



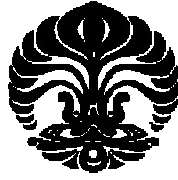
UNIVERSITAS INDONESIA

**KARAKTERISASI DAN APLIKASI
EKSIPIEN KOPROSES KITOSAN-SSG SEBAGAI MatriKS
PADA TABLET MENGAPUNG**

SKRIPSI

**ADITTA MEISAFITRI
0606070434**

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



UNIVERSITAS INDONESIA

**KARAKTERISASI DAN APLIKASI
EKSIPIEN KOPROSES KITOSAN-SSG SEBAGAI MATRIKS
PADA TABLET MENGAPUNG**

SKRIPSI

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

**ADITTA MEISAFITRI
0606070434**

**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 : Aditta Meisafitri

NPM : 0606070434

Tanda Tangan : 

Tanggal : 8 Juli 2010

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Aditta Meisafitri
NPM : 0606070434
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Karakterisasi dan Aplikasi Eksipien Koproces
Kitosan- SSG sebagai Matriks pada Tablet Mengapung

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 hanya bagi Allah SWT atas limpahan nikmat, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini tepat waktu. Shalawat dan salam semoga senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW. 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, memberikan pengarahan dan memberikan banyak masukan kepada penulis selama penelitian hingga tersusunnya skripsi ini.
3. Dr. Nelly D Leswara, M.Sc, Apt., selaku pembimbing akademik atas perhatian, saran, dan bantuannya selama penulis menjalani pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI.
4. Seluruh dosen Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu pengetahuan dan didikannya selama ini.
5. Seluruh laboran dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI terutama Mbak Defva, Pak Imi, Pak Eri, Pak Suroto dan Pak Ma'ruf atas seluruh waktu dan bantuan terutama selama proses penelitian.
6. Distributor bahan-bahan kimia khususnya PT. Kalbe Farma Tbk. yang telah menyediakan keperluan penelitian penulis.
7. Bapak, Ibu, Adi, Mbah, Padhe, Budhe, Om, dan Ye atas segenap kasih sayang, perhatian, bantuan dan motivasi untuk menyelesaikan penelitian serta pendidikan di farmasi dengan sebaik mungkin.
8. Sahabat-sahabat tersayang Rianti, Prety, Nida, Erny, Yos, serta rekan-rekan mahasiswa farmasi angkatan 2006 atas persaudaraan yang indah selama ini.

Tak lupa kepada teman-teman penelitian KBI farmasetika atas segenap bantuan selama proses penelitian.

9. Kakak-kakak kelas atas pinjaman buku serta diktat kuliah yang sangat membantu penulis selama menempuh pendidikan di farmasi.
10. 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 akan senang hati menerima segala kritik dan saran demi tercapainya hasil yang lebih baik. Tak ada yang penulis harapkan selain sebuah keinginan agar skripsi ini 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 : Aditta Meisafitri
NPM : 0606070434
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:

Karakterisasi dan Aplikasi Eksipien Koproces Kitosan-SSG sebagai Matriks pada Tablet Mengapung

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 karya ilmiah 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



Aditta Meisafitri

ABSTRAK

Nama : Aditta Meisafitri
Program Studi : Farmasi
Judul : Karakterisasi dan Aplikasi Eksipien Koproses Kitosan-SSG sebagai Matriks pada Tablet Mengapung

Kombinasi eksipien secara fisika lebih menguntungkan dibandingkan dengan kombinasi secara kimia karena lebih praktis dan memerlukan lebih sedikit persyaratan uji dalam proses pengembangan produk. Koproses merupakan salah satu metode kombinasi eksipien secara fisika untuk meningkatkan sifat fungsional. Penelitian ini bertujuan untuk mengkarakterisasi eksipien hasil koproses antara kitosan dengan *sodium starch glycolate* (SSG) dan mengaplikasikannya pada sediaan tablet mengapung. Eksipien koproses dibuat dengan mencampur kitosan 5% b/v dalam asam asetat 0,5 N dan SSG 5% b/v dalam akuades suhu 70°C dengan perbandingan 1:1, 1:2, dan 1:3. Campuran dikeringkan dengan *double drum dryer*. Eksipien koproses digunakan sebagai matriks pada tablet mengapung yang dibuat dengan metode granulasi basah dan menggunakan sistem *effervescent*. Tablet mengapung juga dibuat dengan matriks kombinasi campuran fisik eksipien koproses dan HPMC dengan perbandingan 1:1, 2:1, dan 3:1. Hasilnya menunjukkan bahwa eksipien koproses kitosan-SSG memiliki daya mengembang yang lebih besar dari masing-masing maupun campuran fisik eksipien penyusunnya. Tablet dengan matriks eksipien koproses memiliki kemampuan menahan pelepasan obat selama 10 jam dan dapat mengapung selama 12 jam. Penambahan HPMC dapat meningkatkan kemampuan menahan pelepasan obat hingga 20 jam dan meningkatkan kemampuan mengapung tablet hingga lebih dari 24 jam.

Kata kunci:

Famotidin, kitosan, koproses, *sodium starch glycolate*, tablet mengapung
xiv+67 halaman : 26 gambar; 12 tabel; 9 lampiran
Daftar acuan : 57 (1983-2010)

ABSTRACT

Name : Aditta Meisafitri
Program Study : Pharmacy
Title : Characterization and Application of Chitosan-SSG
Co-processed Excipient as Matrix in Floating Tablet

Physical combination of excipients is more benefit than chemical one because it is more practical and needs less stages of regulatory during the development phase. Co-processing is one of physical combination method to improve the functional characteristics of excipients. The aims of this research were to characterize excipient resulted from co-processing chitosan with *sodium starch glycolate* (SSG) and to apply the excipient on floating tablet. The co-processed excipient was made by mixing chitosan 5% w/v in acetic acid 0,5 N with SSG 5% w/v in 70°C aquadest. The mixture was dried by double drum dryer. The co-processed excipient was used as matrix in floating tablet prepared by wet granulation method and effervescent system. The floating tablet was also made with matrix of physical mixture combination of the co-processed excipient and HPMC in ratio 1:1, 2:1, and 3:1. The result showed that the co-processed excipient has greater swelling capacity compared with both its individual and physical mixture of the comprising materials. The tablet with co-processed excipient matrix has ability to retard drug release for 10 hours and could float for 12 hours long. HPMC not only could improve the ability to retard drug release for 20 hours but also improve the floating ability until 24 hours long.

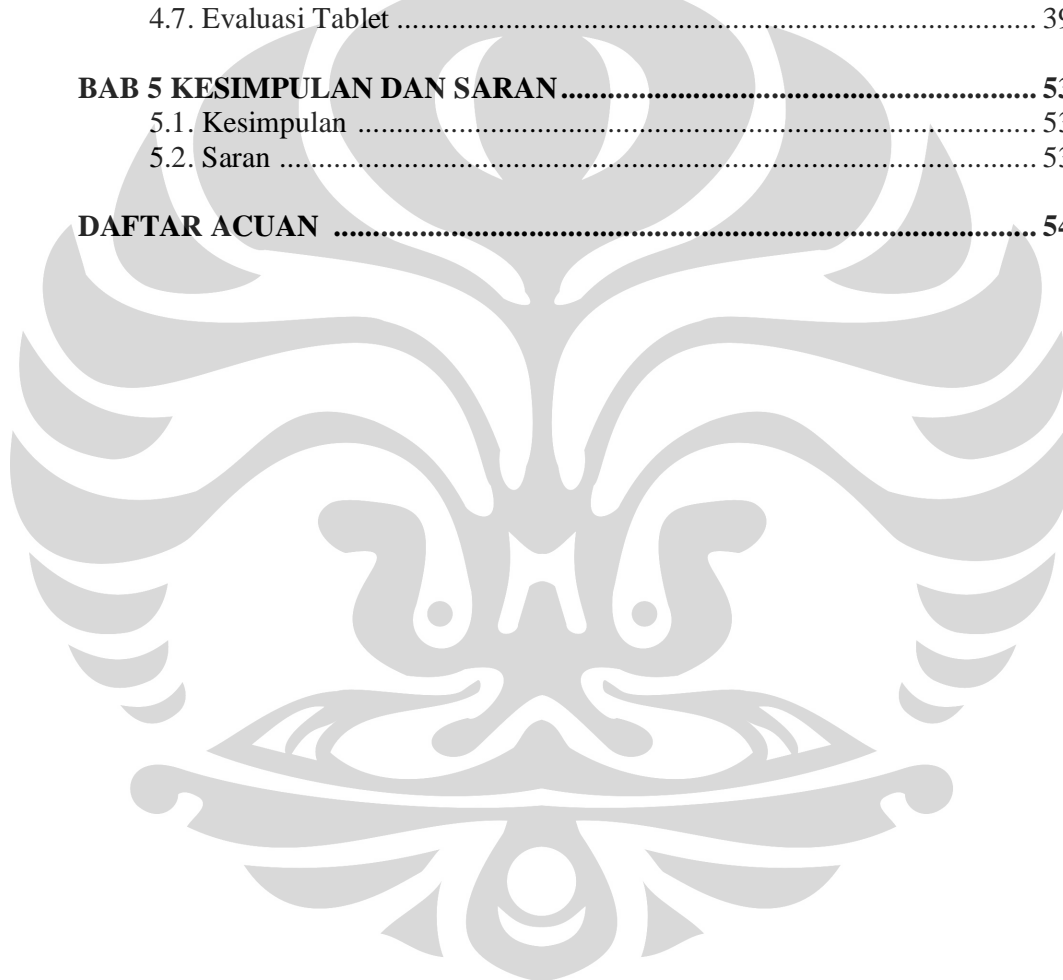
Keywords:

Famotidine, floating tablet, chitosan, co-process, sodium starch glycolate
xiv+67 pages : 26 figures; 12 tables; 9 appendices
Bibliography : 57 (1983-2010)

DAFTAR ISI

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	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Tujuan Penelitian	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1. Metode Koproses	4
2.2. Kitosan	5
2.3. Sodium Starch Glycolate (SSG)	7
2.4. Sistem Pelepasan Obat Terkendali	8
2.5. Sistem Penghantaran Obat Tertahan di Lambung	9
2.6. Sistem Tablet Mengapung	10
2.7. Pelepasan Obat	11
2.8. Famotidin	13
2.9. Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)	14
BAB 3 METODE PENELITIAN	16
3.1. Lokasi dan Waktu Penelitian	16
3.2. Alat	16
3.3. Bahan	16
3.4. Cara Kerja	17
3.4.1. Pembuatan Eksipien Koproses Kitosan-SSG	17
3.4.2. Karakterisasi Fisik Eksipien Koproses	17
3.4.2.1. Penampilan Fisik	17
3.4.2.2. Analisis Termal	17
3.4.3. Karakterisasi Kimia Eksipien Koproses	18
3.4.4. Karakterisasi Fungsional Eksipien Koproses	18
3.4.4.1. Kekuatan Gel	18
3.4.4.1. Daya Mengembang	18
3.4.5. Pembuatan Tablet Mengapung	19
3.4.6. Evaluasi Granul	20
3.4.7. Evaluasi Tablet	21

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....	25
4.1. Pembuatan Eksipien Koproses Kitosan-SSG	25
4.2. Karakterisasi Fisik Eksipien Koproses.....	26
4.2.1. Penampilan Fisik.....	26
4.2.2. Analisis Termal.....	26
4.3. Karakterisasi Kimia Eksipien Koproses.....	28
4.4. Karakterisasi Fungsional Eksipien Koproses	30
4.4.1. Kekuatan Gel	30
4.4.1. Daya Mengembang	31
4.5. Pembuatan Tablet Mengapung	34
4.6. Evaluasi Granul.....	36
4.7. Evaluasi Tablet	39
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	53
5.1. Kesimpulan	53
5.2. Saran	53
DAFTAR ACUAN	54

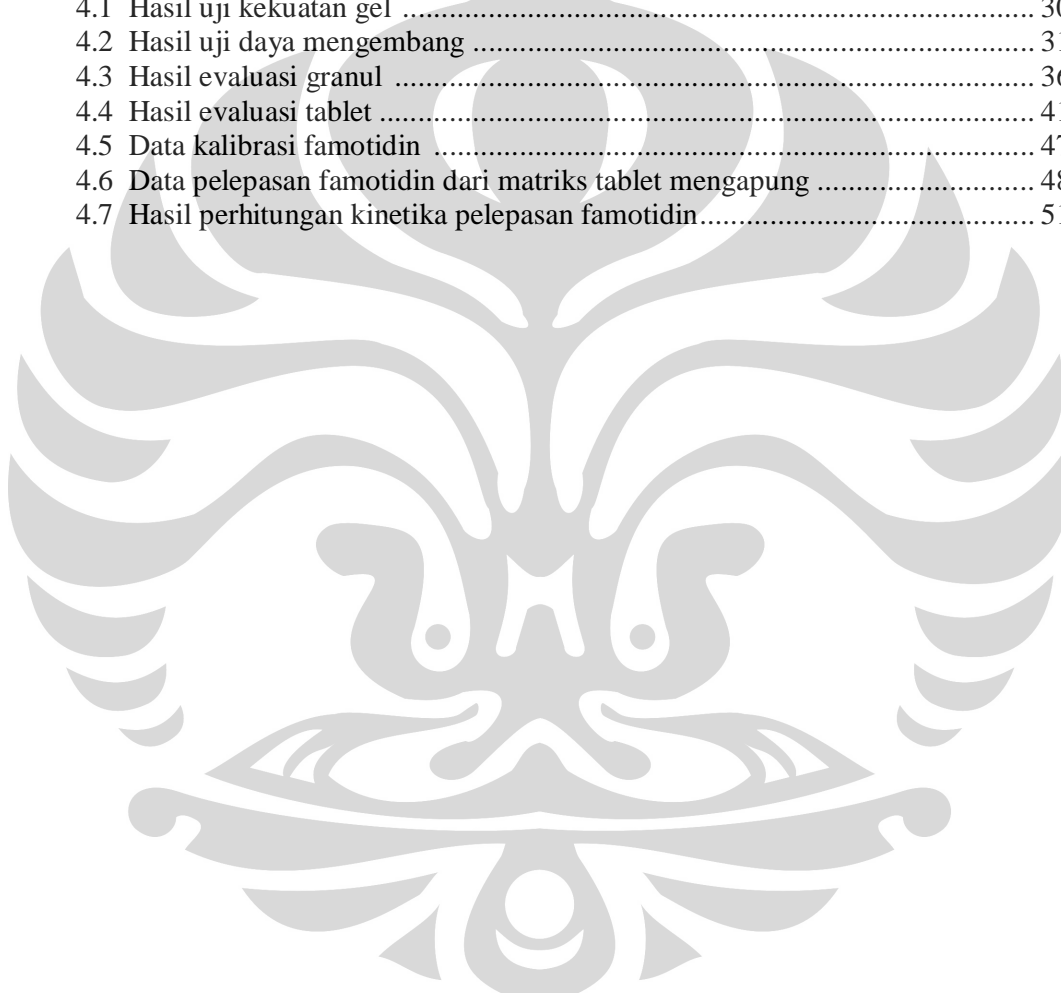


DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Skema metode koproses	4
2.2 Struktur kimia kitosan	6
2.3 Struktur kimia <i>sodium starch glycolate</i> (SSG).....	7
2.4 Sistem penghantaran obat tertahan di lambung	9
2.5 Struktur kimia famotidin	13
2.6 Struktur kimia HPMC	14
4.1 Serbuk eksipien koproses kitosan-SSG pada berbagai perbandingan	26
4.2 Termogram hasil analisis termal.....	27
4.3 Spektrum infra merah.....	29
4.4 Grafik daya mengembang	31
4.5 Lapisan-lapisan pada matriks hidrogel yang mengembang.....	32
4.6 Perbandingan bentuk serbuk sebelum dan setelah dilakukan uji daya mengembang.....	33
4.7 Alur pembuatan tablet mengapung	35
4.8 Hasil evaluasi kadar air granul.....	37
4.9 Hasil evaluasi indeks kompresibilitas granul	38
4.10 Hasil evaluasi berat jenis granul	38
4.11 Hasil evaluasi laju alir granul	39
4.12 Penampilan masing-masing formula tablet mengapung	40
4.13 Hasil evaluasi keseragaman bobot tablet.....	42
4.14 Hasil evaluasi keseragaman ukuran tablet.....	42
4.15 Hasil evaluasi keregasan tablet	43
4.16 Proses mengapung tablet	45
4.17 Spektrum serapan famotidin	46
4.18 Kurva kalibrasi famotidin	47
4.19 Profil pelepasan famotidin.....	49
4.20 Hasil evaluasi kandungan obat	52

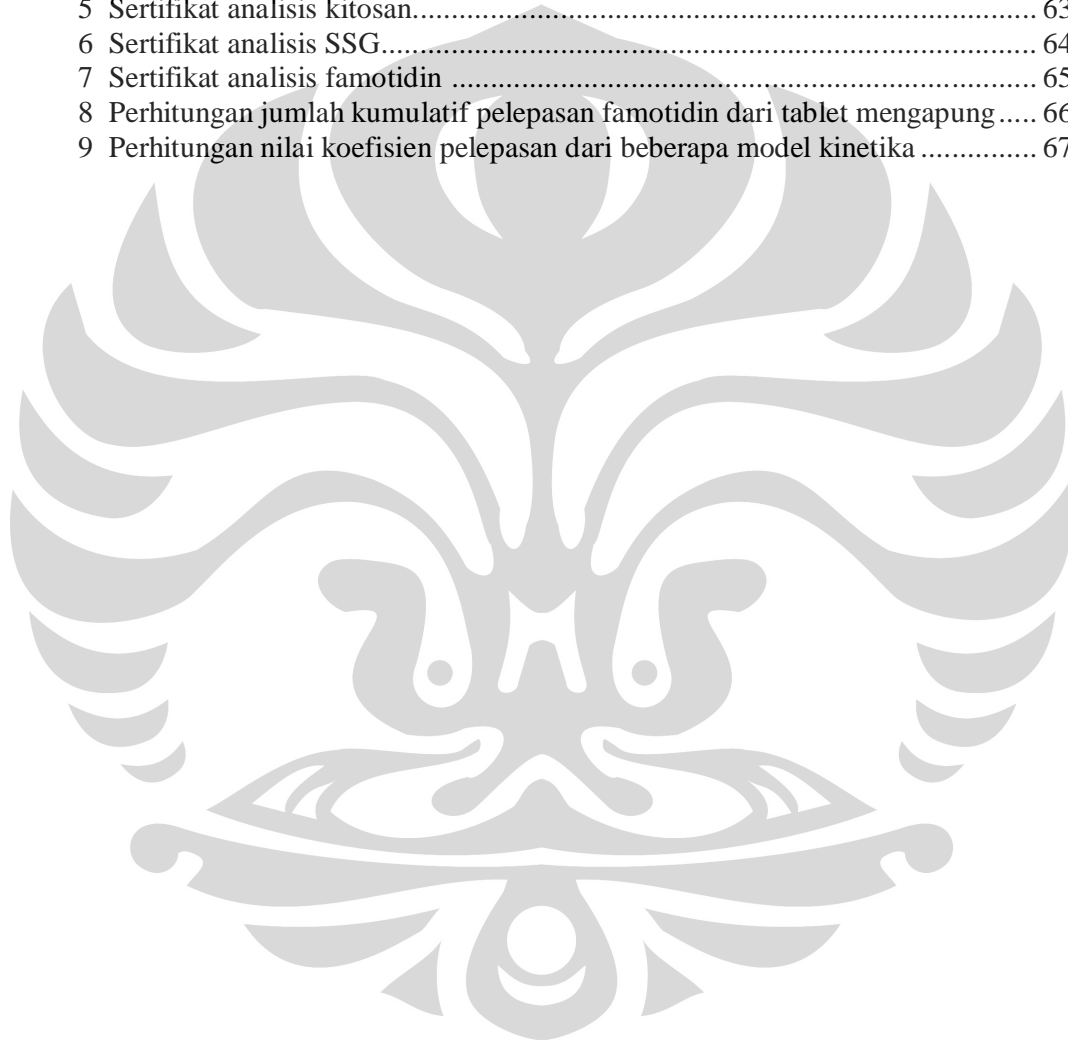
DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Kriteria penerimaan uji disolusi tablet lepas terkendali	13
3.1 Formula tablet mengapung	19
3.2 Hubungan indeks kompresibilitas dengan sifat alir serbuk.....	20
3.3 Hubungan sudut reposit dengan sifat alir serbuk	21
3.4 Persyaratan uji keseragaman bobot tablet	22
4.1 Hasil uji kekuatan gel	30
4.2 Hasil uji daya mengembang	31
4.3 Hasil evaluasi granul	36
4.4 Hasil evaluasi tablet	41
4.5 Data kalibrasi famotidin	47
4.6 Data pelepasan famotidin dari matriks tablet mengapung	48
4.7 Hasil perhitungan kinetika pelepasan famotidin.....	51



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Termogram kitosan	59
2 Termogram SSG	60
3 Termogram ekspiens koproses kitosan-SSG (1:1)	61
4 Termogram campuran fisik kitosan-SSG (1:1)	62
5 Sertifikat analisis kitosan	63
6 Sertifikat analisis SSG	64
7 Sertifikat analisis famotidin	65
8 Perhitungan jumlah kumulatif pelepasan famotidin dari tablet mengapung	66
9 Perhitungan nilai koefisien pelepasan dari beberapa model kinetika	67



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kitosan merupakan biopolimer kationik yang dihasilkan dari N-deasetilasi kitin, yang merupakan komponen utama kulit udang atau kepiting (Hejazi & Amiji, 2003). Kitosan telah banyak digunakan dalam aplikasi biomedis karena bersifat biokompatibel, toksisitas rendah, dan biodegradabel (Kotwal dkk., 2007). Salah satu pemanfaatan kitosan dalam bidang farmasi adalah sebagai hidrogel (Berger dkk., 2004; Patel, 2006; Bushetti dkk., 2009). Hidrogel merupakan jaringan tiga dimensi hidrofilik yang tersusun atas rantai polimer yang dapat memerangkap sejumlah besar air atau cairan biologis (Bushetti, 2009). Oleh karena itu, hidrogel dapat digunakan untuk mengontrol pelepasan obat dalam berbagai formulasi farmasetik (Piyakulawat dkk., 2007). Penggunaan kitosan sebagai hidrogel dapat dikombinasi dengan polimer lain untuk meningkatkan kemampuan dalam menahan pelepasan obat.

Kombinasi kitosan dengan polimer lain dapat dilakukan secara kimia maupun fisika. Beberapa penelitian yang telah dilakukan untuk mengkombinasi kitosan secara kimia antara lain dengan menautsilangkan kitosan dengan polimer lain menggunakan suatu agen taut silang (*crosslinker*) atau membuat kompleks dengan polimer lain (Berger dkk., 2004). Akan tetapi, kombinasi secara kimia tersebut kurang praktis apabila dibandingkan dengan kombinasi secara fisika, karena memerlukan kondisi tertentu serta tahap-tahap yang rumit. Metode kombinasi secara fisika dalam pengembangan eksipien yang sedang banyak diteliti saat ini adalah koproses, yaitu kombinasi fisika yang dilakukan dengan cara menggabungkan satu eksipien ke dalam struktur partikel eksipien lainnya dengan menggunakan proses pengeringan bersama untuk meningkatkan sinergisitas dan sifat fungsional eksipien penyusunnya. Eksipien koproses memerlukan lebih sedikit persyaratan uji yang berkaitan dengan keamanan dan toksisitas dibandingkan dengan eksipien hasil kombinasi kimia yang memiliki

struktur kimia baru (Nachegari & Bansal, 2004). Di samping itu, penggunaan eksipien koproses yang memiliki berbagai sifat fungsional lebih efisien karena dapat mengurangi jumlah penggunaan eksipien tunggal sehingga dapat menurunkan keseluruhan biaya produksi. Meskipun tidak mengalami perubahan kimia, eksipien koproses menunjukkan karakteristik yang berbeda dengan campuran fisik dari masing-masing eksipien penyusunnya (Gohel & Jogani, 2005). Beberapa penelitian yang telah dilakukan di antaranya adalah koproses antara polivinil asetat dengan polivinil pirolidon (Fussnegger, 2007), *crospovidone* dengan *sodium starch glycolate* (SSG) (Mukesh dkk., 2007), dan mikrokrystalin selulosa dengan *crospovidone* dan SSG (Avachat & Ahire, 2007).

