kitosan, pektin dan campuran fisik kitosan-pektin (3:7). Hal tersebut bertujuan untuk membandingkan kemampuan dalam

menahan pelepasan obat dari KPE kitosan-pektin dengan polimer-polimer pembentuknya.

Evaluasi massa tablet dilakukan terhadap semua formula. Dinilai dari indeks kompresibilitas dan rasio Hausner, massa tablet dari Formula I sampai IV memiliki sifat alir yang agak baik sedangkan Formula V sampai VII memiliki sifat alir yang buruk. Indeks kompresibilitas massa tablet dari semua formula berkisar antara 21,95%-31,67% (Gambar 4.18), sedangkan rasio Hausner berkisar antara 1,28-1,46. Dinilai dari sudut reposanya, Formula I sampai IV memiliki sifat alir yang istimewa, sedangkan Formula V sampai VII memiliki sifat alir yang sedang. Sudut reposita massa tablet dari semua formula berkisar antara 20°-37°. Laju alir massa tablet Formula I sampai IV berkisar antara 5,9-6,6 g/detik sedangkan laju alir Formula V sampai VII berkisar antara 0,5-2,2 g/detik (Gambar 4.19). Hasil evaluasi massa tablet menunjukkan bahwa KPE kitosan-pektin dapat menghasilkan sifat alir yang lebih baik dibandingkan dengan sifat alir dari polimer-polimer asalnya, yaitu kitosan dan pektin. Data hasil evaluasi massa tablet dapat dilihat pada Tabel 4.4.

Setelah massa tablet dicetak, diperoleh tablet berbentuk silinder pipih dengan kedua permukaan yang agak kasar. Warna tablet Formula I sampai IV adalah coklat muda dengan bintik-bintik coklat tua, Formula V berwarna putih kekuningan, sedangkan Formula VI dan VII berwarna krem (Gambar 4.17). Hal tersebut disebabkan serbuk KPE berwarna coklat muda bercampur dengan coklat tua, serbuk kitosan berwarna putih kekuningan dan serbuk pektin berwarna krem. Serbuk polimer dapat dilihat pada Gambar 4.16. Serbuk KPE berwarna coklat muda bercampur dengan coklat tua mungkin disebabkan pemanasan yang tidak merata pada proses pengeringan.

Bobot tablet dari masing-masing formula relatif seragam antara 696-705 mg (Gambar 4.20). Diameter tablet dari tiap formula berkisar antara 13,24-13,30 mm dengan ketebalan berkisar antara 4,50-4,70 mm (Gambar 4.21). Evaluasi keseragaman ukuran dan bobot menunjukkan hasil akhir yang baik untuk seluruh formula. Tablet pada seluruh formula memenuhi keseragaman ukuran yang disyaratkan oleh Farmakope Indonesia edisi III, yaitu diameter tablet tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ dan tidak lebih dari 3 kali tebal tablet. Uji keseragaman bobot yang

hasilnya tertera pada Tabel 4.4 menunjukkan bahwa tablet dari semua formula memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia edisi III yaitu tidak ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih dari 5% bobot rata-rata tablet.

Pada uji kekerasan tablet, kekerasan tablet paling besar dimiliki oleh Formula V yaitu 10,48 kP sedangkan paling kecil dimiliki oleh Formula II yaitu 3,88 kP. Tablet dari Formula I sampai IV tidak cukup keras, yaitu hanya berkisar antara 3,80-4,80 kP (Gambar 4.22). Tablet dengan Formula I dan IV sangat rapuh dengan nilai keregasan 19%-47%, sedangkan keregasan tablet Formula V sampai VII berturut-turut 2,39%, 4,04%, 2,94% (Gambar 4.23). Hal tersebut disebabkan daya ikat antar partikel dari bahan-bahan yang digunakan sebagai massa tablet kurang baik sehingga meskipun tekanan pengempaan sudah dinaikkan, kekerasan tablet tetap rendah. Tablet dari formula V sampai VII memiliki kekerasan yang lebih baik dibandingkan tablet dari Formula I sampai IV, tetapi masih cukup rapuh karena metode yang digunakan adalah cetak langsung sehingga partikel-partikel dalam massa tablet tidak terikat dengan cukup kuat. Data kekerasan dan keregasan tablet dari masing-masing formula dapat dilihat pada Tabel 4.4.

Kandungan obat dalam tablet dari empat formula berkisar antara 92,83-99,62% (Tabel 4.4 dan Gambar 4.24). Uji kandungan obat pada seluruh formula memenuhi syarat yang tercantum pada USP, yaitu tablet famotidin mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah famotidin yang tertera di etiket. Kandungan obat terkecil dimiliki oleh Formula I (formula yang mengandung KPE saja) yaitu 92,83% sedangkan terbesar dimiliki oleh Formula VI (formula yang mengandung pektin) yaitu 99,62%.

Tablet yang dibuat pada penelitian ini adalah tablet mengapung lepas terkendali yang bertujuan untuk meningkatkan waktu tinggal sediaan di dalam lambung serta melepaskan obat dalam jangka waktu yang lama dan konstan. Oleh karena itu, perlu dilakukan evaluasi tambahan selain evaluasi yang tertera di Farmakope (evaluasi umum) yaitu uji keterapungan dan uji pelepasan obat dari sediaan untuk mengetahui kualitas tablet mengapung yang dibuat (Kumar et al., 2009; Bomma et al., 2009).

4.6 Uji Keterapungan

Floating lag time adalah waktu yang dibutuhkan oleh sediaan untuk mulai mengapung, yang dihitung sejak sediaan dimasukkan ke dalam medium (Kumar et al., 2009; Bomma et al., 2009). *Floating lag time* yang diharapkan adalah kurang dari 2 jam karena pada umumnya waktu pengosongan lambung sekitar 2-3 jam (Garg & Gupta, 2008). Waktu yang dibutuhkan sediaan untuk tetap mengapung dalam medium didefinisikan sebagai waktu mengapung total (lama mengapung) (Kumar et al., 2009; Bomma et al., 2009).

Tablet mengapung yang dibuat pada penelitian ini menggunakan sistem *effervescent* untuk membuat sediaan ini mengapung. Sistem ini memanfaatkan reaksi *effervescent* yang terjadi antara asam (medium HCl 0,1 N) dan basa (NaHCO_3) sehingga menghasilkan gas CO_2 yang dapat menurunkan densitas tablet. Sistem ini menggunakan polimer yang dapat mengembang ketika bertemu dengan cairan simulasi lambung (HCl 0,1 N; pH 1,2). Ketika sediaan bertemu dengan cairan simulasi lambung yang bersifat asam, matriks polimer akan mengembang membentuk lapisan gel. Kemudian cairan simulasi lambung akan menembus lapisan gel ini dan bereaksi dengan basa yang terdispersi pada matriks yang telah mengembang sehingga menghasilkan gas CO_2 . Gas CO_2 akan terperangkap oleh lapisan gel sehingga menurunkan densitas sediaan menjadi lebih rendah dibanding densitas cairan simulasi lambung dan menyebabkan sediaan dapat mengapung dalam cairan simulasi lambung (Garg & Gupta, 2008).

Waktu awal mengapung dan lama mengapung dari tiap formula dapat dilihat pada Tabel 4.4 dan Gambar 4.25. Dari seluruh formula, waktu awal mengapung (*floating lag time*) tercepat dimiliki oleh Formula VI (formula yang mengandung pektin) yaitu 1,67 detik dan dapat bertahan mengapung selama 24 jam. Waktu awal mengapung (*floating lag time*) terlama dimiliki oleh Formula V (formula yang mengandung kitosan saja) yaitu 240,67 detik dan dapat bertahan mengapung selama 12 jam. Waktu awal mengapung tercepat setelah Formula I adalah Formula IV (formula yang mengandung kombinasi KPE dan HPMC 30%) yaitu 7,67 detik dan tablet ini dapat bertahan mengapung selama 24 jam. Proses keterapungan dapat dilihat pada Gambar 4.26.

Hidrofilisitas polimer merupakan faktor yang menyebabkan tablet mengapung di dalam cairan lambung (Shishu, Gupta & Aggarwal, 2007). Semakin tinggi hidrofilisitas suatu polimer, semakin cepat pula waktu yang dibutuhkan oleh cairan lambung untuk berpenetrasi ke dalam matriks polimer. Hal tersebut berarti semakin cepat reaksi *effervescent* terjadi sehingga semakin cepat tablet mengapung. Ketika tablet berada di dalam lambung, cairan lambung yang bersifat asam akan berpenetrasi ke dalam polimer dalam jumlah yang besar. Hal tersebut menyebabkan banyaknya gas CO₂ yang terbentuk dalam waktu cepat dan terperangkap dalam tablet yang akan membuat sediaan cepat mengapung dan tetap mengapung dalam waktu yang lama (Arora et al., 2005).

Waktu awal mengapung paling cepat dimiliki oleh Formula VI (formula yang mengandung pektin) yaitu 1,67 detik. Hal tersebut dikarenakan pektin cepat sekali terhidrasi dan membentuk gel sehingga gas CO₂ yang dihasilkan dapat langsung ditahan oleh gel yang terbentuk. Waktu awal mengapung paling lama dimiliki oleh Formula V (formula yang mengandung kitosan), yaitu 240,67 detik. Hal tersebut disebabkan pembentukan gel kitosan terjadi bila gugus amin kitosan terprotonasi (Rowe, Sheskey & Owen, 2006). Proses protonasi gugus amin tersebut membutuhkan waktu yang agak lama sehingga pembentukan gel pun menjadi lebih lama. Hal tersebut menyebabkan gas CO₂ yang dihasilkan tidak dapat langsung ditahan.

Waktu awal mengapung tercepat kedua dimiliki oleh Formula IV (formula yang mengandung KPE dan HPMC 30%) yaitu 7,67 detik. Perbedaan kecepatan mengapung pada formula yang mengandung kombinasi KPE dan HPMC dengan perbandingan yang bervariasi ditentukan oleh hidrofilisitas polimer. Oleh karena HPMC memiliki hidrofilisitas yang cukup besar maka semakin besar konsentrasi HPMC dalam formula, semakin cepat gel terbentuk dan semakin cepat tablet mulai mengapung. Hal tersebut ditunjukkan oleh waktu awal mengapung tablet dari Formula I sampai IV (Tabel 4.4).

4.7 Pembuatan Kurva Kalibrasi Famotidin

Berdasarkan hasil percobaan, larutan famotidin dalam medium asam klorida 0,1 N memberikan serapan maksimum pada panjang gelombang 265,0 nm (Gambar 4.27). Panjang gelombang yang diperoleh tersebut tidak bergeser dari yang dicantumkan pada literatur. Persamaan kurva kalibrasi kalium diklofenak dalam medium asam klorida 0,1 N adalah $y = -0,00758 + 0,030079x$ dengan nilai $r = 0,999996$. Hasil yang lengkap dapat dilihat pada Tabel 4.5 dan Gambar 4.28.

4.8 Uji Pelepasan Obat

Hasil uji pelepasan obat yang dilakukan terhadap tiga tablet dari masing-masing formula menunjukkan profil pelepasan obat yang berbeda. Uji pelepasan obat dilakukan menggunakan alat uji disolusi tipe 1 (keranjang) dengan kecepatan putaran keranjang 50 rpm. Uji pelepasan obat dilakukan dalam medium HCl 0,1 N selama 10 jam. Sampel diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 265,0 nm.

Pelepasan obat terbanyak terjadi pada Formula V (formula yang mengandung kitosan saja) yang melepaskan obat sebanyak 97,00% dalam waktu 10 jam. Pelepasan obat terbanyak kedua adalah dari Formula I (formula yang mengandung KPE saja) yang melepaskan obat sebanyak 83,92% dalam waktu 10 jam. Formula II, III, IV, VI dan VII berturut-turut melepaskan obat sebanyak 75,97%; 60,40%; 55,84%; 58,86%; 61,17% dalam waktu 10 jam. Data disolusi yang lebih lengkap dan grafiknya dapat dilihat pada Tabel 4.6 dan Gambar 4.29.

Sediaan tablet mengapung merupakan sediaan yang diharapkan mampu memberikan profil pelepasan obat yang terkendali. Oleh karena itu, uji pelepasan obat merupakan evaluasi paling penting yang harus dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan obat dari tablet mengapung yang telah dibuat. Berdasarkan data pada Tabel 4.6, pelepasan obat terbanyak terjadi pada Formula V (formula yang mengandung kitosan) yaitu sebanyak 97,00% obat dilepaskan dari sediaan dalam waktu 10 jam. Penggunaan KPE sebagai matriks tunggal (Formula I) dapat

menahan pelepasan obat lebih baik dari kitosan, yaitu sebanyak 83,92% dalam waktu 10 jam. Hal tersebut disebabkan kitosan cenderung larut dalam medium disolusi yang bersifat asam sehingga tidak mampu menahan pelepasan obat dalam waktu yang lama (Berger et al., 2004). Pada KPE kitosan-pektin, molekul kitosan terikat secara ionik dengan molekul pektin sehingga tidak larut dalam medium.

Penambahan HPMC dalam matriks dapat membantu KPE kitosan-pektin dalam menahan pelepasan obat. Hal tersebut ditunjukkan oleh hasil uji pelepasan obat dari tablet Formula II, III dan IV (Tabel 4.6). Dari hasil uji pelepasan obat ditemukan bahwa semakin tinggi konsentrasi HPMC dalam formula maka pelepasan obat semakin tertahan. Hal tersebut disebabkan peningkatan konsentrasi HPMC menyebabkan terjadinya peningkatan resistensi lapisan gel terhadap disolusi obat dan erosi matriks oleh adanya HPMC (Patel & Patel, 2007).

Profil pelepasan obat dari sediaan tablet mengapung dianalisis dengan mencocokkannya terhadap beberapa persamaan kinetika pelepasan obat seperti kinetika orde nol, orde satu dan Higuchi. Sedangkan untuk mengetahui mekanisme pelepasan obat digunakan persamaan Korsmeyer-Peppas (Shoib et al., 2006). Dari persamaan kinetika yang dicocokkan, diperoleh nilai konstanta pelepasan obat (k), koefisien korelasi (r), dan nilai eksponen difusi Peppas (n). Berdasarkan Tabel 4.7, dengan melihat koefisien relasi yang didapat, Formula I sampai Formula V mengikuti kinetika Higuchi sedangkan untuk Formula VI dan VII lebih mengikuti kinetika orde nol.

Mekanisme pelepasan obat dapat diketahui berdasarkan persamaan Korsmeyer-Peppas. Analisis mekanisme pelepasannya diperhatikan berdasarkan nilai n atau eksponen pelepasan. Untuk sediaan dengan geometri silindris seperti tablet, jika nilai $n < 0,45$ maka pelepasan zat aktif mengikuti mekanisme difusi Fickian sedangkan jika nilainya berada dalam rentang $0,45 < n < 0,89$ maka pelepasan zat aktif mengikuti mekanisme difusi non-Fickian (Shoib, et al., 2006).

Berdasarkan hasil yang ditampilkan pada Tabel 4.7, diketahui bahwa mekanisme pelepasan obat dari seluruh formula mengikuti mekanisme pelepasan difusi non-Fickian dengan nilai $0,45 < n < 0,89$. Pada mekanisme ini, pelepasan zat disebabkan oleh difusi dan erosi terkendali. Jadi, pelepasan obat terjadi karena adanya difusi obat dari matriks yang disertai dengan erosi pada matriks.

Tabel 4.7 menunjukkan bahwa jumlah obat yang dilepas berbeda-beda. Menurut literatur, terdapat aturan untuk menaksirkan penggunaan suatu sediaan obat berdasarkan jumlah obat yang terdisolusi pada waktu tertentu (Banakar, 1992). Pada Formula II, III, IV, VI dan VII jumlah obat yang dilepas selama 10 jam berada pada kisaran 45-75% sehingga sediaan dapat digunakan untuk konsumsi setiap 20 jam. Formula I melepaskan obat sebanyak 71,90% dalam waktu 5 jam sehingga sediaan dapat digunakan untuk konsumsi setiap 10 jam. Formula V hanya dapat digunakan untuk konsumsi setiap 10 jam karena melepaskan obat sebanyak 75,00% dalam waktu 5 jam.

