



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PENGEMBANGAN GRANUL MUKOADHESIF DILTIAZEM  
TERTAHAN DI LAMBUNG MENGGUNAKAN EKSIPIEN  
KOPROSES KARAGENAN DAN PRAGELATINASI PATI  
SINGKONG PROPIONAT**

**TESIS**

**ENGGOM KOMARIAH  
0906576965**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM MAGISTER ILMU KEFARMASIAN  
DEPOK  
JULI 2012**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PENGEMBANGAN GRANUL MUKOADHESIF DILTIAZEM  
TERTAHAN DI LAMBUNG MENGGUNAKAN EKSIPIEN  
KOPROSES KARAGENAN DAN PRAGELATINASI PATI  
SINGKONG PROPIONAT**

**TESIS**

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

**ENGGKOM KOMARIAH  
0906576965**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM MAGISTER ILMU KEFARMASIAN  
DEPOK  
JULI 2012**

ii

## **SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME**

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

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

Depok,



Engkom Komariah

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Engkom Komariah

NPM : 0906576965

Tanda Tangan : 

Tanggal : 5 Juli 2012

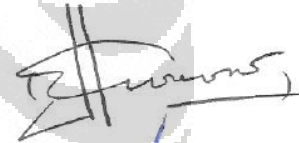
## HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh :  
Nama : Engkom Komariah  
NPM : 0906576965  
Program Studi : Magister Ilmu Kefarmasian  
Judul Tesis : Pengembangan Granul Mukoadhesif Diltiazem  
Tertahan di Lambung Menggunakan Eksipien  
Koproses Karagenan dan Prigelatinasi Pati  
Singkong Propionat

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

### DEWAN PENGUJI

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



Pembimbing II : Dr. Arry Yanuar, M.Si., Apt.



Penguji : Dr. Silvia Surini, M.Pharm.Sc., Apt.



Penguji : Dr. Hasan Rachmat M., DEA., Apt.



Penguji : Dr. Iskandarsyah M.S., Apt.



Ditetapkan di : Depok  
Tanggal : 5 Juli 2012

## KATA PENGANTAR/UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT atas berkah dan rahmatnya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister dalam Jurusan Ilmu Kefarmasian, Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Saya menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan, penelitian, sampai pada penyusunan tesis ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan tesis ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

- (1) Prof. Dr. Effionora Anwar, M.S selaku dosen pembimbing pertama atas waktu, masukan dan bimbingan yang telah diberikan serta Ketua Program Pascasarjana Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.
- (2) Dr. Arry Yanuar, M.Si. selaku dosen pembimbing kedua
- (3) Prof. Dr. Yahdiana Harahap, M.S. selaku Ketua Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.
- (4) Seluruh dosen/staf pengajar Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.
- (5) Seluruh laboran dan karyawan Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.
- (6) Suami, orang tua dan keluarga yang telah memberikan dukungan material dan moral.
- (7) Sahabat yang telah membantu saya dalam penelitian dan penyusunan tesis ini.

Akhir kata, saya berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga tesis ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Penulis

2012

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

---

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

Nama : Engkom Komariah  
NPM : 0906576965  
Program Studi : Magister Ilmu kefarmasian  
Departemen : Farmasi  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Jenis karya : Tesis

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

“Pengembangan Granul Mukoadhesif Diltiazem Tertahan di Lambung Menggunakan Eksipien Koproces Karagenan dan Prigelatinasi Pati Singkong Propionat”.

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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 5 Juli 2012

Yang menyatakan



( Engkom Komariah )

## ABSTRAK

Nama : Engkom Komariah  
Program Studi : Magister Farmasi  
Judul : Pengembangan Granul Mukoadhesif Diltiazem Tertahan di Lambung Menggunakan Eksipien Koproses Karagenan dan Pragelatinasi Pati Singkong Propionat

Sediaan tertahan di lambung (*gastroretentive*) merupakan sediaan yang didesain untuk dapat memperpanjang waktu tinggal sediaan di lambung yang merupakan salah satu tempat terjadinya absorpsi obat di dalam tubuh. Sistem penghantaran mukoadhesif merupakan salah satu bentuk sediaan tersebut dengan mekanisme penempelan pada mukosa lambung. Oleh karena itu pengembangan eksipien baru untuk bentuk sediaan tersebut perlu untuk dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk melihat kemampuan eksipien koproses pragelatinasi pati singkong propionat (PPSP) dan karagenan sebagai matriks sediaan mukoadhesif tertahan di lambung. Pembuatan eksipien koproses ini didahului dengan pembuatan PPSP menggunakan anhidrida asam propionat sebagai agen pensubstitusi gugus alkilnya. Kemudian di koproses dengan campuran kappa-iota karagenan (1:1) dengan perbandingan campuran kappa-iota karagenan (1:1) : PPSP 1:1, 1:2 dan 1:3. Hasil karakterisasi eksipien koproses menunjukkan peningkatan viskositas dan kemampuan bioadhesif dibandingkan dengan eksipien penyusunnya. Eksipien koproses yang dihasilkan tersebut kemudian dibuat sediaan granul mukoadhesif. Granul mukoadhesif berbahan dasar eksipien koproses (F1, F2 dan F3) dan berbahan dasar PPSP (F4) serta karagenan (F5) dapat menempel pada mukosa lambung dan mengatur pelepasan obat hingga 32 jam untuk F1, F2, F3 dan F5, sedangkan 16 jam untuk F4. Granul F3 yang berbahan dasar eksipien koproses C memiliki kekuatan mukoadhesif pada mukosa lambung paling besar yaitu 5,2 gF dan dapat bertahan selama 10 jam pada uji bioadhesif *in vitro* dan 3 jam pada uji wash off, serta memiliki kadar obat dalam lambung tertinggi pada jam ke-1, 2 dan 4 yaitu berturut-turut 92,19%; 76,84%; 47,33% pada uji bioadhesif *in vivo*. Sebagai kesimpulan, penelitian ini memberikan gambaran bahwa eksipien koproses C yang merupakan campuran PPSP dengan karagenan kappa-iota (1:1) dengan ratio 3:1 berpotensi untuk digunakan sebagai polimer bioadhesif.

Kata Kunci : Prigelatinasi, pati singkong, karagenan, mukoadhesif, eksipien koproses.  
xviii + 133 halaman : 36 gambar, 9 tabel; 56 lampiran  
Tinjauan Pustaka : 46 (1986-2011)



## ABSTRACT

Name : Engkom Komariah  
Program Study : Master of Pharmaceutical Science  
Title : Development of Gastroretentive Mucoadhesive Diltiazem Granules Using Coprocessed Excipient Carrageenan and Prigelatinized Cassava Starch Propionate

Gastroretentive dosage form has been designed to prolong gastric residence time of drug delivery system, mucoadhesive is one of of kind of them which is retained dosage form on the stomach with adhesiveness, so development in excipient for gastroretentive dosage form is needed. The purpose of the present study was to develop and characterize coprocessed excipient pregelatinized cassava starch propionate (PCSP) and carrageenan. Coprocessed excipient product consists of carrageenan ( $\kappa$ -iota = 1:1) and PCSP in ratio 1:1, 1:2 and 1:3. PCSP was prepared with propionic anhydride in aqueous medium. The product was mixed with carragenan ( $\kappa$ -iota = 1:1), and characterized physicochemical and functional properties. After that, the coprocessed excipient was used as mucoadhesive granules. Granules F1, F2 and F3 were made from coprocessed excipient while granules F4 and F5 were made from PCSP and carrageenan respectively. The result of these studies indicated that coprocessed excipient carrageenan-PCSP is suitable material for gastroretentive dosage form and drug controlled release. All formula of granules can adhere to gastric mucus and can controlled drug release for 32 hours for F1, F2, F3 and F3, while 16 hours for F4. The F3 granules were made from excipient coprocessed C have highest mucoadhesive properties on stomach, still remain for 10 hours in bioadhesive in vitro test and 3 hours in wash off test and also have highest percentage drug on the stomach at 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 4<sup>th</sup> hours with values 92,19%; 76,84%; 47,33% respectively. pada uji bioadhesif in vivo. These results suggested that excipient coprocessed C were a promising polimer for gastroretentive dosage form.

Keyword : Prigelatinized, Carrageenan, Cassava Starch, Mucoadhesive, Coprocessed Excipient.

xviii + 133 pages : 36 figure; 9 table; 56 appendices

Bibliography : 46 (1986-2011)

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	ii
SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....	iv
HALAMAN PENGESAHAN .....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....	vii
ABSTRAK .....	viii
ABSTRACT .....	ix
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xv
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Tujuan Penelitian .....	5
1.3. Hipotesis Penelitian .....	5
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
2.1. Modifikasi Pati Singkong .....	6
2.2. Karagenan .....	9
2.3. Koproproses .....	11
2.4. Sistem Bioadhesif .....	14
2.5. Diltiazem Hidroklorida .....	16
2.6. Kinetika Pelepasan Obat .....	17
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN .....</b>	<b>18</b>
3.1. Bahan .....	18
3.2. Alat .....	18
3.3. Pembuatan Eksipien Koproproses Karagenan-Pragelatinasi Pati Singkong Propionat .....	19

3.4. Evaluasi dan Karakterisasi Eksipien Koproces Karagenan-PPSP .....	21
3.5. Preparasi Granul Mukoadhesif Diltiazem Hidroklorida .....	23
3.6. Evaluasi dan Karakterisasi Granul Mukoadhesif Diltiazem HCl .....	26
<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>35</b>
4.1. Pembuatan Eksipien Koproces Karagenan-Pragelatinasi Pati Singkong Propionat .....	35
4.2. Evaluasi dan Karakterisasi Eksipien Koproces Karagenan-PPSP .....	41
4.3. Preparasi Granul Mukoadhesif Diltiazem HCl .....	59
4.4. Evaluasi dan Karakterisasi Granul Mukoadhesif Diltiazem HCl .....	60
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>78</b>
5.1. Kesimpulan .....	78
5.2. Saran .....	78
<b>DAFTAR ACUAN .....</b>	<b>80</b>

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Struktur Kimia Amilosa dan Amilopektin Pati .....	7
Gambar 2.2. Reaktifitas Gugus Hidroksi pada Molekul Anhidroglukosa ....	9
Gambar 2.3. Struktur Kimia Kappa Karagenan .....	10
Gambar 2.4. Struktur Kimia Iota Karagenan .....	11
Gambar 2.5. Struktur Kimia Lambda Karagenan .....	11
Gambar 2.6. Proses yang Menggambarkan Metode Koproses.....	13
Gambar 2.7. Struktur Kimia Diltiazem Hidroklorida .....	16
Gambar 4.1. Reaksi Identifikasi Sisa Anhidrida Propionat Pada Air Cucian dengan $\text{KMnO}_4$ .....	36
Gambar 4.2. Reaksi yang Terjadi pada Proses Esterifikasi Pati dengan Ahidrida Propionat .....	37
Gambar 4.3. Bentuk Pati Singkong dan PPSP Dilihat dari Mikroskop Cahaya Terpolarisasi .....	38
Gambar 4.4. Bentuk Fisik Eksipien Koproses dan Bahan Penyusunnya .....	40
Gambar 4.5. Mikrograf SEM Eksipien dan Penyusunnya .....	41
Gambar 4.6. Spektrum FT-IR Anhidrida Propionat .....	44
Gambar 4.7. Spektrum FT-IR PPSP, Pati Singkong dan PPS .....	45
Gambar 4.8. Spektrum FT-IR Kappa dan Iota Karagenan .....	46
Gambar 4.9. Spektrum FT-IR Eksipien Koproses .....	47
Gambar 4.10. Termogram Pati Singkong dan PPSP .....	48
Gambar 4.11. Termogram Kappa, Iota, dan Campuran Kappa-Iota Karagenan (1:1) .....	50
Gambar 4.12. Termogram Eksipien Koproses .....	51
Gambar 4.13. Viskositas Eksipien Koproses pada Konsentrasi 5% b/v dalam Aquadest pada Kecepatan Viskometer Brookfield 1 rpm .....	52
Gambar 4.14. Rheogram Larutan Eksipien 5% (b/v) dalam Aquadest .....	53
Gambar 4.15. Kekuatan Gel Eksipien Koproses .....	54
Gambar 4.16. Grafik Distribusi Ukuran Partikel Eksipien Koproses .....	55
Gambar 4.17. Profil Daya Mengembang Eksipien pada (a) Medium Klorida	

pH 1,2 .....	57
Gambar 4.18. Profil Daya Mengembang Eksipien pada Medium Fosfat pH 7,4 .....	58
Gambar 4.19. Kekuatan Bioadhesif Eksipien pada Mukosa Lambung dan Usus .....	59
Gambar 4.20. Granul Mukoadhesif Diltiazem HCl .....	60
Gambar 4.21. SEM Granul Mukoadhesif Diltiazem .....	61
Gambar 4.22. Distribusi Ukuran Partikel Granul Mukoadhesif Diltiazem HCl .....	62
Gambar 4.23. Profil Daya Mengembang Granul Mukoadhesif dalam Medium Klorida pH 1,2 .....	64
Gambar 4.24. Granul F1 Ketika Uji <i>Wash Off</i> .....	65
Gambar 4.25. Profil Daya Melekat Granul pada Uji Bioadhesif <i>In Vitro</i> .....	67
Gambar 4.26. Profil Daya Melekat Granul pada Uji <i>Wash Off</i> .....	68
Gambar 4.27. Diagram Kekuatan Mukoadhesif Granul pada Lambung Tikus .....	70
Gambar 4.28. Profil Pelepasan Diltiazem HCl dari Matriks Granul Mukoadhesif pada Medium Klorida pH 1,2 .....	71
Gambar 4.29. Persentase Kadar Diltiazem dalam Lambung Tikus Setelah Pemberian 1, 2 dan 4 Jam Secara Oral .....	77

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Model Kinetika Pelepasan Obat .....	17
Tabel 2.2. Syarat Obat Terlarut untuk Sediaan Lepas Terkendali .....	17
Tabel 3.1. Perbandingan Koproces Karagenan-PPSP .....	20
Tabel 3.2. Formulasi Granul Uji Pendahuluan .....	24
Tabel 3.3. Formula Granul Mukoadhesif Diltiazem HCl .....	25
Tabel 3.4. Kelompok Uji Tikus Untuk Uji Bioadhesif In Vivo .....	34
Tabel 4.1. Karakterisasi Eksipien Koproces dan Bahan Penyusunnya .....	39
Tabel 4.2. Karakterisasi Granul Mukoadhesif Diltiazem Hidroklorida .....	62
Tabel 4.3. Analisis Kinetika Pelepasan Diltiazem Hidroklorida dari Kelima Formula Granul dalam Medium Klorida pH 1,2 .....	74

## DAFTAR LAMPIRAN

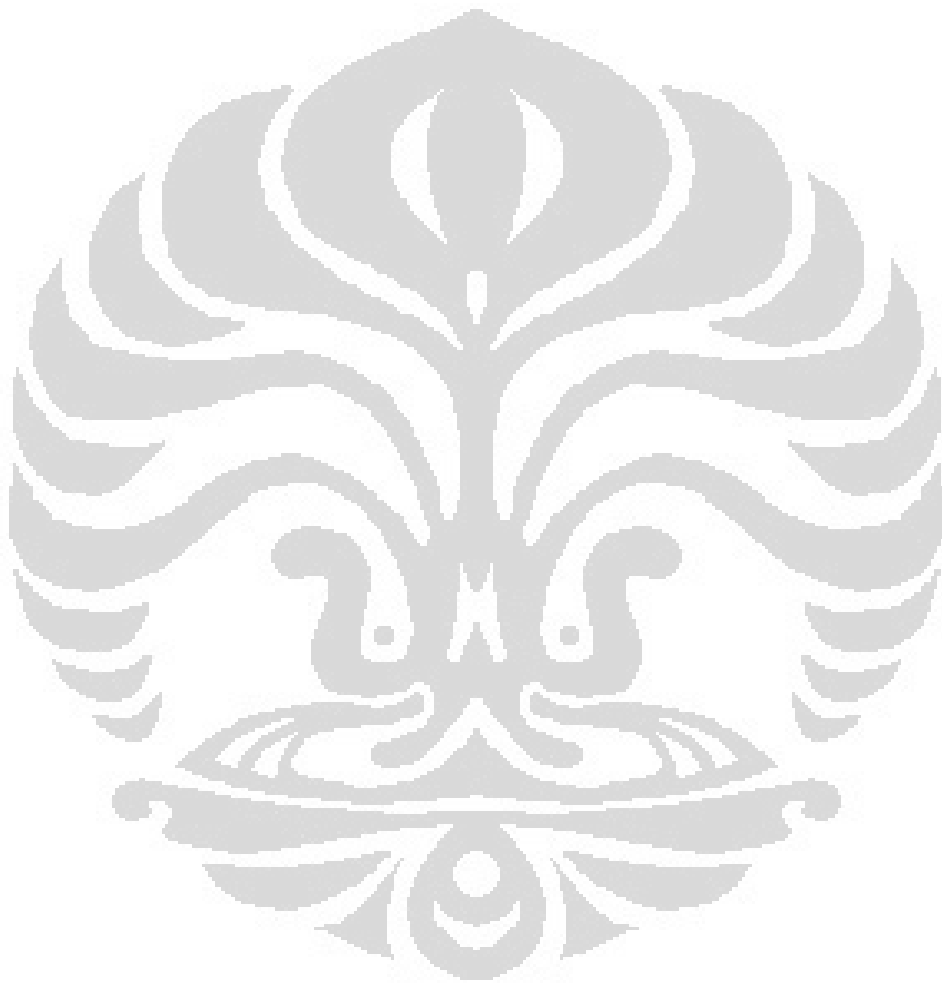
	Halaman
Lampiran 1. Bagan Alur Penelitian .....	85
Lampiran 2. Identifikasi Air Cucian PPSP dengan $\text{KMnO}_4$ .....	86
Lampiran 3. Gambar Spektrum Serapan $\lambda$ Maksimum Diltiazem Hidroklorida dalam Medium Aquadest .....	87
Lampiran 4. Gambar Spektrum Serapan $\lambda$ Maksimum Diltiazem Hidroklorida dalam Medium HCl pH 1,2 .....	88
Lampiran 5. Gambar Kurva Kalibrasi Diltiazem Hidroklorida dalam Medium Larutan Klorida pH 1,2 pada $\lambda$ 236 nm .....	89
Lampiran 6. Gambar Kurva Kalibrasi Diltiazem Hidroklorida dalam Medium Aquadest pada $\lambda$ 236 nm .....	89
Lampiran 7. Kinetika Pelepasan Hidroklorida (a) Model Orde 0 dan (b) Model Higuchi dari Kelima Formula Granul Mukoadhesif .....	90
Lampiran 8. Gambar Kurva Kalibrasi Diltiazem Hidroklorida dengan Menggunakan KCKT .....	91
Lampiran 9. Gambar Kromatogram Diltiazem HCl .....	91
Lampiran 10. Data Serapan Diltiazem Hidroklorida dalam Medium Larutan Klorida pH 1,2 pada $\lambda$ 236 nm.....	92
Lampiran 11. Data Serapan Diltiazem Hidroklorida dalam Medium Aquadest pada $\lambda$ 236 nm .....	93
Lampiran 12. Data Viskositas Larutan PPSP 5% (b/v) .....	94
Lampiran 13. Data Viskositas Larutan Koproses A 5% (b/v).....	95
Lampiran 14. Data Viskositas Larutan Koproses B 5% (b/v).....	96
Lampiran 15. Data Viskositas Larutan Koproses C 5% (b/v).....	97
Lampiran 16. Kekuatan Gel Eksipien Koproses dan Bahan Penyusunnya ....	98
Lampiran 17. Data Uji Daya Mengembang Granul Mukoadhesif pada Medium HCl pH 1,2 .....	99
Lampiran 18. Data Uji Daya Mengembang Eksipien pada Medium Fosfat pH 7,4 .....	99

Lampiran 19. Kekuatan Bioadhesif Eksipien pada Mukosa Lambung .....	100
Lampiran 20. Kekuatan Bioadhesif Eksipien pada Mukosa Usus.....	101
Lampiran 21. Data Daya Uji Mengembang Granul Mukoadhesif pada Medium HCl pH 1,2 .....	102
Lampiran 22. Data Uji Bioadhesif <i>In Vitro</i> Granul Mukoadhesif pada Mukosa Lambung pada Medium HCl pH 1,2 .....	103
Lampiran 23. Data Uji <i>Wash Off</i> Granul Mukoadhesif pada Mukosa Lambung pada Medium HCl pH 1,2 .....	104
Lampiran 24. Data Uji Penjerapan Zat Aktif Dalam Granul .....	105
Lampiran 25. Data Uji Pelepasan Obat <i>In Vitro</i> .....	106
Lampiran 26. Data Perhitungan LLOQ Menggunakan KCKT dengan Persamaan Regresi $y = 0,795x - 0,0541$ ; $r = 0,9994$ .....	107
Lampiran 27. Data Kurva Kalibrasi Diltiazem HCl dalam Bilasan Lambung .....	107
Lampiran 28. Data Uji Presisi dan Akurasi Diltiazem Hidroklorida dalam Bilasan Lambung Menggunakan KCKT .....	108
Lampiran 29. Data Uji Perolehan Kembali (% Recovery) Diltiazem dalam Bilasan Lambung <i>In Vitro</i> Menggunakan KCKT .....	109
Lampiran 30. Data Uji Efisiensi Pengerokan Granul Diltiazem pada Lambung Tikus Menggunakan KCKT .....	110
Lampiran 31. Data Penetapan Kadar Diltiazem pada Formula 1 yang Masih Tersisa dalam Lambung Tikus Menggunakan KCKT dengan Persamaan Regresi $y = 0,7891x + 0,0255$ ; $r = 0,9965$ .....	111
Lampiran 32. Data Penetapan Kadar Diltiazem pada Formula 2 yang Masih Tersisa dalam Lambung Tikus Menggunakan KCKT dengan Persamaan Regresi $y = 0,7891x + 0,0255$ ; $r = 0,9965$ .....	112
Lampiran 33. Data Penetapan Kadar Diltiazem pada Formula 3 yang Masih Tersisa dalam Lambung Tikus Menggunakan KCKT dengan Persamaan Regresi $y = 0,744x + 0,0029$ ; $r = 0,9992$ .....	113
Lampiran 34. Termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) dari Pati Singkong .....	114



Lampiran 35. Termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) dari PPSP .....	115
Lampiran 36. Termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) dari Kappa .....	116
Lampiran 37. Termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) dari Iota .....	117
Lampiran 38. Termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) dari Campuran Kappa:Iota (1:1) .....	118
Lampiran 39. Termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) dari Eksipien Koproses A .....	119
Lampiran 40. Termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) dari Eksipien Koproses B .....	120
Lampiran 41. Termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) dari Eksipien Koproses C .....	121
Lampiran 42. Alat Uji Bioadhesif <i>In Vitro</i> .....	122
Lampiran 43. Alat <i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM) .....	123
Lampiran 44. Alat <i>Texture Analyzer</i> .....	123
Lampiran 45. Alat <i>Double Drum Dryer</i> .....	124
Lampiran 46. Sertifikat Analisis Anhidrida Propionat .....	125
Lampiran 47. Sertifikat Analisis Karagenan Kappa .....	126
Lampiran 48. Sertifikat Analisis Karagenan Iota .....	127
Lampiran 49. Sertifikat Analisis Diltiazem HCl .....	128
Lampiran 50. Sertifikat Analisa Propranolol HCl .....	129
Lampiran 51. Sertifikat Analisis Tikus Putih .....	130
Lampiran 52. Hasil Uji <i>t-test</i> Data Bioadhesif <i>In Vitro</i> Granul F3 dan F4 pada Menit Ke 360 .....	131
Lampiran 53. Hasil Uji <i>t-test</i> Data Uji Bioadhesif Granul F3 dan F4 pada Menit Ke 480 .....	132
Lampiran 54. Hasil Uji <i>t-test</i> Data Uji <i>Wash Off</i> Granul F3 dan F4 pada Menit Ke 150 .....	133
Lampiran 55. Hasil Uji Statistik Kekuatan Mukoadhesif Granul dengan ANOVA Satu Arah .....	134

Lampiran 56. Hasil Uji *t-test* Pelepasan Diltiazem Hidroklorida dari Granul  
F3 dan F5 pada Menit Ke 480 ..... 133



# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Perkembangan ilmu farmasi dalam bidang teknologi sediaan farmasi semakin pesat. Penelitian terus dilakukan untuk mengembangkan bentuk-bentuk sediaan baru untuk dapat mengatasi keterbatasan absorpsi dan bioavailabilitas obat di dalam tubuh. Diltiazem hidroklorida merupakan salah satu golongan penghambat kanal ion kalsium yang umum digunakan pada terapi angina pectoris, aritmia dan hipertensi. Namun diltiazem mengalami metabolisme presistemik yang ekstensif dan memiliki bioavailabilitas absolut yang rendah yaitu sekitar 40% dengan variasi antar individu yang besar (Sweetman, 2009). Hal tersebut disebabkan karena diltiazem merupakan substrat enzim CYP 3A4 dan P-glikoprotein (P-gp) yang keduanya terdapat pada usus halus. Jumlah Enzim CYP 3A4 pada usus halus tidak berbeda jauh dengan jumlah yang ada di hati (Watkins, 1996). Selain itu, menurut Ryden dan Jonsson, absorpsi diltiazem lebih efektif pada bagian atas saluran cerna (Rouge, Buri, & Doelker, 1996).

