



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH METODE PEMBUATAN GEL DARI
KARAGINAN DAN KALSIMUM KLORIDA SEBAGAI BASIS
FILM**

SKRIPSI

**SETIAWAN
0806328101**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JUNI 2012**



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH METODE PEMBUATAN GEL DARI
KARAGINAN DAN KALSIMUM KLORIDA SEBAGAI BASIS
FILM**

SKRIPSI

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

**SETIAWAN
0806328101**

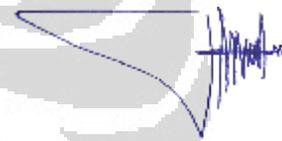
**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JUNI 2012**

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

Saya yang bertanda tangan di bawah ini dengan sebenarnya menyatakan bahwa skripsi ini saya susun tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Indonesia.

Jika di kemudian hari ternyata saya melakukan plagiarisme, saya akan bertanggung jawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang dijatuhkan oleh Universitas Indonesia kepada saya.

Depok, 25 Juni 2012



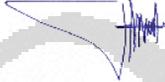
Setiawan

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Setiawan

NPM : 0806328101

Tanda Tangan : 

Tanggal : 25 Juni 2012

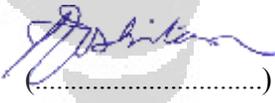
HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Setiawan
NPM : 0806328101
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Pengaruh Metode Pembuatan Gel dari Karaginan dan Kalsium Klorida sebagai Basis Film

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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Prof. Dr. Effionora A., M.S., Apt.  (.....)

Penguji I : Dr. Joshita Djajadisastra, M.S., Ph.D  (.....)

Penguji II : Dr. Katrin. M.S.  (.....)

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 25 Juni 2012

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan berkat-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi Jurusan Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam universitas Indonesia. Saya menyadari bahwa tanpa bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini, tentu sangat sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Untuk itu, saya ingin mengucapkan terima kasih kepada:

- (1) Ibu Prof. Dr. Yahdiana Harahap, M.S., Apt sebagai Kepala Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
- (2) Ibu Prof. Dr. Effionora Anwar, M.S. selaku pembimbing yang telah memberikan banyak bimbingan, saran, waktu, semangat dan kasih sayang selama saya melakukan penelitian ini.
- (3) Ibu Dra. Maryati Kurniadi, M.S., Apt selaku pembimbing akademis yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama masa perkuliahan sehingga saya dapat menyelesaikan masa kuliah dengan baik.
- (4) Seluruh dosen dan staf pengajar di Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu dan didikan yang telah diberikan selama ini.
- (5) Seluruh laboran dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI atas semua bantuan selama masa pendidikan dan penelitian.
- (6) Keluarga tercinta, Ayah, Ibu, Pita dan Intan yang tidak pernah lelah memberikan kasih sayang, dukungan, doa dan perhatiannya selama ini.
- (7) Keluarga farmasi UI 2008, terutama Mey, Delly dan Mayang yang telah menjadi sahabat di kala suka, senang, sedih dan sulit.

- (8) Kakak – kakak kelas dan adik – adik kelas atas segala bantuan, diktat kuliah serta dukungannya yang sangat membantu selama berjuang di dunia perkuliahan.
- (9) Keluarga – keluarga baru di Depok, Bima, Abdi, Usep dan Ujang yang telah menjaga saya selama melakukan penelitian ini.
- (10) Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah memberikan bantuan dan dukungan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Semoga segala kebaikan semua pihak yang telah membantu akan dibalas oleh Tuhan Yang Maha Esa dengan balasan yang lebih baik. Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih sangat jauh dari kesempurnaan. Untuk itu, penulis menerima kritik dan saran yang membangun demi tercapainya hasil yang lebih baik.

Penulis
2012

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

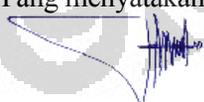
Nama : Setiawan
NPM : 0806328101
Program Studi : Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis karya : Skripsi

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 :

Pengaruh Metode Pembuatan Gel dari Karaginan dan Kalsium Klorida sebagai Basis Film

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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok
Pada tanggal : 25 Juni 2012
Yang menyatakan

(..... Setiawan)

ABSTRAK

Nama : Setiawan
Program Studi : Farmasi
Judul : Pengaruh Metode Pembuatan Gel dari Karaginan dan Kalsium Klorida sebagai Basis Film

Sediaan padat dapat menyebabkan resiko tersedak apabila digunakan secara oral pada lansia maupun balita. Hal ini dapat diatasi dengan menggunakan bentuk sediaan film. Karaginan merupakan polimer alam yang sering digunakan sebagai bahan pembawa obat dalam sediaan gel maupun film. Polimer karaginan sering kali terdegradasi dan sulit untuk membentuk gel karena sifatnya yang larut dalam air panas. Kehadiran ion divalen dapat membantu proses terbentuknya gel pada karaginan dengan mekanisme tautan silang. Pengamatan terhadap pengaruh metode pembuatan gel karaginan dan kalsium klorida sebagai basis film dilakukan untuk mengetahui potensi dari film yang dihasilkan. Film dibuat dengan mencampurkan larutan karaginan dengan larutan kalsium klorida melalui tiga metode, yaitu metode tetes, metode tuang dan tanpa kalsium klorida. Film yang dibuat dengan penambahan kalsium klorida memiliki daya mengembang yang baik namun kekuatan mekanisnya lemah. Penggunaan kalsium klorida dalam konsentrasi tinggi mengurangi kekuatan mekanis dari film sehingga film ini lebih cocok bila digunakan sebagai sediaan film sublingual.

Kata Kunci : karaginan, kalsium klorida, gelasi ion, film
xv+52 halaman : 7 gambar; 6 tabel; 20 lampiran
Daftar Acuan : 28 (1973-2011)

ABSTRACT

Nama : Setiawan
Program Study : Pharmacy
Title : Effect of Gel Manufacturing Method from Carrageenan and Calcium Chloride as Film Base

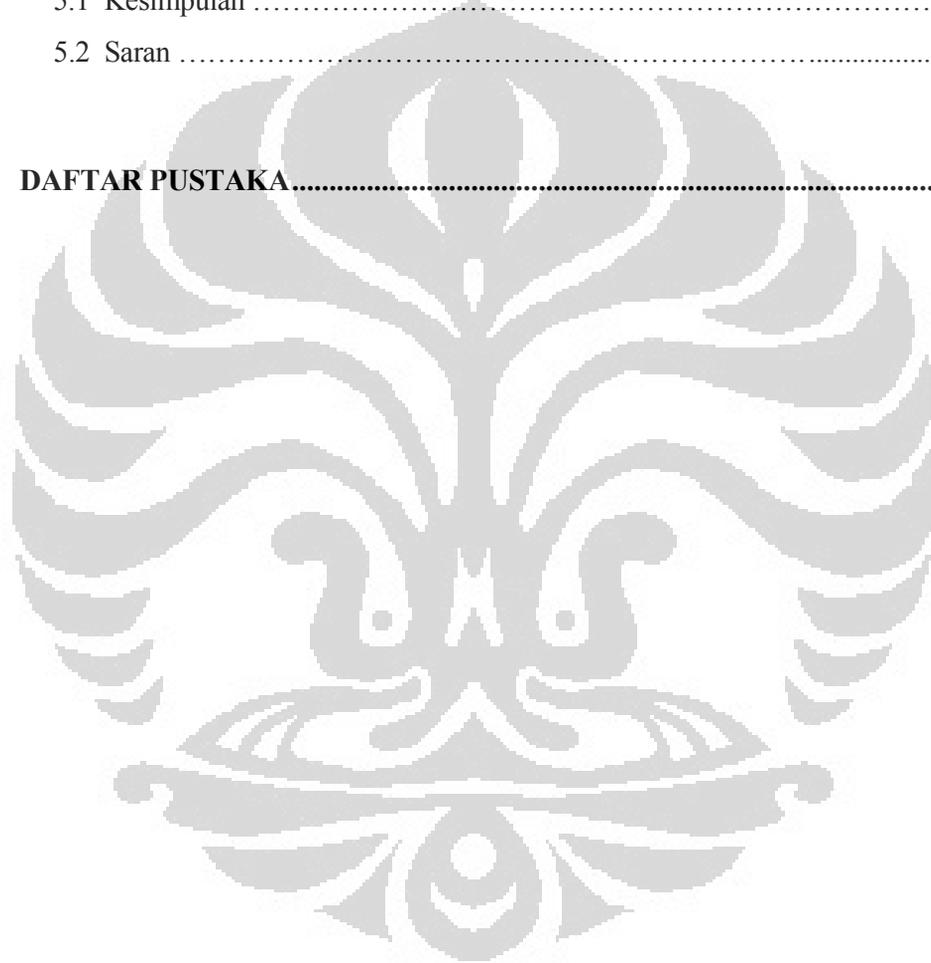
Solid dosage may cause choking risks when used orally in geriatric or pediatric. This can be resolved by using the film dosage forms. Carrageenan is a natural polymer that is often used as a drug carrier in the preparation of gels and films. Carrageenan polymers are often degraded and difficult to form a gel because it is soluble in hot water. The presence of divalent ions can help the process of gel formation in carrageenan with cross-link mechanism. Observation of the influence of manufacturing methods carrageenan gel and calcium chloride as a film base performed to determine the potential of the resulting film. The film is made by mixing a solution of calcium chloride solution carrageenan through three methods, namely drip method, cast method and without calcium chloride. The film made with the addition of calcium chloride has expanded good swelling property but weak mechanical strength. The use of calcium chloride in high concentration reduces the mechanical strength of the film so the film is more suitable when used as a sublingual film dosage form.

Key Words : carrageenan, calcium chloride, ionic gellation, film
xv+52 pages : 7 pictures; 6 table; 20 appendices
Bibliography : 28 (1973-2011)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
HALAMAN PENGESAHAN	v
KATA PENGANTAR.....	vi
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS.....	viii
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Tujuan Penelitian	2
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Gel dan Film	3
2.2 Karaginan.....	7
2.3 Gelasi Ion	11
2.4 Gelasi Ion Karaginan	11
2.5 Gliserol.....	12
BAB 3. METODE PENELITIAN	14
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	14
3.2 Alat.....	14
3.3 Bahan	14
3.4 Cara Kerja	14

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	19
4.1 Pembuatan Film	20
4.2 Evaluasi Sediaan	21
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	31
5.1 Kesimpulan	31
5.2 Saran	31
DAFTAR PUSTAKA.....	32

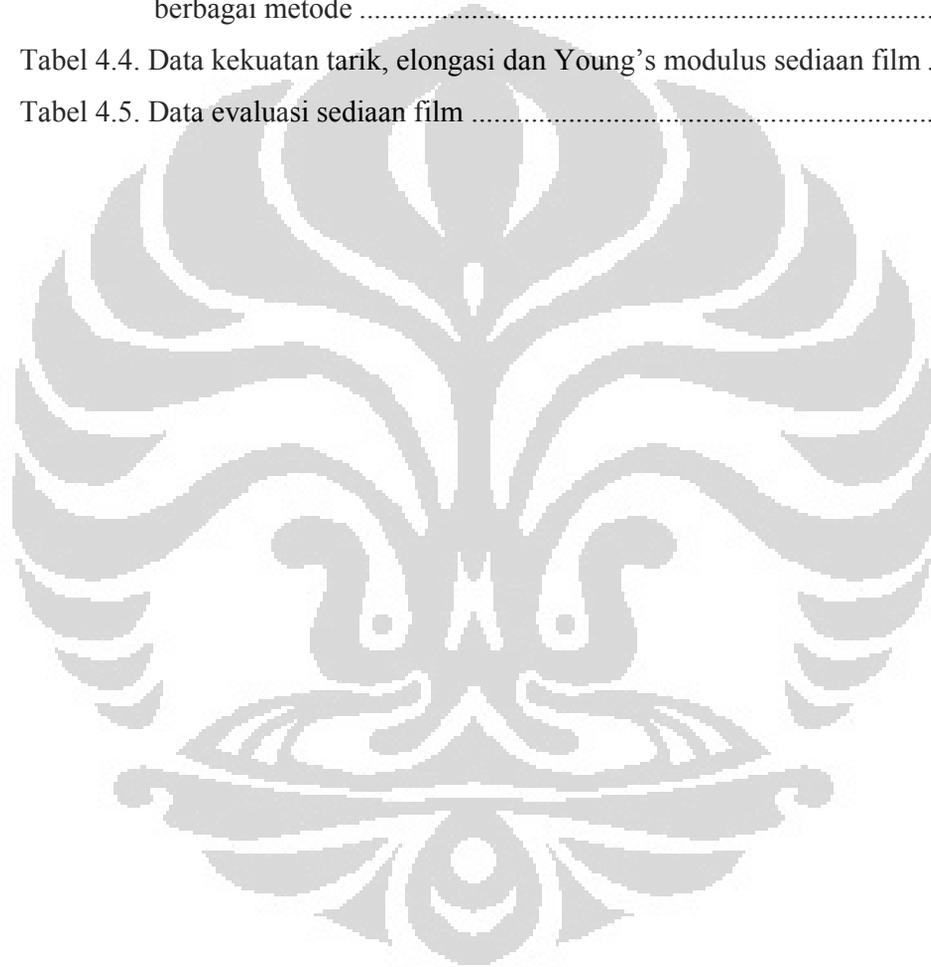


DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Struktur kimia κ , ι , dan λ karaginan.....	8
Gambar 2.2. Struktur kimia gliserol.....	13
Gambar 3.1. Skema kerja gelasi ion karaginan dengan kalsium klorida.....	15
Gambar 4.1. Pengamatan organoleptis sediaan (a) film M1, (b) film M2 dan (c) film M3.....	21
Gambar 4.2. Mikrograf SEM (a) permukaan film M1, (b) permukaan film M2, (c) permukaan film M3, (d) tebal film M1, (e) tebal film M2 dan (f) tebal film M3.....	22
Gambar 4.3. Sifat alir (a) gel M1, (b) gel M2 dan (c) gel M3.....	27
Gambar 4.4 Daya mengembang sediaan film pada medium dapar fosfat pH 6,8.....	29

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1. Rancangan formulasi sediaan film	16
Tabel 4.1 Data pH permukaan sediaan film	24
Tabel 4.2. Data kadar air sediaan film	25
Tabel 4.3. Data viskositas rata – rata gel ι-karaginan-kalsium klorida dengan berbagai metode	27
Tabel 4.4. Data kekuatan tarik, elongasi dan Young’s modulus sediaan film	28
Tabel 4.5. Data evaluasi sediaan film	30



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Larutan ι -Karaginan 2% b/v dalam Aqua Demineralisata.....	36
Lampiran 2. Larutan Kalsium Klorida 0,8% b/v dalam Aqua Demineralisata	36
Lampiran 3. Gel Hasil Gelasi Ionik.....	37
Lampiran 4. Mikrograf Film ι -Karaginan-Kalsium Klorida dengan Metode Tetes pada Berbagai Perbesaran	38
Lampiran 5. Mikrograf Film ι -Karaginan-Kalsium Klorida dengan Metode Tuang pada Berbagai Perbesaran.....	39
Lampiran 6. Mikrograf Film ι -Karaginan Tanpa Kalsium Klorida pada Berbagai Perbesaran.....	40
Lampiran 7. pH Meter (Eutech pH 510, Singapura).....	41
Lampiran 8. Oven (Memmert, Jerman).....	41
Lampiran 9. Texture Analyzer (TA.XT2 Rheoner 3305, Jerman).....	42
Lampiran 10. Data Keseragaman Ketebalan Film	43
Lampiran 11. Data Keseragaman Bobot Film.....	44
Lampiran 12. Data pH Permukaan Film	44
Lampiran 13. Data Viskositas Gel ι -Karaginan-Kalsium Klorida dengan Metode Tetes.....	45
Lampiran 14. Data Viskositas Gel ι -Karaginan-Kalsium Klorida dengan Metode Tuang	46
Lampiran 15. Data Viskositas Gel ι -Karaginan Tanpa Kalsium Klorida.....	47
Lampiran 16. Data <i>Tensile Strength</i> dan Elongasi Film	48
Lampiran 17. Data Daya Mengembang Film pada Dapar Fosfat pH 6,8.....	49
Lampiran 18. Data Penentuan Kadar Air	50
Lampiran 19. Sertifikat Analisis Iota Karaginan	51
Lampiran 20. Sertifikat Analisis Gliserol	52

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tablet oral merupakan sediaan yang paling banyak beredar di pasaran. Hal ini tidak terlepas dari keunggulan sediaan ini yaitu mudah dalam proses pembuatan dan nyaman untuk digunakan. Meskipun demikian, sediaan tablet oral memiliki kekurangan sebagai sistem penghantaran obat yang paling umum digunakan. Beberapa tipe pasien, misalnya orang tua atau balita, terkadang mengalami kesulitan untuk mengonsumsi sediaan padat seperti tablet atau kapsul. Pasien ini khawatir dengan resiko tersedak sehingga dapat membahayakan nyawa. Sediaan berbentuk film menjadi salah satu alternatif untuk mengatasi permasalahan tersebut. Bentuk sediaan film tidak perlu untuk ditelan atau dikunyah sehingga resiko tersedak dapat dihindari. Selain itu, sediaan film tidak melukai jaringan tertentu seperti sediaan parenteral sehingga kenyamanan pasien juga meningkat.

Bentuk sediaan film membutuhkan suatu polimer yang berfungsi sebagai pembawa obat. Polimer ini juga berfungsi untuk mengatur pelepasan obat. Banyak polimer yang telah digunakan dalam sediaan obat, namun beberapa polimer memiliki keterbatasan bila diaplikasikan untuk sediaan ini. Meskipun demikian, keterbatasan ini dapat diatasi dengan memodifikasi polimer atau dengan kombinasi polimer.

Karaginan merupakan salah satu polimer yang dapat digunakan untuk sediaan sublingual atau bukal. Karaginan telah banyak dipelajari dan diketahui memiliki kemampuan membentuk gel sehingga berpotensi sebagai bahan pembawa obat. Karaginan mempunyai daya mengembang yang cukup tinggi sehingga cocok untuk menjadi basis sediaan yang dapat melepaskan obat dengan cepat. Farida (2008) telah melaporkan bahwa daya mengembang karaginan dalam medium aqua destilata bernilai $7,08 \pm 0,26$ dalam waktu 15 menit sedangkan kitosan bernilai $2,22 \pm 0,32$ pada medium dan waktu yang sama. Karaginan juga merupakan polisakarida alami yang berasal dari rumput laut merah

(Rhodophyceae) yang banyak tumbuh di perairan Indonesia. Karaginan juga telah digunakan secara luas dalam industri makanan maupun farmasi. Hal ini dikarenakan karaginan adalah polimer yang biokompatibel dan tidak toksik bagi tubuh.

Permasalahan yang timbul dalam penggunaan karaginan adalah polimer ini hanya dapat larut pada temperatur diatas 60°C dan sering kali proses pemanasan ini menyebabkan degradasi dari karaginan. Larutan panas karaginan sering kali hanya mengandung polimer karaginan dalam konsentrasi kecil sehingga membentuk gel yang rapuh selama pendinginan. Gel yang dibentuk dari polimer karaginan juga rentan terhadap sineresis (Sen dan Erboz, 2010). Untuk itu, karaginan perlu dimodifikasi agar lebih stabil baik selama proses pembuatan maupun gel yang dihasilkannya.

Salah satu metode yang dapat digunakan untuk memodifikasi karaginan adalah dengan gelasi ionik. Metode ini cukup sederhana dan mudah untuk dilakukan. Biaya yang dikeluarkan untuk melakukan metode ini juga relatif murah. Metode gelasi ionik juga telah banyak diteliti oleh para ahli sebagai basis sediaan gel. Metode ini terbukti dapat meningkatkan kekuatan mekanis dari basis gel (Swarbrick (ed.) 2007). Meskipun demikian, literatur mengenai sediaan film yang terbuat dari gelasi ionik karaginan masih sulit didapatkan. Hal inilah yang melatarbelakangi penulis untuk meneliti sediaan film yang terbuat dari gelasi ionik karaginan.