Berdasarkan penelitian ini, KPE kitosan-pektin berpotensi untuk dijadikan eksipien sediaan lepas terkendali, terutama untuk sediaan yang tertahan di lambung. Untuk meningkatkan fungsinya sebagai eksipien lepas terkendali, perlu dilakukan penelitian selanjutnya menggunakan pektin dengan derajat esterifikasi rendah. Hal tersebut bertujuan untuk meningkatkan interaksi ionik antara kitosan dengan pektin. Selain itu perlu juga dilakukan optimasi-optimasi selanjutnya untuk memperbaiki sifat dan penampilan serbuk KPE kitosan-pektin, misalnya proses pencucian dan proses pengeringan (suhu dan waktu pengeringan).

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Kompleks polielektrolit (KPE) antara kitosan dan pektin dapat terbentuk pada pH larutan 5,0 dengan perbandingan kitosan-pektin 3:7 yang ditunjukkan dengan karakteristik gugus fungsi, karakteristik termal, karakteristik daya mengembang dan karakteristik kekuatan gel.
2. Tablet yang hanya mengandung KPE sebagai matriks (Formula I) hanya dapat bertahan mengapung hingga 12 jam, sedangkan tablet dengan kombinasi KPE dan HPMC (Formula II-IV) dapat bertahan mengapung hingga 24 jam.
3. Formula yang hanya mengandung KPE kitosan-pektin sebagai matriks (Formula I) melepaskan obat dari tablet mengapung sebanyak 71,90% dalam waktu 5 jam sehingga memenuhi persyaratan untuk pemakaian setiap 10 jam.
4. Kombinasi KPE kitosan-pektin dengan HPMC dapat menahan pelepasan obat lebih baik dengan pelepasan obat sebanyak 75,97% (Formula II), 60,40% (Formula III) dan 55,84% (Formula IV) dalam waktu 10 jam sehingga memenuhi persyaratan untuk pemakaian setiap 20 jam.

5.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian selanjutnya menggunakan pektin dengan nilai derajat esterifikasi (DE) rendah untuk meningkatkan ikatan ionik antara kitosan dan pektin. Selain itu, perlu juga dilakukan pembuatan tablet mengapung menggunakan matriks KPE kitosan-pektin dengan metode granulasi basah.

DAFTAR ACUAN

- Ansel, H.C., Allen, L.V., dan Popovich, N.G. (1999). *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th edition*. USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Arora, S., et al. (2005). Floating drug delivery systems: a review. *AAPS PharmSciTech*, Vol.6, No.3, 372-390.
- Banakar, U.V. (1992). *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Berger, J., et al. (2004). Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, Vol.57, 35–52.
- Bigucci, F., et al. (2008). Chitosan/pectin polyelectrolyte complexes: Selection of suitable preparative conditions for colon-specific delivery of vancomycin. *Eur. J. of pharm. Sci.*, Vol.35, 435–441.
- Bomma, R., et al. (2009). Development and evaluation of gastroretentive norfloxacin floating tablets. *Acta Pharm.*, Vol.59, 211–221.
- Cavalcanti, O.A., et al. (2004). Characterisation of ethylcellulose films containing natural polysaccharides by thermal analysis and FTIR spectroscopy. *Acta Farm. Bonaerense*, Vol.23, No.1, 53-57.
- Coates, J. (2000). Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach. In R.A. Meyers (Ed.). *Encyclopedia of Analytical Chemistry* (pp. 10815–10837). Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
- Craig, D.Q.M. dan Reading, M. (ed.). (2007). *Thermal Analysis of Pharmaceuticals*. Boca Raton: CRC Press.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1979). *Farmakope Indonesia Edisi Ketiga*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dutta, P.K., Dutta, J. dan Tripathi, V.S. (2004). Chitin and chitosan: chemistry, properties and application. *J. Sci. & Ind. Res.*, Vol.63, 20-31.
- Ganiswarna, S.G. (ed.). (1995). *Farmakologi dan Terapi edisi 4*. Jakarta: Bagian farmakologi Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.

- Garg, R. dan Gupta, G.D. (2008). Progress in controlled gastroretentive delivery systems. *Trop. J. of Pharm. Res.*, Vol.7, No.3, 1055-1066.
- Gohel, M.C., et al. (2004). A more relevant dissolution method for evaluation of floating drug delivery system. *Dissolution Technologies*, November 2004
- Jaimini, M., Rana, A.C., dan Tanwar, Y.S. (2007). Formulation and evaluation of famotidine floating tablets. *Current Drug Delivery*, 2007, Vol.4, 51-55.
- Kang De Yao, et al. (1997). pH-sensitivity of the swelling of a chitosan-pectin polyelectrolyte complex. *Die Angewandte Makromolekulare Chemie*, Vol.245, 63-72.
- Khan, F., et al. (2009). Theophylline loaded gastroretentive floating tablets based on hydrophilic polymers: preparation and in vitro evaluation. *Pak. J. Pharm. Sci.*, Vol.22, No.2, 155-161.
- Krowczynsk, L. (1987). *Extended-release Dosage Forms*. CRC Press, Inc.
- Kumar, R., et al. (2009). Formulation and evaluation of effervescent floating tablet of famotidine. *Int. J. of PharmTech Res.*, Vol.1, No.3, 754-763.
- Lankalapalli S dan Kolapalli V. (2009). Polyelectrolyte complexes: a review of their applicability in drug delivery technology. *Ind. J Pharm Sci*, Vol.71, No.5, 481-487.
- Moës, A.J. (2003). Gastric retention systems for oral drug delivery. *Business Briefing Pharmatech*, 157-159.
- Moffat, A.C. (1986). *Clarke's Isolation and Identification of Drugs 2nd edition*. London: The Pharmaceutical Press.
- Patel, V.F. dan Patel, N.M. (2007). Statistical evaluation of influence of viscosity and content of polymer on dipyridamole release from floating matrix tablets: a technical note. *AAPS PharmSciTech*, Vol.8, No.3, 1-5.
- Piyakulawat, P., et al. (2007). Preparation and evaluation of chitosan/carrageenan beads for controlled release of sodium diclofenac. *AAPS PharmSciTech*, Vol.8, No.4, 1-11.
- Prajapati, B.G. dan Sawant, K.K. (2009). Poly electrolyte complex of chitosan alginate for local drug delivery. *Int. J. of ChemTech Res.*, Vol.1, No.3, 643-648.

- Remington, J.P. (2006). *The Science and Practice of Pharmacy*. Maryland: Lippincott William & Wilkins.
- Rowe, R.C., Sheskey P.J., dan Owen, S.C. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients 5th edition*. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Säkkinen, M. (2003). Biopharmaceutical evaluation of microcrystalline chitosan as release-rate-controlling hydrophilic polymer in granules for gastro-retentive drug delivery. *Academic dissertation Faculty of Science of the University of Helsinki*.
- Shargel, L. dan Yu, Andrew B.C. (1999). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. Appleton Century Crofts.
- Shishu, Gupta, N., dan Aggarwal, N. (2007). A gastro-retentive floating delivery system for 5-fluorouracil. *Asian J. Pharm. Sci.*, Vol.2, No.4, 143-149.
- Shoaib, M. H., et al. (2006). Evaluation of drug release kinetics from ibuprofen matrix tablets using HPMC. *Pak. J. Pharm. Sci.*, Vol.19, No.2, 119-124.
- Siepmann, J. dan Peppas, N.A. (2001). Modelling of drug release from delivery systems based HPMC. *Adv. Drug Delivery Reviews*, Vol.48, 139-157.
- Sriamornsak, P. (n.d.). Chemistry of Pectin and Its Pharmaceutical Uses : A Review. Desember 30, 2009.
www.journal.su.ac.th/index.php/suij/article/view/48/48
- Streubel, A., Siepmann J., dan Bodmeier, R. (2003). Floating matrix tablets Based on low density foam powder: effect of formulation and processing parameters on drug release. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Vol.18, 37-45.
- Surana, A.S. dan Kotecha, K. (2010). An overview on various approaches to oral controlled drug delivery system via gastroretention. *Int. J. Pham. Sci. Rev. Res.*, Vol.2, No.14, 68-72.
- Surini, S., et al. (2003). Release phenomena of insulin from implantable device composed of a polyion complex of chitosan and sodium hyaluronate. *J. Contr. Release*, Vol.90, 290-301.
- The British Pharmacopoeia. (2007). *The British Pharmacopoeia*. London: The British Pharmacopoeia.
- The Merck Index. (2001). *The Merck Index 13th*. New Jersey: Merck & Co.

- United States Pharmacopoeial Convention. (2007). *The United States Pharmacopoeia, 30st revision and The National Formulary, 25th revision*. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc.
- Voigt, R. (1995). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Diterjemahkan dari *Lehrbuch den Pharmazeutischen technologie*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Widiyanti, Erna. (2009). Karakterisasi Tablet Mengapung Kalium Diklofenak Menggunakan Prigelatinisasi Pati Singkong Suksinat sebagai Matriks Hidrofilik. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI, Depok.



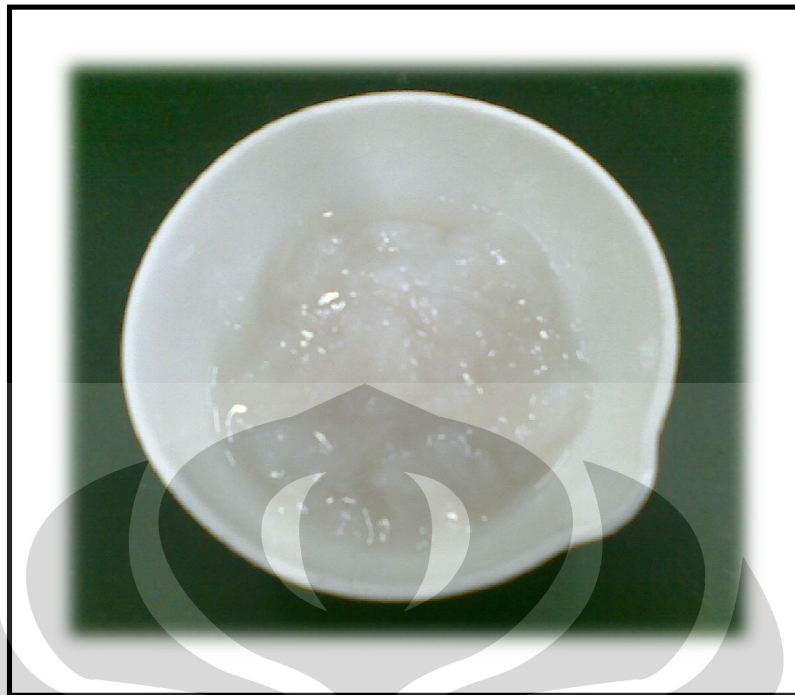




Gambar 4.1 Larutan kitosan 0,3% b/v (kiri) dan pektin 0,3% b/v (kanan) sebelum dicampur; pH larutan 5,0.



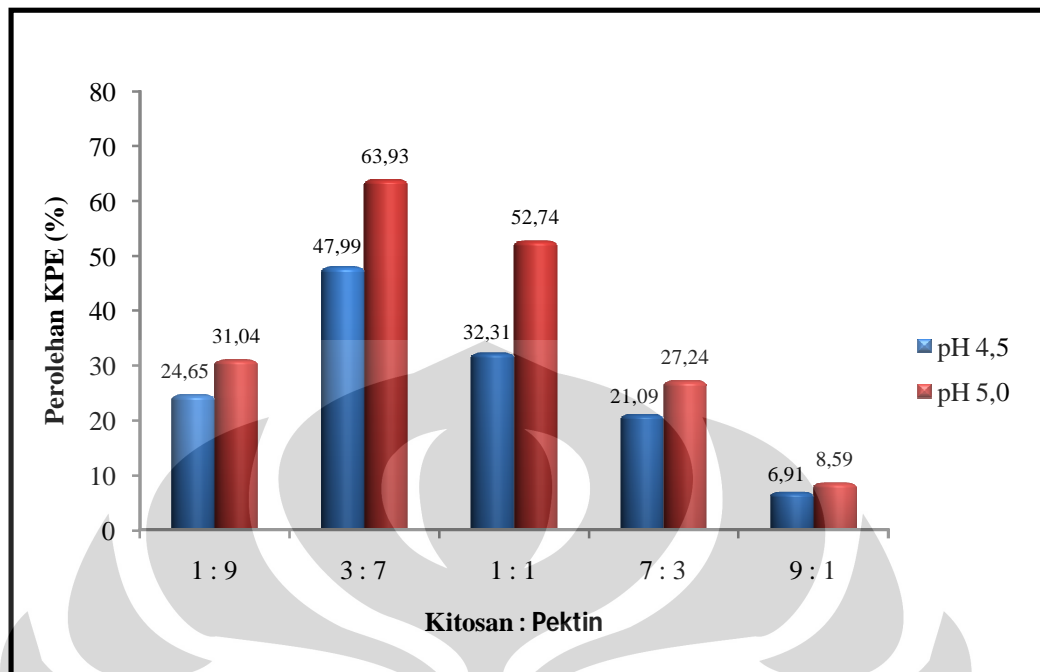
Gambar 4.2 Larutan hasil pencampuran antara larutan kitosan 0,3% b/v dan larutan pektin 0,3% b/v dengan perbandingan kitosan-pektin 3:7; pH akhir larutan 4,98.



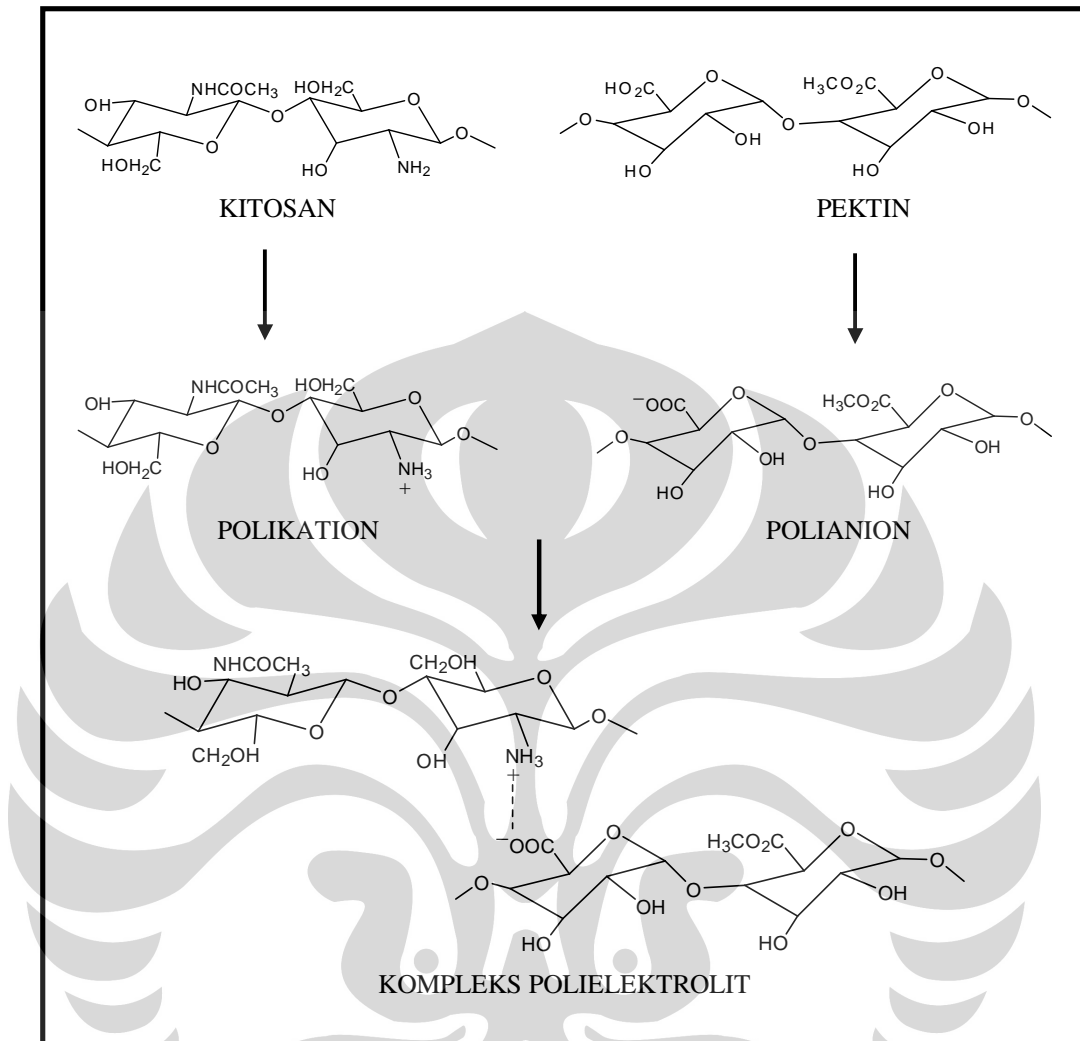
Gambar 4.3 Endapan kompleks polielektrolit kitosan-pektin setelah disentrifugasi.