SSG merupakan polimer anionik hasil karboksimetilasi dari pati kentang (Bolhuis, 1986; Pongjanyakul & Puttipipatkachorn, 2007). SSG dapat mengembang hingga 20 kali beratnya (Miller, 2003), serta dapat membentuk gel di dalam air (Gursoy dkk., 1999). SSG biasa digunakan sebagai disintegran pada formulasi kapsul dan tablet. Namun pada konsentrasi di atas 40%, SSG membentuk *barrier* kental yang dapat menahan pelepasan obat (Bolhuis dkk., 1997). SSG memiliki harga yang relatif murah karena merupakan salah satu polimer yang sumbernya melimpah di alam (pati kentang), sedangkan harga kitosan masih relatif mahal. Apabila kitosan dapat dikombinasi secara fisika dengan SSG, maka selain dapat meningkatkan sifat fungsional juga dapat memperoleh eksipien dengan harga yang lebih murah dari kitosan.

Pada penelitian ini akan dibuat eksipien koproses kitosan-SSG yang kemudian digunakan sebagai matriks pada tablet mengapung. Sistem tablet mengapung merupakan sistem penghantaran obat tertahan di lambung yang bertujuan untuk meningkatkan waktu tinggal obat di dalam lambung sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (Garg & Gupta, 2008). Sistem tersebut sangat bermanfaat untuk obat-obat yang terdegradasi di usus dan obat-obat seperti antasid, antibiotik, atau enzim tertentu yang bekerja lokal di lambung atau daerah proksimal usus halus. Selain itu, sistem tersebut juga bermanfaat untuk obat-obat yang kelarutannya rendah di pH basa dan absorpsinya besar di lambung (Putheti & Patil, 2009; Timmermans & Moes, 1990). Eksipien koproses kitosan-SSG

diharapkan dapat digunakan sebagai matriks yang mampu menahan pelepasan obat dalam sediaan tablet mengapung.

Model obat yang digunakan pada penelitian ini adalah famotidin, yaitu obat tukak lambung golongan antagonis reseptor H₂ (Ganiswarna (ed.), 1995). Penghambatan terhadap reseptor H₂ di lambung mengakibatkan penurunan sekresi asam lambung. Famotidin memiliki waktu paruh yang pendek (2,5-4 jam) dan bioavailabilitas yang rendah (40-45%). Di samping itu famotidin memiliki aksi kerja lokal terhadap reseptor dinding sel parietal di lambung. Oleh karena itu, sistem penghantaran obat tertahan di lambung merupakan sistem yang tepat untuk meningkatkan bioavailabilitas dan efikasi famotidin dalam menurunkan sekresi asam lambung (Jaimini, 2007).

1.2. Tujuan Penelitian

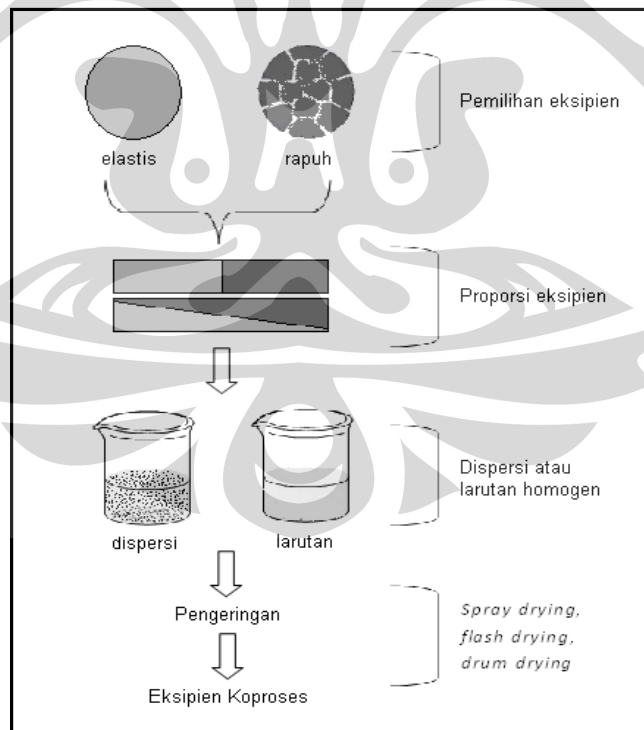
Mengkarakterisasi eksipien koproses kitosan-SSG yang digunakan sebagai matriks pada tablet mengapung dan mengevaluasi profil pelepasan obat secara *in vitro* dalam sediaan tablet mengapung yang mengandung eksipien koproses kitosan-SSG dengan menggunakan famotidin sebagai model obat.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Metode Koproses

Koproses adalah kombinasi fisika yang dilakukan dengan cara menggabungkan satu eksipien ke dalam struktur partikel eksipien lainnya dengan menggunakan proses pengeringan bersama (*co-drying*). Tujuannya adalah untuk meningkatkan sinergisitas dan fungsionalitas, mengubah sifat fisikomekanik, serta menutupi kekurangan masing-masing eksipien penyusunnya. Metode koproses dilakukan dengan mencampurkan larutan atau dispersi homogen dari bahan-bahan yang akan dikoproses, kemudian dikeringkan dengan cara *spray drying*, *flash drying*, atau *drum drying* (Nachaevari & Bansal, 2004). Skema metode koproses dapat dilihat pada gambar berikut:



[Sumber: Nachaevari & Bansal, 2004]

Gambar 2.1 Skema metode koproses (telah diolah kembali)

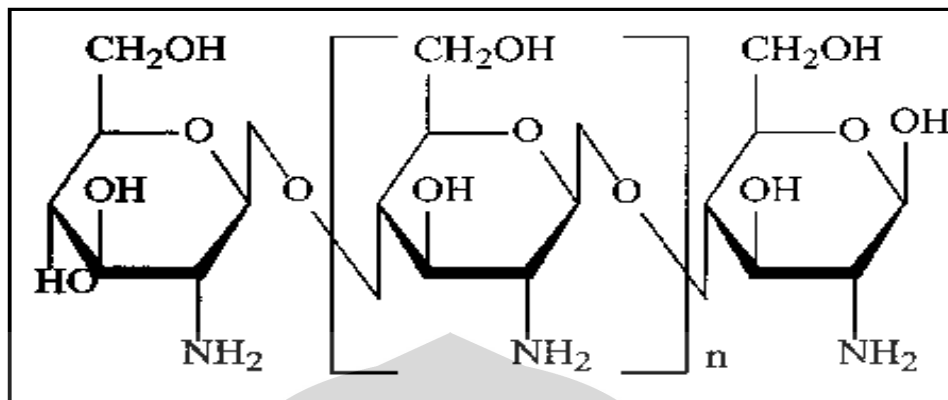
Eksipien yang dikoproses tidak menunjukkan perubahan kimia. Hal tersebut mengurangi kekhawatiran yang berkaitan dengan pengaturan perusahaan selama fase pengembangan produk, karena memerlukan lebih sedikit persyaratan uji yang berkaitan dengan keamanan dan toksisitas dibandingkan dengan eksipien hasil kombinasi kimia yang memiliki struktur kimia baru (Nachaegari & Bansal, 2004). Meskipun tidak terjadi perubahan kimia, eksipien koproses menunjukkan karakteristik yang berbeda dengan campuran fisik dari masing-masing eksipien penyusunnya (Gohel & Jogani, 2005). Penggunaan eksipien koproses yang memiliki berbagai sifat fungsional dapat mengurangi jumlah penggunaan eksipien tunggal, sehingga dapat menurunkan keseluruhan biaya produksi (Nachaegari & Bansal, 2004).

Beberapa contoh eksipien koproses antara lain:

1. Koproses superdisintegran yang terdiri dari *crospovidone* dan SSG. Koproses tersebut memperlihatkan karakteristik kompresi yang baik, serta waktu disintegrasi yang cepat (Mukesh dkk., 2007).
2. Koproses mikrokristalin selulosa dengan *colloidal silicon dioxide*, *crospovidone* dan SSG. Koproses tersebut memiliki karakteristik fungsional sebagai pengisi, pengikat, sekaligus disintegran (Avachat & Ahire, 2007).
3. Kollidon SR, yaitu koproses polivinil asetat dengan polivinil pirolidon. Koproses tersebut dapat digunakan sebagai eksipien untuk tujuan lepas lambat dan dapat dicetak langsung karena memiliki laju alir yang baik (Fussnegger, 2007).

2.2. Kitosan

Kitosan merupakan senyawa hasil deasetilasi kitin yang diekstraksi dari cangkang udang atau kepiting. Cangkang didemineralisasi, dideproteinasi dan didekolorisasi hingga dihasilkan kitin, kemudian kitin dideasetilasi hingga diperoleh kitosan (Paul & Sharma, 2000). Struktur kitosan berupa polisakarida linier yang terdiri dari kopolimer β (1-4)-2 amino-2-deoksi-D-glukosa (D-glukosamin) dan 2-asetamido-2-deoksi-D-glukosa (N-asetil-D-glukosamin) (Sakkinen, 2003).



[Sumber: Miller, 2003]

Gambar 2.2 Struktur kimia kitosan (telah diolah kembali)

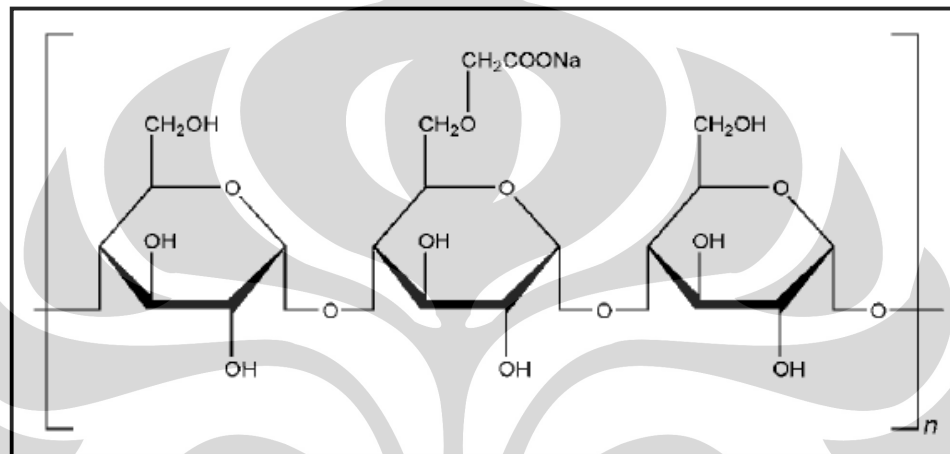
Kitosan berupa serbuk atau serpihan berwarna putih atau putih kekuningan dan tidak berbau. Kitosan sedikit larut dalam air, praktis tidak larut dalam etanol, dan segera larut dalam asam organik. Kitosan akan bersifat kationik dalam lingkungan asam. Hal tersebut dikarenakan kitosan memiliki gugus amin yang dapat terprotonasi oleh H^+ dari asam. pKa kitosan diketahui sekitar 6,5. Adanya sejumlah gugus amin pada struktur kitosan memungkinkan terjadinya reaksi kimia dengan sistem anionik yang mengakibatkan perubahan sifat fisikokimia dari kombinasi tersebut (Singla, 2001).

Kelarutan kitosan juga bergantung pada derajat deasetilasinya. Kitosan dapat menahan air di dalam strukturnya dan membentuk gel secara spontan di lingkungan asam. Kitosan memberikan viskositas yang sama dalam asam asetat 1%, 5%, dan 10% (Singla, 2001). Penurunan pH akan menyebabkan peningkatan viskositas. Hal tersebut dikarenakan pada pH rendah terjadi perubahan konformasi kitosan menjadi lebih renggang, karena adanya gaya tolak menolak antara gugus amin yang bermuatan. Viskositas juga meningkat apabila derajat deasetilasi meningkat (Sakkinen, 2003).

Kitosan banyak digunakan dalam aplikasi biomedis karena bersifat biokompatibel, toksisitas rendah, dan biodegradabel (Kotwal dkk., 2007). Disamping itu, kitosan dapat digunakan untuk berbagai sistem penghantaran obat karena dapat membentuk gel (Paul & Sharma, 2000).

2.3. Sodium Starch Glycolate (SSG)

SSG merupakan karboksimetil eter tersubstitusi dari poly- α -glukopiranososa yang diperoleh dari taut silang dan karboksimetilasi amilum kentang (Tarirai, 2005). Menurut USPNF (2007), SSG merupakan garam natrium dari karboksimetil eter amilum yang mengandung 2,8-4,2% natrium.



[Sumber: Miller, 2003]

Gambar 2.3 Struktur kimia SSG (telah diolah kembali)

Ada dua tipe SSG, yaitu tipe A dan tipe B. SSG tipe A memiliki rentang pH 5,5-7,5 sedangkan tipe B memiliki rentang pH 3,0-5,0 apabila sebanyak 1 gram zat didispersikan ke dalam 30 mL air (Bolhuis, 1986). SSG berupa serbuk yang mudah mengalir, sangat halus, berwarna putih, tidak berbau, praktis tidak larut dalam air dan sedikit larut dalam etanol 95%. Berat molekul SSG berkisar antara 5×10^5 - 1×10^6 . Partikel SSG terdiri dari granul sferis berdiameter 30-100 μm , dengan beberapa granul yang kurang sferis berdiameter 10-35 μm . Pada konsentrasi 2% b/v SSG terdispersi dalam air dingin dan mengendap membentuk lapisan. SSG tidak dapat meleleh tetapi berpijar pada suhu 200°C . Dispersi SSG 4% b/v dalam air memiliki viskositas 200 cP. SSG tidak dapat mengalami reaksi polimerisasi (Reynolds, 1982; PhEur, 2005). SSG memiliki kapasitas pengembangan yang besar. Di dalam air, SSG dapat mengembang sebanyak 20 hingga 300 kali beratnya (Miller, 2003; PhEur, 2005).

SSG biasa digunakan sebagai disintegran pada formulasi kapsul dan tablet. Namun pada konsentrasi di atas 40%, SSG membentuk *barrier* kental yang dapat menahan pelepasan obat (Bolhuis dkk., 1997). SSG juga dapat digunakan sebagai agen pensuspensi (Miller, 2003).

2.4. Sistem Pelepasan Obat Terkendali

Sistem pelepasan obat terkendali merupakan sistem penghantaran obat dengan laju yang spesifik selama periode waktu tertentu. Sistem tersebut juga merupakan metode untuk meningkatkan lokalisasi obat pada tempat kerjanya (Jain, 2008). Teknologi pada sistem pelepasan obat terkendali umumnya meliputi sistem matriks dan sistem reservoir. Obat pada sistem matriks terdispersi dalam polimer, sedangkan obat pada sistem reservoir terletak di tengah (inti) dan diselimuti oleh lapisan polimer. Polimer yang digunakan untuk mengendalikan laju pelepasan obat dapat bersifat hidrofilik maupun hidrofobik. Untuk sediaan dengan rute oral, polimer hidrofilik lebih banyak digunakan karena murah dan umumnya biokompatibel (Tiwari & Rajabi-Siahboomi, 2008).

Mekanisme pelepasan obat dari tablet dengan matriks hidrofilik melibatkan mekanisme difusi dan erosi. Ketika tablet terbasahi, polimer matriks mengalami relaksasi dan mengembang membentuk suatu lapisan gel. Obat yang berada pada lapisan terluar akan terlarut lebih dulu, kemudian berdifusi keluar dari matriks. Proses hidrasi polimer terus terjadi hingga polimer mengalami relaksasi secara sempurna dan tidak dapat lagi menahan integritas lapisan gel. Pada saat tersebut matriks mulai mengalami erosi (Jantzen, 1996; Tiwari & Rajabi-Siahboomi, 2008).

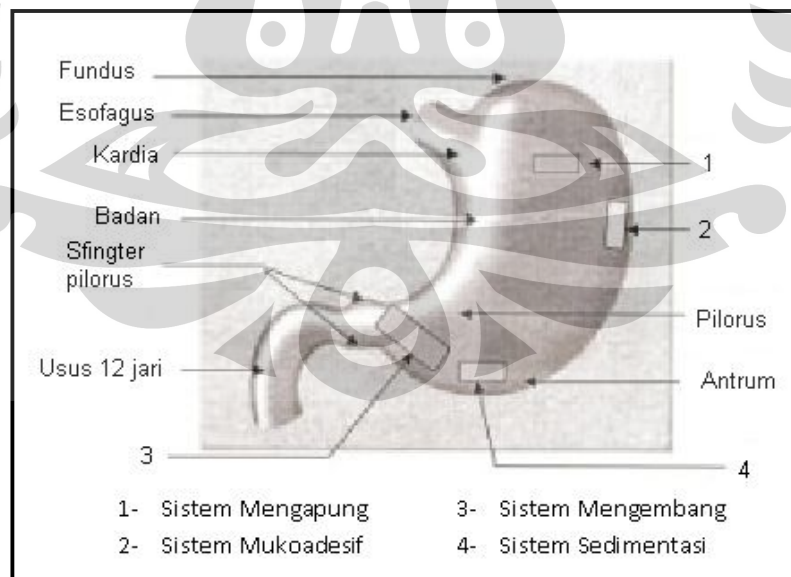
Syarat obat yang sesuai untuk sistem pelepasan obat terkendali adalah sebagai berikut (Ansel, 1999):

1. Tidak diabsorpsi dan/atau diekskresi sangat cepat atau sangat lambat.
2. Memberikan efek terapi pada dosis yang kecil.
3. Memiliki indeks terapi yang cukup besar.
4. Terutama digunakan untuk pengobatan kronik.

2.5. Sistem Penghantaran Obat Tertahan di Lambung

Sistem penghantaran obat tertahan di lambung bertujuan untuk meningkatkan waktu tinggal obat di dalam lambung sehingga absorpsinya maksimum. Obat-obat yang menggunakan sistem penghantaran ini biasanya obat-obat yang sukar larut, sehingga dengan memperpanjang waktu kontak dengan medium disolusinya akan dapat meningkatkan disolusi dan absorpsinya. Sistem penghantaran obat tertahan di lambung juga banyak dimanfaatkan untuk obat-obat yang absorpsinya besar di lambung, atau obat lokal yang bekerja di lambung. Selain itu, sistem penghantaran tersebut merupakan solusi untuk obat-obat yang tidak stabil atau terdegradasi di usus (Timmermans & Moes, 1990).

Agar dapat tertahan di lambung, suatu sediaan harus dapat menahan gerakan peristaltik, kontraksi konstan, mekanisme penghalusan dan pengocokan dalam lambung. Selain itu, sediaan tersebut juga harus dapat melawan waktu pengosongan lambung sebelum melepas obat (Arora dkk., 2005). Beberapa teknik yang dilakukan untuk membuat obat agar tertahan di lambung antara lain dengan membuat sistem menggapung, sistem mukoadesif, sistem sedimentasi, dan sistem mengembang (Timmermans & Moes, 1990).



[Sumber: Deshpande, 1996]

Gambar 2.4 Sistem penghantaran obat tertahan di lambung (telah diolah kembali)

2.6. Sistem Tablet Mengapung

Sistem penghantaran tablet mengapung merupakan sistem tablet yang memiliki berat jenis lebih rendah daripada berat jenis cairan lambung, sehingga tablet dapat tetap mengapung di permukaan tanpa mempengaruhi atau dipengaruhi oleh kecepatan pengosongan lambung (Timmermans & Moes, 1990). Tablet mengapung dapat terhindar dari siklus pengosongan lambung karena tetap berada di permukaan.

Siklus pengosongan lambung umumnya terjadi setiap 2-3 jam, yang terbagi menjadi 4 fase (Wilson & Washington, 1989):

1. Fase I (fase basal) berlangsung selama 40-60 menit dengan kontraksi yang jarang.
2. Fase II (fase *pra-burst*) berlangsung selama 40-60 menit dengan frekuensi kontraksi yang perlahan-lahan semakin meningkat.
3. Fase III (fase *burst*) terjadi selama 4-6 menit, berupa kontraksi teratur dengan intensitas tinggi yang terjadi dalam waktu singkat. Pada fase ini, bahan-bahan yang tidak tercerna disapu keluar dari lambung menuju usus halus.
4. Fase IV berlangsung selama 0-5 menit, dan terjadi diantara fase III dan fase I dalam siklus yang berurutan.

Sistem penghantaran tablet mengapung dibagi menjadi dua, yaitu sistem *effervescent* dan sistem *non-effervescent* (Arora dkk., 2005).

1. Sistem *effervescent*

Komposisi tablet pada sistem *effervescent* terdiri dari polimer yang dapat mengembang seperti metilselulosa dan kitosan, dan senyawa *effervescent* pembentuk gas seperti NaHCO_3 , asam tartrat, dan asam sitrat. Senyawa-senyawa tersebut diformulasikan sedemikian rupa sehingga ketika kontak dengan cairan lambung CO_2 dibebaskan dan terperangkap dalam hidrokoloid yang mengembang, sehingga tablet dapat mengapung.

2. Sistem *non-effervescent*

Tablet mengapung sistem *non-effervescent* tidak menggunakan senyawa pembentuk gas, tetapi menggunakan hidrokoloid derivat selulosa yang dapat membentuk gel atau dapat mengembang, polisakarida, dan polimer pembentuk

matriks seperti polikarbonat, poliakrilat, dan polistiren. Metode formulasinya sangat sederhana yaitu hanya dicampur dengan komponen tablet yang lainnya kemudian dicetak. Setelah menyentuh cairan lambung, tablet akan mengembang hingga mencapai berat jenis lebih kecil dari berat jenis cairan lambung. Adanya udara yang terperangkap di dalam matriks yang mengembang menyebabkan tablet dapat mengapung.

2.7. Pelepasan Obat

Pelepasan obat dari suatu matriks dipengaruhi oleh viskositas polimer, ukuran partikel polimer, rasio obat-polimer, kelarutan obat, ukuran partikel obat, tekanan kompresi tablet, bentuk tablet, eksipien, formulasi, teknik pembuatan, dan medium disolusi (Ravi dkk., 2007).

Persamaan yang umum digunakan untuk menjelaskan kinetika pelepasan obat dari suatu matriks antara lain (Gennaro, 1990; Siepmann & Peppas, 2001):

1. Persamaan Orde Nol

$$M_t/M_0 = k_0.t \quad (2.2)$$

2. Persamaan Orde Satu

$$\ln M_t/M_0 = k_1.t \quad (2.3)$$

3. Persamaan Higuchi

$$M_t/M_0 = k_H.t^{1/2} \quad (2.4)$$

4. Persamaan Ritger Peppas

$$\ln M_t/M_0 = n \ln t + \ln k \quad (2.5)$$

Keterangan:

M_t/M_0 = fraksi obat yang lepas pada waktu t
 k_0, k_1, k_H, k = konstanta pelepasan obat untuk masing-masing persamaan
 n = eksponen difusi Peppas

Pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde nol akan menunjukkan hubungan yang linear antara jumlah obat yang dilepaskan matriks 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 profil pelepasan obat yang mengikuti persamaan orde satu menunjukkan laju pelepasan obat yang bergantung pada konsentrasi obat dalam sediaan.

Kinetika Higuchi menunjukkan profil pelepasan obat yang bergantung akar waktu dan proses pelepasan obatnya dikendalikan oleh difusi. Pelepasan obat semakin lama semakin lambat, karena jarak difusi obat dari dalam matriks hingga permukaan terluar semakin lama semakin panjang sehingga dibutuhkan waktu yang lebih lama untuk membawa obat dari bagian dalam keluar tablet.

Kinetika Korsmeyer-Peppas bergantung pada 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 terjadi 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*, dan jika $n > 0,89$ maka mekanisme pelepasan obat mengikuti *super case II transport*, yang menggambarkan pelepasan obat terjadi akibat difusi dan erosi polimer matriks (Dash dkk., 2010).

Mekanisme pelepasan obat dapat diketahui dengan melakukan uji disolusi. Disolusi merupakan proses ketika 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 dalam pelarut dari daerah dengan konsentrasi obat tinggi ke daerah dengan konsentrasi obat rendah (Shargel & Yu, 2004).

Menurut Farmakope Indonesia IV (1995), uji disolusi suatu sediaan tablet dapat dilakukan dengan menggunakan alat yang terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor dan keranjang yang berbentuk

silinder (aparatus 1), atau batang logam dengan ujung yang berbentuk dayung (aparatus 2). Wadah tercelup sebagian dalam tangas air yang suhunya dipertahankan $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Media disolusi yang digunakan sesuai dengan yang tertera dalam masing-masing monografi.