1.2 Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh metode pencampuran kalsium klorida ke dalam massa cairan karaginan untuk pembuatan gel sebagai basis film serta mengetahui potensi aplikasi dari film tersebut.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gel dan Film

Gel merupakan sistem semipadat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau makromolekul organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan. Jika massa gel terdiri dari jaringan partikel kecil yang terpisah, gel digolongkan sebagai sistem dua fase. Dalam sistem dua fase, jika ukuran partikel dari fase terdispersi relatif besar, massa gel terkadang dinyatakan sebagai magma. Baik gel maupun magma dapat berupa tiksotropik, membentuk semipadat bila dibiarkan dan menjadi cair pada pengocokan. Gel fase tunggal terdiri dari makromolekul organik yang tersebar serba sama dalam suatu cairan sedemikian sehingga tidak terlihat adanya ikatan antara molekul makro yang terdispersi dan cairan. Gel fase tunggal dapat dibuat dari makromolekul sintetik atau dari gom alam. Gel – gel ini umumnya mengandung air, etanol dan minyak yang dapat digunakan sebagai fase pembawa. Gel dapat digunakan untuk obat yang diberikan secara topikal atau dimasukkan ke dalam lubang tubuh (Depkes RI, 1995).

Gel dan magma dianggap sebagai dispersi koloid karena keduanya mengandung partikel – partikel dengan ukuran koloid. Suatu bahan biasanya dikatakan koloid bila partikelnya berkisar antara 1 milimikron sampai 0,5 mikron. Partikel – partikel koloid biasanya lebih besar dari atom, ion atau molekul dan umumnya terdiri dari kelompok molekul yang banyak. Satu perbedaan antara dispersi koloid dan larutan murni adalah besarnya ukuran partikel fase terdispersi. Perbedaan lainnya adalah dalam sifat optik dari kedua sistem tersebut. Larutan murni tidak memancarkan cahaya sehingga terlihat jernih. Di sisi lain, dispersi koloid mengandung partikel – partikel yang buram sehingga menyebarkan cahaya dan nampak keruh. Kekeruhan ini dapat dengan mudah dilihat apabila dispersi diamati pada posisi tegak lurus tepat pada berkas cahaya yang dilewatkan melalui dispersi tersebut (efek Tyndall).

Banyak magma dan gel dibuat segar dengan pengendapan fase terdispersi, agar mendapatkan suatu derajat kehalusan dari bagian – bagian partikel dan sifat seperti gelatin dari partikel – partikel tersebut. Endapan bersifat gelatin dihasilkan apabila larutan anorganik bereaksi membentuk suatu senyawa kimia yang tidak larut, mempunyai daya tarik – menarik yang tinggi dengan air. Karena derajat daya tarik – menarik yang tinggi antara fase terdispersi dan medium berair, gel dan magma tetap merata dan dapat dikatakan tidak ada perubahan selama didiamkan (Ansel, 1989).

Beberapa contoh sediaan gel dan magma adalah sebagai berikut (Ansel, 1989) :

a. Bentonite magma

Magma bentonit merupakan suatu preparat 5% bentonit, suatu aluminium silikat hidrat koloid alam dalam air murni. Magma bentonit dapat dibuat secara mekanik dalam suatu blender dengan menambahkan bentonit langsung ke dalam air murni sambil mesin dijalankan. Dapat pula dibuat dengan cara menaburkan bentonit sedikit demi sedikit pada air panas dan membiarkan tiap – tiap bagian menjadi basah dan merata tanpa pengadukan sebelum bagian lain ditambahkan. Campuran tersebut harus dibiarkan selama 24 jam sebelum diaduk untuk memastikan hidrasi dan pengembangan dari bentonit telah sempurna. Bentonit yang tidak larut dalam air dapat mengembang hingga dua belas kali dari volumenya apabila ditambahkan ke dalam air.

b. Aluminium hidroksida gel

Aluminium hidroksida gel ini merupakan suatu suspensi berair dari endapan seperti gelatin yang terdiri dari aluminium hidroksida yang tidak larut dan aluminium oksida hidrat, setara dengan kira – kira 4% aluminium oksida. Fase terdispersi dari gel tersebut umumnya dibuat dengan reaksi kimia menggunakan berbagai reaktan. Biasanya sumber aluminium dari reaksi tersebut adalah aluminium klorida atau tawas alumina yang menghasilkan endapan aluminium oksida dan aluminium hidroksida yang tidak larut.

c. Gel aluminium fosfat

Gel aluminium fosfat adalah suatu suspensi dalam air yang mengandung aluminium fosfat 4 sampai 5%. Gel ini bisa mengandung pengharum, pemanis, dan pengawet. Gel aluminium hidroksida mengganggu absorpsi fosfat dari usus halus, sedangkan gel aluminium fosfat tidak, oleh karena itu gel aluminium fosfat lebih disukai untuk digunakan oleh pasien yang disamping mempunyai tukak usus juga menderita diare kronis dan kondisi – kondisi lain yang dapat mengakibatkan kekurangan kalium.

d. Magma bismut

Magma bismut adalah sediaan dalam air yang mengandung bismut hidroksida dan bismut subkarbonat dalam bentuk suatu endapan gelatin yang dibuat dengan reaksi kimia. Reaktan – reaktannya adalah bismut subnitrat, asam nitrat, amonium karbonat, larutan amonia kuat. Magma bismut merupakan suatu suspensi kental, berwarna putih, airnya memisah bila didiamkan. Ia bisa dibuat dengan metode lain selain dari yang dinyatakan di atas asalkan persyaratan monografi dipenuhi, termasuk setara dengan kira – kira 5,5% bismut oksida.

Terkait dengan kelemahan sediaan padat bagi pasien yang tidak mampu menelan, industri farmasi mencari rute alternatif sebagai sistem penghantaran obat yaitu bentuk sediaan film. Keunggulan sediaan film adalah sediaan ini dapat diformulasikan sebagai sediaan lepas cepat maupun lambat. Film oral lepas lambat dapat melepaskan obat secara berkesinambungan untuk jangka waktu yang lama. Di lain pihak, film oral lepas cepat yang diletakkan diatas atau dibawah lidah dapat melepaskan zat aktif obat dengan cepat, baik untuk tujuan lokal maupun sistemik (Malke, Shidhaye, Desai dan Kadam, 2010).

Film mukoadhesif bukal memberikan beberapa keuntungan pada penggunaannya. Film bukal memiliki ukuran dan ketebalan yang kecil sehingga dapat meningkatkan kenyamanan pasien. Karena sediaan ini dapat menempel pada mukosa bukal, film dapat diformulasi untuk tujuan lokal maupun sistemik. Film bukal mukoadhesif banyak yang diformulasikan untuk efek lokal sebagai terapi infeksi jamur pada rongga mulut seperti kandidiasis. Film pelepas obat

melewati mukosa bukal juga menunjukkan keuntungan dalam menghindari metabolisme lintas pertama dengan cara absorpsi langsung masuk ke sistem vena yang berada di bagian pipi. Sebelumnya, telah banyak artikel telah mengulas perkembangan dari sifat spesifik pada sistem bukal mukoadhesif seperti peningkat permeasi atau polimer mukoadhesifnya (Morales dan McConville, 2011).

Film cepat hancur juga merupakan salah satu varian dari sediaan film oral. Film ini terdiri dari polimer yang larut dalam air. Sediaan film akan hancur dengan cepat ketika melakukan kontak dengan saliva dan melepaskan molekul obat. Bila dibandingkan dengan tablet cepat hancur, sediaan film ini memiliki beberapa keunggulan. Karena bentuknya yang pipih, film dapat lebih cepat larut karena luas permukaan kontak antara saliva dan sediaan menjadi lebih besar. Selain itu, kenyamanan pasien juga dapat ditingkatkan karena tidak ada kekhawatiran tersedak oleh sediaan (Malke, Shidhaye, Desai dan Kadam, 2010).

Beberapa keuntungan penggunaan film oral sebagai sistem penghantaran obat adalah sebagai berikut (Malke, Shidhaye, Desai dan Kadam, 2010):

- a. Sediaan ini dapat digunakan untuk tujuan yang luas dari segi penggunaan zat aktif.
- b. Bioavailabilitas, onset dan keamanan obat dapat ditingkatkan.
- c. Dapat digunakan untuk penghantaran lokal maupun sistemik.
- d. Dapat digunakan pada saat yang mendesak misalnya pasien yang tidak sadarkan diri.
- e. Meningkatkan kenyamanan pasien dalam penggunaannya

Film oral dapat dibuat dengan berbagai metode. Metode yang sering digunakan adalah penggabungan larutan. Teknik ini dilakukan dengan cara melarutkan zat aktif obat dan bahan – bahan lainnya dengan pelarutnya masing – masing kemudian larutan – larutan ini dicampur menjadi satu. Campuran tersebut kemudian dicetak dan pelarutnya dibiarkan menguap. Setelah kering, maka akan terbentuk film dengan ukuran sesuai dengan cetakan tersebut.

Metode lain yang dapat digunakan adalah pencetakan lelehan panas. Metode ini lebih mengandalkan panas untuk membentuk film dibandingkan metode

penggabungan pelarut. Zat aktif dan bahan lainnya dilelehkan kemudian dicetak. Metode ini cukup menguntungkan karena tidak menggunakan pelarut organik, memungkinkan produksi yang berkesinambungan, sedikit menghasilkan zat sisa dan mudah untuk mengontrol kualitasnya.

Pencetakan dispersi solid juga merupakan salah satu metode pembuatan film yang diketahui. Dispersi solid merupakan dispersi satu atau lebih zat aktif pada pembawa yang inert dengan adanya polimer hidrofilik amorf dan menggunakan metode yang sama dengan pencetakan lelehan panas. Selain itu, ada pula metode pemutaran dengan konsep pembuatan yang berbeda. Semua bahan termasuk polimer pembentuk film dan pelarut polar dicampurkan ke dalam satu tangki yang disebut batch master dan zat aktif dimasukkan ke dalam tangki yang lainnya. Zat aktif dicampurkan ke dalam batch master secara bertahap kemudian dimasukkan ke dalam pemutar. Alat ini akan berputar sambil menguapkan pelarut yang digunakan. Setelah semua pelarut menguap, maka terbentuk film yang menempel di dinding pemutar (Malke, Shidhaye, Desai dan Kadam, 2010).

Sistem pelepasan obat transdermal dapat memberikan kinerja yang lebih baik dibandingkan sediaan farmasi konvensional, misalnya menghindari metabolisme lintas pertama di lambung dan hati, meningkatkan bioavailabilitas obat, menurunkan frekuensi pemberian obat dan meningkatkan stabilitas obat. Perkembangan formulasi dalam sistem pelepasan obat transdermal baru – baru ini berfokus pada penggunaan polimer gel sebagai agen pembentuk film, dimana biasa diaplikasikan di tangan, bahu atau abdomen. Dibandingkan dengan patch transdermal, salep maupun krim, film bioadhesif ini menunjukkan peningkatan karena dosis obat pada film lebih fleksibel, mudah digunakan, potensi iritasi yang lebih kecil, penampilan yang lebih baik dan proses pembuatan yang lebih sederhana (Guo, Du, Zhang, Deng, Dong dan Zhang, 2011).

2.2 Karaginan

Karaginan adalah polisakarida linier yang tersulfatasi sebagian, dihasilkan dari material utama dinding sel pada berbagai rumput laut merah (Rhodophyceae). Rantai polisakarida terbentuk dari pengulangan unit berbasis

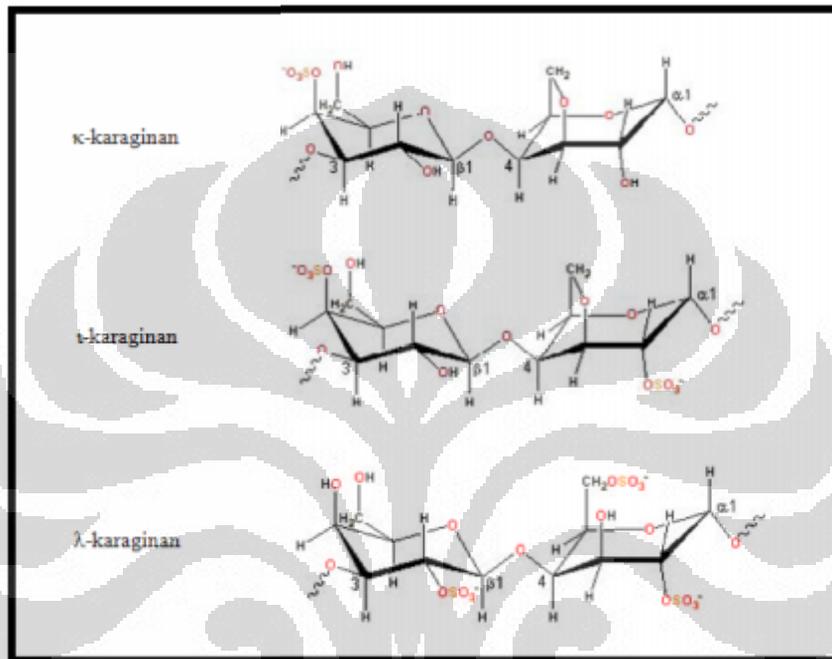
disakarida $\rightarrow 3)$ - β -D-galaktosa -(1 \rightarrow 4)- α -3,6-anhidro-D-galaktosa atau $\rightarrow 3)$ - β -D-galaktosa -(1 \rightarrow 4)- α -D-galaktosa. Tiga jenis utama karaginan dapat digolongkan dari jumlah dan posisi dari gugus sulfat pada pengulangan unit disakarida : κ -karaginan (satu gugus sulfat pada posisi 4 dari β -D-galaktosa), ι -karaginan (satu gugus sulfat pada posisi 4 dari β -D-galaktosa dan satu gugus sulfat pada posisi 2 dari α -3,6-anhidro-D-galaktosa), dan λ -karaginan (satu gugus sulfat pada posisi 2 dari β -D-galaktosa dan dua gugus sulfat pada posisi 2 dan 6 dari α -D-galaktosa (Lendlein dan Sisson, 2011).

Beberapa karaginan mengandung substituen tambahan. Grup O-metil pada posisi 6 menjadi yang paling banyak ditemukan, seperti yang ditemukan pada κ -karaginan yang diekstraksi dari dari *Kappaphycus alvarezii* dan beberapa polisakarida lainnya. Grup piruvat juga ditemukan terutama pada λ -karaginan, yang membentuk siklik asetal pada posisi 4 dan 6 pada unit 3-galaktosa terhubung. Sejumlah kecil dari terminal xilosa juga digambarkan pada karaginan, tetapi posisi pastinya belum dapat ditentukan.

Rumput laut yang berbeda menghasilkan jenis karaginan yang berbeda pula. Jenis κ -karaginan yang terpenting diisolasi dari rumput laut tropis *Kappaphycus alvarezii* yang dikenal pula dengan nama *Euचेuma cottonii*. *Euचेuma denticulatum* adalah sumber penting dari ι -karaginan, serta *Gigartina pistillata* dan *Chondrus crispus* memproduksi λ -karaginan (Lendlein dan Sisson, 2011)

Semua karaginan dapat larut dalam air dan tidak larut dalam pelarut organik, minyak atau lemak. Meskipun demikian, kemampuan karaginan untuk larut dalam air tergantung dari kandungan grup sulfat dan kation yang berasosiasi dengannya. Kation utama yang ditemukan pada karaginan adalah natrium, kalium, kalsium dan magnesium, tetapi ion lainnya dapat pula muncul dalam jumlah kecil. Akibatnya, proporsi dari fraksi sulfat dan keseimbangan kation pada larutan air menentukan viskositas dari larutan dan kekuatan gel yang dibentuk oleh karaginan. Sifat inilah yang menjadi fokus utama dalam eksplorasi potensi yang dimiliki karaginan dalam industri makanan dan farmasi (Campo, Kawano, Silva dan Carvalho, 2009). Sifat pembentuk gel pada tiap jenis karaginan berbeda – beda. κ -karaginan menghasilkan gel yang kuat dan kaku, ι -

karaginan membentuk gel yang halus, dan λ -karaginan tidak membentuk gel (Lendlein dan Sisson, 2011). Film yang terbuat dari karaginan bersifat transparan, kuat, bersih dan fleksibel meskipun pada kelembaban yang rendah. Antioksidan, antimikroba dan antibiotik juga dapat dikombinasikan dengan karaginan untuk meningkatkan waktu kadaluarsa sediaan (Talens, Fabra, dan Chiralt, 2011).



[Sumber : Talens, Fabra, dan Chiralt, 2011]

Gambar 2.1. Struktur kimia κ , ι , dan λ karaginan (telah diolah kembali)

κ -karaginan merupakan agen pembentuk gel yang penting dalam industri makanan, farmasi dan bioteknologi (MacArtain, Jacquier dan Dawson, 2003). κ -karaginan dapat larut dalam air panas dan tidak larut pada kebanyakan pelarut organik. Gel yang sedikit keruh akan terbentuk bila κ -karaginan digunakan sebagai material pembentuk gel. Tetapi, kekeruhan ini dapat diatasi dengan penambahan gula. Material ini juga dapat digunakan untuk membentuk lapis tipis dengan sifat yang baik. κ -karaginan menghasilkan film dengan kekuatan regangan yang paling tinggi dibandingkan dengan ι - dan λ -karaginan (Talens, Fabra, dan Chiralt, 2011).

ι -karaginan memiliki sifat yang sedikit mirip dengan κ -karaginan. ι -karaginan dapat larut dalam air panas dan tidak larut dalam kebanyakan pelarut

organik. Dengan penambahan ion kalsium, ι -karaginan dapat membentuk gel yang elastis dan tahan lama. λ -karaginan berbeda dengan jenis karaginan yang lain. karaginan ini sebagian dapat larut dalam air dingin dan larut sempurna pada air panas. λ -karaginan tidak dapat membentuk gel. Bila λ -karaginan dilarutkan dalam air, maka rantai polimernya akan terdistribusi secara acak. λ -karaginan dapat membentuk film yang transparan dan mudah larut dalam air (Talens, Fabra, dan Chiralt, 2011).

Karaginan telah digunakan secara luas karena polimer ini memiliki sifat fisik fungsional yang baik, misalnya sebagai pengental, pembentuk gel dan penstabil makanan, meningkatkan kualitas tekstur keju, pengontrol viskositas dan tekstur pada puding, dan sebagai pengikat dan penstabil pada industri daging olahan untuk membuat sosis dan hamburger. Karaginan juga telah digunakan pada berbagai produk selain makanan, seperti pada industri obat, kosmetik, percetakan dan tekstil. Karaginan menstabilkan pembuatan pasta gigi, menyerap cairan tubuh ketika diformulasikan dalam penutup luka dan berinteraksi dengan karoten untuk menghasilkan kulit yang halus dan rambut yang lembut pada lotion tangan dan shampo. Karaginan telah terbukti baik digunakan sebagai eksipien tablet dikarenakan kompatibilitasnya yang baik, kekuatannya yang tinggi dan menjaga viskoelastisitas tablet selama kompresi. Sifat yang menarik dari karaginan mengindikasikan bahwa karaginan cocok diplikasikan sebagai eksipien pada formulasi lepas terhambat (Campo, Kawano, Silva dan Carvalho, 2009).