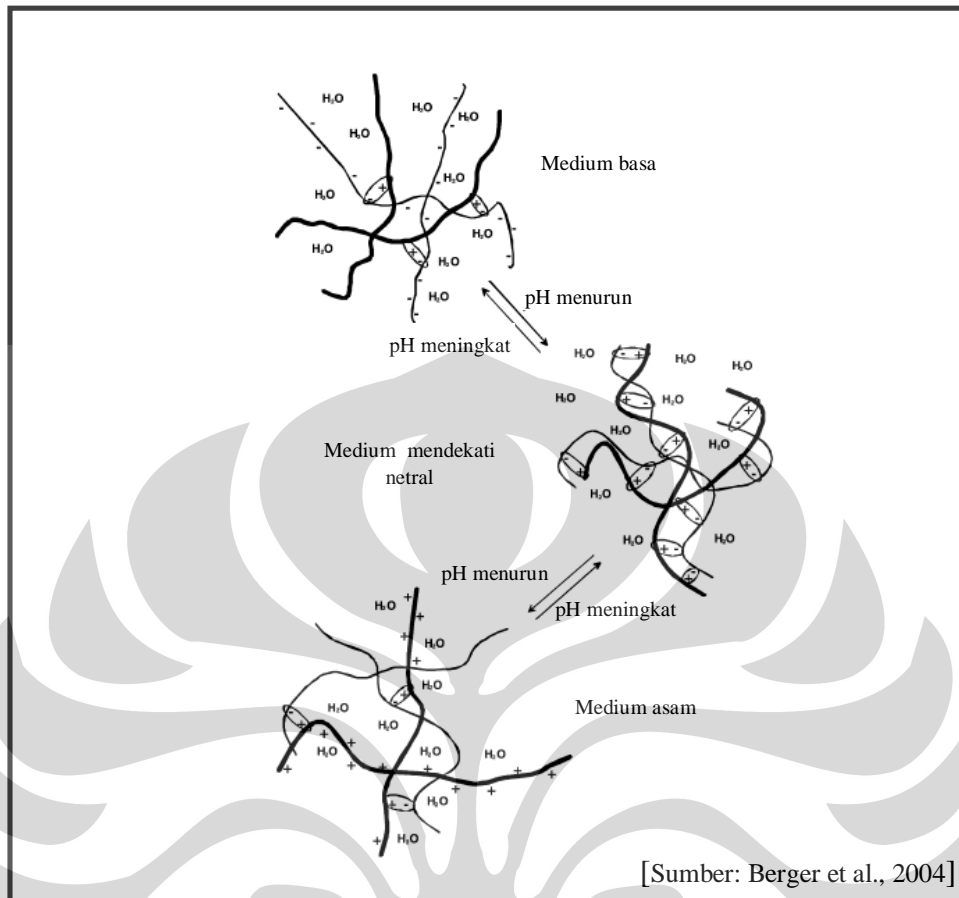
Gambar 4.4 Serbuk kompleks polielektrolit kitosan-pektin setelah dikeringkan, digiling dan diayak dengan ayakan 60 mesh.



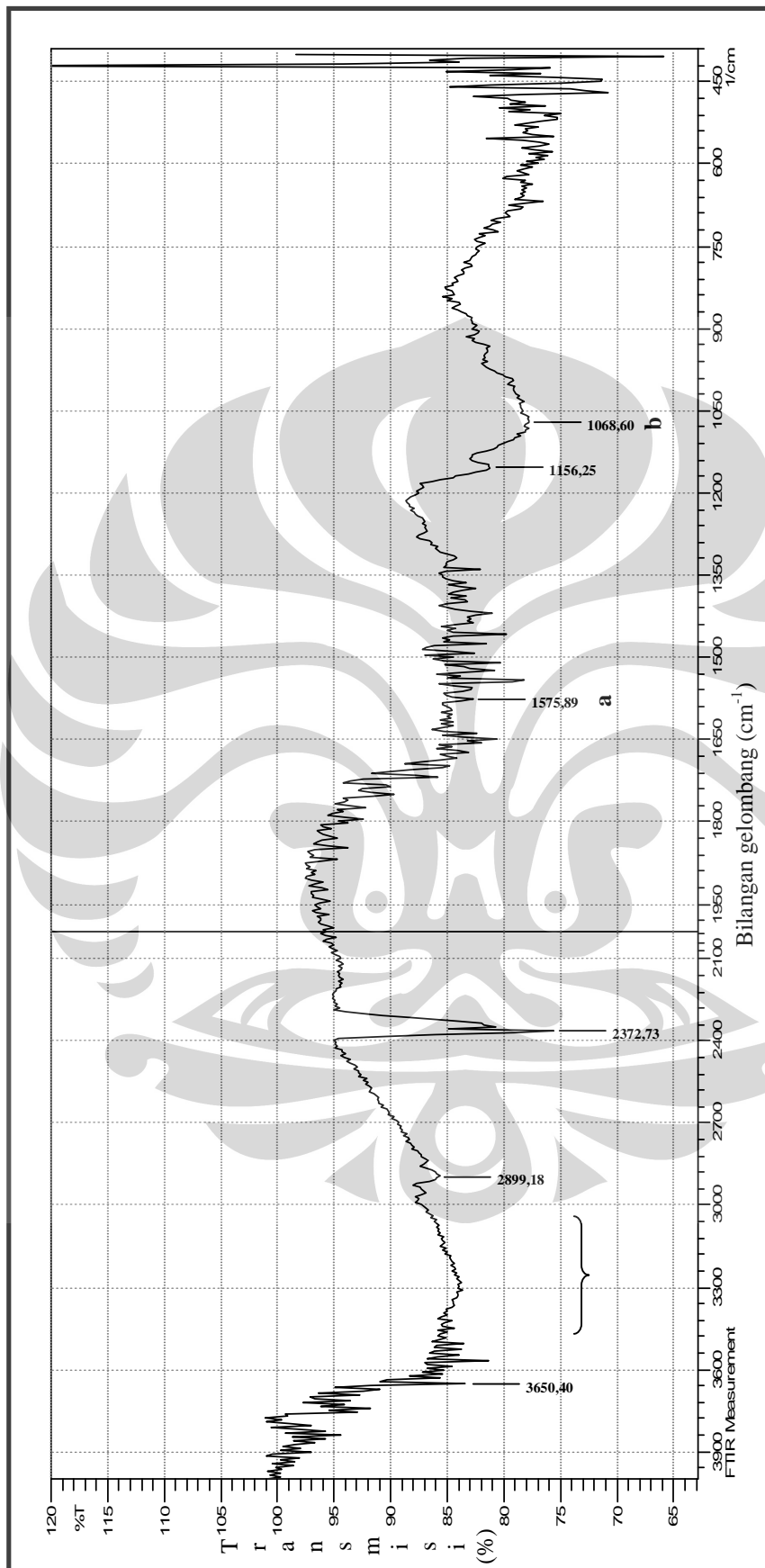
Gambar 4.5 Pembentukan kompleks polielektrolit antara kitosan dengan pektin pada pH 4,5 dan 5,0 dengan perbandingan kitosan-pektin 1:9, 3:7, 1:1, 7:3 dan 9:1. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).



Gambar 4.6 Reaksi ionisasi dan pembentukan kompleks polielektrolit antara kitosan dengan pektin.

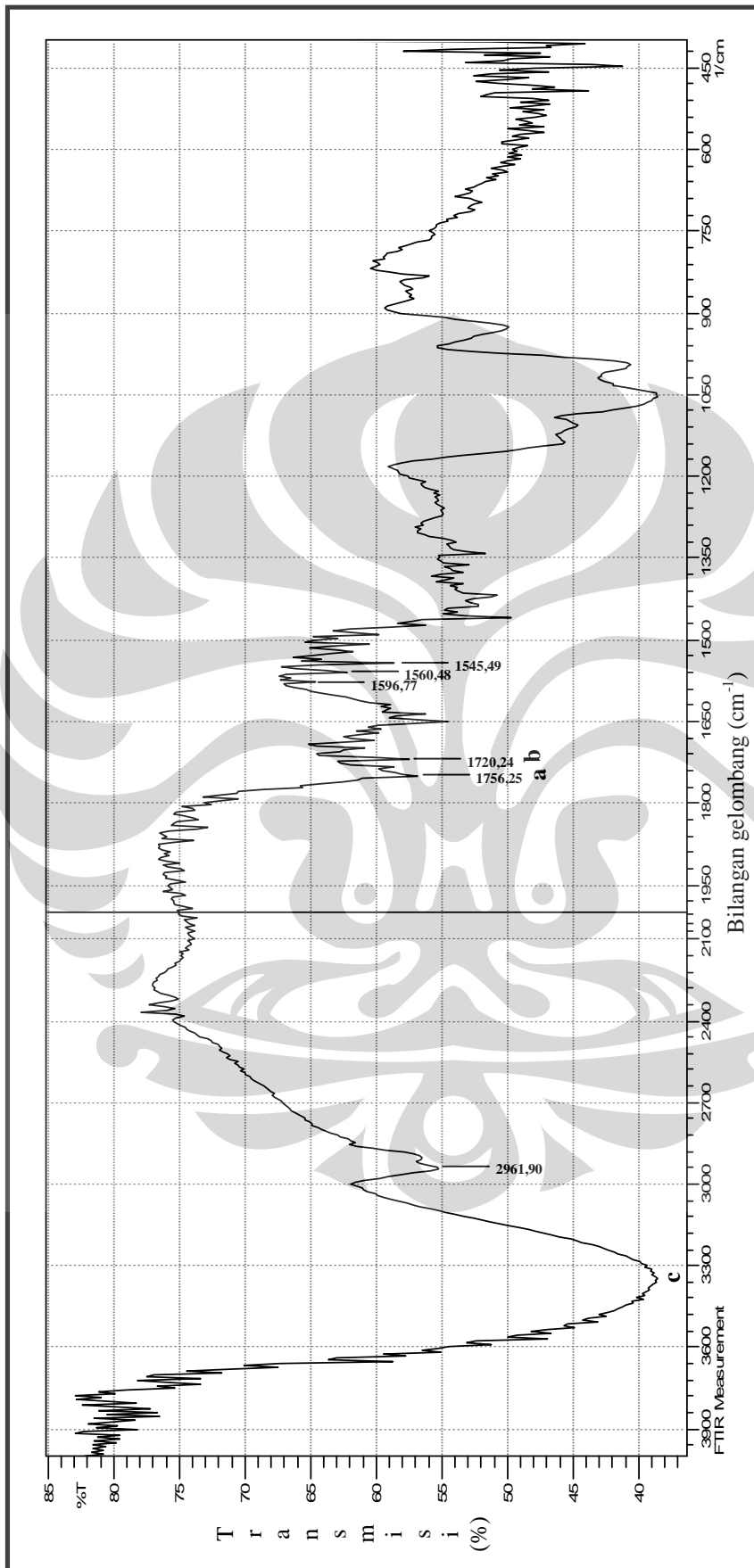


Gambar 4.7 Pengaruh perubahan pH medium terhadap interaksi ionik kompleks polielektrolit antara polikation dan polianion (telah diolah kembali).

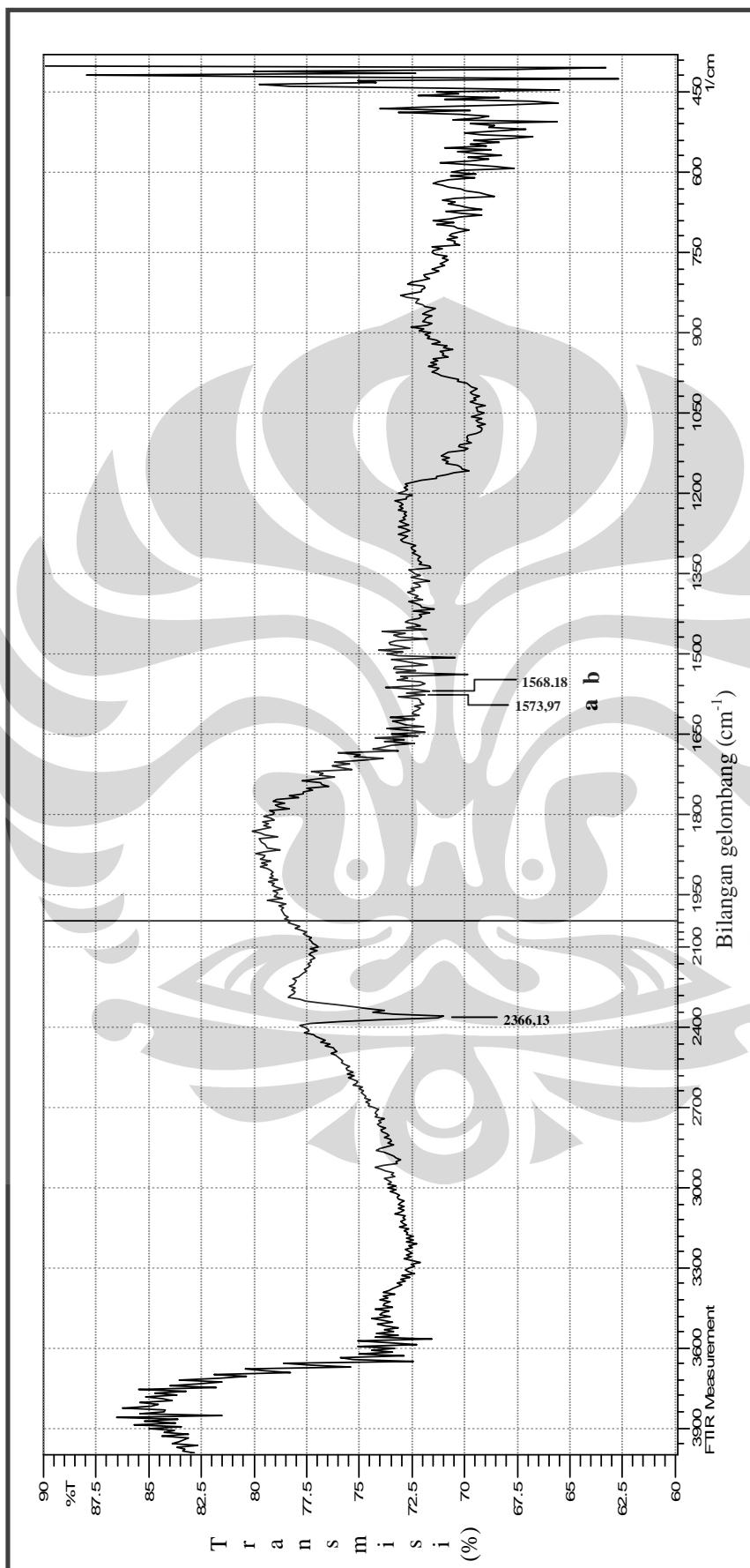


Keterangan :
 a) 1575,89 cm^{-1} : gugus amin (N-H)
 b) 1068,60 cm^{-1} : C-N
 c) 3100-3500 cm^{-1} : gugus -OH dan kemungkinan amin

Gambar 4.8 Spektrum IR kitosan.



Gambar 4.9 Spektrum IR pektin.



