



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGUNAAN KOMPLEKS POLIELEKTROLIT
GELATIN-KARAGINAN SEBAGAI BASIS FILM BUKAL**

SKRIPSI

**PUTRI MAYANGSARI
0806398594**

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



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGGUNAAN KOMPLEKS POLIELEKTROLIT
GELATIN-KARAGINAN SEBAGAI BASIS FILM BUKAL**

SKRIPSI

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

**PUTRI MAYANGSARI
0806398594**

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

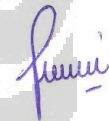
ii

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, 6 Juli 2012



Putri Mayangsari

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Putri Mayangsari

NPM : 0806398594

Tanda Tangan : 

Tanggal : 6 Juli 2012

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Putri Mayangsari
NPM : 0806398594
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Penggunaan Kompleks Polielektrolit Gelatin-
Karaginan sebagai Basis Film Bukal

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada program studi Farmasi S1 Paralel, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia

DEWAN PENGUJI

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

Penguji I : Dr. Mahdi Jufri, M.Si (.....)

Penguji II : Dr. Arry Yanuar, M.Si (.....)

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : 6 Juli 2012

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur hanyalah untuk Allah SWT atas limpahan nikmat, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini tepat waktu. Shalawat dan salam senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan sahabatnya. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Effionora Anwar M.S., Apt. selaku pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing, mengarahkan dan memberikan banyak masukan dalam penelitian dan penulisan skripsi ini.
2. Prof. Dr. Yahdiana Harahap, M.S. selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
3. Dr. Berna Elya. Msi., Apt selaku pembimbing akademik yang telah memberikan banyak perhatian, saran dan bantuan selama ini.
4. Seluruh dosen Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu pengetahuan dan didikannya selama ini.
5. Keluarga tercinta, Papa, Mama, Kak Ega, Aa, Abang Migo dan Kak Dena atas segenap kasih sayang, perhatian, dukungan, doa, serta motivasi untuk menyelesaikan penelitian serta pendidikan di farmasi sebaik mungkin.
6. Seluruh dosen Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu pengetahuan dan didikannya selama ini.
7. Teman-teman paralel farmasi 2008 terutama Anes, Novia, Fathia, Sudep, Nita, Bian Winie, Yudi, Adon, Ajid, Dimas dan Kak Nube serta teman satu bimbingan Hana, Iwan, Ayun, Deli, Kak Ajeng, Kak Edi, Kak Erni dan Kak Anon. Tak lupa teman seperjuangan di laboratorium farmasetika atas bantuannya selama proses penelitian dan penyusunan skripsi.

8. Teman-teman dekat terutama Ayu, Marsha, Ola, Joydi, Afif dan Ordeku yang telah membantu dan memberikan perhatian, semangat selama proses penelitian dan penyusunan skripsi.
9. Keluarga Farmasi Kak Yuli, Kak Mega, Ayu, Keme, Geusan, Anita, Egi dan Ayu atas rasa kekeluargaan dan persaudaraan selama kuliah di Farmasi UI.
10. Seluruh laboran dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI terutama Mbak Devfanny, Pak Imi, Pak Eri, Pak Ma'ruf, Pak Suroto, serta staf TU atas seluruh waktu dan bantuannya, terutama selama proses penelitian.
11. Distributor bahan-bahan kimia, khususnya PT. Kalbe Farma , yang telah menyediakan keperluan penelitian.
12. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah memberikan dukungannya selama penelitian dan penulisan skripsi ini.

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

Penulis
2012

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama : Putri Mayangsari
NPM : 0806398594
Program Studi : S1Farmasi Paralel
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis Karya : Skripsi

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

Penggunaan Kompleks Polielektrolit Gelatin-Karaginan sebagai Basis Film Bukal beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneklusif ini, Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan 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 : 6 Juli 2012

Yang menyatakan,



(Putri Mayangsari)

viii

ABSTRAK

Nama : Putri Mayangsari
Program Studi : Farmasi
Judul : Penggunaan Kompleks Polielektrolit Gelatin-Karaginan sebagai Basis Film Bukal

Gelatin merupakan polimer alam yang bersifat kationik. Sifat kationik tersebut membuat gelatin dapat berinteraksi dengan polimer anionik membentuk kompleks polielektrolit (KPE). Dalam penelitian ini, karaginan digunakan sebagai polimer anionik yang berinteraksi secara ionik dengan gelatin. Tujuan dari penelitian ini adalah membuat dan mengkarakterisasi KPE gelatin-karaginan yang akan digunakan sebagai basis dalam sediaan film bukal. Larutan gelatin dan karaginan masing-masing dibuat 3% (b/v) dicampur dengan perbandingan 1:1. Perbedaan karakterisasi KPE gelatin-karaginan dengan polimer asalnya ditunjukkan dengan analisis gugus fungsi, analisis termal, daya mengembang, kekuatan gel dan uji mukoadesif. Selanjutnya KPE digunakan sebagai basis dalam tiga formula sediaan film bukal. Formulasi sediaan dibuat dengan memvariasikan konsentrasi propilen glikol sebagai *plastisizer* yaitu pada konsentrasi 20%, 30% dan 40%. dengan ketoprofen sebagai model obat. Film bukal formula dua dengan konsentrasi propilen glikol 30% memiliki kekuatan bioadesif terbesar yaitu 7,17 gF.

Kata kunci : Ketoprofen, gelatin, kompleks polielektrolit, karaginan, film bukal
xvi + 80 hal. ; 19 gambar; 4 tabel; 29 lampiran
Daftar acuan : 41 (1979-2012)

ABSTRACT

Name : Putri Mayangsari
Study Program : Pharmacy
Title : The Use of Gelatine-Carrageenan Polyelectrolyte Complex as Bucal Film Base

Gelatine is a natural cationic polymer. That cationic character makes gelatine can interact with anionic polymer to form polyelectrolyte complex (PEC) . In this research, carrageenan is used as anionic polymer that interact ionically with gelatine. The purpose of this research is to produce and to characterize gelatin-carrageenan PEC that will be used as basis of bucal film. Gelatine solution and carrageenan, each of it is made 3% (b/v), are mixed with a ratio of 1:1 (v/v). The differences between gelatine-carrageenan PEC and its origin polymer are shown by functional group analysis, thermal analysis, swelling capacity, gel strength, and mucoadhesive test. The PEC is then used as basis for 3 formula of bucal film . The formulation is also combined with propylene glycol as *plastisizer* with concentration of 20%, 30% and 40% with ketoprofen as a model. The mucoadhesive test shows that the highest bioadhesive strength of PEC gelatine-carrageenan bucal film with propyleneglycol concentration of 30% is 7.17 gF.

Keywords:

Ketoprofen, gelatin, polyelectrolyte complex, carrageenan, bucal film

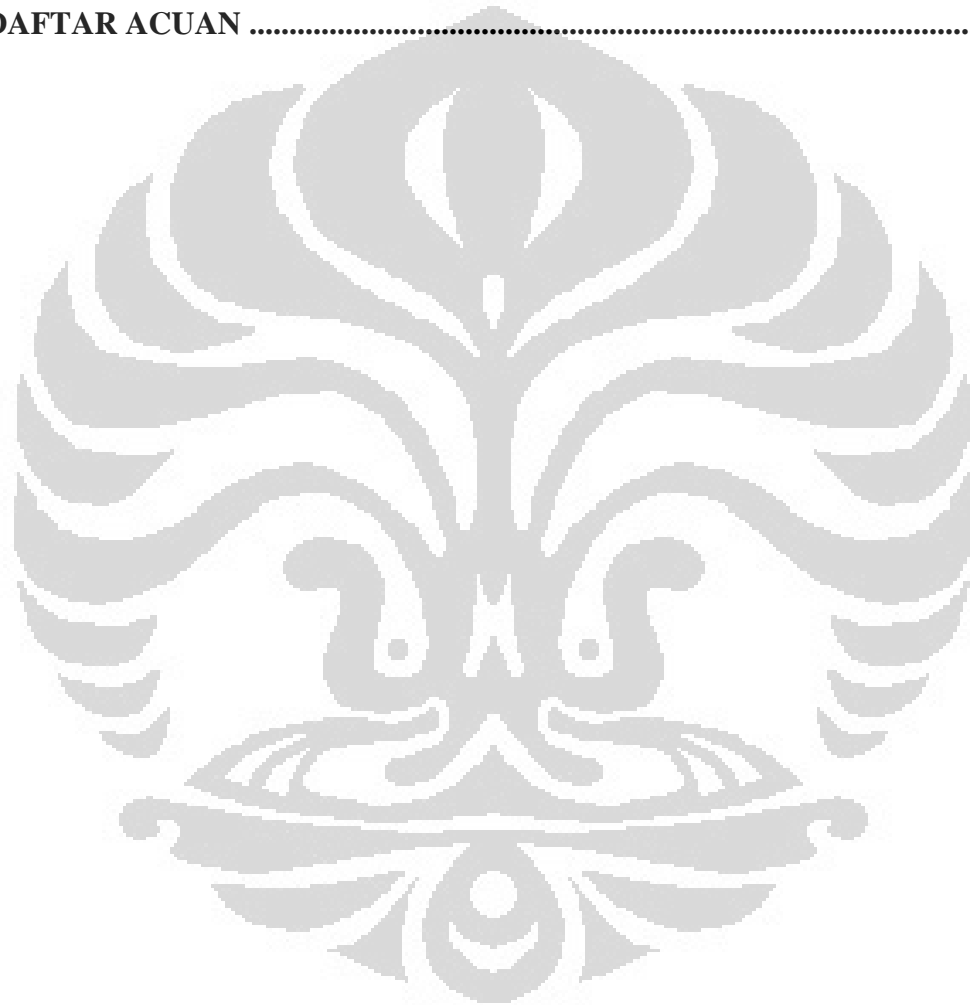
xvi+ 80 pages : 19 pictures; 4 tables; 29 attachments

Bibliography : 41 (1979-2012)

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUTAN	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
HALAMAN PENGESAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	viii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR RUMUS	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Tujuan Penelitian.....	2
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Kompleks Polielektrolit.....	3
2.2 Gelatin	4
2.3 Karaginan	6
2.4 Metode Pembuatan Film.....	9
2.5 Morfologi dan Sistem Penghantaran Obat Bukal.....	10
2.6 Mukoadesif	17
2.7 Bahan Formulasi.....	21
BAB 3. METODE PENELITIAN	22
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	22
3.2 Bahan	22
3.3 Alat	22
3.4 Metode Pelaksanaan	23
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	32
4.1 Pembuatan Kompleks Polielektrolit Gelatin dan Karaginan.....	32
4.2 Karakterisasi Fisik	34
4.3 Karakterisasi Kimia	37
4.4 Karakterisasi Fungsional	41
4.5 Pembuatan Film Bukal	43
4.6 Evaluasi Film Bukal	44

4.7 Daya Mengembang Film Bukal.....	48
4.8 Uji Mukoadesifitas	50
4.9 Pembuatan Kurva Kalibrasi Ketoprofen	52
4.10 Uji Pelepasan Obat in Vitro.....	52
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	54
5.1 Kesimpulan	54
5.2 Saran	54
DAFTAR ACUAN	55

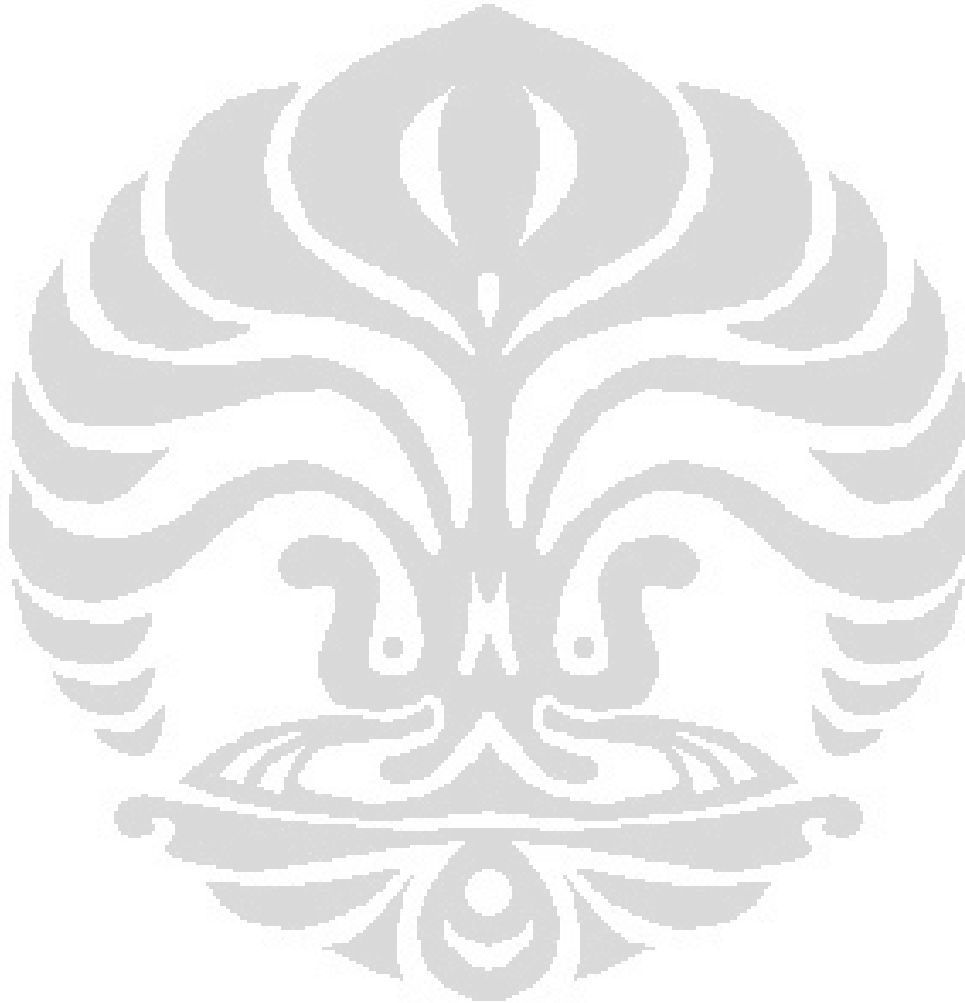


DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Agregasi kompleks polielektrolit	4
Gambar 2.2 Struktur kimia gelatin	5
Gambar 2.3 Mekanisme pembentukan gel karaginan	6
Gambar 2.4 Struktur kimia kappa karaginan	7
Gambar 2.5 Struktur kimia iota karaginan	8
Gambar 2.6 Struktur kimia lambda karaginan	9
Gambar 2.7 Struktur membrane mukosa mulut	11
Gambar 2.8 Skema absorpsi kinetik pada penghantaran obat bukal.....	14
Gambar 4.1 Larutan KPE gelatin-karaginan 3% (b/v).....	33
Gambar 4.2 Serbuk (a) gelatin; (b) karaginan; (c) campuran fisik; (d) KPE Gelatin-karaginan.....	35
Gambar 4.3 Termogram hasil pengukuran differential scanning calorimetry (DSC) KPE (a); karaginan (b); gelatin (c).....	37
Gambar 4.4 Spektrum inframerah gelatin dan KPE	39
Gambar 4.5 Spektrum inframerah karaginan dan KPE.....	40
Gambar 4.6 Hasil evaluasi daya mengembang KPE pada medium larutan dapar fosfat pH 6,8 suhu $37^0 \pm 0,5^0\text{C}$ selama 2 jam.....	42
Gambar 4.7 Film bukal tanpa model obat (a); F1 (b); F2 (c) ; F3 (d)	45
Gambar 4.8 Hasil pengamatan bentuk permukaan film perbesaran 2000x F1 (a) ; F2 (b); F3 (c).....	48
Gambar 4.9 Grafik daya mengembang film bukal ketoprofen pada medium dapar fosfat pH 6,8 suhu $37^0 \pm 0,5^0\text{C}$ selama 4 jam.....	49
Gambar 4.10 Kurva kalibrasi ketoprofen dalam medium dapar fosfat pH 6,8.....	52
Gambar 4.11 Profil disolusi film bukal ketoprofen pada medium dapar fosfat pH 6,8 suhu $37^0 \pm 0,5^0\text{C}$ selama 240 menit.....	53

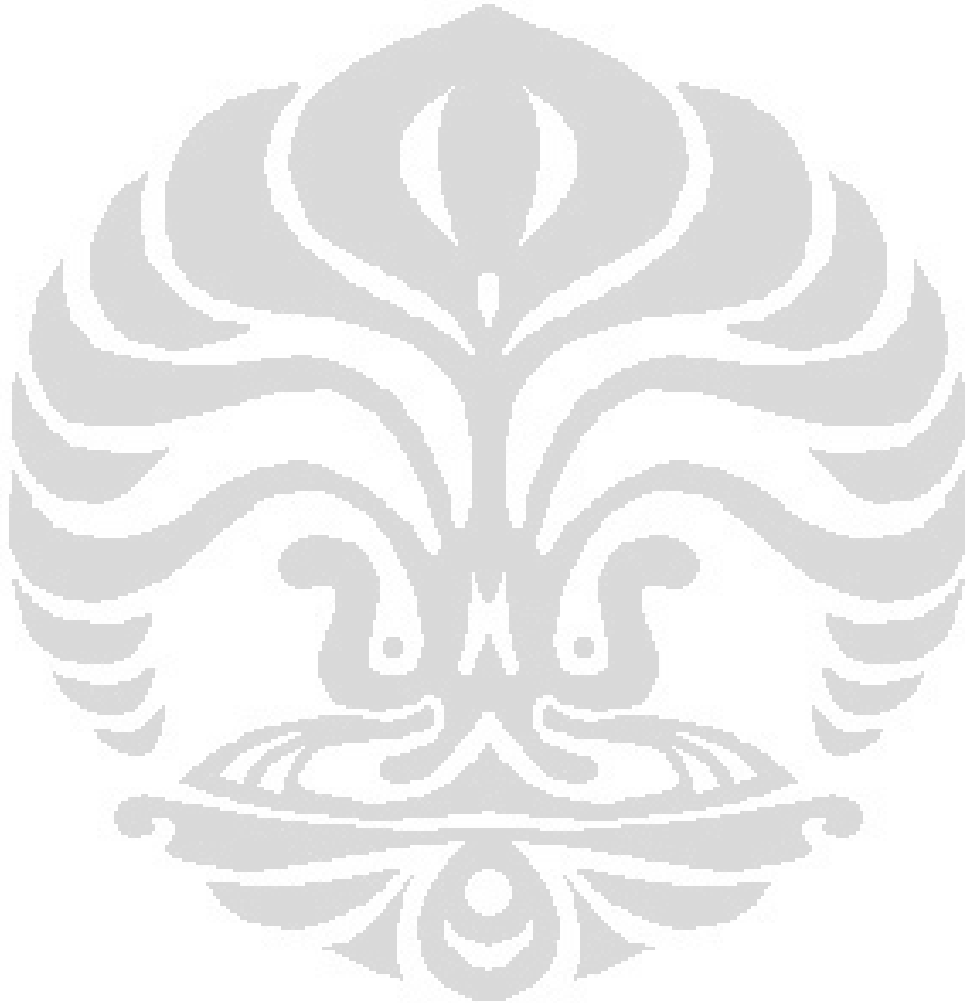
DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Formula film bukal ketoprofen	27
Tabel 4.1 Hasil uji kekuatan gel karaginan, KPE, dan campuran fisik (1:1).....	43
Tabel 4.2 Evaluasi film bukal ketoprofen.....	47
Tabel 4.3 Hasil uji mukoadhesifitas.....	50



DAFTAR RUMUS

Rumus 2.1 Rumus persamaan difusi Fick.....	13
Rumus 3.1 Rumus daya mengembang.....	25
Rumus 3.2 Rumus kekuatan peregangan	28
Rumus 3.3 Rumus persen pemanjangan (% elongasi).....	28
Rumus 3.4 Rumus daya mengembang.....	29



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Termogram gelatin	59
Lampiran 2 Termogram karaginan	60
Lampiran 3 Termogram KPE gelatin-karaginan.....	61
Lampiran 4 Spektrum inframerah gelatin	62
Lampiran 5 Spektrum inframerah karaginan	63
Lampiran 6 Spektrum inframerah KPE gelatin-karaginan	64
Lampiran 7 Panjang gelombang maksimum 260 nm ketoprofen dalam medium dapar fosfat pH 6,8	65
Lampiran 8 Alat <i>texture analyzer</i>	66
Lampiran 9 Grafik keseragaman bobot film bukal ketoprofen.....	67
Lampiran 10 Grafik keseragaman tebal film bukal ketoprofen	67
Lampiran 11 Grafik kekuatan peregangan film bukal ketoprofen.....	68
Lampiran 12 Grafik persentasi elongasi film bukal ketoprofen	68
Lampiran 13 Profil disolusi film bukal ketoprofen F1	69
Lampiran 14 Profil disolusi film bukal ketoprofen F2	69
Lampiran 15 Profil disolusi film bukal ketoprofen F3	70
Lampiran 16 Alat <i>moisture balance</i> untuk kadar air	70
Lampiran 17 Uji waktu mukoadhesif film bukal.....	71
Lampiran 18 Uji disolusi film bukal ketoprofen.....	71
Lampiran 19 Hasil daya mengembang KPE gelatin-karaginan dalam medium dapar fosfat pH 6,8 suhu $37^0 \pm 0,5^0C$ selama 2 jam	72
Lampiran 20 Hasil serapan ketoprofen pada berbagai konsentrasi dalam medium dapar fosfat pH 6,8 pada panjang gelombang 260 nm.....	72
Lampiran 21 Data keseragaman bobot film bukal ketoprofen.....	73
Lampiran 22 Data keseragaman tebal film bukal ketoprofen	74
Lampiran 23 Hasil uji daya mengembang film bukal dalam medium dapar fosfat pH 6,8 suhu $37^0 \pm 0,5^0C$ selama 4 jam.....	75
Lampiran 24 Pelepasan ketoprofen dalam medium dapar fosfat pH 6,8 suhu $37^0 \pm 0,5^0C$ selama 240 menit	75
Lampiran 25 Perhitungan jumlah kumulatif pelepasan ketoprofen dari film bukal.....	76
Lampiran 26 Sertifikat analisis kappa-karaginan.....	77
Lampiran 27 Sertifikat analisis iota-karaginan	78
Lampiran 28 Sertifikat analisis ketoprofen.....	79
Lampiran 29 Sertifikat analisis propilen glikol.....	80

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Interaksi antar polimer dapat terjadi secara fisik maupun kimia. Interaksi secara kimia berupa interaksi kovalen dan ionik. Interaksi kovalen dapat terjadi dengan penambahan suatu senyawa kimia secara sambung silang dan menghasilkan ikatan yang irreversibel. Interaksi ionik dapat terjadi dengan penambahan suatu penyambung silang ionik, maupun interaksi dengan polimer yang memiliki muatan yang berlawanan yang disebut sebagai kompleks polielektrolit (Berger, Reist, Mayer, Felt, Peppas, dan Gurny, 2004).

Kompleks polielektrolit merupakan kompleks asosiasi yang terbentuk antara polimer yang memiliki poliion dengan muatan yang berlawanan karena adanya interaksi elektrostatik antara polimer poliion yang bermuatan tersebut. Sebagai contoh polimer yang telah digunakan untuk membuat kompleks polielektrolit antara lain kitosan dengan alginat (Prajapati dan Sawant, 2009), kitosan dengan natrium hialuronat (Surini et al., 2003), dan kitosan dengan karaginan (Piyakulawat et al., 2007). Pembentukan kompleks ini tidak memerlukan suatu agen taut silang (*crosslinker*) yang umumnya memiliki sifat toksik yang tinggi sebagai contoh glutaraldehid yang bersifat neurotoksik dan glioksal yang memiliki sifat mutagenik (Berger, Reist, Mayer, Felt, Peppas, dan Gurny, 2003), sehingga mencegah timbulnya efek yang tidak diinginkan.

Pada penelitian ini dilakukan pembentukan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan. Gelatin merupakan polimer alam yang diperoleh dengan hidrolisis terkontrol dari serat kolagen yang tidak larut, merupakan protein yang banyak ditemukan di alam dan komponen utamanya kulit, tulang, dan jaringan ikat. Karena gelatin mempunyai muatan poliion berbentuk kationik sehingga bisa membentuk polielektrolit dengan karaginan. Karaginan merupakan polimer alami yang banyak di Indonesia berasal dari polisakarida dengan bobot molekul tinggi yang sifatnya

anionik, larut air hasil ekstraksi dari alga merah serta memiliki kemampuan sebagai agen pembentuk gel dan agen penstabilisasi. Oleh sebab itu karaginan sebagai polimer pembentuk polimer elektrolit dengan gelatin yaitu ilustrasi gugus amin dari gelatin akan bereaksi dengan gugus sulfonat dari karaginan.

Kompleks polielektrolit gelatin-karaginan ini diaplikasikan dalam basis sediaan film bukal. Kemudian bahan tambahan yang digunakan untuk membentuk film bukal yang baik adalah propilen glikol sebagai *plastisizer*. Sebagai model obat digunakan ketoprofen.

Ketoprofen termasuk kedalam golongan obat antiinflamasi non-steroid (AINS) yang memiliki aktivitas analgesik yang baik. Akan tetapi, efek samping dari obat ini dapat menyebabkan gangguan saluran pencernaan dan kontraindikasi dengan pasien yang menderita tukak lambung atau perdarahan saluran cerna. Oleh karena itu, untuk menghindari efek samping tersebut dibuatlah ketoprofen dalam bentuk sediaan film bukal sehingga penggunaannya tanpa harus melalui saluran cerna.

1.2 Tujuan

Tujuan penelitian ini adalah membuat eksipien kompleks polielektrolit gelatin-karaginan yang digunakan sebagai basis film sediaan bukal.