Beberapa modifikasi kimia telah diusulkan untuk mengubah sifat fisikokimia dari karaginan. Gel yang dibuat dari derivat κ -karaginan hidroksialkil mendemonstrasikan penurunan sineresis (keluarnya air dari gel) dan dapat memperluas penggunaan polisakarida ini di industri. Penggabungan κ -karaginan dengan kalsium klorida menunjukkan perubahan pada sifat mengembang dari gel karaginan. Pencangkakan κ -karaginan dengan metil metakrilat juga telah dilakukan dengan bantuan irradiasi gelombang mikro. Kopolimerisasi κ -karaginan dengan asam akrilat dan asam 2-akrilamido-2-metilpropanasulfonat telah membawa pengembangan hidrogel biodegradabel menjadi sistem penghantaran obat baru yang potensial. Pada bidang biomedis, penggunaan

karaginan yang telah dimodifikasi juga telah dieksplorasi. Nanokomponen berpori dibuat dengan kopresipitasi dari kalsium fosfat ke dalam matriks κ -karaginan. Modifikasi ini berhasil membentuk suatu bentuk yang cocok untuk aplikasi pada jaringan tulang (Campo, Kawano, Silva dan Carvalho, 2009).

2.3 Gelasi ionik

Gelasi merupakan suatu fase transisi yang fundamental yang terjadi pada reaksi polimer, hidrogel, dan koloid. Proses ini terdiri dari agregasi dan fragmentasi. Agregasi pada proses gelasi merupakan penghubungan monomer baik dengan cara percabangan rantai maupun tidak atau pembentukan jaringan dengan penghubung (*link*) tertentu (Madras dan McCoy, 2006). Gelasi ionik melibatkan tautan silang dari polielektrolit dengan adanya ion lawan multivalen. Gelasi ionik sering disertai dengan kompleksasi polielektrolit dengan polielektrolit lawannya. Kompleksasi ini membentuk suatu membran kompleks polielektrolit pada permukaan partikel gel yang dapat meningkatkan kekuatan mekanik dari partikel (Swarbrick (ed.) 2007).

2.4 Gelasi ionik karaginan

Ion lawan memiliki peranan penting pada proses gelasi seperti yang telah diperkirakan pada polielektrolit. Beberapa kation diketahui dapat menginduksi perubahan konformasi pada polimer dari bentuk gulungan menjadi bentuk heliks pada suhu tertentu. Keberadaan ion monovalen seperti K^+ , N^+ , Li^+ , dan Rb^+ dapat membentuk formasi tunggal maupun ganda heliks pada struktur gel karaginan. (MacArtain, Jacquier dan Dawson, 2003 ; Keppeler, Ellis, dan Jacquier, 2009).

Mekanisme umum yang digunakan untuk menjelaskan proses gelasi dari karaginan terdiri dari dua tahap, yaitu transisi dari bentuk serat menjadi bentuk untaian selama pendinginan dan proses agregasi diantara untaian yang tergantung dari keberadaan kation. Baru – baru ini, salah satu hipotesis yang disebut “model serat” diusulkan untuk menjelaskan mekanisme gelasi ion dari polisakarida pembentuk untaian yang tergantung pada keberadaan kation, termasuk karaginan. Teori “model serat” mengasumsikan bahwa polisakarida membentuk

struktur jaringan makroskopik pada konsentrasi tinggi dikarenakan adanya formasi serat panjang yang tidak teragregasi. Hal ini menapis semua teori yang ada tanpa memperhitungkan agregasi antaruntai yang berdekatan (Funami, Hiroe, Noda, Asai, Ikeda dan Nishinari, 2007).

Mangione, Giacomazza, Bulone, Martorana, Cavallaro, dan Biagio (2005) telah meneliti efek ion K^+ dan Na^+ pada sifat gelasi dari κ -karaginan. Dengan adanya ion Na^+ , κ -karaginan ditemukan dalam bentuk gulungan pada temperatur ruang sedangkan dengan adanya ion K^+ , κ -karaginan dapat ditemukan dalam bentuk gulungan maupun heliks tergantung dari konsentrasi garam dan temperatur. Ion kalium sepertinya memiliki efek spesifik dan mengikat polimer secara acak. Lain halnya dengan ion natrium, larutan Na^+ hanya dapat menginduksi perubahan konformasi κ -karaginan bila dalam konsentrasi garam yang tinggi dan temperatur rendah.

Suatu percobaan kombinasi ion kalium dan natrium dalam proses gelasi κ -karaginan ternyata memberikan hasil yang baik. Proses agregasi dan fragmentasi dapat selesai ketika dua ion ini digunakan. Tautan silang dan struktur jaringan gel didominasi oleh proses agregasi oleh ion K^+ . Hasil ini mungkin dapat lebih baik lagi dengan mengubah konsentrasi garam atau mengubah rasio ion K^+ dengan ion Na^+ . Kombinasi ion kalsium dan κ -karaginan dengan gelasi ionik juga telah dilakukan oleh beberapa peneliti. Menurut Michel, Mestdagh, dan Axelos (1997), penggunaan kation divalen dapat menimbulkan kekeruhan pada gel bila menggunakan konsentrasi garam diatas 0,02 M pada seluruh konsentrasi karaginan. Lai, Wong, dan Lii (2000) juga melaporkan bahwa kekuatan gel akan menurun bila konsentrasi ion Ca^{2+} ditingkatkan. Telah dilaporkan pula rasio mol karaginan dengan ion Ca^{2+} yang terbaik adalah 1:1. Bila rasio ion Ca^{2+} dinaikkan, maka akan terbentuk gel yang lebih lemah dan keruh (MacArtain, Jacquier dan Dawson, 2003).

2.5 Gliserol

Gliserol merupakan salah satu eksipien yang telah digunakan secara luas dalam formulasi farmasetik termasuk dalam sediaan oral, mata, topikal dan

parenteral. Zat ini juga digunakan sebagai bahan tambahan dalam makanan dan kosmetik. Dalam formulasi farmasetik topikal, gliserol biasa digunakan sebagai pelembab. Pada formulasi parenteral, gliserol umumnya digunakan sebagai pelarut. Gliserol juga digunakan sebagai pelarut, agen pemanis, pengawet antimikroba, dan agen peningkat viskositas dalam sediaan larutan oral.

Gliserol memiliki karakteristik jernih, tidak berbau, tidak berwarna, kental, higroskopis, dan memiliki rasa manis kira – kira 0,6 kali dibandingkan sukrosa. Gliserol murni tidak mudah teroksidasi oleh udara pada kondisi penyimpanan, tetapi terdekomposisi oleh pemanasan. Campuran gliserol dengan air, etanol, dan propilen glikol stabil secara kimia. Gliserol dapat mengkristal bila disimpan pada suhu rendah dan kristal ini tidak akan meleleh hingga suhu naik hingga 20°C.

Gliserol terdapat secara alami pada lemak dan minyak hewani maupun nabati yang dikonsumsi sebagai bagian dari makanan sehari – hari. Gliserol diabsorpsi di usus dan dimetabolisme menjadi karbon dioksida dan glikogen. Ketika digunakan sebagai eksipien atau bahan tambahan makanan, gliserol tidak berhubungan dengan efek samping apapun dan secara umum diketahui sebagai bahan yang tidak toksik dan tidak iritatif (Rowe, Sheskey dan Owen, 2005).



[Sumber : Rowe, Sheskey dan Owen, 2005]

Gambar 2.2. Struktur kimia gliserol (telah diolah kembali)

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan dari bulan Februari 2012 – Juni 2012, di Laboratorium Farmasetika, Departemen Farmasi, Universitas Indonesia, Depok.

3.2. Alat

Scanning Electron Microscope, texture analyzer (TA.XT2 Rheoner 3305, Jerman), *moisture content analyzer*, pengaduk magnetik stirer (Ika, Jerman), viskometer brookfield (Brookfield Synchrolectic, USA), pH meter (Eutech pH 510, Singapura), neraca analitik (Adam AFA – 210 LC, USA), oven (Mettler, Jerman), desikator, termometer, cetakan film, alat – alat gelas.

3.3. Bahan

Iota karaginan semirefined IDI1006 (PT Galic Artha Bahari, Bekasi), kalsium klorida dihidrat (Merck, Jerman), gliserol (PT Brataco, Indonesia), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), natrium hidroksida (Merck, Jerman), aqua demineralisata (PT Brataco, Indonesia), aqua destilata (PT Brataco, Indonesia).

3.4. Cara Kerja

3.4.1. Pembuatan gel karaginan dengan kalsium klorida (Yu et al, 2008; M.R. de Moura et al., 2009; Williams dan Phillips, 2002)

Sebanyak 0,4 gram kalsium klorida dilarutkan dalam 50 mL aqua demineralisata dan kemudian diaduk dengan pengaduk magnetik kecepatan rendah selama 30 menit. Karaginan sebanyak 2 gram dilarutkan dalam 100 mL aqua destilata dengan suhu 80°C kemudian diaduk dengan pengaduk magnetik. Larutan kalsium klorida kemudian ditambahkan ke dalam 100 mL larutan karaginan encer.

Cara pencampuran larutan kalsium klorida ke dalam cairan koloid karaginan ada 3 metode, yaitu:

1. Metode tetes (M1)

Larutan kalsium klorida diteteskan dengan kecepatan tetap (5 mL/menit) dibawah putaran pengaduk magnetik stirer pada kecepatan 300 rpm dengan pemanasan.

2. Metode tuang (M2)

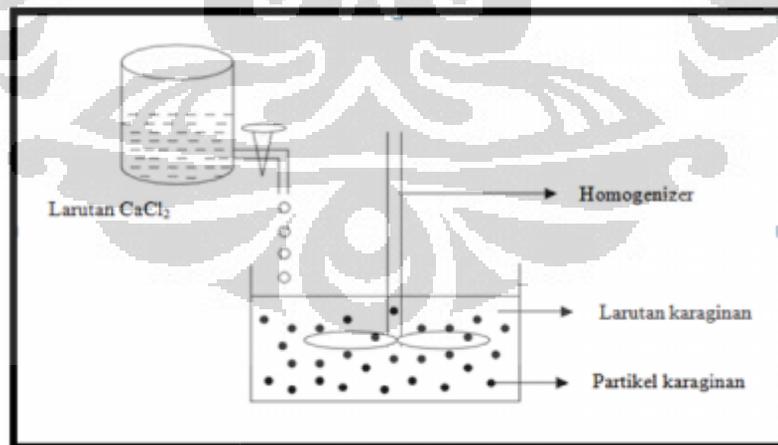
Larutan kalsium klorida dituang langsung dibawah putaran pengaduk magnetik stirer pada kecepatan 300 rpm dengan pemanasan.

3. Tanpa kalsium klorida (M3)

Larutan karaginan tidak ditambahkan larutan kalsium klorida.

Selanjutnya, masing – masing campuran didinginkan pada suhu ruang hingga terbentuk gel sambil diaduk. Gel ditambahkan gliserol dan dicukupkan bobotnya hingga 200 gram dengan aqua demineralisata dan diaduk hingga homogen.

Masing – masing campuran dituangkan sebanyak 40 mL pada cetakan film dengan ukuran 8 x 6 cm yang telah dikalibrasi dan ditempatkan pada suhu 40°C selama 24 jam untuk menguapkan pelarut. Film yang terbentuk dipotong sehingga memiliki ukuran 1,5 x 1 cm. Film dibungkus aluminium foil lalu disimpan dalam desikator untuk pengujian selanjutnya.



[Sumber : Agnihotri, Mallikarjuna dan Aminabhavi, 2004]

Gambar 3.1. Skema kerja gelas ion karaginan dengan kalsium klorida
(telah diolah kembali)

Tabel 3.1. Rancangan formulasi sediaan film

Bahan	Jumlah(%)
κ-Karaginan	1
Kalsium klorida	0,2
Gliserol	1
Aqua demineralisata ad	100

3.4.2. Evaluasi sediaan

3.4.2.1. Evaluasi sifat fisik

a. Penampilan fisik

Penampilan fisik dari film dievaluasi meliputi bentuk, warna dan bau.

b. Keseragaman berat dan tebal film (Semalty, Semalty, dan Kumar, 2008; Mahajan, Chhabra, dan Aggarwal, 2011)

Berat film mukoadhesif diukur dengan timbangan digital, sedangkan tebal film diukur menggunakan mikrometer.

c. Bentuk dan permukaan film

Bentuk dan permukaan diperiksa film dengan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM). Film ditempelkan pada holder dengan memakai lem khusus kemudian dimasukkan ke dalam vakum evaporator untuk dilapisi dengan logam emas (Au). Kemudian sampel dimasukkan ke dalam alat SEM lalu diamati.

d. Pengujian pH permukaan film

Film dibiarkan mengembang selama 2 jam di dalam 10 ml aqua destilata pada wadah dan pH permukaan diukur dengan menggunakan pH meter.

e. Ketahanan pelipatan (Koland, Charyulu, dan Prabhu, 2010; Mahajan, Chhabra, dan Aggarwal, 2011)

Daya tahan pelipatan diukur dengan melipat film sebanyak 300 kali secara terus menerus. Daya tahan dapat dilihat dari jumlah pelipatan yang dilakukan di tempat yang sama sampai film sobek.

f. Kadar Air

Pengukuran kadar air dilakukan dengan alat *moisture content analyzer*. Alat tersebut dipanaskan terlebih dahulu selama kurang lebih 10 menit. Letakkan sampel film ke atas wadah aluminium dan atur pada suhu 105°C lalu diukur dengan alat *moisture content analyzer*. Catat nilai yang terbaca pada alat.

3.4.2.2. Evaluasi sifat fungsional

a. Uji viskositas

Gel dibuat hingga mencapai volume 250 mL. Viskositas diukur dengan viskometer Brookfield dengan kecepatan putaran spindel diatur mulai dari 0,5; 1; 2; 2,5; 4; 5; 10; dan 20 rpm, kemudian diputar kembali dari 20; 10; 5; 4; 2,5; 2; 1; dan 0,5 rpm. Hasil pembacaan skala dicatat. Viskositas dihitung dan kurva sifat aliran dibuat.

b. Uji kekuatan peregangan (*Tensile Strength*) dan elongasi film (Koland, Charyulu dan Prabhu, 2010; Mahajan, Chhabra, dan Aggarwal, 2011)

Uji kekuatan peregangan film dapat dilakukan dengan menggunakan alat *Texture Analyzer*. Film ditempatkan pada dua alat penjepit pada jarak 2 cm. Film ditarik dengan penjepit atas dengan kecepatan 100 mm/ menit. Kecepatan dan pemanjangan diukur sampai film sobek. Pengukuran dilakukan dengan rumus berikut :

$$\text{Kekuatan peregangan (Tensile strength)} = \frac{\text{gaya (N)}}{\text{luas area mm}^2}$$

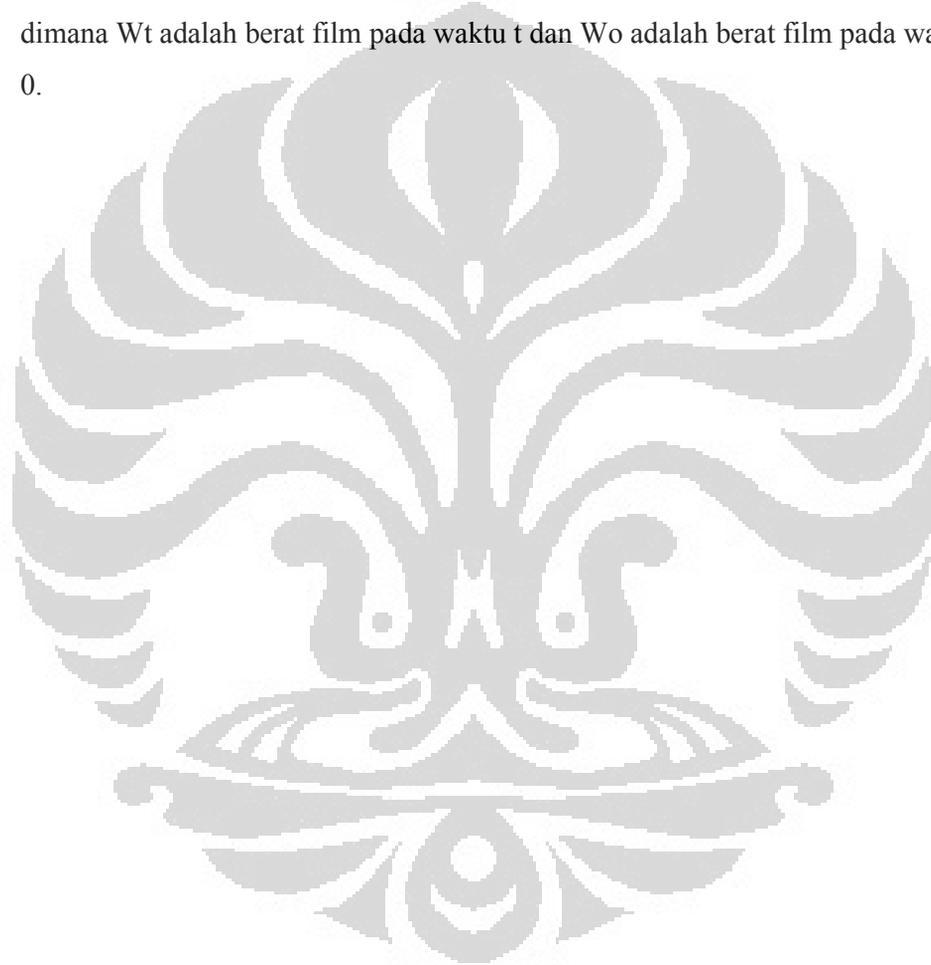
$$\text{Persen pemanjangan (\% Elongasi)} = \frac{\text{peningkatan panjang}}{\text{panjang awal}} \times 100\%$$

c. Daya mengembang (Mahalaxmi, Senthil, Prasad, Sudhakar, dan Mohideen, 2008; Mahajan, Chhabra, dan Aggarwal, 2011)

Film dibiarkan untuk mengembang di dalam 15 mL medium dapar fosfat pH 6,8 pada cawan petri. Film diambil dari cawan petri dan dihilangkan airnya dengan kertas saring, kemudian film ditimbang. Persen mengembang dapat diukur dengan persamaan berikut :

$$\text{Indeks Mengembang (\%)} = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100\%$$

dimana W_t adalah berat film pada waktu t dan W_0 adalah berat film pada waktu 0.



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

Film telah menjadi bentuk sediaan yang penting dalam dunia kesehatan. Ketika bentuk sediaan padat menimbulkan berbagai kekhawatiran dan kelemahan dalam aplikasinya, misalnya pada penggunaan tablet atau kapsul pada balita dan orang lanjut usia, sediaan berbentuk film menjadi salah satu alternatif untuk mengatasi permasalahan tersebut. Sediaan film juga tetap memiliki keunggulan sediaan oral terkait portabilitas, kenyamanan pasien, kemudahan aplikasinya serta kecepatan absorpsi obat (sediaan lepas cepat).

Sediaan film oral menjadi salah satu contoh yang mampu menggambarkan keunggulan sediaan film dibandingkan bentuk sediaan lainnya. Film oral dapat digunakan sebagai sediaan mukoadhesif lokal maupun sistemik. Beberapa produk film telah dipasarkan sebagai pelega tenggorokan, anestetik lokal, suplemen vitamin dan pengharum napas (Malke, Shidhaye, Desai dan Kadam, 2010). Selain itu, sediaan film oral juga telah digunakan sebagai pembawa obat – obat yang memiliki efek sistemik seperti obat kardiovaskular. Keunggulan lainnya dari sediaan film oral adalah laju pelepasan obat dapat dikontrol sesuai dengan kebutuhan pasien. Sediaan film dapat diformulasikan sebagai sediaan lepas cepat, lepas lambat dan sediaan dengan pelepasan serupa dengan sediaan oral biasa (konvensional). Dengan demikian, hampir semua tujuan terapi dapat diterapkan pada sediaan film oral.