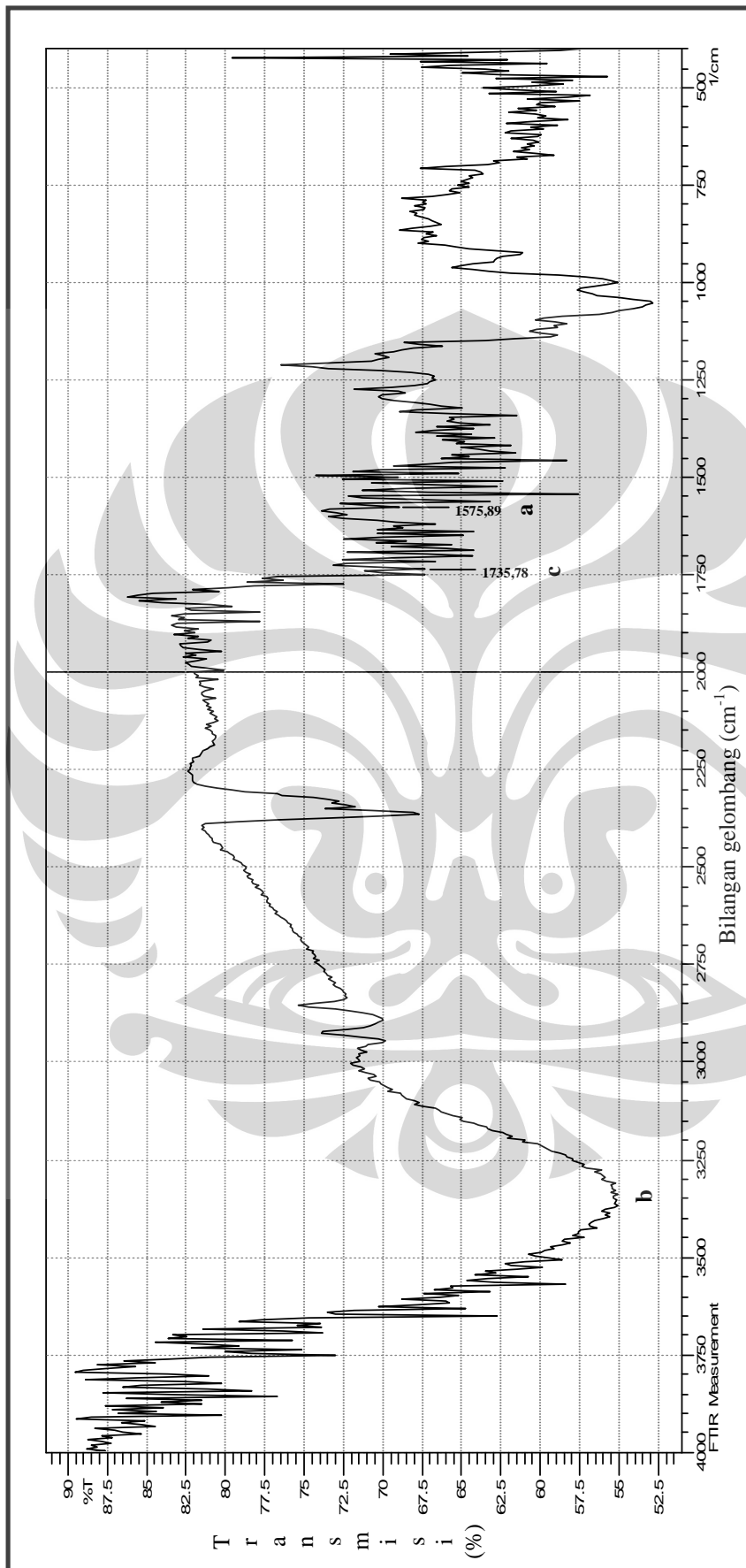
Keterangan:

- a) 1573,97 cm^{-1}
- b) 1568,18 cm^{-1}

: gugus amin (N-H)

: puncak baru, hasil interaksi gugus $-\text{NH}_3^+$ dari kitosan dan gugus $-\text{COO}^-$ dari pektin

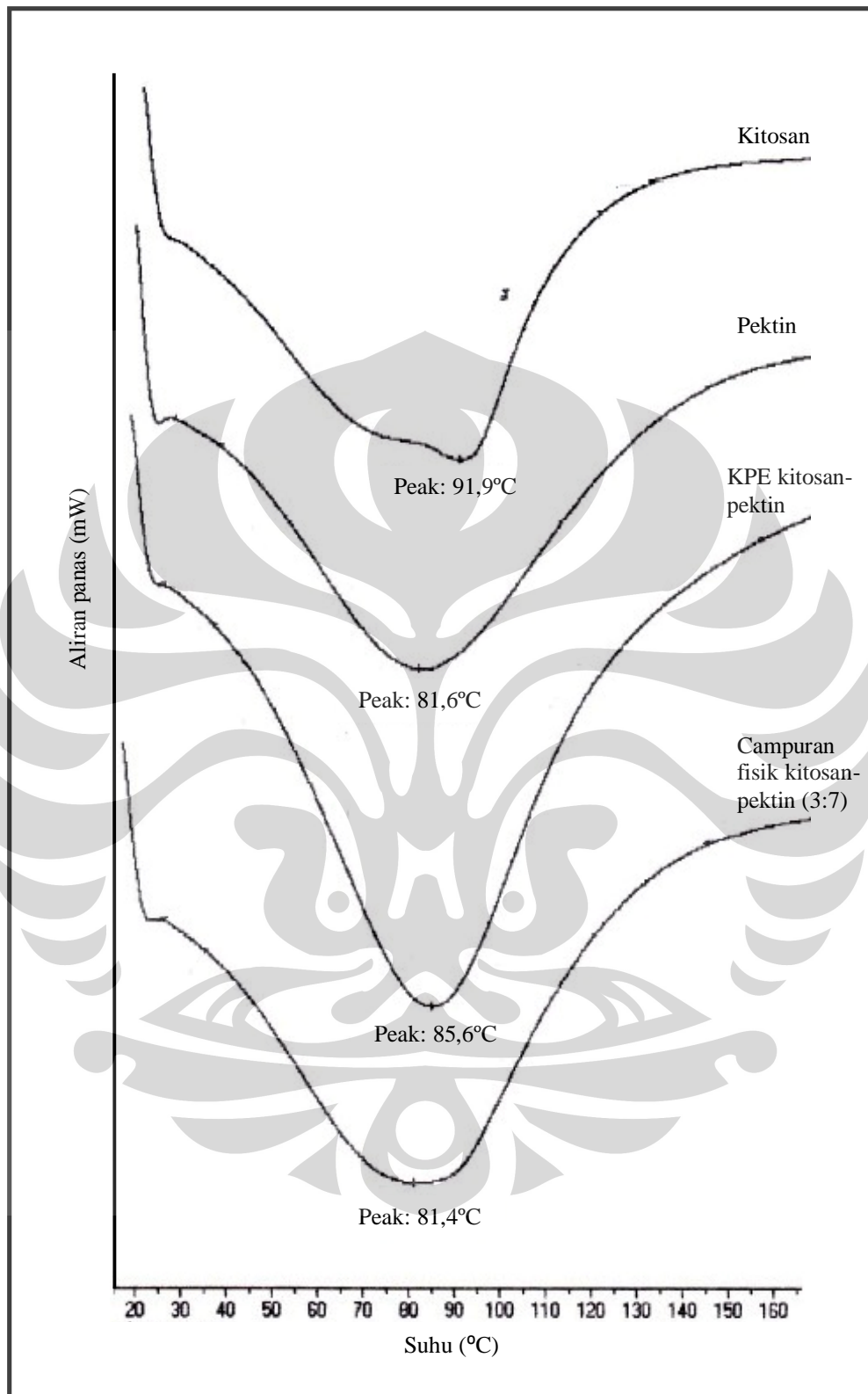
Gambar 4.10 Spektrum IR kompleks polielektrolit kitosan-pektin.



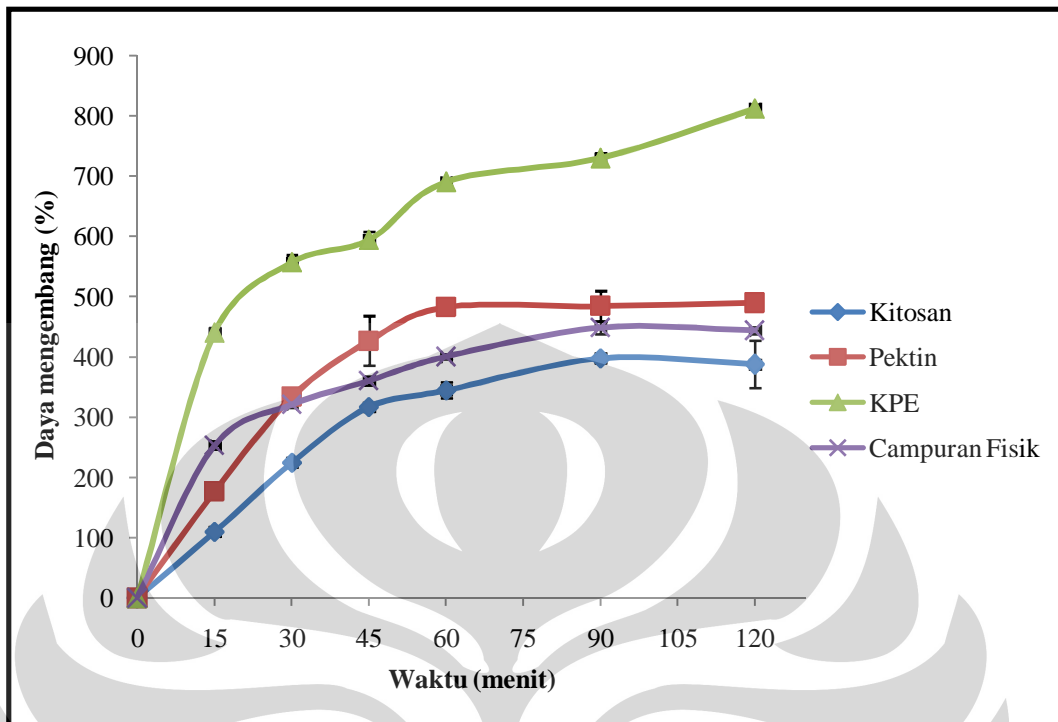
Keterangan:

- a) 1575,89 cm⁻¹ : gugus amin (N-H)
- b) 3360,11 cm⁻¹ : gugus -OH karboksilat
- c) 1735,78 cm⁻¹ : gugus karboksilat (-COOH)

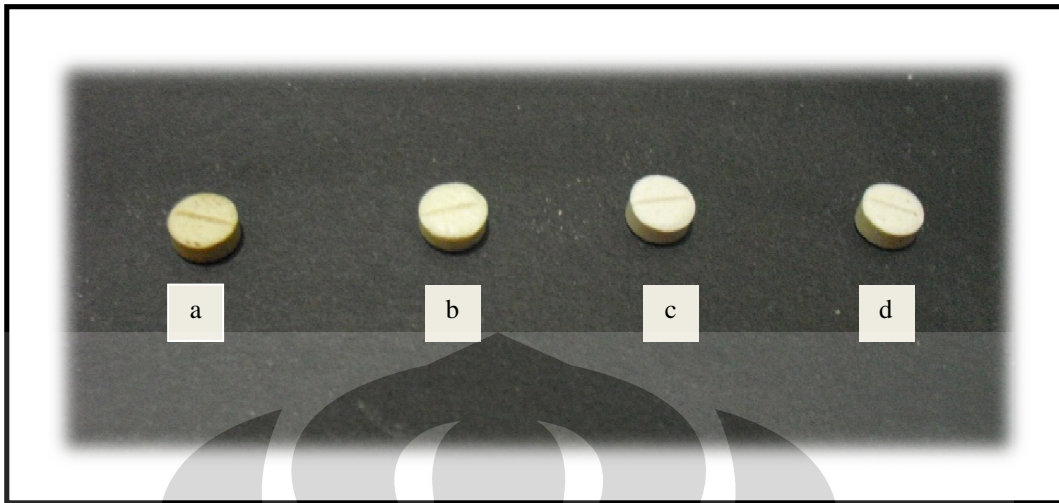
Gambar 4.11 Spektrum IR campuran fisik kitosan-pektin (3:7).



Gambar 4.12 Termogram kitosan, pektin, KPE kitosan-pektin dan campuran fisik kitosan-pektin (3:7) dengan *Differential Scanning Calorimetry* dengan laju pemanasan 10°C/menit atmosfer nitrogen (telah diolah kembali).



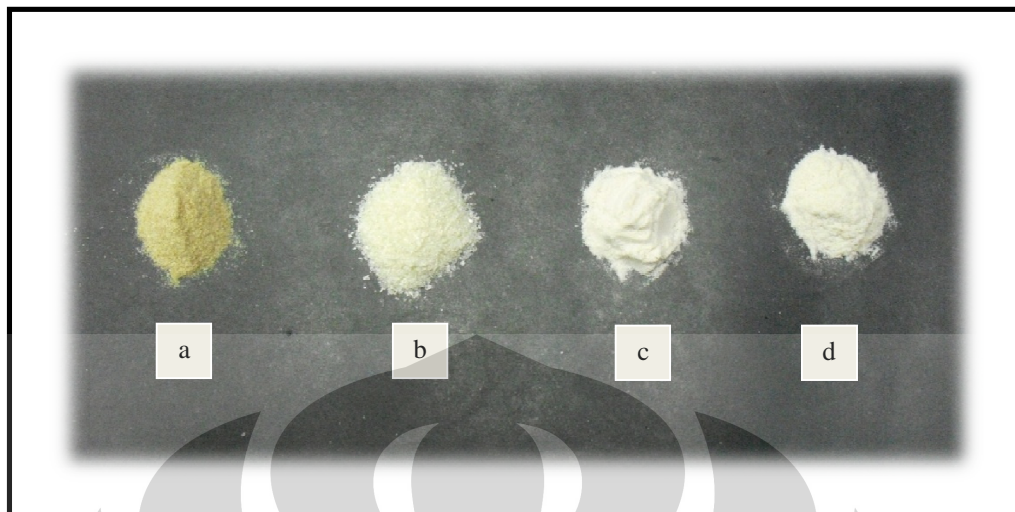
Gambar 4.13 Daya mengembang berbagai matriks dalam medium HCl 0,1 N suhu 37°C yang dilakukan selama 2 jam. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata \pm SD (n=3).



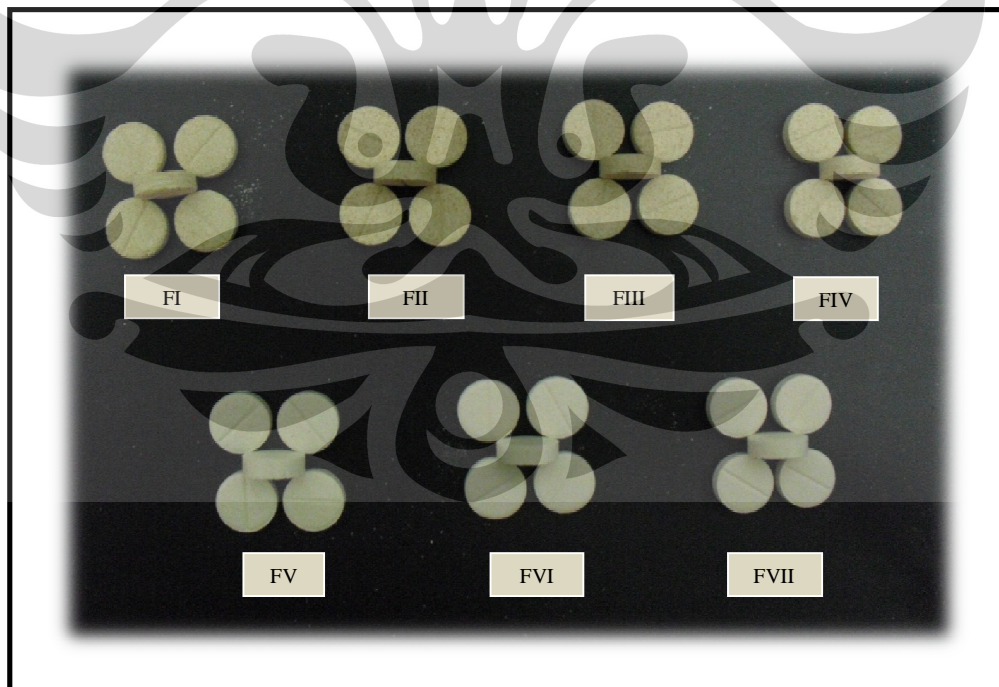
Gambar 4.14 Tablet KPE (a), kitosan (b), pektin (c), campuran fisik kitosan-pektin (3:7) (d) yang dibuat dengan cara cetak langsung dengan bobot 100 mg.