Salah satu alternatif untuk mengatasi keterbatasan absorpsi diltiazem tersebut adalah dengan sistem penghantaran obat yang tertahan di lambung (GRDDS = *Gastro Retentive Drug Delivery System*) sehingga diltiazem dapat diabsorpsi tanpa terpengaruh dengan keberadaan enzim CYP 3A4 dan P-glikoprotein (P-gp) pada usus halus. Bentuk sediaan yang tertahan di lambung (*Gastroretentive Dosage Form*) merupakan salah satu bentuk sediaan yang mengaplikasikan prinsip penghantaran obat dengan pelepasan yang terkendali dimana satu atau lebih bahan obat dilepaskan secara kontinu menurut pola tertentu pada organ sasaran yang spesifik, yaitu lambung. Beberapa sistem yang telah dikembangkan untuk memperpanjang waktu tinggal obat di lambung antara lain sistem penghantaran mukoadhesif (*Mucoadhesive Drug Delivery System*), sistem penghantaran dengan ukuran yang diperbesar (*Swelling and Expanding Drug Delivery System*), sistem

penghantaran dengan densitas yang dikendalikan, terdiri atas sediaan yang dapat mengendap (*Sedimentation Drug Delivery System*) atau dapat mengapung (*Floating Drug Delivery System*) di dalam cairan lambung (Arora, Ali, Ahuja, Khar, & Baboota, 2005; Bardonnnet, Faivre, Falson, Piffaretti, & Pugh, 2006).

Sistem mukoadhesif tertahan di lambung merupakan salah satu alternatif untuk penghantaran diltiazem tersebut. Selain dapat memperpanjang waktu tinggal diltiazem pada daerah sekitar lambung dengan mekanisme pelekatan pada mukosa lambung, bentuk sediaan ini juga dapat mengatur pelepasan diltiazem, sehingga dapat juga mengurangi frekuensi pemberian diltiazem yang umumnya 3-4 kali sehari karena waktu paruhnya yang singkat menjadi 1 kali sehari. Diharapkan dengan bentuk penghantaran ini, absorpsi diltiazem dapat lebih efektif sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya.

Dalam pembuatan sediaan lepas terkendali sistem mukoadhesif tertahan di lambung diperlukan polimer khusus yang dapat melekat pada mukosa lambung dan mengendalikan pelepasan zat aktifnya (Schnurch-Bernkop, 2002). Polimer untuk sediaan mukoadhesif umumnya memiliki karakteristik sebagai berikut (Berner & Shojaei, 2006) :

- 1) Berat molekul yang tinggi yang diperlukan untuk melakukan interpenetrasi dan pembelitan rantai,
- 2) Molekul hidrofilik yang mengandung sejumlah gugus fungsional yang penting untuk membentuk ikatan hidrogen dengan glikoprotein,
- 3) Polielektrolit anionik dengan muatan hidroksil dan karboksil yang tinggi,
- 4) Tekstur permukaan yang kasar sehingga mampu melakukan *mechanical interlocking* dengan mukus.

Salah satu eksipien yang mempunyai karakteristik seperti tersebut diatas dan berpotensi untuk dapat dijadikan polimer mukoadhesif adalah prigelatinasi pati singkong propionat (PPSP). Prigelatinasi pati singkong propionat merupakan modifikasi dari pati singkong baik secara fisika

**Universitas Indonesia**

maupun kimia. Secara fisika melalui proses pragelatinasi dan secara kimia melalui proses esterifikasi. PPSP telah diteliti sebelumnya sebagai granul mukoadhesif dikombinasi dengan derivat selulosa mempunyai daya lekat yang baik, namun belum mampu menahan pelepasan obatnya (Dewirani, 2008).

Keberadaan pati singkong di Indonesia sangatlah berlimpah, namun pemanfaatannya dinilai masih kurang dalam bidang farmasi. Selain dilakukan modifikasi terhadap pati singkong itu sendiri dapat pula dilakukan cara lain untuk meningkatkan nilai fungsional pati singkong tersebut. Salah satunya dengan mencampurnya dengan eksipien yang lain. Akan lebih menarik dan bermanfaat jika eksipien yang ditambahkan juga merupakan hasil kekayaan sumber daya alam Indonesia. Oleh karena itu dipilih karagenan yang merupakan eksipien yang dihasilkan oleh jenis rumput laut yang dapat tumbuh subur di sebagian besar perairan wilayah Indonesia. Jenis rumput laut sebagai sumber karagenan yang diproduksi di Indonesia adalah dari jenis *Eucheuma* (Velde & Ruiters, 2005). Alangkah baiknya apabila manfaat dari kedua sumber daya alam tersebut ditingkatkan, salah satu upayanya adalah dengan menggunakannya sebagai eksipien pada sediaan farmasi.

Karagenan merupakan polimer anionik yang memiliki gugus sulfat ( $\text{SO}_3^-$ ) yang memungkinkan terjadinya ikatan elektrostatik dengan protein mukus yang bermuatan positif. Karagenan telah banyak diteliti dalam dunia farmasi untuk sediaan mukoadhesif, diantaranya penghantaran mukoadhesif menggunakan karagenan dan eudagrit RLPO dalam bentuk tablet menghasilkan matriks bioadhesif yang dapat mengontrol pelepasan obat yang lebih baik pada medium HCl 0,1 N dibandingkan dengan medium fosfat pH 7,4 (Ruiz & Ghaly, 2006). Karagenan juga diteliti sebagai polimer penyusun mikrosfer yang mengandung allopurinol dan agen anestetik lokal untuk pengobatan oral mucositis. Penggunaan kappa karagenan sebagai polimer penyusun mikrosfer menghasilkan pelepasan obat yg lebih lama dibanding dengan iota karagenan (Tomoda et al, 2009). Kappa karagenan

**Universitas Indonesia**

memiliki sifat gel yang kaku namun rapuh, sedangkan iota karagenan memiliki sifat gel yang lemah namun lentur. Sehingga pada penelitian ini digunakan campuran *semirefined* karagenan kappa-iota = 1:1 untuk memperbaiki sifat gel keduanya. Selain itu diketahui pula bahwa Nanaki et al, telah meneliti kemampuan tipe karagenan tunggal maupun campuran dari karagenan tipe kappa, lambda dan iota sebagai matriks *controlled release* dengan model obat tolterodine L-tartrate dimana penggunaan campuran iota-lambda karagenan mampu mengontrol pelepasan tolterodine L-tartrate dibandingkan dengan penggunaan tipe tunggal karagenan (Nanaki, Karavas, Kalantzi, & Bikiaris, 2010). Kemampuan diltiazem yang dapat membentuk kompleks dengan lambda karagenan secara ionik mampu mengontrol pelepasan diltiazem dari matriks karagenan dan tidak dipengaruhi pH karena sifat karagenan yang tergolong polimer asam kuat (Bonferoni, Rossi, Ferrari, Bettinetti, & Caramella, 2000). Hal-hal tersebut menjadikan alasan penggunaan karagenan semakin kuat untuk membantu kekurangan dari PPSP dalam mengontrol pelepasan obat.

Pencampuran karagenan dan PPSP dilakukan menggunakan metode koproses. Eksipien koproses dibuat dengan cara menggabungkan satu eksipien ke dalam struktur partikel dari eksipien lain menggunakan proses seperti *co-drying*. Produk koproses yang mengandung dua polimer yang berbeda sifat fungsional, setelah terjadinya proses pengeringan, menghasilkan karakteristik baru yang berbeda dari polimer asalnya, seperti meningkatkan viskositas atau meningkatkan kekuatan gel, tetapi tidak merubah struktur kimia bahan penyusunnya (Nachaeagari & Bansal, 2004). Eksipien koproses karagenan-PPSP diharapkan dapat menjadi polimer yang baik untuk digunakan sebagai matriks granul mukoadhesif dengan tujuan untuk meningkatkan absorpsi obat pada tempat absorpsinya dengan meningkatkan waktu retensinya dan juga memperpanjang efektivitasnya dengan mengatur pelepasannya.

## 1.2. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Memodifikasi pati singkong menjadi prigelatinisasi pati singkong propionat melalui proses esterifikasi dengan anhidrida propionat dan proses gelatinisasi dan mengkarakterisasi prigelatinasi pati singkong propionat yang dihasilkan, meliputi karakterisasi fisik, kimia dan fungsional.
- b. Membuat eksipien koproses prigelatinasi pati singkong propionat dengan campuran kappa-iota karagenan (1:1) dan mengkarakterisasi eksipien koproses yang dihasilkan secara fisik, kimia dan fungsional.
- c. Membuat sediaan granul mukoadhesif tertahan di lambung dari eksipien koproses yang dihasilkan dan bahan penyusunnya dengan diltiazem hidroklorida sebagai model obat dan mengkarakterisasinya secara *in vitro* dan *in vivo*.

## 1.3. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Prigelatinasi pati singkong propionat yang dihasilkan melalui modifikasi pati singkong secara kimia dan fisika, selanjutnya dicampur dengan kappa-iota karagenan (1:1) menggunakan metode koproses menghasilkan eksipien baru dengan peningkatan sifat fungsional yang bermanfaat pada formulasi sediaan mukoadhesif.
- b. Eksipien koproses prigelatinasi pati singkong propionat dan campuran kappa-iota karagenan (1:1) dapat digunakan sebagai matriks *controlled release* yang memiliki kemampuan menahan pelepasan obat yang lebih baik dibandingkan polimer penyusunnya.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Modifikasi Pati Singkong

##### 2.1.1. Pati Singkong

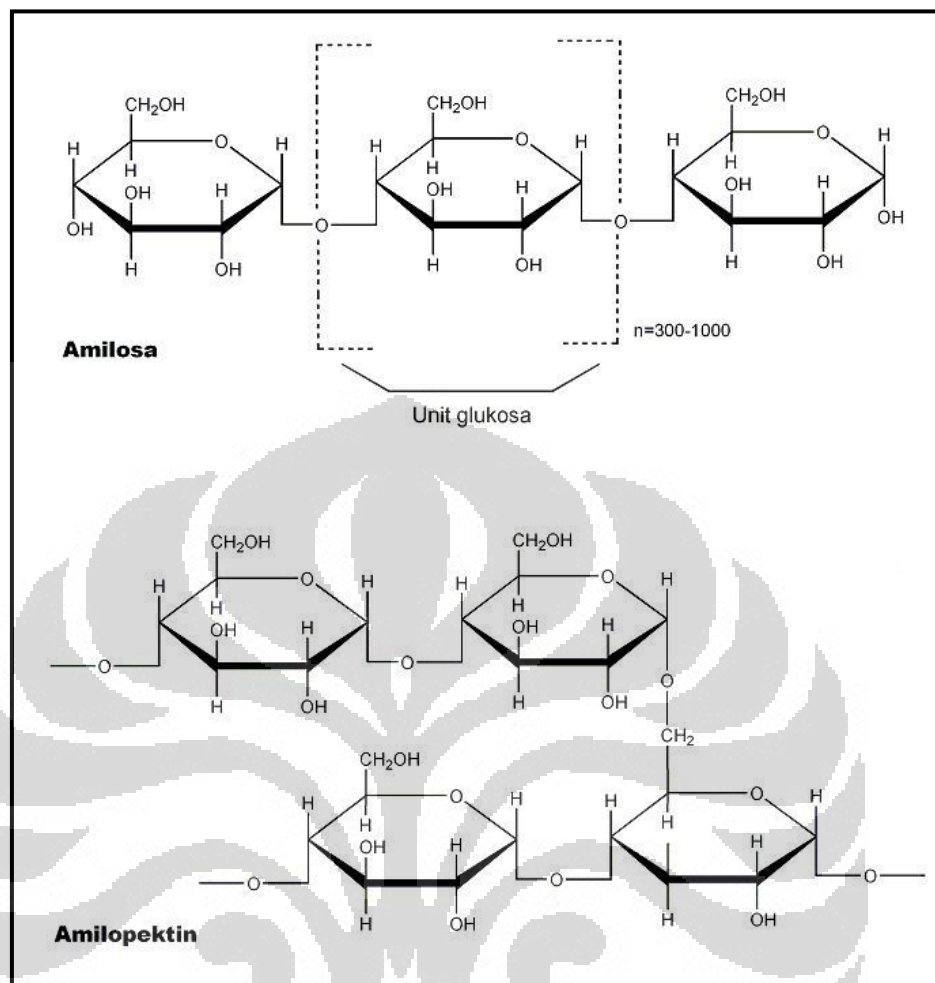
Pati singkong diperoleh dari umbi akar tanaman singkong yang termasuk ke dalam famili *Euphorbiaceae* dan genus *Manihot*. Tanaman singkong ini dibagi menjadi dua spesies *Manihot utilisima* Pohl dan *Manihot palmate* berdasarkan kandungan tinggi atau rendahnya sianida pada umbi akar atau sering disebut juga singkong pahit dan manis (Breuninger, Piyachomkwan, & Sriroth., 2009).

Secara umum pati memiliki dua polimer utama yaitu amilopektin dan amilosa. Amilopektin merupakan polimer rantai cabang dengan unit ikatan  $\alpha$ -D-(1,4) glukosa dan titik percabangan pada ikatan  $\alpha$ -D-(1,6). Amilosa merupakan polimer rantai lurus dengan unit ikatan  $\alpha$ -D-(1,4) glukosa (Jane, 2009).

Pati singkong dibedakan dari pati lainnya oleh kandungan material residunya yang rendah (lemak, protein, abu), kandungan amilosa yang rendah, dan bobot molekul amilosa dan amilopektin yang tinggi. Secara umum, pati singkong memiliki kandungan amilosa 17-20%, berbeda dengan pati jagung (kandungan amilosa 0-70%) dan pati beras (kandungan amilosa 0-40%) (Breuninger, Piyachomkwan, & Sriroth., 2009).

Pada pemeriksaan secara mikroskopik, granul pati singkong nampak halus, granul bulat dengan diameter 4-35  $\mu$ m. Letak hilus di tengah dan biasanya ada celah yang melintasi hilus. Dengan menggunakan teknik penghamburan cahaya nampak bahwa granul pati tapioka memiliki lapisan-lapisan dengan tebal 0,2  $\mu$ m dan jumlah tidak kurang dari 40 lapisan sebagai granul tunggal (Breuninger, Piyachomkwan, & Sriroth., 2009).





**Gambar 2.1.** Struktur kimia amilosa dan amilopektin pati (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009)

### 2.1.2. Modifikasi Pati

Dalam dunia farmasi, pati biasa digunakan dalam formulasi sediaan padat berfungsi sebagai pengikat, pengisi dan penghancur (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009). Untuk meningkatkan sifat positif dari pati, menghilangkan sifat yang tidak diinginkan atau menambah fungsi dari pati ini dapat dilakukan dengan modifikasi terhadap pati baik secara fisika, kimia ataupun gabungan keduanya (Hubber & BeMiller, 2010).

Pada umumnya modifikasi pati secara fisik dilakukan dengan cara pemanasan dan menggunakan tekanan mekanis (Hubber & BeMiller, 2010). Modifikasi pati singkong secara fisik meliputi penggunaan gaya geser (*shear*

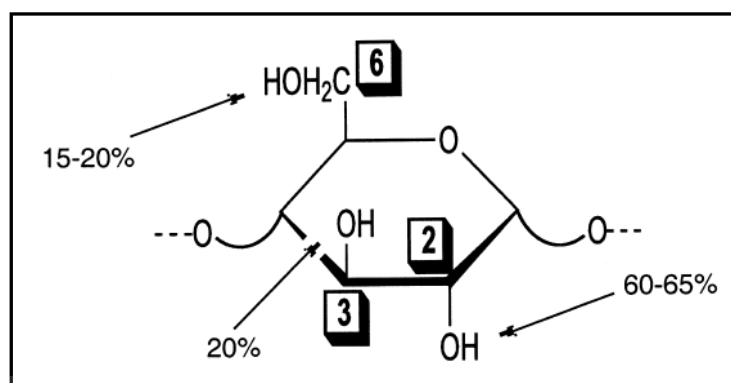
*force*), pencampuran dan pemanasan (Breuninger, Piyachomkwan, & Sriroth., 2009). Prigelatinasi merupakan salah satu contoh modifikasi pati secara fisik. Prigelatinasi dapat dilakukan dengan metode drum dryng, dimana suspensi pati dilewatkan ke dalam drum panas, sehingga dihasilkan partikel kering yang kemudian dihaluskan dan diayak sesuai dengan ukuran partikel yang diinginkan (Xie, Liu, & Cui, 2005)

Kemudian, untuk modifikasi secara kimia meliputi : oksidasi, esterifikasi dan eterifikasi. Modifikasi secara kimia pada pati menghasilkan peningkatan stabilitas molekular terhadap tekanan mekanik, asam dan hidrolisis pada temperatur tinggi; memperoleh viskositas yang diinginkan; meningkatkan interaksi dengan ion elektronegatif atau elektropositif; dan menurunkan laju retrodegradasi (Xie, Liu, & Cui, 2005).

Modifikasi secara kimia dapat dilakukan pada tiga kondisi pati (Xie, Liu, & Cui, 2005):

1. Dalam bentuk suspensi, dimana pati terdispersi dalam air, reaksi kimia diperantarai oleh medium air sampai sifat yang diinginkan tercapai. Suspensi pati kemudian disaring, dicuci dan dikeringkan.
2. Dalam bentuk pasta, dimana pati digelatinisasi menggunakan bahan kimia dengan sedikit air, pasta diaduk dan ketika reaksi telah sempurna, kemudian dikeringkan.
3. Dalam bentuk padat, dimana pati kering dibasahi dengan larutan bahan kimia dalam air, dikeringkan dan terakhir direaksikan pada temperature yang tinggi (misalnya : 100°C).

Pada proses modifikasi pati secara kimia dengan esterifikasi terbentuk ester pati. Ester pati merupakan pati termodifikasi dimana beberapa gugus hidroksil pada pati diganti dengan gugus ester. Tingkat substitusi pada gugus hidroksil sepanjang rantai molekul pati biasanya ditunjukkan dengan derajat substitusi (DS) rata-rata. Derajat substitusi maksimum yang mungkin adalah 3,0 ketika semua gugus hidroksil tersubstitusi pada tiap unit glukosa disepanjang rantai molekul pati dan gugus hidroksil pati yang paling reaktif adalah gugus hidroksil pada atom C<sub>2</sub> (Xie, Liu, & Cui, 2005).



**Gambar 2.2.** Reaktifitas gugus hidroksi pada molekul anhidroglukosa (Van der Burgt, Bergsma, Bleeker, Mijland, Kamerling, & Vliegenthart, 2000 telah diolah kembali)

Media untuk reaksi esterifikasi ini dapat berupa media anhidrous atau media aqueous (Jarowenko, 1986). Dibawah kondisi alkali pati secara tidak langsung dapat bereaksi dengan karboksilat anhidrid, sebagai contoh asetilasi pati dalam suspensi aqueous menggunakan asetat anhidrid pada pH alkali menghasilkan pati asetat dengan DS yang rendah (Xie, Liu, & Cui, 2005)

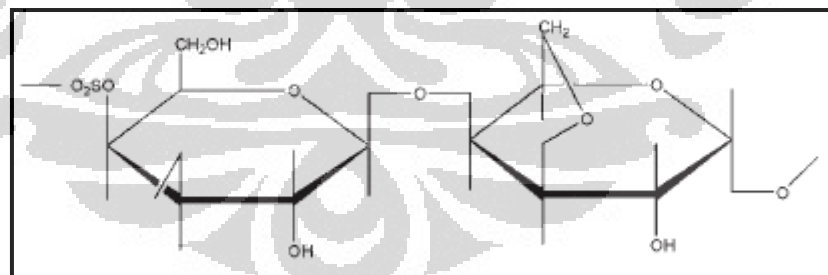
Secara umum preparasi dari esterifikasi ini adalah dengan menyiapkan suspensi pati dalam air pada pH 8, suhu 25 sampai 30°C, kemudian tambahkan asam karboksilat anhidrid perlahan. Setelah penambahan reagen tersebut, campuran diaduk selama 20 sampai 30 menit kemudian pH diatur pada pH 6 sampai 7. Pati termodifikasi kemudian diisolasi dengan pencucian dan pengeringan (Xie, Liu, & Cui, 2005).