Sediaan film tidak terbatas pada film oral saja. Sediaan film juga dapat diaplikasikan pada kulit. Seperti halnya film oral, film pada kulit juga dapat ditujukan untuk lokal maupun sistemik. Film lokal biasa digunakan untuk penyembuhan luka dan terapi infeksi mikroba. Film pada kulit juga digunakan untuk pengobatan penyakit dalam, misalnya untuk mengatasi zat aktif yang rusak oleh metabolisme lintas pertama. Begitu besar keuntungan dan manfaat yang dimiliki sediaan film sebagai sistem penghantaran obat. Pengembangan sediaan film dapat menjadi jawaban dari tantangan dunia kesehatan di masa yang akan datang. Untuk itu, penelitian ini dilakukan guna menggali potensi yang dimiliki sediaan film sebagai sistem pelepasan obat. Pada penelitian ini, sengaja dibuat

basis film dari eksipien yang tersedia di Indonesia tanpa menggunakan zat aktif, untuk mengetahui kemampuannya bila digunakan sebagai basis film.

4.1 Pembuatan Film

Pembuatan film gelasi ion menggunakan ι -karaginan sebesar 1% dan kalsium klorida 0,2%. Formulasi ini dipilih karena gel yang terbentuk cukup stabil dan mudah untuk dituang. Penggunaan karaginan dan kalsium klorida dengan konsentrasi yang lebih rendah menyebabkan bentuk gel tidak stabil, mudah berubah menjadi larutan karaginan biasa. Dalam formulasi ini, digunakan pula gliserol sebanyak 1% terhadap sediaan sebagai plastisizer. Penggunaan gliserol ini termasuk cukup tinggi bila dibandingkan dengan formulasi pada umumnya yang hanya menggunakan konsentrasi 30 sampai 50 % terhadap polimer. Konsentrasi ini dipilih karena film menjadi mudah sobek selama proses pengeringan bila menggunakan konsentrasi dibawah 1%

Kalsium klorida dilarutkan dalam aqua demineralisata dingin dan ι -karaginan dilarutkan dalam aqua demineralisata bersuhu 80°C dengan bantuan magnetik stirer dengan kecepatan 300 rpm. Larutan kalsium klorida ditambahkan ke dalam larutan karaginan dengan suhu yang dipertahankan. Suhu larutan menjadi faktor penting dalam proses pembuatan untuk menjaga karaginan tetap dalam keadaan terlarut dan proses gelasi ion dapat berjalan sempurna. Bila suhu lebih rendah dari 80°C, karaginan akan sulit untuk terlarut dan membentuk gumpalan. Setelah proses pencampuran selesai, campuran didinginkan sambil terus diaduk dengan magnetik stirer hingga terbentuk massa kental seperti gel. Gliserol kemudian ditambahkan ke dalam campuran dan diaduk hingga homogen.

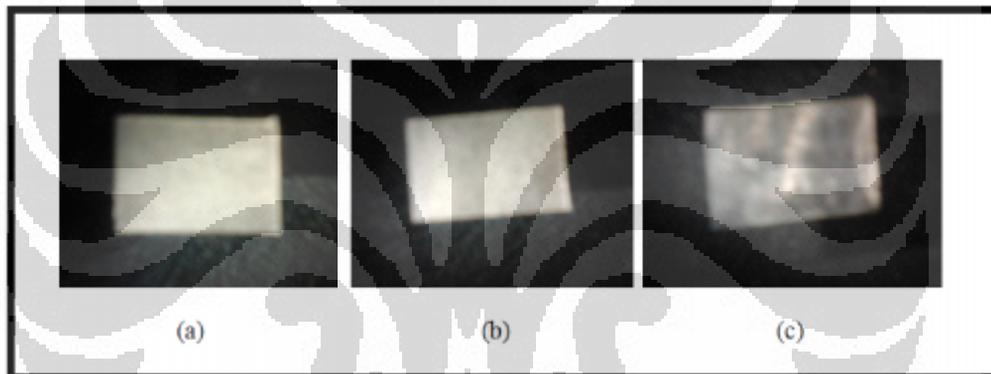
Massa gel dimasukkan ke dalam cetakan berukuran 8 cm x 6 cm sebanyak 40 mL. Gel kemudian dikeringkan di dalam oven bersuhu 40°C selama 24 jam sehingga menghasilkan bentuk film. Film yang terbentuk dipotong – potong berukuran 1,5 cm x 1 cm. Rendemen yang dihasilkan adalah 85%. Pengurangan massa dapat terjadi karena ada bagian film yang menempel pada dinding cetakan dan harus dibuang.

4.2 Evaluasi Sediaan

4.2.1 Evaluasi sifat fisik

a. Pengamatan organoleptis

Film M1 dan M2 tidak memiliki perbedaan yang mencolok. Keduanya memiliki warna yang keruh kekuningan. Permukaan bagian atas sedikit kasar namun bagian bawahnya halus dan licin seperti berminyak. Hal ini kemungkinan berasal dari gliserol yang mengalami pengendapan selama proses pengeringan sehingga bagian atas tidak teraba halus. Kedua film ini memiliki bau khas karaginan, hampir tidak berbeda dengan serbuk karaginan itu sendiri. Rasa dari kedua film ini sedikit asin. Hal ini disebabkan karena karaginan berasal dari rumput laut yang memiliki rasa asin.



Gambar 4.1. Pengamatan organoleptis sediaan (a) film M1, (b) film M2 dan (c) film M3.

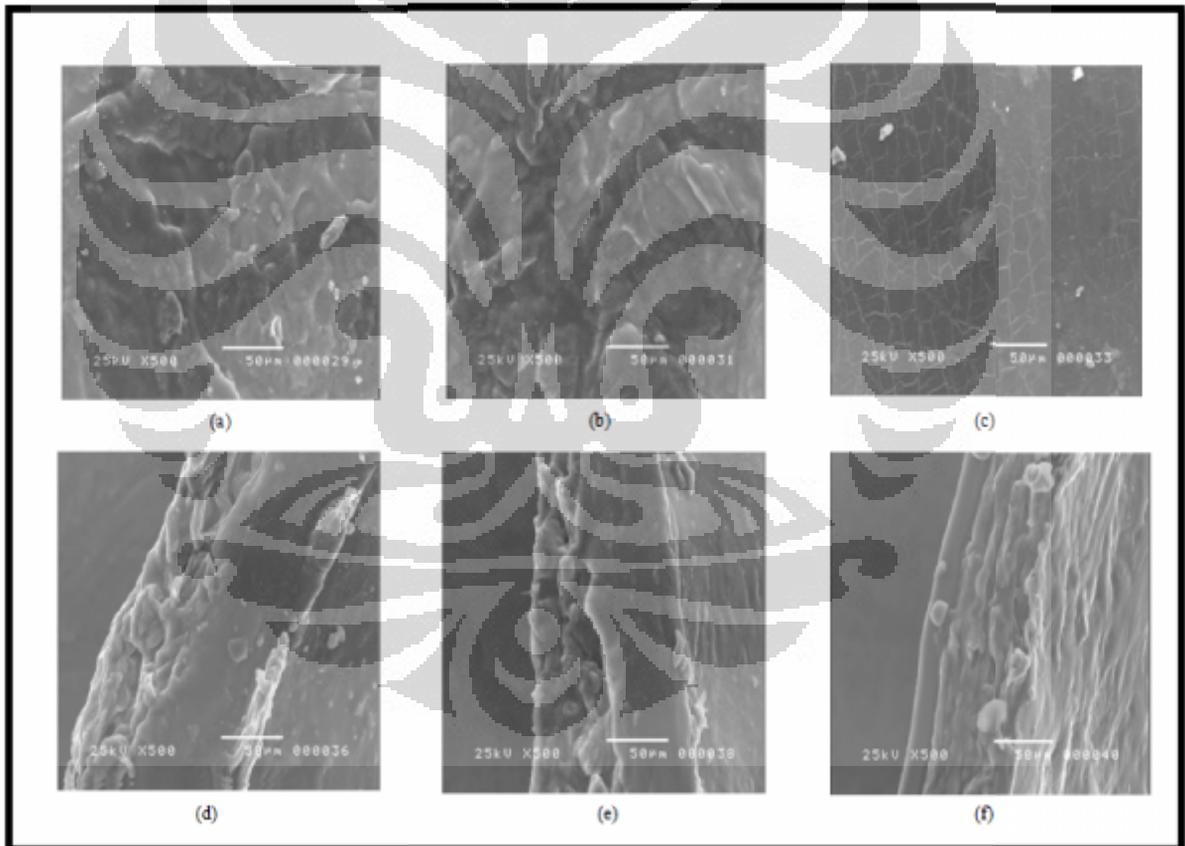
Film M3 memiliki permukaan, bau dan rasa yang hampir serupa dengan film yang dibuat dengan tambahan kalsium klorida. Perbedaan yang mencolok terdapat pada warna film yang lebih transparan namun tetap kekuningan. Hal ini sejalan dengan pernyataan Michel, Mestdagh, dan Axelos (1997) bahwa penggunaan ion divalen pada konsentrasi tinggi dapat menyebabkan kekeruhan pada karaginan. Pengamatan terhadap buntut fisik sediaan dapat dilihat pada Gambar 4.1.

Sediaan film yang dibuat dengan penambahan karaginan memiliki penampilan yang kurang menarik bila dipasarkan. Untuk itu, penambahan bahan – bahan lain diperlukan untuk memperbaiki penampilan film tersebut. Bila sediaan film ini diaplikasikan untuk penggunaan oral, maka penambahan pewarna dan pemanis merupakan salah satu aspek penting untuk meningkatkan nilai estetika

dari film ini. Hal ini disebabkan karena warna yang keruh, bau dan rasa yang kurang baik menjadi masalah utamanya. Apabila digunakan sebagai film topikal, maka perbedaan permukaan atas dan bawah menjadi masalah utamanya. Bagian bawah yang licin akan sulit untuk berikatan dengan kulit sehingga film sulit melekat. Penambahan polimer lain yang mampu berikatan kuat dengan kulit dapat menjadi salah satu alternatif untuk memperbaiki kualitas film ini.

b. Bentuk dan morfologi

Pengamatan terhadap bentuk dan morfologi partikel dapat diamati dengan *Scanning Electron Microscope*. Pengamatan ini dilakukan untuk melihat adanya perubahan bentuk yang terjadi selama proses gelasi ion.



Gambar 4.2. Mikrograf SEM (a) permukaan film M1, (b) permukaan film M2, (c) permukaan film M3, (d) tebal film M1, (e) tebal film M2 dan (f) tebal M3

Pengamatan pada permukaan film M1 dan M2 ternyata memiliki hasil yang serupa. Permukaan film berbentuk kasar dan bertumpuk – tumpuk. Pengamatan pada tebal film pun menunjukkan hal yang sama. Hal ini diakibatkan karena adanya proses perubahan bentuk polimer dari lembaran menjadi untaian atau heliks. Dengan adanya ion kalsium, terjadilah agregasi sehingga bentuk permukaan dan tebal film menjadi tidak beraturan. Lain halnya dengan film yang dibuat tanpa kalsium klorida. Pengamatan pada permukaan film menunjukkan bentuk yang lebih halus dengan banyak garis retakan. Pengamatan pada tebal film juga memberikan hasil yang sama. Pada pengamatan tebal film terlihat bentuk lapisan – lapisan yang tersusun rapi. Hal ini disebabkan karena tidak adanya proses agregasi yang disebabkan oleh ion kalsium klorida. Oleh karena itu, bentuk dan morfologi dari film tersebut lebih teratur. Mikrograf film – film ini dapat dilihat pada Gambar 4.2.

Permukaan film yang licin akan menyulitkan film untuk menempel pada membran mukosa. Di lain pihak, sediaan dengan permukaan kasar akan lebih mudah menempel dengan membran mukosa. Hal ini disebabkan karena gaya gesek antara film dengan mukosa menjadi lebih besar sehingga film tidak mudah lepas. Film yang dibuat dengan kalsium klorida memiliki permukaan yang tidak rata. Keadaan ini sangat cocok bila diaplikasikan sebagai film mukoadhesif.

c. Keseragaman bobot dan ketebalan

Uji keseragaman bobot dan ketebalan menjadi syarat penting suatu sediaan dapat dilepas ke pasar. Hal ini terkait dengan keseragaman kandungan obat yang berada di sediaan sehingga dosis yang dikonsumsi pasien selalu seragam. Pada penelitian ini, rata – rata bobot dan ketebalan dari seluruh sediaan film relatif sama. Ketebalan film berkisar antara $0,15 \pm 0,01$ mm hingga $0,19 \pm 0,01$ mm, sedangkan bobot film berkisar antara $0,0286 \pm 0,002$ gram hingga $0,0334 \pm 0,001$.

Keseragaman bobot dan ketebalan merupakan salah satu aspek penting sebelum suatu sediaan dipasarkan. Besarnya bobot dan tebal film akan mempengaruhi besarnya dosis obat yang terkandung di dalam film tersebut. Zat aktif yang dimasukkan ke dalam film umumnya adalah zat aktif yang bersifat poten dalam dosis kecil. Perbedaan dosis yang kecil dapat menimbulkan masalah

yang besar bagi pasien. Untuk itu, keseragaman sediaan sangat penting untuk menjaga keamanan pasien.

d. pH permukaan film

pH permukaan film dapat menjadi parameter dimana suatu film sebaiknya diaplikasikan. Pengujian pH permukaan dilakukan dengan cara membiarkan film mengembang pada aqua destilata selama 2 jam kemudian diukur pH-nya dengan pH meter. Film M1, M2 dan M3 memiliki pH permukaan yang relatif netral. Namun bila dibandingkan dengan film M1 dan M2, film M3 memiliki pH yang paling besar. Hal ini diakibatkan oleh adanya pelepasan ion hidrogen oleh gugus sulfat. Keberadaan ion kalsium yang bereaksi dengan grup sulfat, membuat grup sulfat melepaskan satu ion hidrogennya. Hal ini meningkatkan jumlah ion hidrogen yang terlarut dalam air sehingga pH larutan film dengan kalsium klorida lebih rendah.

Tabel 4.1. Data pH permukaan sediaan film

Metode	pH Permukaan
M1	7,41
M2	7,50
M3	7,82

pH sediaan film dapat menjadi salah satu acuan tempat terbaik dimana film tersebut diaplikasikan. Sediaan film yang memiliki pH sekitar 7 sangat cocok untuk diaplikasikan sebagai sediaan film oral. Hal ini dikarenakan pH mukosa oral juga memiliki pH sekitar 6,8. Bila film ini diaplikasikan pada kulit, maka film ini dapat menyebabkan kulit menjadi bersisik. Hal ini disebabkan karena pH kulit adalah sekitar 5,5. Bila suatu sediaan lebih asam dibandingkan pH kulit maka dapat mengiritasi kulit. Sebaliknya, bila suatu sediaan lebih basa dibandingkan kulit, maka dapat membuat kulit menjadi bersisik.

e. Kekuatan pelipatan

Ketiga film yang dibuat memiliki kekuatan pelipatan yang sama. Semua formulasi dapat dilipat hingga lebih dari 300 kali. Hal ini disebabkan karena penggunaan ι -karaginan sebagai basis sediaan. ι -karaginan dapat membentuk film yang elastis meskipun tanpa ditambahkan plastisizer. Dengan adanya penambahan gliserol, sediaan pun menjadi lebih elastis. Oleh karena itu, semua sediaan dapat tahan terhadap pelipatan.

Kekuatan pelipatan sebuah film menentukan ketahanan film ketika diproduksi dan diaplikasikan. Selama pembuatan, film mungkin mengalami benturan fisik dan pelipatan. Apabila film tidak memiliki kekuatan yang baik, maka sediaan akan mudah rusak sebelum dapat dipasarkan. Pengerutan dan benturan fisik mungkin juga terjadi selama film diaplikasikan, terutama bila ditempatkan pada kulit. Apabila sediaan rusak sebelum zaktif obat dapat terabsorpsi, maka efek terapi yang diharapkan tidak dapat berjalan dengan sempurna.

f. Kadar air

Pengujian kadar air dimaksudkan untuk mengetahui jumlah air yang masih tertinggal di film setelah dilakukan pengeringan. Pengujian ini dilakukan dengan menggunakan alat *Moisture Content Analyzer* yang telah dipanaskan hingga suhu 105°C. Sampel dimasukkan ke alat kemudian alat tersebut akan menguapkan kandungan air yang masih terdapat dalam sampel.

Tabel 4.2. Data kadar air sediaan film

Metode	Kadar Air (%)
M1	37,38
M2	37,39
M3	46,17

Pada pengujian ini, seluruh film memiliki kadar air yang cukup tinggi. Nilai tertinggi dimiliki oleh film M3. Hal ini dapat disebabkan karena pelarut yang digunakan dalam proses pembuatan hanya air. Tidak ada pelarut volatil lain yang digunakan dalam formulasi. Karaginan juga memiliki beberapa gugus hidroksi di setiap monomernya. Hal ini memungkinkan terjadinya ikatan hidrogen dengan air

dalam jumlah besar. Molekul air akan mudah terserap ke dalam sediaan namun sulit keluar karena adanya ikatan hidrogen ini. Selain itu, tidak adanya zat aktif yang mengisi celah – celah dalam polimer menyebabkan jumlah air yang tertinggal menjadi lebih banyak.

Kadar air yang tinggi dalam suatu sediaan dapat menyebabkan permasalahan yang besar terhadap kestabilan sediaan. Kadar air yang tinggi merupakan kondisi yang dapat mendukung pertumbuhan mikroba. Apabila kelembaban sediaan tidak dijaga selama penyimpanan, maka pertumbuhan mikroba tidak dapat dihindari. Sediaan pun dapat rusak sebelum dipasarkan.

Beberapa usaha pencegahan dapat dilakukan untuk mengatasi permasalahan ini. Kondisi kelembaban ruangan produksi haruslah diatur sedemikian rupa sehingga sediaan tidak menyerap molekul air dari udara. Proses pengemasan film juga menjadi hal yang penting. Penggunaan aluminium foil sebagai bahan pengemas menjadi salah satu alternatif untuk mencegah kontak antara film dengan molekul air dari udara maupun tempat lainnya. Penambahan silika gel dalam kemasan sekunder juga efektif mencegah penyerapan air oleh sediaan. Silika gel telah diketahui memiliki kemampuan menyerap air yang tinggi sehingga banyak digunakan dalam industri farmasi dan makanan sebagai absorben.

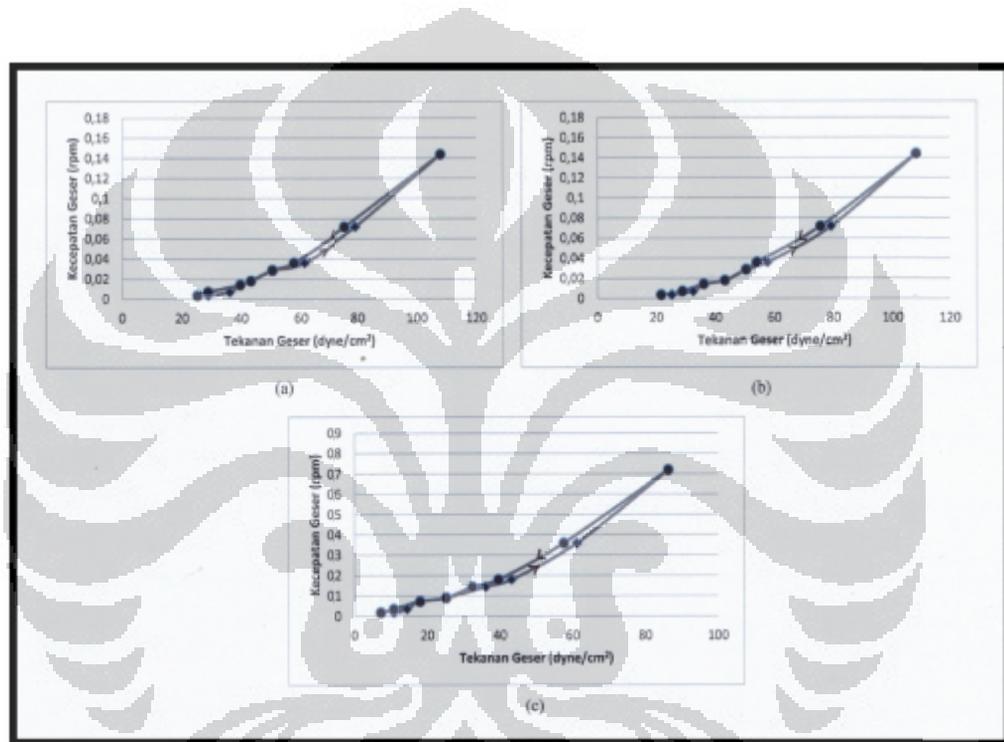
4.2.2 Evaluasi sifat fungsional

a. Uji viskositas

Pengukuran viskositas dilakukan ketika gel telah selesai dibuat dan didinginkan. Pengukuran viskositas gel ini dilakukan dengan menggunakan viskometer Brookfield dengan menggunakan spindel 3 kecuali gel karaginan M3 yang menggunakan spindel 1. Hal ini disebabkan karena gel karaginan tanpa kalsium klorida tidak seental gel karaginan dengan kalsium klorida sehingga angka spindel diturunkan.