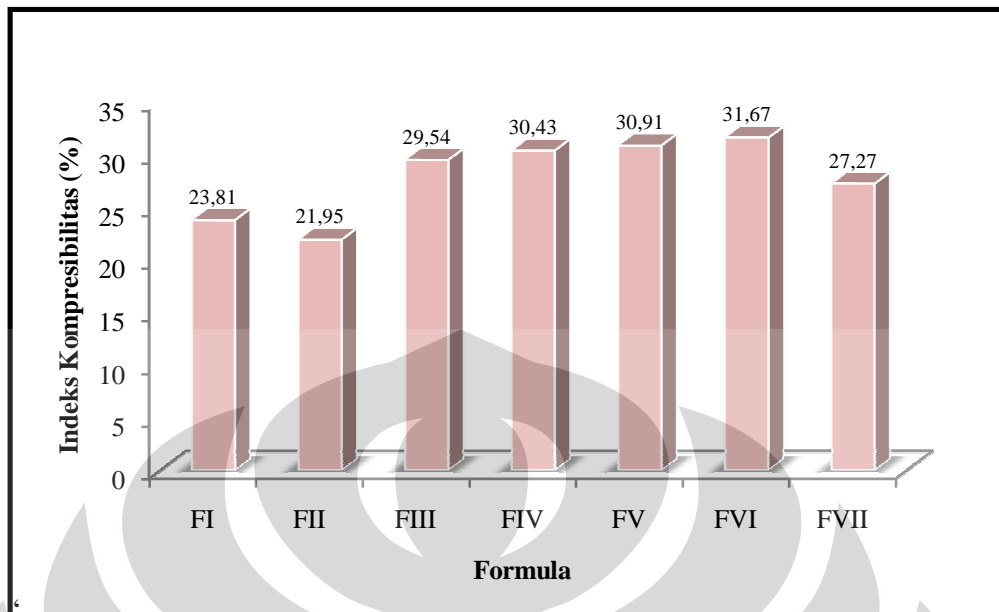
Gambar 4.15 Kondisi tablet KPE (a), kitosan (b), pektin (c), campuran fisik kitosan-pektin (3:7) (d) setelah dilakukan uji daya mengembang dalam medium HCl 0,1 N suhu 37°C selama 2 jam.



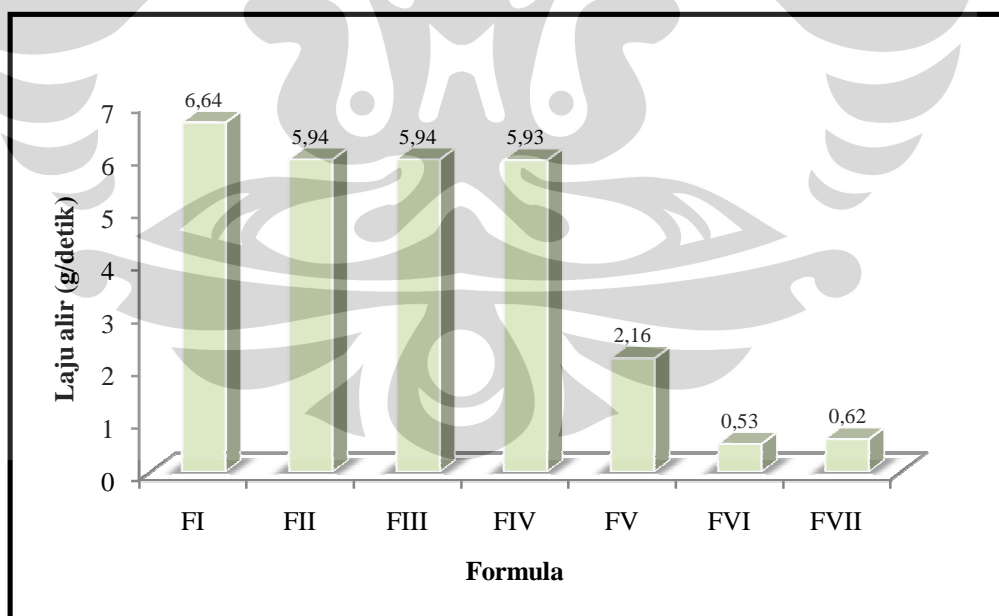
Gambar 4.16 Perbandingan serbuk kompleks polielektrolit kitosan-pektin (a), kitosan (b), pektin (c), campuran fisik kitosan-pektin (3:7) (d).



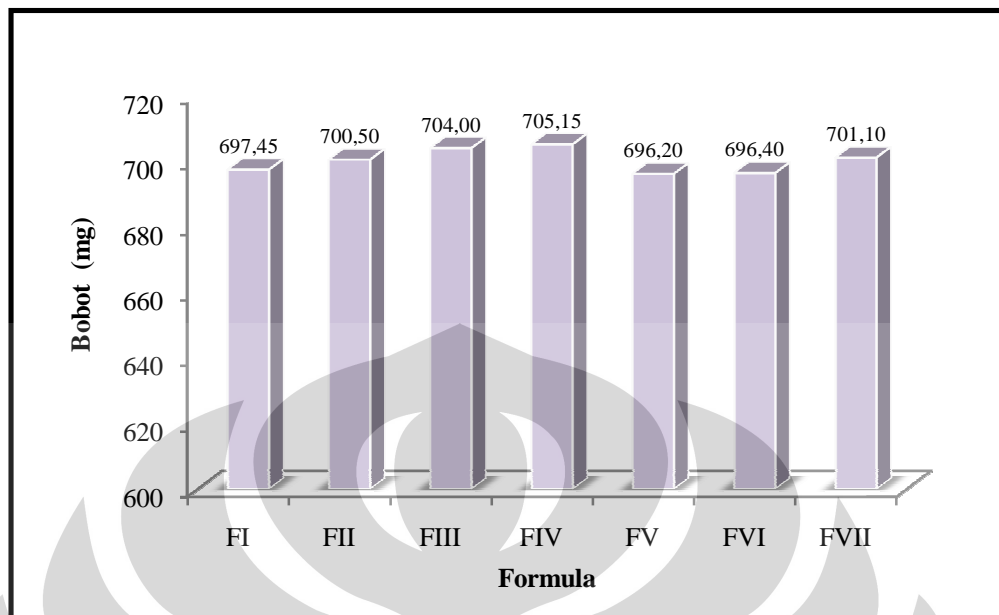
Gambar 4.17 Tablet mengangup famotidin Formula I, Formula II, Formula III, Formula IV, Formula V, Formula VI dan Formula VII.



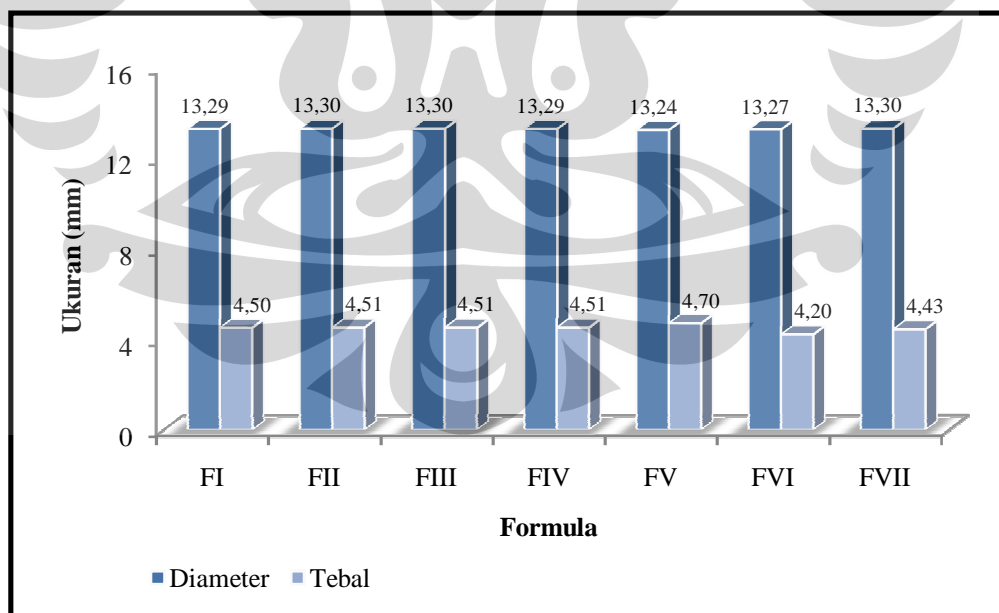
Gambar 4.18 Hasil evaluasi kompresibilitas massa tablet.



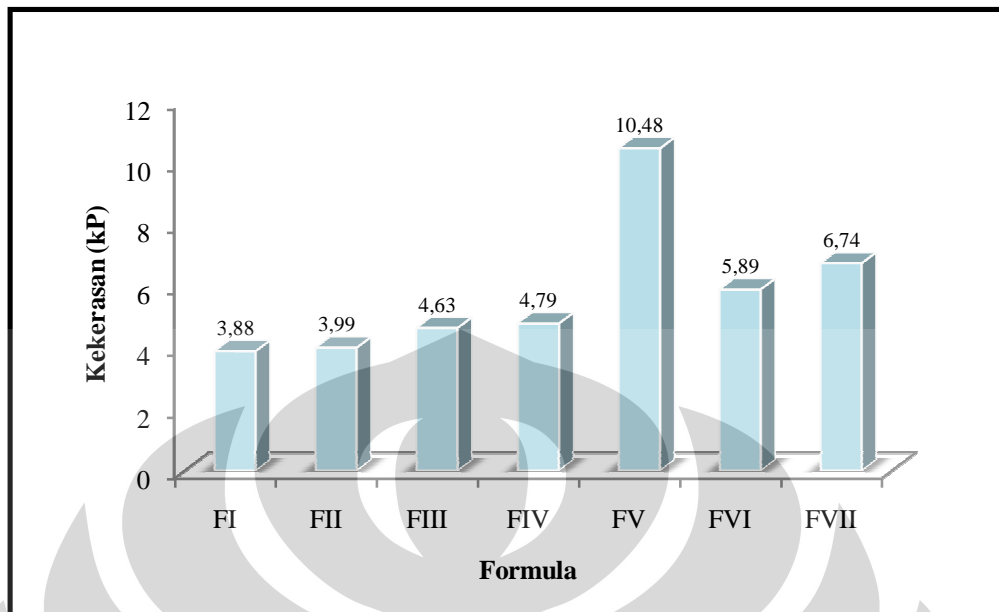
Gambar 4.19 Hasil evaluasi laju alir massa tablet.



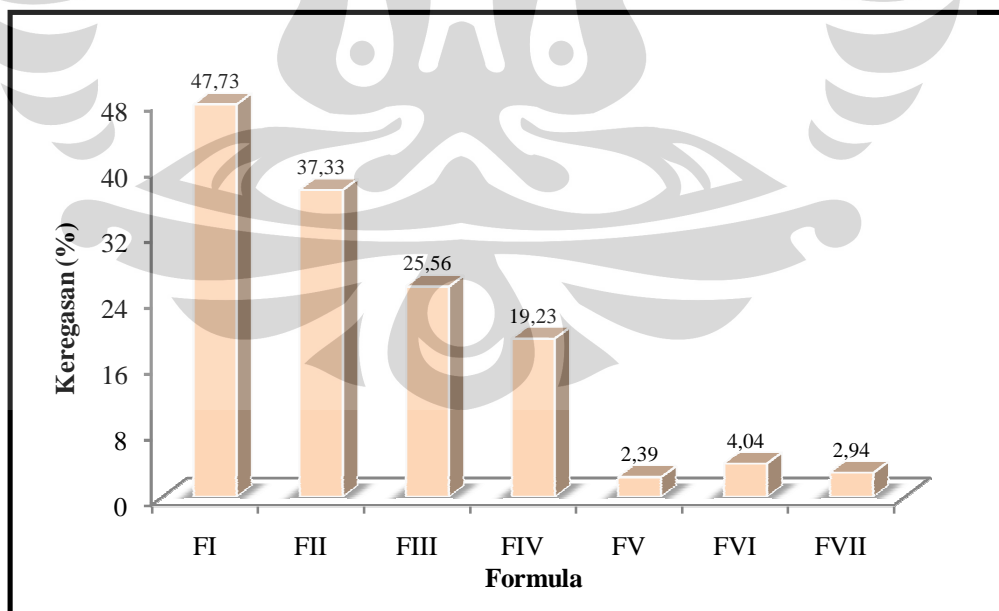
Gambar 4.20 Hasil evaluasi keseragaman bobot tablet. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=20).



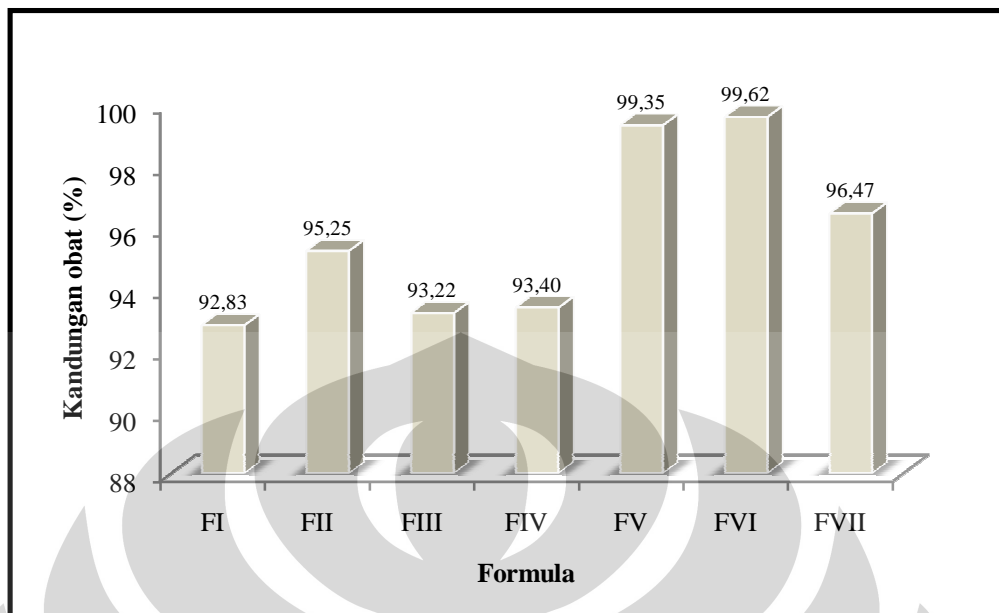
Gambar 4.21 Hasil evaluasi keseragaman ukuran tablet. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=20).



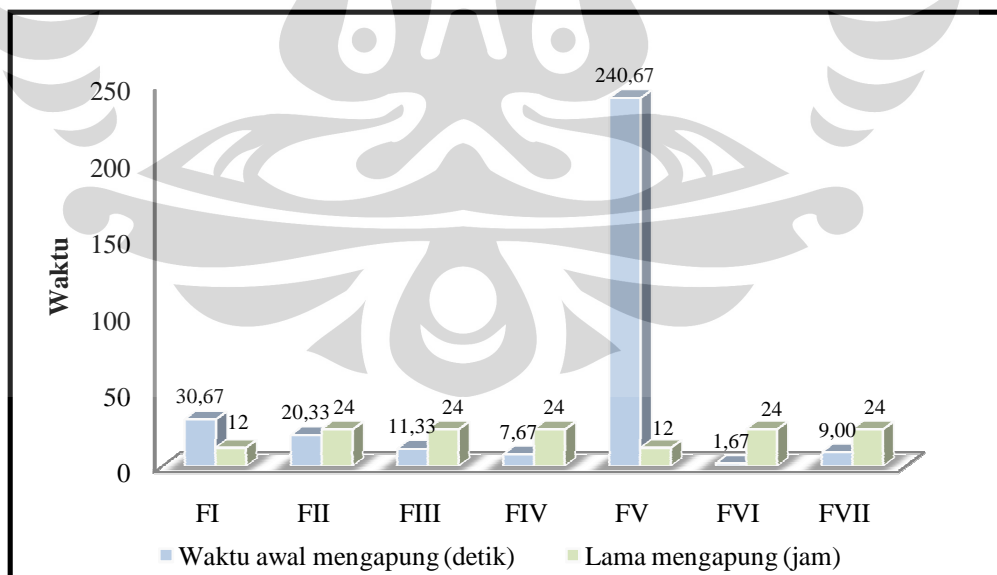
Gambar 4.22 Hasil evaluasi kekerasan tablet. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=6).