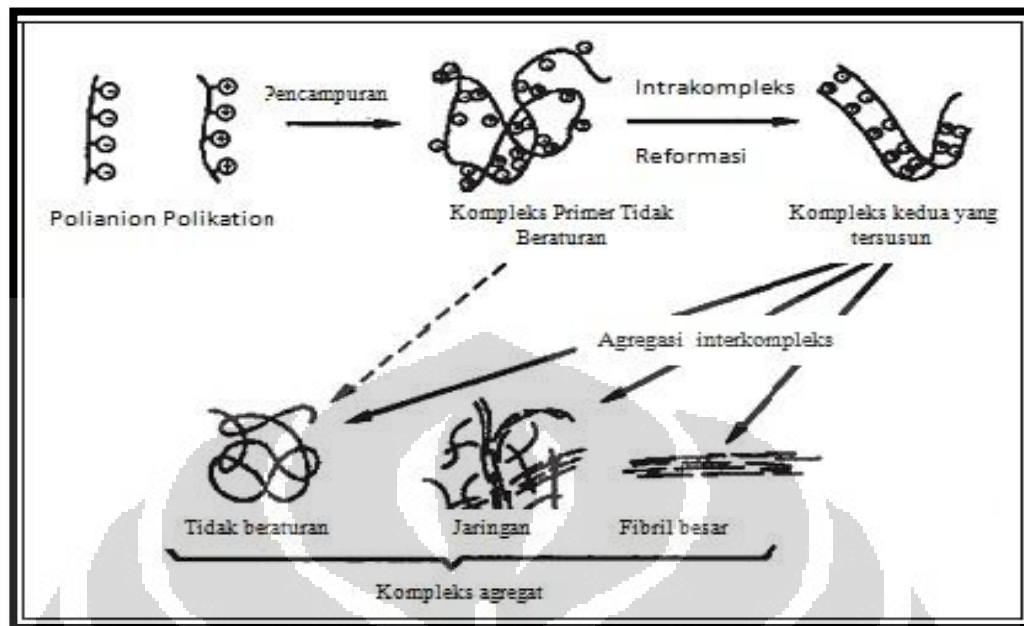
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kompleks Polielektrolit

Kompleks polielektrolit adalah kompleks asosiasi yang terbentuk akibat dari polimer dengan muatan yang berlawanan karena adanya interaksi elektrostatik antara polimer yang bermuatan tersebut. Pembentukan kompleks ini tidak memerlukan suatu agen taut silang (*crosslinker*) sehingga mengurangi kemungkinan toksisitas dan efek yang tidak diinginkan dari agen taut silang tersebut (Lankalapalli dan Kolapalli, 2009). Kompleks polielektrolit menunjukkan daya mengembang yang sensitif terhadap pH tidak hanya pada kondisi asam tetapi juga pada kondisi basa (Berger, Reist, Mayer, Felt, Peppas, dan Gurny, 2003).

Pembentukan kompleks polielektrolit terbagi menjadi tiga tahap yaitu tahap pertama pembentukan kompleks primer dan yang berperan dalam tahap ini adalah hukum Coulomb, kemudian tahap kedua dilanjutkan proses pembentukan di dalam intrakompleks. Pada tahap ini berlangsung pembentukan ikatan baru dan atau pembenaran distorsi rantai polimer. Tahap ketiga yaitu proses agregasi interkompleks yang mana mencakup agregasi kompleks kedua terutama melalui interaksi hidrofobik, (Lankalapalli dan Kolapalli, 2009). Faktor yang dapat mempengaruhi pembentukan kompleks polielektrolit di antaranya densitas muatan, konsentrasi polielektrolit, pH, kekuatan ion, pelarut dan temperature. Kompleks polielektrolit telah menarik banyak perhatian beberapa tahun terakhir ini. Hal tersebut disebabkan aplikasinya yang potensial.

Kejadian interaksi kompleks polielektrolit bisa digunakan sebagai eksipien dalam formulasi sediaan farmasi. Sebagai contoh membran untuk penyalutan, dan untuk pembuatan mikrokapsul dalam penghantaran obat (Lankalapalli dan Kolapalli, 2009).



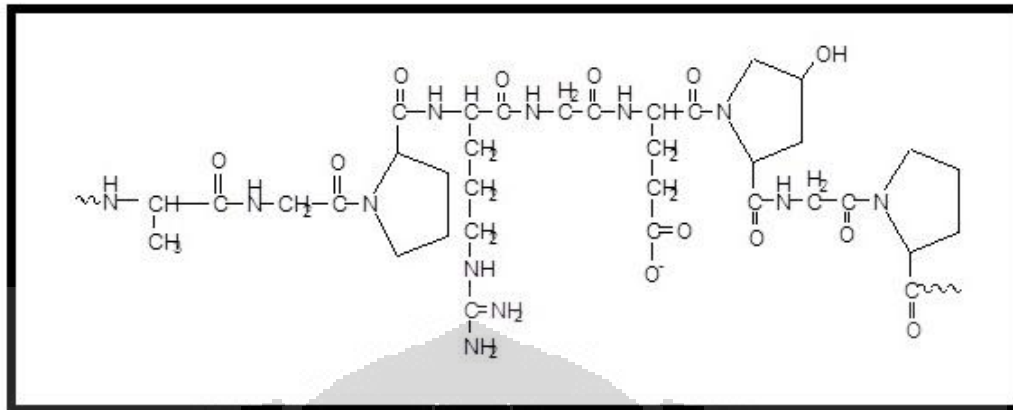
[sumber: Lankalapalli & Kolapalli, 2009, telah diolah kembali]

Gambar 2.1. Agregasi kompleks polielektrolit

2.2 Gelatin

Gelatin adalah istilah generik untuk campuran dari fraksi protein dimurnikan yang diperoleh baik dengan hidrolisis asam sebagian (gelatin tipe A) atau dengan hidrolisis basa sebagian (gelatin tipe B) dari kolagen hewan yang diperoleh dari sapi dan tulang babi, kulit sapi, kulit babi, dan kulit ikan.

Gelatin merupakan protein biodegradable dan dapat didenaturasi yang diperoleh melalui proses asam dan basa dari kolagen. Pengolahan ini mempengaruhi sifat elektrik dari kolagen, menghasilkan gelatin dengan titik isoelektrik yang berbeda (IEPs). Ketika dicampur dengan gelatin muatan positif atau negatif, muatan protein yang berlawanan secara ionik akan berinteraksi untuk membentuk kompleks polianion (Tabata dan Yasuhiko, 1998).



[Sumber: Cristina Pena, Koro de la Caba, Arantxa E, Roxana R, Inaki Mondragon, 2010]

Gambar 2.2 Struktur kimia gelatin

Keuntungan dari gelatin sebagai pembawa obat adalah sifat elektrik dari gelatin, yang dapat diubah dengan metode pengolahan kolagen. Sebagai contoh, pada proses basa, melalui hidrolisis kelompok amida dari kolagen, menghasilkan gelatin dengan berat jenis tinggi dari gugus karboksil, yang membuat gelatin bermuatan negatif. Hal ini mengurangi titik isoelektrik dari gelatin. Sebaliknya, sifat elektrostatis kolagen hampir tidak diubah melalui proses asam karena reaksi kurang invasif untuk kelompok amida dari kolagen. Sebagai hasilnya, titik isoelektrik dari gelatin yang diperoleh akan tetap mirip dengan kolagen (Tabata, Yasuhiko dan Yoshito Ikada, 1998).

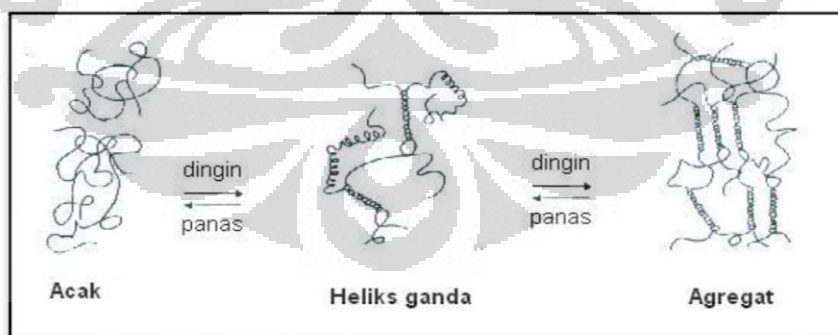
Titik isoelektrik gelatin dapat dimodifikasi selama ekstraksi dari kolagen untuk menghasilkan baik bermuatan negatif asam gelatin, atau muatan positif basa gelatin. Hal ini memungkinkan fleksibilitas dalam hal kompleksasi polion dari pembawa gelatin baik dengan muatan positif atau negatif agen terapeutik. Sebagai contoh, gelatin asam dengan titik isoelektrik 5,0 harus digunakan sebagai pembawa untuk basa protein secara *in vivo*, sementara gelatin basa dengan titik isoelektrik 9,0 harus digunakan untuk pelepasan berkelanjutan dari asam protein dalam kondisi fisiologis (Young, 2005).

2.3 Karaginan

Karaginan menunjukkan ekstrak suatu famili polisakarida linear tersulfatasi dari D-galaktosa dan 3,6-anhidro-D-galaktosa dari rumput laut merah (Rhodophyceae). Karaginan adalah suatu hidrokoloid mengandung bahan utama kalium, natrium, magnesium, kalsium, dan ester ammonium sulfat dari galaktosa dan kopolimer 3,6-anhidro galaktosa. Unsur-unsur ini secara alternatif diikat oleh α -1,3 dan β -1,4 pada polimer (Glicksmann, 1982).

Karaginan berupa serbuk kasar berserat hingga halus, berwarna kuning coklat hingga putih, tidak berasa dan tidak berbau. Karaginan memiliki berat molekul dan polidispersitas tinggi. Berat molekul karaginan adalah 400-600 kDa (Velde & Ruiter, 2005). Berat molekul karaginan dapat ditentukan oleh berbagai faktor seperti usia panen rumput laut, musim saat pemanenan, cara ekstraksi dan durasi pemanasan.

Viskositas karaginan ± 5 cP pada suhu 75°C (Rowe, Sheskey dan Owen, 2006). Saat mengalami pemanasan diatas suhu 60°C , karaginan berada dalam konformasi rantai yang acak. Ketika didinginkan, rantai tersebut membentuk suatu jaringan polimer tiga dimensi yang berbentuk heliks ganda. Pendinginan lebih lanjut akan menyebabkan agregasi ikatan rantai tersebut untuk membentuk struktur gel. Posisi sulfat pada unit galaktosa dari karaginan mempengaruhi kemampuan pembentukan gel (Glicksman, 1982).



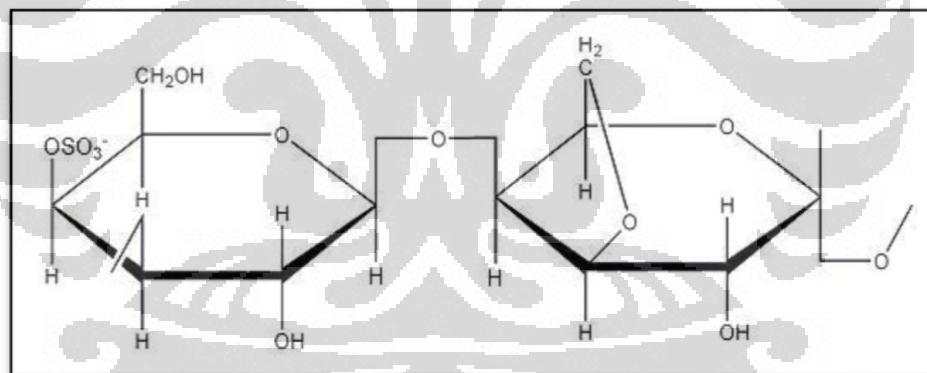
[Sumber: Glicksman, 1982, telah diolah kembali]

Gambar 2.3 Mekanisme pembentukan gel karaginan

Secara umum terdapat 7 tipe karaginan yaitu mu, kappa, nu, iota, lambda, theta dan xi. Karaginan yang umum diperdagangkan hanya 3 jenis yaitu lambda, kappa dan iota. Struktur karaginan berbeda antar yang satu dengan lainnya yang dipengaruhi oleh ada atau tidaknya 3,6-anhidro-D-Galactosa dan nomor serta posisi gugus ester sulfat. (Glicksman, 1982).

1. κ -Karaginan (*Kappa*-Karaginan)

Jenis karaginan ini memiliki unit (1,3) -D -galaktosa-4-sulfat dan (1,4) -3,6 - anhidro D-galaktosa. Polimer ini mengandung ester sulfat 25% dan 3,6-anhidrogalaktosa sekitar 35%. Kappa karaginan adalah polimer yang dapat membentuk gel dengan kuat. Kappa karaginan memiliki struktur heliks tersier yang memungkinkan terbentuknya gel. Gel yang kuat terjadi karena gabungan kappa karaginan dengan garam kalium. Kalium kappa karaginan murni membentuk gel yang elastis, tetapi pada kenyataannya ada gel yang kaku dan sineresis. (Glicksman, 1982).



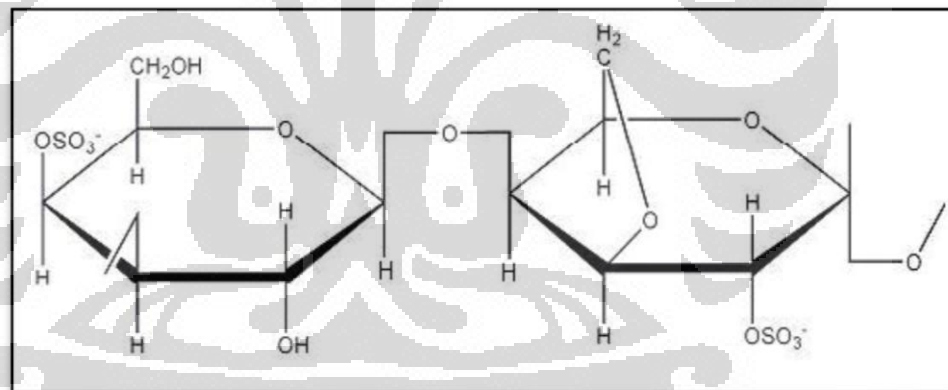
[Sumber: Glicksman, 1982, telah diolah kembali]

Gambar 2.4 Struktur kimia kappa karaginan

2. ι-Karaginan (Iota Karaginan)

Iota karaginan merupakan polimer yang dapat membentuk gel, mengandung ester sulfat 32% dan 3,6-anhidrogalaktosa sekitar 30%. Iota karaginan terdiri atas α -1,3-D-galaktosa-4-sulfat dan β -1,4-3,6-anhidro-D-galaktosa-2-sulfat. Sulfat pada posisi C-2 unit 3,6-anhidro-D-galaktosa tidak mengganggu pembentukan struktur heliks ganda sehingga tidak mempengaruhi gelasi. Eliminasi gugus sulfat pada C-6 unit 1,4 galaktosa dengan penutupan cincin membentuk 3,6-anhidrogalaktosa juga meningkatkan kemampuan pembentukan struktur heliks ganda sehingga meningkatkan gelasi (Glicksman, 1982).

Iota karaginan bereaksi kuat dengan adanya ion kalsium membentuk gel yang elastis, lembut dan tidak mengalami sineresis. Iota karaginan juga dapat membentuk gel dengan ion kalium atau ammonium tetapi gel yang terbentuk tidak sekuat dengan ion kalsium (Glicksman, 1982).



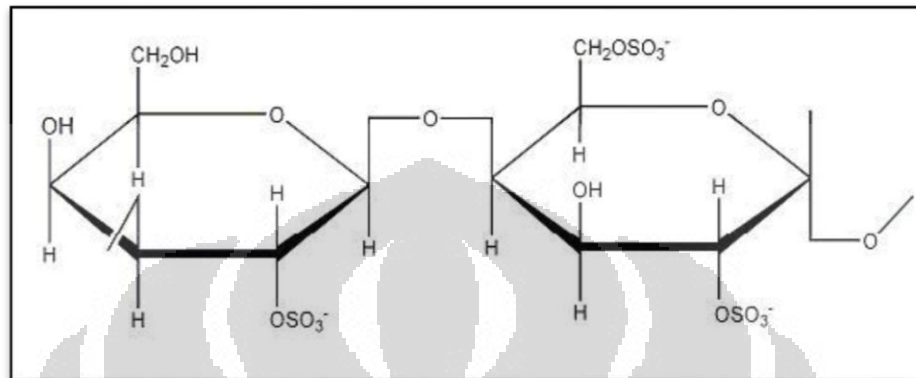
[Sumber: Glicksman, 1982, telah diolah kembali]

Gambar 2.5 Struktur kimia iota karaginan

3. λ- Karaginan (Lambda Karaginan)

Lambda karaginan terdiri atas monomer D-galaktosa 2-sulfat dan D-galaktosa 2,6-disulfat. Lambda karaginan mengandung ester sulfat 35%, tetapi tidak memiliki 3,6-anhidrogalaktosa. Jenis karaginan ini memiliki sifat *non-gelling*, hal ini

karena tidak dapat membentuk struktur heliks dan rantai polimernya selalu berada dalam konformasi acak. (Velde dan Ruiters, 2005)



[Sumber: Glicksman, 1982, telah diolah kembali]

Gambar 2.6 Struktur kimia lambda karaginan

2.4 Metode Pembuatan Film

- *Solvent casting*

Film untuk sediaan oral banyak menggunakan metode *solvent casting*. Metode ini digunakan untuk bahan yang mudah larut air bentuknya dapat menjadi larutan viskos yang jernih.

- Ekstruksi peleburan panas

Metode ini biasanya digunakan untuk mempersiapkan granul, tablet pelepasan lambat, transdermal dan sistem penerimaan obat secara transmukosal. Teknik pembuatannya, pembentukan polimer didalam film secara pemanasan lebih baik dari metode *solvent casting*. Ekstruksi peleburan panas telah dilakukan dalam farmasi industri sejak tahun 1971. Zaman itu, banyak penelitian yang menjelaskan tentang proses ekstruksi peleburan panas ini untuk dispersi padat. Ekstruksi peleburan panas telah digunakan untuk mempersiapkan variasi dosis dalam industri farmasi seperti pembuatan obat lepas terkendali.

- Ekstruksi dispersi padat

Dispersi padat adalah nama lain dari satu atau lebih bahan aktif yang bersifat inert di dalam padatan yang menunjukkan polimer tersebut tidak membentuk polimer hidrofilik dan bisa menggunakan metode ekstruksi peleburan panas.

- *Rolling method*

Dalam metode ini film telah disiapkan dalam penyiapan sebelum dan sesudah pencampuran dengan penambahan sebuah formasi aktif. Pencampuran sebelum atau *batch* utama termasuk pembentukan polimer film, pelarut polar, dan masih banyak bahan adiktif kecuali obat yang aktif jika dimasukkan ke dalam *batch feed tank*

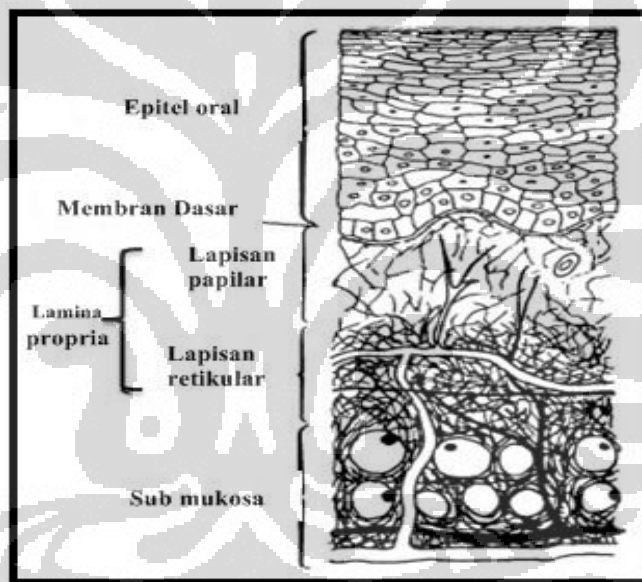
2.5 Morfologi dan Sistem Penghantaran Obat Bukal

2.5.1 Membran Mukosa Mulut dan Bukal

Membran mukosa mempunyai permukaan yang lembab yang terbentang pada dinding organ saluran pencernaan dan pernapasan, bagian dalam mata, nasal, rongga mulut dan organ genital (Punitha dan Girish, 2010). Ada tiga tipe mukosa mulut yaitu, *masticatory*, *lining*, dan mukosa spesial. Mukosa *masticatory* menutupi gingiva dan palatal. Mukosa ini menekan epitelium yang berkeratinin ke jaringan dibawahnya dengan bantuan jaringan kolagen penghubung yang dapat menahan abrasi dan gaya tekan dari proses mengunyah. *Lining* mukosa menutupi semua area kecuali permukaan dorsal lidah dan ditutupi oleh epitelium nonkeratinasi sehingga lebih permeabel. Mukosa ini dapat berubah elastis dan dapat meregang untuk membantu berbicara dan mengunyah. Mukosa spesial yang berada di belakang lidah merupakan gabungan *masticatory* dan *lining* mukosa yang terdiri dari sebagian mukosa berkeratin dan sebagian mukosa nonkeratin (Kellaway, Ponchel dan Duchêne, 2003).

Mukosa mulut terdiri dari epitelium yang ditutupi mukus dan terdiri dari stratum distendum, stratum filamentosum, stratum suprabasale dan stratum basale (Mathiowitz, 1999). Epitelium bisa terdiri dari lapisan tunggal (*single layer*) yang terdapat pada lambung, usus kecil dan usus besar serta bronkus, ataupun lapisan ganda (*multiple layer*) seperti pada esofagus dan vagina. Lapisan paling atas terdiri

dari *goblet* sel yang mensekresikan mukus ke permukaan epitelium. Permukaan lembab pada jaringan mukosa adalah akibat adanya mukus yang berlendir, kental dan terdiri dari glikoprotein, lipid, garam inorganik, dan lebih dari 95% air (Punitha dan Girish, 2010). Di bawah epitelium terdapat basal lamina, lamina propia dan submukosa. Epitelium memberikan barrier mekanis yang dapat melindungi jaringan di bawahnya, lamina propia bertindak sebagai penahan mekanis dan juga membawa pembuluh darah dan sel saraf (Mathiowitz, 1999). Tebal lapisan mukus bervariasi pada tiap – tiap jaringan mukosa, biasanya antara 50 – 500 μm pada saluran cerna dan kurang 1 μm pada rongga mulut (Punitha dan Girish, 2010).



[Sumber: Chittchang, 2005, telah diolah kembali]

Gambar 2.7 Struktur membran mukosa mulut

Bukal adalah bagian dari mulut yang membatasi secara anterior dan lateral antara bibir dan pipi, secara posterior dan medial (tengah) antara gigi dan gusi serta di atas dan di bawah dari mukosa yang terbentang antara mulut, pipi dan gusi. Pembuluh arteri maksilaris mengedarkan darah ke mukosa bukal dan darah mengalir lebih cepat dan lebih banyak (2.4 ml/min/cm²) dari pada daerah sublingual, gingival dan palatal, sehingga memfasilitasi difusi pasif molekul obat melewati mukosa.

Universitas Indonesia

dari mukosa bukal antara 500 – 800 μm dan memiliki tekstur yang kasar, yang cocok untuk sistem penghantaran obat yang bersifat retensif. Pergantian epitelium bukal antara 5 – 6 hari (Punitha dan Girish, 2010).

2.5.2 Saliva dan Mukus

Saliva diproduksi paling banyak 750 ml setiap harinya dengan 60 % dari kelenjar submandibular, 30 % dari kelenjar parotids, kurang dari 5% dari kelenjar sublingual dan sekitar 6% dari kelenjar saliva kecil yang terdapat di bawah epitelium mukosa mulut. Saliva mempunyai pH sekitar 6,5 – 7,5 yang berfungsi sebagai buffer untuk sistem bikarbonat dan mengurangi batas buffer fosfat dan buffer protein. Tebal lapisan saliva kira – kira 0,07 – 0,10 mm dan musin yang terdapat pada saliva memungkinkan adanya pengikatan sistem penghantaran obat dengan pengembangan polimer mukoadhesif. Penggabungan interfisial antara polimer dan mucin memberikan ikatan dan retensi sediaan pada tempat penghantaran. Komponen utama dari sekresi mukus adalah musin yang larut yang bergabung untuk membentuk oligomer musin. Struktur ini mempunyai bentuk yang viskoelastis dan berminyak. Mucin saliva punya fungsi perlindungan termasuk diantaranya pembentukan barier permeabel epitelium, meminyaki permukaan jaringan dan perubahan kolonisasi mikroorganisme mulut (Kellaway, Ponchel dan Duchêne, 2003).

Glikoprotein merupakan komponen yang penting pada mukus dan bertanggung jawab atas sifat bentuk berlendir, kohesi dan antiadhesif. Walaupun tergantung dari bagian tubuh mana yang mensekresikan mukus, biasanya glikoprotein mempunyai struktur yang sama. Glikoprotein biasanya mempunyai tiga cabang yang terhubung secara dimensional. Rantai polipeptida terdiri dari 800 – 4500 residu asam amino dan dikarakterisasi dengan dua tipe area, yaitu area terglisosilasi kuat dan area terglisosilasi lemah. Glikosilasi meningkatkan resistensi molekul terhadap hidrolisis proteolisis. Terminal dari glikoprotein (C dan N-) merupakan daerah yang mengandung 10 % sistein. Daerah inilah yang bertanggung jawab terhadap terbentuk ikatan disulfida pada oligomer mucin. Sekuen oligosakarida melekat pada 63% inti

protein sehingga lebih dari 200 ikatan karbohidrat / molekul glikoprotein. Rantai samping polisakarida biasanya berakhir pada fukosa atau asam sialat (asam N-asetilneuraminat, $pK_a = 2,6$) sehingga glikoprotein bermuatan negatif pada pH fisiologis tubuh (Punitha dan Girish, 2010).

Saliva dan mukus penting untuk membantu absorpsi obat, yaitu dengan alasan sebagai berikut (Mc. Elay dan Hughes, 2007) :

- a. Permeasi obat melewati membran bermukus terjadi lebih mudah dibandingkan dengan membran tanpa mukus.
- b. Obat yang dihantarkan lewat bukal pada umumnya merupakan sediaan padat sehingga obat perlu didisolusikan di saliva terlebih dahulu sebelum diabsorpsi melewati mukosa mulut.