Tabel 4.3. Data viskositas rata – rata gel ι -karaginan-kalsium klorida dengan berbagai metode

Metode	Spindel	Viskositas Rata – Rata (cps)
M1	3	2796,875
M2	3	2596,875
M3	1	266,5625



Gambar 4.3. Sifat alir (a) gel M1, (b) gel M2 dan (c) gel M3

Viskositas terendah dimiliki oleh gel M3. Hal ini disebabkan karena tidak adanya ion kalsium yang bertautan silang dengan polimer karaginan. Hal ini menyebabkan struktur jaringan polimer karaginan lebih renggang dan viskositas menjadi kecil. Viskositas terbesar dimiliki oleh gel M1. Viskositas gel M2 lebih rendah dibandingkan M1 meskipun perbedaannya tidak terlalu jauh. Hal ini disebabkan karena proses tautan silang antarpolimer kalsium klorida lebih baik bila larutan kalsium klorida diberikan secara bertahap (tetes demi tetes) sehingga viskositas gel dengan metode tetes memiliki viskositas yang lebih tinggi.

Gel M, M2 dan M3 memiliki sifat alir tiksotropik pseudoplastis. Sifat alir ini dimiliki oleh polimer yang membentuk struktur tiga dimensi ketika membentuk gel. Struktur tiga dimensi ini sulit kembali ke keadaan semula setelah terpecah oleh tekanan geser. Hal ini menyebabkan waktu yang diperlukan untuk mengembalikan keadaan semula menjadi lebih lama ketika tekanan geser diturunkan (Martin, Swarbrick, Cammarata dan Chun, 1973).

b. Daya elongasi, *tensile strength* dan Young's modulus

Daya peregangan maksimum (elongasi), kekuatan tarik (*tensile strength*) dan modulus elastis (*Young's modulus*) merupakan parameter sifat mekanis film. Pemanjangan maksimal diukur saat film menjelang putus. Kekuatan penarikan diukur sebanding dengan gaya yang diperlukan untuk memutuskan film. Modulus elastis merupakan perbandingan nilai antara kekuatan tarik dan daya peregangan maksimum.

Tabel 4.4. Data kekuatan tarik, elongasi dan Young's modulus sediaan film

Metode	Tensile Strength (N)	Elongasi (%)	Young's Modulus (N)
M1	451,11	251,43	178,66
M2	281,12	181,17	155,42
M3	526,29	146,08	360,12

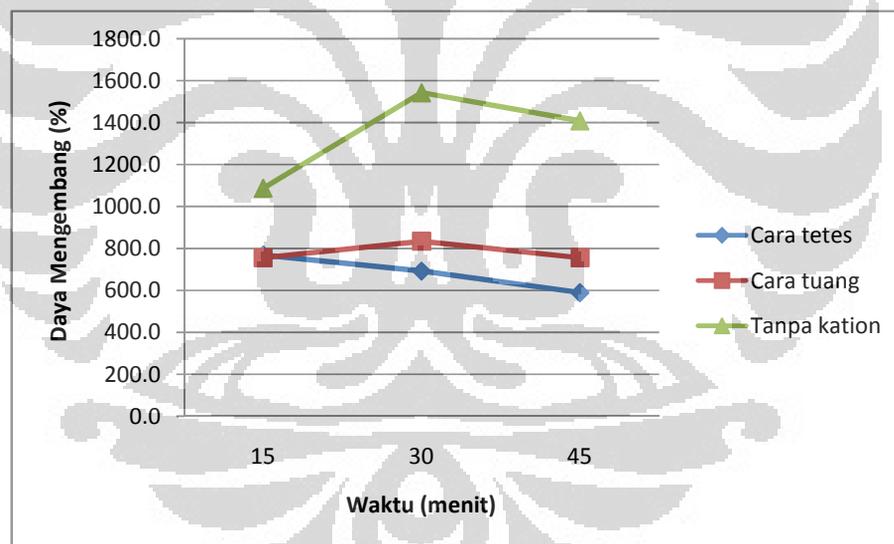
Film M1 memiliki sifat yang paling elastis dibandingkan yang lain, namun mengalami penurunan kekuatan tarik. Film M2 juga cukup elastis meskipun menjadi cukup rapuh pula. Hal ini dapat terlihat dari nilai *tensile strength* dan elongasinya. Perbedaan metode pembuatan ini ternyata memberikan perbedaan yang cukup signifikan terhadap kekuatan gel. Metode tetes dapat membentuk film yang memiliki sifat mekanis yang lebih baik. Hal ini dapat disebabkan karena proses gelasi ion berjalan lebih sempurna bila larutan kalsium klorida diberikan secara bertahap. Film M3 memiliki kekuatan tarik yang paling tinggi namun elastisitasnya paling rendah.

Lai, Wong, dan Lii (2000) menjelaskan bahwa konsentrasi ion kalsium yang tinggi dapat menurunkan kekuatan gel yang terbentuk. Hal ini juga berlaku bagi

film yang dihasilkan dari gel yang dibuat dengan kadar ion kalsium yang tinggi. Hal ini terlihat dari nilai Young's modulus dari film – film ini. Film M3 memiliki nilai Young's modulus yang paling tinggi. Film M1 maupun M2 memiliki nilai Young's modulus kurang dari setengah nilai M3.

c. Daya Mengembang

Daya mengembang film diukur dengan melihat besarnya peningkatan massa film yang dibiarkan mengembang dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 selama 45 menit. Sisa air dihilangkan dengan kertas saring. Peningkatan massa dari film menunjukkan jumlah air yang diserap atau peningkatan hidrasi yang terjadi. Semakin banyak air yang diserap, maka semakin baik daya mengembangnya. Pengamatan hanya terbatas selama 45 menit karena sediaan film yang dibuat dengan penambahan kalsium korida telah larut dan tidak dapat diukur lagi.



Gambar 4.4. Daya mengembang sediaan film pada medium dapar fosfat pH 6,8

Daya mengembang film M1 dan M2 tidak jauh berbeda. Bila dibandingkan dengan film M3, film – film ini mengalami penurunan daya mengembang. Hal ini diakibatkan oleh adanya ikatan antarpolimer karaginan dengan bantuan ion kalsium sehingga kerapatan polimer meningkat. Hal ini dapat menghalangi

penetrasi air untuk masuk ke dalam pori – pori polimer dan menurunkan daya mengembang dari film tersebut.

Daya mengembang film M1 maupun M2 mengalami penurunan daya mengembang terutama setelah menit ke-30. Hal ini disebabkan karena ada bagian film yang telah terlarut dan terbuang bersama medium. Setelah menit ke-45, seluruh sediaan telah hancur dan tidak dapat diukur kembali. Dari pengamatan ini, film M1 diketahui mencapai daya mengembang maksimum setelah 15 menit pertama sedangkan film M2 mencapai daya mengembang maksimum setelah 15 menit kedua.

Film M1 memiliki potensi sebagai sediaan film sublingual. Film yang diaplikasikan untuk sublingual harus dapat melepaskan zat aktif obat dengan cepat. Daya mengembang yang cepat dan tinggi serta waktu disintegrasi yang cepat dari film dengan metode tetes memungkinkan senyawa obat dapat keluar dari sediaan dengan cepat pula.

Hasil evaluasi keseruruhan dari film – film ini disajikan dalam Tabel 4.5.

Tabel 4.5. Data evaluasi sediaan film

No.	Evaluasi	Metode		
		M1	M2	M3
1	Bobot (gram)	0,0334±	0,0287±	0,0286 ±
		0,001	0,001	0,002
2	Ketebalan (mm)	0,19 ± 0,01	0,16±0,01	0,15±0,01
3	pH permukaan	7,41	7,50	7,82
4	Kekuatan pelipatan	>300 kali	>300 kali	>300 kali
5	Kadar air (%)	37,38%	37,39%	46,17%
6	Viskositas (cps)	2796,875	2596,875	266,5625
7	Daya elongasi (%)	251,43	181,17	146,08
8	Tensile strength (N)	451,11	281,12	526,29
9	Daya mengembang (% selama 15 menit)	768,223	755,291	1541,78

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Perbedaan metode pembuatan gel dari karaginan dan kalsium klorida menyebabkan perbedaan sifat fisik dan fungsional dari film yang dihasilkan. Hal ini dapat diketahui dari perbedaan bentuk dan morfologi sediaan, nilai pH permukaan sediaan, daya elongasi, kekuatan tarik, Young's modulus, daya mengembang dan kadar air.

Berdasarkan sifat daya mengembang dan pH permukaannya, film yang dibuat dengan metode tetes dan tuang berpotensi sebagai sediaan film lepas cepat. Film yang dibuat dengan metode tuang memiliki kekuatan mekanis yang lebih rendah dibandingkan film yang dibuat dengan metode tetes. Film yang dibuat tanpa penambahan kalsium klorida dapat digunakan sebagai sediaan oral dengan pelepasan seperti sediaan padat biasa (konvensional)

5.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk memasukkan suatu zat aktif yang cocok ke dalam sediaan film sehingga aplikasi film ini menjadi lebih jelas. Optimasi formulasi sediaan film juga perlu dilakukan guna mendapatkan sediaan dengan kekuatan mekanis yang lebih baik.

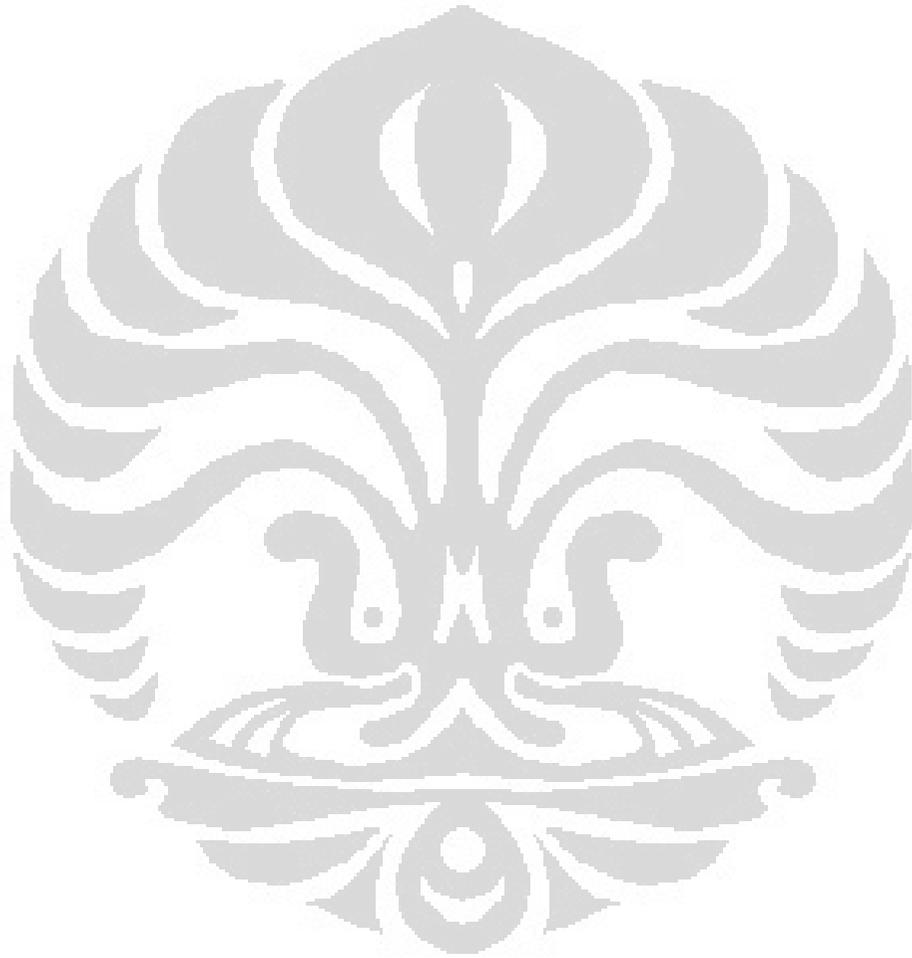
DAFTAR PUSTAKA

- Agnihotri, S. A., Mallikarjuna, N. N., dan Aminabhavi, T. M. (2004). Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery. *Journal of Controlled Release* 100, 5-28
- Ansel, C. H., Allen, L. V., Popovich, N. G. (1999). *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery system*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Campo, V. L., Kawano, F. D., Silva, D. B., Carvalho, I. (2009). Carrageenans: biological properties, chemical modifications and structural analysis – a review. *Carbohydrate Polymers* 77, 167-180
- De Moura, M., Fauze A. A., Roberto J. A., Tara H. M., John M. K., Luiz H.C. M. 2009. Improves Barrier and mechanical properties of novel hydroxypropyl methylcellulose edible film with chitosan/tripolyphosphate nanoparticles. *Journal of Food Engineering* 92, 448-453
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Farida. (2008). Karakterisasi dan profil disolusi atenolol dari matriks kompleks polion kitosan dan karaginan. Skripsi Sarjana Farmasi. Depok: FMIPA UI
- Funami, T., Hiroe, M., Noda, S., Asai, I., Ikeda, S., Nishinari, K. (2007). Influence of molecular structure imaged with atomic force microscopy on the rheological behavior of carrageenan aqueous system in the presence or absence of cations. *Food Hydrocolloids* 21, 617-629
- Guo. R., Du. X., Zhang. R., Deng. L., Dong. A., Zhang. J. (2011). Bioadhesive film formed form a novel organic-inorganic hybrid gel fortransdermal drug delivery system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 79, 574-583
- Keppeler, S., Ellis, A., dan Jacquier, J. C. (2009). Cross-linked carrageenan beads for controlled release delivery systems. *Carbohydrate Polymers* 78, 973-977
- Koland, M., Charyulu, R. N., dan Prabhu, P. (2010). Mucoadhesive films of losartan potassium for buccal delivery: Design and Characterization. *Indian J.Pharm. Educ. Res.* 44(4), 315-323
- Lai, V. M. F., Wong, P. A.-L., dan Lii, C.-Y. (2000). Effect of cation properties on sol-gel transition and gel properties of kappa carrageenan. *Journal of Food Science* 65(8), 365-371.
- Lendlein, A. dan Sisson, A. (2011). *Handbook of biodegradable polymers*. Weinheim: Wiley-VCH
- MacArtain, P., Jacquier, J. C., dan Dawson, K. A. (2003). Physical characteristics of calcium induced κ -carrageenan networks. *Carbohydrate Polymers* 53, 395-400

- Madras, G. dan McCoy, B. J. (2006). Kinetic and dynamics of gelation reactions. *Chemical Engineering Science* 62, 5257-5263
- Mahajan, A., Chhabra, N., dan Aggarwal, G. (2011). Formulation and characterization of fast dissolving buccal film : a review. *Der Pharmacia Lettre* 3(1), 152-165
- Mahalaxmi, D., Senthil, A., Prasad, V., Sudhakar, B., dan Mohideen, S. (2010). Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal tablets of glipizide. *International Journal of Biopharmaceutics*. 1, 100-107
- Malke, S., Shidhaye, S., Desai, J., Kadam, V. (2010). Oral films-Patient compliant dosage form for pediatrics. *The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology* 11.
- Mangione, M. R., Giacomazza, D., Bulone, D., Martorana, V., Cavallaro, G., Biagio, P. L. (2005). K^+ and Na^+ effect on gelation properties of κ -carrageenan. *Biophysical Chemistry* 113, 129-135
- Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A., Chun, A. (1973). *Physical pharmacy: Physical chemical principles in the pharmaceutical science*. (2nd ed.). Philadelphia: Lea & Febiger.
- Michel, A. S., Mestdagh, M. M., dan Axelos, M. A. V. (1997). Physicochemical properties of carrageenan gel in presence of various cations. *International Journal of Biological Macromolecules* 21, 195-200
- Morales. J. O., McConville. J. T. (2011). Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 77, 187-199
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Owen, S. C. (2005). *Handbook of pharmaceutical excipients*. (5th ed). Washington DC: American Pharmaceutical Association.
- Semalty, M., Semalty, A., dan Kumar, G. (2008). Formulation and characterization of mucoadhesive buccal films of glipizide. *Indian J Pharm Sci* 70, 43 -48
- Sen, M. dan Erboz, E. N. (2010). Determination of critical gelation condition of κ -carrageenan by viscosimetric and FT-IR analyses. *Food Research International* 43, 1361-1364
- Swarbrick, James (ed). (2007). *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, 3rd ed, volume 4. New York : Informa Healthcare USA Inc.
- Talens, P., Fabra, M. J., dan Chiralt, A. (2011) Properties, application and current, development of edible polysaccharide film and coatings. Dalam: Jones, C. E. *Encyclopedia of polymer research* (hal. 857 – 890). New York : Nova Science Publishers, Inc.