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

Tabel 2.1 Kriteria penerimaan uji disolusi untuk tablet lepas terkendali

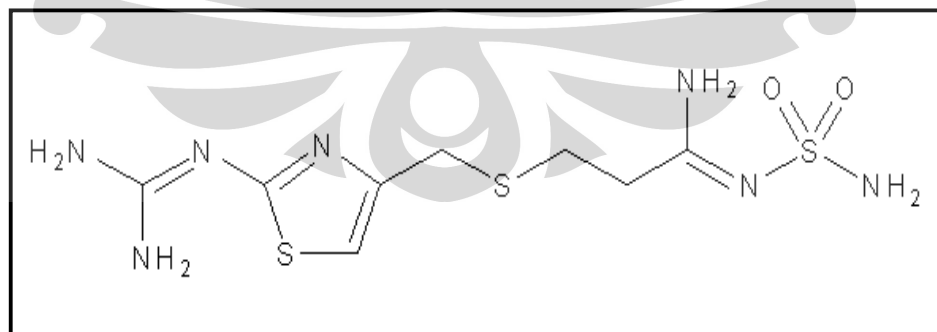
Waktu (jam)	Jumlah Obat Terdisolusi (%)
0,25 D	20-50 %
0,5 D	45-75 %
1,0 D	≥ 75 %

Keterangan:

D adalah frekuensi dosis lazim yang tertera pada label atau interval pemberian dosis.

2.8. Famotidin

Famotidin berupa serbuk kristalin berwarna putih kekuningan, peka terhadap cahaya, dan sangat sukar larut dalam air. Panjang gelombang maksimum spektrum ultra violet famotidin dalam asam encer adalah 265 nm dan dalam basa adalah 286 nm (Moffat, 2005).



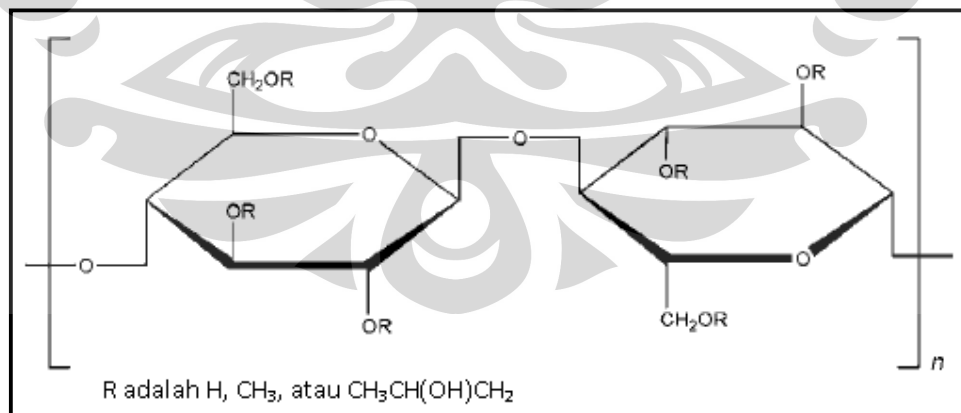
[Sumber: The Merck Index, 2001]

Gambar 2.5 Struktur kimia famotidin

Famotidin merupakan obat yang bekerja menghambat reseptor H_2 pada sel-sel parietal mukosa lambung secara selektif dan reversibel. Bioavailabilitas famotidin yang diberikan secara oral adalah 40-50%. Famotidin mempunyai waktu paruh 2,5-4 jam, dan akan mencapai kadar puncak plasma dalam waktu 2 jam. Efek samping famotidin ringan dan jarang terjadi, biasanya berupa pusing, diare, dan konstipasi (Ganiswarna (ed.), 1995). Dosis famotidin untuk pengobatan adalah 40 mg/hari sesudah makan malam, dan 20 mg/hari untuk pencegahan (Tan & Raharja, 2002).

2.9. Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

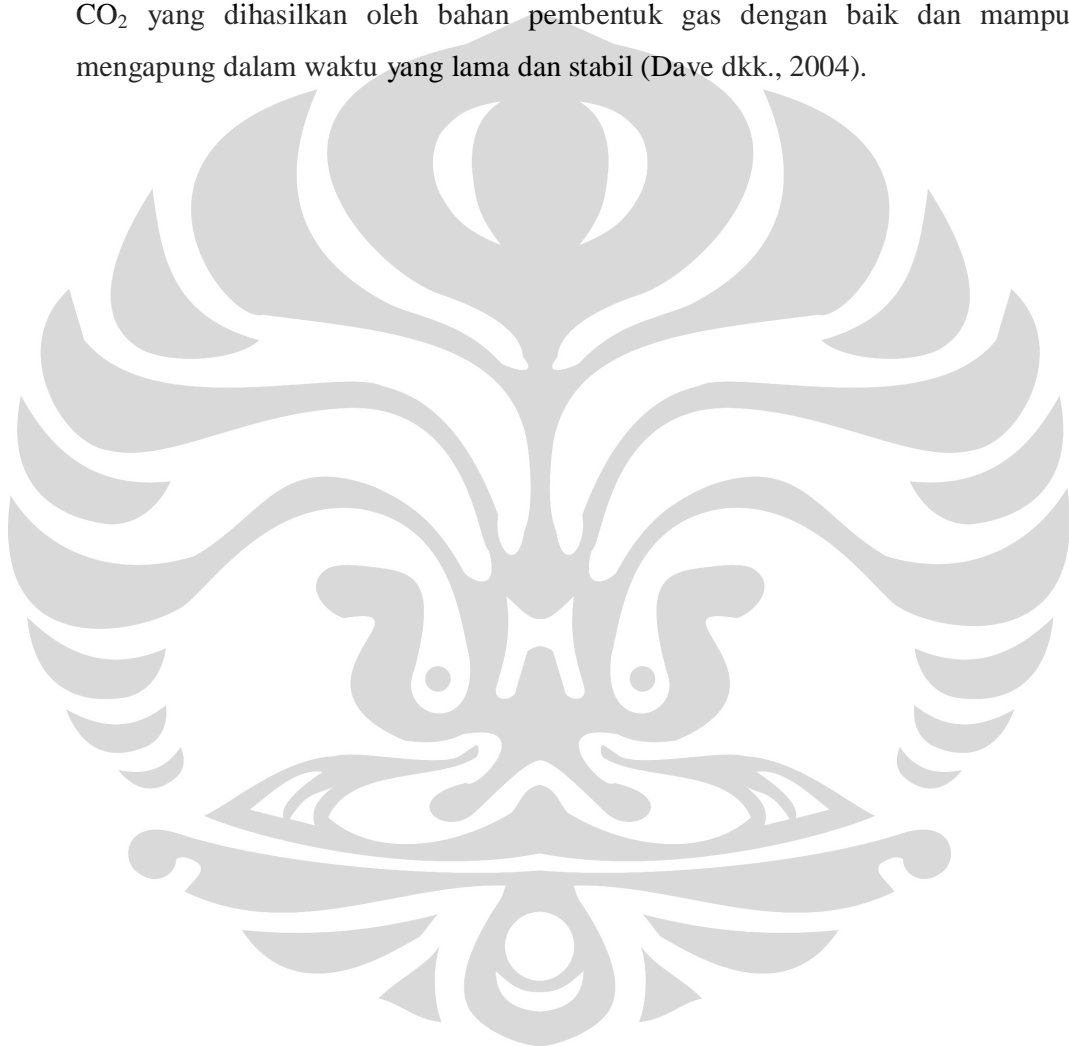
HPMC merupakan selulosa yang tersubstitusi o-metil dan o-(2-hidroksipropil). Proporsi kedua substitusi tersebut akan mempengaruhi kecepatan hidrasi dari partikel-partikel HPMC serta kekuatan gelnya. Berat molekul HPMC berkisar antara 1×10^4 - $1,5 \times 10^6$. HPMC berbentuk serbuk atau granul halus berwarna putih, tidak berasa dan tidak berbau. Dalam bidang farmasetika, HPMC biasanya digunakan sebagai agen penyalut, agen pensuspensi, agen penstabil, agen pembentuk film, agen pembasah, matriks tablet lepas terkendali, dan pengikat tablet (Miller, 2003).



[Sumber: Miller, 2003]

Gambar 2.6 Struktur kimia HPMC (telah diolah kembali)

HPMC tersedia dalam berbagai tingkatan viskositas. Untuk sediaan lepas terkendali, HPMC yang dipilih adalah jenis *high viscosity* (kekentalan tinggi) dan berbobot molekul tinggi karena jenis tersebut dapat menurunkan kecepatan pelepasan obat dari matriks (Streubel, 2003). Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa formula tablet mengapung yang menggunakan HPMC sebagai matriks memiliki kekuatan gel yang baik sehingga mampu memerangkap CO₂ yang dihasilkan oleh bahan pembentuk gas dengan baik dan mampu mengapung dalam waktu yang lama dan stabil (Dave dkk., 2004).



BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Formulasi Tablet dan Laboratorium Farmasetika Departemen Farmasi Fakultas MIPA Universitas Indonesia Depok dari bulan Februari hingga Mei 2010.

3.2. Alat

Neraca analitik EB-330 (Shimadzu, Jepang), pH meter (Jenway, Jerman), *double drum dryer* (R. Simon Dryers, Inggris), *blender* (Philips, Belanda), *differential scanning calorimeter* (Perkin Elmer, USA), spektrofotometer infra merah (Shimadzu, Jepang), *texture analyser* 3305 (Rheoner, Jerman), spektrofotometer UV-Vis tipe V-630 (JASCO, Jepang), *moisture analyser* AMB 50 (Adam, USA), *flowmeter* GDT (Erweka, Jerman), *dissolution tester* Electrolab TDT-08L (Merck, Jerman), *friability tester* TAR (Erweka, Jerman), *hardness tester* TBH 28 (Erweka, Jerman), mesin cetak tablet AR400 (Erweka, Jerman), jangka sorong (Vernier Caliper, China), *bulk-tapped density* 245-2E (Pharmerq, Indonesia), ayakan (Retsch, Jerman), kompor listrik, termometer, *homogenizer*, oven, desikator dan alat-alat gelas.

3.3. Bahan

Kitosan (Vital House, Indonesia), SSG (Nandasan, India), famotidin (Impex Quimica, Spanyol), HPMC E4M (diperoleh dari PT.Sandoz, Indonesia), natrium bikarbonat (diperoleh dari PT.Brataco, Indonesia), talk, magnesium stearat (Merck, Jerman), HCl 37% (Merck, Jerman), asam asetat glasial (Merck, Jerman), polivinil pirolidon (BASF, Jerman), dan alkohol 96% (diperoleh dari PT.Brataco, Indonesia).

3.4. Cara Kerja

3.4.1. Pembuatan Eksipien Koproses Kitosan-SSG

Kitosan dilarutkan dalam asam asetat 0,5 N pH 2,9 dengan konsentrasi 5% b/v (I). SSG didispersikan dalam akuades suhu 70°C dengan konsentrasi 5% b/v (II). Selanjutnya dilakukan pencampuran antara I dan II dengan tiga perbandingan, yaitu 1:1, 1:2 dan 1:3. Campuran diaduk dengan *homogenizer* pada kecepatan 600 rpm selama 30 menit, kemudian dilakukan pengeringan dengan alat *double drum dryer*. Lapisan atau serpihan yang diperoleh dihaluskan dengan *blender* dan diayak hingga diperoleh ukuran partikel 60 mesh (160-250 µm). Kemudian dilakukan karakterisasi terhadap massa yang diperoleh. Sebagai perbandingan, dibuat campuran fisik kitosan-SSG dengan perbandingan 1:1.

3.4.2. Karakterisasi Fisik Eksipien Koproses

3.4.2.1. Penampilan Fisik

Uji penampilan fisik dilakukan terhadap serbuk eksipien koproses yang dihasilkan, yaitu meliputi bentuk, warna, dan bau.

3.4.2.2. Analisis Termal (Ribeiro dkk., 2005)

Analisis termal dilakukan dengan menggunakan alat DSC (*differential scanning calorimeter*). Eksipien koproses kitosan-SSG ditimbang dalam panci aluminium sebanyak 3-6 mg, kemudian dipanaskan dari 25°C hingga 350°C dengan kecepatan pemanasan 10°C/menit. Cara yang sama juga dilakukan terhadap serbuk kitosan, serbuk SSG, dan campuran fisik kitosan-SSG (1:1).

3.4.3. Karakterisasi Kimia Eksipien Koproses (Piyakulawat, 2007)

Karakterisasi kimia yang dilakukan adalah analisis gugus fungsi dengan menggunakan alat spektrofotometer infra merah FTIR (*Forrier Transform Infra Red*). Eksipien koproses kitosan-SSG ditimbang sebanyak 2 mg kemudian ditambah 98 mg serbuk KBr yang telah dikeringkan selama 24 jam dalam oven dengan suhu 105°C. Campuran tersebut digerus hingga homogen, kemudian dilakukan pemindaian dengan spektrofotometer infra merah dari daerah bilangan gelombang 4000 cm⁻¹ sampai dengan 400 cm⁻¹. Cara yang sama juga dilakukan terhadap serbuk kitosan, serbuk SSG, dan campuran fisik kitosan-SSG (1:1).

3.4.4. Karakterisasi Fungsional Eksipien Koproses

3.4.4.1. Kekuatan Gel

Pengukuran kekuatan gel dilakukan dengan menggunakan alat *texture analyser*. Eksipien koproses kitosan-SSG didispersikan dalam asam asetat 0,5 N pH 2,9 dengan konsentrasi 10% dan dimasukkan ke dalam wadah sampel. Alat penetrasi kemudian diturunkan menyentuh permukaan gel sampai gel tersebut pecah. Cara yang sama juga dilakukan terhadap serbuk kitosan, serbuk SSG, dan campuran fisik kitosan-SSG (1:1).

3.4.4.2. Daya Mengembang (Bigucci dkk., 2008)

Eksipien koproses kitosan-SSG ditimbang sebanyak 300 mg, dimasukkan ke dalam keranjang yang di dalamnya dilapisi kertas saring dan dicelupkan ke dalam 20 mL HCl 0,1 N dengan suhu 37±0,5°C. Kemudian dilakukan penimbangan setiap 1 jam hingga beratnya konstan, dan dihitung daya mengembangnya. Cara yang sama juga dilakukan terhadap serbuk kitosan, serbuk SSG, dan campuran fisik kitosan-SSG (1:1).

3.4.5. Pembuatan Tablet Mengapung

Eksipien koproses kitosan-SSG dengan perbandingan terpilih yang menunjukkan karakter paling baik selanjutnya digunakan sebagai matriks pada tablet mengapung. Pada penelitian ini, tablet mengapung dibuat dengan metode granulasi basah menggunakan pengikat larutan PVP 10% b/v dalam etanol 96%. Eksipien koproses (EK) kitosan-SSG dan HPMC dicampur secara fisik hingga homogen dengan perbandingan 1:1, 2:1, dan 3:1. Kemudian campuran dibagi menjadi dua, sebagian digranulasi dengan famotidin, dan sebagian digranulasi secara terpisah dengan sebagian NaHCO_3 . Granul yang diperoleh diayak dengan ayakan no.8 dan dikeringkan dengan oven suhu 40°C selama 4 jam. Granul yang telah kering diayak lagi dengan ayakan no.18 dan dicampur dengan sisa NaHCO_3 , talk dan Mg stearat hingga homogen, kemudian dicetak menjadi tablet. Hal yang sama juga dilakukan terhadap matriks campuran fisik kitosan, SSG, dan HPMC (1:1:1); eksipien koproses kitosan-SSG saja; dan kitosan saja.

Tabel 3.1 Formula tablet mengapung (dalam mg)

Bahan	Formula					
	A	B	C	D	E	F
Famotidin	40	40	40	40	40	40
Kitosan	-	-	-	163,33	-	490
SSG	-	-	-	163,33	-	-
EK	245	326,67	367,5	-	490	-
HPMC	245	163,33	122,5	163,33	-	-
NaHCO_3	105	105	105	105	105	105
PVP	49	49	49	49	49	49
Talk	10	10	10	10	10	10
Mg Stearat	6	6	6	6	6	6
Total	700	700	700	700	700	700

Keterangan:

Formula A = Tablet mengapung dengan matriks campuran fisik EK-HPMC (1:1)

Formula B = Tablet mengapung dengan matriks campuran fisik EK-HPMC (2:1)

Formula C = Tablet mengapung dengan matriks campuran fisik EK-HPMC (3:1)

Formula D = Tablet mengapung dengan matriks campuran fisik Kitosan-SSG-HPMC (1:1:1)

Formula E = Tablet mengapung dengan matriks eksipien koproses (perbandingan terpilih)

Formula F = Tablet mengapung dengan matriks matriks kitosan

3.4.6. Evaluasi Granul

3.4.6.1. Kadar Air

Granul yang akan diukur kadar airnya dimasukkan ke dalam alat *moisture analyser* sebanyak 2 gram. Kemudian dilakukan pengukuran dan tunggu hingga nilai kadar air muncul pada layar dalam satuan persen (%).

3.4.6.2. Kompresibilitas (BP, 2007; USPNF, 2007)

Granul yang akan diukur kompresibilitasnya dimasukkan ke dalam gelas ukur hingga tepat 100 mL, kemudian ditimbang dengan seksama. Diperoleh berat jenis *bulk*. Selanjutnya serbuk dimasukkan kembali ke dalam gelas ukur dan diketuk-ketukkan sebanyak 300 kali. Volumennya diukur dan dihitung berat jenis mampatnya. Perhitungan indeks kompresibilitas adalah sebagai berikut:

$$\text{Indeks Kompresibilitas (\%)} = \frac{\text{BJ Mampat} - \text{BJ Bulk}}{\text{BJ Mampat}} \times 100\% \quad (3.1)$$

Tabel 3.2 Hubungan indeks kompresibilitas dengan sifat alir serbuk

Indeks Kompresibilitas (%)	Sifat Alir
< 10	Istimewa
11 – 15	Baik
16 – 20	Sedang
21 – 25	Agak baik
26 – 31	Buruk
32 – 37	Sangat buruk
> 38	Sangat sangat buruk

[Sumber: BP, 2007]

3.4.6.3. Laju Alir dan Sudut Reposa (Ansel, 1999; Voigt, 1995; BP, 2007)

Sejumlah granul ditimbang dan dimasukkan ke dalam corong pada alat, kemudian permukaannya diratakan. Ketika alat dinyalakan, lempeng penahan akan terlepas sehingga granul akan jatuh ke dasar membentuk gunung atau

kerucut. Waktu yang diperlukan hingga serbuk tepat habis jatuh dari corong dicatat, dan jari-jari serta tinggi kerucut diukur untuk mengetahui sudut yang dibentuk antara granul dan alas. Laju alir dinyatakan dalam satuan gram/detik.

Semakin datar kerucut yang dihasilkan (sudut kemiringannya semakin kecil), maka semakin baik sifat aliran serbuk tersebut. Sudut reposita α diperoleh dari:

$$\tan \alpha = h/r \quad (3.2)$$

Keterangan: h = tinggi kerucut serbuk (cm)
r = jari-jari bidang dasar kerucut (cm)

Tabel 3.3 Hubungan sudut reposita dengan sifat alir serbuk

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: BP, 2007]

3.4.7. Evaluasi Tablet

3.4.7.1. Penampilan Fisik

Pengujian penampilan fisik tablet meliputi bentuk, warna, bau, dan tekstur permukaan.

3.4.7.2. Keseragaman Ukuran (FI III, 1979)

Tablet diukur dengan menggunakan jangka sorong untuk mengukur diameter dan ketebalan. Tablet yang memenuhi persyaratan keseragaman ukuran adalah jika diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ tebal tablet.

3.4.7.3. Keseragaman Bobot (FI 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, serta tidak satupun dari bobot masing-masing tablet yang kurang dari 90% atau lebih dari 110% dari bobot rata-rata.

Tabel 3.4 Persyaratan uji keseragaman bobot tablet

Berat Rata-rata (mg)	Selisih Persen (%)	
	A	B
≤ 25	15	30
26 – 150	10	20
151 – 300	7,5	15
≥ 300	5	10

[Sumber: FI III, 1979]

3.4.7.4. Kekerasan Tablet (Voigt, 1995)

Pengujian kekerasan tablet dilakukan dengan menggunakan alat penetes kekompakkan patahan tipe TBH-28 Erweka. 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 yang tepat akan ditunjukkan oleh angka digital. Tablet yang digunakan dalam pengujian ini adalah 10 tablet, dan umumnya kekerasan tablet berkisar antara 4-7 kP.

3.4.7.5. Keregasan Tablet (Voigt, 1995)

Alat yang digunakan adalah *friabilator* Roche Erweka yang terdiri dari silinder kaca yang berputar dengan diameter 30,5 cm dan tinggi 3,5 cm, dan bilah melengkung radial yang berfungsi untuk mengambil tablet-tablet, membawanya sampai melewati sumbu, dan menggulirkan tablet jatuh pada sisi silinder. Tablet-tablet bergulir sampai pada putaran berikutnya, dan diangkut kembali oleh bilah

melengkung tersebut. Kecepatan putaran silinder adalah 25 putaran per menit, dan pengujian dilakukan selama 4 menit dengan menggunakan 20 tablet. Keregasan tablet dinyatakan dalam persentase selisih bobot sebelum dan setelah pengujian dibagi bobot mula-mula. Keregasan sebaiknya tidak melebihi 0,8%.

$$\text{Keregasan} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\% \quad (3.3)$$

Keterangan: W_1 = Berat tablet awal
 W_2 = Berat tablet akhir

3.4.7.6. Keterapungan (Kumar dkk., 2009; Bomma dkk., 2009)

Tablet diletakkan di dalam *beaker glass* 100 mL yang mengandung simulasi cairan lambung pH 1,2 (HCl 0,1 N). 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).

3.4.7.7. Pembuatan Kurva Kalibrasi Famotidin dalam Larutan HCl 0,1 N

Sebelum dilakukan pembuatan kurva kalibrasi, terlebih dahulu dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum famotidin dalam larutan HCl 0,1 N. Pembuatan kurva kalibrasi dilakukan dengan cara, famotidin ditimbang dengan seksama sebanyak 100 mg, kemudian dilarutkan dalam larutan HCl 0,1 N dalam labu ukur 100,0 mL. Selanjutnya dipipet sebanyak 10,0 mL, dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 mL dan dicukupkan volumenya dengan larutan HCl 0,1 N. Dari larutan tersebut dipipet sebanyak 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0; dan 14,0 mL, masing-masing dimasukkan ke dalam labu ukur 50,0 mL dan dicukupkan volumenya dengan larutan HCl 0,1 N sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 8, 12, 16, 20, 24, dan 28 ppm. Semua larutan kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum famotidin dalam larutan HCl 0,1 N. Kurva kalibrasi diperoleh dengan memplot serapan terhadap konsentrasi larutan.

3.4.7.8. Kandungan Obat

Sebanyak 3 tablet dari tiap formula dilakukan 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-Vis pada panjang gelombang maksimum famotidin. Jumlah obat yang terkandung dalam sampel dihitung dengan bantuan kurva kalibrasi dari larutan standar famotidin.

3.4.7.9. Pelepasan Obat

Sebanyak 3 tablet dari masing-masing formula dilakukan uji pelepasan obat dengan menggunakan alat uji disolusi aparatus 1 (tipe keranjang). Medium yang digunakan adalah 900 ml HCl 0,1 N dengan suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Kecepatan putaran keranjang adalah 50 rpm. Pengambilan sampel sebanyak 10 mL dilakukan setiap jam selama 10 jam. Jumlah cairan yang terambil segera diganti dengan sejumlah yang sama medium segar larutan HCl 0,1 N untuk mempertahankan agar volume medium tetap konstan. Sampel kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari pembuatan spektrum serapan. Profil pelepasan obat ditentukan dengan memplot persentase obat yang dilepaskan terhadap waktu.