## 2.2. Karagenan

Karagenan merupakan senyawa hidrokolid yang terdiri atas ester kalium, natrium, magnesium dan kalium sulfat dengan galaktosa 3,6 anhidrogalaktosa kopolimer (Glicksman, 1982). Komersial karagenan memiliki berat molekul berkisar antara 400-600 kDa dengan berat molekul minimum 100 kDa (Velde & Ruiter, 2005). Untuk produksi secara komersial digunakan spesies dari Rhodophyceae yaitu *Euchema cottonii* dan *Euchema spinosum* yang banyak tumbuh pada terumbu karang dan perairan laut dangkal di wilayah Filipina dan Indonesia (Imeson, 2000)

Karagenan dikelompokkan berdasarkan kandungan 3,6-anhidro-D-galaktosa dan jumlah serta posisi dari gugus ester sulfatnya. Tiga jenis karagenan yang utama yaitu kappa, lambda dan iota. Semua karagenan memiliki struktur umum berupa polisakarida linier yang terdiri dari unit 1,3- $\beta$ -D-galaktopiranosida dan 1,4- $\alpha$ -D-galaktopiranosida. Ikatan 1,3 dijumpai pada 2-sulfat dan 4-sulfat atau kadang-kadang tidak mengandung sulfat. Ikatan 1,4 terdapat pada 2-sulfat dan 6-sulfat, 2,6-disulfat, 3,6-anhidro, serta 3,6-anhidro-2-sulfat. Sulfatasi tidak pernah ada pada atom C<sub>3</sub> (Glicksman, 1982)

Kappa karagenan tersusun dari (1,3)-D-galaktosa-4-sulfat dan (1,4)-3,6-anhidro-D-galaktosa (Glicksman, 1982). Kappa karagenan merupakan jenis karagenan yang paling sukar larut. Bentuk garam sodium dari kappa karagenan mudah larut dalam air dingin, namun garam kalium dari kappa karagenan hanya larut dalam larutan panas. Hidrolisis asam pada kappa karagenan lebih cepat dibandingkan iota karagenan. Kappa karagenan dapat membentuk gel dengan adanya beberapa kation monovalen ( $K^+$ ,  $Rb^+$ ,  $Cs^+$ ,  $NH_4^+$ ). Secara umum gel yang dihasilkan kappa karagenan bersifat keras, kaku dan rapuh serta tidak stabil terhadap pendinginan/pemanasan (Velde & Ruiters, 2005).

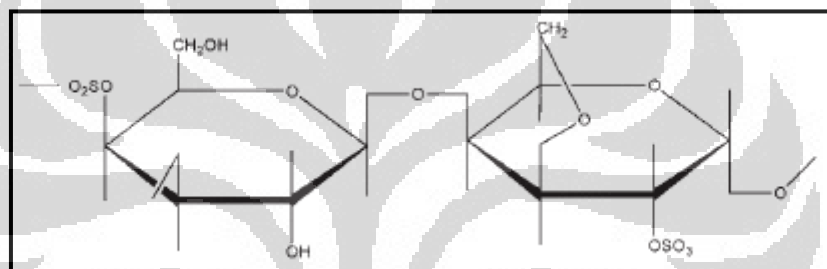


**Gambar 2.3.** Struktur kimia kappa karagenan (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009, telah diolah kembali)

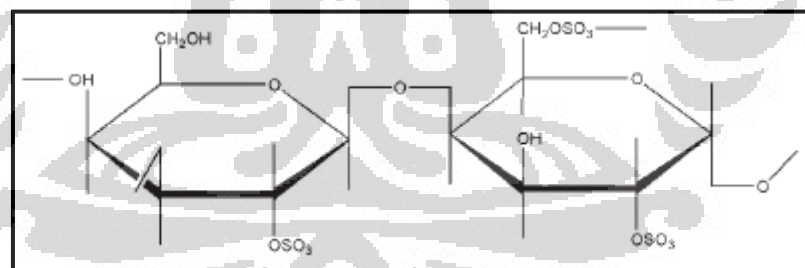
Iota karagenan tersusun dari (1,3)-D-galaktosa-4-sulfat dan (1,4)-3,6-anhidro-D-galaktosa-2-sulfat. Perbedaan yang utama antara tipe kappa dan iota adalah keberadaan 2-sulfat pada (1,4)-3,6-anhidro-D-galaktosa, berakibat pada menurunnya sensitifitas terhadap kalium

(Glicksman, 1982). Iota karagenan memiliki kelarutan diantara kappa dan iota karagenan. Kappa karagenan dapat membentuk gel dengan adanya kalsium dan kekuatannya sebanding dengan jumlah kalsium. Gel iota karagenan lembut dan lemah serta stabil terhadap pendinginan/pemanasan (Velde & Ruiter, 2005).

Lambda karagenan merupakan *non-gelling* karagenan yang tersusun dari (1,3)-galaktosa dan (1,4)-galaktosa-6-sulfat. Lambda karagenan merupakan karagenan yang paling mudah larut karena memiliki gugus hidrofobik 3,6-anhidrogalaktosa yang paling sedikit dan memiliki tiga gugus ester sulfat hidrofilik (Velde & Ruiter, 2005)



**Gambar 2.4.** Struktur kimia iota karagenan (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009, telah diolah kembali)



**Gambar 2.5.** Struktur kimia lambda karagenan (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009, telah diolah kembali)

### 2.3. Koproses

Koproses merupakan suatu konsep baru dari dua atau lebih eksipien yang berinteraksi pada tingkatan partikel (terkait bentuk, ukuran, luas permukaan dan porositas). Tujuannya adalah menyediakan sinergi peningkatan fungsional serta menutupi sifat yang tidak diinginkan dari masing-masing eksipien (Nachaeagari & Bansal, 2004). Metode koproses

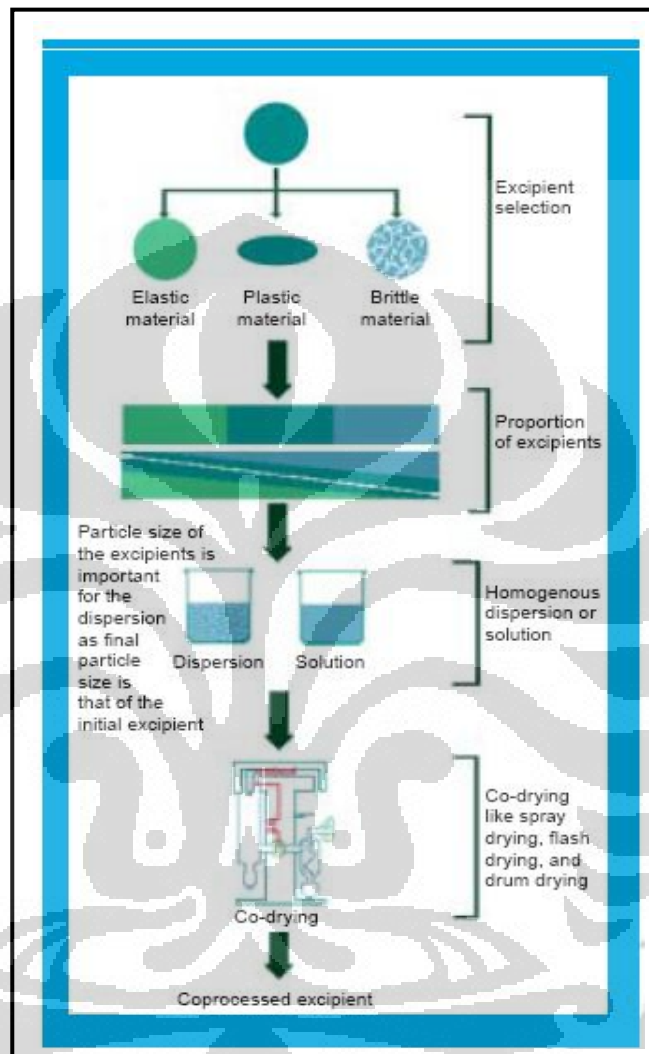
juga memberikan peningkatan sifat fungsional lebih baik bila dibandingkan dengan pencampuran fisik yang sederhana yaitu pencampuran dua atau lebih eksipien menggunakan proses pengadukan tekanan rendah dengan durasi yang cepat (Ayyapan, Umapathi, & Darlin, 2010). Eksipien koproses dibuat dengan cara menggabungkan satu eksipien ke dalam struktur partikel dari eksipien lain menggunakan proses seperti *co-drying*. Metode pengeringan yang dapat digunakan diantaranya, *vacuum drying*, *spray drying*, *freeze drying*, dan *drum drying* (Nachtaegari & Bansal, 2004).

Masing-masing hidrokoloid memiliki sifat khusus, yang berhubungan dengan gugus kimia pada struktur makromolekul dan struktur ruang yang dimilikinya. Kombinasi dua atau lebih hidrokoloid memberikan kemampuan lebih baik, diantaranya efek sinergis (meningkatkan viskositas) sampai memperlihatkan sifat yang baru (gel yang lebih tahan terhadap sineresis dan lebih stabil pada pH rendah). Pada umumnya, produk koproses yang mengandung dua hidrokoloid dengan perbedaan sifat fungsional akan menghasilkan karakteristik baru yang berbeda dari pencampuran fisik sederhana dari kedua hidrokoloid, dan berbeda karakteristiknya dari masing-masing hidrokoloid. Perbedaan karakteristik dapat dijelaskan dengan pengembangan interaksi elektrostatis makromolekular yang baru yang terjadi antara dua polimer. Kegunaannya pada sistem makanan telah menunjukkan peningkatan penampilan, seperti meningkatkan viskositas atau meningkatkan kekuatan gel contohnya penggabungan *xanthan gum* dan gelatin kemudian dikeringkan dengan *spray drier* (Salvador, 2001).

Keuntungan eksipien koproses diantaranya, produk yang dihasilkan dimodifikasi secara fisik dengan cara khusus tanpa mengalami perubahan struktur kimia bahan, adanya pilihan untuk menggunakan eksipien tunggal dengan berbagai sifat fungsional, sehingga mengurangi jumlah penggunaan eksipien. Eksipien koproses dapat memperbaiki sifat organoleptik seperti pada Avicel CE-15, yang merupakan eksipien koproses dari MCC dan *guar gum* yang menunjukkan keuntungan pada tablet kunyah karena memperbaiki rasa dimulut, mengurangi tekstur berpasir, dan meminimalkan rasa seperti kapur. Eksipien koproses memerlukan biaya yang lebih, akan tetapi

**Universitas Indonesia**

keseluruhan biaya produksi menurun karena terjadinya peningkatan fungsional dan membutuhkan lebih sedikit persyaratan tes dibandingkan dengan excipien tunggal (Nachaeagari & Bansal, 2004).



**Gambar 2.6.** Proses yang menggambarkan metode koproses (Nachaeagari & Bansal, 2004).

Proses yang dilakukan dalam mengembangkan excipien koproses mencakup beberapa langkah berikut (Nachaeagari & Bansal, 2004):

1. Mengenali golongan excipien yang akan dilakukan koproses dengan mempelajari secara cermat karakteristik bahan dan sifat fungsional yang diinginkan.
2. Memilih perbandingan dari excipien yang digunakan.

3. Memperkirakan ukuran partikel yang dibutuhkan untuk dilakukannya koproses.
4. Memilih proses pengeringan yang cocok, seperti *spray drying*, *vacuum drying* dan *drum drying*.
5. Optimasi proses.

## 2.4. Sistem Bioadhesif

### 2.4.1. Definisi

Bioadhesi dapat didefinisikan sebagai suatu keadaan dimana dua material saling melekat dalam jangka waktu yang lama, yang mana salah satunya adalah jaringan biologi. Dalam ilmu farmasi, ketika penempelan terjadi pada mukus atau lapisan mukus maka hal ini disebut mukoadhesif. Selama dua dekade terakhir mukoadhesif menjadi pusat perhatian karena berpotensi untuk optimasi penghantaran obat terlokalisasi, dengan menahan sediaan pada sisi aksinya atau untuk penghantaran sistemik, dengan menahan sediaan pada tempat absorpsinya (Smart, 2005).

### 2.4.2. Mekanisme Bioadhesi

Pada studi bioadhesif secara umum terdapat dua tahapan dalam proses adhesi. Tahap pertama adalah tahap kontak yaitu terjadi kontak yang erat (melalui pembasahan) antara sediaan mukoadhesif dengan membran mukus. Tahap kedua adalah tahap konsolidasi, dimana terjadi berbagai interaksi fisikokimia untuk konsolidasi dan memperkuat gaya adhesi, membentuk adhesi yang diperpanjang (Smart, 2005).

Ada beberapa teori yang dapat menjelaskan mekanisme bioadhesi diatas (Smart, 2005), yaitu:

#### 1) *Teori elektronik*

Menurut teori elektronik bahwa transfer elektron terjadi ketika terjadinya kontak antara permukaan adhesif yang berbeda struktur elektroniknya. Hal ini menyebabkan terbentuknya lapisan rangkap elektronik pada antarmukaannya, adhesi terjadi karena ada gaya tarik menarik pada daerah tersebut.



2) *Teori pembasahan*

Teori pembasahan terutama diaplikasikan pada sistem cairan dan melibatkan permukaan dan energi antarmuka. Meliputi kemampuan cairan untuk menyebar secara spontan pada permukaan sebagai prasyarat untuk terjadinya adhesi.

3) *Teori adsorpsi*

Teori adsorpsi menjelaskan adhesi yang terjadi berdasarkan ikatan hidrogen dan gaya van der Waals. Telah dikemukakan bahwa gaya tersebut memiliki peranan yang penting pada interaksi adhesi.

4) *Teori difusi*

Teori difusi menjelaskan interdifusi rantai polimer melewati adhesi antarpermukaan. Proses ini dikendalikan oleh gradien konsentrasi dan dipengaruhi oleh panjang rantai molekular dan mobilitasnya. Seberapa jauh rantai polimer berpenetrasi tergantung pada koefisien difusi dan waktu kontak. Jarak penetrasi yang cukup membentuk ikatan adhesif semi permanen.

5) *Teori Mekanik*

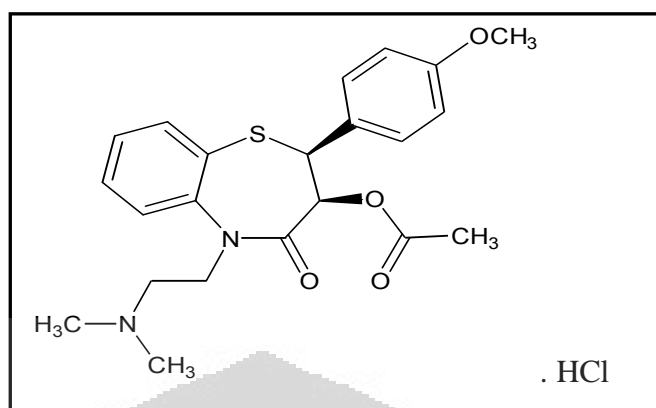
Menurut teori mekanik, adhesi timbul dari interlocking cairan adhesif pada permukaan kasar yang tak beraturan.

6) *Teori Fraktur*

Teori fraktur berbeda dengan kelima teori di atas. Teori fraktur berhubungan dengan bagaimana memisahkan dua permukaan setelah terjadinya adhesi.

Adhesi pada jaringan dapat diakibatkan oleh ikatan fisik dan mekanik, ikatan kimia sekunder dan ikatan kimia primer seperti ikatan kovalen dan ionik. Ikatan fisik atau mekanik dihasilkan oleh deposisi dan masuknya material adhesif ke celah-celah jaringan. Pada kondisi tersebut kekasaran permukaan dari jaringan menjadi faktor penting yang mempengaruhinya (Gurny et al, 1984).

## 2.5. Diltiazem Hidroklorida



**Gambar 2.7.** Struktur kimia diltiazem hidroklorida (Sweetman, 2009)

Diltiazem merupakan golongan benzotiazepin penghambat kanal kalsium dan termasuk antiaritmia kelas IV. Diltiazem merupakan vasodilator koroner dan kapiler dengan aktifitas inotropik negatif yang terbatas (Sweetman, 2009).

Diltiazem hidroklorida memiliki bobot molekul 450,98 dan rumus molekul  $C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$ , serta memiliki nama kimia sebagai berikut: (+)-5-[2-(Dimetilamino)etil]-cis-2,3-dihidro-3-hidroksi-2-(p-metoksifenil)-1,5-benzo tiazepin-4(5H)-on asetat(ester) monohidroklorida. Diltiazem HCl berupa serbuk hablur kecil putih, tidak berbau, melebur pada suhu  $210^{\circ}C$  disertai peruraian, mudah larut dalam kloroform, methanol, air dan asam; agak sukar larut dalam etanol mutlak dan tidak larut dalam eter (Departemen Kesehatan RI, 1995).

Diltiazem HCl diberikan secara oral untuk pengobatan angina pectoris dan hipertensi dan perlu dikonsumsi 3–4 kali sehari untuk tetap mempertahankan tekanan darah normal dan mencegah serangan angina pectoris. Bioavailabilitas diltiazem HCl pada pemberian oral sekitar 40% dengan konsentrasi plasma yang bervariasi antar individu (Sweetman, 2009).

## 2.6. Kinetika Pelepasan Obat

Kinetika pelepasan obat merupakan salah satu cara untuk mengetahui mekanisme pelepasan obat dari suatu matriks dengan cara memasukkan hasil uji disolusi yang diperoleh ke beberapa model persamaan kinetika pelepasan obat yaitu orde 0, orde 1, Higuchi, dan Korsmeyer-Peppas. (Bassani, Koester, Mayorga & Ortega, 2004).

**Tabel 2.1.** Model kinetika pelepasan obat

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

(Sumber: Bassani, Koester, Mayorga & Ortega, 2004, telah diolah kembali)

Keterangan:  $Q_t/Q_0$  = fraksi obat yang dilepas pada waktu tertentu;  
 $k_0$ ,  $k_1$ ,  $k_H$  dan  $k$  = konstanta pelepasan obat;  
 $n$  = eksponen difusi Peppas

Pelepasan zat aktif yang mengikuti persamaan orde nol memiliki kecepatan zat aktif yang konstan tiap waktu tanpa terpengaruh konsentrasi zat aktif dalam sediaan. Sedangkan sediaan yang menunjukkan profil pelepasan zat aktif yang mengikuti persamaan orde satu menandakan bahwa pelepasan zat aktif bergantung pada konsentrasi zat aktif di dalamnya. Pada model Higuchi, pelepasan zat aktif dipengaruhi oleh waktu. Semakin lama, zat aktif akan dilepaskan dengan kecepatan yang semakin rendah. Hal tersebut disebabkan jarak difusi zat aktif semakin panjang (Banakar, 1992).

Pada sediaan dengan pelepasan dimodifikasi, terdapat aturan untuk menyatakan jumlah obat terlarut dengan penggunaan sediaan suatu obat yang dihubungkan melalui frekuensi atau interval pemberian obat, yaitu seperti ditunjukkan pada Tabel 2.2.

**Tabel 2.2.** Syarat obat terlarut untuk sediaan lepas terkendali

Q	Persen obat terlarut
$Q_{0,25}$	20 – 45%
$Q_{0,5}$	46 – 75%
$Q_1$	> 75%

(Sumber: Banakar, 1992, telah diolah kembali)

## BAB 3

### METODE PENELITIAN

#### 3.1. Bahan

Bahan yang digunakan meliputi pati singkong (PT. Sungai Budi Lampung, Indonesia), karagenan kappa *semirefined* ICNU 306 (PT. Galic Artha Bahari, Indonesia), karagenan iota *semirefined* ID1006 (PT. Galic Artha Bahari, Indonesia), Anhidrida propionat (Merck, Germany), Diltiazem HCl (Piramal Healthcare, India), Propranolol HCl (Societa Italiana Medicine Scandicci, Italy). Lambung diisolasi dari tikus jantan *Sprague Dawley* (Institut Pertanian Bogor, Indonesia). Reagen yang digunakan untuk kromatografi adalah reagen dengan spesifikasi *chromatography grade* sedangkan reagen lain merupakan reagen dengan spesifikasi *reagent grade*.

#### 3.2. Alat

Peralatan yang digunakan adalah timbangan analitik, pengaduk magnetik, *homogenizer*, *Double drum drier* (R. Simon Dryers, Inggris), *disc mill*, *texture analyzer* TX-2 (Stable Micro Systems, Amerika Serikat), *Scanning Electron Microscope* LEO 420i (Oxford, Inggris), mikroskop cahaya polarisasi BH-2 Tipe PM 10A05 (Olympus, USA), viskometer Brookfield (Brookfield Engineering Lab, Amerika Serikat), alat uji waktu hancur (Erweka ZT3, Jerman), alat uji sediaan bioadhesif *in vitro*, flowmeter (Erweka GDT, Jerman), Ayakan Bertingkat (Restch, Jerman), alat uji disolusi (Electrolab TDT-08L, India), spektrofotometer UV-1800 (Shimadzu, Jepang), kromatografi cair kinerja tinggi dengan pompa model LC-6A (Shimadzu, Jepang) detektor UV-Vis SPD-6AV (Shimadzu, Jepang), kolom kromasil C<sub>18</sub> (Akzo Nobel, Belanda), sentrifugator (Digisystem Laboratory Instrument Inc, Taiwan), mikrosentrifugator (spectrafuge 16 M, USA), mikropipet (Socorex, Switzerland), oven, alat-alat bedah dan alat-alat gelas.

### 3.3. Pembuatan Eksipien Koproses Karagenan-Pragelatinasi Pati Singkong Propionat

#### 3.3.1. Pembuatan pragelatinasi pati singkong propionat

Pembuatan PPSP berdasarkan modifikasi dari metode esterifikasi yang dilakukan oleh Billmers. Pati singkong didispersikan dalam air membentuk suspensi yang mengandung 50% pati singkong (b/b), diteteskan larutan natrium hidroksida 1 N sampai pH 8-9 sambil diaduk, lalu suhu diturunkan hingga 10°-15°C. Anhidrida propionat 50% (dihitung berdasarkan berat kering pati) dimasukkan ke dalam suspensi sedikit demi sedikit. Kondisi harus tetap dijaga pada pH 8-9 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N sambil terus diaduk. Setelah penambahan anhidrida propionat, pengadukan terus dilakukan selama 3-4 jam sampai tidak ada penurunan pH yang signifikan, suspensi dinetralkan dengan penambahan asam klorida encer sampai pH 6,5-7. Kemudian dicuci dengan aquadest untuk menghilangkan sisa pereaksi (air cucian diperiksa dengan metode oksidasi menggunakan KMnO<sub>4</sub>), selanjutnya suspensi dikeringkan dengan *double drum dryer* dan dihaluskan dengan *disk mill* yang dilengkapi ayakan mesh 45.