Williams, P. A. dan Phillips, G. O. (2002). *Gum and stabilisers for the food industry*. Cambridge: The Royal Society of Chemistry

Yu-Hsin Lin, Kiran S., Kurt, M. L., Jyuhn-Huarng J., Fwu-Long M., Han-Wen Y., Hsing-Wen S. (2008). Multi-ion-crosslinked nanoparticles with pH-responsive characteristics for oral delivery of protein drugs. *J. Control. Release* 132: 141-149

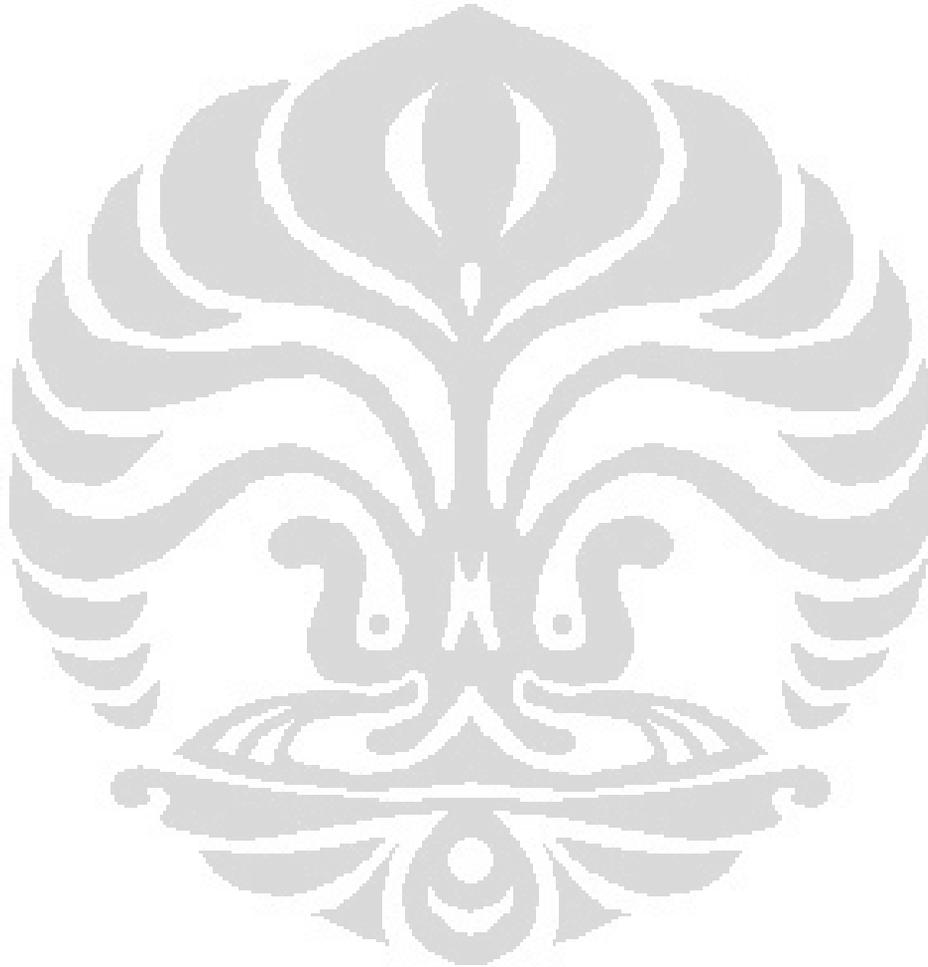




Lampiran

Daftar Lampiran

Lampiran Gambar	36-42
Lampiran Tabel.....	43-50
Lampiran Sertifikat	51-52



Lampiran 1

Larutan ι -Karaginan 2% b/v dalam Aqua Demineralisata



Lampiran 2

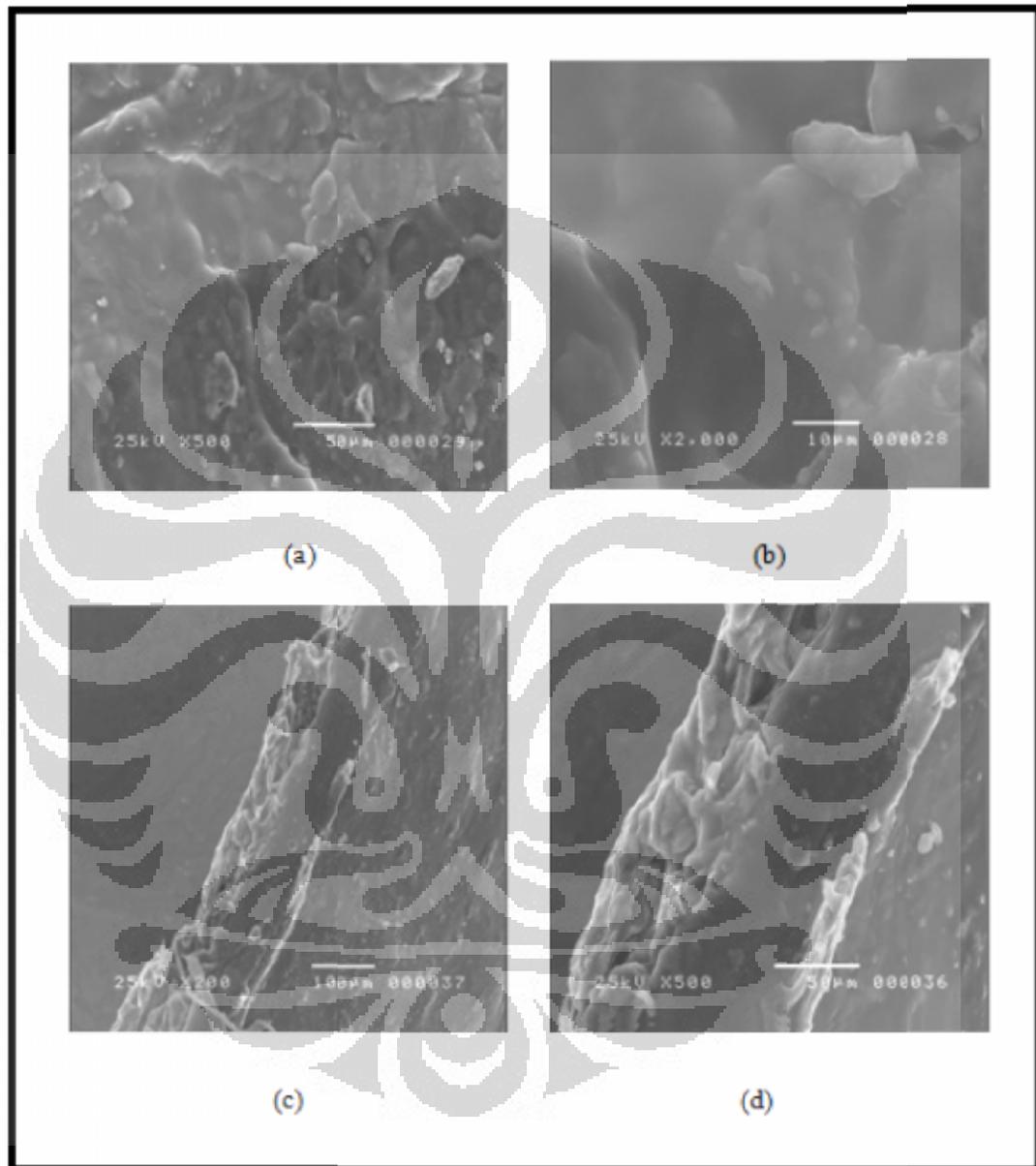
Larutan Kalsium Klorida 0,8% b/v dalam Aqua Demineralisata



Lampiran 3
Gel Hasil Gelasi Ionik



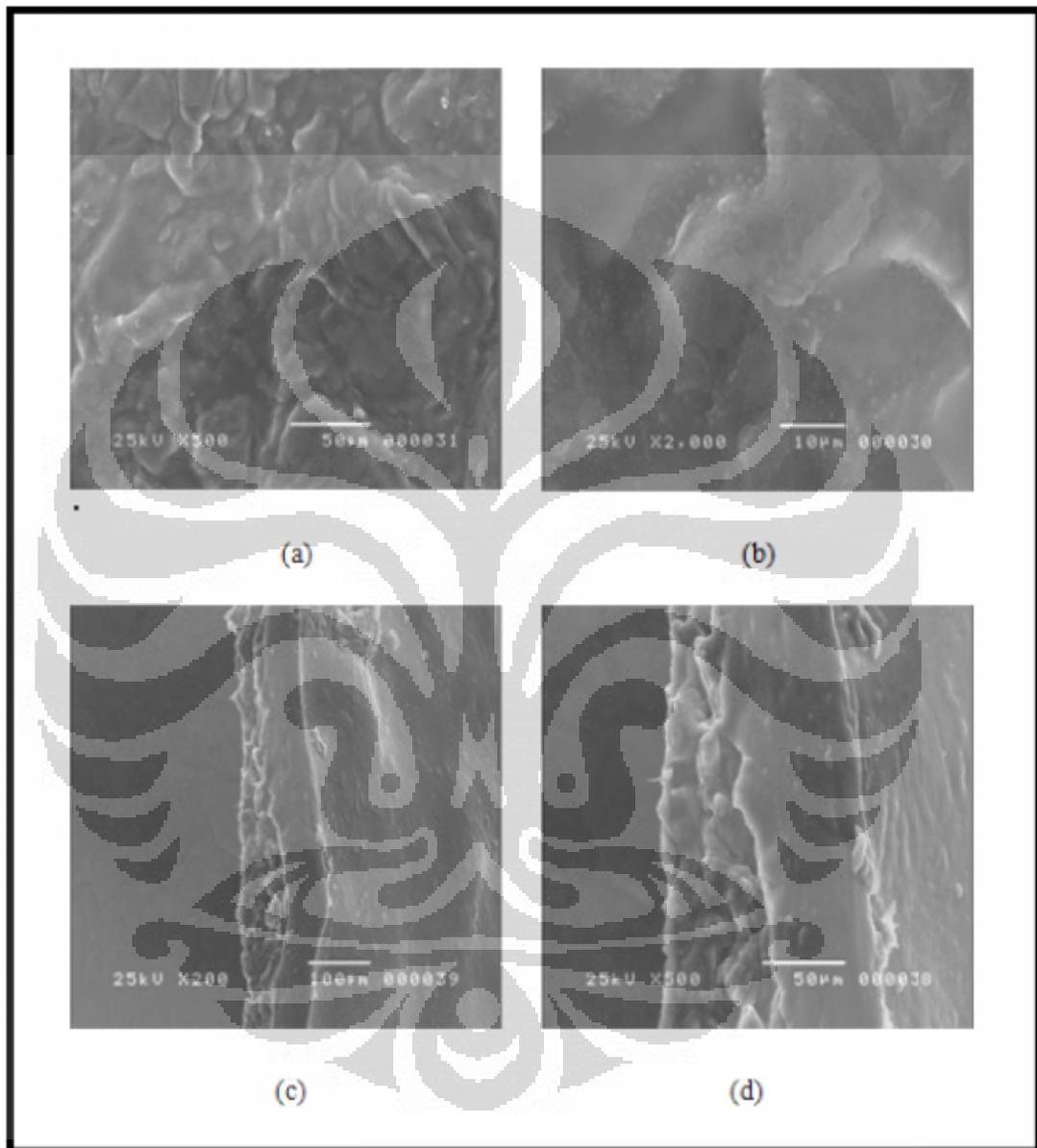
Lampiran 4
Mikrograf Film ι -Karaginan-Kalsium Klorida dengan Metode Tetes pada
Berbagai Perbesaran



Keterangan:

- (a) Permukaan film perbesaran 500x
- (b) Permukaan film perbesaran 2000x
- (c) Tebal film perbesaran 200x
- (d) Tebal film perbesaran 500x

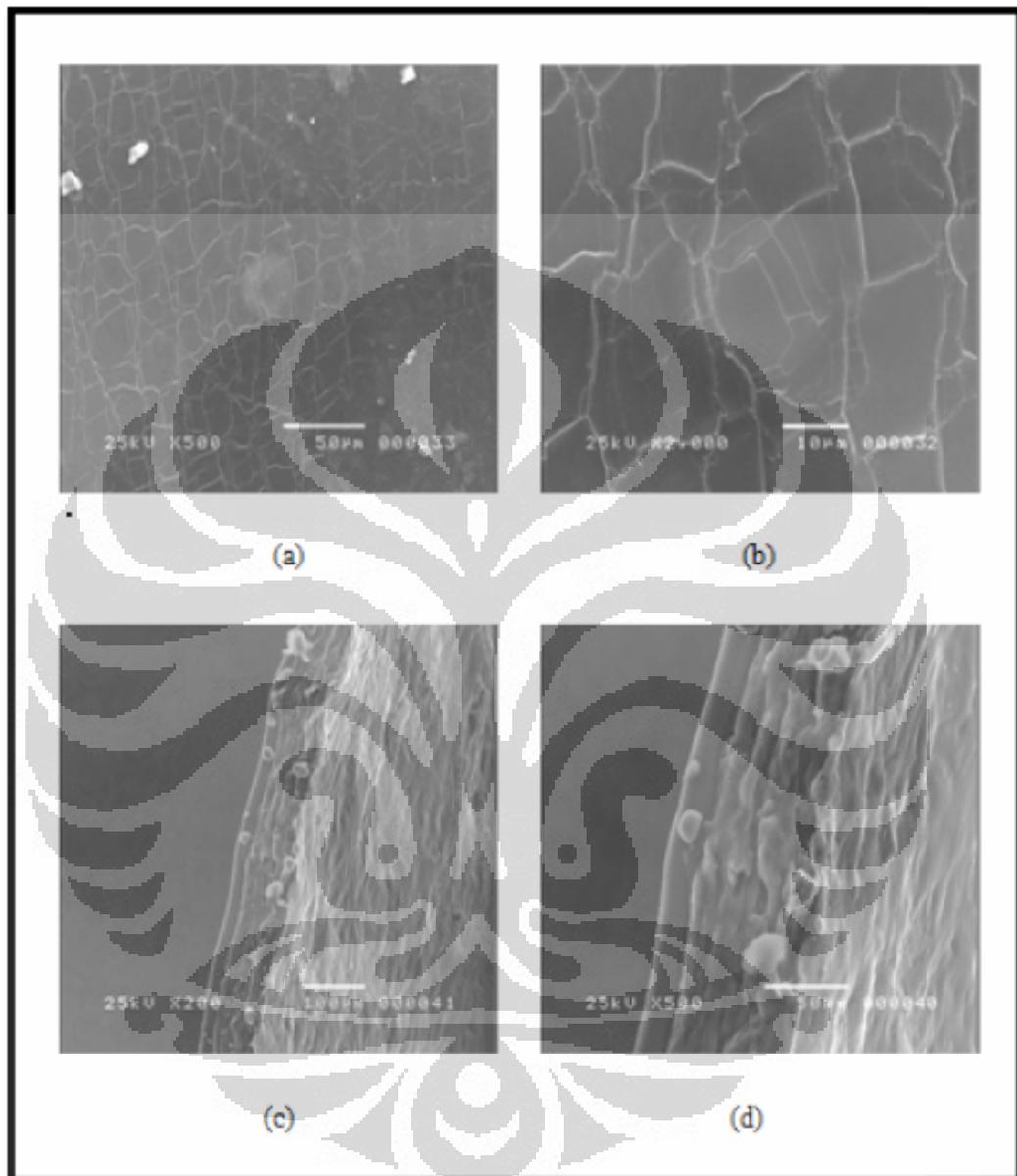
Lampiran 5
Mikrograf Film ι -Karaginan-Kalsium Klorida dengan Metode Tuang pada
Berbagai Perbesaran



Keterangan:

- (a) Permukaan film perbesaran 500x
- (b) Permukaan film perbesaran 2000x
- (c) Tebal film perbesaran 200x
- (d) Tebal film perbesaran 500x

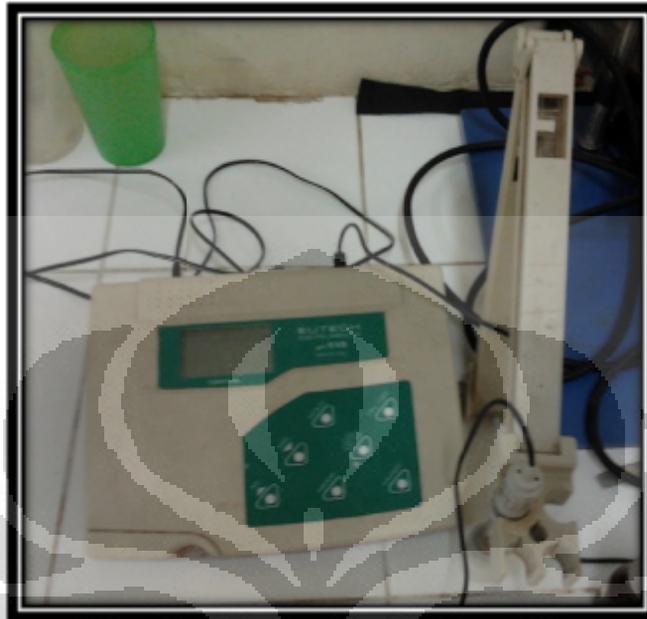
Lampiran 6

Mikrograf Film ι -Karaginan Tanpa Kalsium Klorida pada Berbagai Perbesaran

Keterangan:

- (a) Permukaan film perbesaran 500x
- (b) Permukaan film perbesaran 2000x
- (c) Tebal film perbesaran 200x
- (d) Tebal film perbesaran 500x

Lampiran 7
pH Meter (Eutech pH 510, Singapura)



Lampiran 8
Oven (Mettler, Jerman)



Lampiran 9
Texture Analyzer (TA.XT2 Rheoner 3305, Jerman)



Lampiran 10
Data Keseragaman Ketebalan Film

No.	Metode Pembuatan		
	M1 (mm)	M2 (mm)	M3 (mm)
1	0,1900	0,1600	0,1600
2	0,1950	0,1500	0,1500
3	0,1900	0,1500	0,1500
4	0,2000	0,1600	0,1650
5	0,2100	0,1650	0,1650
6	0,1800	0,1800	0,1400
7	0,1900	0,1650	0,1450
8	0,2200	0,1650	0,1500
9	0,1850	0,1600	0,1400
10	0,1900	0,1600	0,1350
Total	1,9500	1,6150	1,5000
Rata - rata	0,1950	0,1615	0,1500
Standar deviasi	0,0120	0,0085	0,0105

Lampiran 11
Data Keseragaman Bobot Film

No.	Metode Pembuatan		
	M1 (gram)	M2 (gram)	M3 (gram)
1	0,0322	0,0284	0,0303
2	0,0331	0,0293	0,0265
3	0,0346	0,0281	0,0305
4	0,0333	0,0289	0,0272
5	0,0341	0,0303	0,0274
6	0,0331	0,0282	0,0278
7	0,0334	0,0293	0,0306
8	0,0342	0,0284	0,0276
9	0,0330	0,0282	0,0269
10	0,0329	0,0281	0,0307
Total	0,3339	0,2872	0,2855
Rata – rata	0,0334	0,0287	0,0286
Standar deviasi	0,0007	0,0007	0,0017

Lampiran 12
Data pH Permukaan Film

No.	Metode Pembuatan		
	M1	M2	M3
1	7,40	7,48	7,81
2	7,41	7,50	7,82
3	7,43	7,51	7,83
Rata - Rata	7,41	7,50	7,82
Standar deviasi	0,02	0,02	0,01

Lampiran 13

Data Viskositas Gel ι -Karaginan-Kalsium Klorida dengan Metode Tetes

Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\mu = dr \times$ F)	Tekanan Geser (F/A = dr x7,187)	Kecepatan Geser (dv/dr = F/A x 1/ μ)
0,5	4	2000	8000	28,748	0,0035935
1	5	1000	5000	35,935	0,007187
2	5,5	500	2750	39,5285	0,014374
2,5	6	400	2400	43,122	0,0179675
4	7	250	1750	50,309	0,028748
5	8,5	200	1700	61,0895	0,035935
10	11	100	1100	79,057	0,07187
20	15	50	750	107,805	0,14374
20	15	50	750	107,805	0,14374
10	10,5	100	1050	75,4635	0,07187
5	8	200	1600	57,496	0,035935
4	7	250	1750	50,309	0,028748
2,5	6	400	2400	43,122	0,0179675
2	5,5	500	2750	39,5285	0,014374
1	4	1000	4000	28,748	0,007187
0,5	3,5	2000	7000	25,1545	0,0035935

Lampiran 14

Data Viskositas Gel ι -Karaginan-Kalsium Klorida dengan Metode Tuang

Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\mu = dr \times$ F)	Tekanan Geser (F/A = dr x7,187)	Kecepatan Geser (dv/dr = F/A x 1/ μ)
0,5	3,5	2000	7000	25,1545	0,0035935
1	4,5	1000	4500	32,3415	0,007187
2	5	500	2500	35,935	0,014374
2,5	6	400	2400	43,122	0,0179675
4	7	250	1750	50,309	0,028748
5	8	200	1600	57,496	0,035935
10	11	100	1100	79,057	0,07187
20	15	50	750	107,805	0,14374
20	15	50	750	107,805	0,14374
10	10,5	100	1050	75,4635	0,07187
5	7,5	200	1500	53,9025	0,035935
4	7	250	1750	50,309	0,028748
2,5	6	400	2400	43,122	0,0179675
2	5	500	2500	35,935	0,014374
1	4	1000	4000	28,748	0,007187
0,5	3	2000	6000	21,561	0,0035935