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Pembuatan Eksipien Koproses Kitosan-SSG

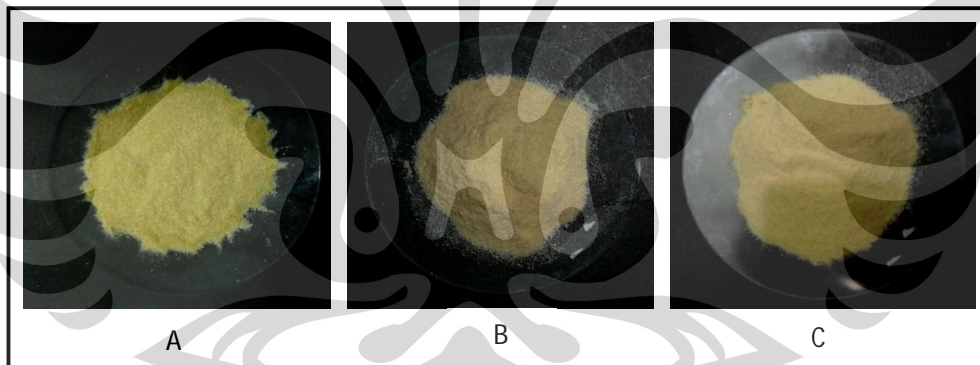
Pada pembuatan eksipien koproses kitosan-SSG digunakan kitosan 5% b/v dalam asam asetat 0,5 N dan SSG 5% b/v dalam akuades suhu 70°C. Apabila larutan terlalu kental maka interaksi fisik antara struktur partikel tidak dapat terjadi karena tidak ada ruang gerak. Sementara jika larutan terlalu encer maka efisiensi proses menjadi kecil. Kitosan 5% b/v dalam asam asetat 0,5 N pH 2,9 berbentuk gel, sedangkan SSG 5% b/v dalam akuades suhu 70°C berbentuk suspensi. Pelarut asam asetat 0,5 N untuk kitosan serta akuades untuk SSG dipilih berdasarkan hasil optimasi yang menghasilkan campuran yang paling stabil (tidak memisah atau mengendap dalam waktu yang lama) ketika kedua cairan dicampur.

Setelah dicampur dan diaduk dengan *homogenizer*, campuran menjadi berbentuk seperti emulsi kental berwarna kuning keputihan. Campuran tersebut kemudian dikeringkan dengan alat *double drum dryer*. Eksipien koproses kitosan-SSG yang dihasilkan dari proses tersebut berupa serpihan-serpihan tipis dan ringan berwarna kuning kecoklatan. Semakin banyak komposisi SSG semakin terang warna serpihannya. Serpihan tersebut kemudian dihaluskan dengan *blender* dan diayak dengan ayakan no.60 (160-250 µm). Perolehan kembali dari keseluruhan proses adalah 64,54%, 72,23%, dan 69,82% berturut-turut untuk eksipien koproses kitosan-SSG (1:1), (1:2), dan (1:3). Perolehan kembali yang paling rendah adalah eksipien koproses kitosan-SSG (1:1), karena dibandingkan dengan kedua formula lainnya, formula ini merupakan formula yang paling kental, sehingga lebih sukar mengalir dan akibatnya lebih banyak yang tertinggal di wadah selama proses. Di samping itu, serpihan yang dihasilkan tebal dan keras sehingga tidak bisa dihaluskan dengan *blender*.

4.2. Karakterisasi Fisik

4.2.1. Penampilan Fisik

Serbuk eksipien koproses kitosan-SSG yang dihasilkan berwarna kuning kecoklatan, berbau asam asetat, dan sangat ringan. Secara organoleptis, eksipien koproses kitosan-SSG (1:1), (1:2), dan (1:3) memiliki sedikit perbedaan warna. Semakin banyak kandungan SSG warna serbuk semakin terang dan bau asam asetat semakin memudar. Untuk mengatasi bau asam asetat ini dilakukan proses vakum terhadap eksipien koproses kitosan-SSG. Eksipien koproses kitosan-SSG diayak dengan ayakan no.60 (ukuran partikel 160-250 μm). Pengambilan ukuran partikel tersebut ditentukan setelah dilakukan optimasi. Proses pengayakan diperlukan untuk memperoleh ukuran partikel yang seragam. Gambar ketiga serbuk tersebut dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Keterangan:

A= Eksipien koproses kitosan-SSG (1:1)

B= Eksipien koproses kitosan-SSG (1:2)

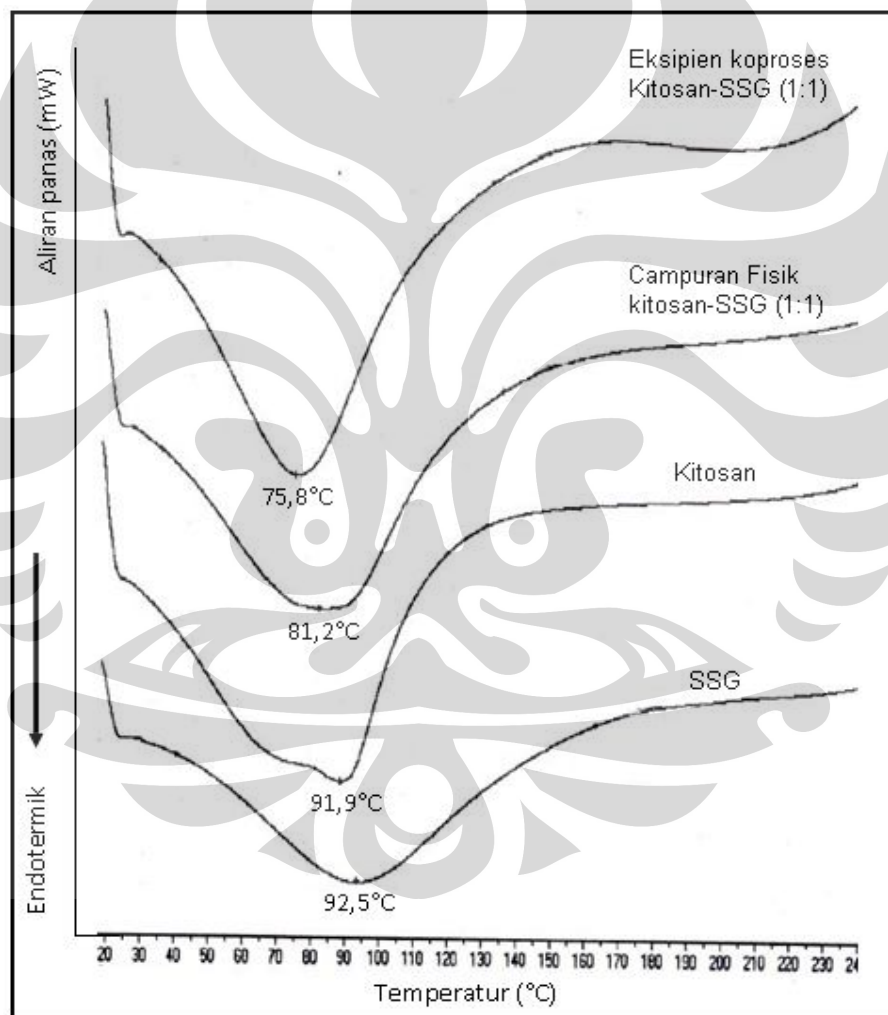
C= Eksipien koproses kitosan-SSG (1:3)

Gambar 4.1 Serbuk eksipien koproses kitosan-SSG pada berbagai perbandingan

4.2.2. Analisis Termal

Hasil pengamatan dengan *differential scanning calorimeter* (DSC) menunjukkan perbandingan perilaku termal antara kitosan, SSG dan eksipien koproses. Perilaku termal yang dapat diamati dari pengukuran dengan DSC

antara lain suhu melebur dan suhu rekristalisasi. Pada spektrum hasil analisis termal, suhu melebur ditunjukkan dengan puncak endotermik sementara suhu rekristalisasi ditunjukkan dengan puncak eksotermik. Oleh sebab itu, analisis termal sangat bermanfaat dalam proses produksi untuk menjaga suhu pengolahan produk agar dapat menghindari degradasi termal yang tidak diinginkan (Craig & Reading (ed.), 2007). Analisis termal untuk eksipien koproses hanya dilakukan terhadap eksipien koproses kitosan-SSG dengan perbandingan 1:1. Gambar 4.2 menunjukkan spektrum hasil analisis termal dengan DSC.

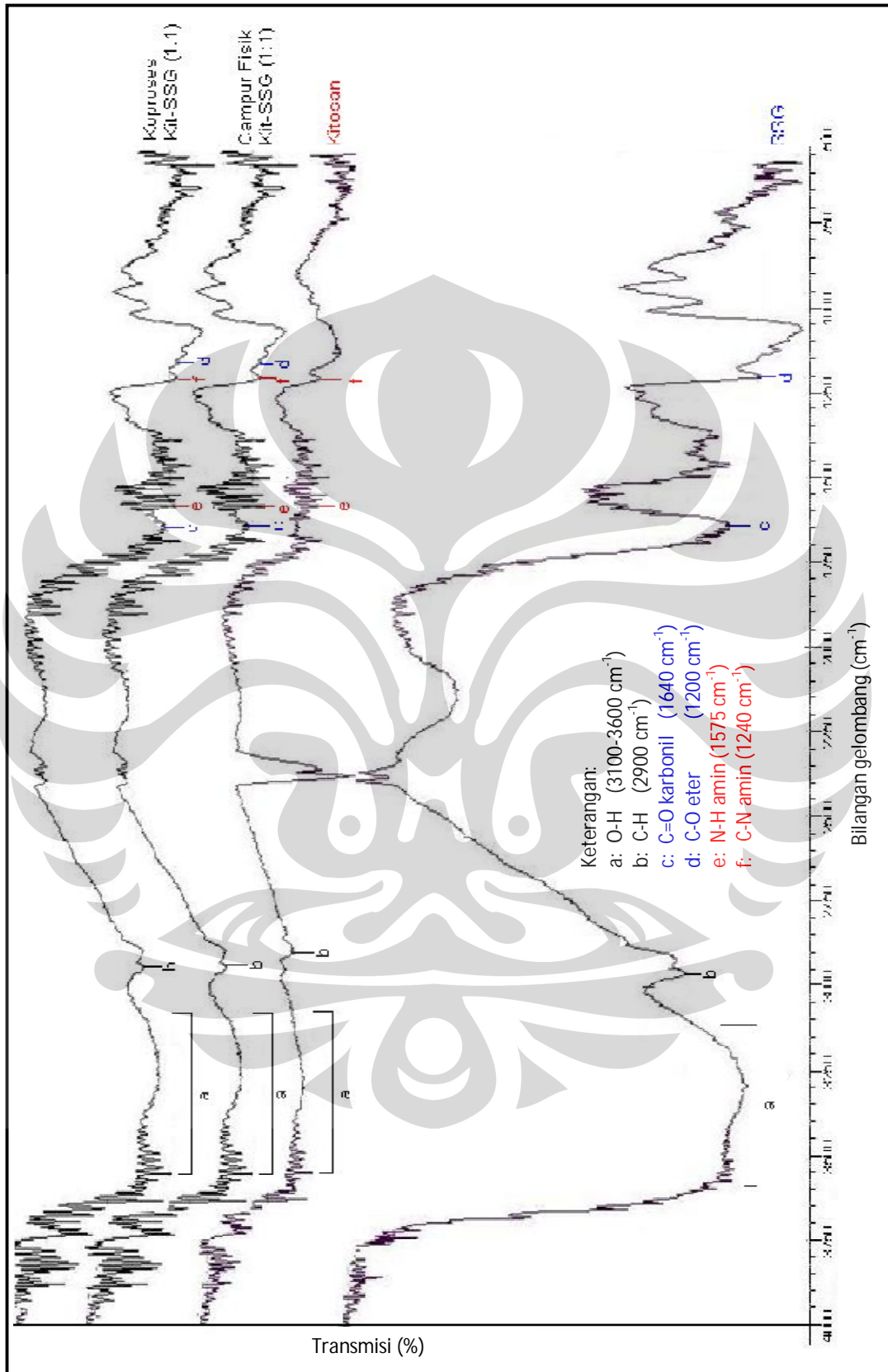


Gambar 4.2 Termogram hasil analisis termal

Dari gambar tersebut, dapat dilihat bahwa pada eksipien koproses terjadi perubahan nilai puncak endotermik jika dibandingkan dengan komponen penyusunnya yaitu kitosan dan SSG. Puncak endotermik kitosan dan SSG adalah pada $91,9^{\circ}\text{C}$ dan $92,5^{\circ}\text{C}$, sedangkan pada eksipien koproses adalah $75,8^{\circ}\text{C}$. Sementara puncak endotermik campuran fisik kitosan-SSG tidak berubah jauh, yaitu $81,2^{\circ}\text{C}$. Hal tersebut menunjukkan bahwa sifat fisik eksipien koproses berbeda dari sifat fisik eksipien penyusunnya, karena pada eksipien koproses terjadi perubahan suhu melebur yang nyata. Meskipun metode koproses adalah metode fisika yang tidak melibatkan perubahan kimia komponen-komponen penyusunnya, namun eksipien hasil koproses menunjukkan sifat fisik yang berbeda dengan apabila kedua komponen penyusun dicampur fisik biasa, yaitu terjadi penurunan suhu melebur.

4.3. Karakterisasi Kimia

Karakterisasi kimia yang dilakukan pada penelitian ini adalah analisis gugus fungsi dengan menggunakan spektrofotometer infra merah. Analisis gugus fungsi untuk eksipien koproses hanya dilakukan terhadap eksipien koproses kitosan-SSG dengan perbandingan 1:1. Spektrum infra merah kitosan, SSG, eksipien koproses kitosan-SSG (1:1), serta campuran fisik kitosan-SSG (1:1) dapat dilihat pada Gambar 4.3. Pada spektrum infra merah SSG, terdapat dua puncak yang spesifik, yaitu pada bilangan gelombang 1640 cm^{-1} yang menunjukkan gugus C=O karbonil, dan pada bilangan gelombang 1200 yang menunjukkan gugus C–O eter. Sementara pada spektrum infra merah kitosan, adanya gugus amin ditunjukkan oleh bilangan gelombang 1575 cm^{-1} yang menyatakan N–H dan 1240 cm^{-1} yang menyatakan C–N. Pada spektrum infra merah eksipien koproses kitosan-SSG (1:1) terdapat keempat puncak spesifik tersebut namun tidak terdapat puncak baru. Spektrum infra merah eksipien koproses kitosan-SSG (1:1) sangat mirip dengan spektrum infra merah campuran fisik kitosan-SSG (1:1). Hal tersebut menunjukkan bahwa tidak terjadi interaksi kimia pada eksipien koproses karena tidak ada perubahan gugus fungsi dari eksipien penyusunnya.



Gambar 4.3 Spektrum infra merah kitosan, SSG, ekipten koproses dan campuran fisik

4.4. Karakterisasi Fungsional

4.4.1. Kekuatan Gel

Kekuatan gel menggambarkan daya tahan gel terhadap tekanan luar dan sifat kohesivitas gel dalam mempertahankan bentuknya. Kekuatan gel semua sampel diukur dengan menggunakan alat *texture analyser* pada konsentrasi 10% b/v dalam asam asetat 0,5 N.

Tabel 4.1 Hasil uji kekuatan gel konsentrasi 10% b/v dalam asam asetat 0,5 N

Serbuk	Kekuatan Gel (gf/mm)					
	A	B	C	D	E	F
Percobaan 1	2,52	-	-	26,55	-	-
Percobaan 2	2,59	-	-	26,33	-	-
Percobaan 3	2,56	-	-	24,77	-	-
Rata-rata	2,56	-	-	25,88	-	-
SD	0,04	-	-	0,97	-	-
KV	1,37	-	-	3,75	-	-

Keterangan: eksipien koproses kitosan-SSG 1:1 (A), 1:2 (B), 1:3 (C) serbuk kitosan (D), SSG (E), dan campuran fisik kitosan-SSG 1:1 (F)

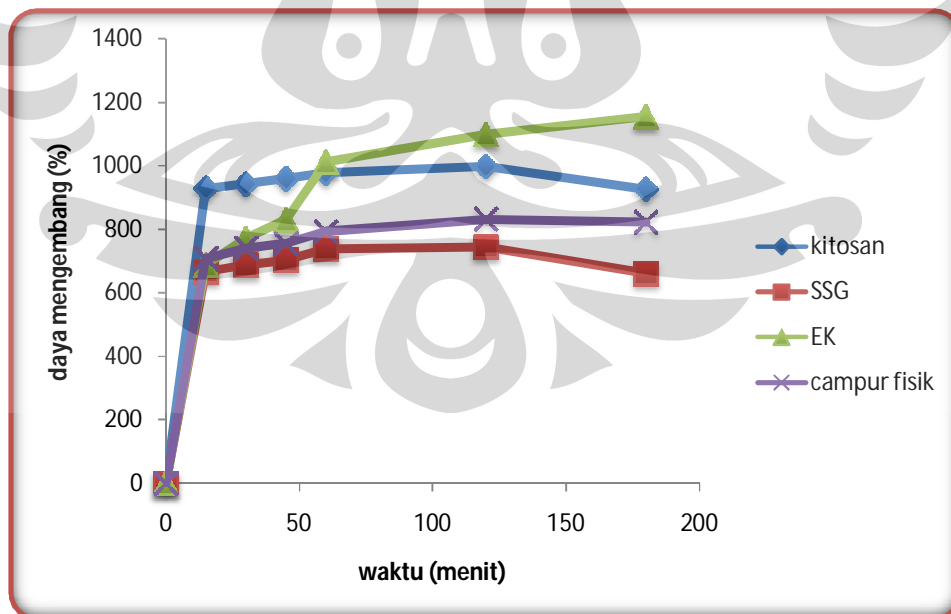
Kekuatan gel kitosan adalah sebesar 25,88 gf/mm, sementara SSG tidak memiliki kekuatan gel. Di antara ketiga perbandingan eksipien koproses, hanya eksipien koproses kitosan-SSG (1:1) yang memiliki kekuatan gel, yaitu sebesar 2,56 gf/mm. Campuran fisik kitosan-SSG tidak memiliki kekuatan gel. Hal tersebut menunjukkan bahwa metode koproses dapat mengubah sifat fungsional kitosan dan SSG dibandingkan dengan metode campur fisik biasa. Untuk selanjutnya, eksipien koproses yang dikarakterisasi dan digunakan dalam formula tablet mengapung adalah eksipien koproses kitosan-SSG (1:1), yang diketahui memiliki kekuatan gel sebesar 2,56 gf/mm. Hal tersebut dikarenakan pada tablet mengapung diperlukan matriks yang dapat membentuk gel untuk menahan gas CO₂ hasil reaksi sehingga tablet dapat mengapung.

4.4.2. Daya Mengembang

Uji daya mengembang dilakukan dengan meletakkan serbuk sampel sebanyak 300 g ke dalam keranjang yang dilapisi kertas saring di bagian dalamnya, kemudian dicelupkan ke dalam 20 mL larutan HCl 0,1 N dan diamati selama tiga jam. Data hasil uji daya mengembang dapat dilihat pada Tabel 4.2 dan kurva daya mengembang dapat dilihat pada Gambar 4.4.

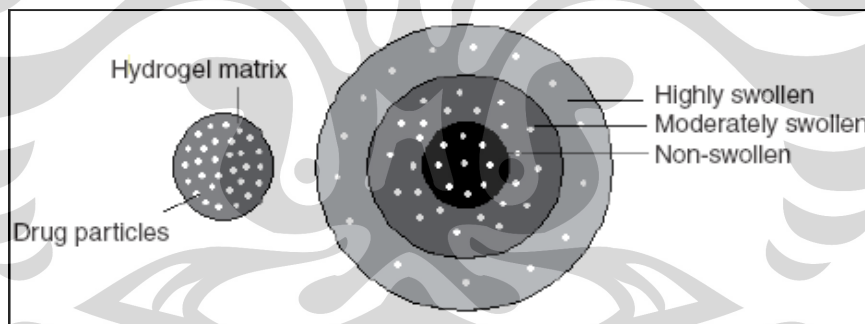
Tabel 4.2 Hasil uji daya mengembang dalam HCl 0,1 N suhu $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Waktu (menit)	Daya Mengembang (%)			
	Kitosan	SSG	EK	Campuran Fisik
0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
15	928,57 \pm 75,76	666,73 \pm 25,49	687,06 \pm 11,22	709,87 \pm 103,75
30	942,69 \pm 77,36	686,58 \pm 37,95	770,18 \pm 21,46	742,03 \pm 115,10
45	959,09 \pm 77,59	703,19 \pm 47,66	828,37 \pm 24,64	755,67 \pm 103,87
60	977,27 \pm 63,82	738,69 \pm 34,96	1011,6 \pm 222,6	793,92 \pm 55,40
120	997,89 \pm 51,65	744,12 \pm 38,06	1098,6 \pm 244,6	832,23 \pm 90,47
180	926,46 \pm 40,63	661,13 \pm 36,86	1154,5 \pm 231,7	822,56 \pm 92,96



Gambar 4.4 Daya mengembang eksipien dalam medium HCl 0,1 N suhu $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama 3 jam. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata ($n=3$)

Dari kurva yang diperoleh dapat dilihat bahwa daya mengembang paling besar dimiliki oleh eksipien koproses kitosan-SSG, yaitu mencapai sepuluh kali berat awal. Kitosan dapat mengembang dengan cepat hingga sembilan kali berat awalnya pada lima belas menit pertama, namun setelah dua jam beratnya menyusut karena kitosan melarut dalam medium asam. Daya mengembang paling rendah dimiliki oleh SSG. Padahal menurut Miller (2003), SSG mampu mengembang hingga dua puluh kali berat awalnya. Hal tersebut dikarenakan SSG menyerap air dengan sangat cepat dan dalam jumlah banyak. Struktur SSG menjadi sangat mengembang sehingga gaya intermolekuler antar-rantai polimernya tidak mampu menahan gaya dari luar (penetrasi air). Akibatnya matriks mengalami erosi dan pecah menjadi partikel-partikel yang lebih kecil dan terbawa oleh medium. Menurut Omidian & Park (2008), pada saat mengembang matriks hidrogel terbagi menjadi tiga lapisan, yaitu *non-swollen* (mayoritas terdiri atas hidrogel), *moderately swollen* (hidrogel dan air terdapat dalam proporsi yg seimbang) dan *highly swollen* (mayoritas terdiri atas air).

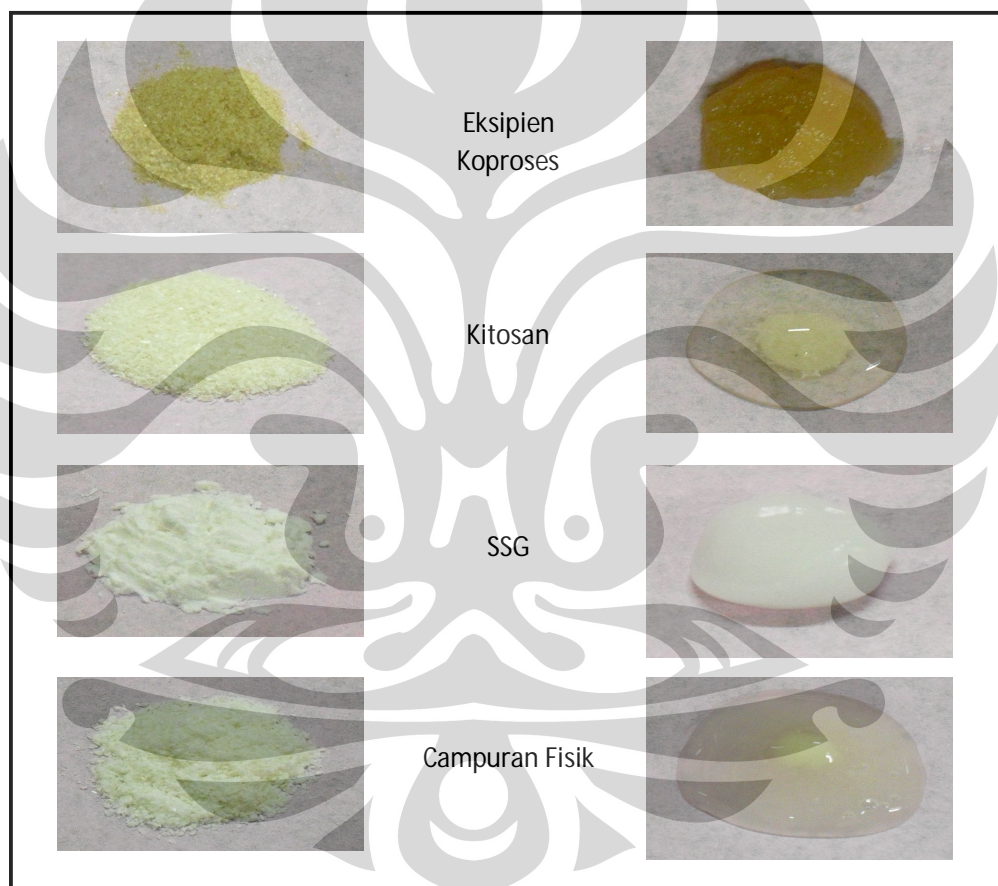


[Sumber: Omidian & Park, 2008]

Gambar 4.5 Lapisan-lapisan pada matriks hidrogel yang mengembang

Sifat mekanik gel pada ketiga lapisan tersebut tidak sama, semakin ke dalam (*non-swollen*) semakin kuat. Erosi akan dimulai dari lapisan *highly swollen* terus ke arah dalam seiring dengan masuknya medium segar yang akhirnya akan membuat semua lapisan menjadi *highly swollen*. Pada hidrogel yang dapat mengembang dengan cepat, ketiga lapisan tersebut tidak dapat dibedakan karena kandungan air pada ketiga lapisan tersebut hampir sama. Akibatnya, sifat mekanik gel pada semua lapisan sama, dan erosi matriks terjadi serentak. Sebaliknya, pada

hidrogel yang lambat mengembang, ketiga lapisan dapat dibedakan dengan jelas, sehingga erosi terjadi lebih lambat karena adanya perbedaan sifat mekanik gel. Eksipien koproses menunjukkan daya mengembang yang lebih besar dari kitosan, SSG, dan campuran fisik keduanya. Hal tersebut menunjukkan bahwa pada eksipien koproses terjadi perubahan karakteristik dari masing-masing eksipien penyusunnya. Hal tersebut sesuai dengan yang diharapkan, bahwa metode koproses dapat memperbaiki sifat eksipien penyusunnya. Perbandingan bentuk serbuk sebelum dan sesudah mengembang dapat dilihat pada Gambar 4.6.