2.5.3 Sistem Penghantaran Obat Bukal

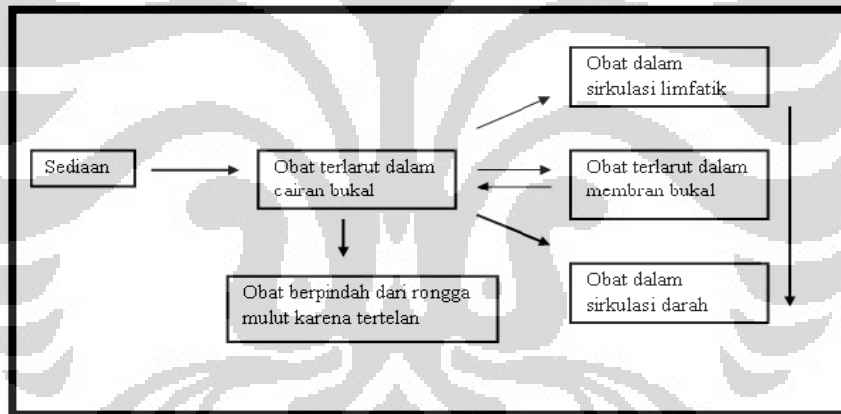
Penghantaran obat melalui bukal adalah penghantaran melalui mukosa bukal, yang terletak di sepanjang pipi, untuk mencapai sirkulasi sistemik. Mukosa bukal kurang permeabel jika dibandingkan dengan mukosa sublingual dan biasanya kurang bisa mencapai absorpsi obat dalam waktu cepat ataupun mencapai bioavailabilitas yang bagus, namun lebih permeabel jika dibandingkan dengan kulit ataupun sistem penghantaran lainnya. Membran lipid pada mukosa mulut menahan masuknya makromolekul sehingga molekul – molekul kecil yang tidak terionisasi dapat melintasi membran ini dengan mudah (Mathiowitz, 1999).

Mekanisme melintasnya obat melintasi membran lipid biologis diantaranya adalah difusi pasif, difusi terfasilitasi, transport aktif dan pinositosis. Mekanisme penghantaran obat pada mukosa bukal adalah difusi pasif yang melibatkan perpindahan dari zat terlarut dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah pada jaringan bukal. Absorpsi obat dari rongga mulut tidak sama dengan masuknya obat secara langsung ke sirkulasi sistemik karena obat seperti di simpan dalam membran bukal atau lebih dikenal dengan efek reeservoir bukal (Mc. Elay dan Hughes, 2007).

Transport obat melintasi membran mukosa bukal dapat dijelaskan dalam persamaan difusi Fick, yaitu :

$$J = \frac{DKp}{h} \Delta C_e \quad (2.1)$$

Pada persamaan tersebut, J adalah laju obat, D adalah konstanta difusi, Kp adalah koefisien partisi, ΔC_e adalah gradient konsentrasi dan h adalah panjang membran difusi. Dari persamaan tersebut, dapat dilihat bahwa laju difusi obat melalui membran mukosa bukal dapat ditingkatkan dengan mengurangi resistensi difusi pada membran dengan membuat obat lebih cair, meningkatkan kelarutan obat dalam saliva yang berdekatan dengan epitelium atau meningkatkan lipofilisitas dengan modifikasi *prodrug* (Mc. Elay dan Hughes, 2007).



[Sumber : Mc. Elay dan Hughes, 2007]

Gambar 2.8 Skema absorpsi kinetik pada penghantaran obat bukal

Dua jalur lainnya untuk melintasi mukosa bukal adalah melalui jalur transelular (jalan masuk obat melintasi sel mukosa bukal) dan jalur paraselular (jalan masuk obat melewati tautan interselular mukosa). Koefisien permeabilitas untuk mukosa mulut antara 1×10^{-5} – 2×10^{-9} cm/s. Transport masuk obat melewati mukosa mulut dapat dipelajari dengan teknik mikroskopis dengan fluoresensi, autoradiografi dan prosedur *confocal laser scanning microscopic* (Mitra, Alur dan Johnston, 2007).

Universitas Indonesia

Hal – hal yang mempengaruhi molekul obat melewati mukosa bukal adalah sebagai berikut ini (Mitra, Alur dan Johnston, 2007) :

- a. Ukuran molekul, untuk senyawa hidrofilik hal – hal seperti berat molekul dan ukuran molekul yang meningkat, akan mengurangi permeabilitas obat. Molekul dengan berat yang kecil ($BM < 100 \text{ kDa}$) dapat dengan mudah melewati mukosa bukal.
- b. Kelarutan dalam lipid, untuk senyawa yang tidak terionisasi, seperti lipofilisitas yang meningkat, permeabilitas obat juga akan meningkat.
- c. Ionisasi, untuk obat – obat yang terionisasi, permeasi maksimal obat terjadi pada pH obat terionisasi paling sedikit, misalkan pada pH obat berbentuk tidak terion.

Sistem penghantaran obat bukal mukoadhesif memiliki sifat antara lain (Mitra, Alur dan Johnston, 2007) :

- a. Nyaman dan tidak menonjol terlalu jelas pada tempat aplikasi
- b. Tidak cocok untuk obat yang berasa pahit
- c. Lebih baik untuk obat – obat yang dilepaskan secara perlahan
- d. Menggunakan eksipien yang tidak mengiritasi ataupun merusak mukosa mulut

Ukuran sediaan bervariasi tergantung dari formulasi, misalkan bukal tablet memiliki ukuran diameter paling besar 5 – 8 mm dan film bukal memiliki luas 10 – 15 cm^2 . Film bukal mukoadhesif dengan luas area 1-3 cm^2 biasanya digunakan. Ini dapat menjelaskan bahwa jumlah obat yang dapat dihantarkan melintasi mukosa bukal untuk luas area 2 cm^2 adalah 10 – 20 mg setiap harinya. Bentuk sediaan juga bervariasi, meskipun biasanya menggunakan bentuk bulat lonjong. Durasi maksimal dari retensi dan absorpsi obat bukal biasanya 4 – 6 jam karena makanan dan cairan dapat memindahkan sediaan yang digunakan (Mitra, Alur dan Johnston, 2007).

Beberapa keuntungan dalam penghantaran obat secara bukal adalah sebagai berikut (Mitra, Alur dan Johnston, 2007) :

- a. Mudah dalam pemberian dan penghentian terapi
- b. Memungkinkan terjadi lokalisasi obat pada rongga mulut untuk periode waktu yang panjang
- c. Dapat diberikan pada pasien yang tidak sadar
- d. Merupakan rute yang cocok untuk obat – obat yang mengalami efek lintas pertama yang tinggi sehingga obat tersebut dapat mencapai bioavailabilitas yang lebih baik
- e. Dosis obat dapat diturunkan sehingga memperkecil terjadinya efek samping
- f. Obat yang tidak stabil pada pH asam lambung ataupun yang tidak stabil pada pH basa usus dapat diberikan melalui penghantaran bukal
- g. Obat dengan bioavalabilitas yang rendah dapat diberikan dengan mudah
- h. Adanya saliva yang menyediakan sejumlah air yang cukup untuk disolusi dibandingkan dengan pemberian rektal dan transdermal
- i. Alternatif pemberian untuk obat – obat hormon, analgesik narkotik, enzim, steroid, obat jantung dan sebagainya.

Sedangkan beberapa kekurangan pada sistem penghantaran bukal adalah sebagai berikut (Mitra, Alur dan Johnston, 2007) :

- a. Obat yang dapat mengiritasi mukosa mulut, berasa pahit dan berbau tidak dapat dihantar sistem bukal
- b. Obat yang tidak stabil pada pH bukal tidak dapat dihantarkan dengan sistem ini
- c. Hanya untuk obat yang memiliki dosis rendah
- d. Obat dapat mengembang oleh saliva dan kehilangan efeknya dengan rute bukal
- e. Makan dan minum dapat membatasi penghantaran obat
- f. Dapat membentuk struktur permukaan yang licin dan integritas struktur formulasi dapat tergantung akibat pengembangan dan hidrasi polimer bioadhesif.

2.6 Mukoadhesif

2.6.1 Sistem Bioadhesif

Bioadhesif dapat diartikan sebagai kondisi dua material, salah satunya adalah jaringan biologi, saling menempel antara satu sama lainnya untuk beberapa waktu yang disebabkan adanya gaya antar muka. Jika material tersebut berikatan dengan mukosa atau lapisan mukus, maka fenomena ini dikenal sebagai mukoadhesif (Carvalho, Bruschi, Evangelista, dan Gremiã, 2010). Formulasi bioadhesif menggunakan polimer sebagai komponen perekat (*adhesive*). Formulasi ini biasanya dapat larut air dan bila dalam bentuk kering dapat menarik air dari permukaan biologi dan perpindahan air ini menuntun terjadinya interaksi yang kuat. Polimer ini juga membentuk bentuk cairan yang kental ketika terhidrasi oleh air yang meningkatkan waktu retensinya pada permukaan mukosa. Polimer bioadhesif harus mempunyai sifat fisikokimia tertentu seperti hidrofilitas, gugus pembentuk ikatan hidrogen, fleksibilitas untuk interpenetrasi dengan mukus dan jaringan epitelium, dan mempunyai sifat viskoelastik (Punitha dan Girish, 2010).

Karakteristik ideal polimer bioadhesif untuk penghantaran bukal diantaranya (Punitha dan Girish, 2010) :

- a. Polimer dan hasil degradasinya tidak toksik, tidak mengiritasi dan bebas dari pengotor yang dapat larut
- b. Mampu menyebar, terbasahi, mengembang, terlarut dan memiliki sifat biodegradasi
- c. Memiliki sifat biokompatibel dan viskoelastik
- d. Memiliki sifat dapat melekat pada mukosa bukal
- e. Polimer yang mudah didapat dan harganya tidak terlalu mahal
- f. Mempunyai sifat bioadhesif dalam bentuk kering ataupun cair
- g. Mempunyai berat molekul yang optimum

Faktor yang dapat mempengaruhi karakteristik sifat bioadhesif antara lain sebagai berikut (Mitra, Alur dan Johnston, 2007) :

a. Berat molekul dan konformasi polimer

Kekuatan pelekatan polimer meningkat dengan meningkatnya berat molekul melebihi 100.000 kDa. Molekul harus mempunyai lengan yang kuat untuk memungkinkan penetrasi rantai ke lapisan mukus.

b. Densitas taut – silang polimer

Kekuatan mukoadhesif menurun dengan meningkatnya tautan silang karena menurunkan koefisien difusi polimer serta fleksibilitas dan mobilitas rantai polimer.

c. Muatan dan ionisasi polimer

Polimer anionik lebih efisien daripada polimer kationik dan polimer yang tidak bermuatan untuk daya lekat dan toksisitas. Selain itu, polimer dengan gugus karboksil lebih dipilih daripada polimer dengan gugus sulfat.

d. Konsentrasi polimer

Konsentrasi polimer yang terlalu tinggi akan mengurangi sifat bioadhesif. Molekul akan menggulung dan lebih sukar larut sehingga akan mengurangi interpenetrasi rantai polimer ke lapisan mukus.

e. pH medium

Pengaruh pH medium adalah dapat mempengaruhi muatan pada permukaan mukus dan polimer. Jumlah muatan bervariasi tergantung pH yang dapat menyebabkan disosiasi pada gugus karbohidrat dan asam amino.

f. Hidrasi polimer

Aktivitas air yang tinggi akan menyebabkan hidrasi polimer mukoadhesif untuk membuka lokasi bioadhesif untuk membentuk ikatan sekunder, untuk memperluas gel sehingga membentuk ukuran inti yang cukup dan untuk dapat menggerakkan rantai polimer berpenetrasi. Derajat hidrasi yang terlalu besar akan menurunkan kekuatan adhesif.

2.6.2 Mekanisme Mukoadhesif

Secara umum mekanisme mukoadhesif dapat dibagi menjadi dua langkah, yaitu tahap kontak dan tahap konsolidasi. Tahap kontak biasanya terjadi antara polimer mukoadhesif dan membran mukosa. Dengan menyebar dan mengembangnya sediaan maka akan terjadi kontak yang lebih kuat terhadap lapisan mukus. Pada tahap konsolidasi, polimer mukoadhesif diaktifkan dengan adanya kelembaban. Kelembaban melenturkan sistem sehingga memudahkan molekul terbebas dan dapat berikatan secara Van der Waals dan ikatan hydrogen (Carvalho, Bruschi, Evangelista, dan Gremiã, 2010).

Ada dua teori yang menjelaskan tahap konsolidasi, yaitu teori difusi dan teori dehidrasi. Berdasarkan teori difusi, molekul mukoadhesif dan glikoprotein mukus saling berinteraksi dengan adanya interpenetrasi ikatan dan membentuk ikatan sekunder. Dengan kata lain, sediaan mukoadhesif akan mengalami interaksi kimia dan mekanis. Berdasarkan teori dehidrasi, bahan mukoadhesif akan mengalami dehidrasi ketika kontak dengan mukus sebagai akibat dari perbedaan tekanan osmotik. Perbedaan gradient konsentrasi ini menyebabkan air berpindah dari mukus ke sediaan sampai keseimbangan osmotik tercapai. Proses ini menyebabkan terjadinya pencampuran sediaan dan mukus yang meningkatkan waktu kontak dengan membran mukosa (Carvalho, Bruschi, Evangelista, dan Gremiã, 2010).

Mekanisme pelekatan polimer mukoadhesif dapat dijelaskan dengan berbagai teori, diantaranya adalah sebagai berikut (Carvalho, Bruschi, Evangelista, dan Gremiã, 2010; Punitha dan Girish, 2010) :

a. Teori Elektronik

Teori elektronik didasari oleh anggapan bahwa bahan mukoadhesif dan mukus mempunyai struktur elektronik yang berlawanan. Ketika terjadi kontak antara keduanya maka akan terjadi perpindahan elektron yang menyebabkan terbentuknya lapisan ganda dari elektronik bermuatan pada antar muka keduanya.

b. Teori Adsorpsi

Berdasarkan teori adsorpsi, polimer mukoadhesif melekat pada mukus melalui interaksi kimia sekunder, misalnya ikatan Van der Waals, ikatan hidrogen, gaya tarik elektrostatik atau interaksi hidrofobik.

c. Teori Pembasahan

Teori pembasahan biasanya berlaku untuk sediaan cair yang mempunyai afinitas untuk dapat menyebar pada permukaan mukosa. Afinitas ini dapat dilihat dengan teknik pengukuran, misalkan melalui sudut kontak, dimana sudut kontak yang lebih kecil mengidentifikasikan afinitas yang lebih besar.

d. Teori Difusi

Teori difusi menggambarkan bahwa interpenetrasi rantai polimer dan mukus menghasilkan ikatan adhesif semi permanent sehingga gaya adhesi akan meningkat dengan peningkatan derajat penetrasi rantai polimer. Laju penetrasi ini tergantung pada koefisien difusi, fleksibilitas dan sifat dasar rantai polimer mukoadhesif, mobilitas dan waktu kontak.

e. Teori Fraktur

Teori ini menganalisis gaya yang diperlukan untuk memisahkan dua permukaan yang melekat. Teori ini menjelaskan tentang tekanan pada polimer untuk melepaskan dari mukus untuk mendapatkan kekuatan ikatan adhesif. Teori ini biasanya berlaku pada bahan bioadhesif yang bersifat kaku atau semi kaku yang tidak dapat melakukan penetrasi rantai polimer ke lapisan mukus.

f. Teori Mekanik

Teori mekanik berdasarkan pada adhesi untuk mengisi permukaan yang tidak rata dengan cairan polimer mukoadhesif. Di samping itu, ketidakrataan meningkatkan daerah antar muka yang dapat berinteraksi.

2.7 Bahan Formulasi

2.7.1 Ketoprofen

Ketoprofen secara organoleptis merupakan serbuk hablur, putih atau hampir putih dan tidak berbau. Obat ini praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam etanol, kloroform, dan eter (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995). Ketoprofen bersifat analgesik, antipiretik dan memiliki sifat anti-inflamasi sedang. Ketoprofen dapat mengobati gejala-gejala artritis rematoid dan osteoarthritis. Absorpsi ketoprofen dapat berlangsung baik dilambung. Waktu paruh dalam plasma sekitar 2 jam. Efek samping dari ketoprofen adalah menyebabkan gangguan saluran cerna.

2.7.2 Propilen glikol

Propilen glikol merupakan cairan kental jernih, tidak berwarna, tidak berbau, dengan rasa yang manis. Propilen glikol digunakan sebagai pengawet, desinfektan, humektan, pelarut, penstabil untuk vitamin, *plastisizer*, dan kosolven. Propilen glikol luas digunakan sebagai pelarut dan pengawet dalam berbagai formulasi farmasetika parenteral dan nonparenteral dan merupakan pelarut yang lebih baik dibandingkan gliserin dan dapat melarutkan sejumlah bahan seperti kortikosteroid, fenol, sulfa, barbiturate, vitamin (A dan D), alkaloid, dan beberapa obat anestetik lokal.

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Formulasi Tablet Fakultas Farmasi. Waktu pelaksanaannya adalah dari bulan Februari 2012 hingga Mei 2012.

3.2 Bahan

Gelatin tipe A (diperoleh dari Brataco, Indonesia), kappa karaginan *semirefined* ICNU 306 (PT. Galic Artha Bahari, Bekasi), iota karaginan *semirifined* ID1006 (PT. Galic Artha Bahari, Bekasi), larutan amoniak 3%, (Merck, Jerman) , aqua demineralisata (diperoleh dari Brataco, Indonesia), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), jaringan bukal kambing (pasar agung, Depok), KBr (Merck, Jerman), ketoprofen (Chemo S.A, Switzerland), propilen glikol (diperoleh dari Brataco, Indonesia), dan natrium dihidroksida (Merck, Jerman).

3.3 Alat

Ayakan (Retsch, Jerman), Neraca analitik (AFA-210 LC), pH meter (Eutech pH 510, Singapura), Spektrofotometer UV-1800 (Shimadzu, Jepang), fourier-transform infrared spectrometer 8400 S (Shimadzu, Jepang), *moisture balance* (Adam AMB 50, USA), pengaduk magnetik stirrer (Ika, Jerman), thermal analysis DSC tipe 60A (Shimadzu, Jepang), *texture analyzer* (TA.XT2 Rheoner 3305, Jerman), oven (WTC Binder), *scanning electron microscope* (LEO 420i, Inggris), termometer, desikator, thermometer, cetakan film (wadah plastik) dan alat-alat gelas.

3.4 Metode Pelaksanaan

3.4.1 Pembuatan Pendahuluan Kompleks Polielektrolit Gelatin-Karaginan

Percobaan dilakukan dengan membuat berbagai variasi pencampuran volume larutan gelatin 1% (b/v) dan larutan karaginan 1% (b/v). Perbandingan pencampuran yang dilakukan gelatin : karaginan terhadap volume yaitu 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 3:1, dan 2:1. Percobaan pendahuluan kemudian dilanjutkan menentukan konsentrasi larutan optimum masing-masing gelatin dan karaginan. Percobaan dilakukan pada konsentrasi 1%, 2%, 3%, dan 5% (b/v).

3.4.2 Pembuatan Kompleks Polielektrolit Gelatin- Karaginan

Sebanyak 30 gram gelatin didispersikan dalam aquademineralisata ad 1000ml dengan suhu $\pm 60^{\circ}$ C menggunakan bantuan pengaduk magnetik. Selanjutnya sebanyak 15 gram kappa karaginan dan 15 gram iota karaginan didispersikan dalam aquademineralisata ad 1000ml dengan suhu $\pm 80^{\circ}$ C menggunakan bantuan pengaduk magnetik. Kedua campuran diatas yang terdiri dari gelatin dan karaginan masing-masing dibuat dengan konsentrasi 3% (b/v). Selanjutnya kedua campuran dicampur dengan komposisi gelatin : karaginan yaitu perbandingan 1:1 (v/v). Kemudian larutan tersebut dikeringkan menggunakan *drum-drier*. Setelah kering kompleks polielektrolit digiling sampai halus, hingga diperoleh serbuk kompleks polielektrolit gelatin-karaginan. Serbuk kering yang terbentuk lalu diayak menggunakan ayakan berukuran 60 mesh. Prosedur ini dilakukan untuk memperoleh hasil serbuk kompleks polielektrolit terbanyak.

3.4.3 Karakterisasi Fisik

3.4.3.1 Penampilan Fisik

Penampilan fisik dari kompleks polielektrolit gelatin dan karaginan dievaluasi, meliputi bentuk, warna dan bau.

3.4.3.2 Analisis Sifat Termal

Sifat termal sampel ditentukan dengan menggunakan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). Sebanyak ± 5 mg kompleks polielektrolit gelatin dan karaginan diletakkan pada silinder alumunium berdiameter 5 mm. Silinder tersebut ditutup dengan lempengan alumunium lalu sampel dimasukkan ke dalam alat DSC. Pengukuran dilakukan mulai dari suhu 20° – 500°C . Proses eksotermik dan endotermik yang terjadi pada sampel tercatat pada recorder.

3.4.4 Karakterisasi Kimia

3.4.4.1 Analisis Gugus Fungsi

Sejumlah ± 2 mg serbuk kompleks polielektrolit gelatin-karaginan yang akan diuji ditimbang bersama dengan 50 mg KBr. Kemudian digerus homogen. Lakukan hal yang sama pada gelatin dan karaginan. Pemeriksaan menggunakan *Fourier Transformation Infra Red* (FTIR) pada bilangan gelombang 400 sampai 4000 cm^{-1} .

3.4.5 Karakterisasi Fungsional

3.4.5.1 Uji Daya Mengembang (Bigucci, et al, 2008)

Uji daya mengembang berguna untuk mengetahui kemampuan senyawa dapat mengembang pada medium tertentu. Masing-masing serbuk kompleks polielektrolit gelatin-karaginan, serbuk gelatin, serbuk karaginan dan serbuk campuran fisik gelatin-karaginan dengan perbandingan yang tepat dibuat tablet dengan mesin cetak tablet manual. Tablet dibuat dengan ukuran yang tertentu. Menimbang tablet (W1) lalu masukkan dalam cawan penguap yang telah ditimbang kemudian dicelupkan ke dalam medium larutan dapar fosfat pH 6,8 dengan suhu 37° C. Medium harus menggenangi tablet, timbang pada interval 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, dan 240 menit. Kemudian dibuat grafik daya mengembang terhadap waktu.

Daya mengembang dihitung dengan rumus:

$$\text{Daya Mengembang} = \frac{W_2 - W_1}{W_1} \times 100\% \quad (3.1)$$

Dimana W_1 adalah berat tablet awal dan W_2 adalah berat tablet yang terukur pada waktu t .

3.4.5.2 Uji Kekuatan Gel

Serbuk kompleks polielektrolit gelatin-karaginan, serbuk karaginan dan serbuk campuran fisik gelatin-karaginan masing-masing didispersikan dalam air dengan konsentrasi 4% b/v hingga membentuk gel. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan alat *texture analyzer*. Sediaan gel dimasukkan ke dalam wadah sampel kemudian alat penetrasi diturunkan sampai permukaan gel. Kekuatan gel diukur pada saat gel pecah.

3.4.5.3 Uji Daya Lekat (Bioadhesif) (Skulason, Asgeirsdottir, Magnusson, dan Kristmundsdottir, 2009)

Uji daya lekat polielektrolit gelatin-karaginan dilakukan dengan menggunakan alat *Texture Analyzer (TA.XT2)* yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan *XTRA Dimension Software*. Menggunakan hewan kambing bagian dari jaringan bukal. Film bukal berukuran 2 x 1,5 cm ditempelkan di atas jaringan tersebut dan dibiarkan kontak selama 50 detik, kemudian direndam dalam medium dapar fosfat pH 6.8. Jaringan dilekatkan pada lempeng yang tersedia pada alat dengan posisi mukosa dan sampel menghadap ke luar. Alat dinyalakan dan *probe* diatur agar memberikan gaya sebesar 150 gF dengan kecepatan 0.5 mm/detik. Setelah itu *probe* diangkat dengan kecepatan 1 mm/detik. Kurva antara waktu dengan besar gaya yang diperlukan akan terekam pada alat hingga film terlepas dari permukaan jaringan. Pengukuran akan didapatkan dalam bentuk kekuatan bioadhesif dalam satuan *gram force (gF)*.

Universitas Indonesia

3.4.6 Formulasi Film Bukal Ketoprofen

3.4.6.1 Percobaan Pendahuluan Formulasi Film Bukal Ketoprofen

Pertama kali percobaan pendahuluan dilakukan untuk memperoleh sediaan film bukal terbaik dengan pemilihan konsentrasi KPE gelatin-karaginan 2%, 3%, 4% (b/v).

Kemudian dilanjutkan percobaan pendahuluan menentukan bahan tambahan lain untuk meningkatkan keelastisan dengan menggunakan *plastisizer*. *Plastisizer* yang menjadi pilihan antara lain menthol, isopropyl miristat, gliserin, PEG 400, dan propilen glikol.

3.4.6.2 Formulasi Film Bukal Ketoprofen

Polimer KPE gelatin-karaginan dilarutkan ke dalam aquademineralisata dengan bantuan pengaduk magnetik. Ketoprofen dilarutkan ke dalam NH_4OH 3% dan diaduk hingga homogen. Polimer KPE gelatin-karaginan yang telah larut membentuk suatu cairan kental ditambahkan propilen glikol dan diaduk hingga homogen. Kemudian tambahkan larutan ketoprofen dan sisa aquademineralisata, setelah itu aduk hingga homogen menggunakan pengaduk magnetik. Larutan dituangkan sebanyak 30 gram pada cetakan film dengan ukuran 11 x 5,5 cm dan ditempatkan pada oven suhu 40°C selama 18 jam untuk menguapkan pelarut. Film yang terbentuk dipotong sehingga mempunyai ukuran 2 x 1,5 cm dan mengandung ketoprofen ± 50 mg/film. Film dibungkus aluminium foil lalu disimpan dalam desikator untuk dievaluasi. Film bukal ketoprofen dibuat dengan formula seperti pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Formula film bukal ketoprofen

Bahan	Formula 1 (gram)	Formula 2 (gram)	Formula 3 (gram)
Polielektrolit Gelatin-karaginan	1,2	1,2	1,2
Ketoprofen	1,009	1,009	1,009
Propilen Glikol	0,24	0,3	0,36
NH₄OH 3%	5	5	5
aquademineralisata ad	30	30	30

Keterangan : NH₄OH 3% untuk melarutkan ketoprofen; dosis obat ditentukan luas cetakan

3.4.7 Evaluasi Film Bukal Ketoprofen

3.4.7.1 Keseragaman Berat dan Tebal Film Bukal

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

3.4.7.2 pH Permukaan Film Bukal (Patel, Prajapati, dan Patel,2007)

Film bukal dibiarkan untuk mengembang selama 4 jam di dalam 10 ml aquadest pada wadah dan pH permukaan diukur dengan menggunakan pHmeter.