#### 3.3.2. Penentuan derajat substitusi (DS) propionat

Sebanyak 5 gram PPSP ditambahkan 50 ml aquadest yang mengandung 25 ml 0,5 M NaOH. Campuran ini diaduk dengan stirer dengan kecepatan 200 rpm selama 30 menit dan ditambahkan indikator metil merah sebanyak 3 tetes. Kelebihan NaOH dititrasi dengan 0,1 M HCl yang telah dibakukan sampai pH 7 (perubahan warna dari kuning menjadi merah muda). Lakukan juga terhadap blanko.

Perhitungan DS :

$$DS = \frac{162 M (B - S)}{1000 W}$$

W : berat sampel

B : volume HCl 0,1 M pada blanko (ml)

- S : volume HCl 0,1 M pada sampel (ml)  
 M : molaritas HCl  
 162 : berat molekul anhidro glukosa  
 DS : derajat substitusi yaitu jumlah gugus hidroksil yang terasilasi

### 3.3.3. Identifikasi gugus fungsi

Substitusi propionat ke dalam molekul pati dapat dilihat dengan menggunakan spektrofotometer IR dengan munculnya peak pada panjang gelombang spesifik untuk gugus karbonil ester.

### 3.3.4. Uji sifat *birefringence*

Di atas kaca objek diletakkan sejumlah pati singkong dan PPSP ditambahkan beberapa tetes air destilata. Lalu perlahan-lahan ditutup dengan kaca penutup. Diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya terpolarisasi pada perbesaran 200 dan 400 kali.

### 3.3.5. Pembuatan eksipien koproses karagenan-PPSP

Karagenan kappa dan iota serta PPSP masing-masing didispersikan dalam aquadest suhu 70°C. Kemudian masing-masing dicampur dengan perbandingan yang dapat dilihat pada tabel 1, aduk dengan homogenizer kecepatan 100 rpm selama 30 menit. Campuran larutan dikeringkan dalam *drum dryer* pada suhu 80°C, haluskan dengan *disc mill* yang dilengkapi ayakan mesh 80.

**Tabel 3.1** Perbandingan koproses karagenan-PPSP

Bahan penyusun	Eksipien koproses		
	A	B	C
PPSP	1	2	3
Kappa-iota (1:1)	1	1	1

### 3.4. Evaluasi dan Karakterisasi Eksiipien Koproses Karagenan-PPSP

#### 3.4.1. Bentuk dan morfologi eksiipien koproses karagenan-PPSP

Pemeriksaan serta pengamatan bentuk dan morfologi eksiipien koproses dilakukan dengan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM). Sampel ditempelkan pada *holder* dengan menggunakan lem khusus, kemudian dimasukkan dalam *coating unit* untuk dilapisi dengan logam emas (Au). Pada tingkat kevakuman tertentu emas akan menguap dan melapisi partikel sampel pada *holder*. *Holder* berisi sampel dimasukkan ke dalam alat SEM, lalu diamati dengan beberapa perbesaran.

#### 3.4.2. Analisis termal

Analisis termal serbuk sampel PPSP, kappa karagenan, iota karagenan, koproses A, B dan C dilakukan dengan menggunakan *differential scanning calorimetry* (DSC). Pengukuran dimulai pada suhu 30° sampai 350°C dimana peningkatan suhunya 10°C/menit. Proses endotermik dan eksotermik yang terjadi pada sampel tercatat pada alat perekam.

#### 3.4.3. Penentuan rendemen koproses

Uji perolehan kembali ditentukan dengan membandingkan bobot total eksiipien koproses yang diperoleh terhadap total bahan-bahan yang digunakan pada pembuatan eksiipien koproses. Rumus yang digunakan adalah :

$$W_p = \frac{W_m}{W_t} \times 100$$

Dimana :  $W_p$  = rendemen (%)

$W_m$  = bobot eksiipien koproses yang dihasilkan

$W_t$  = bobot bahan asal eksiipien koproses

#### 3.4.4. Pengukuran viskositas eksipien koproses

Pengukuran viskositas dilakukan dengan membuat masing-masing larutan eksipien koproses 5% b/v dalam air, kemudian diukur dengan menggunakan *viscometer* Brookfield.

#### 3.4.5. Pengukuran pH

Pengukuran pH dilakukan dengan membuat masing-masing larutan eksipien koproses 2% b/v dalam air, kemudian diukur dengan menggunakan pH meter.

#### 3.4.6. Pemeriksaan kadar air

Alat *moisture balance* dipanaskan terlebih dahulu selama  $\pm 10$  menit. Sejumlah  $\pm 2$  gram sampel diletakkan di atas wadah aluminium secara merata dan temperatur diatur pada suhu  $105^{\circ}\text{C}$ , lalu alat dijalankan. Nilai yang terbaca pada alat kemudian dicatat.

#### 3.4.7. Distribusi ukuran partikel eksipien koproses karagenan-PPSP

Distribusi ukuran partikel ditentukan dengan cara mengayak sejumlah 10,0 gram eksipien koproses menggunakan ayakan bertingkat yang sebelumnya telah ditara. Alat dinyalakan pada kecepatan 10 rpm selama 15 menit. Eksipien yang tertinggal pada masing-masing ayakan ditimbang dan dihitung persentase berat eksipien pada masing-masing ayakan terhadap berat eksipien semula.

#### 3.4.8. Uji daya mengembang

Sampel PPSP, campuran kappa-iota karagenan (1:1), koproses A, B dan C dimasukkan ke dalam gelas ukur 10 ml sampai dengan batas 1 mL. Pada sampel tersebut ditambahkan larutan HCl pH 1,2 atau dapar fosfat pH 7,4 masing-masing sebanyak 10 ml pada wadah yang berbeda. Eksipien dibiarkan mengembang pada suhu ruang. Volume eksipien dihitung berdasarkan batas permukaan antara eksipien dengan larutan uji. Pengamatan dilakukan pada interval waktu tertentu hingga konstan.



Persentase daya mengembang dari eksipien dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$\% \text{ Daya mengembang} = \frac{V_t - V_o}{V_o} \times 100\%$$

Dimana :  $V_o$  = volume awal eksipien sebelum uji daya mengembang (mL)

$V_t$  = volume akhir eksipien setelah uji daya mengembang pada waktu tertentu (mL)

#### 3.4.9. Uji daya lekat (bioadhesif)

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

#### 3.5. Preparasi Granul Mukoadhesif Diltiazem Hidroklorida

Granul mukoadhesif diltiazem hidroklorida dibuat dengan menggunakan metode granulasi basah. Sejumlah eksipien koproses bersama dengan diltiazem hidroklorida dengan perbandingan tertentu dicampur dan diaduk sampai rata. Kemudian kedalam campuran massa tersebut ditambahkan aquadest suhu  $40^\circ\text{C}$  secukupnya sampai terbentuk massa granul yang dapat dikepal. Ayak dengan ayakan mesh 8. Keringkan

menggunakan oven suhu 50°C selama 4 jam. Kemudian ayak granul yang telah kering menggunakan ayakan mesh 16.

Formulasi granul yang dibuat melalui 2 tahap. Formulasi pertama merupakan formulasi untuk uji pendahuluan dengan membuat formula granul dari eksipien koproses dengan beberapa perbandingan yang dapat dilihat pada Tabel 3.2. Kemudian dilakukan seleksi menggunakan uji pelepasan obat *in vitro* (uji disolusi) untuk mengetahui kemampuan mengontrol pelepasan obat dari granul yang dihasilkan, karena diharapkan sediaan granul yang dihasilkan dapat mengontrol pelepasan obat minimal hingga 24 jam, sehingga dihasilkan tiga formula yang nantinya dibuat granul dalam jumlah besar pada tahap kedua dan dibuat granul pembanding dari bahan PPSP dan campuran kappa-iota karagenan (1:1) dengan perbandingan yang sama (lihat Tabel 3.3).

**Tabel 3.2.** Formulasi granul uji pendahuluan

Formula	Bahan				Hasil uji disolusi
	Diltiazem HCl (g)	Koproses A (g)	Koproses B (g)	Koproses C (g)	
A	1	1			Pada menit ke-15, persen kumulatif pelepasan obat sebanyak 82,97%
B	1		1		Pada menit ke-15, persen kumulatif pelepasan obat sebanyak 83,52%
C	1			1	Pada menit ke-15, persen kumulatif pelepasan obat sebanyak 85,62%
D	1	3			Pada menit ke-15, persen kumulatif pelepasan obat sebanyak 81,60%
E	1		3		Pada menit ke-15, persen kumulatif pelepasan obat sebanyak 83,15%
F	1			3	Pada menit ke-15, persen kumulatif pelepasan obat sebanyak 84,70%

(lanjutan)

Formula	Bahan				Hasil uji disolusi
	Diltiazem HCl (g)	Koproses A (g)	Koproses B (g)	Koproses C (g)	
G	1	5			Pada menit ke-120, persen kumulatif pelepasan obat sebanyak 76,59%
H	1		5		Pada menit ke-30, persen kumulatif pelepasan obat sebanyak 36,58%
I	1			5	Pada menit ke-30, persen kumulatif pelepasan obat sebanyak 49,53%
J	1	6			Pada menit ke-480, rata-rata persen kumulatif pelepasan obat sebanyak 35,63%
L	1		6		Pada menit ke-480, rata-rata persen kumulatif pelepasan obat sebanyak 32,75%
M	1			6	Pada menit ke-480, rata-rata persen kumulatif pelepasan obat sebanyak 37,09%

**Tabel 3.3.** Formulasi granul mukoadhesif diltiazem HCl

Bahan granul	Formula				
	F1 (J)	F2 (L)	F3 (M)	F4	F5
Diltiazem HCl (g)	1	1	1	1	1
Koproses A (g)	6				
Koproses B (g)		6			
Koproses C (g)			6		
PPSP (g)				6	
Kappa:iota = 1:1 (g)					6

### 3.6. Evaluasi dan Karakterisasi Granul Mukoadhesif Diltiazem HCl

#### 3.6.1. Pengamatan bentuk dan morfologi granul mukoadhesif

Pemeriksaan serta pengamatan bentuk dan morfologi granul mukoadhesif dilakukan dengan menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Granul ditempelkan pada *holder* dengan menggunakan lem khusus, kemudian dimasukkan dalam *coating unit* untuk dilapisi dengan logam emas (Au). Pada tingkat kevakuman tertentu emas akan menguap dan melapisi partikel granul pada *holder*. *Holder* berisi sampel dimasukkan ke dalam alat SEM, lalu diamati dengan beberapa perbesaran.

#### 3.6.2. Distribusi ukuran partikel

Distribusi ukuran partikel granul mukoadhesif ditentukan dengan cara mengayak sejumlah 10,0 gram granul menggunakan ayakan bertingkat yang sebelumnya telah ditara. Alat dinyalakan pada kecepatan 10 rpm selama 15 menit. Granul yang tertinggal pada masing-masing ayakan ditimbang dan dihitung persentase berat granul pada masing-masing ayakan terhadap berat granul semula.

#### 3.6.3. Uji perolehan kembali proses

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

$$W_p = \frac{W_m}{W_t} \times 100\%$$

Dimana :  $W_p$  = faktor perolehan kembali (%)

$W_m$  = bobot granul yang dihasilkan

$W_t$  = bobot bahan asal granul

#### 3.6.4. Pemeriksaan kadar air granul

Alat *moisture balance* dipanaskan terlebih dahulu selama  $\pm 10$  menit dengan menekan tombol "ON" pada alat. Sejumlah  $\pm 2$  gram granul diletakkan di atas wadah aluminium yang sebelumnya telah ditara (tekan tombol "tare") secara merata dan temperatur diatur pada suhu  $105^{\circ}\text{C}$ , lalu alat dijalankan. Nilai yang terbaca pada alat kemudian dicatat.

#### 3.6.5. Uji daya lekat granul mukoadhesif

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

#### 3.6.6. Uji bioadhesif *in vitro*

Uji dilakukan menggunakan jaringan mukosa lambung yang diisolasi dari tikus. Jaringan lambung dibuka dan dibersihkan dengan larutan NaCl fisiologis, dipotong kurang lebih  $1 \times 4$  cm, kemudian dilekatkan pada penyokong aluminium. Sejumlah 50 granul ditempelkan di atas jaringan tersebut dan dibiarkan kontak selama 10 menit kemudian ditempatkan pada sel silindris dengan kemiringan  $45^{\circ}$ . Kemudian dilusi dengan cairan lambung buatan (dapar HCl pH 1,2) pada suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  dengan kecepatan aliran 22 ml/menit. Jumlah granul yang masih melekat

diamati sampai granul habis. Percobaan dilakukan sebanyak 3 kali untuk masing-masing formula.

#### 3.6.7. Uji *wash off*

Uji *wash off* dilakukan dengan menggunakan alat uji waktu hancur dengan modifikasi pada sampel yang dimasukkan pada alat waktu hancur. Sampel yang dimasukkan berupa jaringan lambung yang direkatkan pada kaca objek menggunakan lem sianokrilat yang telah ditempel sejumlah 50 granul yang tersebar di atas mukosa lambung secara merata dan didiamkan berkontak selama 10 menit. Alat kemudian digerakkan naik turun 30 kali/menit di dalam media lambung buatan (dapar klorida pH 1,2) pada suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  Jumlah granul yang masih melekat dihitung setiap 30 menit sampai granul habis. Percobaan dilakukan sebanyak 3 kali untuk masing-masing formula.

#### 3.6.8. Pembuatan kurva kalibrasi diltiazem HCl

Dibuat larutan diltiazem HCl dalam pelarut aquadest dan dapar klorida pH 1,2 dengan konsentrasi 2,5; 5,0; 7,5; 10,0; 12,5; dan 15,0 ppm. Setiap konsentrasi larutan diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimumnya (236 nm). Kemudian dari data-data yang diperoleh dibuat kurva kalibrasi dan susun persamaannya:  $y = bx + a$ .

#### 3.6.9. Efisiensi penjerapan granul mukoadhesif

Sebanyak 70 mg granul atau setara dengan  $\pm 10$  mg diltiazem, digerus dan dilarutkan dalam aquadest pada labu takar, kemudian disonifikasi hingga larut dan disaring. Filtrat yang diperoleh diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari kurva serapan diltiazem HCl dalam aquadest. Efisiensi penjerapan dihitung dengan membandingkan jumlah diltiazem HCl yang diperoleh atau yang terjerap dalam granul dengan jumlah teoritis zat aktif, dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{Efisiensi penyerapan} = \frac{\text{jumlah zat aktif yang terjerap dalam granul}}{\text{jumlah teoritis zat aktif yang dalam granul}} \times 100\%$$

### 3.6.10. Uji daya mengembang granul

Granul ditimbang sebanyak 200 mg kemudian dimasukkan ke dalam gelas ukur 10 ml. Pada sampel tersebut ditambahkan larutan HCl pH 1,2 sebanyak 10 ml. Granul dibiarkan mengembang pada suhu ruang. Volume granul dihitung berdasarkan batas permukaan antara granul dengan larutan uji. Pengamatan dilakukan pada interval waktu tertentu selama 8 jam. Percobaan dilakukan sebanyak 3 kali untuk masing-masing formula. Rumus yang digunakan adalah:

$$\% \text{ Daya mengembang granul} = \frac{V_t - V_o}{V_o} \times 100\%$$

Dimana :  $V_o$  = volume awal granul sebelum uji daya mengembang (mL)

$V_t$  = volume akhir granul setelah uji daya mengembang pada waktu tertentu (mL)

### 3.6.11. Uji pelepasan obat *in vitro* (uji disolusi)

Pada evaluasi ini ditentukan profil disolusi dari serbuk granul diltiazem HCl dengan menggunakan alat disolusi tipe I (keranjang) dalam medium HCl pH 1,2; volume medium 900 ml pada suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , dengan kecepatan putaran 100 rpm. Pengambilan aliquot dilakukan pada 0,25; 0,5; 0,75; 1; 2; 4; 6; dan 8 jam. Sampel dianalisa menggunakan spektrofotometer uv pada panjang gelombang maksimum dalam medium HCl pH 1,2. Percobaan dilakukan sebanyak 3 kali untuk masing-masing formula.

### 3.6.12. Analisis diltiazem HCl *in vivo* menggunakan KCKT

Diltiazem HCl dianalisis secara kuantitatif dengan KCKT menggunakan metode dari Sultana dan Waheed (2009) dengan beberapa modifikasi. kolom Kromasil C18 (panjang 150 x 4,6 mm) dengan fase gerak campuran asetonitril dan aquabidest 40:60 pH 2,8 dengan penambahan asam fosfat, kecepatan alir fase gerak 0,8 mL/menit dan baku dalam propranolol HCl. Detektor yang digunakan merupakan detektor ultraviolet pada panjang gelombang 236 nm (Sultana & Waheed, 2009).

### 3.6.13. Validasi parsial metode analisis diltiazem dalam jaringan lambung

#### 1) Pembuatan larutan induk diltiazem dan larutan uji

Ditimbang secara seksama lebih kurang 10,0 mg diltiazem HCl, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml dan dilarutkan dalam aquabidest sampai batas. Diperoleh konsentrasi larutan diltiazem HCl lebih kurang 1mg/mL. Lakukan pengenceran untuk mendapatkan larutan dengan konsentrasi tertentu.

#### 2) Pembuatan larutan induk baku dalam dan larutan uji

Ditimbang secara seksama lebih kurang 10,0 mg propranolol HCl, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml dan dilarutkan dalam aquabidest sampai batas. Diperoleh konsentrasi larutan propranolol HCl lebih kurang 1 mg/mL. Lakukan pengenceran untuk mendapatkan larutan dengan konsentrasi tertentu.

#### 3) Penyiapan sampel blanko dan sampel uji *in vitro* dalam bilasan lambung

Blanko (bilasan lambung) dan sampel uji (dalam bilasan lambung) yang mengandung 1,0 µg/mL diltiazem HCl masing-masing diambil 0,5 mL dimasukkan ke dalam tabung sentrifus yang berbeda, masing-masing ditambahkan 20,0 µL baku dalam (propranolol HCl) dengan konsentrasi 25 µg/mL, divorteks lalu diekstraksi dengan 0,5 mL asetonitril kemudian tabung dikocok selama 1 menit dan disentrifugasi



selama 15 menit dengan kecepatan 5000 rpm. Sebanyak 20,0  $\mu\text{L}$  disuntikan ke alat KCKT.

4) Pengukuran limit kuantitasi terendah (LLOQ)

Dibuat larutan diltiazem HCl dalam bilasan lambung dengan konsentrasi lebih kurang 0,5 ; 1 ; 1,5 ; 2 ; 2,5 ; 3  $\mu\text{g/mL}$  dengan penambahan baku dalam propranolol HCl. Kemudian diekstraksi seperti cara penyiapan sampel. Sebanyak 20,0  $\mu\text{L}$  aliquot disuntikan ke alat KCKT. Nilai limit kuantitasi terendah (LLOQ) diperoleh dengan mengencerkan konsentrasi terendah hingga setengah atau seperempatnya, kemudian diukur dengan menyuntikkannya ke alat KCKT sebanyak lima kali pada masing-masing konsentrasi. Dari data pengukuran dihitung nilai % *diff* dan koefisien variasinya (KV).

5) Pembuatan kurva kalibrasi

Dibuat sampel blanko (bilasan lambung tanpa baku dalam) dan sampel *zero* (bilasan lambung dengan baku dalam), serta larutan diltiazem HCl dalam bilasan lambung dengan konsentrasi lebih kurang 0,25 ; 0,5 ; 1 ; 1,5 ; 2 ; 2,5 ; 3  $\mu\text{g/mL}$  dengan penambahan baku dalam propranolol HCl. Sebanyak 20,0  $\mu\text{L}$  aliquot disuntikan ke alat KCKT. Dari data pengukuran dibuat kurva kalibrasi dengan menggunakan persamaan garis regresi linear.

6) Uji linearitas

Dari data pengukuran pada pembuatan kurva kalibrasi kemudian dianalisis regresi luas puncak terhadap konsentrasi diltiazem HCl dalam bilasan lambung dan diperoleh koefisien korelasi (*r*) yang menunjukkan linearitasnya.

7) Uji Presisi

Dibuat larutan diltiazem HCl dalam bilasan lambung dengan konsentrasi lebih kurang 0,75 ; 1,5 ; dan 2,645  $\mu\text{g/mL}$  dengan

penambahan baku dalam propranolol HCl. Kemudian diekstraksi seperti cara penyiapan sampel. Sebanyak 20,0  $\mu\text{L}$  aliquot disuntikan ke alat KCKT, diulang sebanyak lima kali untuk masing-masing konsentrasi. Kemudian dihitung nilai simpangan baku relatif atau koefisien variasi (KV) dari masing-masing konsentrasi.

8) Uji akurasi

Dibuat larutan diltiazem HCl dalam bilasan lambung dengan konsentrasi lebih kurang 0,75 ; 1,5 ; dan 2,645  $\mu\text{g/mL}$  dengan penambahan baku dalam propranolol HCl. Kemudian diekstraksi seperti cara penyiapan sampel. Sebanyak 20,0  $\mu\text{L}$  aliquot disuntikan ke alat KCKT, diulang sebanyak lima kali untuk masing-masing konsentrasi. Kemudian dihitung perbedaan nilai terukur dengan nilai sebenarnya (*% diff*).

9) Uji perolehan kembali (*% recovery*) diltiazem dalam bilasan lambung

Dibuat larutan diltiazem HCl dalam bilasan lambung dengan konsentrasi lebih kurang 0,75 ; 1,5 ; dan 2,645  $\mu\text{g/mL}$  dengan penambahan baku dalam propranolol HCl. Kemudian diekstraksi seperti cara penyiapan sampel. Sebanyak 20,0  $\mu\text{L}$  aliquot disuntikan ke alat KCKT, diulang sebanyak lima kali untuk masing-masing konsentrasi. Kemudian dihitung *% recovery*.