Lampiran 15
Data Viskositas Gel ι -Karaginan Tanpa Kalsium Klorida

Kecepatan (rpm)	Dial Reading (dr)	Faktor Koreksi (F)	Viskositas ($\mu = dr \times$ F)	Tekanan Geser (F/A = dr x7,187)	Kecepatan Geser (dv/dr = F/A x 1/ μ)
0,5	1,5	400	600	10,7805	0,0179675
1	2	200	400	14,374	0,035935
2	2,5	100	250	17,9675	0,07187
2,5	3,5	80	280	25,1545	0,0898375
4	5	50	250	35,935	0,14374
5	6	40	240	43,122	0,179675
10	8,5	20	170	61,0895	0,35935
20	12	10	120	86,244	0,7187
20	12	10	120	86,244	0,7187
10	8	20	160	57,496	0,35935
5	5,5	40	220	39,5285	0,179675
4	4,5	50	225	32,3415	0,14374
2,5	3,5	80	280	25,1545	0,0898375
2	2,5	100	250	17,9675	0,07187
1	1,5	200	300	10,7805	0,035935
0,5	1	400	400	7,187	0,0179675

Lampiran 16
Data *Tensile Strength* dan Elongasi Film

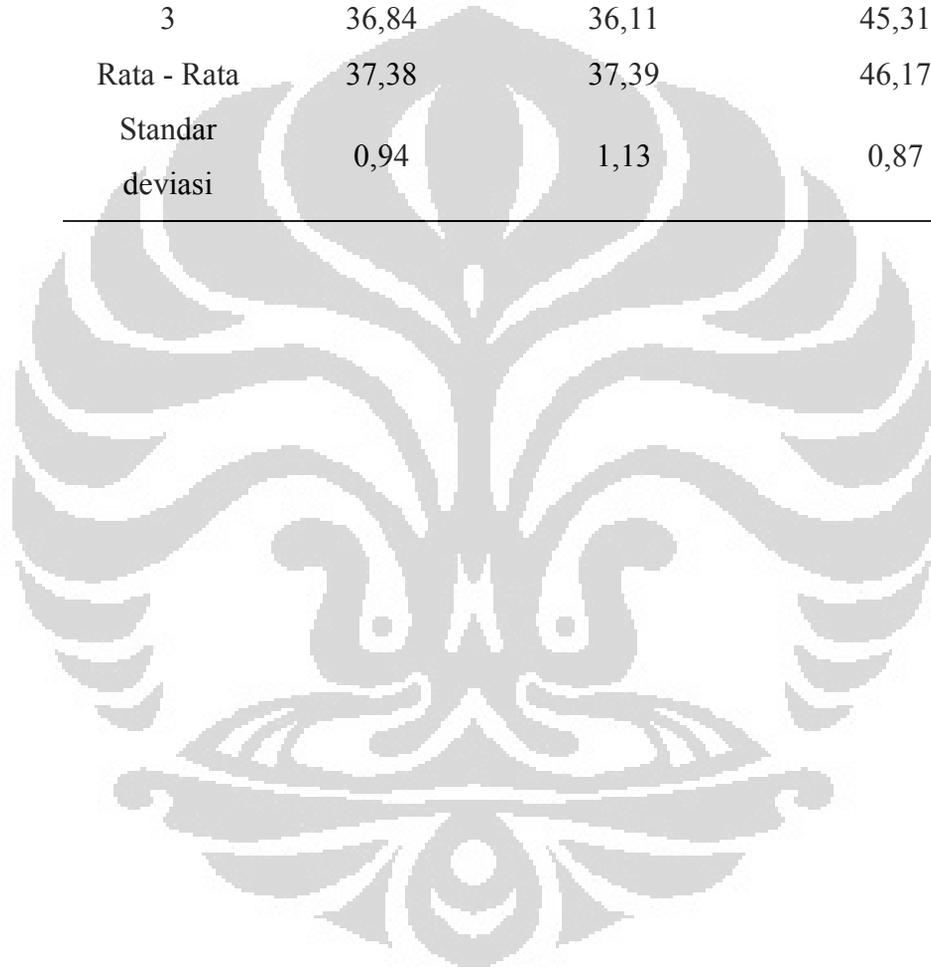
No.	Metode	Force (N)	Rata - Rata	SD	Jarak Awal (mm)	Jarak Akhir (mm)	Elongasi (%)	Rata - Rata	SD	Young's modulus	Rata - Rata	SD
1	M1	480,53	451,11	35,36	20	70,29	251,45	251,43	6,58	191,10	179,66	17,40
		460,91			20	68,97	244,85			188,24		
		411,88			20	71,60	258,00			159,64		
2	M2	294,20	281,12	14,98	20	59,40	197,00	181,17	13,77	149,34	155,42	6,94
		264,78			20	54,40	172,00			153,94		
		284,39			20	54,90	174,50			162,98		
3	M3	568,79	526,29	37,13	20	49,55	147,75	146,08	1,91	384,96	360,12	21,52
		509,95			20	49,30	146,50			348,09		
		500,14			20	48,80	144,00			347,32		

Lampiran 17
Data Daya Mengembang Film pada Dapar Fosfat pH 6,8

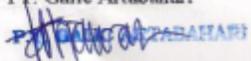
Metode	Bobot Wadah (gram)	Bobot Film (gram)	Menit Ke			Daya Mengembang					
			15'	30'	45'	15'	Rata - Rata	30'	Rata - Rata	45'	Rata - Rata
M1	18,598	0,034	18,910	18,850	18,830	832,836		653,731		594,030	
	18,598	0,033	18,880	18,872	18,831	763,914	768,223	740,061	691,772	613,761	588,716
	18,598	0,034	18,873	18,864	18,822	707,918		681,525		558,358	
M2	18,259	0,030	18,518	18,542	18,526	753,618		832,237		778,947	
	18,259	0,030	18,511	18,539	18,506	744,147	755,291	837,124	833,973	725,418	755,940
	18,259	0,030	18,520	18,540	18,519	768,106		832,558		763,455	
M3	23,508	0,028	23,835	23,929	23,926	1070,251		1407,527		1395,341	
	23,508	0,028	23,843	24,000	23,945	1091,815	1086,870	1650,178	1541,780	1454,093	1407,993
	23,508	0,028	23,838	23,967	23,914	1098,545		1567,636		1374,545	

Lampiran 18
Data Penentuan Kadar Air

No.	Metode Pembuatan		
	M1 (%)	M2 (%)	M3 (%)
1	38,46	37,83	47,05
2	36,84	38,23	46,15
3	36,84	36,11	45,31
Rata - Rata	37,38	37,39	46,17
Standar deviasi	0,94	1,13	0,87



Lampiran 19
Sertifikat Analisis Iota Karaginan

 P.T. GALIC ARTABAHARI SEAWEED FARMING, EXTRACTION, & CARRAGEENAN INDUSTRY KP. CIKEDOKAN, DESA SUKADANAU, CIKARANG BARAT, BEKASI 17520 JAWA BARAT, INDONESIA TELP. : (021) 8900782, 8901057, 8901058 FAX : (021) 8900783 E-MAIL : gabind@indosat.net.id • Website : http://www.ptgab.com		
CERTIFICATE OF ANALYSIS		
ORIGINAL		
<i>Product Specification</i>		
Material	: Semi Refined Iota Carrageenan	
Product Symbol	: ID1006 (Iota)	
Batch Number	: IB20033	
Production Date	: 04.05.2010 ; Expired date : 04.05.2012.	
Tanggal Pengiriman	: 18.10.2010	
Tujuan	:	
Quantity	: 10 Kg	
<i>Parameter</i>		
Form	<i>Hasil Uji</i>	
Color	Powder	
Moisture Content	Cream to Brown powder	
Ash	8.85 %	
pH	30.04 %	
(1.5 % at 75° C)	9.35	
Gel Strength		
• Viscosity	16.25 cps	
(1.5% gel in water at 75°C)		
Brookfield Viscometer RVE		
(spindle No.1,20 rpm)		
• Salt gel	149 g/cm ²	
(2 % gel in 0.2% KCl + 0.2% CaCl ₂ at 20°C)		
<i>Microbiologi</i>		
• Total Plate Count	7,000 colony/gram	
• Yeast & Mould	Negative	
Particle Size	Pass 106 µ min 95%	
Shelf Life	24 months	
Nett Weight	25 Kg / Bag	
PT. Galic Artabahari  Tatiek Sivawati QC Manager		

Lampiran 20
Sertifikat Analisis Gliserol

PT. BRATACO

HASIL PEMERIKSAAN

Nama Bahan : Glycerin
Batch : J 0877/11 (11080388-G8)
Ex : P & G
ED : 04/2014
Grade : farma

Jenis Pemeriksaan	Persyaratan FI IV	Hasil Pemeriksaan
Pemerian	Cairan, jernih, tidak berwarna, tidak berbau, rasa manis diikuti rasa hangat, higroskopik	Sejalan
Kelarutan	Dapat bercampur dengan air dan etanol, praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter	Sejalan
Identifikasi	Panaskan dengan kalium-bisulfat P. terjadi uap merangsang	Positif
pH	5,5 - 7,5	5,5 - 7,5
Kadar Air	≤2,0%	≤2,0%
Indek Bias	1,471-1,474	1,471-1,474
Asam Bebas	1,00% (asam lemak) dengan kadar 98,0% - 100,0%	1,00% (asam lemak) dengan kadar 98,0% - 100,0%

Kesimpulan : Memenuhi Syarat

Pemeriksa
Talaga Subartono
Talaga Subartono

SIK 3886/C

HEAD OFFICE :
BRANCH OFFICE :