Gambar 4.6 Perbandingan bentuk eksipien sebelum (kiri) dan setelah (kanan) dilakukan uji daya mengembang dalam medium HCl 0,1 N suhu $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$

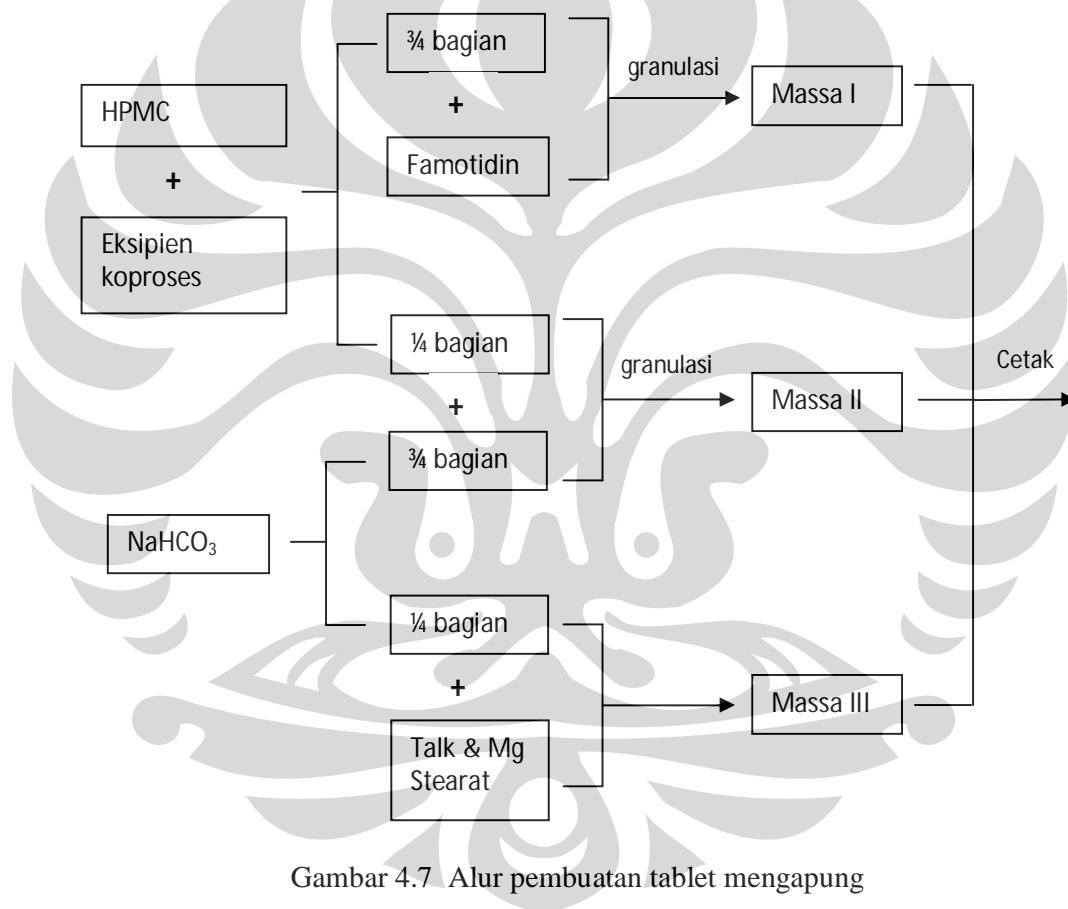
4.5. Pembuatan Tablet Mengapung

Pada penelitian ini, tablet mengapung dibuat menggunakan sistem *effervescent* dengan metode granulasi basah. Metode granulasi basah dipilih karena eksipien koproses yang dihasilkan tidak dapat dicetak langsung. Hal tersebut disebabkan partikel-partikel eksipien koproses tidak berbentuk sferis melainkan berbentuk serpihan tipis. Di samping itu, sistem granulasi menyebabkan CO₂ yang dihasilkan dari reaksi antara asam lambung dan NaHCO₃ dalam tablet terperangkap lebih lama di dalam matriks tablet dibandingkan dengan sistem non-granulasi (Streubel dkk., 2003)

Pada penelitian ini, sebagai simulasi cairan lambung digunakan HCl 0,1 N. Matriks hidrofilik yang terdapat dalam formula akan mengembang dan membentuk gel hidrokoloid. NaHCO₃ yang terdapat dalam formula akan bereaksi dengan HCl menghasilkan gas CO₂ yang akan terperangkap dalam lapisan gel hidrokoloid tersebut dan menyebabkan berat jenis tablet menjadi lebih kecil daripada berat jenis medium sehingga tablet dapat mengapung. Dari uji pendahuluan yang telah dilakukan, penggunaan eksipien koproses kitosan-SSG sebagai matriks tunggal pada tablet mengapung ternyata tidak dapat menahan pelepasan obat. Oleh karena itu, penggunaan eksipien koproses kitosan-SSG dikombinasi dengan polimer lain, yaitu HPMC. HPMC merupakan polimer hidrokoloid pembentuk gel tingkat tinggi. Selain itu, hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa formula tablet mengapung yang menggunakan HPMC sebagai matriks memiliki kekuatan gel yang baik, sehingga mampu memerangkap CO₂ dengan baik dan mampu mengapung dalam waktu lama (Dave dkk., 2004)

Eksipien koproses kitosan-SSG dan HPMC dicampur hingga homogen, kemudian campuran dibagi menjadi dua, sebagian digranulasi dengan famotidin, dan sebagian lagi digranulasi secara terpisah dengan sebagian NaHCO₃. Tujuannya adalah untuk mencegah granul yang mengandung zat aktif cepat pecah akibat tekanan gas CO₂ yang dihasilkan, sehingga zat aktif dapat dipertahankan untuk tidak cepat dilepaskan. Zat aktif digranulasi dengan matriks agar profil pelepasan obat yang dikendalikan oleh matriks dapat tercapai. Sementara NaHCO₃ digranulasi dengan matriks bertujuan agar gas CO₂ yang dihasilkan

ketika NaHCO_3 bereaksi dengan HCl 0,1 N tidak segera keluar dari tablet tetapi tertahan di dalam lapisan gel hidrokoloid yang terbentuk oleh matriks, sehingga tablet dapat mengapung lebih lama. Sebagian NaHCO_3 tidak digranulasi tetapi ditambahkan pada granul yang telah kering. Tujuannya adalah untuk mempercepat waktu awal mengapung (*floating lag time*) karena NaHCO_3 akan segera bereaksi dengan HCl 0,1 N ketika tablet dimasukkan ke dalam medium, dan gas CO_2 akan segera terbentuk sehingga tablet dapat segera mengapung. Alur pembuatan tablet mengapung disajikan pada Gambar 4.7.



Gambar 4.7 Alur pembuatan tablet mengapung

Pada penelitian ini dibuat enam formula, yaitu Formula A, B, C, berturut-turut merupakan formula dengan matriks campuran eksipien koproses kitosan-SSG dengan HPMC dengan perbandingan 1:1, 2:1, dan 3:1. Formula D, E, F, berturut-turut merupakan formula dengan matriks campuran fisik kitosan-SSG-HPMC (1:1:1), eksipien koproses kitosan-SSG, dan kitosan saja. Formula A

(formula dengan matriks EK-HPMC (1:1)) ketika digranulasi membentuk granul yang lengket dan menggumpal. Hal tersebut dikarenakan HPMC cepat mengembang menjadi gel ketika terbasahi oleh cairan pengikat, sehingga lebih banyak kandungan HPMC, granul menjadi lebih basah dan lengket, meskipun jumlah cairan pengikat yang diberikan sama untuk semua formula. Granul yang telah dikeringkan dan diayak kemudian dicampur dengan talk, Mg stearat, dan seperempat bagian NaHCO_3 . Ukuran partikel granul yang jauh lebih besar jika dibandingkan dengan ukuran partikel NaHCO_3 menyebabkan distribusi NaHCO_3 di dalam tablet menjadi kurang homogen.

4.6. Evaluasi Granul

Evaluasi yang dilakukan terhadap granul masa tablet antara lain kadar air, indeks kompresibilitas, laju alir dan sudut reposita. Data hasil evaluasi granul dapat dilihat pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3 Hasil evaluasi granul masa tablet

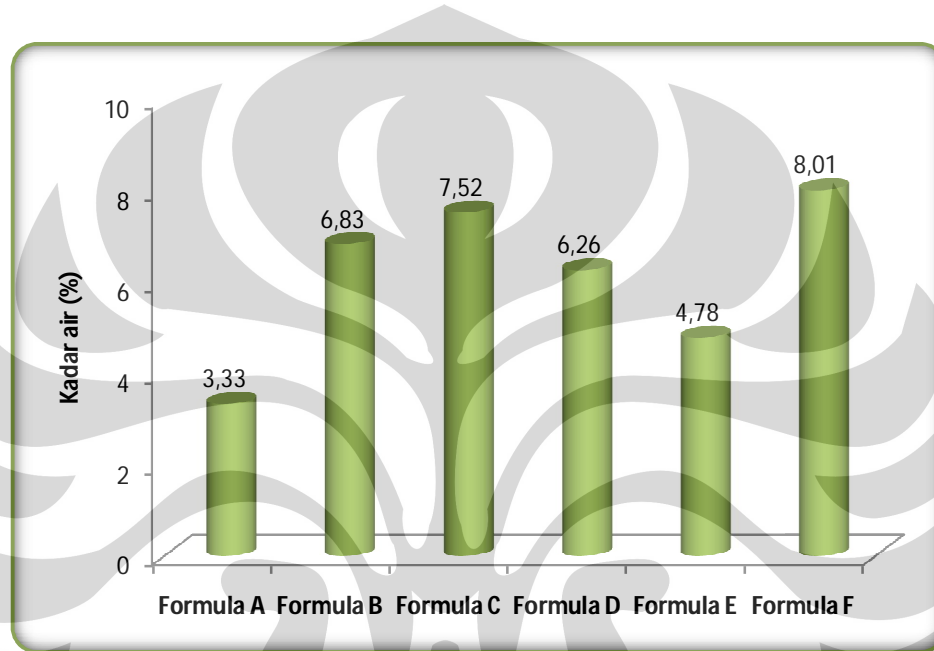
Evaluasi	Formula					
	A	B	C	D	E	F
Kadar air (%)	3,33	6,83	7,52	6,26	4,78	8,01
Indeks kompresibilitas (%)	6,65	11,76	13,88	9,68	11,11	15,79
Laju alir (g/s)	5,45	3,07	3,14	3,37	4,54	1,77
Sudut reposita (°)	18,92	26,56	27,70	26,86	25,9	31,52

Keterangan:

- Formula A = granul dengan matriks campuran fisik EK-HPMC (1:1)
- Formula B = granul dengan matriks campuran fisik EK-HPMC (2:1)
- Formula C = granul dengan matriks campuran fisik EK-HPMC (3:1)
- Formula D = granul dengan matriks campuran fisik kitosan-SSG-HPMC (1:1:1)
- Formula E = granul dengan matriks eksipien koproses kitosan-SSG (1:1)
- Formula F = granul dengan matriks kitosan

Data kadar air tiap formula dapat dilihat pada Gambar 4.8. Kadar air meningkat seiring dengan meningkatnya proporsi eksipien koproses di dalam formula, yaitu 3,33% untuk Formula A (formula dengan matriks EK-HPMC (1:1)) 6,83% untuk Formula B (formula dengan matriks EK-HPMC (2:1)), dan 7,52%

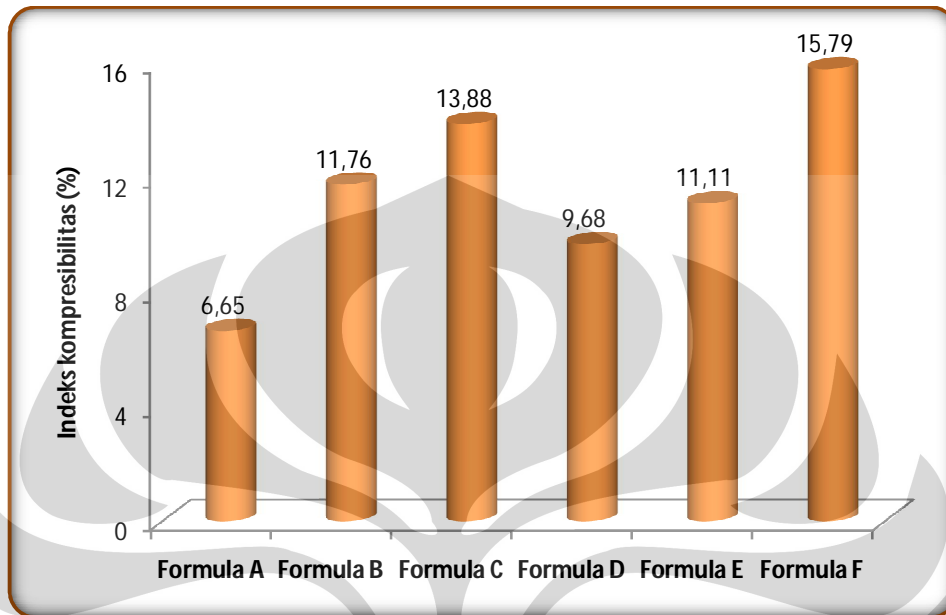
untuk Formula C (formula dengan matriks EK-HPMC (3:1)). Kadar air yang terlalu besar akan menyebabkan tablet lengket saat dicetak, sedangkan kadar air yang terlalu kecil akan menyebabkan tablet mudah pecah. Kadar air yang baik adalah antara 3% hingga 5% (Lachmann, 1983). Dari keenam formula, hanya formula A (formula dengan matriks EK-HPMC (1:1)) yang memenuhi persyaratan tersebut.



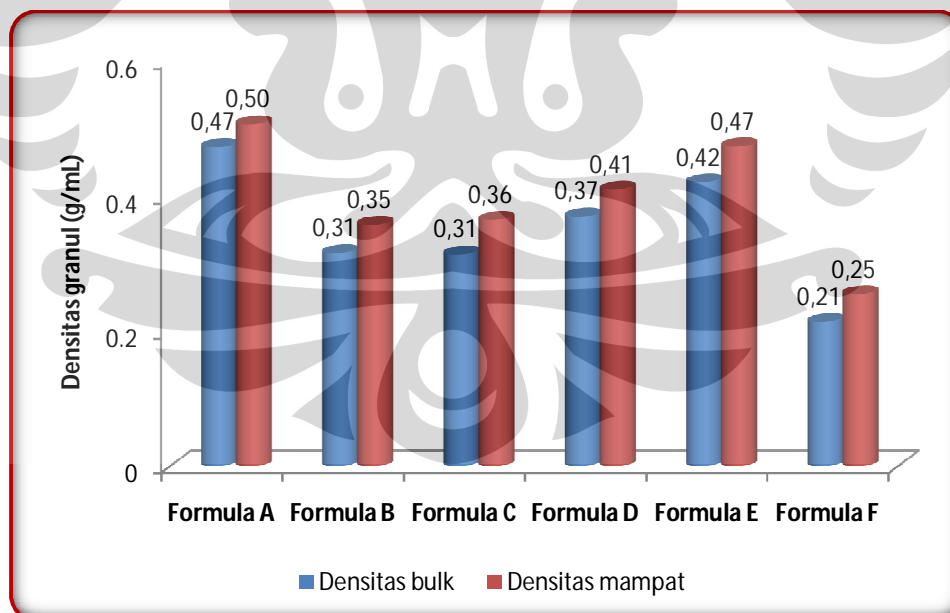
Gambar 4.8 Hasil evaluasi kadar air granul massa tablet

Grafik yang menunjukkan kompresibilitas granul dan berat jenis granul dapat dilihat pada Gambar 4.9 dan Gambar 4.10. Dengan melihat kategori indeks kompresibilitas berdasarkan Tabel 3.2, diketahui bahwa granul yang memiliki sifat alir dengan kategori istimewa adalah Formula A (formula dengan matriks EK-HPMC (1:1)) dan Formula D (formula dengan matriks campuran fisik kitosan-SSG-HPMC (1:1:1)). Sementara formula lainnya memiliki sifat alir dengan kategori baik. Formula E (formula dengan matriks eksipien koproses) menunjukkan sifat alir yang lebih baik daripada Formula F (formula dengan matriks kitosan). Hal tersebut berarti koproses antara kitosan dengan SSG dapat memperbaiki sifat alir kitosan. Sementara itu, pada matriks campuran eksipien koproses kitosan-SSG dan HPMC, semakin besar proporsi eksipien koproses

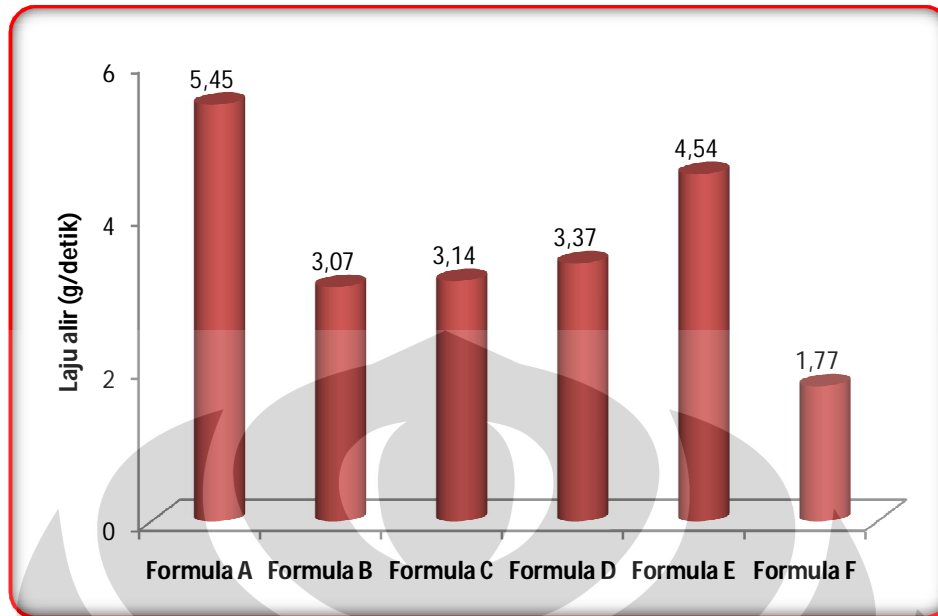
dalam formula, maka sifat alir semakin buruk. Hasil evaluasi laju alir pada Gambar 4.11 juga menunjukkan hal yang sama.



Gambar 4.9 Hasil evaluasi indeks kompresibilitas granul massa tablet



Gambar 4.10 Hasil evaluasi berat jenis granul massa tablet



Gambar 4.11 Hasil evaluasi laju alir granul massa tablet

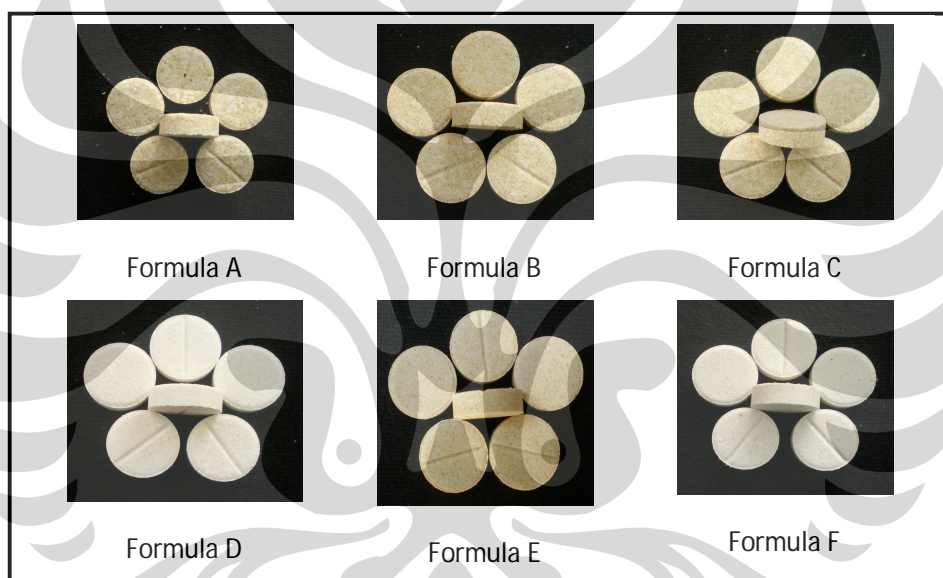
Berdasarkan kriteria pada Tabel 3.3, sudut reposita Formula F (formula dengan matriks kitosan) sebesar 31,52% masuk ke dalam kategori baik, sementara kelima formula yang lain yaitu Formula A, B, C, D, dan E berturut-turut sebesar 18,92%, 26,56%, 27,70%, 26,86%, dan 25,9% masuk ke dalam kategori istimewa. Dari data tersebut juga diketahui bahwa koproses antara kitosan dengan SSG dapat memperbaiki sifat alir kitosan, namun proporsi eksipien koproses yang besar dalam formula matriks campuran dengan HPMC dapat menurunkan sifat alir. Sifat alir suatu bahan merupakan salah satu faktor yang penting dalam pencetakan tablet. Semakin baik sifat alir bahan, maka bobot dan ukuran tablet yang dihasilkan akan semakin seragam.

4.7. Evaluasi Tablet

4.7.1. Evaluasi Umum Tablet

Tablet yang dihasilkan dari semua formula berbentuk pipih dengan permukaan rata dan tekstur sedikit kasar. Warna tablet bervariasi mulai dari putih, putih kecoklatan, hingga coklat muda. Semakin banyak kandungan HPMC warna

tablet semakin terang. Sebaliknya semakin banyak kandungan eksipien koproses, warna tablet semakin kecoklatan. Tablet dengan matriks kitosan saja (Formula F) dan campuran fisik kitosan-SSG-HPMC (1:1:1) (Formula D) berwarna putih. Hal tersebut dikarenakan serbuk kitosan berwarna putih kekuningan, serbuk eksipien koproses berwarna coklat muda, dan serbuk SSG dan HPMC berwarna putih. Warna tablet kurang homogen dikarenakan adanya NaHCO_3 yang ditambahkan pada granul kering bersama dengan penambahan talk dan Mg Stearat. Ukuran partikel NaHCO_3 tersebut jauh lebih kecil daripada ukuran granul sehingga tidak dapat bercampur merata di dalam granul massa tablet. Penampilan keenam formula tablet dapat dilihat pada Gambar 4.12.



Gambar 4.12 Penampilan masing-masing formula tablet mengapung.