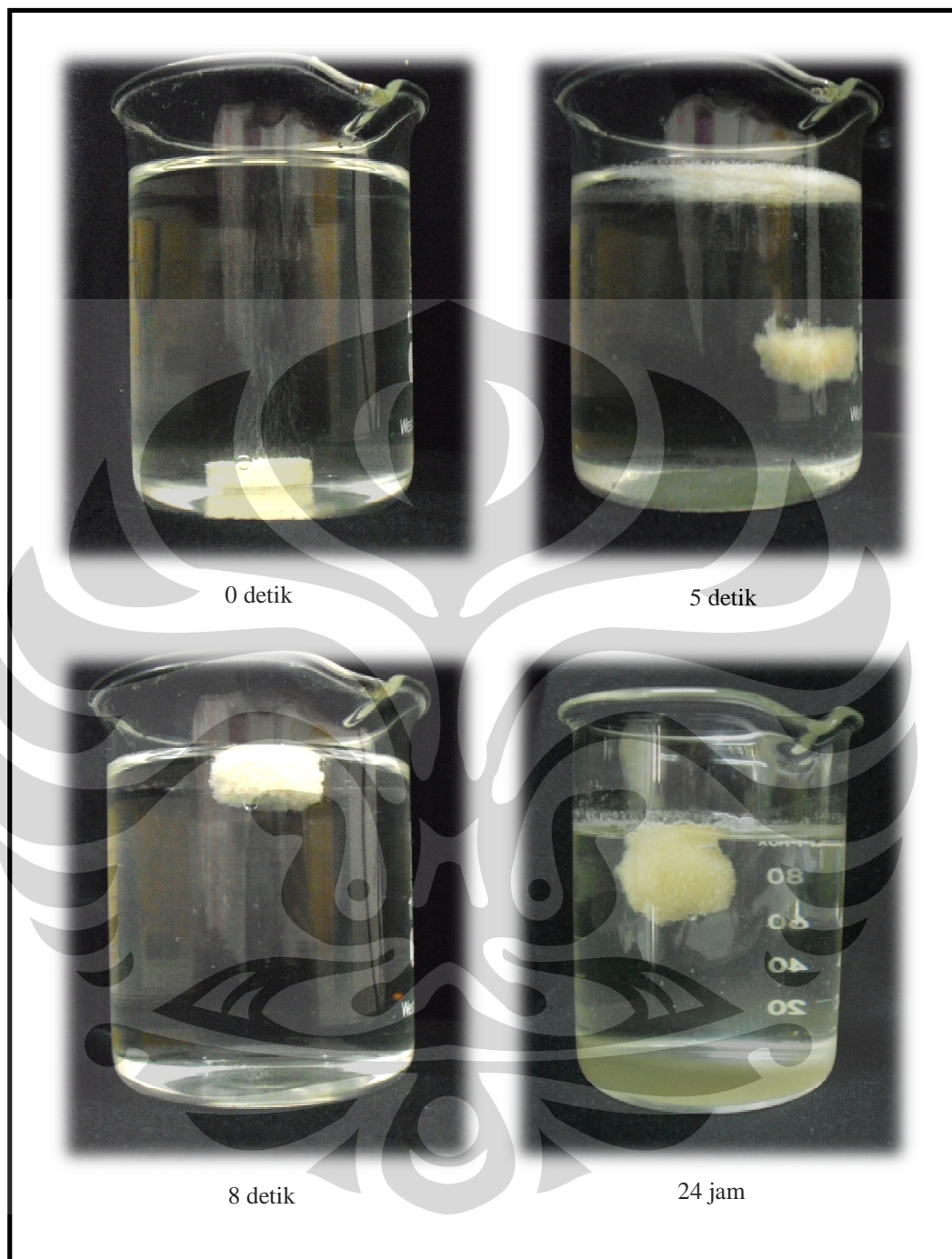
Gambar 4.23 Hasil evaluasi keregasan tablet.



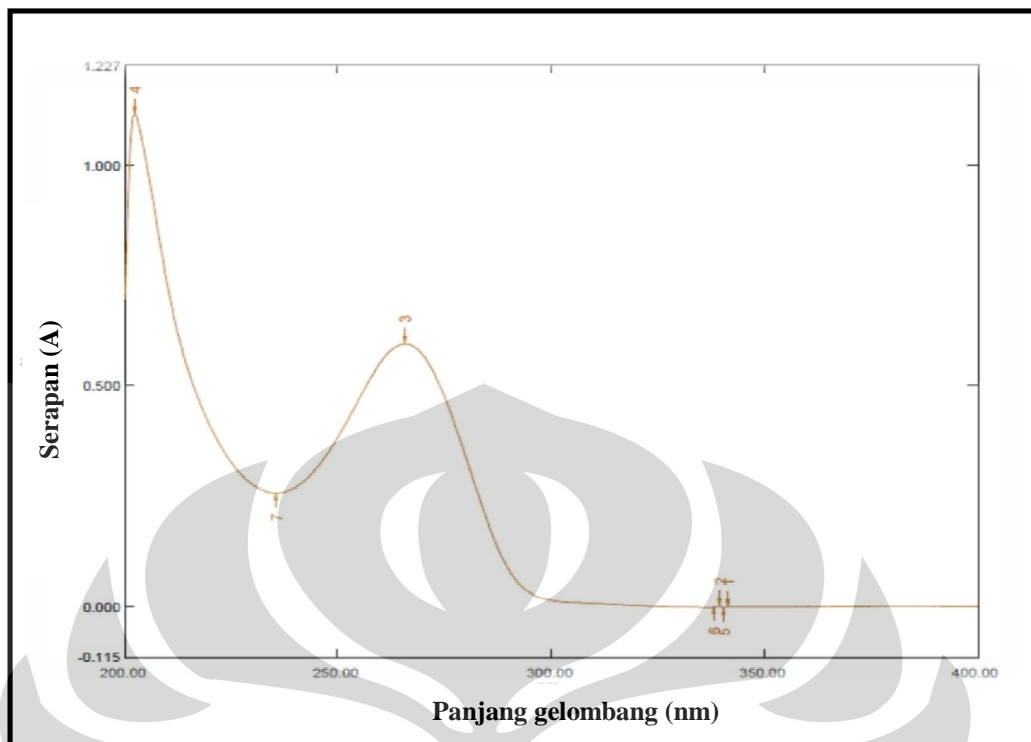
Gambar 4.24 Hasil evaluasi kandungan famotidin dalam tablet. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).



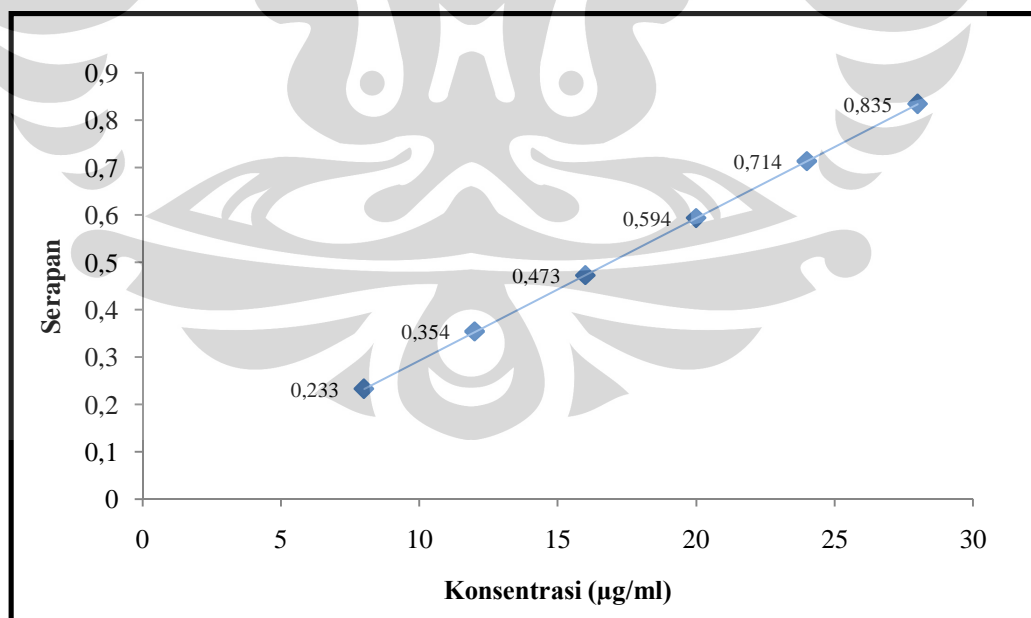
Gambar 4.25 Hasil uji keterapungan tablet. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).



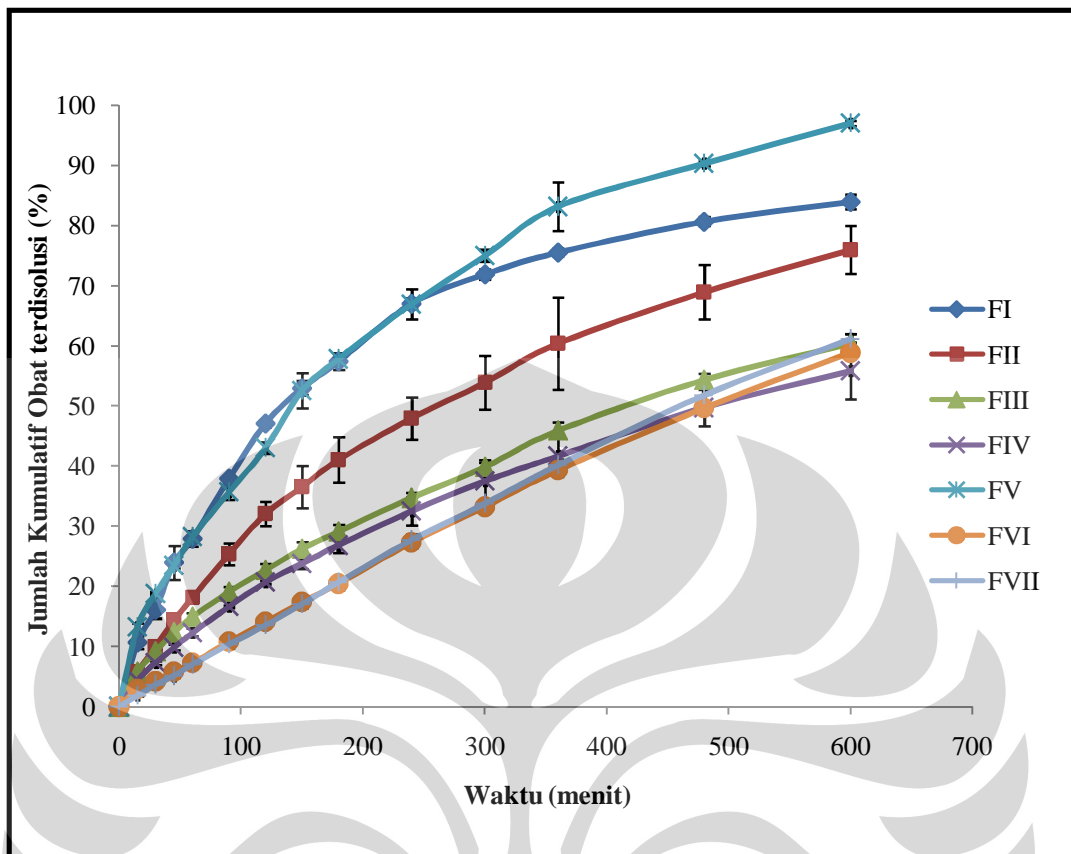
Gambar 4.26 Proses keterapungan tablet formula IV.



Gambar 4.27 Kurva serapan famotidin dalam larutan HCl 0,1 N menunjukkan panjang gelombang maksimum famotidin pada 265,0 nm.



Gambar 4.28 Kurva kalibrasi famotidin dalam medium HCl 0,1 N pada panjang gelombang 265,0 nm diperoleh persamaan $y = -0,00758 + 0,030079x$ (nilai $r = 0,999996$).

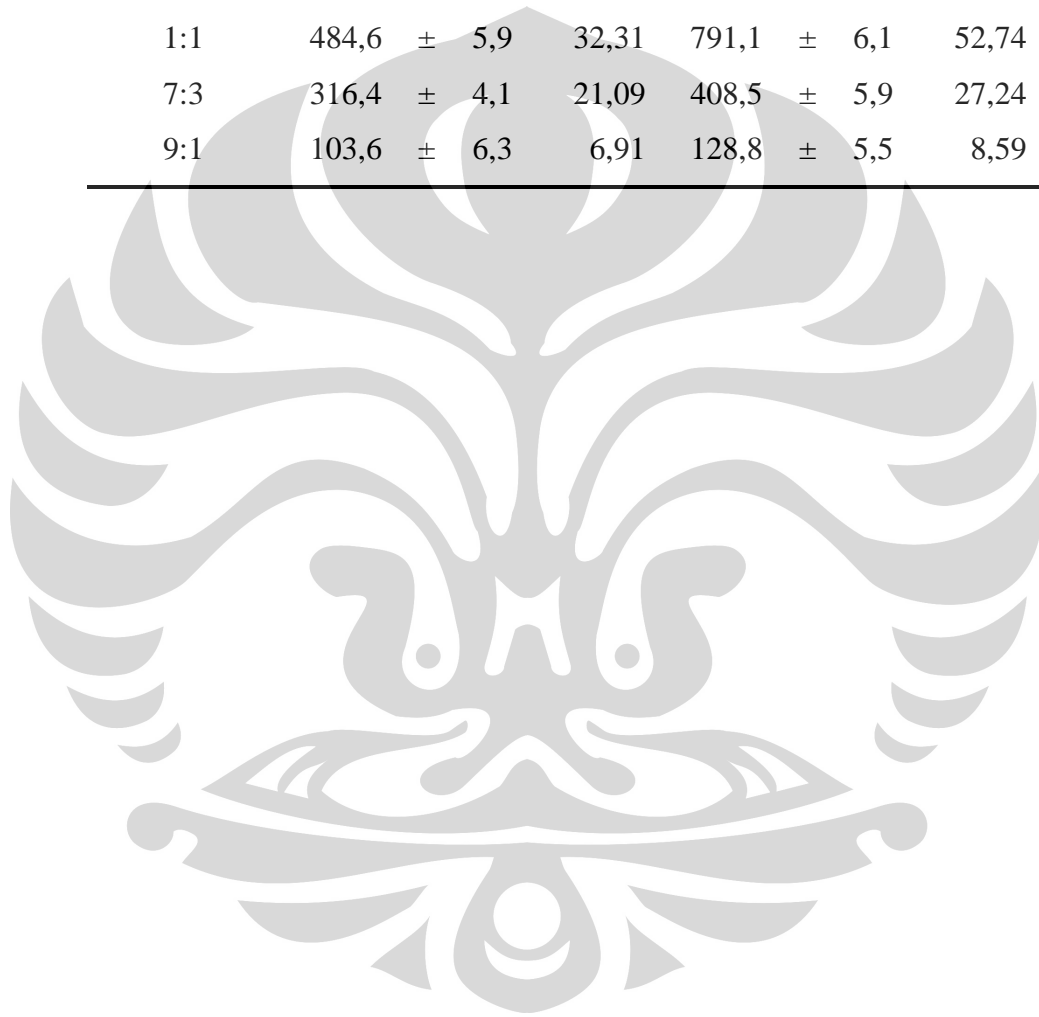


Gambar 4.29 Profil disolusi tablet famotidin FI-FVII dalam medium HCl 0,1 N pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ selama 10 jam. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata \pm SD (n=3).