1. Lembang
2. Bandung
3. Sukaraja
4. Cimahi
5. Garut
6. Tasikmalaya
7. Cirebon
8. Indragiri
9. Pekanbaru
10. Padang
11. Palembang
12. Bengkulu
13. Lampung
14. Medan
15. Padang
16. Pekanbaru
17. Palembang
18. Bengkulu
19. Lampung
20. Medan
21. Padang
22. Pekanbaru
23. Palembang
24. Bengkulu
25. Lampung
26. Medan
27. Padang
28. Pekanbaru
29. Palembang
30. Bengkulu
31. Lampung
32. Medan
33. Padang
34. Pekanbaru
35. Palembang
36. Bengkulu
37. Lampung
38. Medan
39. Padang
40. Pekanbaru
41. Palembang
42. Bengkulu
43. Lampung
44. Medan
45. Padang
46. Pekanbaru
47. Palembang
48. Bengkulu
49. Lampung
50. Medan
51. Padang
52. Pekanbaru
53. Palembang
54. Bengkulu
55. Lampung
56. Medan
57. Padang
58. Pekanbaru
59. Palembang
60. Bengkulu
61. Lampung
62. Medan
63. Padang
64. Pekanbaru
65. Palembang
66. Bengkulu
67. Lampung
68. Medan
69. Padang
70. Pekanbaru
71. Palembang
72. Bengkulu
73. Lampung
74. Medan
75. Padang
76. Pekanbaru
77. Palembang
78. Bengkulu
79. Lampung
80. Medan
81. Padang
82. Pekanbaru
83. Palembang
84. Bengkulu
85. Lampung
86. Medan
87. Padang
88. Pekanbaru
89. Palembang
90. Bengkulu
91. Lampung
92. Medan
93. Padang
94. Pekanbaru
95. Palembang
96. Bengkulu
97. Lampung
98. Medan
99. Padang
100. Pekanbaru
101. Palembang
102. Bengkulu
103. Lampung
104. Medan
105. Padang
106. Pekanbaru
107. Palembang
108. Bengkulu
109. Lampung
110. Medan
111. Padang
112. Pekanbaru
113. Palembang
114. Bengkulu
115. Lampung
116. Medan
117. Padang
118. Pekanbaru
119. Palembang
120. Bengkulu
121. Lampung
122. Medan
123. Padang
124. Pekanbaru
125. Palembang
126. Bengkulu
127. Lampung
128. Medan
129. Padang
130. Pekanbaru
131. Palembang
132. Bengkulu
133. Lampung
134. Medan
135. Padang
136. Pekanbaru
137. Palembang
138. Bengkulu
139. Lampung
140. Medan
141. Padang
142. Pekanbaru
143. Palembang
144. Bengkulu
145. Lampung
146. Medan
147. Padang
148. Pekanbaru
149. Palembang
150. Bengkulu
151. Lampung
152. Medan
153. Padang
154. Pekanbaru
155. Palembang
156. Bengkulu
157. Lampung
158. Medan
159. Padang
160. Pekanbaru
161. Palembang
162. Bengkulu
163. Lampung
164. Medan
165. Padang
166. Pekanbaru
167. Palembang
168. Bengkulu
169. Lampung
170. Medan
171. Padang
172. Pekanbaru
173. Palembang
174. Bengkulu
175. Lampung
176. Medan
177. Padang
178. Pekanbaru
179. Palembang
180. Bengkulu
181. Lampung
182. Medan
183. Padang
184. Pekanbaru
185. Palembang
186. Bengkulu
187. Lampung
188. Medan
189. Padang
190. Pekanbaru
191. Palembang
192. Bengkulu
193. Lampung
194. Medan
195. Padang
196. Pekanbaru
197. Palembang
198. Bengkulu
199. Lampung
200. Medan
201. Padang
202. Pekanbaru
203. Palembang
204. Bengkulu
205. Lampung
206. Medan
207. Padang
208. Pekanbaru
209. Palembang
210. Bengkulu
211. Lampung
212. Medan
213. Padang
214. Pekanbaru
215. Palembang
216. Bengkulu
217. Lampung
218. Medan
219. Padang
220. Pekanbaru
221. Palembang
222. Bengkulu
223. Lampung
224. Medan
225. Padang
226. Pekanbaru
227. Palembang
228. Bengkulu
229. Lampung
230. Medan
231. Padang
232. Pekanbaru
233. Palembang
234. Bengkulu
235. Lampung
236. Medan
237. Padang
238. Pekanbaru
239. Palembang
240. Bengkulu
241. Lampung
242. Medan
243. Padang
244. Pekanbaru
245. Palembang
246. Bengkulu
247. Lampung
248. Medan
249. Padang
250. Pekanbaru
251. Palembang
252. Bengkulu
253. Lampung
254. Medan
255. Padang
256. Pekanbaru
257. Palembang
258. Bengkulu
259. Lampung
260. Medan
261. Padang
262. Pekanbaru
263. Palembang
264. Bengkulu
265. Lampung
266. Medan
267. Padang
268. Pekanbaru
269. Palembang
270. Bengkulu
271. Lampung
272. Medan
273. Padang
274. Pekanbaru
275. Palembang
276. Bengkulu
277. Lampung
278. Medan
279. Padang
280. Pekanbaru
281. Palembang
282. Bengkulu
283. Lampung
284. Medan
285. Padang
286. Pekanbaru
287. Palembang
288. Bengkulu
289. Lampung
290. Medan
291. Padang
292. Pekanbaru
293. Palembang
294. Bengkulu
295. Lampung
296. Medan
297. Padang
298. Pekanbaru
299. Palembang
300. Bengkulu
301. Lampung
302. Medan
303. Padang
304. Pekanbaru
305. Palembang
306. Bengkulu
307. Lampung
308. Medan
309. Padang
310. Pekanbaru
311. Palembang
312. Bengkulu
313. Lampung
314. Medan
315. Padang
316. Pekanbaru
317. Palembang
318. Bengkulu
319. Lampung
320. Medan
321. Padang
322. Pekanbaru
323. Palembang
324. Bengkulu
325. Lampung
326. Medan
327. Padang
328. Pekanbaru
329. Palembang
330. Bengkulu
331. Lampung
332. Medan
333. Padang
334. Pekanbaru
335. Palembang
336. Bengkulu
337. Lampung
338. Medan
339. Padang
340. Pekanbaru
341. Palembang
342. Bengkulu
343. Lampung
344. Medan
345. Padang
346. Pekanbaru
347. Palembang
348. Bengkulu
349. Lampung
350. Medan
351. Padang
352. Pekanbaru
353. Palembang
354. Bengkulu
355. Lampung
356. Medan
357. Padang
358. Pekanbaru
359. Palembang
360. Bengkulu
361. Lampung
362. Medan
363. Padang
364. Pekanbaru
365. Palembang
366. Bengkulu
367. Lampung
368. Medan
369. Padang
370. Pekanbaru
371. Palembang
372. Bengkulu
373. Lampung
374. Medan
375. Padang
376. Pekanbaru
377. Palembang
378. Bengkulu
379. Lampung
380. Medan
381. Padang
382. Pekanbaru
383. Palembang
384. Bengkulu
385. Lampung
386. Medan
387. Padang
388. Pekanbaru
389. Palembang
390. Bengkulu
391. Lampung
392. Medan
393. Padang
394. Pekanbaru
395. Palembang
396. Bengkulu
397. Lampung
398. Medan
399. Padang
400. Pekanbaru
401. Palembang
402. Bengkulu
403. Lampung
404. Medan
405. Padang
406. Pekanbaru
407. Palembang
408. Bengkulu
409. Lampung
410. Medan
411. Padang
412. Pekanbaru
413. Palembang
414. Bengkulu
415. Lampung
416. Medan
417. Padang
418. Pekanbaru
419. Palembang
420. Bengkulu
421. Lampung
422. Medan
423. Padang
424. Pekanbaru
425. Palembang
426. Bengkulu
427. Lampung
428. Medan
429. Padang
430. Pekanbaru
431. Palembang
432. Bengkulu
433. Lampung
434. Medan
435. Padang
436. Pekanbaru
437. Palembang
438. Bengkulu
439. Lampung
440. Medan
441. Padang
442. Pekanbaru
443. Palembang
444. Bengkulu
445. Lampung
446. Medan
447. Padang
448. Pekanbaru
449. Palembang
450. Bengkulu
451. Lampung
452. Medan
453. Padang
454. Pekanbaru
455. Palembang
456. Bengkulu
457. Lampung
458. Medan
459. Padang
460. Pekanbaru
461. Palembang
462. Bengkulu
463. Lampung
464. Medan
465. Padang
466. Pekanbaru
467. Palembang
468. Bengkulu
469. Lampung
470. Medan
471. Padang
472. Pekanbaru
473. Palembang
474. Bengkulu
475. Lampung
476. Medan
477. Padang
478. Pekanbaru
479. Palembang
480. Bengkulu
481. Lampung
482. Medan
483. Padang
484. Pekanbaru
485. Palembang
486. Bengkulu
487. Lampung
488. Medan
489. Padang
490. Pekanbaru
491. Palembang
492. Bengkulu
493. Lampung
494. Medan
495. Padang
496. Pekanbaru
497. Palembang
498. Bengkulu
499. Lampung
500. Medan
501. Padang
502. Pekanbaru
503. Palembang
504. Bengkulu
505. Lampung
506. Medan
507. Padang
508. Pekanbaru
509. Palembang
510. Bengkulu
511. Lampung
512. Medan
513. Padang
514. Pekanbaru
515. Palembang
516. Bengkulu
517. Lampung
518. Medan
519. Padang
520. Pekanbaru
521. Palembang
522. Bengkulu
523. Lampung
524. Medan
525. Padang
526. Pekanbaru
527. Palembang
528. Bengkulu
529. Lampung
530. Medan
531. Padang
532. Pekanbaru
533. Palembang
534. Bengkulu
535. Lampung
536. Medan
537. Padang
538. Pekanbaru
539. Palembang
540. Bengkulu
541. Lampung
542. Medan
543. Padang
544. Pekanbaru
545. Palembang
546. Bengkulu
547. Lampung
548. Medan
549. Padang
550. Pekanbaru
551. Palembang
552. Bengkulu
553. Lampung
554. Medan
555. Padang
556. Pekanbaru
557. Palembang
558. Bengkulu
559. Lampung
560. Medan
561. Padang
562. Pekanbaru
563. Palembang
564. Bengkulu
565. Lampung
566. Medan
567. Padang
568. Pekanbaru
569. Palembang
570. Bengkulu
571. Lampung
572. Medan
573. Padang
574. Pekanbaru
575. Palembang
576. Bengkulu
577. Lampung
578. Medan
579. Padang
580. Pekanbaru
581. Palembang
582. Bengkulu
583. Lampung
584. Medan
585. Padang
586. Pekanbaru
587. Palembang
588. Bengkulu
589. Lampung
590. Medan
591. Padang
592. Pekanbaru
593. Palembang
594. Bengkulu
595. Lampung
596. Medan
597. Padang
598. Pekanbaru
599. Palembang
600. Bengkulu
601. Lampung
602. Medan
603. Padang
604. Pekanbaru
605. Palembang
606. Bengkulu
607. Lampung
608. Medan
609. Padang
610. Pekanbaru
611. Palembang
612. Bengkulu
613. Lampung
614. Medan
615. Padang
616. Pekanbaru
617. Palembang
618. Bengkulu
619. Lampung
620. Medan
621. Padang
622. Pekanbaru
623. Palembang
624. Bengkulu
625. Lampung
626. Medan
627. Padang
628. Pekanbaru
629. Palembang
630. Bengkulu
631. Lampung
632. Medan
633. Padang
634. Pekanbaru
635. Palembang
636. Bengkulu
637. Lampung
638. Medan
639. Padang
640. Pekanbaru
641. Palembang
642. Bengkulu
643. Lampung
644. Medan
645. Padang
646. Pekanbaru
647. Palembang
648. Bengkulu
649. Lampung
650. Medan
651. Padang
652. Pekanbaru
653. Palembang
654. Bengkulu
655. Lampung
656. Medan
657. Padang
658. Pekanbaru
659. Palembang
660. Bengkulu
661. Lampung
662. Medan
663. Padang
664. Pekanbaru
665. Palembang
666. Bengkulu
667. Lampung
668. Medan
669. Padang
670. Pekanbaru
671. Palembang
672. Bengkulu
673. Lampung
674. Medan
675. Padang
676. Pekanbaru
677. Palembang
678. Bengkulu
679. Lampung
680. Medan
681. Padang
682. Pekanbaru
683. Palembang
684. Bengkulu
685. Lampung
686. Medan
687. Padang
688. Pekanbaru
689. Palembang
690. Bengkulu
691. Lampung
692. Medan
693. Padang
694. Pekanbaru
695. Palembang
696. Bengkulu
697. Lampung
698. Medan
699. Padang
700. Pekanbaru
701. Palembang
702. Bengkulu
703. Lampung
704. Medan
705. Padang
706. Pekanbaru
707. Palembang
708. Bengkulu
709. Lampung
710. Medan
711. Padang
712. Pekanbaru
713. Palembang
714. Bengkulu
715. Lampung
716. Medan
717. Padang
718. Pekanbaru
719. Palembang
720. Bengkulu
721. Lampung
722. Medan
723. Padang
724. Pekanbaru
725. Palembang
726. Bengkulu
727. Lampung
728. Medan
729. Padang
730. Pekanbaru
731. Palembang
732. Bengkulu
733. Lampung
734. Medan
735. Padang
736. Pekanbaru
737. Palembang
738. Bengkulu
739. Lampung
740. Medan
741. Padang
742. Pekanbaru
743. Palembang
744. Bengkulu
745. Lampung
746. Medan
747. Padang
748. Pekanbaru
749. Palembang
750. Bengkulu
751. Lampung
752. Medan
753. Padang
754. Pekanbaru
755. Palembang
756. Bengkulu
757. Lampung
758. Medan
759. Padang
760. Pekanbaru
761. Palembang
762. Bengkulu
763. Lampung
764. Medan
765. Padang
766. Pekanbaru
767. Palembang
768. Bengkulu
769. Lampung
770. Medan
771. Padang
772. Pekanbaru
773. Palembang
774. Bengkulu
775. Lampung
776. Medan
777. Padang
778. Pekanbaru
779. Palembang
780. Bengkulu
781. Lampung
782. Medan
783. Padang
784. Pekanbaru
785. Palembang
786. Bengkulu
787. Lampung
788. Medan
789. Padang
790. Pekanbaru
791. Palembang
792. Bengkulu
793. Lampung
794. Medan
795. Padang
796. Pekanbaru
797. Palembang
798. Bengkulu
799. Lampung
800. Medan
801. Padang
802. Pekanbaru
803. Palembang
804. Bengkulu
805. Lampung
806. Medan
807. Padang
808. Pekanbaru
809. Palembang
810. Bengkulu
811. Lampung
812. Medan
813. Padang
814. Pekanbaru
815. Palembang
816. Bengkulu
817. Lampung
818. Medan
819. Padang
820. Pekanbaru
821. Palembang
822. Bengkulu
823. Lampung
824. Medan
825. Padang
826. Pekanbaru
827. Palembang
828. Bengkulu
829. Lampung
830. Medan
831. Padang
832. Pekanbaru
833. Palembang
834. Bengkulu
835. Lampung
836. Medan
837. Padang
838. Pekanbaru
839. Palembang
840. Bengkulu
841. Lampung
842. Medan
843. Padang
844. Pekanbaru
845. Palembang
846. Bengkulu
847. Lampung
848. Medan
849. Padang
850. Pekanbaru
851. Palembang
852. Bengkulu
853. Lampung
854. Medan
855. Padang
856. Pekanbaru
857. Palembang
858. Bengkulu
859. Lampung
860. Medan
861. Padang
862. Pekanbaru
863. Palembang
864. Bengkulu
865. Lampung
866. Medan
867. Padang
868. Pekanbaru
869. Palembang
870. Bengkulu
871. Lampung
872. Medan
873. Padang
874. Pekanbaru
875. Palembang
876. Bengkulu
877. Lampung
878. Medan
879. Padang
880. Pekanbaru
881. Palembang
882. Bengkulu
883. Lampung
884. Medan
885. Padang
886. Pekanbaru
887. Palembang
888. Bengkulu
889. Lampung
890. Medan
891. Padang
892. Pekanbaru
893. Palembang
894. Bengkulu
895. Lampung
896. Medan
897. Padang
898. Pekanbaru
899. Palembang
900. Bengkulu
901. Lampung
902. Medan
903. Padang
904. Pekanbaru
905. Palembang
906. Bengkulu
907. Lampung
908. Medan
909. Padang
910. Pekanbaru
911. Palembang
912. Bengkulu
913. Lampung
914. Medan
915. Padang
916. Pekanbaru
917. Palembang
918. Bengkulu
919. Lampung
920. Medan
921. Padang
922. Pekanbaru
923. Palembang
924. Bengkulu
925. Lampung
926. Medan
927. Padang
928. Pekanbaru
929. Palembang
930. Bengkulu
931. Lampung
932. Medan
933. Padang
934. Pekanbaru
935. Palembang
936. Bengkulu
937. Lampung
938. Medan
939. Padang
940. Pekanbaru
941. Palembang
942. Bengkulu
943. Lampung
944. Medan
945. Padang
946. Pekanbaru
947. Palembang
948. Bengkulu
949. Lampung
950. Medan
951. Padang
952. Pekanbaru
953. Palembang
954. Bengkulu
955. Lampung
956. Medan
957. Padang
958. Pekanbaru
959. Palembang
960. Bengkulu
961. Lampung
962. Medan
963. Padang
964. Pekanbaru
965. Palembang
966. Bengkulu
967. Lampung
968. Medan
969. Padang
970. Pekanbaru
971. Palembang
972. Bengkulu
973. Lampung
974. Medan
975. Padang
976. Pekanbaru
977. Palembang
978. Bengkulu
979. Lampung
980. Medan
981. Padang
982. Pekanbaru
983. Palembang
984. Bengkulu
985. Lampung
986. Medan
987. Padang
988. Pekanbaru
989. Palembang
990. Bengkulu
991. Lampung
992. Medan
993. Padang
994. Pekanbaru
995. Palembang
996. Bengkulu
997. Lampung
998. Medan
999. Padang
1000. Pekanbaru
1001. Palembang
1002. Bengkulu
1003. Lampung
1004. Medan
1005. Padang
1006. Pekanbaru
1007. Palembang
1008. Bengkulu
1009. Lampung
1010. Medan
1011. Padang
1012. Pekanbaru
1013. Palembang
1014. Bengkulu
1015. Lampung
1016. Medan
1017. Padang
1018. Pekanbaru
1019. Palembang
1020. Bengkulu
1021. Lampung
1022. Medan
1023. Padang
1024. Pekanbaru
1025. Palembang
1026. Bengkulu
1027. Lampung
1028. Medan
1029. Padang
1030. Pekanbaru
1031. Palembang
1032. Bengkulu
1033. Lampung
1034. Medan
1035. Padang
1036. Pekanbaru
1037. Palembang
1038. Bengkulu
1039. Lampung
1040. Medan
1041. Padang
1042. Pekanbaru
1043. Palembang
1044. Bengkulu
1045. Lampung
1046. Medan
1047. Padang
1048. Pekanbaru
1049. Palembang
1050. Bengkulu
1051. Lampung
1052. Medan
1053. Padang
1054. Pekanbaru
1055. Palembang
1056. Bengkulu
1057. Lampung
1058. Medan
1059. Padang
1060. Pekanbaru
1061. Palembang
1062. Bengkulu
1063. Lampung
1064. Medan
1065. Padang
1066. Pekanbaru
1067. Palembang
1068. Bengkulu
1069. Lampung
1070. Medan
1071. Padang
1072. Pekanbaru
1073. Palembang
1074. Bengkulu
1075. Lampung
1076. Medan
1077. Padang
1078. Pekanbaru
1079. Palembang
1080. Bengkulu
1081. Lampung
1082. Medan
1083. Padang
1084. Pekanbaru
1085. Palembang
1086. Bengkulu
1087. Lampung
1088. Medan
1089. Padang
1090. Pekanbaru
1091. Palembang
1092. Bengkulu
1093. Lampung
1094. Medan
1095. Padang
1096. Pekanbaru
1097. Palembang
1098. Bengkulu
1099. Lampung
1100. Medan
1101. Padang
1102. Pekanbaru
1103. Palembang
1104. Bengkulu
1105. Lampung
1106. Medan
1107. Padang
1108. Pekanbaru
1109. Palembang
1110. Bengkulu
1111. Lampung
1112. Medan
1113. Padang
1114. Pekanbaru
1115. Palembang
1116. Bengkulu
1117. Lampung
1118. Medan
1119. Padang
1120. Pekanbaru
1121. Palembang
1122. Bengkulu
1123. Lampung
1124. Medan
1125. Padang
1126. Pekanbaru
1127. Palembang
1128. Bengkulu
1129. Lampung
1130. Medan
1131. Padang
1132. Pekanbaru
1133. Palembang
1134. Bengkulu
1135. Lampung
1136. Medan
1137. Padang
1138. Pekanbaru
1139. Palembang
1140. Bengkulu
1141. Lampung
1142. Medan
1143. Padang
1144. Pekanbaru
1145. Palembang
1146. Bengkulu
1147. Lampung
1148. Medan
1149. Padang
1150. Pekanbaru
1151. Palembang
1152. Bengkulu
1153. Lampung
1154. Medan
1155. Padang
1156. Pekanbaru
1157. Palembang
1158. Bengkulu
1159. Lampung
1160. Medan
1161. Padang
1162. Pekanbaru
1163. Palembang
1164. Bengkulu
1165. Lampung
1166. Medan
1167. Padang
1168. Pekanbaru
1169. Palembang
1170. Bengkulu
1171. Lampung
1172. Medan
1173. Padang
1174. Pekanbaru
1175. Palembang
1176. Bengkulu
1177. Lampung
1178. Medan
1179. Padang
1180. Pekanbaru
1181. Palembang
1182. Bengkulu
1183. Lampung
1184. Medan
1185. Padang
1186. Pekanbaru
1187. Palembang
1188. Bengkulu
1189. Lampung
1190. Medan
1191. Padang
1192. Pekanbaru
1193. Palembang
1194. Bengkulu
1195. Lampung
1196. Medan
1197. Padang
1198. Pekanbaru
1199. Palembang
1200. Bengkulu
1201. Lampung
1202. Medan
1203. Padang
1204. Pekanbaru
1205. Palembang
1206. Bengkulu
1207. Lampung
1208. Medan
1209. Padang
1210. Pekanbaru
1211. Palembang
1212. Bengkulu
1213. Lampung
1214. Medan
1215. Padang
1216. Pekanbaru
1217. Palembang
1218. Bengkulu
1219. Lampung
1220. Medan
1221. Padang
1222. Pekanbaru
1223. Palembang
1224. Bengkulu
1225. Lampung
1226. Medan
1227. Padang
1228. Pekanbaru
1229. Palembang
1230. Bengkulu
1231. Lampung
1232. Medan
1233. Padang
1234. Pekanbaru
1235. Palembang
1236. Bengkulu
1237. Lampung
1238. Medan
1239. Padang
1240. Pekanbaru
1241. Palembang
1242. Bengkulu
1243. Lampung
1244. Medan
1245. Padang
1246. Pekanbaru
1247. Palembang
1248. Bengkulu
1249. Lampung
1250. Medan
1251. Padang
1252. Pekanbaru
1253. Palembang
1254. Bengkulu
1255. Lampung
1256. Medan
1257. Padang
1258. Pekanbaru
1259. Palembang
1260. Bengkulu
1261. Lampung
1262. Medan
1263. Padang
1264. Pekanbaru
1265. Palembang
1266. Bengkulu
1267. Lampung
1268. Medan
1269. Padang
1270. Pekanbaru
1271. Palembang
1272. Bengkulu
1273. Lampung
1274. Medan
1275. Padang
1276. Pekanbaru
1277. Palembang
1278. Bengkulu
1279. Lampung
1280. Medan
1281. Padang
1282. Pekanbaru
1283. Palembang
1284. Bengkulu
1285. Lampung
1286. Medan
1287. Padang
1288. Pekanbaru
1289. Palembang
1290. Bengkulu
1291. Lampung
1292. Medan
1293. Padang
1294. Pekanbaru
1295. Palembang
1296. Bengkulu
1297. Lampung
1298. Medan
1299. Padang
1300. Pekanbaru
1301. Palembang
1302. Bengkulu
1303. Lampung
1304. Medan
1305. Padang
1306. Pekanbaru
1307. Palembang
1308. Bengkulu
1309. Lampung
1310. Medan
1311. Padang
1312. Pekanbaru
1313. Palembang
1314. Bengkulu
1315. Lampung
1316. Medan
1317. Padang
1318. Pekanbaru
1319. Palembang
1320. Bengkulu
1321. Lampung
1322. Medan
1323. Padang
1324. Pekanbaru
1325. Palembang
1326. Bengkulu
1327. Lampung
1328. Medan
1329. Padang
1330. Pekanbaru
1331. Palembang
1332. Bengkulu
1333. Lampung
1334. Medan
1335. Padang
1336. Pekanbaru
1337. Palembang
1338. Bengkulu
1339. Lampung
1340. Medan
1341. Padang
1342. Pekanbaru
1343. Palembang
1344. Bengkulu
1345. Lampung
1346. Medan
1347. Padang
1348. Pekanbaru
1349. Palembang
1350. Bengkulu
1351. Lampung
1352. Medan
1353. Padang
1354. Pekanbaru
1355. Palembang
1356. Bengkulu
1357. Lampung
1358. Medan
1359. Padang
1360. Pekanbaru
1361. Palembang
1362. Bengkulu
1363. Lampung
1364. Medan
1365. Padang
1366. Pekanbaru
1367. Palembang
1368. Bengkulu
1369. Lampung
1370. Medan
1371. Padang
1372. Pekanbaru
1373. Palembang
1374. Bengkulu
1375. Lampung
1376. Medan
1377. Padang
1378. Pekanbaru
1379. Palembang
1380. Bengkulu
1381. Lampung
1382. Medan
1383. Padang
1384. Pekanbaru
1385. Palembang
1386. Bengkulu
1387. Lampung
1388. Medan
1389. Padang
1390. Pekanbaru
1391. Palembang
1392. Bengkulu
1393. Lampung
1394. Medan
1395. Padang
1396. Pekanbaru
1397. Palembang
1398. Bengkulu
1399. Lampung
1400. Medan
1401. Padang
1402. Pekanbaru
1403. Palembang
1404. Bengkulu
1405. Lampung
1406. Medan
1407. Padang
1408. Pekanbaru
1409. Palembang
1410. Bengkulu
1411. Lampung
1412. Medan
1413. Padang
1414. Pekanbaru
1415. Palembang
1416. Bengkulu
1417. Lampung
1418. Medan
1419. Padang
1420. Pekanbaru
1421. Palembang
1422. Bengkulu
1423. Lampung
1424. Medan
1425. Padang
1426. Pekanbaru
1427. Palembang
1428. Bengkulu
1429. Lampung
1430. Medan
1431. Padang
1432. Pekanbaru
1433. Palembang
1434. Bengkulu
1435. Lampung
1436. Medan
1437. Padang
1438. Pekanbaru
1439. Palembang
1440. Bengkulu
1441. Lampung
1442. Medan
1443. Padang
1444. Pekanbaru
1445. Palembang
1446. Bengkulu
1447. Lampung
1448. Medan
1449. Padang
1450. Pekanbaru
1451. Palembang
1452. Bengkulu
1453. Lampung
1454. Medan
1455. Padang
1456. Pekanbaru
1457. Palembang
1458. Bengkulu
1459. Lampung
1460. Medan
1461. Padang
1462. Pekanbaru
1463. Palembang
1464. Bengkulu
1465. Lampung
1466. Medan
1467. Padang
1468. Pekanbaru
1469. Palembang
1470. Bengkulu
1471. Lampung
1472. Medan
1473. Padang
1474. Pekanbaru
1475. Palembang
1476. Bengkulu
1477. Lampung
1478. Medan
1479. Padang
1480. Pekanbaru
1481. Palembang
1482. Bengkulu
1483. Lampung
1484. Medan
1485. Padang
1486. Pekanbaru
1487. Palembang
1488. Bengkulu
1489. Lampung
1490. Medan
1491. Padang
1492. Pekanbaru
1493. Palembang
1494. Bengkulu
1495. Lampung
1496. Medan
1497. Padang
1498. Pekanbaru
1499. Palembang
1500. Bengkulu
1501. Lampung
1502. Medan
1503. Padang
1504. Pekanbaru
1505. Palembang
1506. Bengkulu
1507. Lampung
1508. Medan
1509. Padang
1510. Pekanbaru
1511. Palembang
1512. Bengkulu
1513. Lampung
1514. Medan
1515. Padang
1516. Pekanbaru
1517. Palembang
1518. Bengkulu
1519. Lampung
1520. Medan
1521. Padang
1522. Pekanbaru
1523. Palembang
1524. Bengkulu
1525. Lampung
1526. Medan
1527. Padang
1528. Pekanbaru
1529. Palembang
1530. Bengkulu
1531. Lampung
1532. Medan
1533. Padang
1534. Pekanbaru
1535. Palembang
1536. Bengkulu
1537. Lampung
1538. Medan
1539. Padang
1540. Pekanbaru
1541. Palembang
1542. Bengkulu
1543. Lampung
1544. Medan
1545. Padang
1546. Pekanbaru
1547. Palembang
1548. Bengkulu
1549. Lampung
1550. Medan
1551. Padang
1552. Pekanbaru
1553. Palembang
1554. Bengkulu
1555. Lampung
1556. Medan
1557. Padang
1558. Pekanbaru
1559. Palembang
1560. Bengkulu
1561. Lampung
1562. Medan
1563. Padang
1564. Pekanbaru
1565. Palembang
1566. Bengkulu
1567. Lampung
1568. Medan
1569. Padang
1570. Pekanbaru
1571. Palembang
1572. Bengkulu
1573. Lampung
1574. Medan
1575. Padang
1576. Pekanbaru
1577. Palembang
1578. Bengkulu
1579. Lampung
1580. Medan
1581. Padang
1582. Pekanbaru
1583. Palembang
1584. Bengkulu
1585. Lampung
1586. Medan
1587. Padang
1588. Pekanbaru
1589. Palembang
1590. Bengkulu
1591. Lampung
1592. Medan
1593. Padang
1594. Pekanbaru
1595. Palembang
1596. Bengkulu
1597. Lampung
1598. Medan