3.4.7.3 Ketahanan Pelipatan (Deshmane, Channawar, Chandewar, Joshi dan Biyani, 2009)

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.

3.4.7.4 Kandungan Obat

Universitas Indonesia

Kandungan obat diukur dengan melarutkan film bukal dalam 100 ml medium dapar fosfat pH 6,8 di dalam labu ukur selama 1 jam hingga film terlarut. Larutan ini disaring dengan kertas saring. Larutan di ambil 2 ml dan diencerkan dengan medium dapar fosfat pH 6,8 hingga 50 ml (20 ppm). Kemudian larutan ini disaring dengan kertas saring. Setelah itu diencerkan kembali di ambil larutan sebanyak 5 ml dengan medium dapar fosfat pH 6,8 hingga 10 ml (10 ppm). Kandungan obat diukur spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang yang sudah ditentukan. Uji ini dilakukan secara triplo.

3.4.7.5 Uji Kekuatan Peregangan

Uji kekuatan peregangan film dapat dilakukan dengan menggunakan alat *Texture Analyzer* yang dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan XTRA Dimension Software. Film ditempatkan pada dua alat penjepit pada jarak 3 cm (Koland, Charyulu dan Prabhu, 2010). Film ditarik dengan penjepit atas dengan kecepatan 10 mm/menit (Limpongsa dan Umprayin, 2008). Kecepatan dan pemanjangan diukur sampai film sobek. Pengukuran dilakukan dengan rumus berikut:

$$\text{Kekuatan peregangan (Tensile strength)} = \frac{\text{Gaya (N)}}{\text{Luas Area mm}^2} \quad (3.2)$$

$$\text{Persen pemanjangan (\% Elongasi)} = \frac{\text{Peningkatan panjang}}{\text{Panjang awal}} \times 100\% \quad (3.3)$$

3.4.7.6 Uji Kadar Air

Pengukuran kadar air dari film bukal dilakukan dengan menggunakan alat *moisture balance*. Sediaan film bukal diletakkan di atas wadah aluminium, kemudian penentuan kadar air dimulai. Nilai yang terbaca pada alat kemudian dicatat.

3.4.7.7 Bentuk dan Permukaan Film Bukal

Bentuk dan permukaan dari film bukal dilihat dengan menggunakan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM). Film diletakkan pada sampel holder kemudian disalut dengan logam emas (Au). Kemudian diperiksa dibawah vakum.

3.4.8 Uji Daya Mengembang (Deshmane, Channawar, Chandewar, Joshi dan Biyani, 2009)

Film bukal diletakkan pada cawan petri kemudian direndam di dalam 15 ml medium dapar fosfat pH 6,8. Film ini disimpan pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama 4 jam. Film dihilangkan airnya dengan kertas saring kemudian film ditimbang. Film diamati pada waktu ke-5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, dan 240. Persen mengembang dapat diukur dengan persamaan berikut :

$$\text{Daya mengembang (\%)} = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100\% \quad (3.4)$$

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

3.4.9 Uji Mukoadhesifitas

3.4.9.1 Uji Kekuatan Mukoadhesif Film Bukal Mukoadhesif (Skulason, Asgeirsdottir, Mugnusson, dan Kristmundsdottir, 2009)

Uji kekuatan pelekatan film mukoadhesif dapat dilakukan dengan menggunakan alat *texture analyzer* kemudian dihubungkan dengan komputer dan dijalankan dengan XTRA Dimension Software. Jaringan bukal kambing yang

didapatkan dari rumah penjagalan dibersihkan dan disimpan dalam medium dapar fosfat pH 6,8. Sepotong film bukal (3 cm^2) diatas jaringan tersebut dan dibiarkan kontak selama 50 detik, kemudian diberi cairan saliva. Jaringan diletakkan pada lempeng yang tersedia pada alat dengan posisi mukosa dan film menghadap keluar. Alat dinyalakan dan *probe* diatur agar memberikan gaya sebesar 150 gF dengan kecepatan 0,5 mm/detik. Setelah itu *probe* diangkat dengan kecepatan 1 mm/detik. Kurva antara waktu dengan gaya yang diperlukan akan terekam pada alat hingga film lepas dari permukaan jaringan. Pengukuran akan diperoleh dalam bentuk kekuatan bioadhesif dalam satuan *gram force* (gF).

3.4.9.2 Uji Waktu Mukoadhesif Film Bukal Mukoadhesif (Patel V.M., Prajapati B.G., dan Patel M.M, 2007)

Uji waktu mukoadhesif dilakukan dengan memakaikan film pada jaringan bukal kambing. Jaringan bukal kambing yang didapatkan dari rumah penjagalan dibersihkan dan disimpan pada medium dapar fosfat pH 6,8. Jaringan diletakkan pada bagian tengah kaca objek dengan lem sianokrilat dan ditempatkan di pinggir beaker 250 ml. Satu sisi dari film (3 cm^2) mukoadhesif dibasahi dengan medium dapar fosfat pH 6,8 dan dilekatkan pada jaringan bukal kambing dengan bantuan ujung jari selama 30 detik. Beaker diisi dengan 200 ml medium dapar fosfat pH 6,8 dan disimpan pada suhu $37^0 \pm 0,5^0 \text{ C}$ yang disertai dengan pengadukan menggunakan pengaduk magnetic dengan kecepatan 50 rpm. Daya lekat film diamati selama 12 jam. Waktu mukoadhesif diukur dari waktu pelekatan film sampai film terlepas dari jaringan bukal kambing.

3.4.10 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Pembuatan Kurva Kalibrasi Ketoprofen

Panjang gelombang maksimum ketoprofen diukur dengan melarutkan 100 mg ketoprofen dalam 100 ml pelarut sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 1000 ppm. Pelarut yang digunakan alah dapar fosfat pH 6,8. Larutan diencerkan dengan

beberapa pengenceran sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi berbeda. Konsentrasi 3,4,5,6,8, dan 10 ppm. Untuk penentuan panjang gelombang maksimum, pengukuran serapan dilakukan dengan larutan konsentrasi 10 ppm.

3.4.11 Uji Pelepasan Obat in Vitro (Ali, Haider dan Mohammed, 2011)

Alat yang digunakan adalah alat disolusi yang dimodifikasi. Pengukuran dilakukan dengan menempatkan film bagian tengah kaca objek dengan lem sianokrilat dan ditempatkan di pinggir beaker 500 ml. Satu sisi dari film (3 cm^2) mukoadhesif dibasahi dengan medium dapar fosfat pH 6,8. Beaker diisi dengan 450 ml medium dapar fosfat pH 6,8 dan disimpan pada suhu $37^0 \pm 0,5^0 \text{ C}$ yang disertai dengan pengadukan menggunakan pengaduk magnetic dengan kecepatan 50 rpm. Waktu pelepasan obat dilihat selama 4 jam. Sampel diambil sebanyak 10 ml dan diganti dengan larutan medium dengan jumlah yang sama pada interval waktu tertentu. Sampel yang diambil diukur kadarnya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang yang telah didapatkan.

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pembuatan Kompleks Polielektrolit Gelatin dan Karaginan

Tahap yang dilakukan pertama kali dalam penelitian ini adalah pembuatan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan (KPE). Untuk mendapatkan kondisi terbaik yang menghasilkan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan terbanyak, dilakukan optimasi terhadap larutan gelatin dan karaginan, yaitu dengan membuat variasi perbandingan komposisi masing-masing larutan yang dicampurkan berdasarkan volume serta memilih jenis karaginan yang akan digunakan. Karaginan yang digunakan dalam penelitian ini adalah gabungan dari kappa-karaginan dan iota-karaginan. Kappa-karaginan yang berpotensi membentuk gel yang elastis namun mudah mengalami sineresis, sementara iota-karaginan diharapkan dapat menutupi kelemahan kappa-karaginan tersebut. Kemudian dengan dilakukan pembentukan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan dapat menghasilkan basis film yang kuat serta elastis dan memiliki nilai bioadhesif yang baik.

Proses optimasi dilakukan untuk menentukan berapa komposisi perbandingan dari gelatin dan karaginan yang optimum sehingga dapat menghasilkan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan dalam jumlah terbanyak. Percobaan dilakukan dengan membuat berbagai variasi pencampuran volume larutan 1% (b/v) gelatin dan larutan karaginan 1% (b/v), maka dibuatlah variasi pencampuran gelatin:karaginan terhadap volum 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 3:1, dan 2:1. Hasil percobaan pendahuluan menunjukkan bahwa pada pencampuran gelatin:karaginan 1:2, 1:3, 1:4, dan 1:5, keempat larutan ini mengandung lebih banyak karaginan sehingga menyebabkan larutan menjadi kental dan cenderung membentuk gel. Hal ini disebabkan oleh sifat karaginan yang cenderung membentuk gel sangat dominan dalam larutan tersebut. Kemudian dilakukan optimasi kembali dengan komposisi gelatin lebih banyak dari karaginan dengan perbandingan gelatin: karaginan 3:1, dan 2:1. Berdasarkan pengamatan yang dilakukan pencampuran gelatin-karaginan 3:1 dan 2:1 lebih cair dibandingkan larutan

pencampuran gelatin-karaginan 1:1 sehingga ditarik kesimpulan bahwa perbandingan pencampuran gelatin-karaginan yang paling optimum untuk membentuk kompleks polielektrolit gelatin-karaginan yaitu 1:1 terhadap volum Gambar 4.1.



Gambar 4.1 Larutan KPE gelatin-karaginan 3% (b/v)

Percobaan pendahuluan kemudian dilanjutkan untuk menentukan konsentrasi larutan optimum. Percobaan dilakukan pada konsentrasi 1%, 2%, 3%, 5% (b/v). Hasil percobaan pendahuluan didapat gelatin dan karaginan dapat dilarutkan dengan konsentrasi masing-masing 3% (b/v). Setelah itu untuk mendapatkan serbuk campuran tersebut di *drumdrier* sehingga didapatkan serbuk kompleks polielektrolit gelatin-karaginan.

Untuk membentuk suatu kompleks polielektrolit, kedua polimer yang digunakan harus terionisasi dan memiliki muatan yang berlawanan. Reaksi ionisasi ini sangat dipengaruhi oleh kondisi pH larutan. Pada pH yang optimal gugus-gugus yang bersifat ionik akan lebih banyak terbentuk sehingga kompleks polielektrolit yang dihasilkan akan meningkat. Jika pH optimal berada pada daerah netral, maka dalam medium dengan pH rendah jumlah ikatan ionik yang terjadi sedikit. Demikian

Universitas Indonesia

pula pada medium dengan pH tinggi, maka jumlah ikatan ionik juga sedikit (Berger, Reist, Mayer, Felt, Peppas, dan Gurny, 2004). Pada penelitian ini perubahan pH merupakan salah satu faktor pembentuk kompleks polielektrolit dimana pH gelatin yang relatif asam sekitar 4,5 dan karaginan yang bersifat relatif basa sekitar 9,5 kemudian membentuk kompleks polielektrolit dimana pH menjadi netral sekitar 7,8. Pada pH yang optimal inilah gugus amin dari gelatin dan gugus sulfon dari karaginan membentuk ikatan ionik.

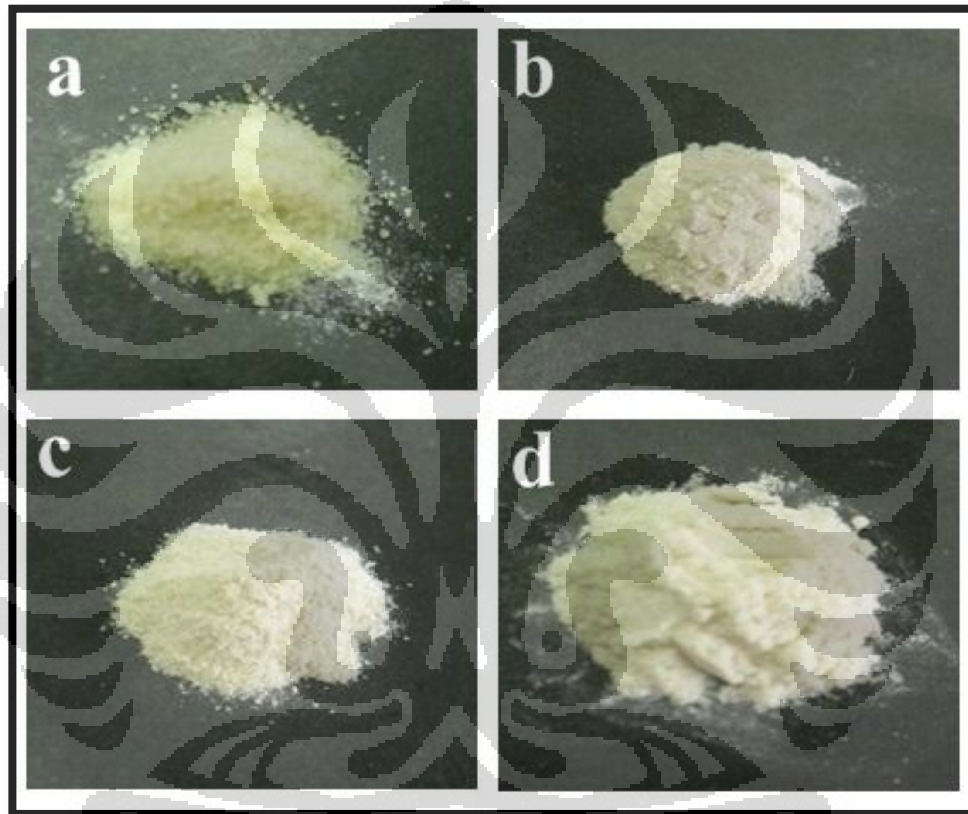
Mekanisme pembentukan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan, yaitu Karaginan bersifat polianionik karena karaginan mempunyai gugus SO_4^{-2} yang bermuatan berlawanan dengan gelatin sehingga terjadi interaksi elektrostatik antara gelatin dan karaginan yang kemudian membentuk kompleks polielektrolit. (Glicksman, 1982). Kompleks polielektrolit merupakan kompleks hasil asosiasi yang terbentuk antara polimer poliiion dengan muatan yang berlawanan karena adanya interaksi elektrostatik. Pembentukan kompleks ini tidak memerlukan suatu agen taut silang (*crosslinker*) sehingga mengurangi kemungkinan toksisitas dan efek yang tidak diinginkan dari agen taut silang tersebut (Lankalapalli dan Kolapalli, 2009). Gelatin dapat dimodifikasi dengan cara pembentukan kompleks polielektrolit karena gelatin mengandung gugus karboksil dan amin pada rantai utama, dan membawa muatan positif dalam larutan air (Li, Huiping, Qinglai, Fusheng, dan Zhongyi, 2011). Sifat kationik dari gelatin inilah yang menyebabkan gelatin dapat berinteraksi dengan polimer polianion seperti karaginan dan membentuk kompleks polielektrolit.

4.2 Karakterisasi Fisik

4.2.1 Penampilan Fisik

Secara organoleptis serbuk gelatin, karaginan, campuran fisik gelatin-karaginan, dan KPE gelatin-karaginan memiliki perbedaan warna seperti yang ditunjukkan pada Gambar 4.2. Serbuk gelatin berwarna kekuningan berbentuk butiran dan tidak berbau, karaginan berwarna putih kekuningan berbentuk serbuk agak halus dan berbau amis, campuran fisik gelatin-karaginan berwarna putih kekuningan agak

kasar dan berbau amis, sedangkan KPE gelatin-karaginan berwarna putih dan bentuk serbuknya halus serta tidak berbau. Hal ini menunjukkan terjadinya perubahan fisik pada kompleks polielektrolit gelatin-karaginan. Oleh karena itu, KPE gelatin-karaginan dapat digunakan untuk eksipien farmasi karena tidak akan mempengaruhi cita rasa dari sediaan yang akan dibuat dan tidak mengganggu kenyamanan obat untuk konsumen.



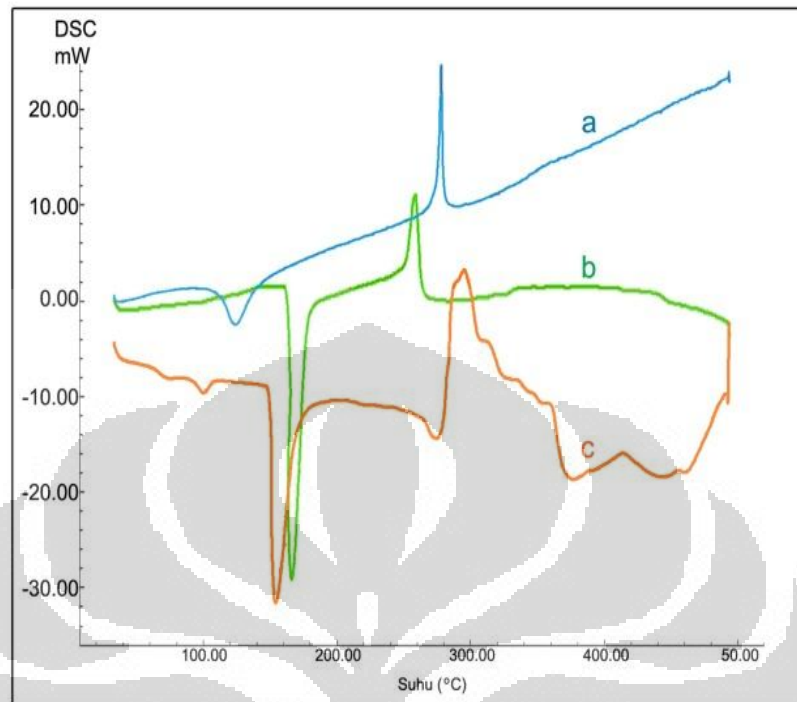
Gambar 4.2 Serbuk (a) gelatin; (b) karaginan; (c) campuran fisik; (d) KPE gelatin-karaginan

4.2.2 Analisis Termal (DSC)

Karakterisasi fisik yang dilakukan selanjutnya dengan metode *differential scanning calorimetry* (DSC). Analisis polimer dengan metode DSC bertujuan untuk memahami kecenderungan polimer ketika dipanaskan. Analisis ini dilakukan dengan mengukur suhu puncak yang terjadi saat energi panas yang diserap atau dibebaskan

oleh bahan saat bahan tersebut dipanaskan, didinginkan atau ditahan pada tekanan tetap. Puncak endotermik menunjukkan terjadinya proses peleburan polimer, sedangkan puncak eksotermik menunjukkan terjadinya degradasi termal polimer (Cavalcanti et al., 2004). Pengetahuan tentang puncak-puncak ini penting untuk proses pengolahan polimer agar menjaga suhu pengolahan produk untuk menghindari dekomposisi yang tidak diinginkan (Craig dan Reading, 2007). Penentuan karakteristik dengan DSC dapat digunakan untuk membedakan polimer asal dengan polimer hasil KPE yang terbentuk.

Dari hasil analisis diperoleh, puncak endotermik gelatin berada pada $153,80^{\circ}\text{C}$ dan karaginan memiliki puncak endotermik $100,53^{\circ}\text{C}$. Puncak endotermik kompleks polielektrolit gelatin-karaginan $124,12^{\circ}\text{C}$, lebih rendah dibanding gelatin, tetapi lebih tinggi dibanding karaginan. Dari hasil analisis tersebut, dapat dilihat perbedaan antara puncak endotermik yang dihasilkan oleh kompleks polielektrolit gelatin-karaginan dengan polimer asalnya yaitu gelatin dan karaginan. Hal tersebut menandakan terjadi interaksi kimia antara gelatin dan karaginan yang berupa interaksi ionik. Puncak endotermik dan puncak eksotermik yang dihasilkan oleh kompleks polielektrolit gelatin-karaginan juga berbeda dengan yang dihasilkan oleh campuran fisik gelatin-karaginan. Pada campuran fisik gelatin-karaginan, puncak yang dihasilkan menyerupai puncak yang dihasilkan kompleks polielektrolit gelatin-karaginan namun tidak setajam puncak kompleks polielektrolit gelatin-karaginan. Hal tersebut mengindikasikan pada campuran fisik tidak terjadi interaksi kimia antara gelatin-karaginan sehingga puncak yang dihasilkan merupakan gabungan antara puncak gelatin dan karaginan sendiri. Termogram gelatin, karaginan dan KPE gelatin-karaginan, ditampilkan pada Gambar 4.3



Gambar 4.3 Termogram hasil pengukuran *differential scanning calorimetry* (DSC) KPE (a); karaginan (b); gelatin (c)

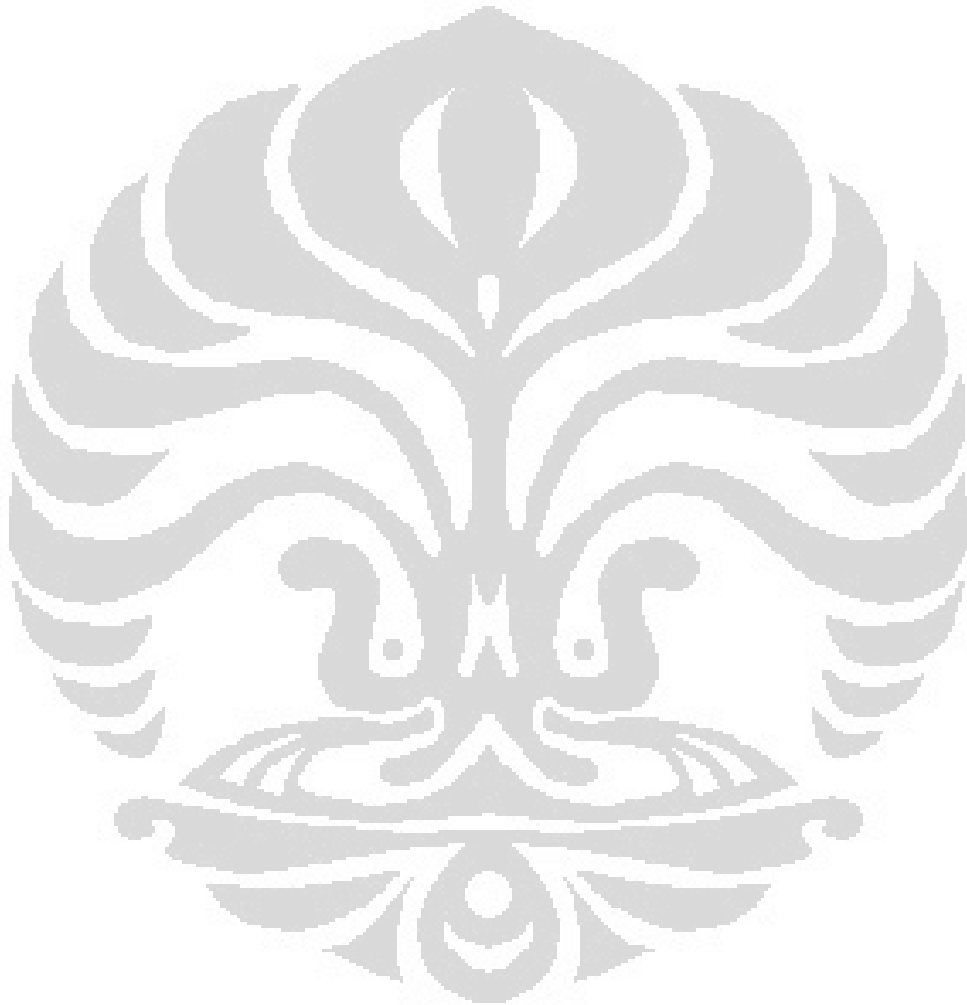
4.3 Karakterisasi Kimia

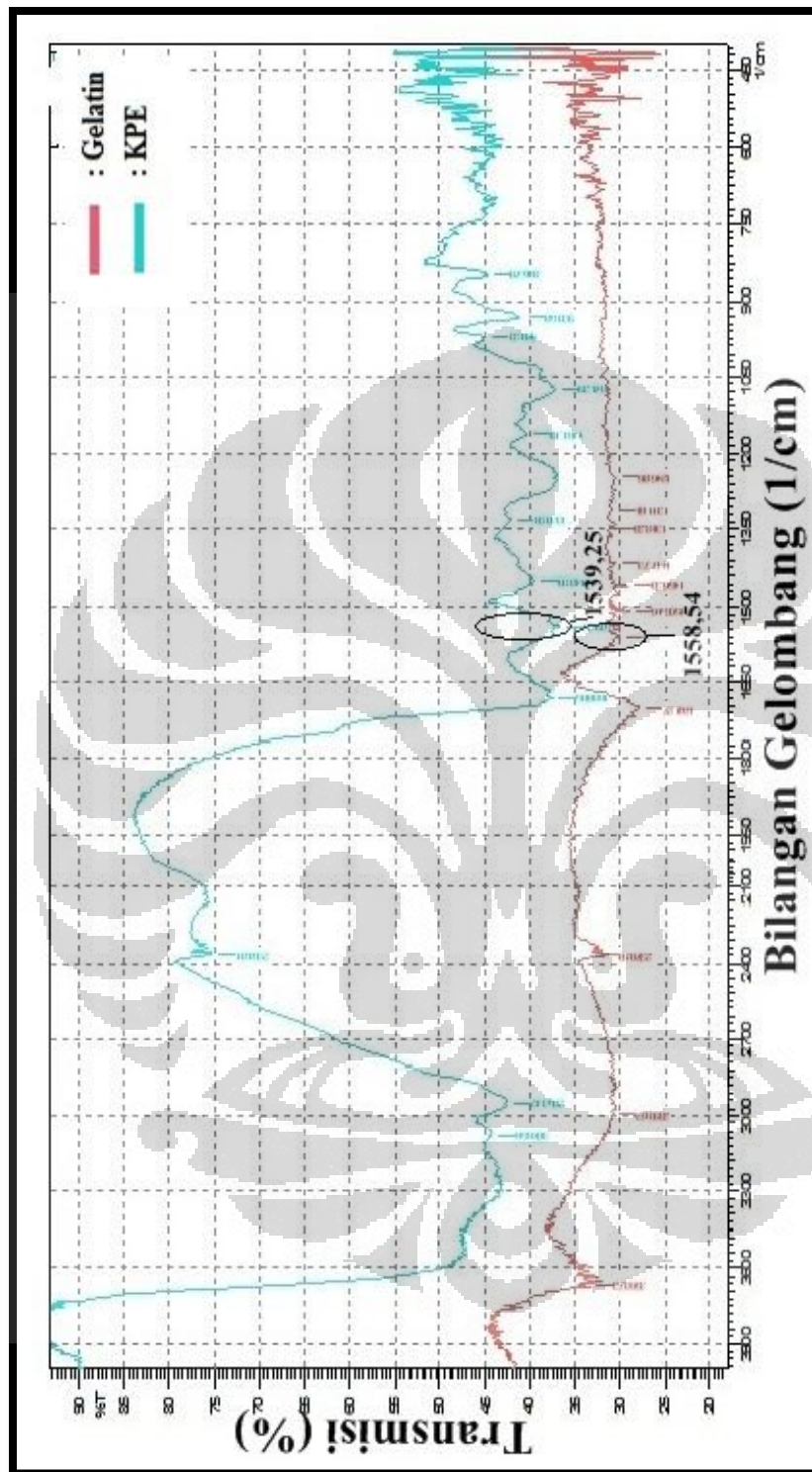
4.3.1 Analisis Gugus Fungsi

Analisis gugus fungsi ini bertujuan untuk mengetahui apakah KPE antara gelatin dan karaginan dapat terbentuk. Karakterisasi kimia ini dilakukan dengan analisis gugus fungsi menggunakan alat *fourier transformation infra red* (FTIR). Spektrum FTIR dari gelatin-KPE (Gambar 4.4) dan karaginan-KPE (Gambar 4.5).