Evaluasi terhadap keseragaman ukuran dan bobot menunjukkan hasil yang baik untuk seluruh formula. Seluruh formula tablet berukuran seragam dengan diameter 1,3 cm dan tebal 0,4 cm. Hal tersebut berarti bahwa seluruh formula tablet memenuhi persyaratan keseragaman ukuran yang terdapat dalam Farmakope Indonesia III, yaitu diameter tablet tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ dan tidak lebih dari 3 kali tebal tablet. Berdasarkan Tabel 3.4, seluruh formula tablet juga memenuhi keseragaman bobot, yaitu tidak ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih dari 5% dari bobot rata-rata tablet. Data hasil evaluasi

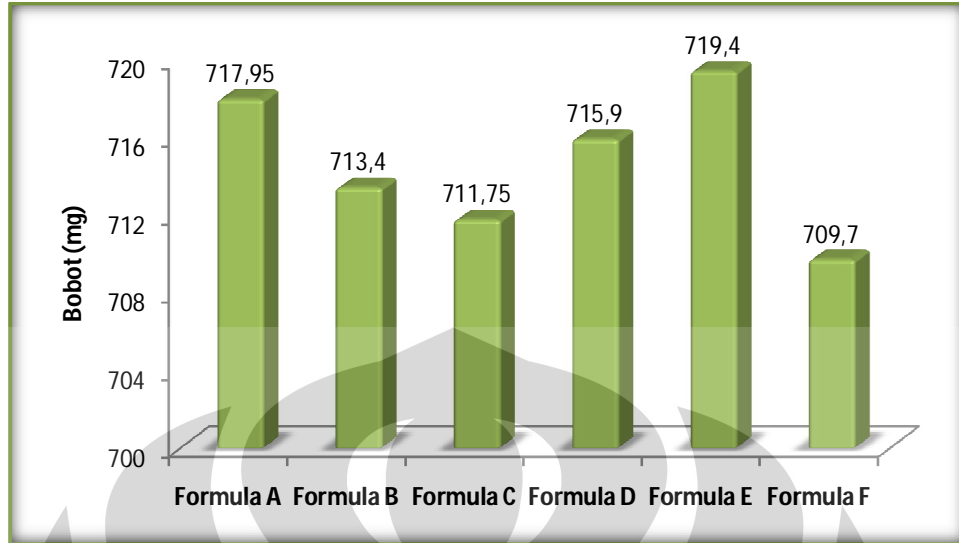
keseragaman ukuran dan keseragaman bobot dapat dilihat pada Tabel 4.4 dan Gambar 4.13-4.14.

Tabel 4.4 Hasil evaluasi tablet

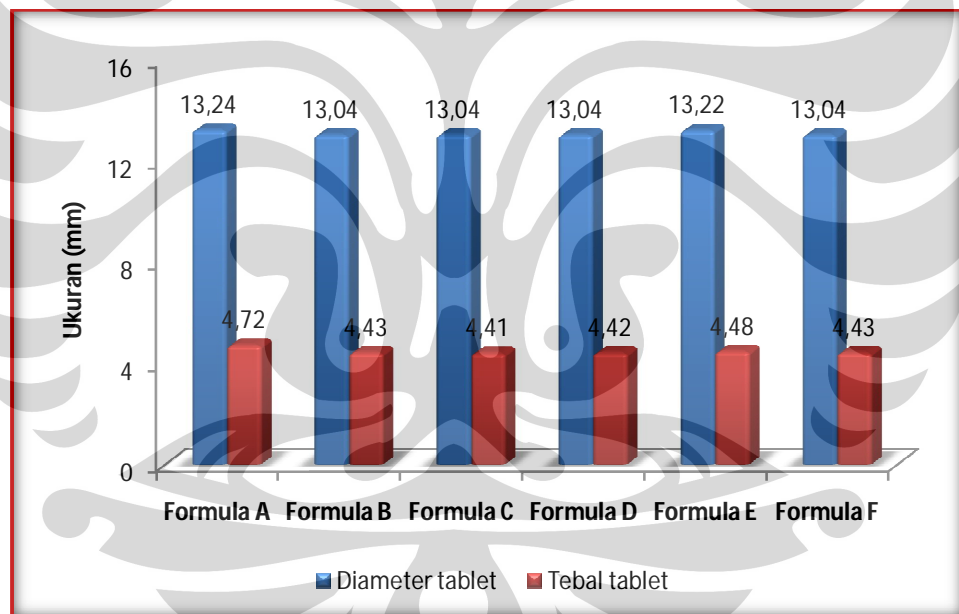
Evaluasi	Formula						
	A	B	C	D	E	F	
Keseragaman Bobot (mg)	717,9 ± 2,09	713,4 ± 2,35	711,7 ± 1,80	715,9 ± 1,45	719,4 ± 2,19	709,7 ± 2,05	
Keseragaman Ukuran	Diameter (mm)	13,24 ± 0,00	13,04 ± 0,00	13,04 ± 0,00	13,04 ± 0,00	13,22 ± 0,00	13,04 ± 0,00
	Tebal (mm)	4,72 ± 0,01	4,43 ± 0,02	4,41 ± 0,03	4,42 ± 0,01	4,48 ± 0,04	4,43 ± 0,01
Kekerasan (kP)	6,33 ± 0,92	13,51 ± 0,55	12,38 ± 0,57	11,41 ± 0,21	10,66 ± 0,26	12,53 ± 0,37	
Keregasan (%)	42,5	0,33	0,34	0,58	0,35	0,25	
Keterapungan	FLT (detik)	55,5 ± 0,71	63,00 ± 4,24	66,5 ± 4,95	166,5 ± 6,36	84,0 ± 5,66	27,5 ± 0,71
	TFT (jam)	24	24	24	24	12	12
Kandungan Obat (%)	100,8 ± 0,72	107,9 ± 1,98	101,9 ± 1,17	99,2 ± 0,75	106,6 ± 7,31	103,6 ± 9,44	

Keterangan:

- Formula A = tablet mengapung dengan matriks campuran fisik EK-HPMC (1:1)
- Formula B = tablet mengapung dengan matriks campuran fisik EK-HPMC (2:1)
- Formula C = tablet mengapung dengan matriks campuran fisik EK-HPMC (3:1)
- Formula D = tablet mengapung dengan matriks campuran fisik kitosan-SSG-HPMC (1:1:1)
- Formula E = tablet mengapung dengan matriks eksipien koproses kitosan-SSG (1:1)
- Formula F = tablet mengapung dengan matriks kitosan



Gambar 4.13 Hasil evaluasi keseragaman bobot tablet

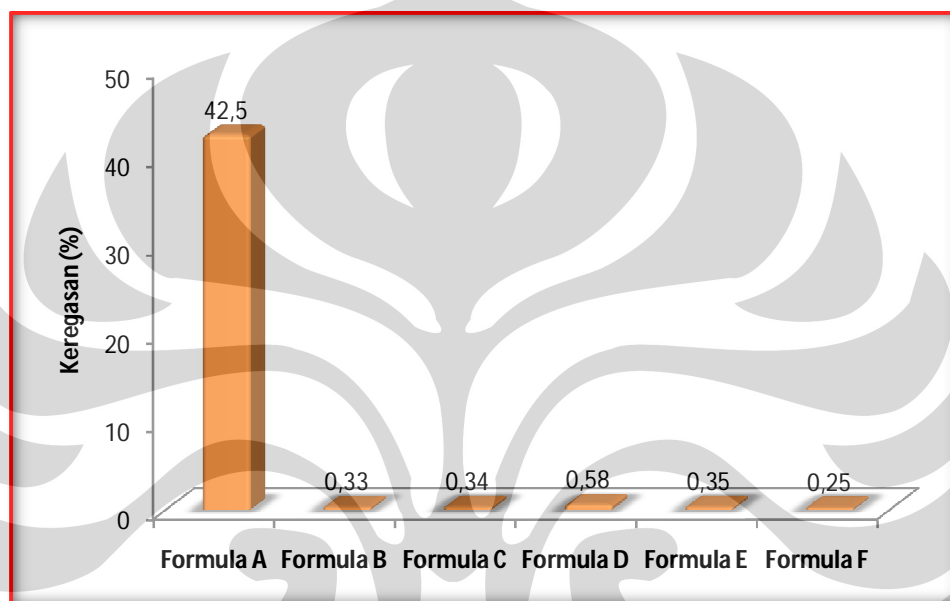


Gambar 4.14 Hasil evaluasi keseragaman ukuran tablet

Kekerasan tablet masing-masing formula dikontrol dengan tekanan pengempaan yang sama, yaitu sebesar 7 kP. Tujuannya adalah agar kekerasan tablet seragam. Namun ternyata nilai kekerasan yang dihasilkan tidak sama. Pada Tabel 4.4 dapat dilihat bahwa formula A (formula dengan matriks EK-HPMC (1:1)) memiliki nilai kekerasan yang paling rendah di antara semua formula. Hal tersebut dikarenakan granul formula A memiliki kadar air yang paling rendah di

antara semua formula, sehingga daya ikat antar granulnya menjadi kurang baik dan granul menjadi lebih sukar untuk bersatu membentuk tablet yang kompak dan tablet menjadi mudah pecah.

Kekerasan tablet berkaitan dengan keregasan. Umumnya semakin rendah nilai kekerasan, semakin regas tablet tersebut. Hal tersebut sesuai dengan hasil evaluasi keregasan tablet yang dapat dilihat pada Gambar 4.15.



Gambar 4.15 Hasil evaluasi keregasan tablet

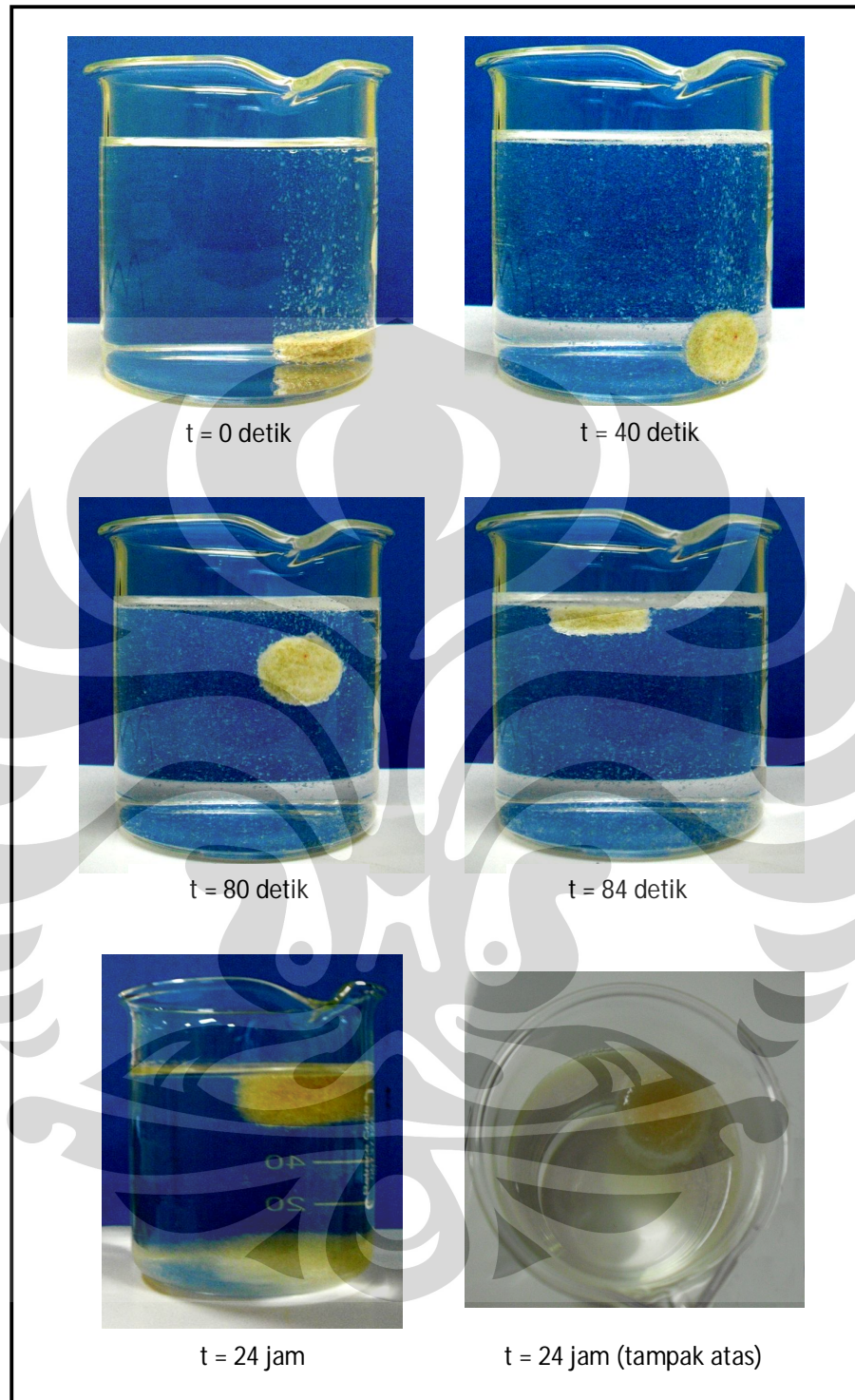
Formula A (formula dengan matriks EK-HPMC (1:1)) yang memiliki kekerasan paling rendah ternyata sangat regas, dengan nilai keregasan mencapai 42,5%. Hal tersebut dikarenakan pada saat granulasi, HPMC segera membentuk gel ketika terbasahi oleh cairan pengikat sehingga kandungan HPMC yang besar di dalam formula tersebut membuat massa granul menjadi basah dan lengket. Akibatnya, granul yang terbentuk menjadi berukuran besar-besar, lebih besar daripada ukuran granul formula lainnya. Granul yang besar akan menimbulkan ruang yang besar pada die sehingga tekanan pengempaan yang dibutuhkan untuk mencapai bobot dan kekerasan yang sama menjadi lebih besar. Oleh karena itu, meskipun massa granul tersebut dikempa dengan tekanan pengempaan yang sama, namun tablet yang dihasilkan memiliki nilai kekerasan yang rendah karena kurang mampat.

4.7.2. Uji Keterapungan

Evaluasi tambahan yang dilakukan terhadap sediaan tablet mengapung adalah uji keterapungan, yang mengukur *floating lag time* (FLT) atau waktu awal mengapung dan *total floating time* (TFT) atau lama waktu mengapung (Jamini dkk., 2007)

Uji ini dilakukan dengan cara mencelupkan tablet ke dalam *beaker glass* berisi 100 mL medium HCl 0,1 N dengan suhu dijaga tetap $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Data hasil uji keterapungan dapat dilihat pada Tabel 4.4. FLT paling pendek dimiliki oleh Formula F (formula dengan matriks kitosan) yaitu 27,5 detik sementara FLT paling lama ditunjukkan oleh Formula D (formula dengan matriks campuran fisik kitosan-SSG-HPMC (1:1:1)) yaitu 166,5 detik. Kitosan dapat mengapung dengan cepat karena kitosan cepat membentuk gel di dalam asam. Sehingga ketika tablet terbasahi oleh HCl 0,1 N dan terjadi reaksi antara HCl dengan NaHCO_3 , CO_2 yang dihasilkan segera terperangkap di dalam gel, mengakibatkan berat jenis tablet menjadi lebih kecil dari berat jenis medium, sehingga tablet mengapung. Waktu awal mengapung semakin pendek seiring dengan peningkatan proporsi HPMC dalam formula. Hal tersebut dikarenakan HPMC mampu membentuk gel dengan cepat dan gel yang dihasilkan cukup kuat untuk memerangkap CO_2 . Semakin pendek waktu awal mengapung semakin baik, karena tablet dapat dengan segera mengapung dan terhindar dari gerakan pongsongan lambung sehingga waktu tinggal di dalam lambung menjadi lebih lama.

Semua formula dapat mengapung hingga lebih dari 24 jam, kecuali Formula E (formula dengan matriks eksipien koproses) dan F (formula dengan matriks kitosan) yang hanya mampu mengapung selama 12 jam. Hal tersebut dikarenakan eksipien koproses memiliki daya mengembang yang cukup besar namun kekuatan gel yang dimiliki sangat kecil. Akibatnya, gel yang terbentuk tidak mampu menahan desakan CO_2 yang dihasilkan sehingga matriks merontok. Sementara kitosan memiliki kekuatan gel yang cukup besar namun melarut di dalam asam sehingga lama-kelamaan massa matriks terkikis dan habis. Proses mengapung tablet dapat dilihat pada Gambar 4.16.

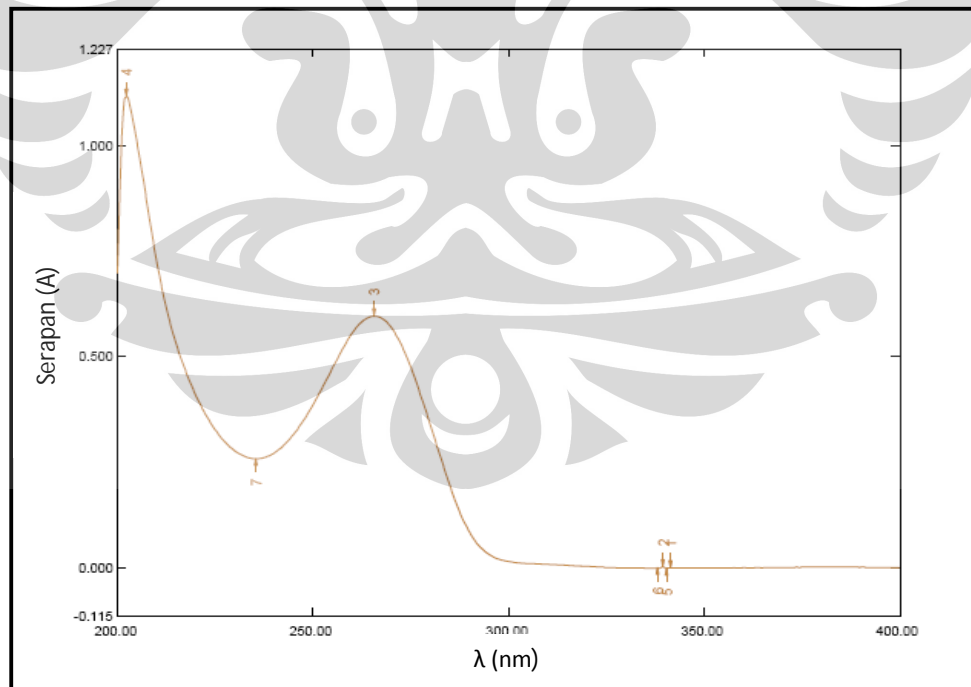


Gambar 4.16 Proses mengagung tablet dengan matriks campuran fisik EK-HPMC (1:1) (Formula A)

4.7.3. Pelepasan Obat

Tablet mengapung merupakan sediaan yang diharapkan mampu memberikan profil pelepasan obat yang terkendali. Untuk melihat profil pelepasan obat, dilakukan uji disolusi selama 10 jam di dalam medium HCl 0,1 N suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan menggunakan alat uji disolusi tipe 1 (tipe keranjang) dengan kecepatan putaran keranjang 50 rpm.

Sebelum dilakukan uji disolusi, terlebih dahulu dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum dan pembuatan kurva kalibrasi famotidin dalam larutan HCl 0,1 N. Untuk menentukan panjang gelombang maksimum, dibuat larutan famotidin dalam HCl 0,1 N dengan konsentrasi 20 ppm. Kemudian dilakukan pemindaian dengan spektrofotometer UV-Vis dari panjang gelombang 400-200 nm. Hasilnya, panjang gelombang ketika serapan yang dihasilkan bernilai maksimum adalah 265 nm. Hal tersebut menunjukkan bahwa panjang gelombang maksimum famotidin dalam medium asam tidak bergeser dari literatur (Moffat, 2005). Spektrum serapan famotidin dapat dilihat pada Gambar 4.17.

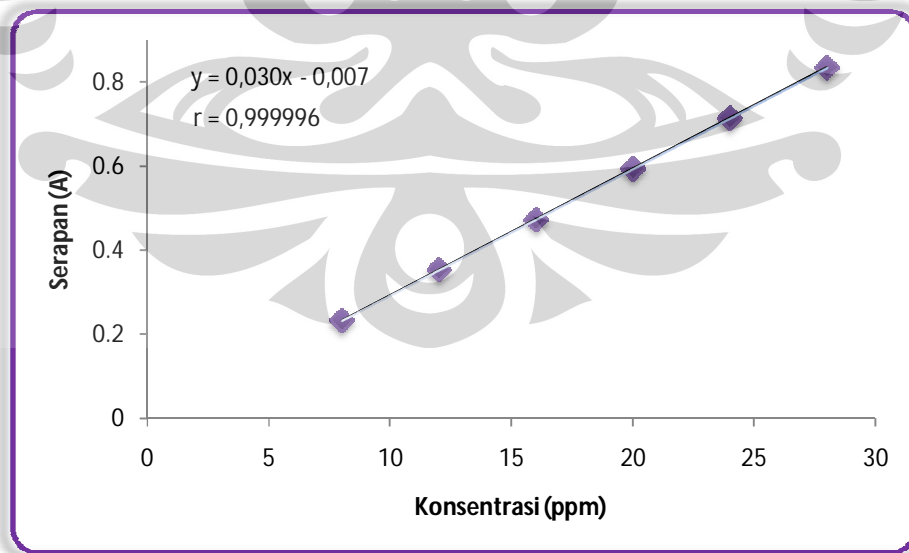


Gambar 4.17 Spektrum serapan famotidin konsentrasi 20 ppm dalam medium HCl 0,1 N pada λ 265 nm

Untuk membuat kurva kalibrasi, dibuat larutan famotidin dalam HCl 0,1 N dengan konsentrasi 8, 12, 16, 20, 24, dan 28 ppm. Masing-masing larutan diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 265 nm. Kemudian dibuat kurva hubungan konsentrasi terhadap serapan yang terbaca, dan dihitung persamaan regresi liniernya. Persamaan regresi linier yang diperoleh adalah $y = -0,00758 + 0,03x$ dengan nilai $r = 0,999996$. Data hasil pengukuran serapan dan kurva kalibrasi dapat dilihat pada Tabel 4.5 dan Gambar 4.18.

Tabel 4.5 Data kalibrasi famotidin dalam medium HCl 0,1N pada λ 265 nm

Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
8	0,233
12	0,354
16	0,473
20	0,594
24	0,714
28	0,835
$y = -0,00758 + 0,03x$ $r = 0,999996$	



Gambar 4.18 Kurva kalibrasi famotidin dalam medium HCl 0,1 N pada λ 265 nm

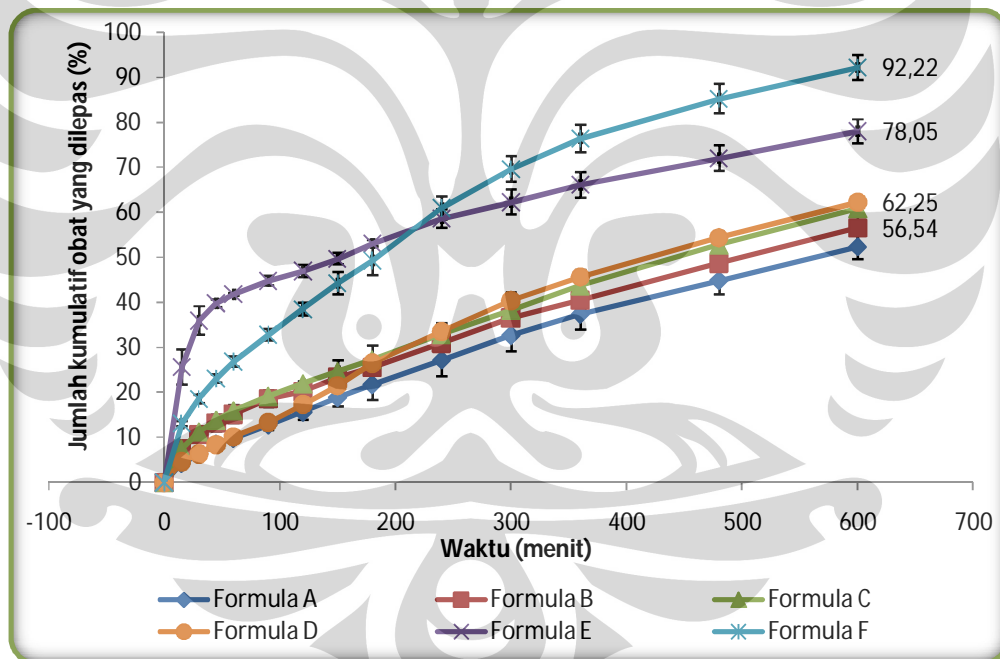
Selanjutnya dilakukan uji disolusi terhadap keenam formula. Hasil uji disolusi keenam formula dapat dilihat pada Tabel 4.6.