3.6.14. Uji efisiensi proses ekstraksi diltiazem pada jaringan lambung

Sekitar 30,0 mg granul mukoadhesif diltiazem disebarkan pada mukosa lambung tikus, diamkan 10 menit. Kemudian dikerok dan dibilas dengan aquabidest, hasilnya dimasukkan ke dalam tabung sentrifuge dan dicukupkan volumenya sampai 15ml. Sampel dalam tabung sentrifuge, kemudian dimasukkan ke dalam alat sentrifuge dengan kecepatan 3000rpm selama 15 menit. Ambil supernatan sebanyak 100 mikroliter masukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml dan cukupkan volumenya sampai batas. Ambil sebanyak 500 mikroliter cairan tersebut, masukan ke dalam tabung

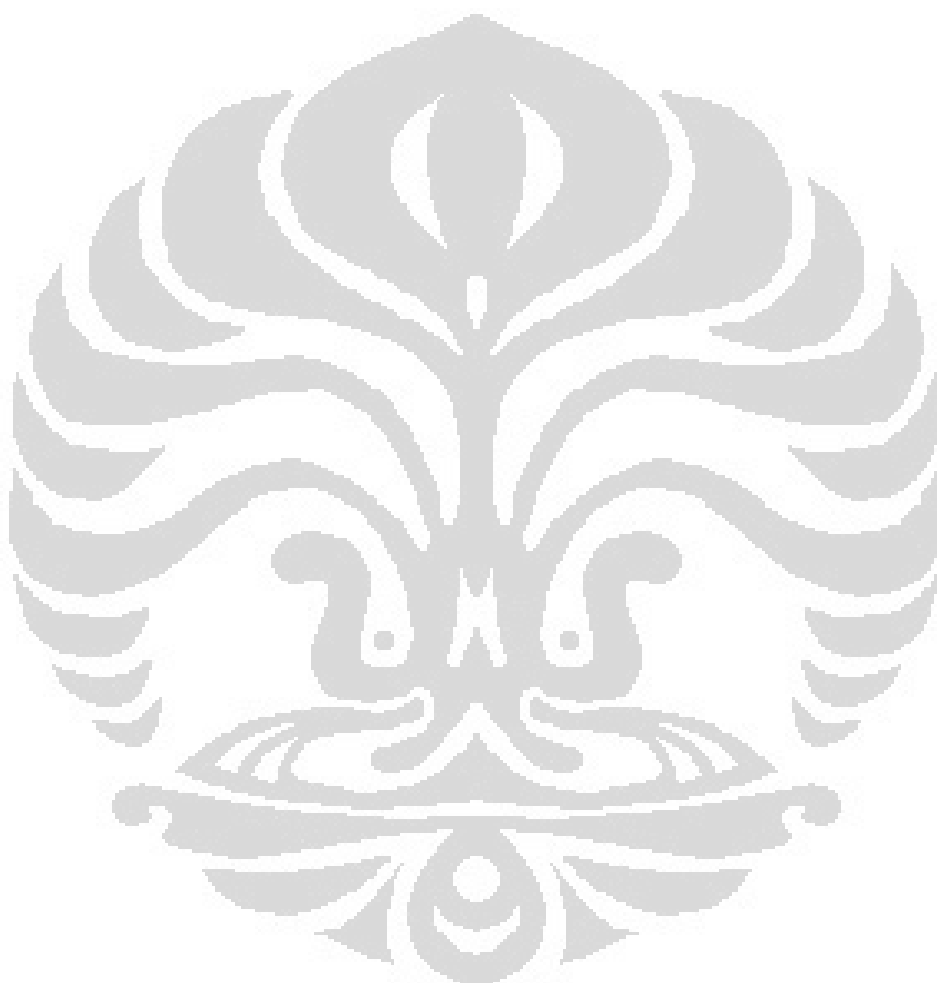
sentrifus, tambahkan 20 mikroliter larutan propranolol HCl 25 ppm sebagai baku dalam, divortex lalu diekstraksi dengan 500 mikroliter asetonitril kemudian dikocok dengan vortex selama 1 menit dan disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 5000 rpm. Sebanyak 20,0  $\mu$ L disuntikan ke alat KCKT.

#### 3.6.15. Uji kadar diltiazem HCl dalam lambung tikus (Uji mukoadhesif in vivo)

Tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* dengan kisaran bobot 180-250 gram digunakan pada uji in vivo ini. Sebanyak 56 ekor tikus dipuasakan dan hanya diberi air minum selama 24 jam sebelum digunakan. Tikus dibagi menjadi 9 kelompok uji masing-masing 6 ekor tikus dengan pembagian kelompok seperti tertera pada Tabel 3.3. Sejumlah granul yang telah sesuai dengan dosis masing-masing tikus (15mg/kg/BB) ditambahkan air 1 mL, kemudian dimasukkan ke dalam spuit 5 mL yang dilengkapi sonde dengan ukuran jarum 18 G dan segera diberikan kepada masing-masing tikus secara oral. Setelah itu, lambung tikus diambil masing-masing pada jam ke-1, 2 dan 4. Lambung tersebut kemudian dibuka dan mukosa bagian dalamnya dikerok dan dibilas dengan aquabidest, hasilnya dimasukkan ke dalam tabung *sentrifuge* dan dicukupkan volumenya sampai 15 ml. Sampel dalam tabung *sentrifuge*, kemudian dimasukkan ke dalam sentrifugator dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit. Ambil supernatan sebanyak 100 mikroliter masukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml dan cukupkan volumenya sampai batas. Ambil sebanyak 500 mikroliter cairan tersebut, masukan ke dalam tabung sentrifus, tambahkan 20 mikroliter larutan propranolol HCl 25 ppm sebagai baku dalam, divorteks lalu diekstraksi dengan 500 mikroliter asetonitril kemudian dikocok dengan vorteks selama 1 menit dan disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 5000 rpm. Sebanyak 20,0  $\mu$ L disuntikan ke alat KCKT.

**Tabel 3.4.** Kelompok uji tikus untuk uji bioadhesif in vivo

Waktu (jam)	Formula		
	F1	F2	F3
1	kelompok 1	kelompok 2	kelompok 3
2	kelompok 4	kelompok 5	kelompok 6
4	kelompok 7	kelompok 8	kelompok 9



## BAB 4

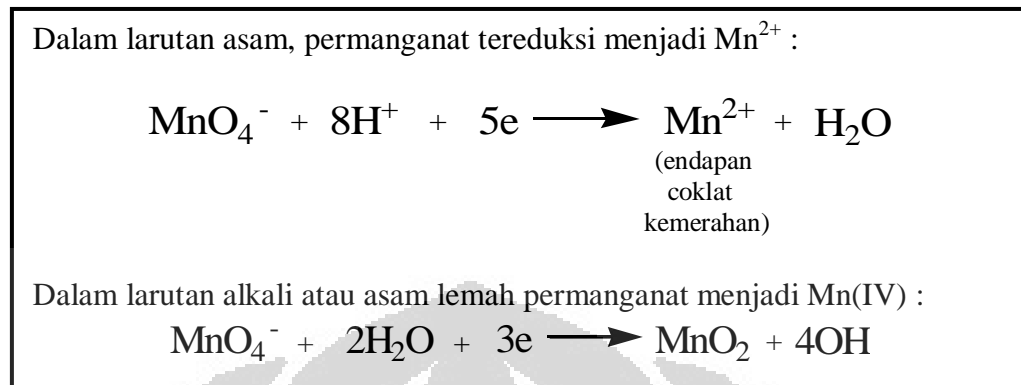
### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Pembuatan Eksipien Koproses Karagenan-Pragelatinasi Pati Singkong Propionat

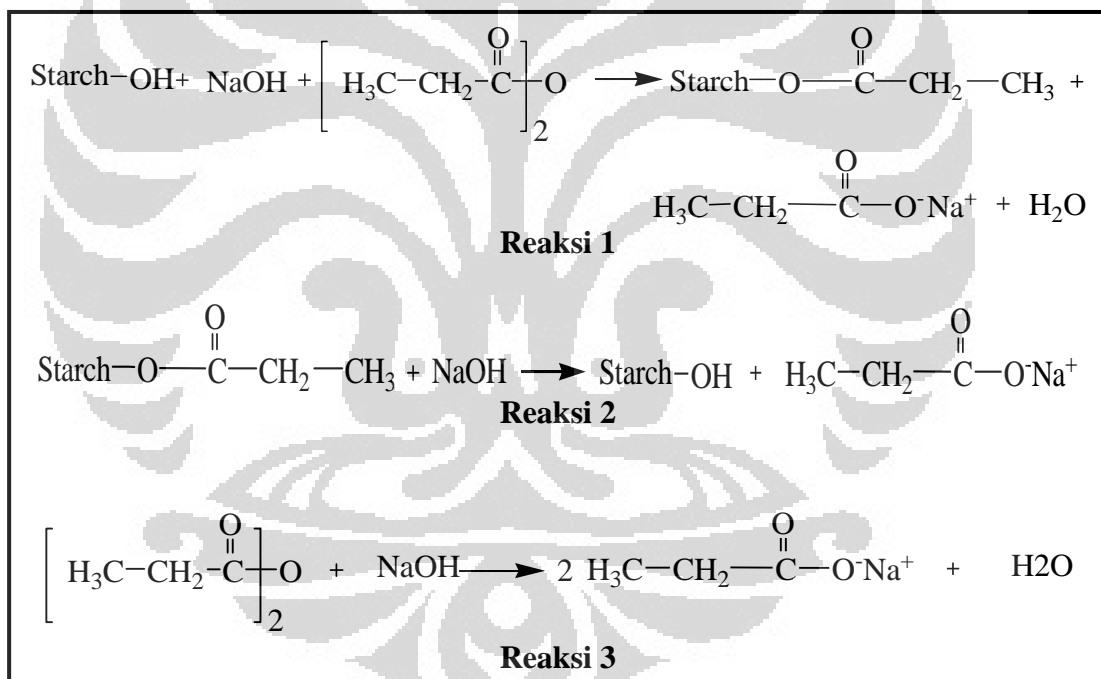
##### 4.1.1 Pembuatan pragelatinasi pati singkong propionat

Pragelatinasi pati singkong propionat (PPSP) diperoleh melalui modifikasi kimia berupa reaksi esterifikasi dengan anhidrida asam propionat dan modifikasi fisika berupa pengeringan menggunakan *drumdryer*. Pada pembuatan PPSP ini, modifikasi secara kimia dilakukan berdasarkan modifikasi dari metode esterifikasi yang dilakukan oleh Billmers dengan mereaksikan pati singkong dengan anhidrida asam propionat sebanyak 50% dihitung berdasarkan berat kering pati. Selama reaksi berlangsung pH selalu diatur pada pH 8-9 dengan meneteskan larutan natrium hidroksida 1 N dan suhu 10°-15°C. pH diatur pada pH 8-9 karena pada pH lebih rendah atau cenderung asam maka pati akan terhidrolisis sebaliknya apabila lebih tinggi atau cenderung basa maka ikatan ester yang telah terbentuk akan rusak. Sedangkan pengaturan suhu disini bertujuan untuk mengurangi panas yang dihasilkan akibat reaksi tersebut yang berifat eksoterm (Billmers & Tessler, 1994). Setelah reaksi selesai (ditandai dengan tidak adanya kenaikan atau penurunan pH), suspensi dinetralkan dengan asam klorida 0,5 N sampai pH 6,5-7. Kemudian dicuci beberapa kali dengan aquadest sampai air cucian tidak mengandung asam propionat. Identifikasi air cucian dilakukan dengan reaksi oksidasi menggunakan KMnO<sub>4</sub>. Dimana anhidrida propionat sisa yang terdapat pada air cucian membuat pH air cucian tersebut menjadi asam dan akan mereduksi KMnO<sub>4</sub> ditandai dengan terbentuknya endapan berwarna coklat kemerahan. Proses pencucian dilakukan sebanyak 5 kali, ditandai dengan diperolehnya warna hasil uji yang sama pada tabung blanko dengan tabung air cucian ke-5. Reaksi kimia yang terjadi selama

identifikasi air cucian tersebut dapat dilihat pada Gambar 4.1 dan reaksi esterifikasi pada pati dapat dilihat pada Gambar 4.2.



**Gambar 4.1.** Reaksi identifikasi sisa anhidrida propionat pada air cucian dengan  $KMnO_4$  (Diolah dari Dash, Patel, & Mishra, 2009)



**Gambar 4.2.** Reaksi yang terjadi pada proses esterifikasi pati dengan anhidrida propionat (Diolah dengan modifikasi dari Xie, Liu, & Cui, 2005)

Hasil proses esterifikasi yang telah dicuci kemudian dikeringkan dengan alat *double drum dryer* pada suhu  $80^\circ\text{C}$  dan dihaluskan dengan *disc mill* yang dilengkapi ayakan mesh 80 sehingga dihasilkan serbuk ringan, berwarna putih, dan tidak berbau. Rendemen prigelatinasi pati singkong propionat yang dihasilkan adalah sebesar 84,4%. Kehilangan

massa yang terjadi disebabkan proses pengeringan, lengketnya lembaran PPSP pada *drum dryer*, dan tertinggal pada wadah penampungan atau sewaktu proses penggilingan (*disc mill*).

Pengukuran pH dan juga kadar air dilakukan pada PPSP yang dihasilkan. Dari hasil pengukuran diperoleh pH PPSP sebesar 6,40 dan kadar air sebesar 10,15%.

#### 4.1.2 Penentuan derajat substitusi (DS) propionat

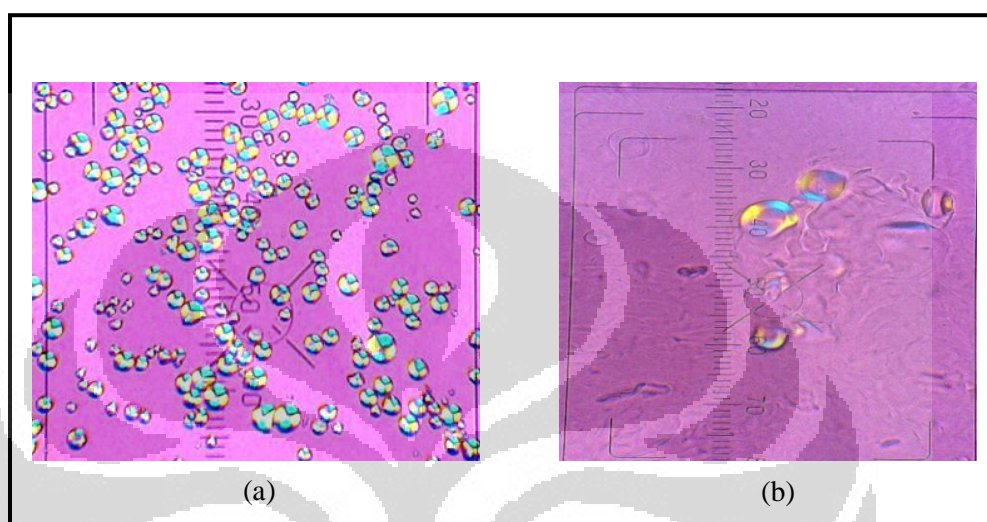
Penentuan derajat substitusi ditentukan secara tidak langsung dengan cara titrasi asam basa. Dari hasil perhitungan diperoleh DS sebesar 0,20 artinya setiap 10 AGU dapat terjadi dua substitusi oleh anhidrida propionat (Wurzburg, 1989).

Derajat substitusi tersebut menyatakan jumlah gugus OH yang tersubstitusi. Gugus OH yang terdapat pada pati, baik pada bagian amilosa maupun amilopektin dapat disubstitusi dengan gugus lain. Satu unit *anhydroglucose unit* (AGU) terdapat empat gugus OH yang dapat disubstitusi dengan gugus lain, yaitu gugus OH yang terdapat pada C-2, C-3, C-4 dan C-6. Gugus OH pada C-2 adalah gugus yang paling reaktif (Xie, Liu, & Cui, 2005). Sehingga kemungkinan besar substitusi gugus propionat terjadi pada gugus OH C-2.

#### 4.1.3 Sifat *birefringence*

Pada Gambar 4.3 dapat dilihat perbedaan sifat *birefringence* pati singkong sebelum dan sesudah prigelatinasi menjadi PPSP. Sifat *birefringence* adalah kemampuan granula pati untuk memantulkan cahaya terpolarisasi jika diamati melalui mikroskop cahaya terpolarisasi. Warna tersebut merupakan warna yang dipantulkan oleh kristalin dalam pati. Gelatinisasi dapat menyebabkan granula pati kehilangan sifat polarisasinya, sehingga dapat dijadikan indikator keberhasilan proses gelatinisasi. Proses gelatinisasi ini dimanfaatkan dalam modifikasi pati secara fisika yang dinamakan prigelatinasi yang dapat dilakukan secara total maupun parsial.

Pada penelitian ini digunakan proses pragelatinasi parsial, sehingga masih ada sebagian granula pati yang belum rusak yang masih dapat diamati melalui mikroskop cahaya terpolarisasi. Hal ini merupakan parameter penting untuk membedakan apakah proses pragelatinasi tersebut secara parsial atau total.



**Gambar 4.3.** Bentuk pati singkong (a) dan PPSP (b) dilihat dari mikroskop cahaya terpolarisasi dengan perbesaran 200X

#### 4.1.4 Pembuatan eksipien koproses karagenan-PPSP

Pada pembuatan koproses dilakukan dengan menggunakan PPSP dengan karagenan. Karagenan yang digunakan adalah karagenan *semirefined*, campuran antara kappa dan iota (1:1). Kappa memiliki sifat gel yang kuat dan kaku, sedangkan iota memiliki sifat gel yang elastis, campuran kappa dan iota dengan perbandingan (1:1) diharapkan dapat menghasilkan gel yang kuat dan elastis.

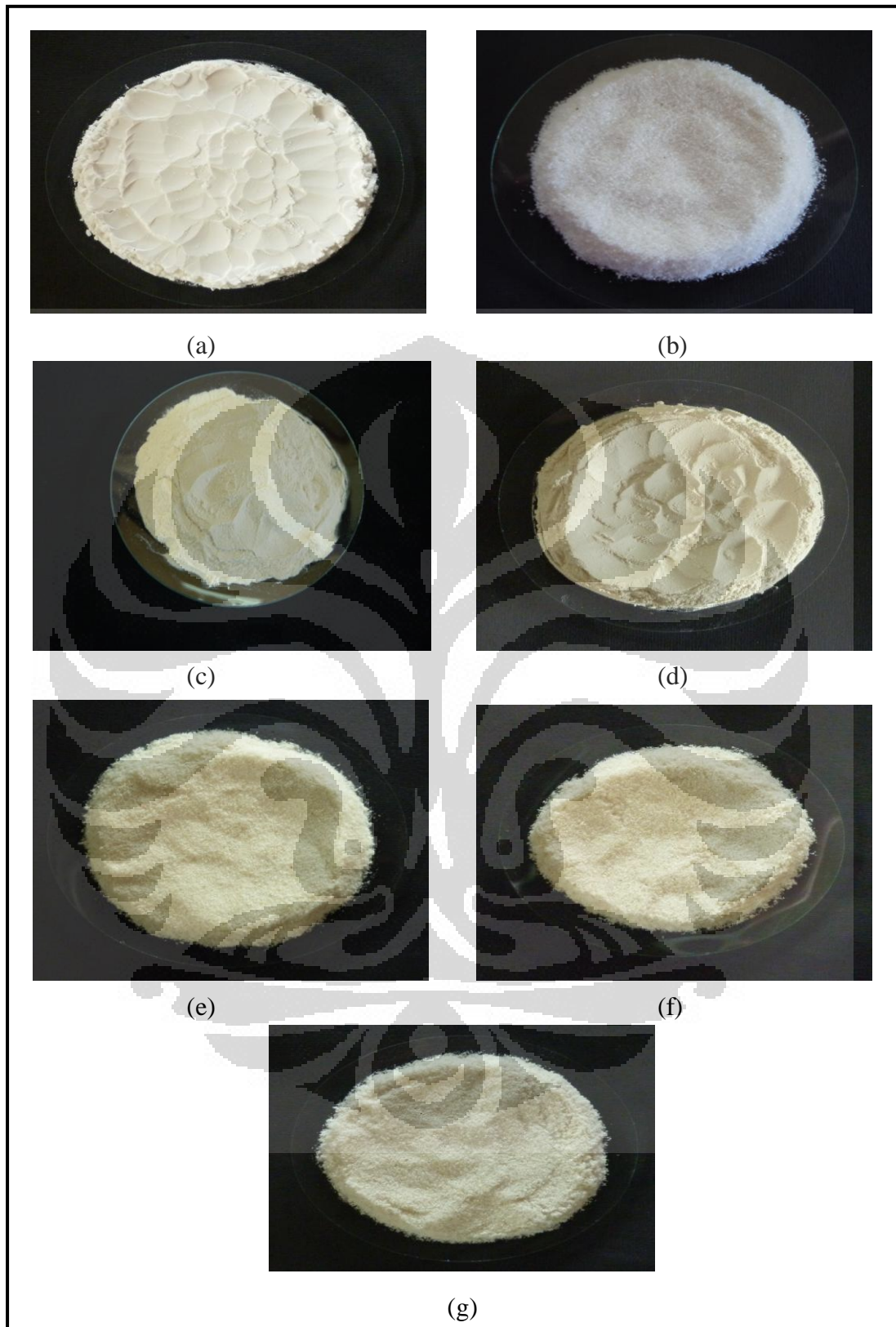
Pembuatan koproses PPSP dengan campuran kappa-iota karagenan (1:1) diawali dengan pencampuran masing-masing eksipien bahan penyusunnya dengan perbandingan seperti yang tertera pada Tabel 3.1 yang didispersikan dalam air, kemudian dicampur dan dikeringkan dengan *drumdryer* untuk selanjutnya dihaluskan dan diayak dengan *discmill*. Serbuk eksipien koproses yang dihasilkan berupa serbuk kasar dan ringan serta memiliki keberagaman warna dari kuning muda hingga putih gading tergantung komposisi karagenan dan PPSP yang terdapat pada eksipien



koproses. Warna kuning muda diperoleh pada koproses A, dan B, sedangkan koproses C menghasilkan serbuk yang berwarna putih gading, mendekati warna PPSP. Rendemen koproses yang dihasilkan bervariasi dari 66,16%-90%. Pengurangan massa terjadi pada saat proses homogenisasi, pengeringan, penggilingan dan pengayakan yang kemungkinan besar menempel pada peralatan yang digunakan pada keseluruhan proses tersebut. Rangkuman hasil karakterisasi eksipien koproses dan bahan penyusunnya dapat dilihat pada Tabel 4.1, sedangkan untuk bentuk fisik dari eksipien koproses yang dihasilkan dapat dilihat pada Gambar 4.4.