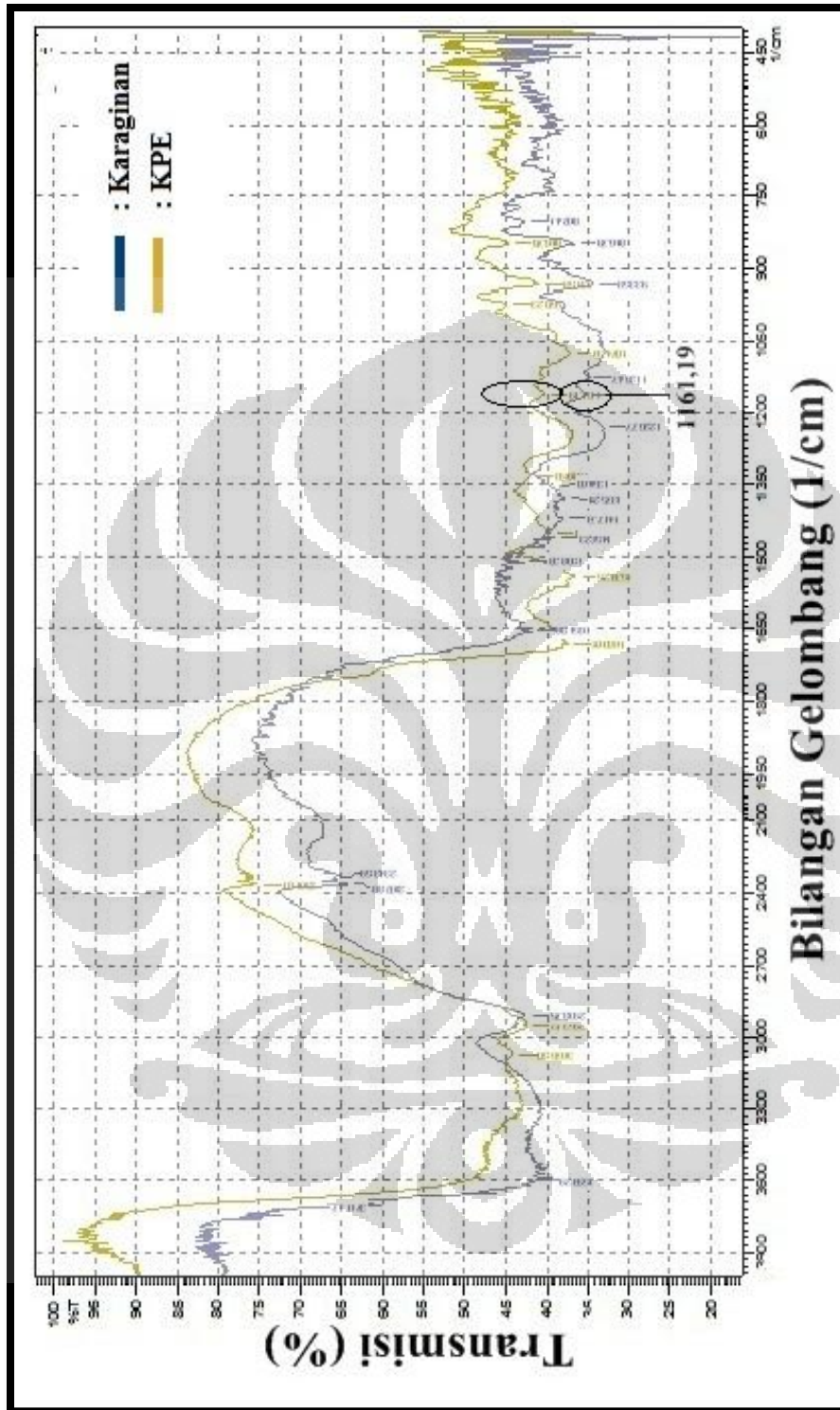
Spektrum FTIR gelatin menunjukkan puncak pada $1558,54\text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan adanya gugus amida (N-H). kemudian pada karaginan muncul puncak pada $1161,19\text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan adanya gugus sulfon. Sedangkan pada spektrum KPE gelatin-karaginan muncul puncak pada bilangan gelombang $1539,25\text{ cm}^{-1}$ yang menunjukkan adanya gugus amida, serta puncak pada bilangan gelombang

1161,19 cm^{-1} yang menunjukkan adanya gugus sulfon. Pada bilangan gelombang 970,23 cm^{-1} dan 1074,39 cm^{-1} menunjukkan terbentuknya ikatan ionic antara gelatin dan karaginan. Hal ini mengindikasikan bahwa telah terjadi interaksi antara gugus amida dari gelatin dan gugus sulfon dari karaginan membentuk kompleks polielektrolit.





Gambar 4.4 Spektrum inframerah gelatin dan KPE



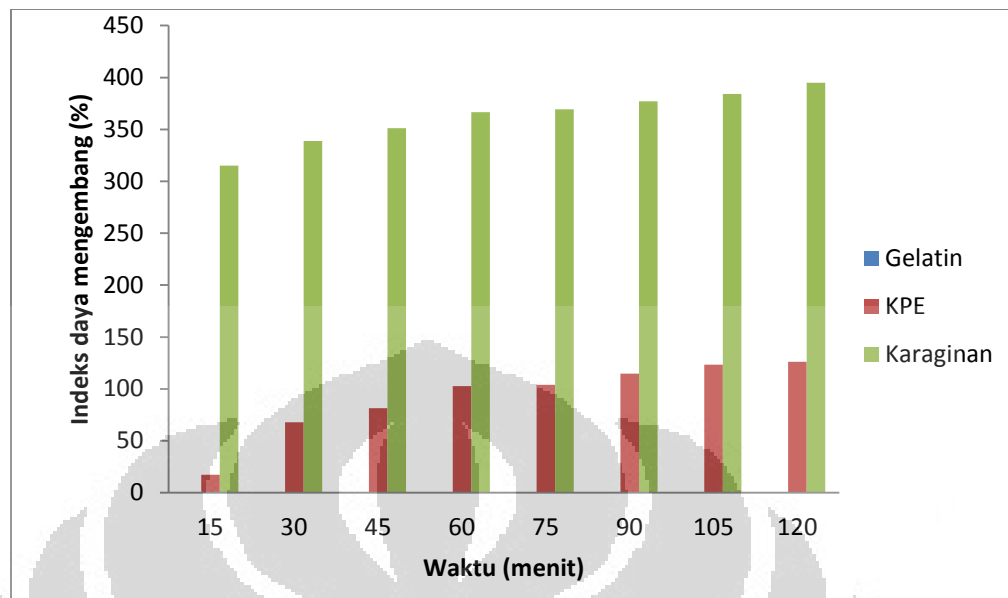
Gambar 4.5 Spektrum inframerah karaginan dan KPE

4.4 Karakterisasi Fungsional

4.4.1 Uji Daya Mengembang

Uji daya mengembang dilakukan untuk mengetahui pengaruh terhadap sifat mukoadhesif dan kohesi dari polimer yang digunakan. Polimer mukoadhesif dengan daya mengembang yang cepat akan memberikan daya kohesi yang kuat pada saat proses interdifusi antara polimer dan lapisan mukus (Schmitz, Grabovac, Palmberger, Hoffer, dan Bernkop-Schnürch). Ketika mengembang, air dan zat-zat yang terlarut di sekitar polimer akan berpindah serta memberikan kekuatan elastisitas kedalam hidrogel yang terbentuk. Perpindahan air dan zat terlarut ini dipengaruhi oleh adanya perbedaan pada tekanan osmotik akibat adanya ionisasi di lingkungan luar dan dalam hidrogel (Gunasekaranm, Wang dan Chai, 2006).

Dalam pelaksanaannya hasil yang didapat dalam medium dapar fosfat pH 6,8 menunjukkan gelatin tidak memiliki daya mengembang. Sedangkan karaginan memiliki daya mengembang terbesar diantara gelatin, karaginan, campuran fisik serta kompleks polielektrolit gelatin-karaginan sekitar 300-500%. Daya mengembang kompleks polielektrolit gelatin-karaginan 126,20% pada medium dapar pH 6,8 setelah dua jam. Hal ini menunjukkan bahwa KPE dapat memperbaiki daya mengembang dari kedua polimer dimana karaginan memiliki kemampuan mengembang yang besar sedangkan gelatin memiliki daya mengembang yang kurang baik sehingga dalam aplikasinya pelepasan obat yang dicapai tidak terlalu cepat atau tidak terlalu panjang.



Gambar 4.6 Hasil evaluasi daya mengembang KPE pada medium larutan dapar fosfat pH 6,8 suhu $37^0 \pm 0,5^0\text{C}$ selama 2 jam

4.4.2 Uji Kekuatan Gel

Uji kekuatan gel merupakan daya tahan suatu gel terhadap tekanan luar dan mengembangkan sifat kohesivitas gel dalam mempertahankan bentuknya. Pada uji kekuatan gel ini dilakukan menggunakan alat *texture analyzer*, karaginan, kompleks polielektrolit gelatin-karaginan dan campuran fisik gelatin-karaginan dibentuk menjadi gel dengan konsentrasi 4% (b/v) pada larutan aquadest.

Setelah dilakukan pengujian hasil uji kekuatan gel Tabel 4.1 menunjukkan bahwa karaginan memiliki nilai kekuatan gel terbesar yaitu 165,16 gf/mm. Sementara KPE gelatin-karaginan memiliki kekuatan gel sebesar 71,22 gF/mm. Hasil tersebut menunjukkan adanya perbedaan kekuatan gel antara kompleks polielektrolit yang terbentuk dengan polimer-polimer penyusunnya, yaitu gelatin dan karaginan.

Tabel 4.1 Hasil uji kekuatan gel karaginan, KPE dan campuran fisik (1:1)

Bahan	Pelarut	Rigiditas (gf/mm)
Karaginan	Air	165,16 ± 7,76
KPE	Air	71,22 ± 2,67
Campuran Fisik	Air	54,2 ± 3,16

Keterangan: tiap angka menunjukkan rata-rata angka SD (n=3)

4.4.3 Uji Kekuatan Mukoadhesif

Pada uji ini dilakukan pembuatan film tanpa menggunakan model obat untuk mengetahui kemampuan KPE dalam kekuatan mukoadhesif pada mukosa bukal, dalam uji ini mukosa yang digunakan adalah mukosa bukal kambing yang didapatkan di rumah penjalagan. Kekuatan Mukoadhesif diukur dengan menggunakan alat *texture analyzer*. Nilai bioadhesif diperoleh dari gaya maksimum yang dibutuhkan untuk memisahkan film dari mukosa bukal setelah diberi tekanan. Hasil uji kekuatan mukoadhesif yang didapat 5,13 gf dengan waktu 44,682 detik. Semakin besar kekuatan yang dihasilkan menunjukkan bahwa film tersebut tidak mudah rapuh dan retak. Interaksi ionik yang berasal masing-masing polimer penyusunnya juga menunjukkan adanya perbedaan kekuatan mukoadhesif saat terjadi penempelan pada mukus kambing.

4.5 Pembuatan Film Bukal

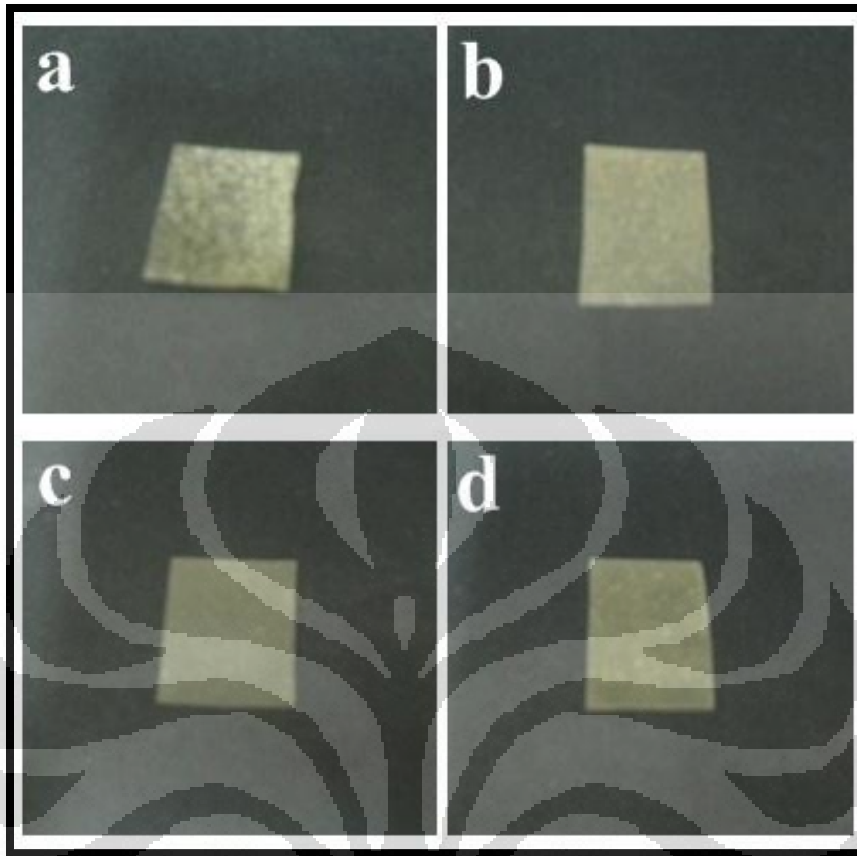
Pada penelitian ini, film bukal mukoadhesif dibuat dengan menggunakan basis KPE gelatin-karaginan. Untuk memperoleh sediaan film bukal terbaik dilakukan percobaan pendahuluan. Percobaan pendahuluan untuk pemilihan konsentrasi KPE

gelatin-karaginan yaitu konsentrasi 2%; 3%; 4% (b/v). Hasil yang didapatkan adalah pada konsentrasi KPE 2% & 3% film terlalu rapuh sedangkan 4% menunjukkan film tidak rapuh dan agak elastis. Percobaan pendahuluan kemudian dilanjutkan dengan menentukan bahan tambahan lain untuk meningkatkan keelastisan dengan menggunakan *plastisizer*. Dari hasil percobaan pendahuluan propilen glikol merupakan *plastisizer* terbaik, karena secara penampilan fisik tidak membuat film menjadi pecah dan elastis. Ketoprofen merupakan obat golongan AINS berfungsi mengobati artritis reumatik dan osteoarthritis. Ketoprofen digunakan sebagai model obat pada sediaan bukal mukoadhesif bertujuan untuk menghindari efek samping gastrointestinal dan metabolisme lintas pertama. Film bukal dibuat dalam 3 formulasi, yaitu dengan menggunakan konsentrasi KPE gelatin-karaginan sebagai basis masing-masing 4% dan setiap formula dibedakan berdasarkan konsentrasi *plastisizer* yaitu propilen glikol 20% (F1), propilen glikol 30% (F2). Dan propilen glikol 40% (F3).

Pembuatan film bukal dimulai dengan melarutkan masing-masing polimer mukoadhesif ke dalam pelarut yang sesuai. KPE gelatin-karaginan dilarutkan dalam aquademineralisata. Setelah menjadi basis ditambahkan propilen glikol sebagai *plastisizer*. Dalam wadah terpisah ketoprofen dilarutkan NH_4OH 3%, karena sifat obat ketoprofen tidak larut dalam asam dan air serta mengalami pengkristalan pada film saat menggunakan pelarut etanol ketika dikeringkan. NH_4OH 3% yang digunakan sebagai pelarut diasumsikan akan menguap setelah proses pemanasan sehingga tidak meninggalkan residu pada film bukal yang dibuat. Film diletakkan pada aluminium foil agar tetap kering selama proses penyimpanan.

4.6 Evaluasi Film Bukal

Film bukal yang dihasilkan Gambar 4.7 berbentuk tipis dan tidak berbau. Film bukal KPE gelatin-karaginan dengan propilen glikol 20%, 30% dan 40% berwarna kekuningan dan tidak memiliki perbedaan dalam hal penampilan fisik.



Gambar 4.7 Film bukal tanpa model obat (a); F1 (b) ; F2 (c); F3 (d)

Film bukal yang menggunakan KPE gelatin-karaginan dengan propilen glikol 20% (F1), propilen glikol 30% (F2), dan propilen glikol 40% (F3) mempunyai keseragaman bobot yang berbeda, yaitu berkisar antara $105,82 \pm 1,55$ mg; $117,07 \pm 3,25$ mg; $146,80 \pm 4,75$ mg. Film F3 memiliki ketebalan terbesar, yaitu $0,44 \pm 0,02$ mm, sedangkan Film F1 dan F2 memiliki ketebalan kisaran $0,33 \pm 0,03$ mm sampai $0,39 \pm 0,04$ mm. Perbedaan bobot dan ketebalan ini dipengaruhi oleh pemotongan film yang tidak merata karena masih menggunakan alat pemotong manual dan perbedaan jumlah polimer yang digunakan tiap formulanya .

Pada uji pH untuk mengetahui tingkat keasaman atau kebasahan dari permukaan film bukal dengan tujuan melihat kemungkinan terjadinya efek samping

Universitas Indonesia

pada saat sediaan digunakan. Film bukal F1, F2 dan F3 memiliki pH yaitu berkisar antara $6,47 \pm 0,15$ sampai $6,52 \pm 0,21$. Penggunaan NH_4OH sebagai pelarut ketoprofen tidak menyebabkan kenaikan pH sehingga film bukal KPE gelatin-karaginan yang dihasilkan dianggap cukup aman apabila digunakan.

Uji ketahanan pelipatan dinilai dengan melipat film bukal secara manual sebanyak 300 kali dan dilihat waktu film hingga rusak. Dari uji ini, semua film bukal yang dibuat tidak rusak walaupun dilipat sebanyak 300 kali. Uji kandungan obat merupakan evaluasi yang dilakukan untuk menilai cara kerja pembuatan sediaan sehingga dirasa cukup untuk menghasilkan sediaan yang bisa diaplikasikan. Kandungan obat pada film bukal pada F1, F2, dan F3 yaitu berkisar antara $49,73 \pm 0,73$ mg sampai $55,64 \pm 5,01$ mg.

Kekuatan peregangan (*tensile strength*) merupakan ketahanan suatu polimer secara mekanis yang diberikan selama penyimpanan dan pengaruh terhadap distribusi kepada konsumen agar saat ingin digunakan film tidak rusak, sedangkan persen elongasi merupakan pengukuran maksimum yang dapat dibentuk sebelum film merobek (Lala, Thorat, Gargote dan Awari, 2011). Hasil yang didapat nilai kekuatan F1 lebih rendah daripada F2 dan F3. Elastisitas film dapat dilihat dari % elongasi yang didapat yaitu persen elongasi F1 lebih rendah daripada F2 dan F3. Dari hasil kedua uji ini dikarenakan jumlah *plastisizer* yang digunakan pada F1 lebih rendah daripada F2 dan F3.

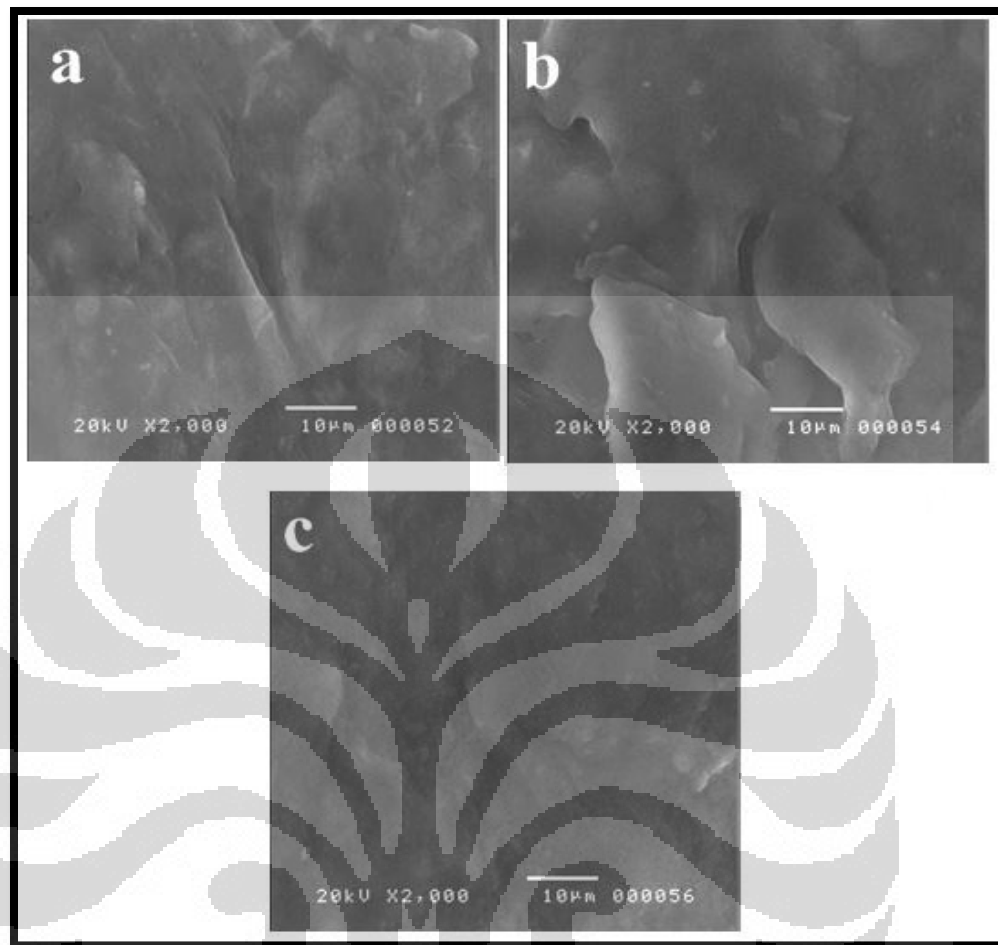
Uji kadar air digunakan untuk mengetahui kandungan air yang terdapat dalam film bukal ketoprofen. Hasil yang didapat pada (F1) $17,94 \pm 1,11\%$; (F2) $18,18 \pm 0,62\%$; (F3) $15,45 \pm 0,47\%$. Kadar air pada film bukal berbasis KPE gelatin-karaginan cukup tinggi berhubungan dengan proses pembuatan KPE gelatin-karaginan masing-masing polimer menggunakan pelarut aquademineralisata, sehingga kandungan air pada setiap film bukal cukup tinggi. Oleh karena itu seharusnya film bukal ini menggunakan pengawet untuk menghindari tumbuhnya bakteri dalam sediaan.

Tabel 4.2 Evaluasi film bukal ketoprofen

Evaluasi	F1	F2	F3
Keseragaman Bobot (mg)	105,82 ± 1,55	117,07 ± 3,25	146,80 ± 4,75
Keseragaman Tebal (mm)	0,33 ± 0,03	0,39 ± 0,04	0,44 ± 0,02
pH	6,51 ± 0,16	6,47 ± 0,15	6,52 ± 0,21
Ketahanan Pelipatan (lipat)	> 300	> 300	>300
Kandungan Obat (mg)	51,56 ± 2,90	49,73 ± 0,73	55,64 ± 5,01
Kekuatan Peregangan (N/mm ²)	2,06 ± 0,54	2,18 ± 0,10	2,39 ± 0,26
Elongasi (%)	66,00 ± 0,88	66,78 ± 3,21	73,11 ± 7,95
Kadar Air (%)	17,94 ± 1,11	18,18 ± 0,62	15,45 ± 0,47

Keterangan: Setiap angka menunjukkan rata-rata (n=3) kecuali keseragaman bobot dan tebal rata-rata (n=20)

Bentuk permukaan film bukal dapat dilihat pada Gambar 4.8 Berdasarkan gambar yang dilihat bahwa bentuk permukaan film a, b, dan c memiliki permukaan yang kasar, tidak rata dan berongga. Tujuan dari mengetahui bentuk permukaan film bukal adalah untuk dapat melekatnya pada permukaan membran bukal serta adanya pori rongga pada permukaan film dapat membantu proses pelepasan obat dari film bukal tersebut.