Tabel 4.6 Data pelepasan famotidin dari matriks tablet mengapung dalam medium HCl 0,1 N

t (menit)	Jumlah Kumulatif Famotidin Terdisolusi (%)					
	Formula A	Formula B	Formula C	Formula D	Formula E	Formula F
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
15	4,26 ± 0,75	7,42 ± 0,80	7,46 ± 1,27	4,59 ± 0,02	25,63 ± 3,86	13,04 ± 0,57
30	6,20 ± 0,39	10,70 ± 0,99	11,19 ± 1,65	6,34 ± 0,00	35,96 ± 3,18	18,58 ± 0,91
45	8,53 ± 1,29	13,17 ± 0,77	13,82 ± 1,88	8,40 ± 0,20	39,81 ± 0,90	23,07 ± 0,97
60	9,73 ± 0,78	15,16 ± 0,21	15,88 ± 2,00	10,12 ± 0,01	41,82 ± 0,25	26,81 ± 1,12
90	12,73 ± 1,11	18,57 ± 1,26	19,13 ± 1,83	13,30 ± 0,50	44,79 ± 1,06	32,81 ± 1,25
120	15,61 ± 1,76	20,12 ± 0,52	21,94 ± 1,39	17,33 ± 0,06	46,98 ± 1,35	38,51 ± 1,48
150	18,82 ± 1,89	23,31 ± 2,49	24,68 ± 1,48	21,47 ± 1,10	49,72 ± 1,29	44,27 ± 2,43
180	21,70 ± 3,38	25,51 ± 3,03	27,31 ± 1,07	26,51 ± 0,87	53,08 ± 0,74	49,29 ± 3,28
240	27,16 ± 3,59	30,82 ± 2,59	32,85 ± 0,02	33,56 ± 1,20	58,63 ± 2,05	61,00 ± 2,51
300	32,68 ± 3,58	36,55 ± 1,91	38,31 ± 1,03	40,42 ± 1,79	62,31 ± 2,79	69,65 ± 2,83
360	37,32 ± 3,31	40,50 ± 2,48	43,75 ± 2,03	45,66 ± 1,47	66,15 ± 2,82	76,45 ± 3,08
480	44,84 ± 3,05	48,71 ± 2,59	52,79 ± 3,58	54,43 ± 1,32	72,07 ± 2,79	85,29 ± 3,26
600	52,32 ± 2,72	56,54 ± 0,55	60,86 ± 3,70	62,25 ± 0,97	78,05 ± 2,63	92,22 ± 2,74

Dari tabel tersebut dapat dilihat bahwa dalam waktu 10 jam, pelepasan obat terbesar terdapat pada formula F (formula dengan matriks kitosan) yaitu sebesar 92,22%. Hal tersebut menunjukkan bahwa kitosan tidak mampu menahan pelepasan obat dalam sediaan tablet mengapung. Pelepasan obat dari Formula E (formula dengan matriks eksipien koproses) lebih rendah dari Formula F (formula dengan matriks kitosan), yaitu sebesar 78,05%, meskipun terjadi pelepasan obat yang cepat dan dalam jumlah besar pada awal disolusi (*burst*). Fenomena *burst* yang terjadi disebabkan karena kekuatan gel eksipien koproses sangat lemah serta kecepatan awal mengembang eksipien koproses lebih lama jika dibandingkan dengan kitosan, sehingga ketika tablet menyentuh medium, NaHCO₃ yang tidak digranulasi segera bereaksi dengan HCl menghasilkan CO₂ yang mendesak keluar tablet padahal matriks masih belum mengembang sempurna dan membentuk massa gel. Akibatnya, CO₂ keluar dan mendorong partikel-partikel tablet yang

mengandung obat sehingga terjadi pelepasan obat dalam jumlah besar. Seiring berjalannya waktu, matriks telah mengembang sempurna dan CO₂ yang dihasilkan terperangkap di dalamnya. Sementara pada formula F (formula dengan matriks kitosan) *burst* yang terjadi lebih kecil dari formula E, karena kitosan dapat mengembang dan membentuk gel dengan cepat. Namun kitosan larut dalam asam, sehingga seiring dengan berjalannya waktu matriks pada Formula F ini melarut sedikit demi sedikit. Ketika matriks melarut, obat yang terkandung didalam matriks pun ikut terlarut, sehingga pelepasan obat yang ditahan tidak tercapai. Hal tersebut menunjukkan bahwa eksipien koproses yang dihasilkan dapat menahan pelepasan obat dari tablet mengapung lebih baik daripada kitosan, namun masih belum memenuhi kriteria sediaan lepas terkendali seperti yang tertera pada Tabel 2.1.



Gambar 4.19 Profil pelepasan famotidin dari matriks tablet mengapung dalam medium HCl 0,1 N suhu 37±0,5°C.

Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3)

Hasil uji disolusi tablet dengan matriks campuran eksipien koproses kitosan-SSG (1:1) dengan HPMC menunjukkan bahwa penambahan HPMC dapat membuat pelepasan obat menjadi lebih tertahan (Gambar 4.19). Mekanisme pelepasan obat sangat dipengaruhi oleh pembentukan gel disekitar sediaan. Semakin banyak proporsi HPMC dalam formula, maka pelepasan obat semakin tertahan. Hal tersebut disebabkan karena HPMC dapat membentuk gel yang kuat, sehingga dapat menutupi kelemahan eksipien koproses. HPMC merupakan polimer linear yang kemampuannya untuk mengendalikan pelepasan obat dipengaruhi oleh konsentrasi dan viskositas polimer (Streubel, 2003).

Formula D (formula dengan matriks campuran fisik kitosan-SSG-HPMC (1:1:1)) menunjukkan pelepasan obat yang mirip dengan Formula A (formula dengan matriks EK-HPMC (1:1)) pada awal disolusi. Namun setelah tiga jam, pelepasan obat Formula D menjadi mirip dengan Formula C (formula dengan matriks EK-HPMC (3:1)). Hal tersebut menunjukkan bahwa dengan dikombinasi bersama HPMC, eksipien koproses kitosan-SSG masih lebih baik dalam menahan pelepasan obat jika dibandingkan dengan kitosan dan SSG yang tidak dikoproses.

Profil pelepasan obat dari sediaan tablet mengapung kemudian dianalisis dengan mencocokkannya terhadap beberapa persamaan kinetika pelepasan obat, yaitu kinetika orde nol, orde satu, Higuchi dan Korsmeyer-Peppas. 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. Profil pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde satu menunjukkan laju pelepasan obat yang bergantung konsentrasi obat dalam sediaan. Kinetika Higuchi menunjukkan profil pelepasan obat yang bergantung akar waktu (Gennaro, 1990). 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 terjadi berdasarkan difusi non-Fickian atau anomali, jika $n = 0,89$ maka mekanisme pelepasan obat mengikuti kinetika orde nol atau disebut juga mekanisme *case II transport*, dan jika $n > 0,89$ maka mekanisme pelepasan obat mengikuti mekanisme *super case II transport*, yang menggambarkan

pelepasan obat terjadi akibat difusi dan erosi polimer matriks (Dash dkk., 2010; Siepmann & Peppas, 2001).

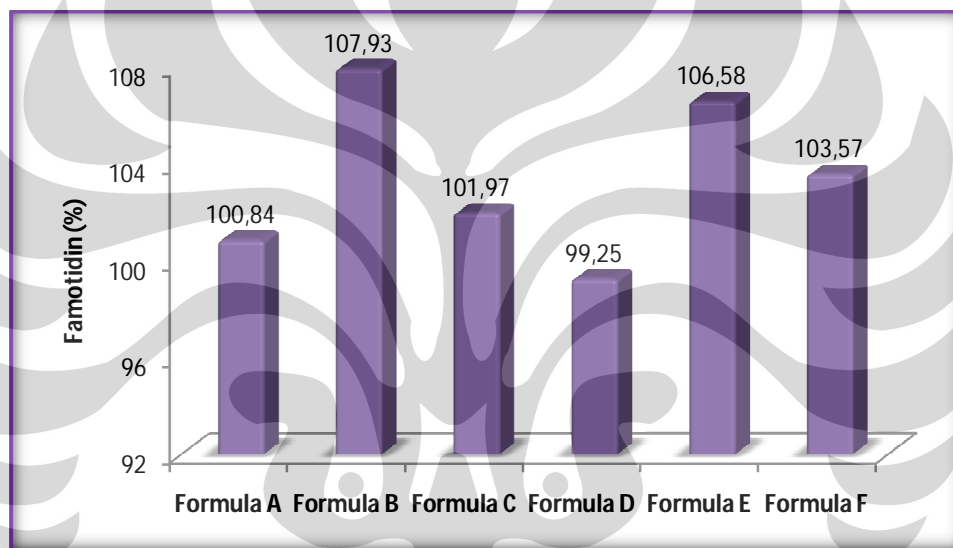
Tabel.4.7 Hasil perhitungan kinetika pelepasan famotidin dari matriks tablet mengapung dalam medium HCl 0,1 N

Formula	Parameter	Higuchi	Orde 0	Orde 1	Peppas
A	r	0,9869	0,9913	0,8230	0,9955
	k	2,2260	0,0858	0,0048	0,2528
	n				1,5645
B	r	0,9940	0,9827	0,7494	0,9955
	k	2,2731	0,0862	0,0041	0,1760
	n				1,6459
C	r	0,9934	0,9843	0,7504	0,9961
	k	2,4617	0,0936	0,0042	0,1826
	n				1,6127
D	r	0,9835	0,9891	0,8291	0,9914
	k	2,7480	0,1061	0,0051	0,1560
	n				1,4628
E	r	0,9629	0,8676	0,5205	0,9312
	k	2,7265	0,0943	0,0031	0,2616
	n				1,4174
F	r	0,9970	0,9618	0,6927	0,9879
	k	3,9969	0,1480	0,0043	0,1032
	n				1,4362

Berdasarkan Tabel 4.7, nilai n pada persamaan Korsmeyer-Peppas untuk semua formula tablet adalah $>0,89$. Hal tersebut menunjukkan bahwa pelepasan obat dari semua formula mengikuti mekanisme *super case II transport*, yang merupakan gabungan antara proses difusi dan erosi polimer. Pada saat matriks mengembang karena terbasahi oleh medium disolusi, obat yang terdapat di dalam matriks akan ikut keluar terbawa medium. Pada saat yang sama, rantai polimer matriks juga mengalami erosi. Akan tetapi, pada Formula B, C, E, dan F nilai koefisien korelasi yang paling tinggi adalah pada persamaan Higuchi. Artinya, laju pelepasan obat dari keempat formula tersebut bergantung akar waktu. Pelepasan obat semakin lama semakin lambat, karena jarak difusi obat dari dalam matriks hingga permukaan terluar semakin lama semakin panjang sehingga dibutuhkan waktu yang lebih lama untuk membawa obat dari bagian dalam keluar tablet (Gennaro, 1990). Sedangkan pada Formula A (formula dengan matriks EK-HPMC (1:1)) dan D (formula dengan matriks campuran fisik kitosan-SSG-HPMC

(1:1)) koefisien korelasi yang paling tinggi adalah pada persamaan orde nol. Hal ini berarti laju pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks polimer. Pelepasan obat dari Formula A dan D konstan dari waktu ke waktu tanpa dipengaruhi oleh konsentrasi obat dalam sediaan.

Hasil uji kandungan obat terhadap tiap-tiap formula menunjukkan kandungan obat dari semua formula berkisar antara 99,25% - 107,93%. Data hasil evaluasi kandungan obat tiap formula dapat dilihat pada Tabel 4.4 dan Gambar 4.20. Kandungan famotidin pada semua formula memenuhi persyaratan USP-NF yaitu tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110%.



Gambar 4.20 Hasil evaluasi kandungan obat

Dengan memperhatikan seluruh evaluasi terhadap keenam formula, dapat diketahui bahwa eksipien koproces kitosan-SSG memiliki sifat yg lebih baik dari kitosan baik sifat pada saat proses pencetakan tablet maupun sifat dalam menahan pelepasan obat. Namun, penggunaan eksipien koproces kitosan-SSG sebagai matriks tunggal dalam sediaan tablet mengapung belum memenuhi kriteria penerimaan sebagai sediaan lepas terkendali, karena hanya mampu bertahan di dalam lambung selama 12 jam dan pelepasan obatnya masih tinggi, yaitu 78,05%. Penambahan HPMC sebagai campuran matriks pada tablet mengapung dapat meningkatkan kemampuan menahan pelepasan obat hingga 20 jam, berdasarkan perhitungan Banakar (Tabel 2.1) dengan $Q_{0,5} = 52,32\%-60,86\%$.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- Eksiipien koproses kitosan-SSG memiliki suhu melebur yang lebih rendah dan daya mengembang yang lebih besar dibandingkan dengan masing-masing komponen maupun campuran fisik eksiipien penyusunnya.
- Eksiipien koproses yang dapat digunakan sebagai matriks pada tablet mengapung adalah eksiipien koproses dengan perbandingan kitosan-SSG 1:1, dengan kemampuan mengapung tablet selama 12 jam dan kemampuan menahan pelepasan obat sebanyak 78,05% dalam waktu 10 jam.
- Penambahan HPMC dapat meningkatkan kemampuan mengapung hingga lebih dari 24 jam dan meningkatkan kemampuan menahan pelepasan obat hingga 20 jam.

5.2. Saran

- Perlu dilakukan penelitian selanjutnya untuk mengkoproses kitosan dan SSG dengan metode koproses yang berbeda (misalnya *spray drying*).
- Perlu dilakukan penelitian selanjutnya untuk melihat potensi penggunaan eksiipien koproses kitosan-SSG pada bentuk sediaan lain (misalnya tablet lepas cepat).

DAFTAR ACUAN

- Ansel, H.C., Allen, L.V. dan Popovich, N.G. (1999). *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Ed. ke-7). Maryland: Lippincott Williams & Wilkinsi.
- Arora, S. dkk. (2005). Floating drug delivery systems: a review. *AAPS PharmSciTech*, Vol.6, No.3, Artikel 47.
- Avachat, A. dan Ahire, V.J. (2007). Characterization and evaluation of spray dried co-processed excipients and their application in solid dosage forms. *Indian J. Pharm. Sci.*, Vol.69, 85-90.
- Banakar, U.V. (1992). *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York: Marcel Dekker.
- Berger, J. dkk. (2004). Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, Vol.57, 35-52.
- Berger, J. dkk. (2004). Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, Vol.57, 19-34.
- Bigucci, F. dkk. (2008). Chitosan/pectin polyelectrolyte complexes: Selection of suitable preparative conditions for colon-specific delivery of vancomycin. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Vol.35, 435-441.
- Bolhuis, G.K. (1986). On the similarity of sodium starch glycolate from different sources. *Dalam: Wade, A. dan Weller, P.J. (ed.). Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Ed. ke-2). London: The Pharmaceutical Press, 462-465.
- Bolhuis, G.K., Zuurman, K. dan Wierik, G.H.P. (1997). Improvement of dissolution of poorly soluble drugs by solid deposition on a super disintegrant. The choice of super disintegrants and effect of granulation. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Vol.5, 63-69.
- Bomma, R. dkk. (2009). Development and evaluation of gastroretentive norfloxacin floating tablets. *Acta Pharm*, Vol.59, 211-221.
- Bushetti, S.S. dkk. (2009). Stimuli sensitive hydrogels: a review. *Indian J. Pharm. Educ. Res.*, Vol.43, No.3, 241-248.
- Craig, D.Q.M dan Reading, M. (ed.). (2007). *Thermal Analysis of Pharmaceuticals*. Boca Raton: CRC Press, 53-101.

- Dash, S., Murthy, P.N. dan Nath, L. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, Vol.67, No.3, 217-223.
- Dave, B.S., Avani, F.A. dan Madhabhai. (2004). Gastroretentive drug delivery systems of ranitidine hydrochloride: formulation and in vitro evaluation. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, Vol.5, Artikel 34, 1-6.
- Deshpande A.A., Rhodes, C.T. dan Shah, N.H. (1996). Controlled release drug delivery system for prolonged gastric residence: an overview. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Vol. 22, 531- 539.
- Farmakope Indonesia* (Ed. ke-3). (1979). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 6-8.
- Farmakope Indonesia* (Ed. ke-4). (1995). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1083-1084.
- Fussnegger. (2007). B. Kollidon® SR: A polyvinyl acetate based excipient for DC sustained release oral dosage forms. www.iptonline.com/articles/public/IPTOLARTBASFNP.pdf. 20 Januari 2010, pkl. 22.15.
- Ganiswarna, S.G (ed.). (1995). *Farmakologi dan Terapi* (Ed. ke-4). Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 258-259.
- Garg, R. dan Gupta, G.D. (2008). Progress in controlled gastroretentive delivery systems. *Trop. J. Pharm. Res.*, Vol.7, No.3, 1055-1066.
- Gennaro, A.R. (1990). *Remingtons* (Ed. ke-18). Pennsylvania: Mack Printing Company, 1676-1682.
- Gohel, M.C. dan Jogani, P.D. (2005). A review of co-processed directly compressible excipients. *J. Pharm. Sci.*, Vol.8, No.1, 76-93.
- Gursoy, A., Karakus, D. dan Okar, I. (1999). Polymers for sustained release formulations of dipyridamole-alginate microspheres and tabletted microspheres. *J. Microencapsulation*, Vol.16, No.4, 439-452.
- Hejazi, R. dan Amiji, M. (2003). Chitosan-based gastrointestinal delivey systems: a review. *J. Controlled Release*, Vol.89, 151-65.
- Jain, K.K. (2008). Drug Delivery Systems: An Overview. *Dalam: Jain, K.K. (ed.). (2008). Drug Delivery Systems*. Basel: Humana Press, 222-229.
- Jaimini, M., Rana, A.C. dan Tanwar, Y.S. (2007). Formulatation and evaluation of famotidine floating tablets. *Current Drug Delivery*, Vol.4, 51-55.

- Jantzen, G.M. dan Robinson, J.R. Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems. *Dalam: Banker, G.S. dan Rhodes, C.T. (ed.). (1996). Modern Pharmaceutics (Ed. ke-3). Revised and Expanded.* New York: Marcel Dekker, 575-605.
- Kotwal, V.B. dkk. (2007). Biodegradable polymers: which, when, and why?. *Indian J. Pharm. Sci.*, Vol.69, No.5, 616-625.
- Kumar, R. dkk. (2009). Formulation and evaluation of effervescent floating tablet of famotidine. *Int. J. Pharm. Tech. Res.*, Vol.11, No.3, 754-763.
- Lachmann, L. (1983). *The Theory and Practice Of Industrial Pharmacy.* London: Lea and Febriger.
- Miller, R.W. Sodium starch glycolate. *Dalam: Rowe, R.C., Sheskey, P.J. dan Weller, P.J. (ed.). (2003). Handbook of Pharmaceutical Excipients (Ed. ke-4).* London: American Pharmaceutical Association, Washington DC. The Pharmaceutical Press, 581-584.
- Moffat, A.C. (2005). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons.* London: Pharmaceutical Press.
- Mukesh, C. dkk. (2007). Preparation and assessment of novel co-processed superdisintegrant consisting of crospovidone and sodium starch glycolate: a technical note. *AAPS PharmSciTech*, Vol.8, No.1, 1-7.
- Nachaegari, S.K. dan Bansal, A.K. (2004). Coprocessed excipients for solid dosage forms: 7 hln. www.pharmtech.com, 25 Oktober 2009, pkl. 23.10.
- Omidian, H. dan Park, K. (2008). Swelling agents and devices in oral drug delivery. *J. Drug Del. Sci. Tech.*, Vol.18, No.2, 83-93.
- Patel, S.S. (2006). Pharmaceutical significance of chitosan: a review: 17 hln. www.pharmainfo.net, 17 Januari 2010, pk. 06.23.
- Paul, W. dan Sharma, C.P. (2000). Chitosan, a drug carrier for the 21st century: a review. *S.T.P. Pharm. Sci.*, Vol.10, No.1, 5-22.
- Piyakulawat, P. dkk. (2007). Preparation and evaluation of chitosan/carrageenan beads for controlled release of sodium diclofenac. *AAPS PharmSciTech*, Vo.8, No.4, Artikel 97.
- Pongjanyakul, T dan Puttipipatkachorn, S. (2007). Sodium alginate–magnesium aluminum silicate composite gels: characterization of flow behavior, microviscosity, and drug diffusivity. *AAPS PharmSciTech*, Vol.8, No.3, Artikel 72.

- Putheti, R.R dan Patil, M.C. (2009). Pharmaceutical formulation and development of floating and swellable sustained drug delivery systems: a review. *e-JST*, Vol.4, No.2, 1-12.
- Ravi, P.R., Gang, S. dan Saha, R.N. (2007). Design and study of lamivudine oral controlled release tablets. *AAPS PharmSciTech*, Vol.8, No.4, Artikel 101.
- Reynolds, J.E.F. (ed). (1982). *Martindale: The Extra Pharmacopoeia* (Ed. ke-28). London: The Pharmaceutical Press, 961.
- Ribeiro, A.J. dkk. (2005). Chitosan-reinforced alginate microsphere obtained through the emulsification/internal gelation technique. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Vol.25, 31-40.
- Säkkinen, M. (2003). Biopharmaceutical evaluation of microcrystalline chitosan as release-rate-controlling hydrophilic polymer in granules for gastro-retentive drug delivery. Disertasi Akademik Faculty of Science of the University of Helsinki.
- Shargel, L. dan Yu, A.B.C. (2004). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. New York: Appleton Century Croft, 85-132.
- Siepmann, J. dan Peppas, N.A. (2001). Modelling of drug release from delivery systems based HPMC. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol.48, 139-157.
- Singla, A.K. (2001). Chitosan: some pharmaceutical and biological aspects – an update. *Dalam: Rowe, R.C., Sheskey, P.J. dan Owen, S.C. (ed). (2006). Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Ed. ke-5). American Pharmaceutical Association, Washington DC. London: Pharmaceutical Press, 159-162.
- 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.
- Tan, H.T. dan Kirana, R. (2002). *Obat-obat Penting. Khasiat, Penggunaan, dan Efek-efek Sampingnya*. Jakarta: PT. Gramedia, 256.
- Tarirai, C. (2005). Cross-linked Chitosan Matrix Systems for Sustained Drug Release. Tesis Magister Farmasi Tshwane University of Technology.
- The British Pharmacopoeia*. (2007). London: The British Pharmacopoeia Commission.
- The Merck Index* (Ed. ke-13). (2001). New Jersey: Merck & Co., 3961.

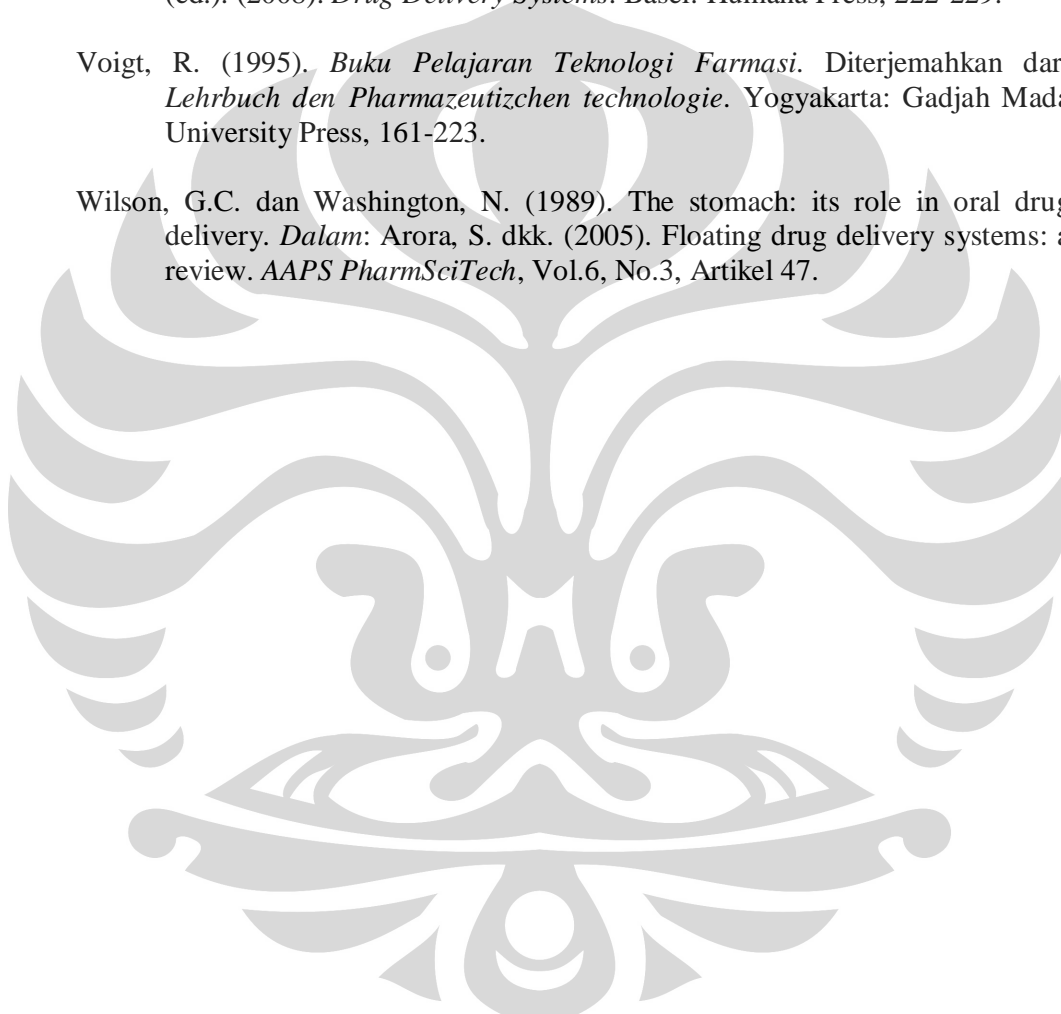
The United States Pharmacopoeia, 30th revision and The National Formulary, 25th revision. (2007). Rockville: United States Pharmacopoeial Convention.