**Tabel 4.1.** Karakterisasi eksipien koproses dan bahan penyusunnya

Eksipien	Rendemen b/b (%)	Kadar air (%)	pH	DS	Bentuk fisik
PPSP	84,4	10,15±0,07	6,4	0,2±0,01	serbuk ringan berwarna putih
Kappa-iota (1:1)	-	13,71±0,09	10,52	-	serbuk halus berwarna krem kekuningan
Koproses A	66,16	10,62±0,05	8,28	-	serbuk ringan berwarna kuning muda
Koproses B	74,16	9,67±0,11	7,7	-	serbuk ringan berwarna kuning muda
Koproses C	90	8,81±0,14	7,4	-	serbuk ringan berwarna putih gading

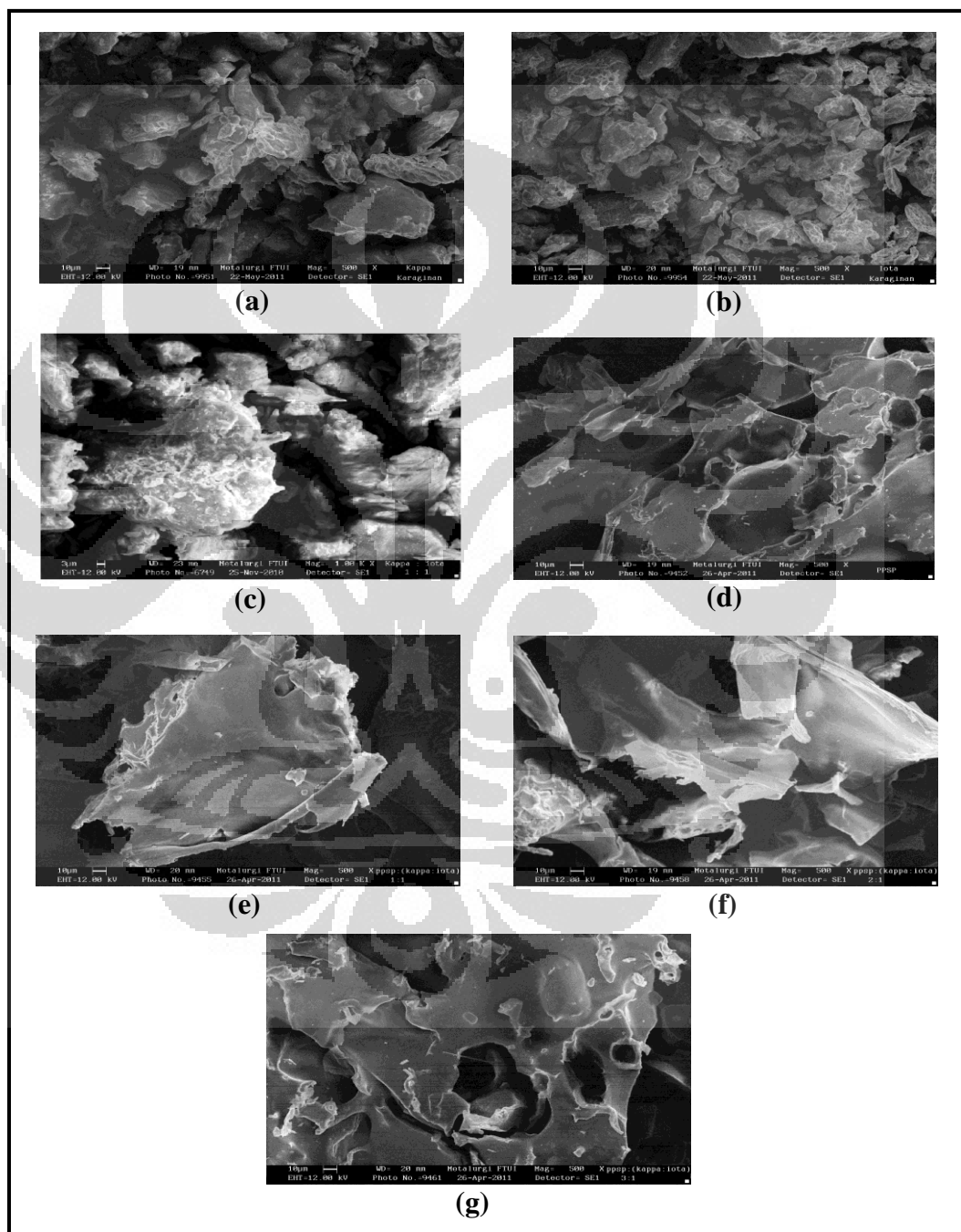


**Gambar 4.4.** Bentuk fisik eksipien koproses dan bahan penyusunnya (a) pati singkong, (b) PPSP, (c) kappa karagenan, (d) iota karagenan, (e) koproses A, (f) koproses B, dan (g) koproses C

## 4.2 Evaluasi dan Karakterisasi Eksiipien Koproses Karagenan-PPSP

### 4.2.1 Bentuk dan morfologi eksiipien koproses karagenan-PPSP

Bentuk dan morfologi eksiipien koproses yang dihasilkan diamati dengan menggunakan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM) yang dapat dilihat pada Gambar 4.5.



**Gambar 4.5.** Mikrograf SEM dengan perbesaran 500x (a) kappa karagenan, (b) iota karagenan, (c) kappa : iota karagenan (1:1), (d) PPSP, (e) koproses A, (f) koproses B, (g) koproses C

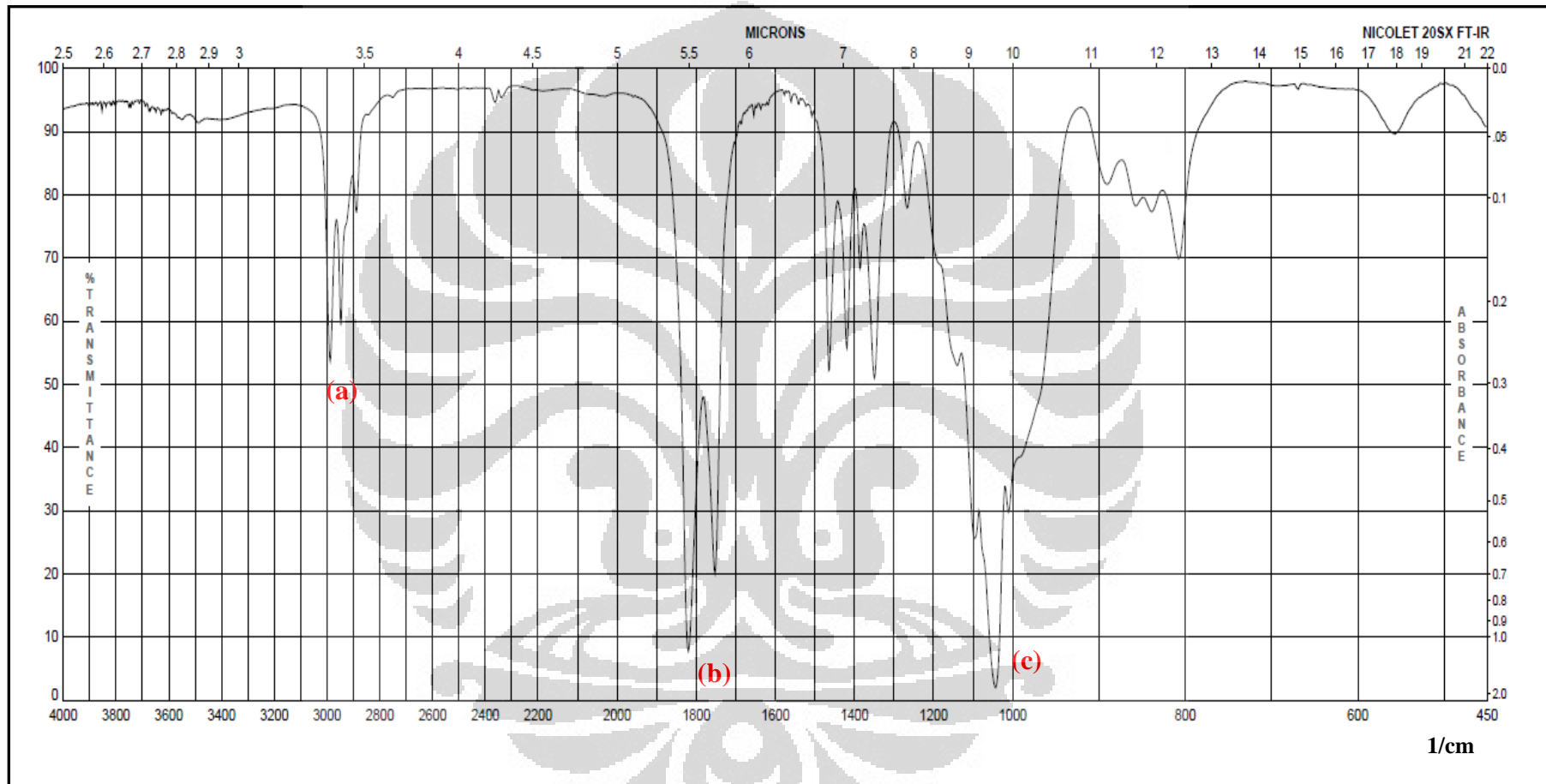
Hasil SEM tersebut menunjukkan bahwa permukaan ketiga eksipien koproses mirip dengan PPSP. Hal ini dikarenakan keduanya menggunakan proses pengeringan dengan *drumdryer* sehingga bentuknya lebih menyerupai serpihan halus, sedangkan karagenan kappa maupun iota, keduanya diproses menggunakan peralatan industri yang lebih canggih sehingga ukuran partikelnya sferis, lebih halus dan lebih seragam.

#### 4.2.2 Identifikasi gugus fungsi

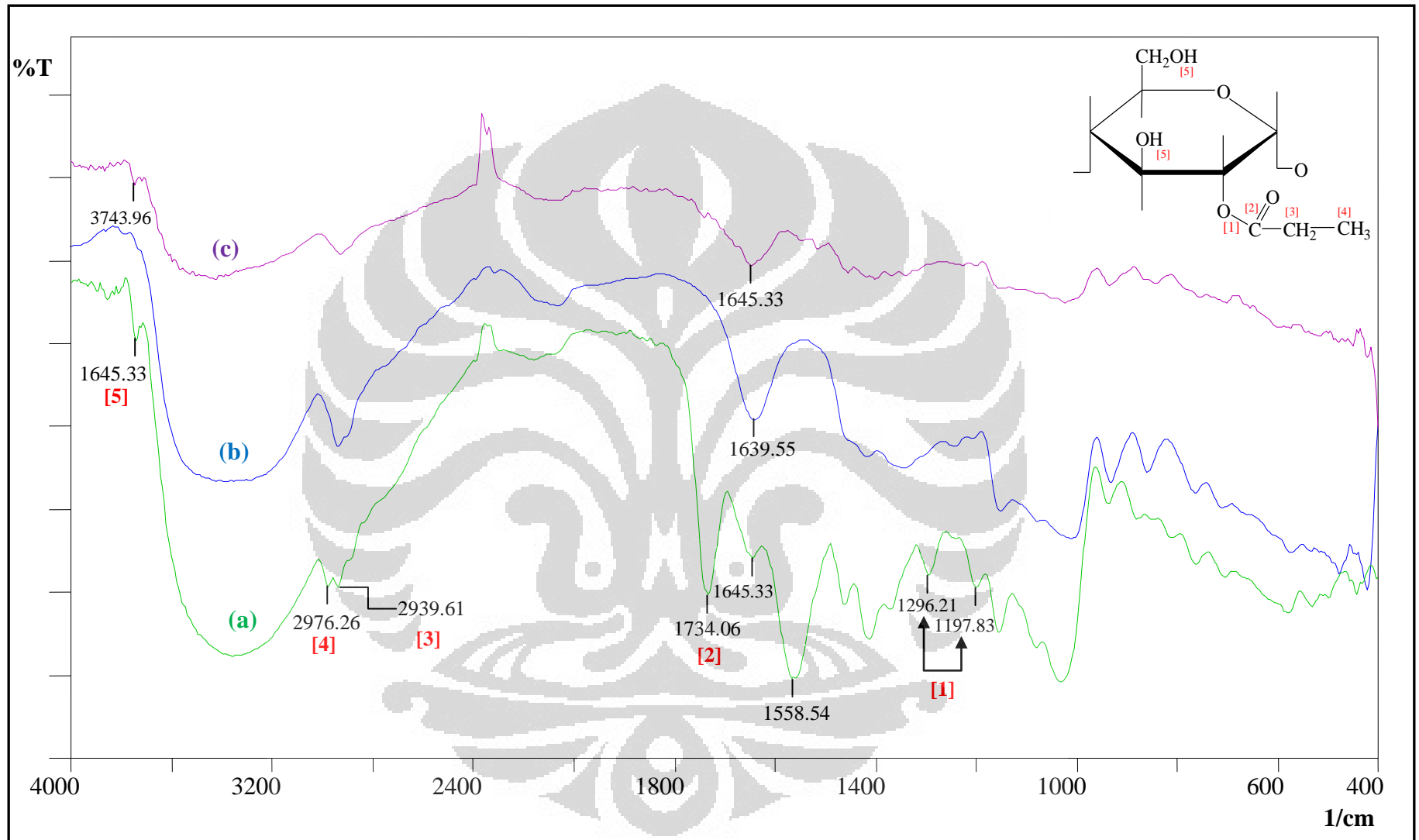
Pada karakterisasi PPSP dengan menggunakan alat FT-IR, muncul pita serapan baru pada spektrum FT-IR PPSP yaitu pada  $1734,06\text{ cm}^{-1}$  yang sebelumnya tidak ditemukan pada spektrum FT-IR pati singkong. Pita serapan tersebut berada pada range spesifik untuk gugus karbonil (C=O) ester yaitu pada panjang gelombang  $1720-1750\text{ cm}^{-1}$ . Hal ini menunjukkan terbentuknya gugus ester pada pati. Gugus ester ini terbentuk karena terjadinya reaksi substitusi gugus -OH pada pati dengan gugus propionat dari anhidrida asam propionat. Hal ini jelas milik PPSP karena anhidrida mempunyai 2 pita serapan dari C=O karbonil asimetrik dan simetriknya pada panjang gelombang 1828 dan 1788 yang tidak ditemukan pada spektrum FT-IR PPSP. Gambar spektrum FT-IR anhidrida propionat dapat dilihat pada Gambar 4.6. Kemudian pada panjang gelombang kisaran  $1000-1300\text{ cm}^{-1}$  muncul pita serapan baru yang tidak dimiliki pati singkong sebelumnya yaitu pada  $1197,83$  dan  $1296,21\text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan adanya *stretching* dari C-O karbonil milik PPSP. Begitu pula pada panjang gelombang  $2939,61$  dan  $2976,26\text{ cm}^{-1}$  merupakan pita serapan baru pada PPSP yang tidak ditemui pada spektrum pati singkong sebelumnya, kedua pita serapan tersebut berturut-turut milik gugus -CH<sub>2</sub>- dan -CH<sub>3</sub>- dari PPSP. Seperti diketahui bahwa PPSP mengalami proses pragelatinasi yang dapat menyebabkan rusaknya granula pati sehingga banyak gugus -OH bebas pada PPSP yang diindikasikan dengan munculnya peak pada panjang gelombang  $3745,88\text{ cm}^{-1}$  yang merupakan *stretching* milik gugus -OH bebas dan tidak dimiliki pati singkong. Hal tersebut juga dapat dilihat pada spektrum milik PPS. Sedangkan pada

panjang gelombang  $1558,54 \text{ cm}^{-1}$  terdapat peak baru yang muncul dan cukup tajam yang diduga merupakan milik  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COO}^-$  yang merupakan produk samping dari hasil esterifikasi (Xiaoyan, He., Hui, & Qihe, 2006; Yi, Riguang, Li, & Minghua, 2004). Untuk deskripsi lebih jelas dapat dilihat pada Gambar 4.7.

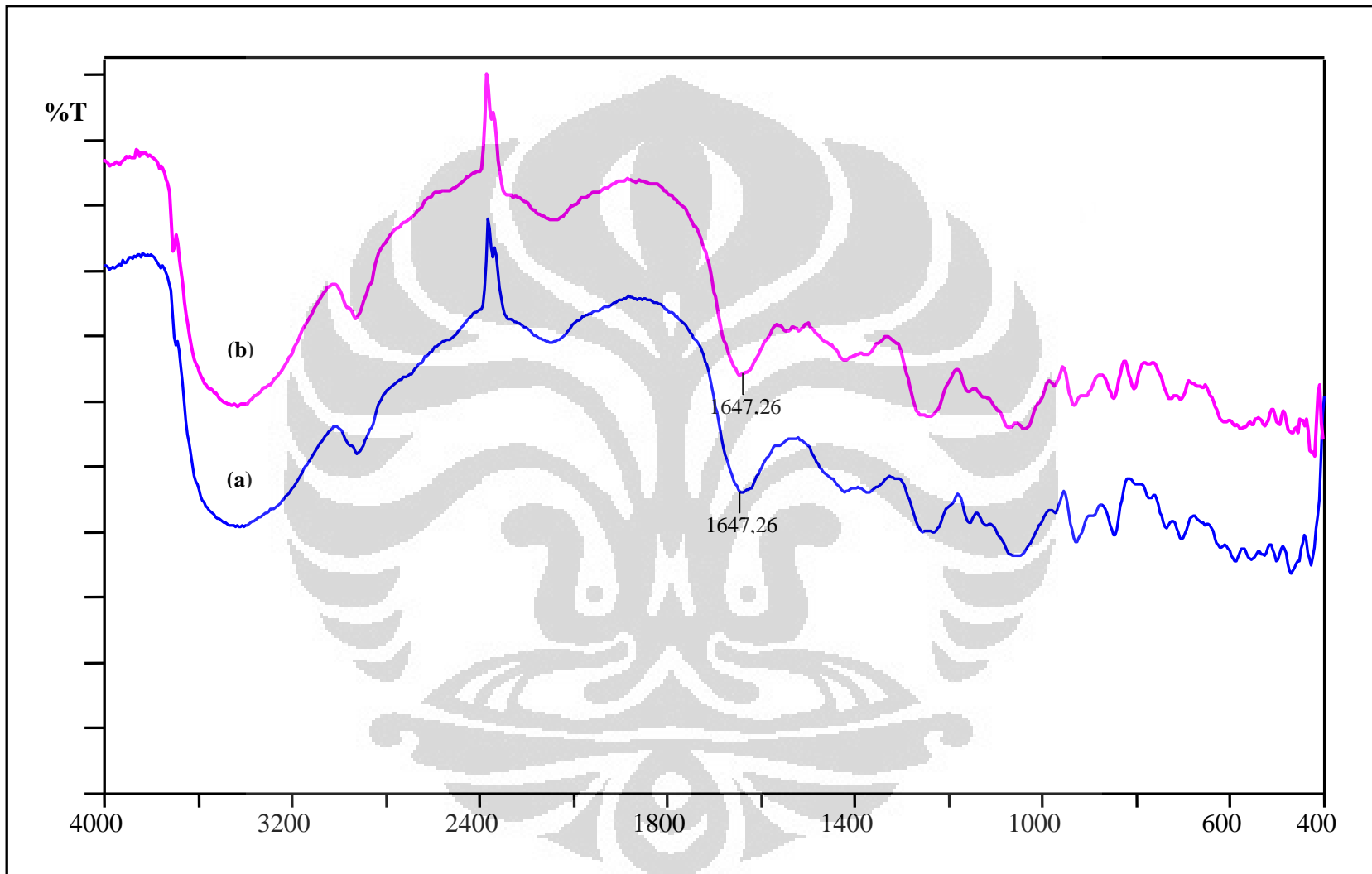
Kemudian setelah dilakukan koproses antara PPSP dengan karagenan, kembali dilakukan identifikasi dengan FT-IR ini. Hal ini dilakukan untuk memastikan tidak adanya interaksi kimia antara setiap bahan yang dicampurkan, sesuai dengan ketentuan bahwa campuran koproses tidak boleh menghasilkan suatu bahan baru dengan struktur kimia yang berubah (Gohel & Jogani, 2005). Hal tersebut dibuktikan dengan masih terdapat peak pada panjang gelombang  $1734,06 \text{ cm}^{-1}$  pada eksipien koproses yang dihasilkan yang mengindikasikan tidak ada perubahan struktur kimia pada proses pembuatan koproses tersebut. Jadi terbukti bahwa eksipien koproses pada penelitian ini tidak menyebabkan perubahan gugus fungsi, sesuai dengan yang diharapkan (Bansai & Nachaegari, 2004). Untuk lebih jelas lihat Gambar 4.8 dan Gambar 4.9.