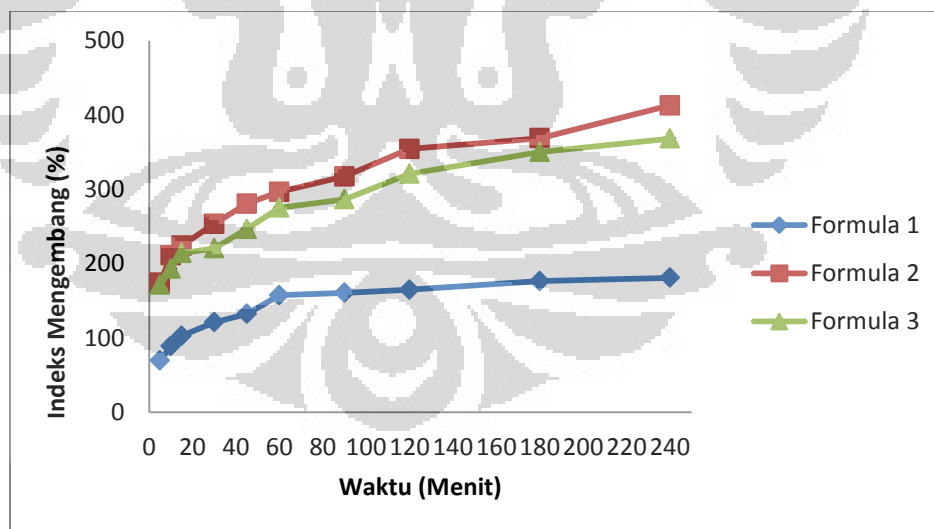
Gambar 4.8 Hasil pengamatan bentuk permukaan film perbesaran 2000x F1 (a); F2 (b); F3 (c)

4.7 Daya Mengembang Film Bukal

Kemampuan mengembang film bukal adalah sifat yang mendasar dari keseragaman dan perpanjangan pelepasan obat dan efektifitas mukoadhesif (Mohammed, Haider, dan Ali, 2011). Daya mengembang film bukal diukur dengan melihat besarnya peningkatan massa film bukal yang dibiarkan dalam medium dapar fosfat pH 6,8 selama 4 jam. Peningkatan massa bukal memperlihatkan kemampuan air yang diserap atau terjadi peningkatan hidratisasi. Daya mengembang film juga

memperlihatkan sifat bioadhesif sediaan dengan membentuk ikatan hidrogen ataupun interaksi elektrostatis antara polimer dan jaringan mukus (Semalty, Semalthy dan Kumar, 2008).

Pada penelitian ini, persentase hasil evaluasi daya mengembang Gambar 4.9 menunjukkan bahwa F1 memiliki persentase daya mengembang terkecil $180,88 \pm 0,05$ %. Sedangkan daya mengembang formula F2 dan F3 menunjukkan hasil yang hampir sama yaitu $412,64 \pm 0,50\%$ dan $368,10 \pm 0,53\%$. Film bukal F1 memiliki daya mengembang terkecil daripada F1 dan F2 karena plastisizer yang digunakan konsentrasinya terkecil yaitu 20%. Kemampuan daya mengembang film bukal dari ketiga formula ini memiliki nilai yang cukup besar karena penggunaan polimer yang bersifat hidrofilik akan meningkatkan kemampuan film agar terbasahi dan mempermudah air untuk berpenetrasi ke dalam film (Patel, Prajapati, dan Patel, 2007). Hasil uji daya mengembang dalam medium dapar fosfat pH 6,8 masing-masing formulasi dapat dilihat pada Lampiran 24.



Gambar 4.9 Grafik daya mengembang film bukal ketoprofen pada medium dapar fosfat pH 6,8 suhu $37^0 \pm 0,5^0\text{C}$ selama 4 jam

4.8 Uji Mukoadhesifitas

Faktor utama yang memungkinkan perbedaan kemampuan mukoadhesif yaitu proses pembasahan, dapat berpenetrasi serta berinteraksi secara mekanis antara mukus dengan polimer (Deshmane, Channawar, Chandewar, Joshi dan Biyani, 2009). Dalam film bukal dapat terjadi fenomena mukoadhesif yang kompleks alasannya adalah terjadinya interaksi yang berasal dari matriks polimer yang kering dapat mengalami hidratisasi, melepaskan zat aktif dan dapat terjadi erosi (Morales dan Mc. Conville, 2011). Karakterisasi bahan yang digunakan adalah yang dapat terhidratisasi dan mengembang dengan adanya air, memiliki gugus fungsional yang mampu membentuk ikatan secara kimia dengan lapisan mukosa, sehingga dapat berinteraksi dan berpenetrasi terhadap lapisan mukus (Smart, 2005).

Pada penelitian ini dilakukan dua uji untuk mengetahui kemampuan mukoadhesifitas film bukal ketoprofen berbasis KPE gelatin-karaginan yaitu kekuatan mukoadhesif dan waktu mukoadhesif. Kekuatan bioadhesif diukur menggunakan alat *texture analyzer*. Nilai mukoadhesifitas diperoleh dari gaya maksimum yang diperlukan untuk memisahkan film dari mukosa bukal setelah diberi tekanan dengan nilai tertentu. Semakin besar gaya yang diperoleh maka semakin besar juga kekuatan mukoadhesifnya. Sedangkan waktu mukoadhesif adalah waktu yang dibutuhkan oleh film untuk melekat pada membran bukal. Uji yang dilakukan secara visual dan waktu dicatat sampai film terlepas atau terlarut.

Uji mukoadhesif ini menggunakan jaringan bukal kambing yang segar yang digunakan tidak lebih dari 24 jam. Nilai kekuatan bioadhesifnya dipengaruhi oleh membran bukal yang digunakan, daya mengembang, konsentrasi polimer dan faktor lingkungan (Chittchang, Johnston, dan Miller, 2005). Kemampuan polimer untuk membentuk ikatan hidrogen merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi daya mukoadhesifnya (Chittchang, Johnston, dan Miller, 2005).

Tabel 4.3 Hasil uji mukoadhesifitas

Film Bukal	Kekuatan Bioadhesif (gF)	Waktu Mukoadhesif (menit)
F1	4,27 ± 0,12	80,36 ± 5,79
F2	7,17 ± 1,17	52,56 ± 7,44
F3	6,10 ± 0,70	14,26 ± 0,97

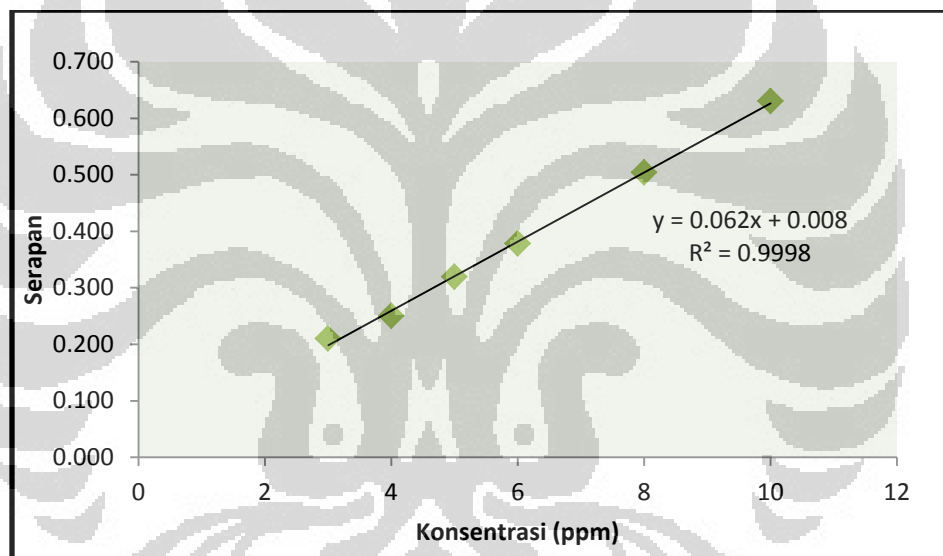
Keterangan : tiap angka menunjukkan rata-rata ± SD (n=3)

Waktu mukoadhesif F1 dan F2 lebih besar ($80,38 \pm 5,79$ menit dan $52,56 \pm 7,44$ menit) jika dibandingkan dari F3 yang merupakan waktu terkecil ($14,26 \pm 0,97$ menit). Hal ini disebabkan oleh sifat dari kompleks polielektrolit gelatin-karaginan mampu mengembang secara baik pada larutan dapar fosfat pH 6,8 dan mempermudah terjadinya interpenetrasi antara polimer dengan mukus mukosa bukal yang digunakan. Penggunaan konsentrasi plastisizer yang terlalu banyak jg berdampak pada permukaan fisik dari sediaan bukal lebih licin mudah terjadi erosi sehingga waktu mukoadhesif dari F3 memiliki nilai terkecil. Oleh karena itu, evaluasi terhadap waktu mukoadhesif dapat memberikan gambaran tentang fenomena adhesifitas mengenai waktu yang dibutuhkan film bukal untu melekat pada mebran bukal.

Berdasarkan hasil yang didapat pada F1 memiliki kekuatan mukoadhesif lebih kecil daripada F2 sedangkan waktu mukoadhesif F1 lebih besar daripada F2. Uji dilakukan pada mukosa kambing, seharusnya kekuatan bioadhesif yang didapatkan berkorelasi dengan waktu mukoadhesifnya. Karena ini sediaan bukal dengan adanya mukosa pipi masih bisa diatasi dan bisa diharapkan efektivitas penggunaan sediaan sebagai sediaan bukal.

4.9 Pembuatan Kurva Kalibrasi Ketoprofen

Larutan ketoprofen dalam dapar fosfat pH 6,8 memberikan serapan maksimum pada panjang gelombang 260 nm dapat dilihat pada Lampiran 7. Panjang gelombang maksimum tersebut juga sesuai pada literatur. Persamaan kurva kalibrasi ketoprofen (Gambar 4.10) dalam larutan dapar pH 6,8 yaitu $y = 0,008 + 0,062x$ dengan $r = 0,9998$. Hasil serapan ketoprofen pada berbagai konsentrasi dalam medium larutan dapar fosfat pH 6,8.



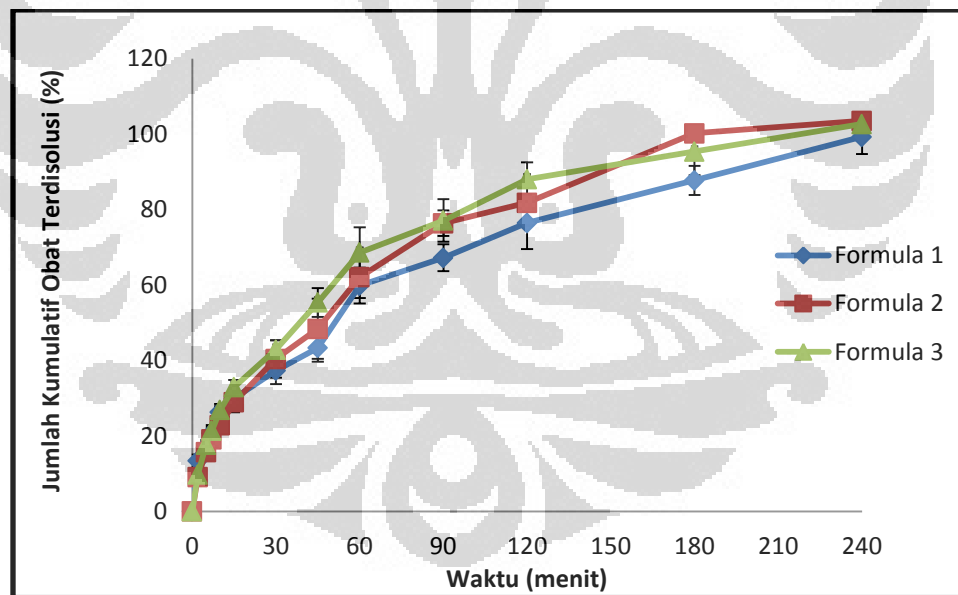
Gambar 4.10 Kurva kalibrasi ketoprofen dalam medium dapar fosfat pH 6,8

4.10 Uji Pelepasan Obat in Vitro

Uji pelepasan obat dalam penelitian ini dilakukan pada larutan dapar fosfat pH 6,8 dengan waktu pengujian selama 240 menit. Suhu larutan dijaga sesuai dengan suhu normal tubuh manusia yaitu $37^0 \pm 0,5^0C$ dengan pengadukan terus menerus pada kecepatan 50 rpm.

Pada pelepasan obat dari Gambar 4.11 dapat dilihat bahwa F1,F2, dan F3 melepaskan lebih dari 50% ketoprofen pada menit ke 45 sampai 60 menit pertama dari jumlah kumulatif zat aktif yang dilepaskan. Ketiga film bukal mencapai jumlah kumulatif obat yang terdisolusi lebih dari 90% setelah 120 menit. Pada akhir pengujian, film bukal F1,F2,dan F3 terlarut dalam larutan disolusi. Hal ini sesuai dengan hasil pengujian daya mengembang film bukal yang telah dilakukan sebelumnya. Dari hasil uji disolusi yang telah dilakukan dari semua formula menunjukkan bahwa tidak adanya perbedaan pengaruh *plastisizer* terhadap pelepasan obat yang berbasis KPE gelatin-karaginan.

Dalam sistem pelepasan obat ini kemungkinan efek terapi obat juga mempengaruhi pada film bukal. Sebagai model obat digunakan ketoprofen dimana film bukal ini digunakan untuk menghilangkan rasa sakit, konsentrasi obat yang keluar diharapkan tinggi agak cepat berefek.



Keterangan: Setiap angka menunjukkan rata-rata (n=3)

Gambar 4.11 Profil disolusi film bukal ketoprofen pada medium dapar fosfat pH 6,8 suhu $37^0 \pm 0,5^0\text{C}$ selama 240 menit

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Kompleks polielektrolit (KPE) antara gelatin dan karaginan dapat digunakan sebagai basis sediaan bukal terbentuk baik dengan perbandingan 1:1 (v/v) yang ditunjukkan dengan karakteristik gugus fungsi, karakteristik termal, karakteristik daya mengembang, karakteristik kekuatan gel dan karakteristik kekuatan mukoadhesif.
2. Konsentrasi basis yang dapat digunakan untuk membuat film bukal terbaik adalah 3% (b/v).
3. Film bukal yang mengandung propilen glikol sebagai *plastisizer* terbaik adalah konsentrasi 30% karena memiliki kekuatan mukoadhesif yang cukup kuat dan elastis.

5.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian selanjutnya yaitu mengubah formula yang dibuat untuk menentukan jenis pelepasan yang diinginkan serta menggunakan alat yang sudah terstandarisasi karena berpengaruh pada homogenitas film bukal yang dihasilkan.

DAFTAR ACUAN

- Abruzzo, A., Bigucci, F., Cerchiara, T., Cruciani, F., Vitali, B., dan Luppi, B. (2012). Mucoadhesive chitosan/gelatin films for buccal delivery of propranolol hydrochloride. *Carbohydrate Polymers: Elsevier* 87, 581-588.
- Ali, M. A. M., Mohamed, M. I., dan Haider, M. (2011). Buccal Mucoadhesive Films Containing Antihypertensive Drug: In vitro/ in vivo Evaluation. *J.Chem. Pharm.* 3(6), 665-686.
- Beppu, M. M., Santos, D. O. L., Silva, D. A. M., dan Vieira, A. M. G. A. (2011). Natural-based plastisizers and biopolymer films: A review. *European Polymer Journal* 47, 254-263.
- Berger, J., Reist, M., Mayer, J.M, Felt, O., Peppas, N.A., dan Gurny, R. (2004). Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 57, 35–52.
- Bhise, K. S., Dhumal, R. S., Chauhan, B., Paradkar, A., dan Kadam, S.S. (2007). Effect of oppositely charged polymer and dissolution medium on swelling, erosion, and drug release from chitosan matrices. *AAPS PharmSciTech* 8(2), E1-E9.
- Carvalho, F. C., Bruschi, M. L., Evangelista, R. C., dan Gremiã, M. P. D. (2010). Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 46, 1 – 17.
- Chittchang, M., Johnston, T.P. dan Miller, N.S. (2005). The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 57, 1666-1691.
- Choudhury, A., Das, S., Dhangar, S., Kapasiya, S., dan Kanango, A. (2010). *International Journal of PharmTech Research* 2, 1050-1057.
- Craig, D.Q.M. dan Reading, M. (ed.). (2007). *Thermal Analysis of Pharmaceuticals*. Boca Raton: CRC Press.

- Deshmane, S.V., Channawar, M. A., Chandewar, A.V., Joshi, U. M., dan Biyani, K. R. (2009). Chitosan based sustained release mucoadhesive buccal patches containing verapamil HCl. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 1*, 216-229.
- Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia. (2007). *Farmakologi Dan Terapi* (Ed.V). Jakarta: Gaya Baru.
- Farmakope Indonesia* (Ed. IV). (1995). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Glicksman, M. (1982). *Food hydrocolloids*. Boca Raton: CRC Press, Inc. 83-92.
- Gunasekaran, S., Wang, T., dan Chai, C. (2006). Swelling of pH-sensitive chitosan-poly(vinyl alcohol) hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science* 102, 4665-4671
- Harmita. (2006). *Buku ajar analisis fisikokimia*. Jakarta: Cipta Kreasi Bersama.
- 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 (5), 315 – 323.
- Kellaway, I. W., Ponchel, G., dan Duchêne, D. (2003). Oral mucosal drug delivery. Dalam : Rathbone, M. J., Hadgraft, J., dan Roberts, M. S. *Modified release drug delivery technology*, 349-369.
- Lala, R., Thorat, A.A., Gargote, C.S., dan Awari, N.G. (2011). Preparation of buccoadhesive polymeric film of ketoprofen and its evaluation. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 6 (6), 267-274.
- Lankalapalli S & Kolapalli V. (2009). Polyelectrolyte complexes: a review of their applicability in drug delivery technology. *Ind. J Pharm Sci* 71 (5), 481-487.
- Lii, C., Chen, H., Lu, S., dan Tomasik, P. (2003). Electrosynthesis of k- carrageenan complexes with gelatin. *Journal of Polymers and the Environment*, 11 (3), 115-121.

- Li, Yifan, Huiping Jia, Qinglai Cheng, Fusheng Pan, dan Zhongyi Jiang. 2011. Sodium Alginate-Gelatin Polyelectrolyte Complex Membranes with Both High Water Vapor Permeance and High Permselectivity. *Journal of Membrane Science* 375, 304-312.
- Mohamed, M. I., Haider, M., dan Ali, M. A. M. (2011). Buccal mucoadhesive films containing antihypertensive drug: *in vitro/in vivo* evaluation. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 3(6), 665-686.
- Mathiowitz, E. (1999). *Controlled Drug Delivery (Vol. 1 & 2)*. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Mc. Elay, J. C. dan Hughes, C. M. (2007). Drug delivery : buccal route. Dalam : Swarbrick, J. (ed). *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, 1071 – 1081.
- Mitra, A. K., Alur, K. H., dan Johnston, T. P. (2007). Peptides and proteins : buccal absorption. Dalam : Swarbrick, J. (ed) *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, 2664 – 2677.
- Morales, J.O. dan Mc.Conville, J. T. (2011). Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal film. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 77, 187–199
- Patel, V. M., Prajapati, B. G., dan Patel, M. M. (2007). Design and characterization of chitosan-containing mucoadhesive buccal patches of propranolol hydrochloride. *Acta Pharm.* 57, 61–72
- Peh, K. K. dan Wong, C.F. (1999). Polymeric films as vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical, and bioadhesive properties. *J. Pharm Pharmaceut Sci* 2 (2), 53-61.
- Pena, Cristina, Koro de la Caba, Arantxa E, Roxana R, Inaki M. (2010). Enhancing Water Repellence and Mechanical Properties of Gelatin Films by Tannin Addition. *Bioresource Technology* 101, 6836-6842.
- Piyakulawat, P., et al. (2007). Preparation and evaluation of chitosan/carrageenan beads for controlled release of sodium diclofenac. *AAPS PharmSciTech* 8(4), 1-11.

- Punitha, S. dan Girish, Y. (2010). Polymers in mucoadhesive buccal drug delivery system – a review. *Int. J. Res. Pharm. Sci* 1(2), 170-186.
- Rowe, R.C., Sheskey P.J., dan Owen, S.C. (2006). *Handbook of Pharmaceutic Excipients* (5th ed.). London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Säkkinen, M. (2003). Biopharmaceutical evaluation of microcrystalline chitosan as release-rate controlling hydrophilic polymer in granules for gastroretentive druge delivery. *Academic dissertation Faculty of Science of the University of Helsinki*.
- Schmitz, T., Grabovac, V., Palmberger, T. F., Hoffer, M. H., dan Bernkop- Schnürch, A. (2008). Synthesis and characterization of a chitosan-*n*-acetyl cysteine conjugate. *International Journal of Pharmaceutics* 347, 79–85.
- Semalty, M., Semalty, A., dan Kumar, G. (2008). Formulation and characterization of mucoadhesive buccal films of glipizide. *Indian J Pharm Sci* 70, 43 -48.
- Skulason, S., Asgeirsdottir, M. S., Magnusson, J. P., dan Kristmundsdottir, T. (2009). Evaluation of polymeric films for buccal drug delivery. *Pharmazie* 64, 197–201.
- Smart, J.D. (2005). The Basic and Underlying Mechanism of Mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1556-1568.
- Surini, S., et al. (2003). Release phenomena of insulin from implantable device composed of a polyion complex of chitosan and sodium hyaluronate. *J. Contr. Release* 90, 290-301.
- Tabata, Yasuhiko dan Yoshito Ikada. (1998). Protein release from gelatin matrices. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 287-301.
- Velde, F. & Ruiter, G. A. (2005). Carrageenan. In A. Steinbuchel & S. K. Rhee. *Polysaccharides and polyamides in the food industry*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 87-110.
- Young, Simon. (2005). Gelatin as a delivery vehicle for the controlled release of bioactive molecules. *J. of Controlled Release*. 256– 274.



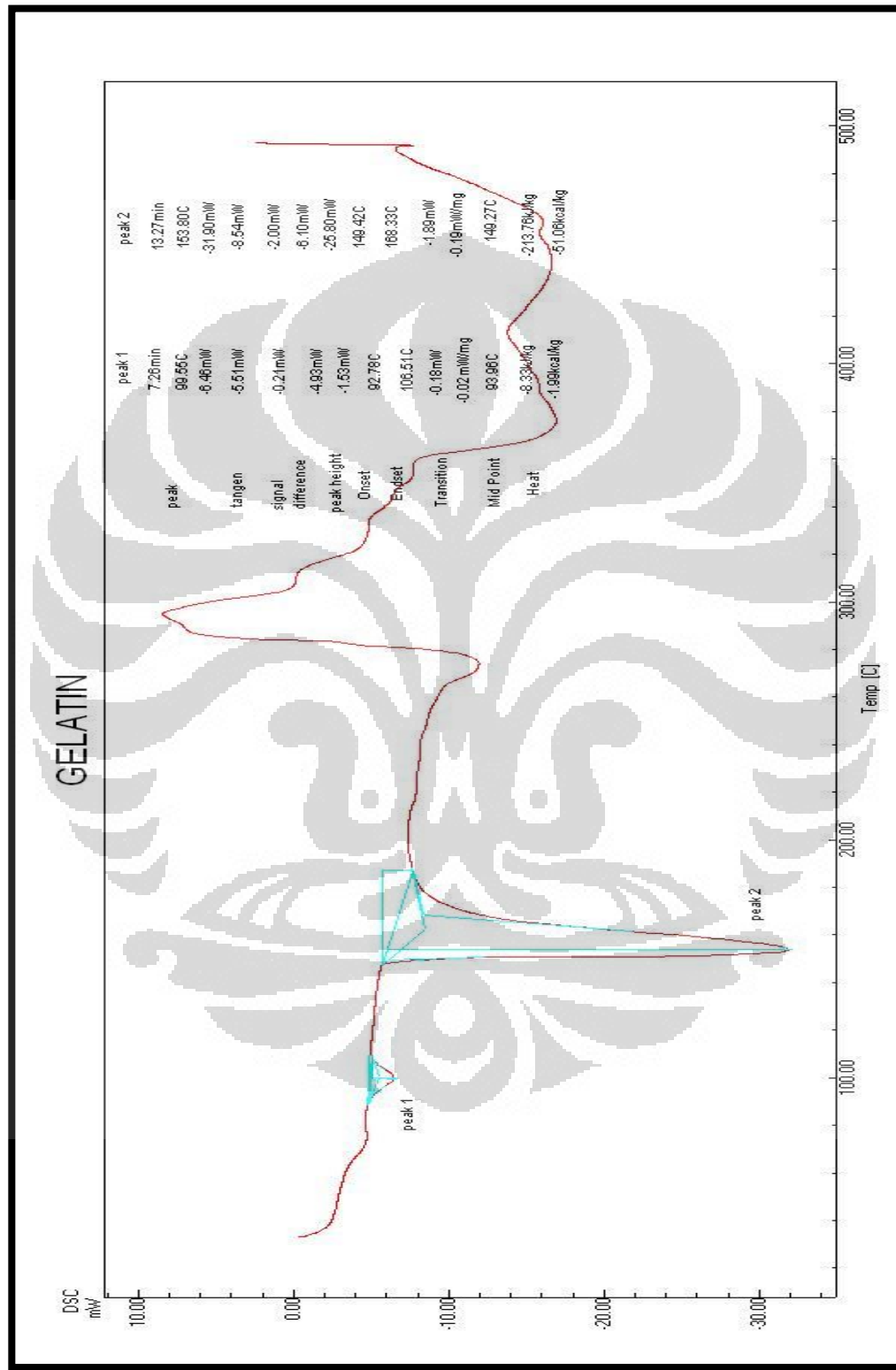
LAMPIRAN



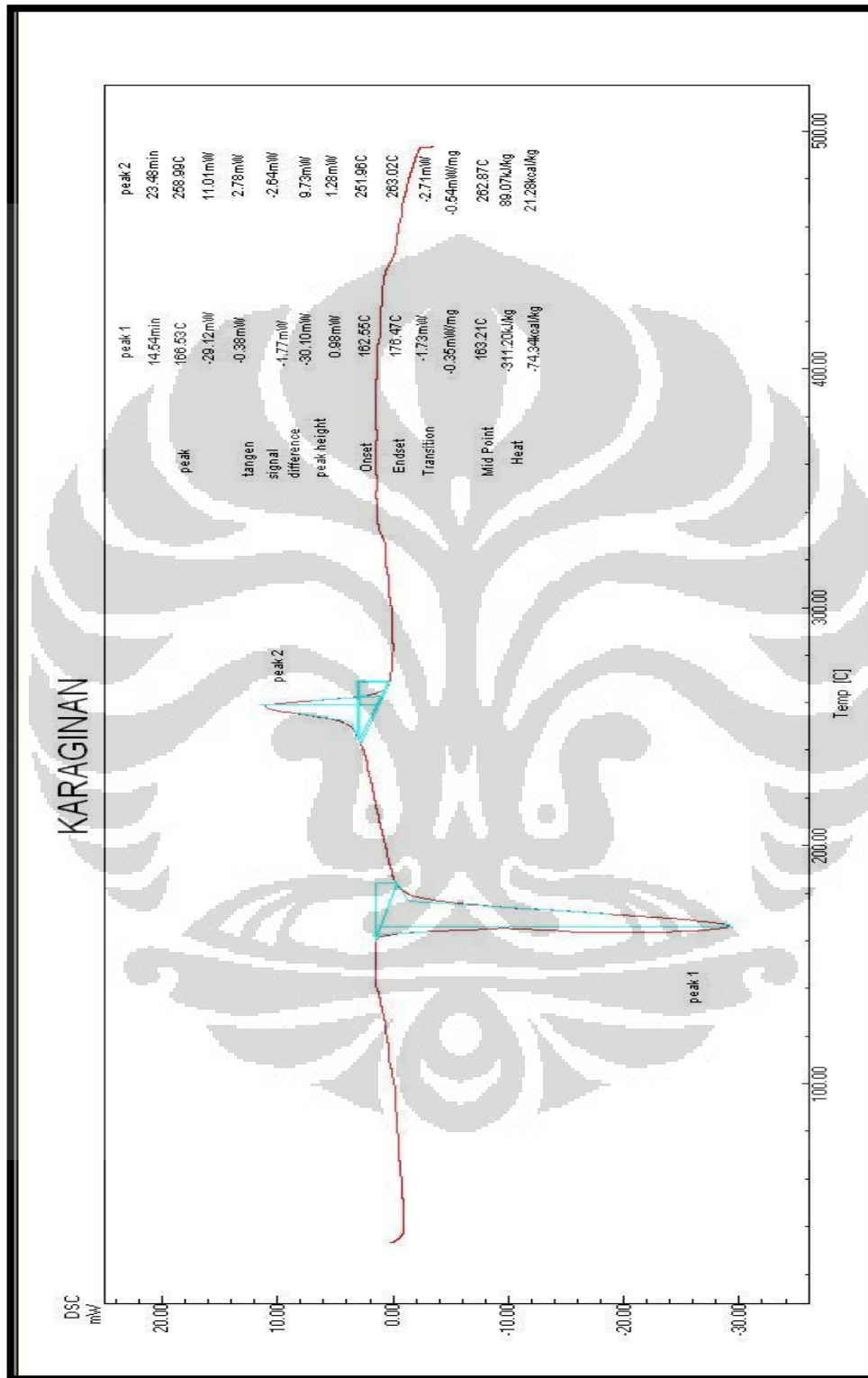
Daftar Lampiran

Lampiran Gambar	1-18
Lampiran Tabel	19-24
Lampiran Perhitungan	25
Lampiran Sertifikat Analisis	26-29