Timmermans, J dan Moes, A.J. (1990). How well do floating dosage forms float?. *Int. J. Pharm.*, Vol.62, 207-216.

Tiwari, S.B. dan Rajabi-Siahboomi, A.R. (2008). Extended-Release Oral Drug Delivery Technologies: Monolithic Matrix Systems. *Dalam: Jain, K.K.* (ed.). (2008). *Drug Delivery Systems*. Basel: Humana Press, 222-229.

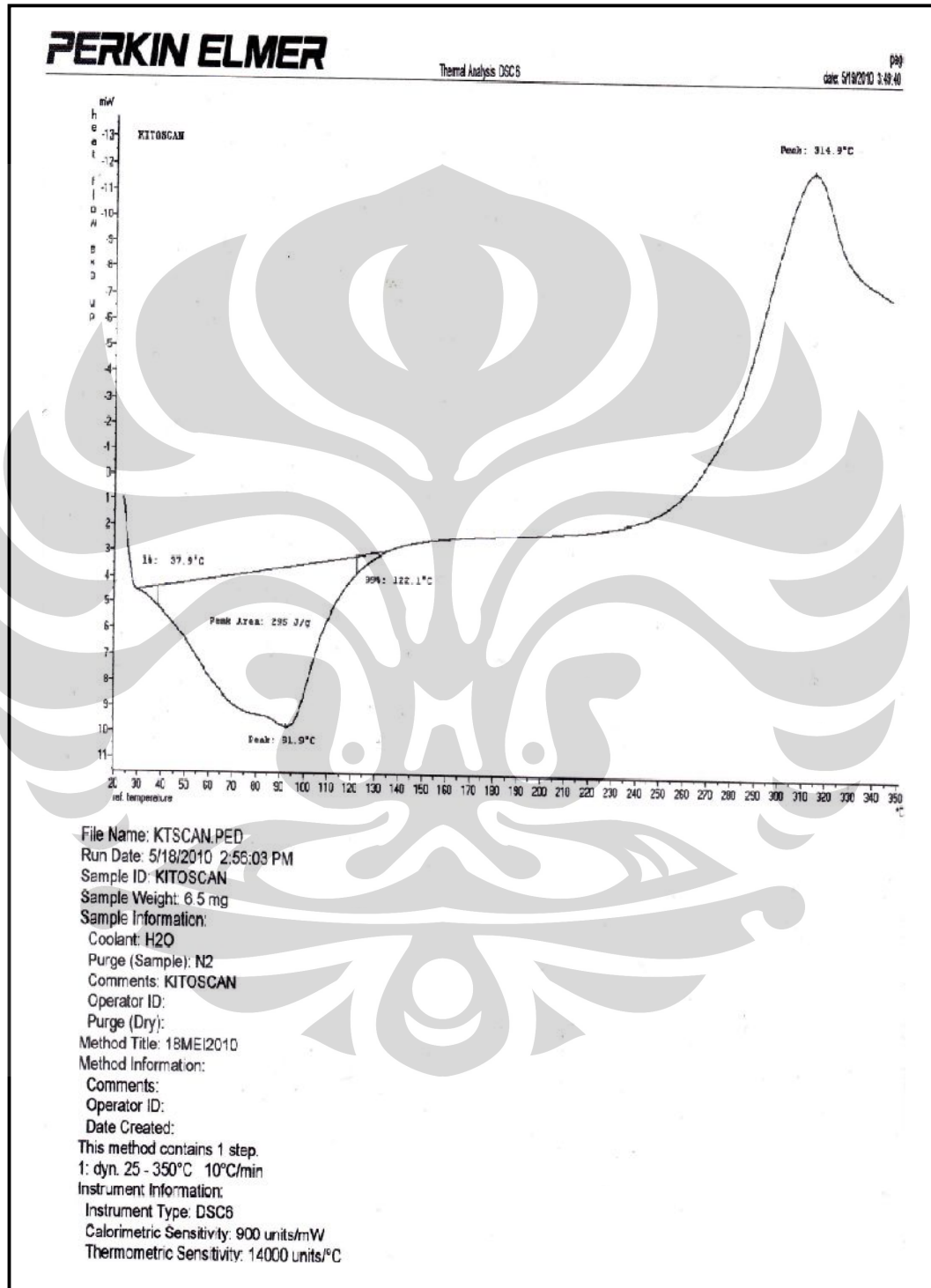
Voigt, R. (1995). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Diterjemahkan dari *Lehrbuch den Pharmazeutischen technologie*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press, 161-223.

Wilson, G.C. dan Washington, N. (1989). The stomach: its role in oral drug delivery. *Dalam: Arora, S. dkk.* (2005). Floating drug delivery systems: a review. *AAPS PharmSciTech*, Vol.6, No.3, Artikel 47.

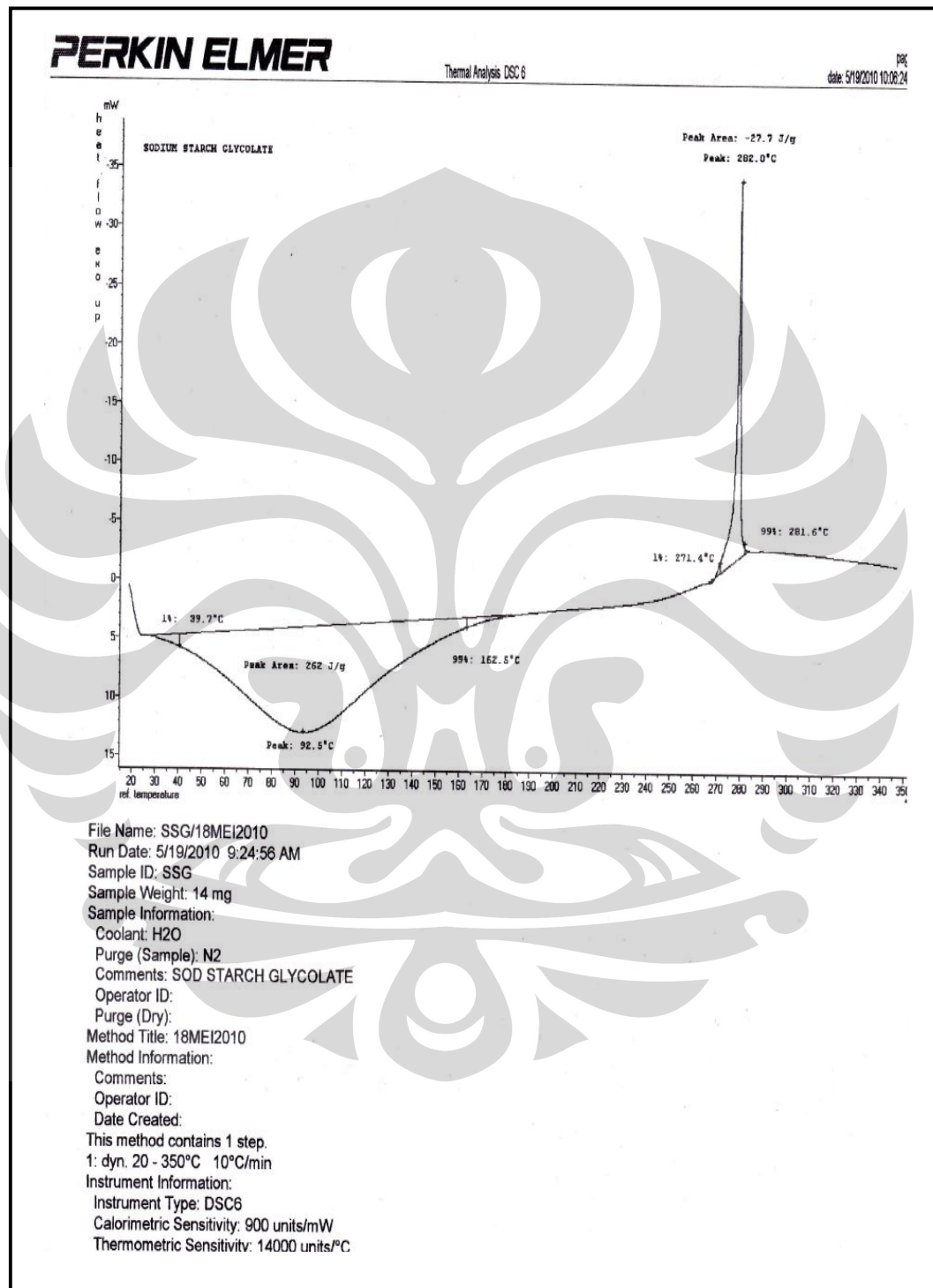




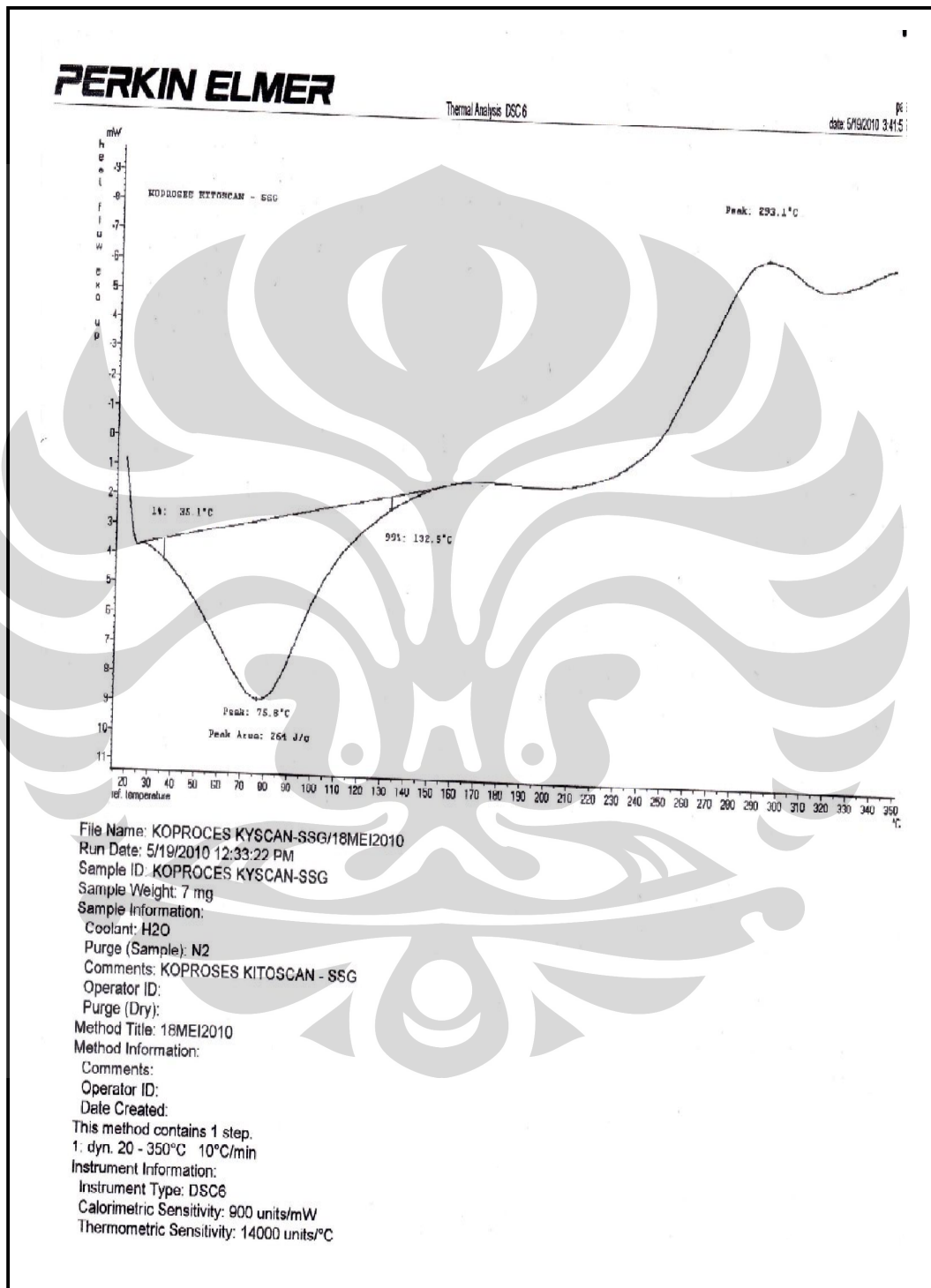
Lampiran 1 Termogram kitosan



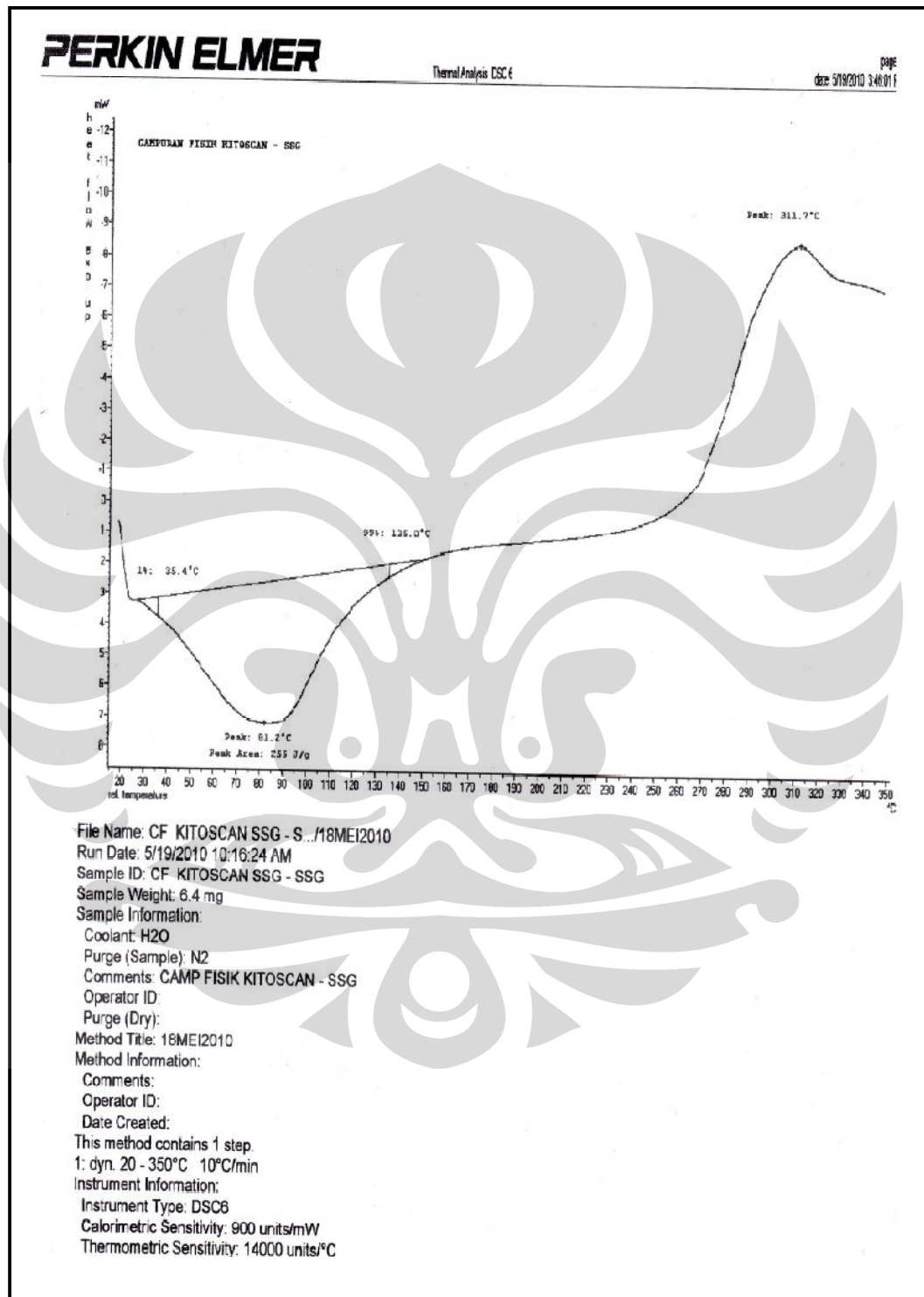
Lampiran 2 Termogram SSG



Lampiran 3 Termogram eksipien koproses kitosan-SSG (1:1)



Lampiran 4 Termogram campuran fisik kitosan-SSG (1:1)




Lampiran 5 Sertifikat analisis kitosan

PT.VITALHOUSE INDONESIA
BIOTECNOLOGY (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, Liht 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 Bacilius	Negatif	Negative
Microbe	3x10 ⁷ cells/g Max	Complies
pH	7.0-8.0	7.0

PT.VITALHOUSE INDONESIA


Lampiran 6 Sertifikat analisis SSG



GUJARAT MICROWAX PRIVATE LIMITED
UNIT - II

Sodium Starch Glycolate Type A Ph. Eur., NF, JP
CERTIFICATE OF ANALYSIS

Batch No: 6210912033 **Manufacturing date: December, 2009**
Manufacturing Site: Nandasan, India **Expiry Date: November, 2013 (4 years)**

Description Almost white, fine, free-flowing powder, very hygroscopic, practically insoluble in methylene chloride. It gives a translucent suspension in water. Examined under a microscope it conforms to the description of Ph. Eur.

Characteristics	Specifications	Reference	Results
Identification (NF A, B, C, D)	passes	NF	passes*
Identification (Ph. Eur. A)	passes	Ph. Eur.	passes
Identification (Ph. Eur. B, C, D)	passes	Ph. Eur.	passes*
Identification (JP 1, 2, 3)	passes	JP	passes*
pH	5.5 - 7.5	Ph. Eur., NF, JP	6.7
Loss on Drying	Max. 10.0 %	Ph. Eur., NF, JP	7.0%
Assay (Na ⁺ from Starch glycolate)	2.8 - 4.2 %	Ph. Eur., NF, JP	2.9%
Sodium chloride	Max. 7.0 %	Ph. Eur., NF, JP	5.4%
Appearance of solution	passes	Ph. Eur.	passes*
Sodium glycolate	Max. 2.0 %	Ph. Eur., NF, JP	passes*
Heavy Metals	Max. 20 ppm	Ph. Eur., USP, JP	passes*
Iron	Max. 20 ppm	Ph. Eur., USP, JP	< 10 ppm
Sulphated ash	Max. 15.0 %	In house	6.1%
Particle size [through 140 mesh]	Min. 99 %	in-house	passes

Microbial Analysis	Specifications	Reference	Results
Total Aerobic Microbial Plate Count	Max. 1000 CFU/g	Ph. Eur., USP	45
Total Yeast and Molds Cont	Max. 100 CFU/g	Ph. Eur., USP	10
E. Coli, Pseudomonas Aeruginosa	Absent in 10 g	Ph. Eur., USP	Absent
Staph. Aureus, Salmonella Spec.	Absent in 10 g	Ph. Eur., USP	Absent

* Results reported are expected results based on historical data.
The raw materials, manufacturing process and product do not contain any of the solvents listed in Residual Solvents (Ph. Eur. <5.4>, USP <467>) except for ethanol limited to <3.0%.



For **GUJARAT MICROWAX PVT. LTD. (Unit-2)**

Chemist Quality Control *Jayesh prajapati* / DATE : 17/12/2009

Manufacturer: INDIA Gujarat Corporate Office 401/402 Sankh Square Nr. GNFC Tower Sakinagar Gandhinagar Highway Ahmedabad - 380054 Phone: +91 (79) 26852181, 26852182 Fax: +91 (79) 26854169, 26854170 E-mail: info@jmsl.in	Sales + Marketing: WORLDWIDE JRS PHARMA GMBH+CO.KG Hismühle 1 D-73494 Rosenberg (Germany) Phone: +49 (0) 79 67 / 1 52-0 Fax: +49 (0) 79 67 / 1 52-345 E-mail: info@jrspharma.de www.jrspharma.de www.jr-ph.com	USA + CANADA JRS PHARMA LP 2981 Route 22, Suite 1 Patterson, NY 12563-2359 Toll-free: (800) 431-2457 Phone: +1 (845) 678-3434 Fax: +1 (845) 678-3484 E-mail: info@jrspharma.com www.jrspharma.com
--	--	---

Lampiran 7 Sertifikat analisis famotidin

13 AF04000 B/1109/0092
12/11/2014


  Impex Química, S.A.

CERTIFICATE OF ANALYSIS




PRODUCT: FAMOTIDINE USP
BATCH No.: FMD902001

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 intensive of absorption at the same wave number as of reference standard	Complies
b. UV	Absorptivities at 265 nm, calculated on the dried basis, do not differ by more than 3.0%	Complies
HEAVY METALS	≤ 10 ppm	< 10 ppm
LOSS ON DRYING	≤ 0.5%	0.23%
RESIDUE ON IGNITION	≤ 0.1%	0.04%
CHROMATOGRAPHIC PURITY: - Any secondary spot - Sum of the impurities	≤ 0.2% ≤ 1.0%	< 0.3% < 1.0%
RESIDUAL SOLVENTS a. Acetone b. Isopropyl alcohol c. Methanol	≤ 1000 ppm ≤ 1000 ppm ≤ 1000 ppm	Not detected Not detected 106 ppm
ASSAY	98.5% - 101.0% of $C_{15}H_{13}N_3O_5S_2$ (on dried basis)	99.47%

MANUFACTURING DATE: 07/2009
RETEST DATE: 01/2014

IMPEX QUÍMICA, S.A.

M. Carrera-Technical Director

Impex Química, S.A.
WTC Alameda París
Plaza de la Pau, s/n
Edificio 08-01, 1ª planta
08940 Cornellà de Llobregat
Barcelona - España
Tel: + 34 93 409 90 70
Fax: + 34 93 339 21 62
impexquimica@impexquimica.com

  
Comité de Representación
de la Industria Química

Lampiran 8 Perhitungan jumlah kumulatif pelepasan famotidin dari tablet mengapung

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

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

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 diambil

Lampiran 9 Perhitungan nilai koefisien pelepasan dari beberapa model kinetika

Persamaan Umum	$y = bx + a$
Orde Nol	$Qt/Q_0 = k_0$
Orde Satu	$\ln Qt/Q_0 = k_1 \cdot t$
Higuchi	$Qt/Q_0 = k_h \cdot t^{1/2}$
Korsmeyer-Peppas	$\ln Qt/Q_0 = n \ln t + \ln k$

Dengan mengolah data hasil disolusi menjadi persamaan $y = bx + a$, maka dapat dihitung nilai-nilai koefisien sebagai berikut:

k_0 , k_1 dan $k_h = b$ untuk kinetika pelepasan orde nol, orde satu, dan Higuchi

$\ln k = a \rightarrow k = \text{arc ln } a$; $n = b$ untuk kinetika pelepasan Korsmeyer-Peppas