Tabel 4.1 Kompleks polielektrolit kitosan-pektin yang terbentuk dalam larutan pH 4,5 dan 5,0

Kitosan :	pH larutan			
	4,5		5,0	
Pektin	(mg)	(%)	(mg)	(%)
1:9	369,7 ± 6,6	24,65	465,5 ± 4,2	31,04
3:7	719,9 ± 6,6	47,99	959,0 ± 7,7	63,93
1:1	484,6 ± 5,9	32,31	791,1 ± 6,1	52,74
7:3	316,4 ± 4,1	21,09	408,5 ± 5,9	27,24
9:1	103,6 ± 6,3	6,91	128,8 ± 5,5	8,59



Tabel 4.2 Hasil uji daya mengembang kitosan, pektin, KPE kitosan-pektin dan campuran fisik (3:7) dalam medium HCl 0,1 N suhu 37°C

Waktu (menit)	Daya Mengembang (%)							
	Kitosan		Pektin		KPE		Campuran Fisik	
0	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00
15	109,92	± 5,95	176,89	± 6,37	440,23	± 8,75	253,80	± 6,60
30	224,97	± 4,06	333,96	± 6,31	557,06	± 12,22	321,25	± 5,24
45	316,98	± 3,15	427,04	± 41,36	594,68	± 13,30	360,57	± 7,46
60	345,21	± 13,08	483,27	± 5,28	690,67	± 5,99	400,64	± 3,92
90	398,20	± 8,07	484,68	± 25,15	730,06	± 8,66	448,88	± 10,74
120	387,86	± 39,42	489,96	± 13,12	812,40	± 7,28	444,24	± 5,58

Tabel 4.3 Hasil uji kekuatan gel kitosan, pektin, KPE dan campuran fisik (3:7)

Bahan	Pelarut	Rigiditas (gf/mm)
Kitosan	Asam asetat 1%	30,44 ± 1,63
Pektin	Air	3,32 ± 0,28
KPE	Air	10,92 ± 1,66
Campuran Fisik	Air	2,89 ± 0,25

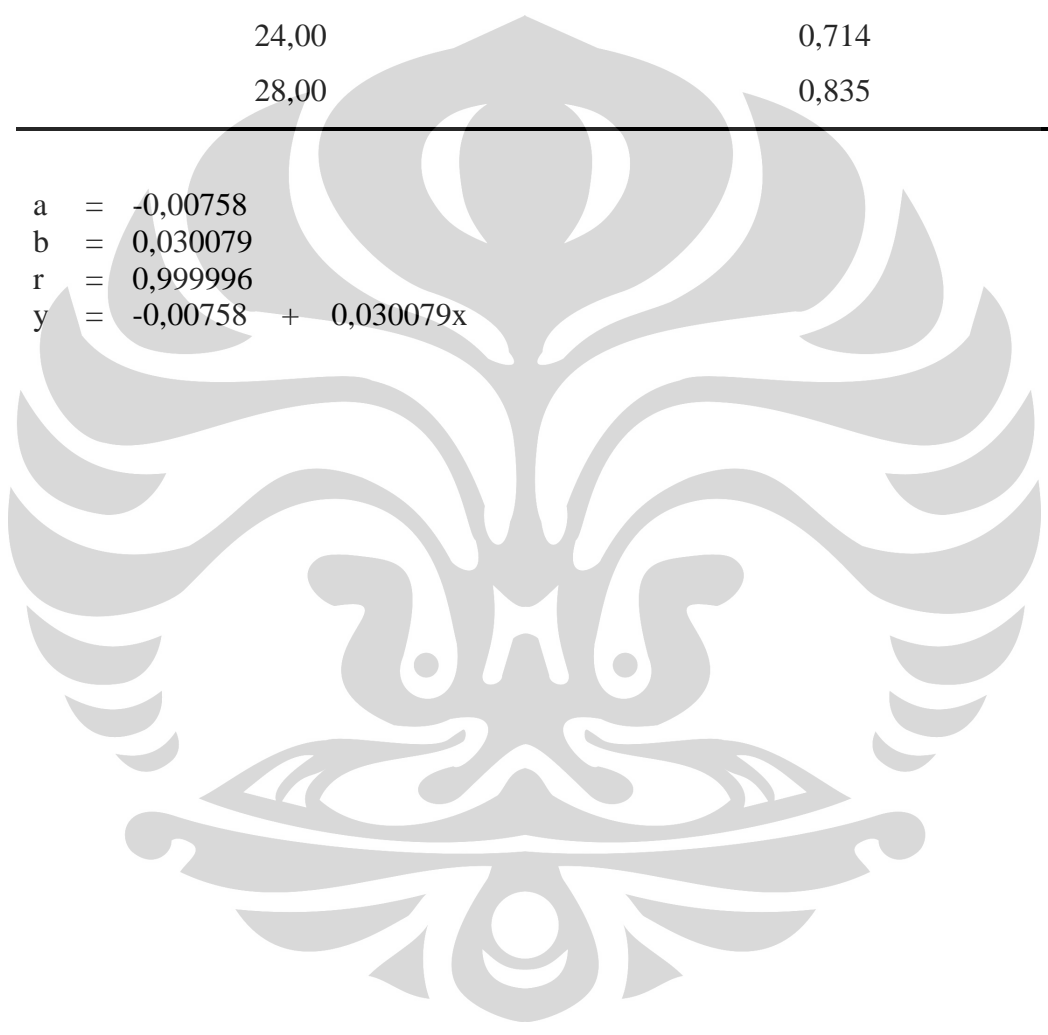
Tabel 4.4 Hasil evaluasi massa tablet dan tablet mengapung

Parameter	FI	FII	FIII	FIV	FV	FVI	FVII
Indeks kompresibilitas (%)	23,81	21,95	29,54	30,43	30,91	31,67	27,27
Rasio Hausner	1,31	1,28	1,42	1,44	1,45	1,46	1,37
Laju alir (g/detik)	6,64	5,94	5,94	5,93	2,16	0,53	0,62
Sudut reposa (°)	20,56	21,50	25,39	24,30	36,61	36,87	32,52
Keseragaman bobot (mg)	697,45 ± 2,44	700,50 ± 2,26	704,00 ± 3,11	705,15 ± 2,41	696,20 ± 3,56	696,40 ± 2,39	701,10 ± 1,55
Keseragaman ukuran (mm)	Ø = 13,29 ± 0,02 d = 4,50 ± 0,01	Ø = 13,30 ± 0,00 d = 4,51 ± 0,02	Ø = 13,30 ± 0,00 d = 4,51 ± 0,02	Ø = 13,29 ± 0,02 d = 4,51 ± 0,01	Ø = 13,24 ± 0,04 d = 4,70 ± 0,04	Ø = 13,27 ± 0,03 d = 4,20 ± 0,11	Ø = 13,30 ± 0,00 d = 4,43 ± 0,04
Kekerasan (kP)	3,88 ± 0,49	3,99 ± 0,47	4,63 ± 0,44	4,79 ± 0,07	10,48 ± 1,22	5,89 ± 1,66	6,74 ± 0,36
Keregasan (%)	47,73	37,33	25,56	19,23	2,39	4,04	2,94
Kandungan obat (%)	92,83 ± 1,13	95,85 ± 2,42	93,22 ± 4,69	93,40 ± 4,64	99,33 ± 0,47	99,62 ± 1,43	96,47 ± 1,02
Waktu awal mengapung (detik)	30,67 ± 0,58	20,33 ± 4,04	11,33 ± 2,31	7,67 ± 0,58	240,67 ± 1,53	1,67 ± 0,58	9,00 ± 0,00
Lama mengapung	>12 jam	24 jam	24 jam	24 jam	>12 jam	24 jam	24 jam

Tabel 4.5 Serapan famotidin pada berbagai konsentrasi dalam larutan HCl 0,1 N pada panjang gelombang 265,0 nm

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan (A)
8,00	0,233
12,00	0,354
16,00	0,473
20,00	0,594
24,00	0,714
28,00	0,835

$$\begin{aligned} a &= -0,00758 \\ b &= 0,030079 \\ r &= 0,999996 \\ y &= -0,00758 + 0,030079x \end{aligned}$$



Tabel 4.6 Hasil uji pelepasan obat dari tablet mengapung famotidin dalam medium HCl 0,1 N pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ selama 10 jam

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif famotidin terdissolusi (%)															
	FI		FII		FIII		FIV		FV		FVI		FVII			
0	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00	0,00	± 0,00
15	10,67	± 1,07	5,74	± 0,59	5,77	± 0,37	4,41	± 0,10	13,24	± 0,63	2,93	± 0,40	1,85	± 0,09		
30	16,12	± 1,47	9,97	± 0,45	9,24	± 0,40	7,28	± 0,34	18,76	± 0,27	4,18	± 0,39	3,71	± 0,29		
45	23,96	± 2,82	14,37	± 0,84	12,34	± 0,97	9,88	± 0,51	23,49	± 0,43	5,80	± 0,46	5,10	± 0,12		
60	27,94	± 1,26	18,14	± 0,95	14,92	± 0,62	12,33	± 0,64	28,24	± 0,14	7,32	± 0,55	7,02	± 0,37		
90	37,96	± 0,51	25,35	± 1,80	19,07	± 0,88	16,62	± 0,18	35,70	± 1,33	10,76	± 0,63	10,34	± 0,16		
120	47,14	± 0,65	32,03	± 2,03	22,71	± 1,08	20,71	± 0,30	43,05	± 0,95	14,14	± 0,98	13,53	± 0,04		
150	52,98	± 1,17	36,52	± 3,52	26,27	± 1,12	23,75	± 0,86	52,52	± 2,93	17,38	± 0,74	17,10	± 0,23		
180	57,38	± 1,38	41,06	± 3,74	29,14	± 1,14	26,82	± 1,25	57,80	± 0,68	20,44	± 0,56	20,70	± 0,17		
240	67,04	± 0,92	47,93	± 3,55	34,69	± 0,84	32,48	± 2,37	66,94	± 2,51	27,33	± 0,55	27,76	± 0,94		
300	71,90	± 0,83	53,90	± 4,46	39,90	± 1,08	37,51	± 3,04	75,00	± 0,96	33,20	± 0,17	33,82	± 0,71		
360	75,54	± 0,66	60,38	± 7,69	45,97	± 1,35	41,71	± 3,41	83,13	± 4,04	39,31	± 0,50	40,15	± 0,91		
480	80,67	± 0,74	68,94	± 4,54	54,31	± 1,10	49,70	± 3,04	90,33	± 0,44	49,69	± 0,22	51,80	± 1,43		
600	83,92	± 1,21	75,97	± 4,01	60,40	± 1,56	55,84	± 4,75	97,00	± 0,43	58,86	± 0,11	61,17	± 0,85		

Tabel 4.7 Hasil perhitungan kinetika pelepasan famotidin dari matriks tablet mengapung

Formula	Parameter	Higuchi	Orde 0	Orde 1	Peppas
I	r	0,9822	0,9064	0,6627	0,9977
	k	3,8350	0,1358	0,0043	1,1071
	n				0,7385
II	r	0,9955	0,9630	0,7453	0,9982
	k	3,3902	0,1258	0,0048	0,9415
	n				0,7179
III	r	0,9961	0,9787	0,7638	0,9998
	k	2,5849	0,0975	0,0045	1,0278
	n				0,6442
IV	r	0,9949	0,9786	0,7853	0,9980
	k	2,4309	0,0918	0,0047	0,8773
	n				0,6520
V	r	0,9952	0,9483	0,6849	0,9923
	k	4,2979	0,1572	0,0044	1,2192
	n				0,7637
VI	r	0,9732	0,9977	0,8667	0,9764
	k	2,5329	0,0996	0,0055	0,5807
	n				0,6846
VII	r	0,9701	0,9983	0,8690	0,9630
	k	2,6543	0,1048	0,0059	0,4734
	n				0,7188



Lampiran 1. Sertifikat analisis kitosan

PT.VITALHOUSE INDONESIA**BIOTECHNOLOGY (CHITIN & CHITOSAN)****Jl.Raya Waruduwur Km.7 Mundu, Cirebon 45173 West Java-
Indonesia****Telp.62.231-510636 Fax.62.231.510716 E-mail : vital_house@yahoo.com****CERTIFICATION OF ANALYSIS**

Product Name	Crab Chitosan Powder (Medicine Grade)/ Flake
Production Date	Dec. 14 ,2009
Analysis Date	Dec.15 , 2009
Expiry Date	Dec.14 , 2011

Items	Specification	Results
Appearance	White,Light Yellow or Pale Yellow	Light Yellow Or Pale Yellow
Odor	Oderless	Odorless
Particle Size	10 – 40 mesh	20 mesh
Moisture Content	10% Max	8.57%
Degree Of Deacetylation	95% Min	97.57%
Viscosity	15-20 Cps	20.2 Cps
Insolubles	1% Max	Pass
Heavy metals	10 ppm Max	Complies
Arsenic	1 ppm Max	Complies
Coli Form Bacillus	Negatif	Negative
Microbe	3×10^7 cells/g Max	Complies
pH	7.0-8.0	7.0

PT.VITALHOUSE INDONESIA



Lampiran 2. Sertifikat analisis pektin





CP Kelco Germany GmbH
 Pamosin-Werk 5
 D-23775 Grossenbrode
 Germany
 phone: +49 4367 715 0

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Ship to: P.T. HALIM SAKTI PRATAMA Jl. Tomang Raya No. 4 11430 JAKARTA INDONESIA		Date: September 22, 2009 Order Number: 750249 Shipped From: CP KELCO ApS Customer Order: 90648 Delivery: 80783867 Date Shipped: September 23, 2009 Bill Of Lading: Pick Quantity: 1,050.00 Kilogram	
Sold to:(If different from Ship to)			
Product Name: GENU [®] pectin 150 USA-SAG type B rapid set Material Number: 104002 Customer Material Number: Customer Material Description:		Lot: GR93623	
Characteristic	Test Result	Specification	Test Method
Date of manufacture	Sep 11, 2009		
Best Before	Sep 11, 2010		
Degree of Esterification, %	70.5	Typical 72	0006010
pH of 1% solution	3.4	3.2 - 3.6	0006041
Loss on drying, %	4.7	Not more than 12.0	0006042
HM-SAG, grade USA-SAG	150	145 - 155	0101001
<p>The information/data reported on this certificate applies to the lot/batch mentioned. Note that additional digits after the lot/batch number maybe included on the package. This number is for internal use only. Each lot of product complies with product specification, test methods and other characteristics as mentioned in the Product Data Sheet. Product guaranteed through 36 months "shelf-life" for purity and identity specifications. Limited guaranty for product performance as stated by the "Best Before" date shown on the package, CoA, and/or Product Data Sheet.</p>			
Signature: <i>Thomas Nellesen</i> THOMAS NELLESSEN - QC MANAGER		Material was produced in: GROSSENBRÖDE, GERMANY	

Lampiran 3. Sertifikat analisis famotidin

134F04500 - B / 11/09/1092
12 mg


  Impex Química, S.A.