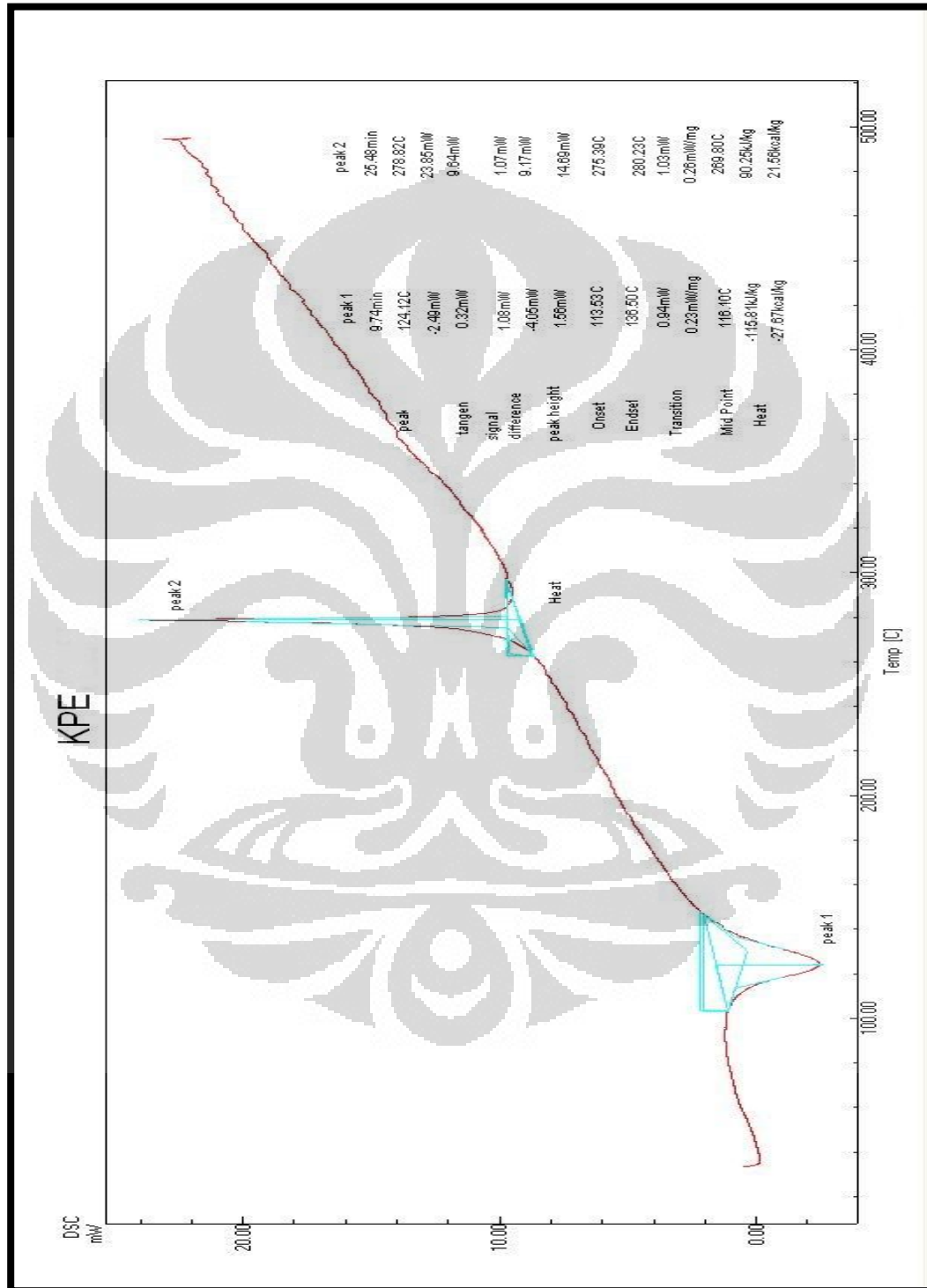
Lampiran 1. Termogram gelatin



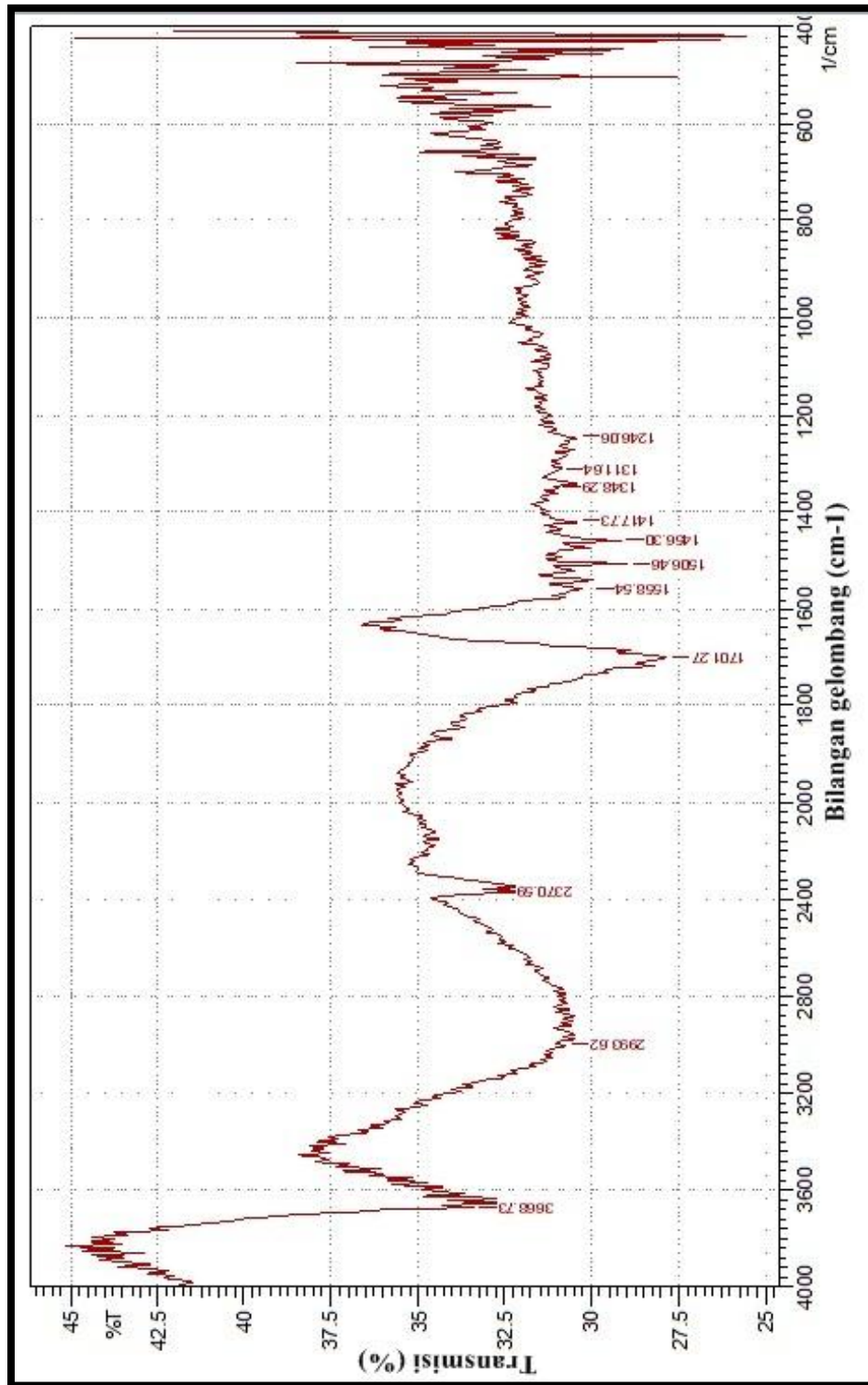
Lampiran 2. Termogram karaginan



Lampiran 3. Termogram KPE gelatin-karaginan

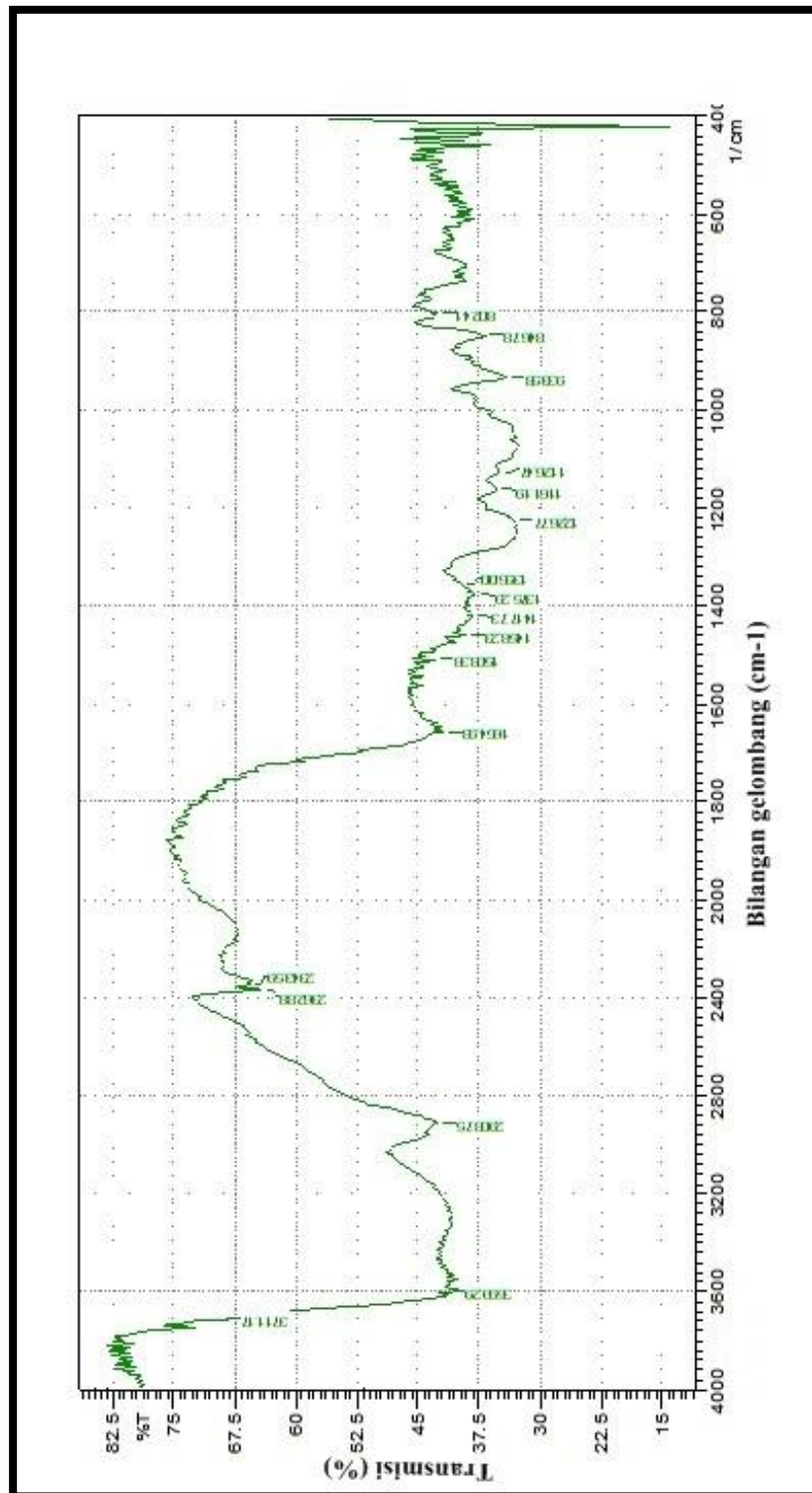


Lampiran 4. Spektrum inframerah gelatin



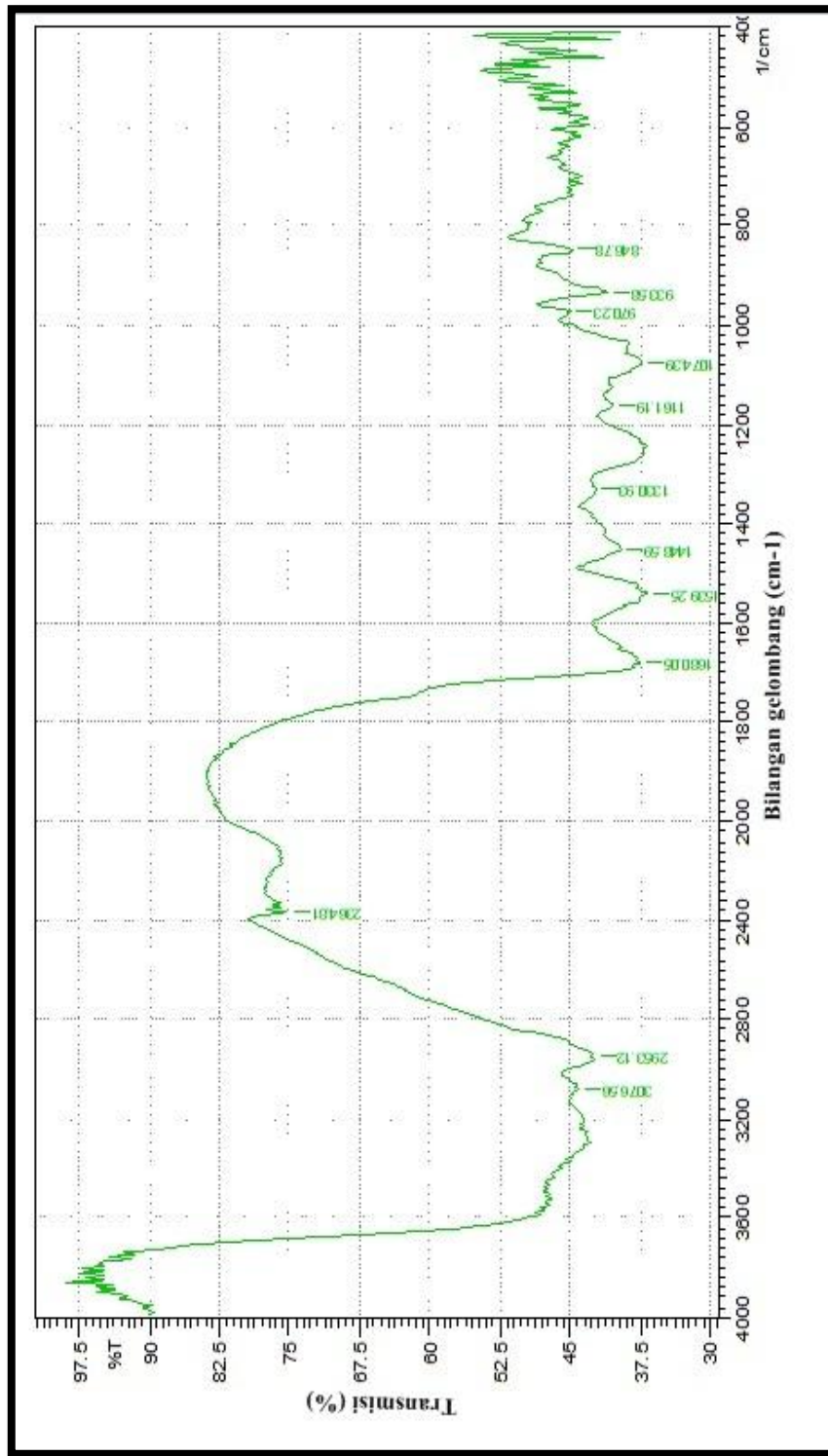
- Keterangan:
- a) 1558,54 cm^{-1} : gugus amin
 - b) 1701,27 cm^{-1} : gugus keton
 - c) 2400-3400 cm^{-1} : gugus karboksilat (-COOH)

Lampiran 5. Spektrum inframerah karaginan



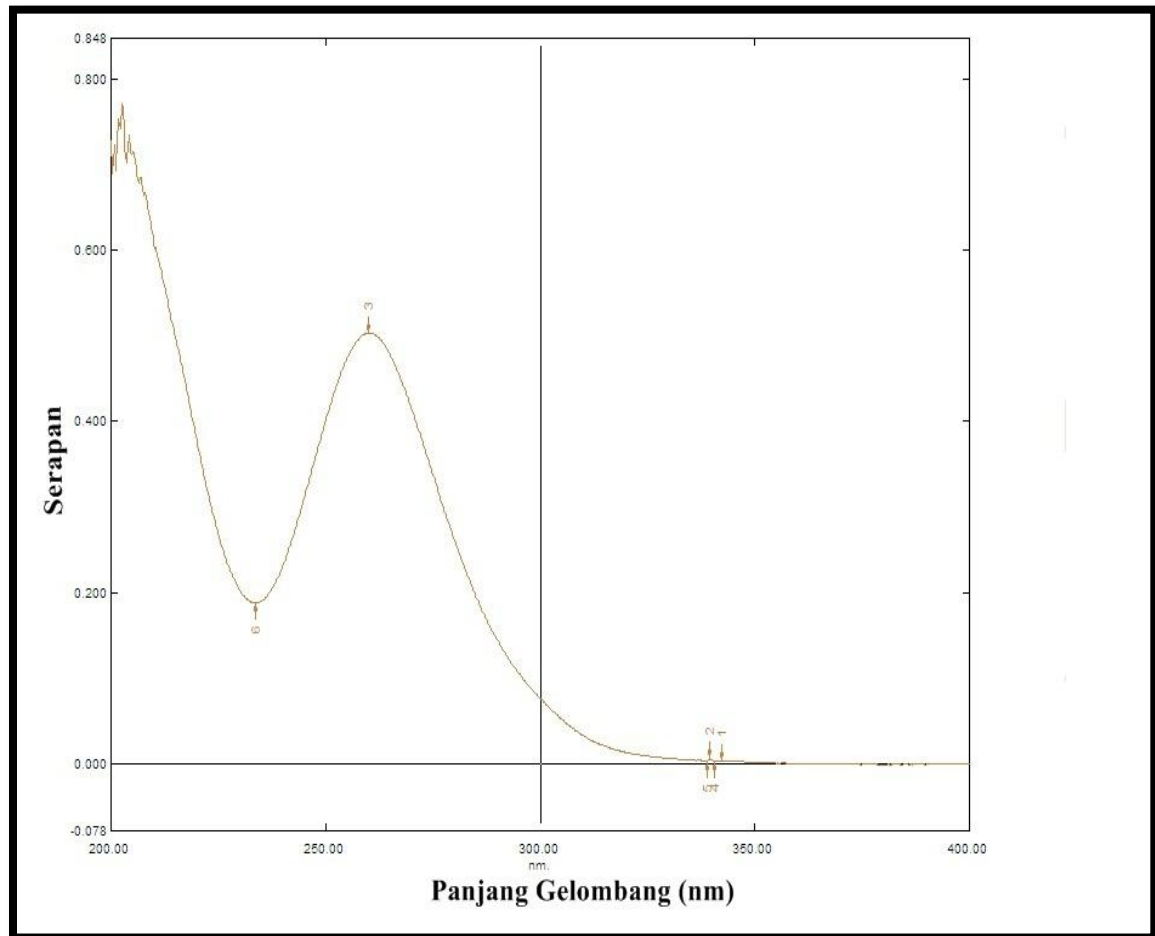
- Keterangan:
- a) 1356 cm⁻¹ dan 1375 cm⁻¹ : gugus sulfon
 - b) 2400 – 3400 cm⁻¹ :gugus OH karboksilat (-COOH)

Lampiran 6: Spektrum inframerah KPE gelatin-karaginan



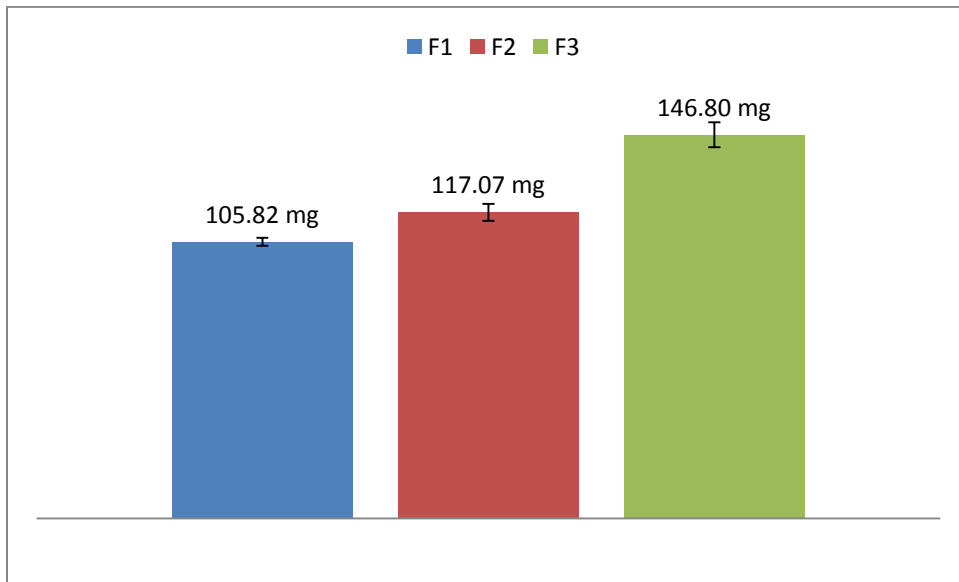
Keterangan: a) 1539,25 cm^{-1} dan 1680,05 cm^{-1} : gugus amin
 b) 1161,19 cm^{-1} dan 1330,93 cm^{-1} : gugus sulfon
 c) 2400-3400 cm^{-1} : gugus karboksilat (-COOH)

Lampiran 7. Panjang gelombang maksimum 260 nm ketoprofen dalam dapar fosfat pH 6,8