**Gambar 4.6** Spektrum FT-IR anhidrida propionat (a) C-H stretch 2990, 2950, 2880; (b) stretching pasangan C=O asimetrik dan simetrik berturut-turut 1825, 1758; (c) C-CO-O-CO-C stretch 1040  $\text{cm}^{-1}$  ([www.sigmaldrich.com](http://www.sigmaldrich.com) telah diolah kembali)

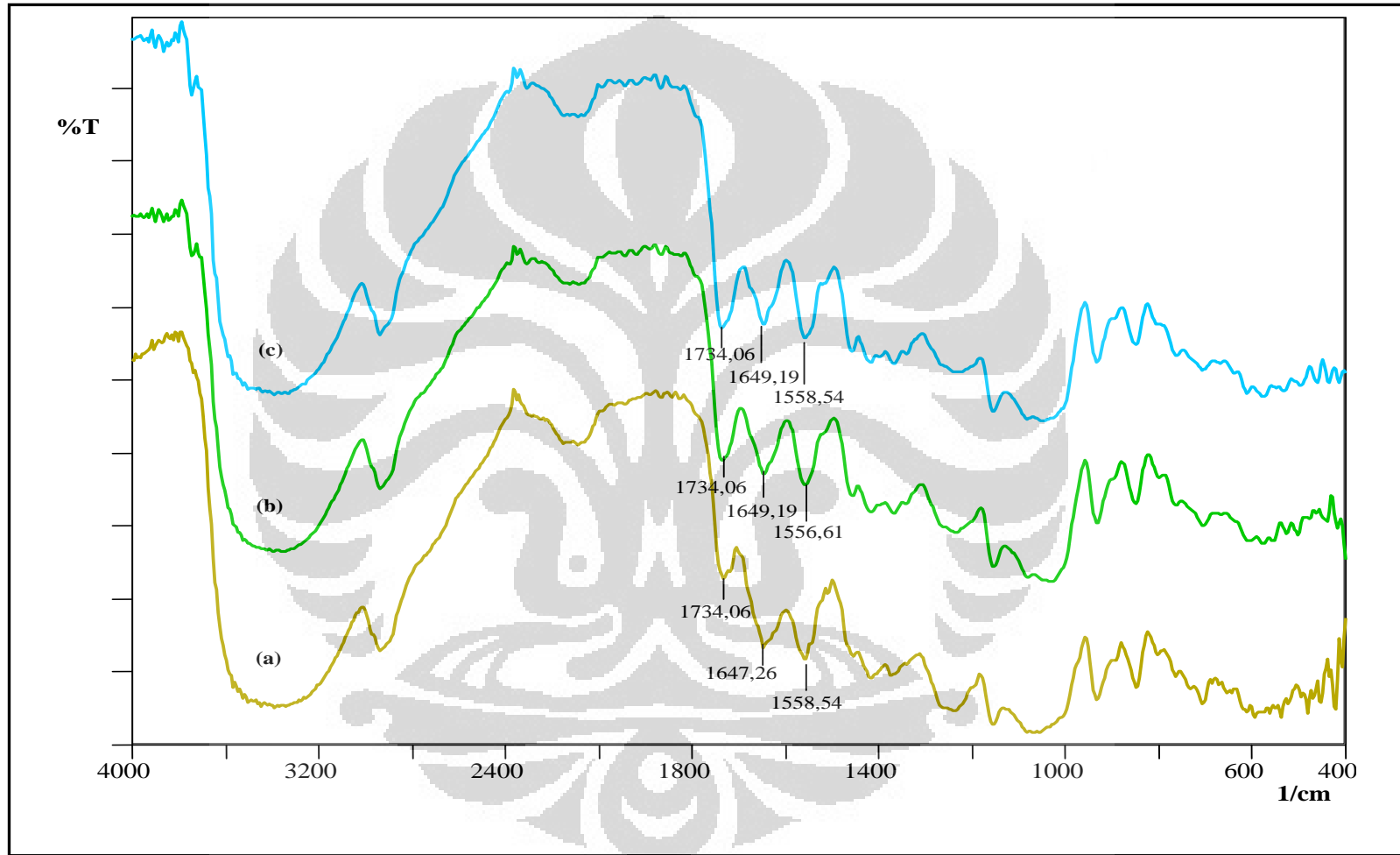


**Gambar 4.7** Spektrum FT-IR (a) PPSP, (b) pati singkong, dan (c) PPS



Gambar 4.8 Spektrum FT-IR (a) kappa dan (b) iota karagenan

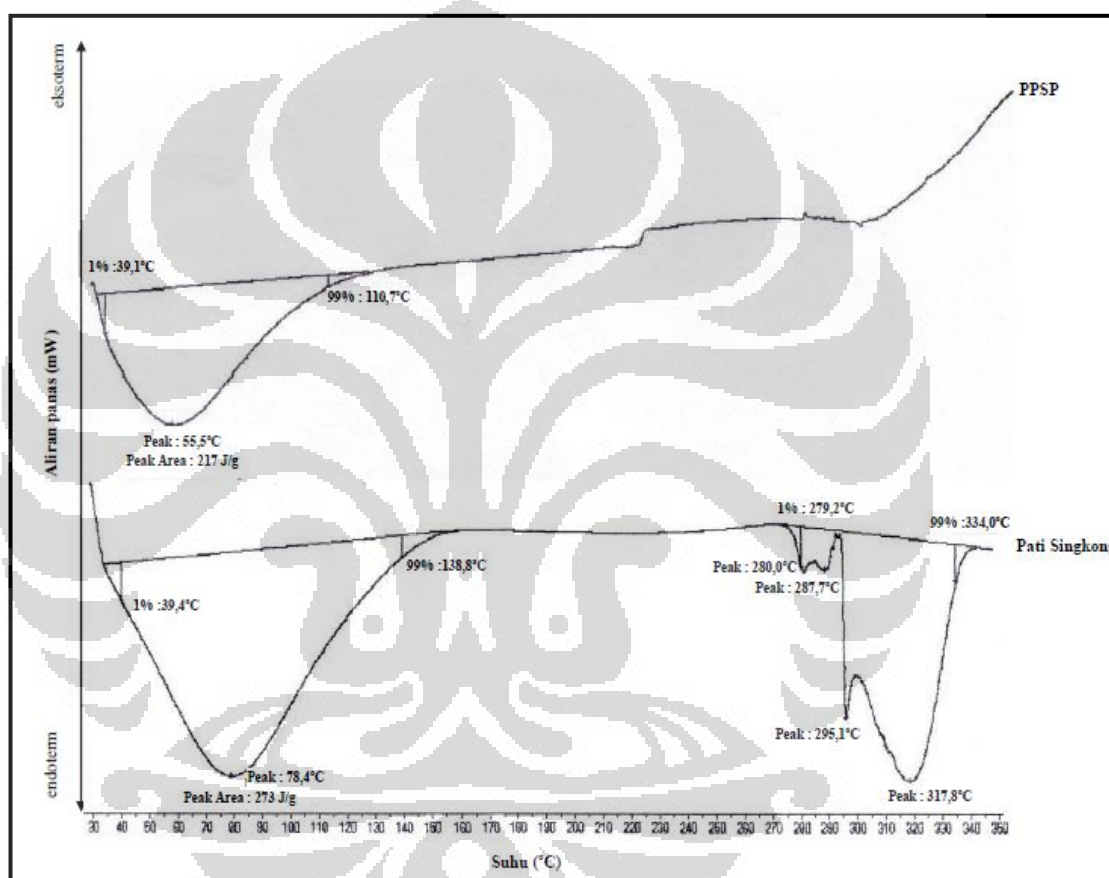




Gambar 4.9. Spektrum FT-IR (a) Koproses A; (b) Koproses B dan (c) Koproses

#### 4.1.1 Analisis termal eksipien koproses

Karakterisasi fisik sifat termal kitosan suksinat diukur menggunakan metode *Differential Scanning Calorimetri* (DSC). Analisis ini bertujuan untuk memahami sifat polimer terhadap panas. Analisis ini dilakukan dengan mengukur suhu puncak yang terjadi saat energi atau panas yang diserap atau dibebaskan oleh polimer saat polimer tersebut dipanaskan, didinginkan, atau ditahan pada tekanan tetap.

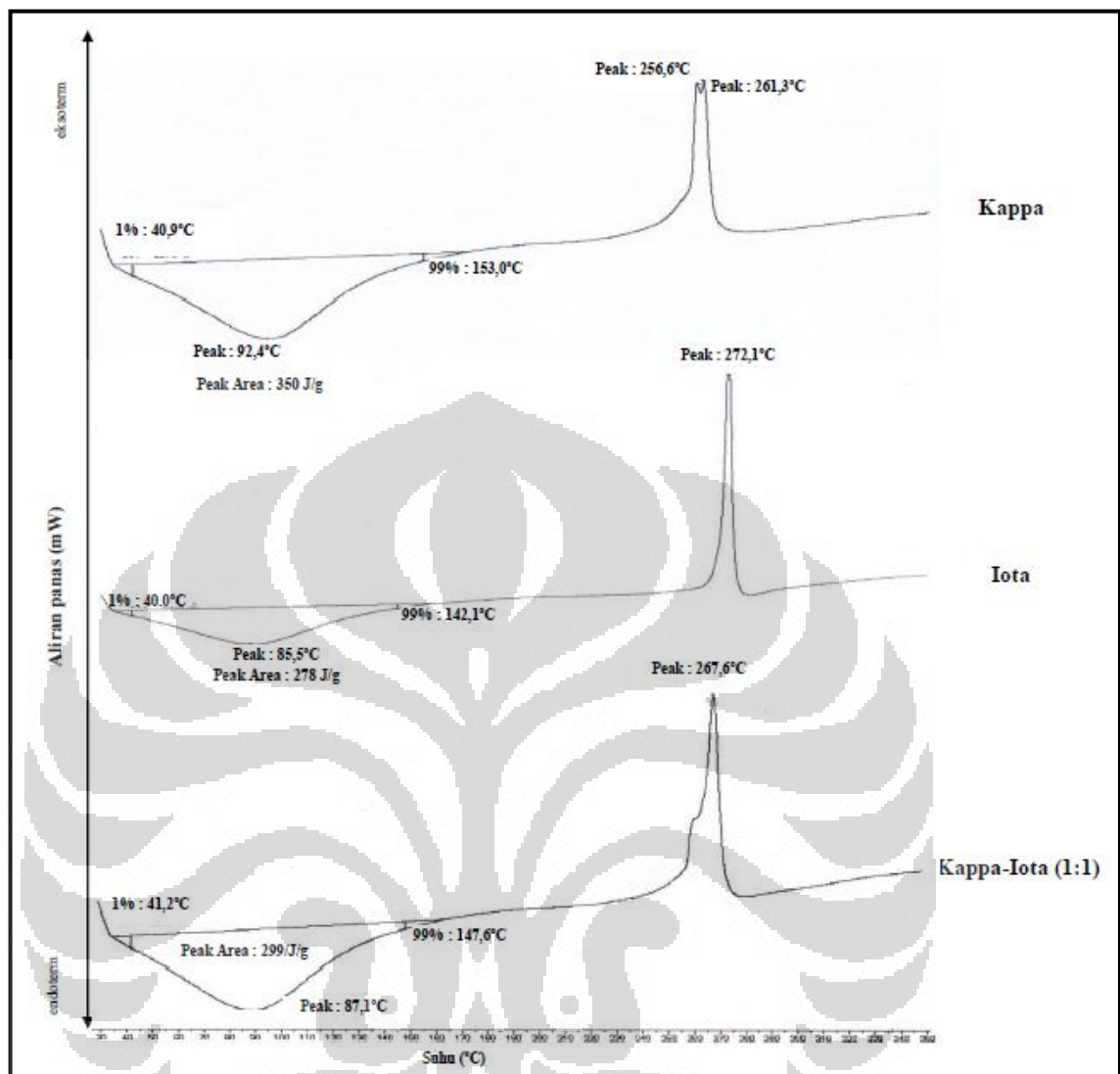


**Gambar 4.10.** Termogram pati singkong dan PPSP

Pada Gambar 4.10 dapat dilihat profil termogram dari pati singkong dan PPSP. Termogram PPSP berbeda dengan pati singkong dimana pada termogram PPSP tidak menunjukkan kurva endotermik berikutnya sebagai indikasi terjadinya peleburan. Artinya PPSP berada dalam bentuk amorf sampai terjadinya proses kristalisasi yang ditandai dengan menaiknya kurva dari termogram PPSP (kurva eksotermik),

namun suhunya tidak dapat terlihat karena pemanasan hanya dilakukan sampai 350°C. Puncak kurva endotermik pertama pati singkong pada suhu 78,4°C dan PPSP pada 55,5°C kemungkinan menyatakan peristiwa pembebasan molekul air yang terdapat pada pati singkong maupun PPSP. Suhu yang diperoleh PPSP lebih rendah dibandingkan dengan pati singkong karena granula pati pada PPSP telah pecah akibat proses pragelatinasi sehingga aliran panas akan lebih mudah masuk ke dalam sampel PPSP untuk kemudian membebaskan molekul air yang ada, dibandingkan dengan pati singkong yang harus menembus granula pati terlebih dahulu untuk membebaskan molekul airnya. Pada termogram pati singkong terdapat kurva endotermik yang lainnya selain kurva endotermik pertama dengan empat puncak yang berbeda sebagai indikasi terjadinya peleburan. (Soewandhi, Kosasih, Mauludin, & Khaerudin, 2007).

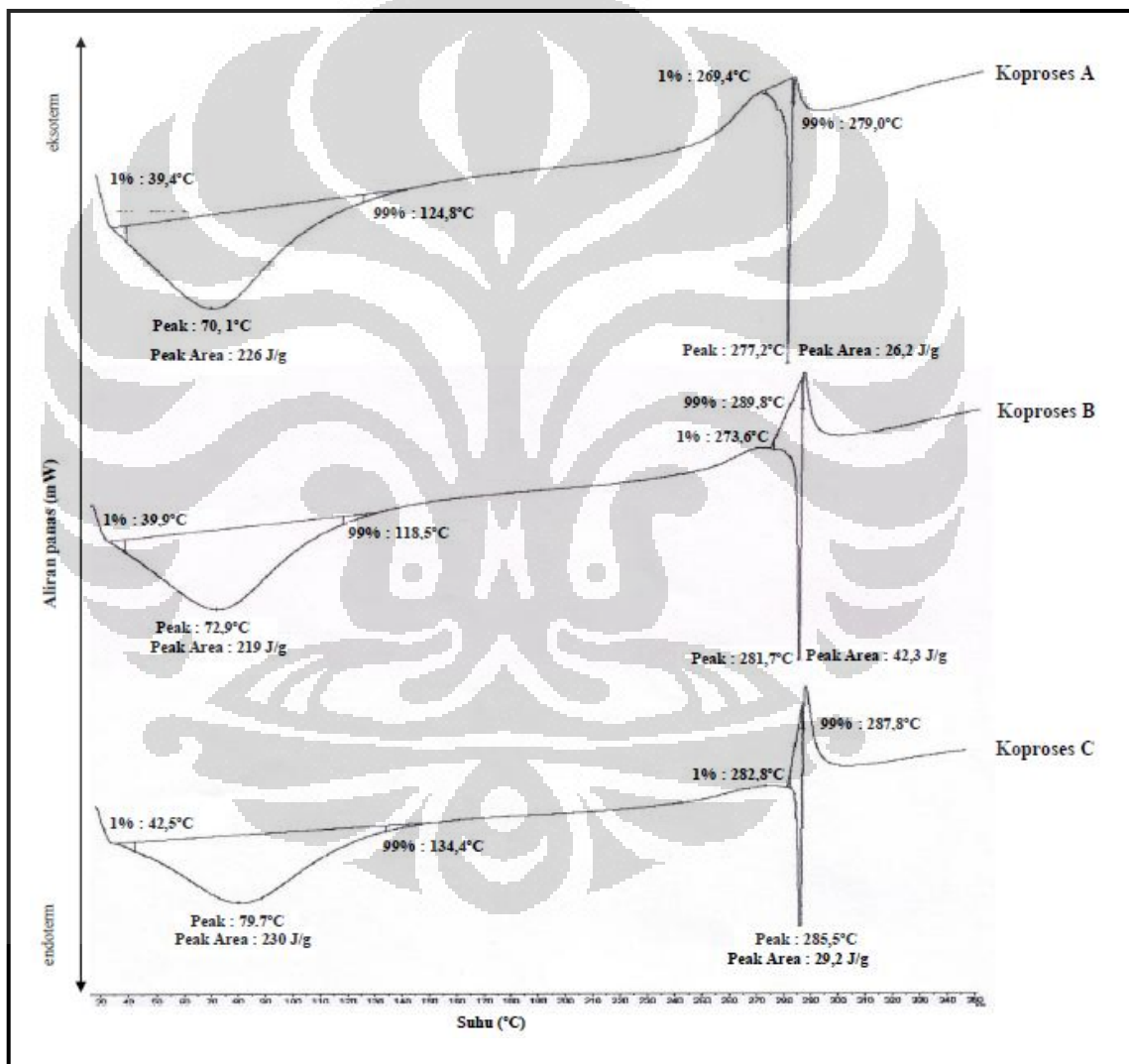
Pada Gambar 4.11 dapat dilihat profil termogram dari kappa karagenan, iota karagenan dan campuran kappa-iota karagenan 1:1. Puncak kurva endotermik muncul pada suhu 92,4°C untuk kappa karagenan, 85,5°C untuk iota karagenan dan 87,1°C untuk campuran kappa-iota karagenan (1:1). Perbedaan suhu tersebut terkait dengan kandungan air pada karagenan. Karagenan yang mengandung kadar air lebih tinggi memiliki suhu puncak kurva endotermik yang lebih rendah dan sebaliknya. Hal tersebut dapat dilihat dari kadar air kappa karagenan sebesar  $13,51 \pm 0,14\%$  yang lebih rendah dibandingkan kadar air iota karagenan dan campuran kappa-iota karagenan yaitu berturut-turut  $14,24 \pm 0,17\%$  dan  $13,71 \pm 0,09\%$ . Selain kurva endotermik terdapat pula kurva eksotermik yang menunjukkan proses kristalisasi. Pada termogram kappa karagenan terdapat dua puncak eksotermik yaitu 256,6°C dan 261,3°C, sedangkan pada iota karagenan terdapat satu puncak kurva eksotermik pada 272,1°C. Pada campuran kappa-iota karagenan (1:1), puncak endotermik yang dihasilkan lebih melebar pada bagian bawahnya, nampak patah kemudian kembali mengerucut dan membentuk puncak pada suhu 267,6°C.



**Gambar 4.11.** Termogram kappa-, iota- dan campuran kappa-iota karagenan (1:1)

Profil termogram dari eksipien koproses yang dihasilkan dapat dilihat pada Gambar 4.12. Puncak kurva endotermik pertama muncul pada suhu 70,1°C untuk koproses A, 72,9°C untuk koproses B dan 79,7°C untuk koproses C. Hal ini berkorelasi dengan kadar air yang terkandung pada masing-masing eksipien koproses. Koproses C memiliki kadar air paling rendah diantara koproses A dan B yaitu  $8,81 \pm 0,14\%$  sehingga suhu puncak endotermik pertamanya paling tinggi, sedangkan kadar air koproses A dan B berturut-turut  $10,62 \pm 0,05\%$  dan  $9,67 \pm 0,11$  sehingga suhu puncak endotermik pertamanya lebih rendah dibanding koproses C. Kurva

endotermik kedua dihasilkan oleh masing-masing eksipien koproses yang mengindikasikan suhu peleburan dari eksipien koproses tersebut. Suhu peleburan untuk eksipien koproses A, B dan C berturut-turut adalah 277,2°C, 281,7°C, dan 285,5°C. Perbedaan suhu peleburan antara eksipien koproses satu dengan yang lainnya tidak terlalu berbeda jauh. Hal yang berpengaruh pada perbedaan tersebut adalah keberadaan PPSP pada eksipien koproses, semakin besar PPSP yang terkandung di dalamnya maka suhu peleburannya semakin tinggi.



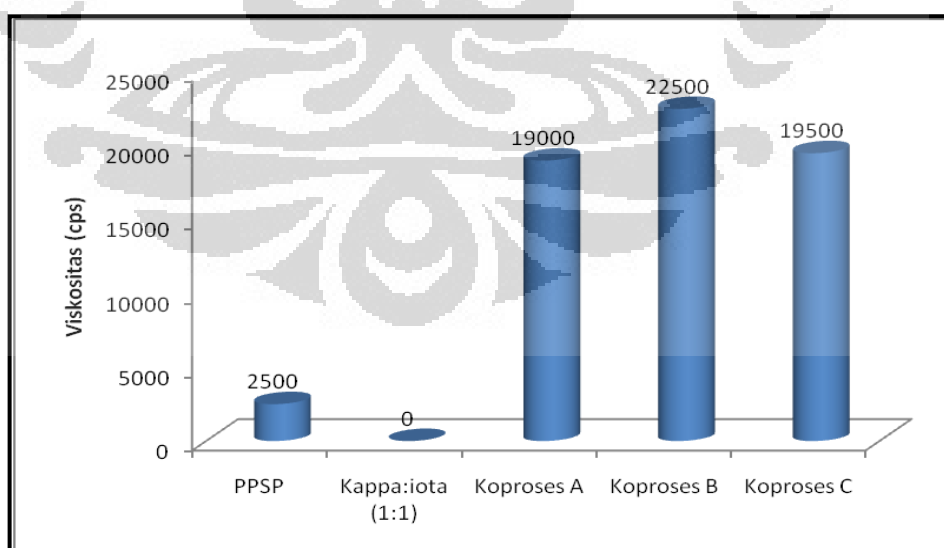
**Gambar 4.12.** Termogram eksipien koproses A, koproses B dan koproses C

Analisis termal ini bertujuan untuk melihat suhu dekomposisi dari eksipien yang dihasilkan dalam hal ini bisa dilihat dari suhu peleburan,

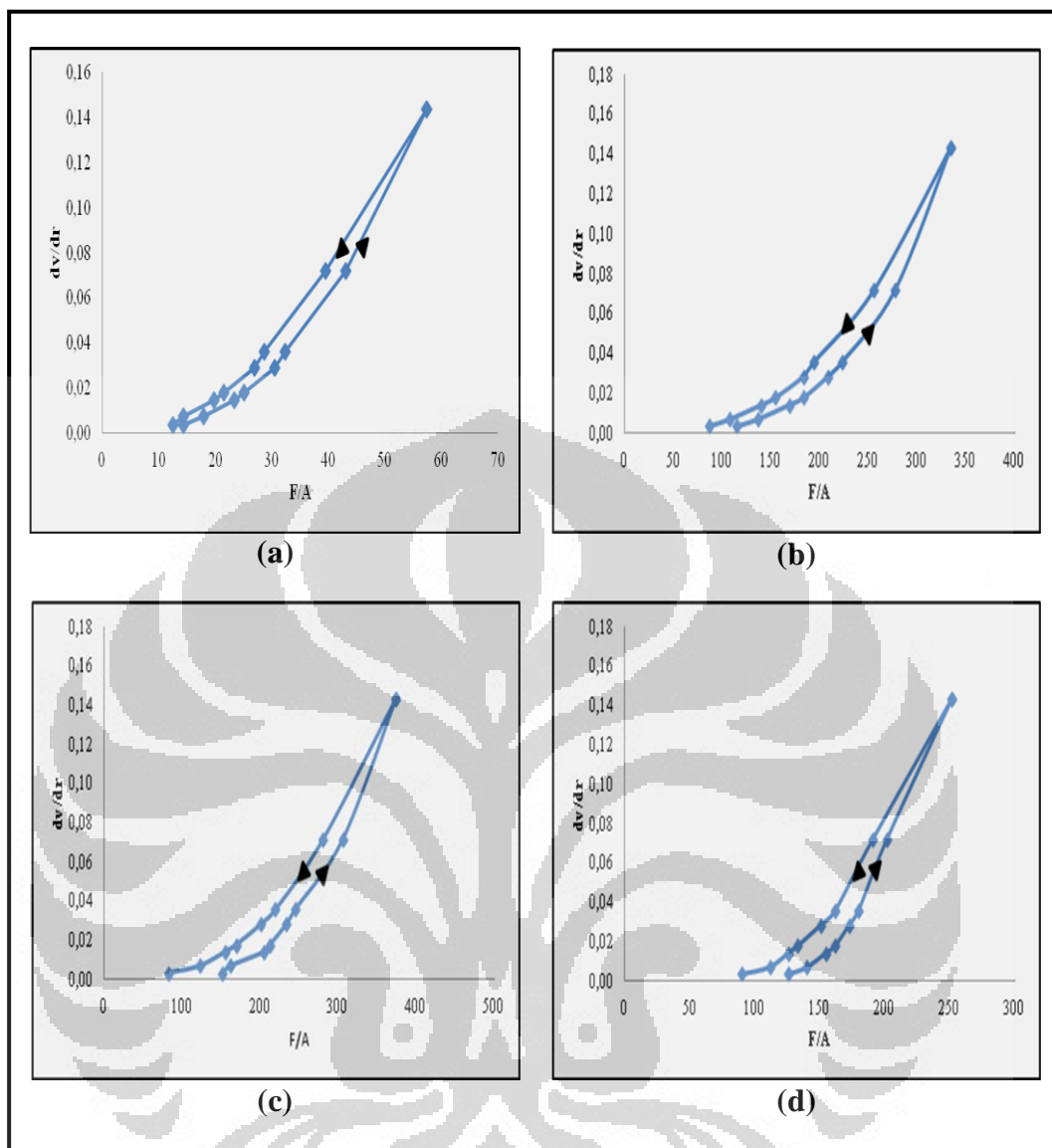
sehingga pada proses pembuatan sediaan yang menggunakan pemanasan, suhunya dapat disesuaikan.