CERTIFICATE OF ANALYSIS



PRODUCT: FAMOTIDINE USP ✓
BATCH No.: FMD902061 ✓

TEST	SPECIFICATIONS	RESULTS
DESCRIPTION	A white to pale yellowish-white crystalline powder. Sensitive to light	White crystalline powder sensitive to light
SOLUBILITY	Freely soluble in dimethyl-formamide and in glacial acetic acid; slightly soluble in methanol; very slightly soluble in water; practically insoluble in acetone, alcohol, ether, chloroform and ethyl acetate.	Complies
IDENTIFICATION		
a IR	IR spectra exhibit similar intensities of absorption at the same wave number as of reference standard	Complies
b UV	Absorivities at 265 nm, calculated on the dried basis, do not differ by more than 5.0%	Complies
HEAVY METALS	≤ 10 ppm	< 10 ppm
LOSS ON DRYING	≤ 0.5%	0.23%
RESIDUE ON IGNITION	≤ 1.1%	0.04%
CHROMATOGRAPHIC PURITY:		
- Any secondary spot	≤ 0.3%	< 0.3%
- Sum of the impurities	≤ 1.0%	< 1.0%
RESIDUAL SOLVENTS		
a Acetone	≤ 1000 ppm.	Not detected
b Isopropyl alcohol	≤ 1000 ppm.	Not detected
c Methanol	≤ 1000 ppm.	106 ppm.
ASSAY	98.5% - 101.0% of $C_{16}H_{19}N_3O_2S_2$ (or dried basis)	99.47%

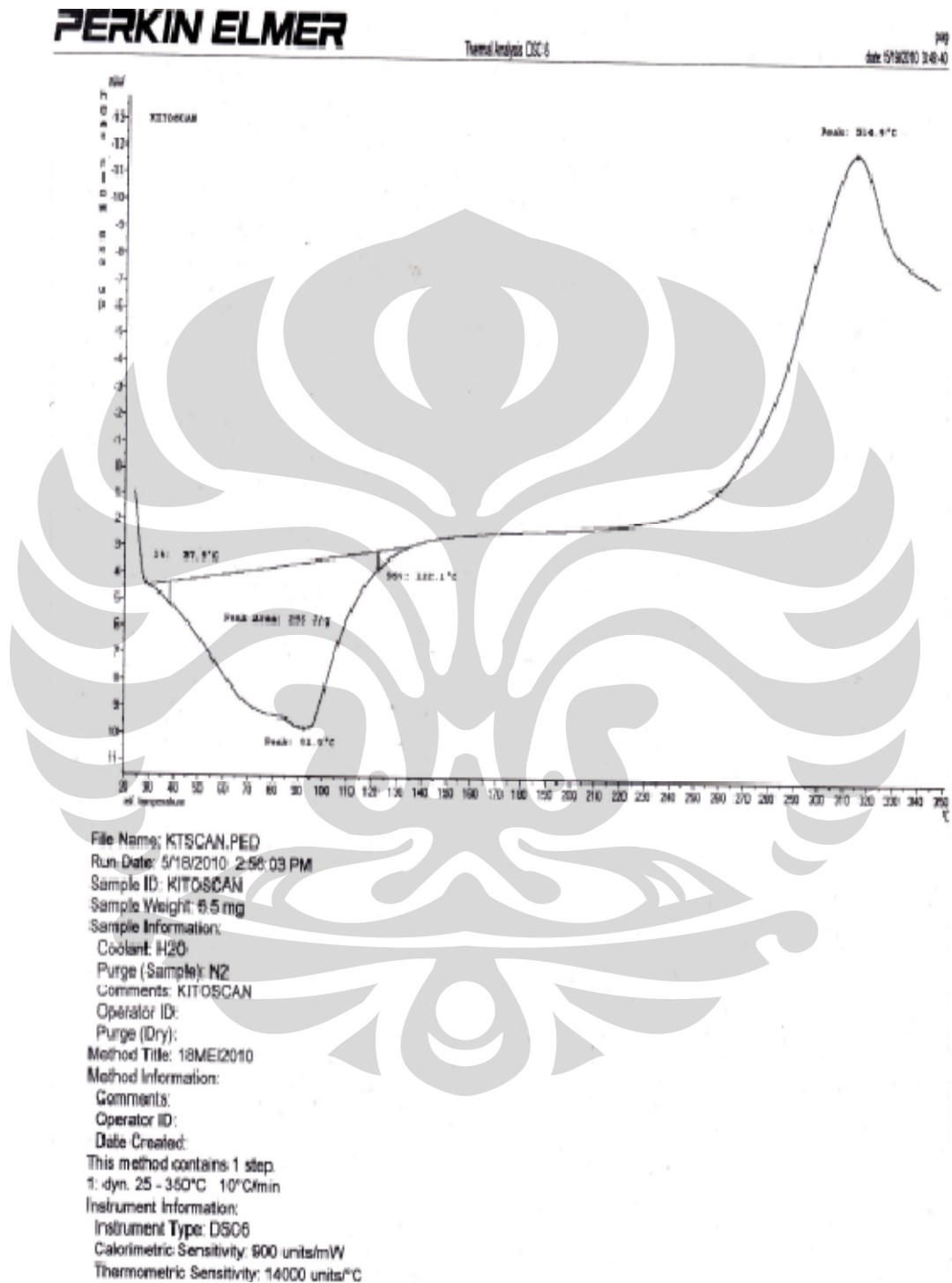
MANUFACTURING DATE: 02/2009 ✓
RETEST DATE: 01/2014 ✓

IMPEX QUÍMICA, S.A.

M. Carrera - Technical Director

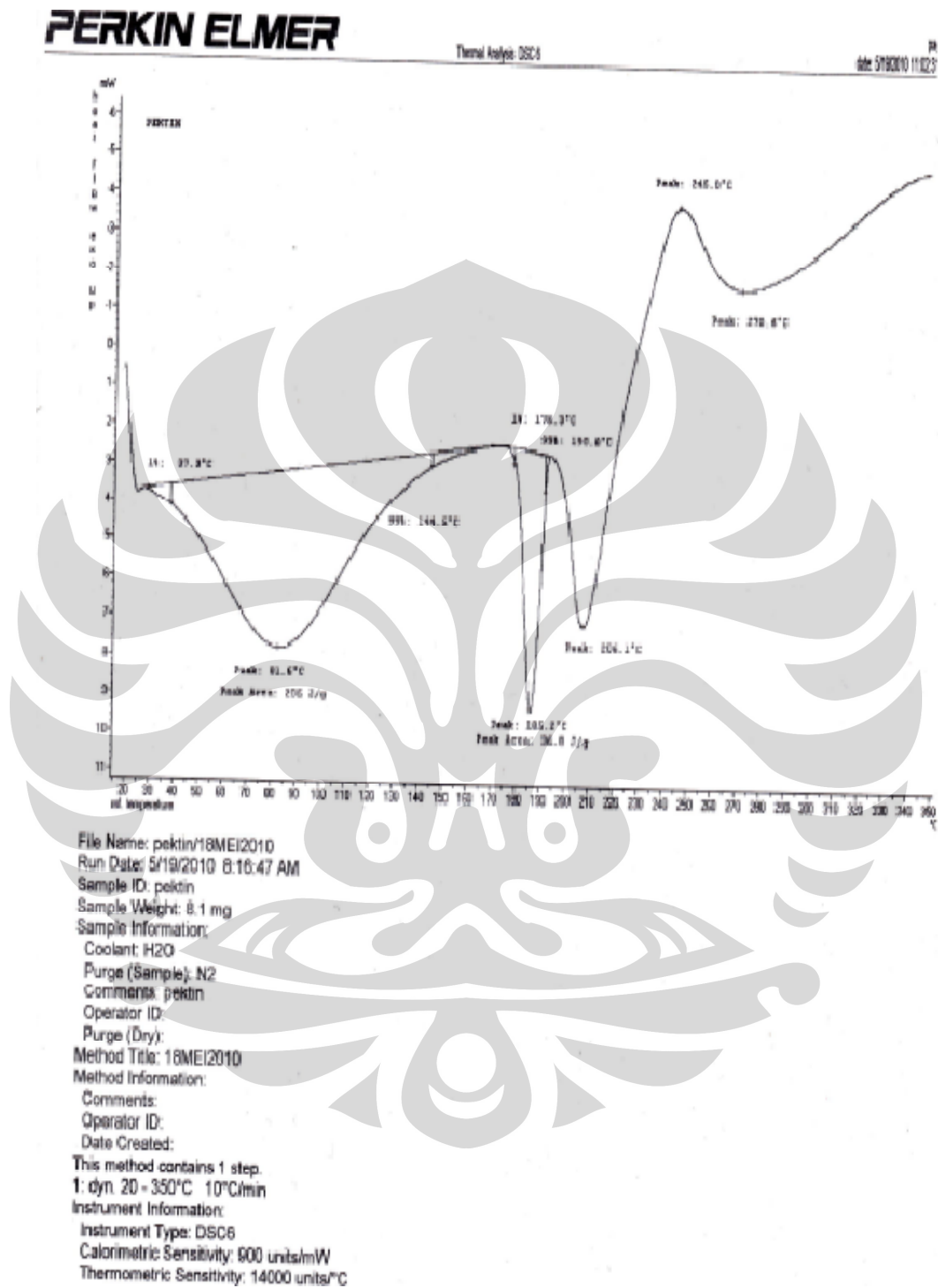
Impex Química, S.A.
WTC Alameda Park
Paseo de la Reforma, s/n
Edificio 985, 14 Plazuela
05240 Cuernavaca 3a Librerías
Béjar - México
Tel: + 52 99 408 5070
Fax: + 52 99 335 23 62
impexquimica@impexquimica.com

 
Comisión de Fomento de la Industria Química

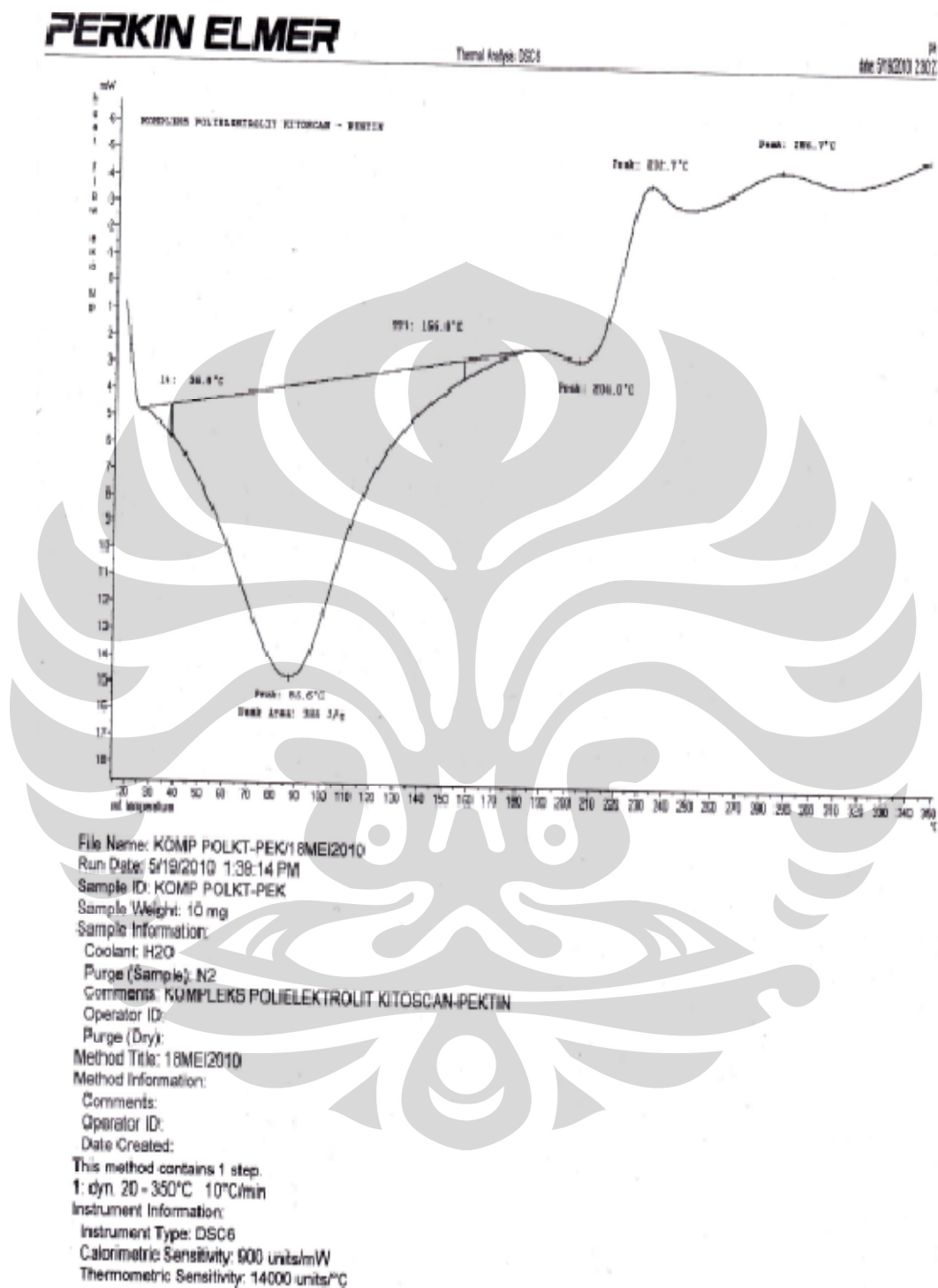
Lampiran 4. Termogram kitosan



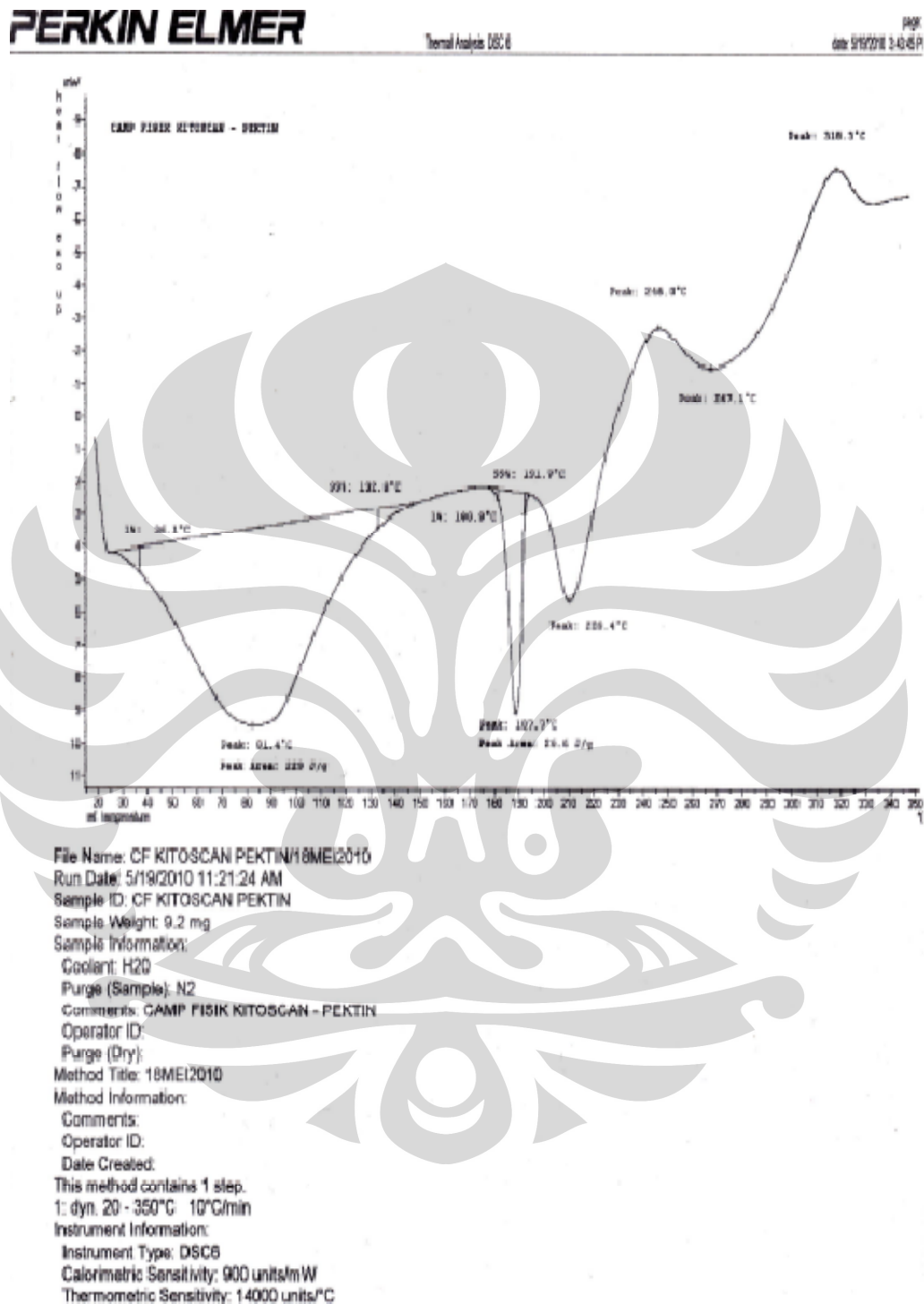
Lampiran 5. Termogram pektin



Lampiran 6. Termogram KPE kitosan-pektin



Lampiran 7. Termogram campuran fisik kitosan-pektin (3:7)



Lampiran 8. Perhitungan jumlah kumulatif pelepasan famotidin dari tablet mengapung

$$W_t = (V_1 \cdot C) + (V_2 \cdot \sum_0^{(n-1)} C)$$

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

Keterangan :

- W_t = Jumlah kumulatif famotidin yang terdisolusi pada waktu t
- W_0 = Banyaknya famotidin yang terdapat dalam tablet
- C = Konsentrasi famotidin yang terdisolusi pada waktu t
- V_1 = Volume medium disolusi
- V_2 = Volume cairan yang dipipet