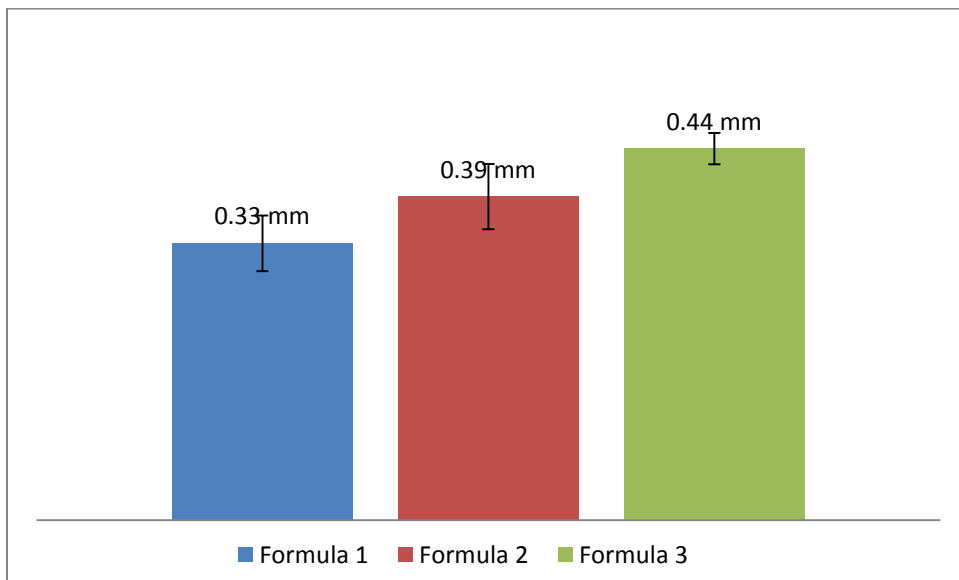


Lampiran 8. *Alat Texture analyzer*

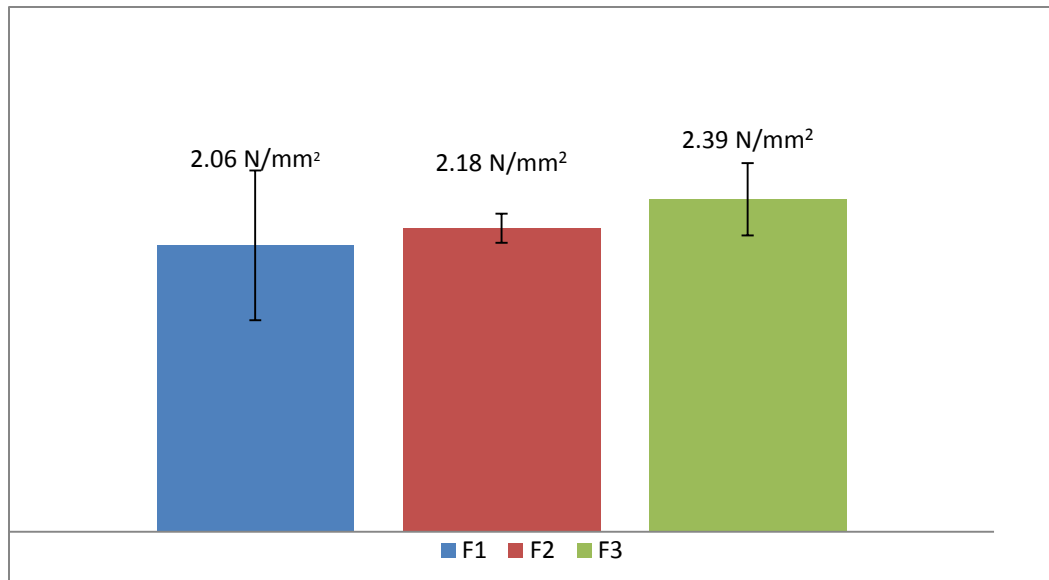


Lampiran 9. Grafik keseragaman bobot film bukal ketoprofen

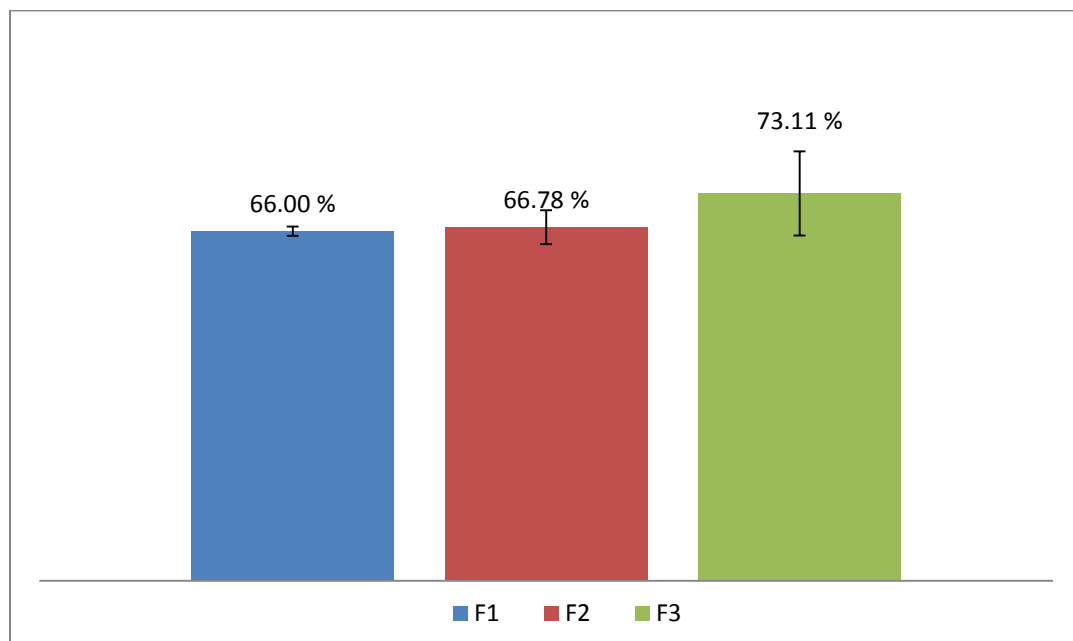
Keterangan: Tiap angka menunjukkan rata-rata (n= 20)

Lampiran 10. Grafik keseragaman tebal film bukal ketoprofen

Keterangan: Tiap angka menunjukkan rata-rata (n= 20)

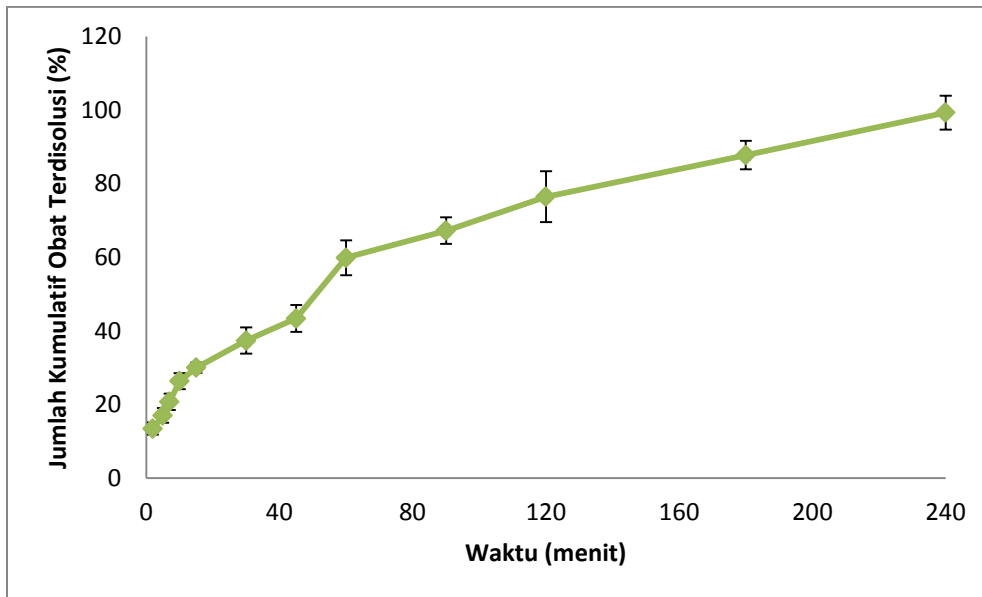
Lampiran 11. Grafik kekuatan peregangan film bukal ketoprofen

Keterangan: Tiap angka menunjukkan rata-rata (n= 3)

Lampiran 12. Grafik persentasi elongasi film bukal ketoprofen

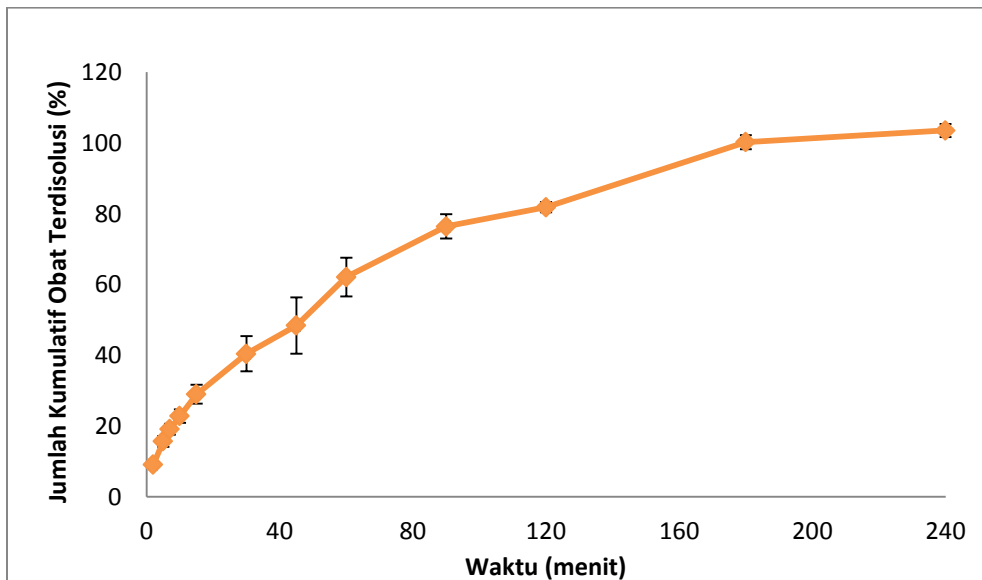
Keterangan: Tiap angka menunjukkan rata-rata (n= 3)

Lampiran 13. Profil disolusi film bukal ketoprofen F1

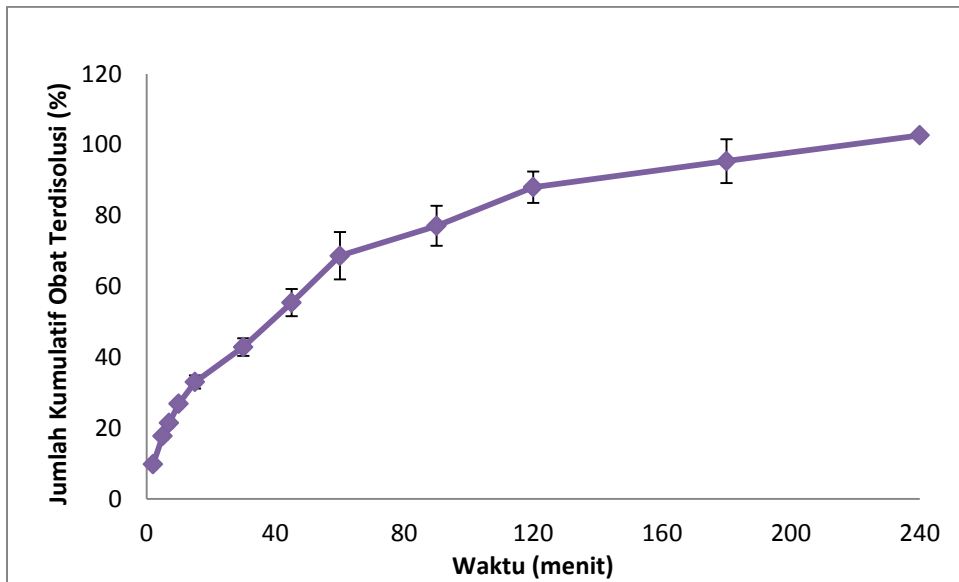


Keterangan: Tiap angka menunjukkan rata-rata (n= 3)

Lampiran 14. Profil disolusi film bukal ketoprofen F2



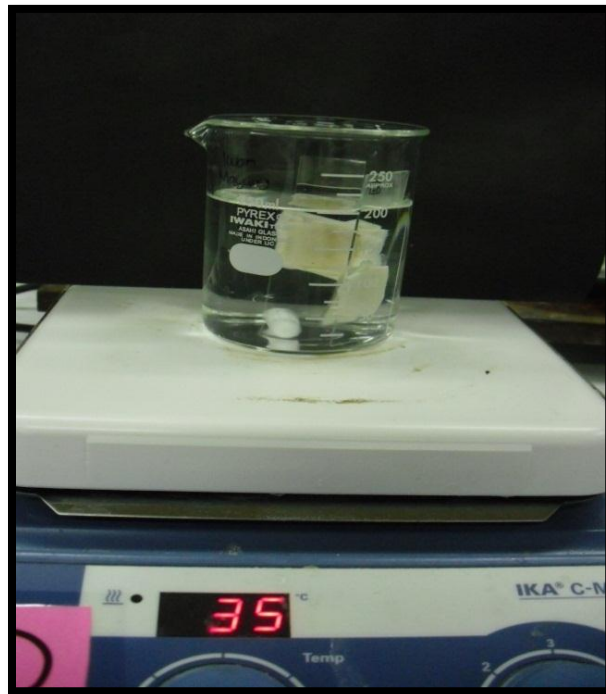
Keterangan: Tiap angka menunjukkan rata-rata (n= 3)

Lampiran 15. Profil disolusi film bukal ketoprofen F3

Keterangan: Tiap angka menunjukkan rata-rata (n= 3)

Lampiran 16. alat *moisture balance* untuk kadar air

Lampiran 17. Uji waktu mukoadhesif film bukal ketoprofen



Lampiran 18. Uji disolusi film bukal ketoprofen



Lampiran 19. Hasil daya mengembang KPE gelatin-karaginan dalam medium dapar fosfat pH 6,8 suhu $37^0 \pm 0,5^0\text{C}$ selama 2 jam

Waktu (menit)	Gelatin (%)	KPE (%)	Karaginan (%)
15	0	17.28	315.01
30	0	67.98	338.73
45	0	81.61	351.16
60	0	102.77	366.47
75	0	103.84	369.48
90	0	114.68	377.00
105	0	123.40	384.07
120	0	126.20	394.90

Keterangan: Tiap angka menunjukkan rata-rata (n= 3)

Lampiran 20. Hasil serapan ketoprofen pada berbagai konsentrasi dalam medium dapar fosfat pH 6,8 pada panjang gelombang 260 nm

Konsentrasi (ppm)	Serapan
3	0,210
4	0,250
5	0,319
6	0,378
8	0,504
10	0,630

Keterangan:

a = 0,008

b = 0,062

r = 0,9998

y = $0,008 + 0,062x$

Lampiran 21. Data kesegaman bobot film bukal ketoprofen

No	F1 (mg)	F2 (mg)	F3 (mg)
1	106,2	115,6	145,3
2	105,7	112,7	145,3
3	107,5	112,7	138,8
4	106,5	112,7	139,4
5	105,5	115,2	145,3
6	106,5	115,2	154,5
7	106,5	115,2	141,2
8	106,5	114,8	145,3
9	105,7	115,2	145,3
10	108,4	117,3	154,5
11	108,4	117,3	148
12	106,5	118,8	145,7
13	106,5	117,5	146,2
14	106,5	123,6	149
15	105	122,2	140,3
16	103,7	121,3	145,3
17	104,5	122,6	151,1
18	103,7	117,4	153,2
19	104	117,7	151
20	102,5	116,4	151,2
Rata-Rata	105,82 ± 1,55	117,07 ± 3,25	146,80 ± 4,75

Keterangan: Tiap angka menunjukkan rata-rata (n= 20)

Lampiran 22. Data keseragaman tebal film bukal ketoprofen

No	F1 (mm)	F2 (mm)	F3 (mm)
1	0.33	0.34	0.47
2	0.31	0.38	0.42
3	0.34	0.31	0.43
4	0.34	0.40	0.46
5	0.32	0.31	0.45
6	0.29	0.34	0.48
7	0.30	0.47	0.41
8	0.31	0.43	0.45
9	0.45	0.38	0.46
10	0.31	0.40	0.43
11	0.34	0.39	0.45
12	0.36	0.41	0.44
13	0.34	0.40	0.45
14	0.32	0.40	0.42
15	0.32	0.41	0.42
16	0.34	0.39	0.46
17	0.33	0.39	0.44
18	0.32	0.40	0.45
20	0.32	0.40	0.45
Rata-Rata	$0,33 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,04$	$0,44 \pm 0,02$

Keterangan: Tiap angka menunjukkan rata-rata (n= 20)

Lampiran 23. Hasil uji daya mengembang film bukal dalam medium dapar fosfat pH 6,8 suhu $37^0 \pm 0,5^0\text{C}$ selama 4 jam

Waktu (Menit)	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)
5	69,27 \pm 0,27	174,04 \pm 0,28	171,33 \pm 0,27
10	88,91 \pm 0,27	211,14 \pm 0,09	192,88 \pm 0,43
15	102,67 \pm 0,18	224,18 \pm 0,09	213,95 \pm 0,46
30	120,99 \pm 0,27	253,33 \pm 0,13	220,43 \pm 0,50
45	132,16 \pm 0,25	280,58 \pm 0,27	246,60 \pm 0,35
60	157,29 \pm 0,12	296,46 \pm 0,35	275,05 \pm 0,56
90	160,63 \pm 0,14	317,17 \pm 0,39	286,23 \pm 0,48
120	164,60 \pm 0,14	354,12 \pm 0,55	320,73 \pm 0,54
180	176,27 \pm 0,08	368,56 \pm 0,40	350,04 \pm 0,64
240	180,88 \pm 0,05	412,64 \pm 0,50	368,10 \pm 0,53

Keterangan: tiap angka menunjukkan rata-rata angka (n=3)

Lampiran 24. Pelepasan ketoprofen dalam medium dapar fosfat pH 6,8 suhu $37^0 \pm 0,5^0\text{C}$ selama 240 menit

Waktu (menit)	Jumlah Kumulatif Ketoprofen Terdisolusi (%)		
	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)
0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
2	13,45 \pm 1,66	9,12 \pm 0,62	9,75 \pm 0,59
5	17,00 \pm 2,02	15,69 \pm 1,54	17,71 \pm 0,90
7	20,72 \pm 2,18	19,13 \pm 1,54	21,39 \pm 0,95
10	26,36 \pm 2,16	22,81 \pm 1,89	26,88 \pm 0,98
15	29,99 \pm 1,39	28,98 \pm 2,69	32,97 \pm 1,85
30	37,34 \pm 3,57	40,40 \pm 4,97	42,89 \pm 2,48
45	43,36 \pm 3,65	48,39 \pm 7,99	55,38 \pm 3,84
60	59,85 \pm 4,72	62,08 \pm 5,50	68,63 \pm 6,68
90	67,23 \pm 3,57	76,39 \pm 3,40	77,10 \pm 5,65
120	76,44 \pm 6,90	81,79 \pm 1,45	88,02 \pm 4,45
180	87,73 \pm 3,86	100,20 \pm 2,00	95,38 \pm 6,23
240	99,28 \pm 4,58	103,50 \pm 1,86	102,66 \pm 0,86

Keterangan: tiap angka menunjukkan rata-rata angka (n=3)

Lampiran 25. Perhitungan jumlah kumulatif pelepasan ketoprofen dari film bukal

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

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

Keterangan :

W_t = Jumlah kumulatif ketoprofen yang terdisolusi pada waktu t




W_0 = Banyaknya ketoprofen yang terdapat dalam film

C = Konsentrasi ketoprofen yang terdisolusi pada waktu t



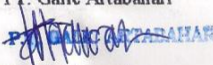
V_1 = Volume medium disolusi

V_2 = Volume cairan yang dipipet


Lampiran 26. Sertifikat analisis kappa-karaginan

<u>Parameter</u>	<u>Hasil Uji</u>
<u>CERTIFICATE OF ANALYSIS</u> ORIGINAL	
 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	
	
<u>Product Specification</u> Material : Semi Refined Carrageenan (Food Application) Product Code : ICNU 306 (Kappa) Batch No. : ICNU20093 Production date : 02.10.2010 ; Expired date : 02.10.2012 Tanggal Pengiriman : 18.10.2010 Tujuan : Quantity : 10 Kg	
Form	Powder
Color	Cream to light brown
Moisture Content	8.31
Using Halogen Moisture Analyser	
Ash	27.60 %
pH	9.27
(1.5 % sol'n at 60 °C)	
<u>Gel Strength</u>	
• Viscosity	
(1,5 % at 75 °C)	23.75 cps
Using Brookfield RVF spindle 1 @ 20 rpm	
• Salt gel	
(1,5 % gel in 0,2 % KCL at 10 °C)	457 g/cm²
Using LFRA Texture Analyser	
Microbiologi :	
• Total Plate Count	9,000 colony/gr
• Yeast & Mould	Negative
Nett Weight	25 kg/bag
Particle Size	Pass 150 M (106 µm),min 95 %
Shelf life	24 months
Cara Penyimpanan	Max temp ruang 30°C
	Max humidity 60 %
PT. Galic Artabahari	
 Tatiek Sivawati QC Manager	

Lampiran 27 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		 ISO 9001 - 2008
CERTIFICATE OF ANALYSIS		
ORIGINAL		
<u>Product Specification</u>		
Material	: Semi Refined Iota Carrageenan	
Product Symbol	: ID1006 (Iota)	
Batch Number	: ID20033	
Production Date	: 04.05.2010 ; Expired date : 04.05.2012.	
Tanggal Pengiriman	: 18.10.2010	
Tujuan	:	
Quantity	: 10 Kg	
<u>Parameter</u>	<u>Hasil Uji</u>	
Form	Powder	
Color	Cream to Brown powder	
Moisture Content	8.85 %	
Ash	30.04 %	
pH	9.35	
(1.5 % at 75° C)		
Gel Strength		
• Viscosity	16.25 cps	
(1.5% gel in water at 75°C)		
Brookfield Viscometer RVF		
(spindle No.1,20 rpm)		
• Salt gel	149 g/cm ²	
(2 % gel in 0.2% KCl + 0.2% CaCl ₂ at 20°C)		
Microbiologi		
• 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 28. Sertifikat analisis ketoprofen



 13AK02300
 B/12/11/0294A

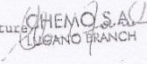
CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product: KETOPROFEN

Batch : 4102459001 ✓ Quantity : 300.00 KGR
 MFG. Date : December 2010 ✓ Retest Date : December 2013 ✓

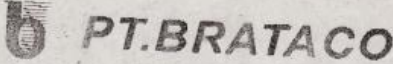


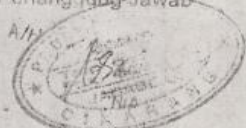
TEST	SPECIFICATIONS	RESULTS
DESCRIPTION	White or almost white crystalline powder	Conforms ✓
IDENTIFICATION	IR: similar to the reference standard UV: similar to the reference standard	Conforms Conforms
MELTING POINT	93.0 - 96.0°C	94.7 - 95.1°C ✓
SULPHATED ASH	Not more than 0.1 %	0.05 % ✓
LOSS ON DRYING	Not more than 0.5 %	0.14 % ✓
RELATED SUBSTANCES (HPLC)	Any single impurity: not more than 0.5 % Total impurities: not more than 1.0 %	0.39 % ✓ 0.69 % ✓
ASSAY	98.5 - 100.5 % on dried substance	99.7 % ✓
BULK-DENSITY LOOSE	0.19 - 0.25 g/ml	0.22 g/ml ✓
BULK-DENSITY TAPPED	0.29 - 0.36 g/ml ✓	0.32 g/ml ✓
REMARKS	This product complies with BP 93	
STORAGE CONDITIONS	Hygroscopic: Preserve in tight container	

The above data results have been received from the Quality Control Dept.

Technical Director Signature 

Chemo S.A. Lugano Branch, Via F. Pelli 17, P.O. Box, 6901 Lugano, Switzerland
 Tel. + 41 91 973 21 01 Fax + 41 91 973 21 06 www.chemogroup.com
 Swiss VAT nr. 655 671 Austrian VAT nr. ATU64506412

Lampiran 29. Sertifikat analisis propilen glikol

HASIL PEMERIKSAAN		
Nama Bahan	Propylene Glycol	
No Batch	: J 0672/09 (XE 0602N628)	
Ex	: Dow Chemical Co.	
E.D	: 05-2011	
Grade	: Farma	
		
Jenis Pemeriksaan	Persyaratan USP NF 19	Hasil
Pemerian	Cairan kental jernih, tidak berwarna, tidak berbau, rasa agak manis, hygroskopik	sesuai
Kelarutan	Dapat bercampur dgn air, dengan etanol dan dengan kloroform	sesuai
Index Bias	1,431 - 1,433	1,432
Bobot per-ml	1,035 g - 1,037 g/ml	1,0358 g/ml
pH		6,32
Keasambasaan	10 ml + 50 ml aquadest+ indikator brom (ymol blue 3/ls, titrasi dengan NaOH 0.1 atau H2SO4 0.1 N, kurang dari 0.3 ml	0.1 ml NaOH
Kesimpulan: Memenuhi Syarat.		
Pemeriksa	Cikarang, 26-10-2009	Penanggung Jawab
		
Rian Pratama Akbar		Dra. Tri Hartati
Analisis		Apoteker SIK 3836/B
<p>HEAD OFFICE : Cikarang No. 11-19, 089447, P.O. BOX 10150, Telp. (021) 3121211, Cikarang, Jawa Barat, Indonesia. E-mail: info@brataco.com</p> <p>BRANCH OFFICE :</p> <ul style="list-style-type: none"> * JOMBANG : Jember Raya No. 1, 61452, Telp. (031) 2501113, Cikarang, Jawa Barat, Indonesia. E-mail: info@brataco.com * BANGKUNING : Jl. Raya No. 1, 35131, Telp. (021) 4504943-54 Fax: (021) 4152011 * KATANGKANG : Jl. Raya No. 1, 02030, Telp. (021) 8077122, 8036165 Fax: (021) 8031949 * TANGERANG : Jl. Raya No. 1, 02021, Telp. (021) 7210304-319 Fax: (021) 7210110 * PANGKAJENE : Jl. Raya No. 1, 04121, Telp. (041) 8415272, 8415939 Fax: (041) 8414893 * SOERABAYA : Jl. Raya No. 1, 61452, Telp. (031) 2501113, Cikarang, Jawa Barat, Indonesia. E-mail: info@brataco.com * SURABAYA : Jl. Raya No. 1, 61452, Telp. (031) 2501113, Cikarang, Jawa Barat, Indonesia. E-mail: info@brataco.com * MEDAN : Jl. Raya No. 1, 01111, Telp. (061) 4140272, 4140110 Fax: (061) 4140394 <p>SUB BRANCH OFFICE : TAMPARUNG, BODOLU, CILACANG, CIREBON, TANGKALPURA, SOLO, PURWOREJO, TEGAL, MALANG, SIDOARJO, GAMPANG, PELLIWANG, MAJALINGGA</p> <p>The National Chemicals and Ingredients Distributor</p>		