#### 4.1.2 Pengukuran viskositas eksipien koproses

Pengukuran viskositas dilakukan dengan membuat masing-masing larutan eksipien koproses dengan konsentrasi 5% b/v yang kemudian diukur dengan menggunakan *viscometer* Brookfield. Uji viskositas dilakukan untuk melihat viskositas serta sifat aliran dari eksipien koproses yang dihasilkan dibandingkan dengan larutan PPSP dan karagenan dengan konsentrasi yang sama. Dari Gambar 4.11 di atas dapat dilihat bahwa perubahan viskositas antara eksipien koproses dengan bahan penyusunnya sangat berbeda jauh. Viskositas pada kecepatan 1 rpm untuk larutan eksipien koproses B memiliki nilai yang paling besar dibandingkan dengan koproses A, koproses C dan bahan penyusunnya yaitu 22.500 cps. Eksipien koproses B yang memiliki rasio perbandingan PPSP-karagenan  $\kappa$ :iota (1:1) = 2:1 merupakan perbandingan yang optimum untuk menghasilkan viskositas yang paling tinggi dimana semakin tinggi viskositasnya, semakin kuat polimer tersebut mengikat air dan juga semakin kuat menahan pelepasan obat.



**Gambar 4.13.** Viskositas eksipien koproses pada konsentrasi 5% b/v dalam aquadest pada kecepatan viskometer Brookfield 1 rpm



Keterangan:

- (a) : Larutan PPSP 5% (b/v) dalam aquadest
- (b) : Larutan koproses A 5% (b/v) dalam aquadest
- (c) : Larutan koproses B 5% (b/v) dalam aquadest
- (d) : Larutan koproses C 5% (b/v) dalam aquadest

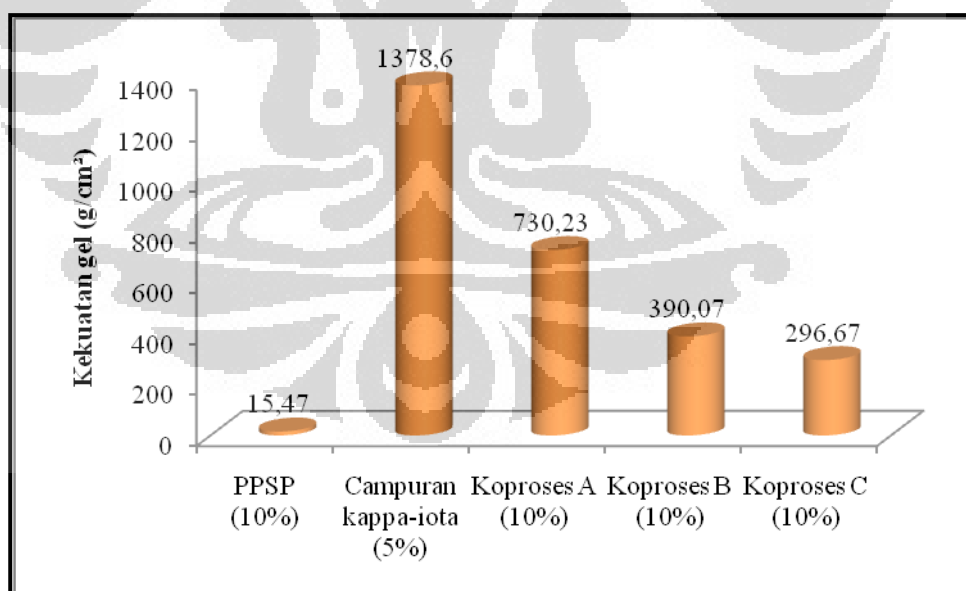
**Gambar 4.14.** Rheogram larutan eksipien 5% (b/v) dalam aquadest

Reogram di atas menunjukkan bahwa sifat aliran dari semua larutan eksipien koproses dan juga bahan penyusunnya merupakan aliran tiksotropik yaitu sifat aliran yang umum dimiliki oleh polimer pembentuk gel. Dengan pemberian tekanan geser pada polimer jenis tersebut maka sistem gel akan berubah menjadi sistem yang cair. Reogram tersebut juga menunjukkan terjadi sedikit perubahan kurva sifat aliran serta adanya

perubahan viskositas dari eksipien koproses dibandingkan dengan bahan penyusunnya.

#### 4.1.3 Kekuatan gel eksipien koproses

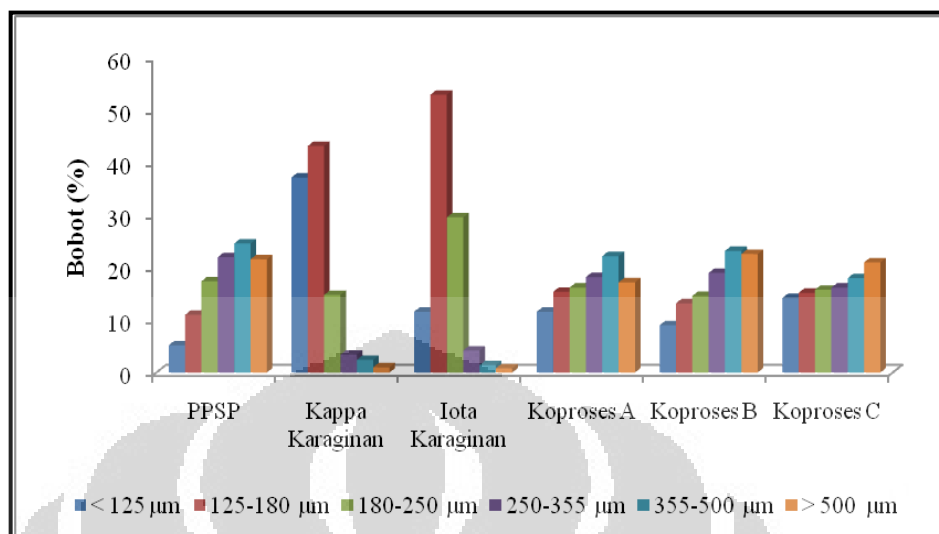
Kekuatan gel pada eksipien koproses yang dihasilkan tergantung keberadaan karagenan dalam eksipien koproses tersebut. Kekuatan campuran karagenan kappa-iota (1:1) berada jauh di atas PPSP yaitu pada konsentrasi 5% saja campuran karagenan kappa-iota (1:1) memberikan kekuatan gel  $1376,8 \text{ g/cm}^2$  sedangkan PPSP pada konsentrasi 10% memiliki kekuatan gel sebesar  $15,47 \text{ g/cm}^2$ . Oleh karena itu kekuatan gel untuk eksipien koproses berturut-turut untuk eksipien koproses A sampai C pada konsentrasi 10% adalah  $730,23$ ;  $390,07$  dan  $296,67 \text{ g/cm}^2$ . Eksipien koproses A memiliki komposisi campuran karagenan kappa-iota (1:1) dibanding PPSP lebih banyak dibandingkan yang lainnya yaitu 1:1 sedangkan untuk eksipien koproses B dan C berturut-turut 1:2 dan 1:3, sehingga kekuatan gel eksipien koproses meningkat sebanding dengan kandungan campuran karagenan kappa-iota (1:1) di dalamnya.



**Gambar 4.15.** Kekuatan gel eksipien koproses



#### 4.1.4 Distribusi ukuran partikel eksipien koproses karagenan-PPSP



**Gambar 4.16.** Grafik distribusi ukuran partikel eksipien koproses

Eksipien koproses yang dihasilkan hampir tersebar merata pada setiap ukuran ayakan yang digunakan begitu pula dengan PPSP sebagai bahan penyusunnya. Namun lain halnya dengan kappa dan iota karagenan, keduanya paling banyak terdistribusi pada ukuran partikel 125-180 µm. Sebagaimana tampilan fisiknya serbuk dari kappa dan iota karagenan memang terlihat sangat halus.

Setelah dilakukan koproses antara karagenan dengan PPSP, ternyata serbuk yang dihasilkan memiliki kecenderungan ukuran mirip dengan PPSP dibandingkan dengan kappa dan iota karagenan. Hal ini dapat disebabkan perbedaan proses pembuatan antara kappa dan iota karagenan dengan PPSP dan eksipien koproses. Proses pengeringan serta penggilingan pada PPSP dan eksipien koproses sama yaitu menggunakan *drumdyer* dan *discmill* sehingga sebaran partikelnya hampir mirip, sedangkan kappa dan iota karagenan dibuat dalam skala besar di industri dengan peralatan yang lebih modern.

Distribusi ukuran partikel ini dilakukan untuk melihat sebaran partikel dari eksipien yang dihasilkan setelah dilakukan penggilingan dengan *discmill*. Ukuran partikel ini juga berpengaruh terhadap kemampuan partikel dalam menyerap air, semakin kecil ukuran

partikelnya, maka semakin besar luas permukaannya yang menyebabkan kemampuan menyerap airnya semakin besar dan kemampuan menyerap air ini berkorelasi dengan daya mengembangnya.

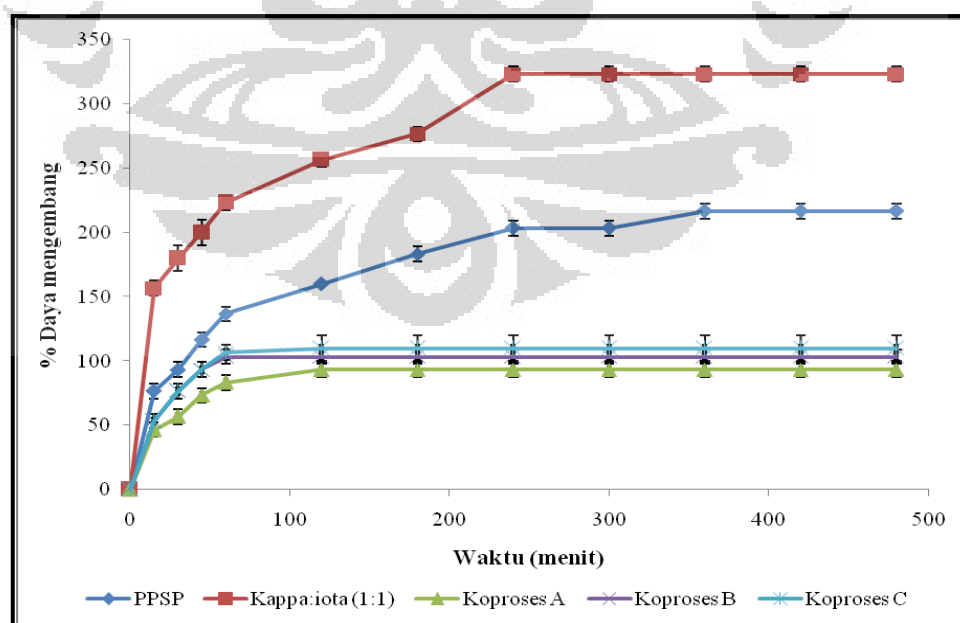
#### 4.1.5 Daya mengembang eksipien koproses

Uji daya mengembang yang dilakukan pada percobaan kali ini untuk melihat kemampuan eksipien koproses dalam hal menyerap medium yang digunakan yaitu HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,4. Profil daya mengembang eksipien pada medium asam maupun basa hampir mirip, yaitu sangat cepat mengembang pada 1 jam pertama dan pada jam selanjutnya berjalan sangat lambat. Pada medium pH 1,2 ketika PPSP dan campuran kappa-iota karagenan masih dalam bentuk terpisah keduanya memiliki daya mengembang yang cukup besar yang dapat dilihat dari profil daya mengembang pada Gambar 4.17, namun setelah dilakukan koproses, eksipien yang dihasilkan memiliki daya mengembang yang lebih kecil dibanding keduanya. Hal ini diduga karena pada eksipien koproses yang dihasilkan sebagian berbentuk kristal, sehingga mengakibatkan daya mengembangnya lebih kecil daripada PPSP dan karagenan yang berbentuk amorf. Adanya sebagian dari eksipien koproses yang berbentuk kristal dapat dibuktikan dari hasil DSC dimana ketiganya memiliki kurva peleburan seperti yang terlihat pada termogram DSC masing-masing eksipien koproses (Gambar 4.12) sedangkan PPSP dan karagenan tidak memiliki kurva peleburan (Gambar 4.10 dan Gambar 4.12). Kurva peleburan ini memperlihatkan bahwa eksipien koproses yang dihasilkan sebagian berbentuk kristal,

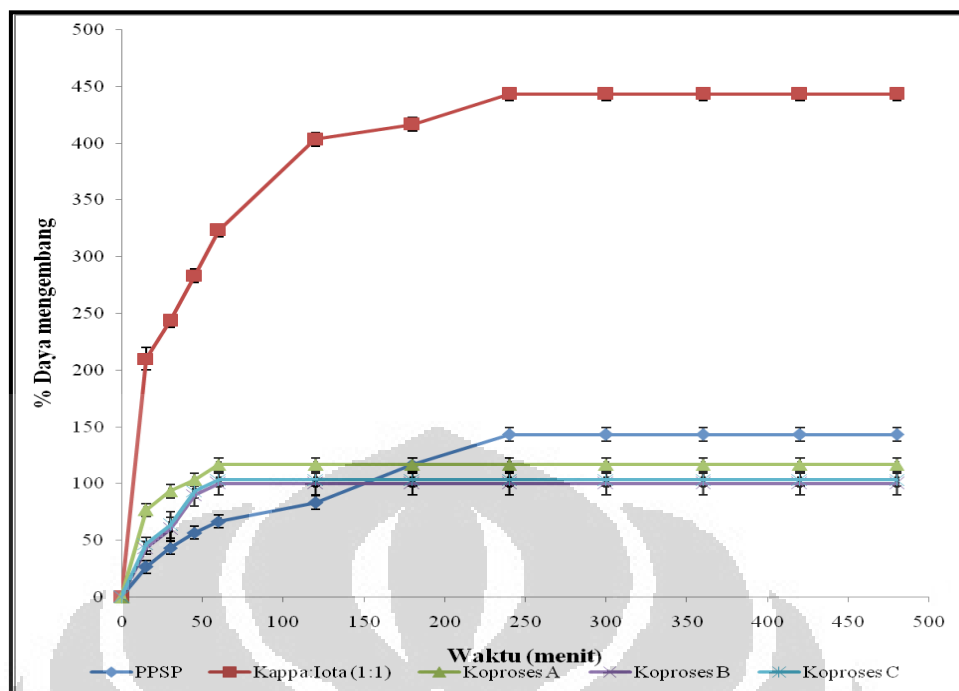
Profil daya mengembang eksipien koproses yang dihasilkan tidak berbeda jauh antara medium pH 1,2 maupun medium pH 7,4 (Gambar 4.17 dan Gambar 4.18). Hal ini kemungkinan karena adanya kandungan karagenan di dalamnya. Seperti halnya profil daya mengembang campuran kappa-iota karagenan (1:1) tidak terlalu dipengaruhi oleh pH medium karena karagenan tergolong polimer alam asam kuat (Bonferoni, Rossi, Ferrari, Bettinetti, & Caramella, 2000).

Daya mengembang dari campuran kappa-iota karagenan 1:1 paling tinggi baik pada medium pH 1,2 maupun pH 7,4. Hal ini dikarenakan ukuran partikelnya yang lebih kecil dibanding empat eksipien lainnya (lihat grafik distribusi ukuran partikel Gambar 4.16), selain itu campuran kappa-iota karagenan (1:1) berada dalam bentuk amorf sehingga kombinasi ukuran yang kecil dan bentuk amorf menjadikannya mudah untuk menyerap air dan mengembang.

Pada hasil uji daya mengembang PPSP dapat dilihat bahwa profil daya mengembang PPSP pada medium pH 1,2 dan pH 7,4 berbeda. Pada medium pH 1,2 profil daya mengembang PPSP lebih tinggi dibanding dengan eksipien koproses, hal ini bisa dijelaskan berdasarkan karena sebagian besar PPSP berada dalam bentuk amorf walaupun tidak secara keseluruhan karena dari hasil uji *birefringence* masih ada sedikit sifat polarisasi dari PPSP. Namun pada medium pH 7,4, bentuk amorf dari PPSP ini kurang berperan dalam kemampuan mengembangnya. Adanya gugus ester propionat pada PPSP seperti halnya gugus ester suksinat pada PPSS (Pragelatinasi pati singkong suksinat), pada medium basa dapat meningkatnya kecenderungan untuk tererosi dan terlarut yang akhirnya dapat membatasi kemampuan mengembangnya (Wijaya, 2009).



**Gambar 4.17.** Profil daya mengembang eksipien pada medium klorida pH 1,2



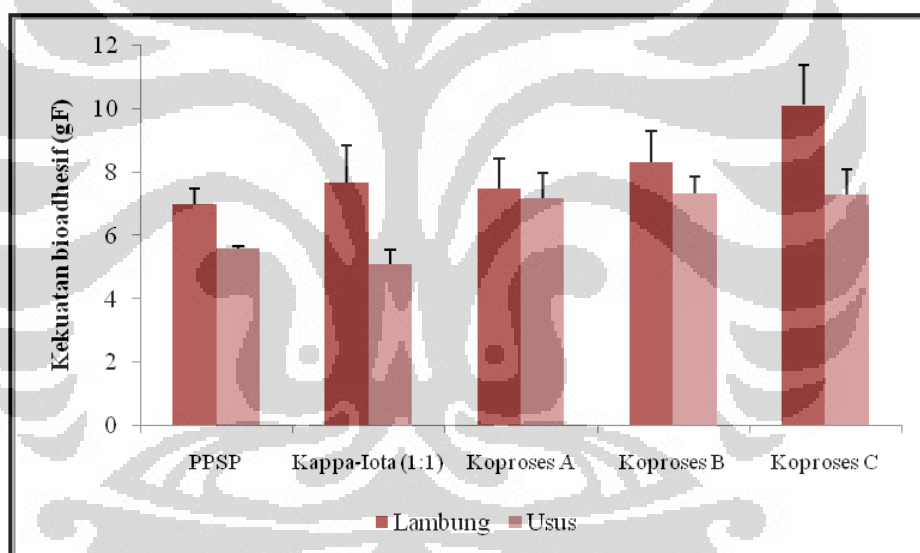
**Gambar 4.18.** Profil daya mengembang eksipien pada medium fosfat pH 7,4

#### 4.1.6 Uji daya lekat (bioadhesif)

Uji daya lekat eksipien koproses dilakukan untuk mengetahui kemampuan adhesi dari eksipien koproses pada mukosa lambung dan usus untuk melihat pada mukosa mana kekuatan adhesinya lebih besar sehingga dapat dijadikan acuan untuk digunakan sebagai matriks mukoadhesif yang tertahan di lambung. Pada Gambar 4.19 dapat dilihat bahwa eksipien koproses B dan C pada mukosa lambung memiliki besar gaya yang berturut-turut bernilai 8,33; dan 10,13 gF lebih besar dibandingkan dengan gaya bioadhesi yang dimiliki oleh masing-masing bahan penyusunnya yaitu 7,0 untuk PPSP dan 7,68 untuk campuran karagenan kappa-iota (1:1). Hal ini membuktikan bahwa pencampuran eksipien dengan teknik koproses dapat meningkatkan nilai fungsional dari eksipien-eksipien tersebut dibanding bentuk tunggalnya dalam hal ini koproses dapat meningkatkan gaya bioadhesif dari eksipien yang dihasilkan.

Kekuatan bioadhesi seluruh eksipien yang diuji baik itu bahan penyusun maupun eksipien koproses yang dihasilkan menghasilkan nilai yang lebih tinggi pada mukosa lambung dibandingkan dengan mukosa usus. Hal ini dapat dijelaskan karena pada pH lambung yang asam, pada

percobaan ini menggunakan HCl 0,1 N pH 1,2, menyebabkan asam amino yang terdapat pada protein mukus bermuatan positif ( $\text{NH}_3^+$ ) sehingga gugus sulfat ( $\text{SO}_3^-$ ) pada karagenan dan eksipien koproses dapat berinteraksi menghasilkan kekuatan bioadhesif yang lebih besar dibandingkan jika berada pada kondisi pH usus buatan yaitu larutan fosfat pH 7,4 dimana asam amino penyusun protein mukusnya bermuatan negatif ( $\text{COO}^-$ ), sehingga gugus sulfat ( $\text{SO}_3^-$ ) pada karagenan dan eksipien koproses tidak dapat berinteraksi lebih baik dibandingkan di lambung karena muatannya sama. Selain itu, PPSP memiliki gugus karboksilat yang tidak terion yang dapat membantu meningkatkan kemampuan melekat eksipien koproses yang dihasilkan terutama koproses B dan C dengan membentuk ikatan hidrogen dengan glikoprotein mukus.



Gambar 4.19. Kekuatan bioadhesif eksipien pada mukosa lambung dan usus

#### 4.2 Preparasi Granul Mukoadhesif Diltiazem HCl

Percobaan pendahuluan telah dilakukan sehingga diperoleh formulasi granul dengan perbandingan eksipien koproses dengan diltiazem HCl 6:1 (Formula J, L dan M yang kemudian diberi nama F1, F2, dan F3) berdasarkan kemampuan matriks granul dalam menahan pelepasan zat aktifnya. Selain granul berbahan dasar eksipien koproses, dibuat juga granul dengan bahan dasar PPSP yaitu F4 dan campuran kappa-iota karagenan

(1:1) yaitu F5 dengan perbandingan polimer:zat aktif yang sama dengan eksipien koproses yaitu 6:1.

Karakterisasi granul mukoadhesif yang dibuat dengan metode granulasi basah ini dapat dilihat pada Tabel 4. 2 dan untuk bentuk fisik dari granul yang dihasilkan dapat dilihat pada Gambar 4.20.



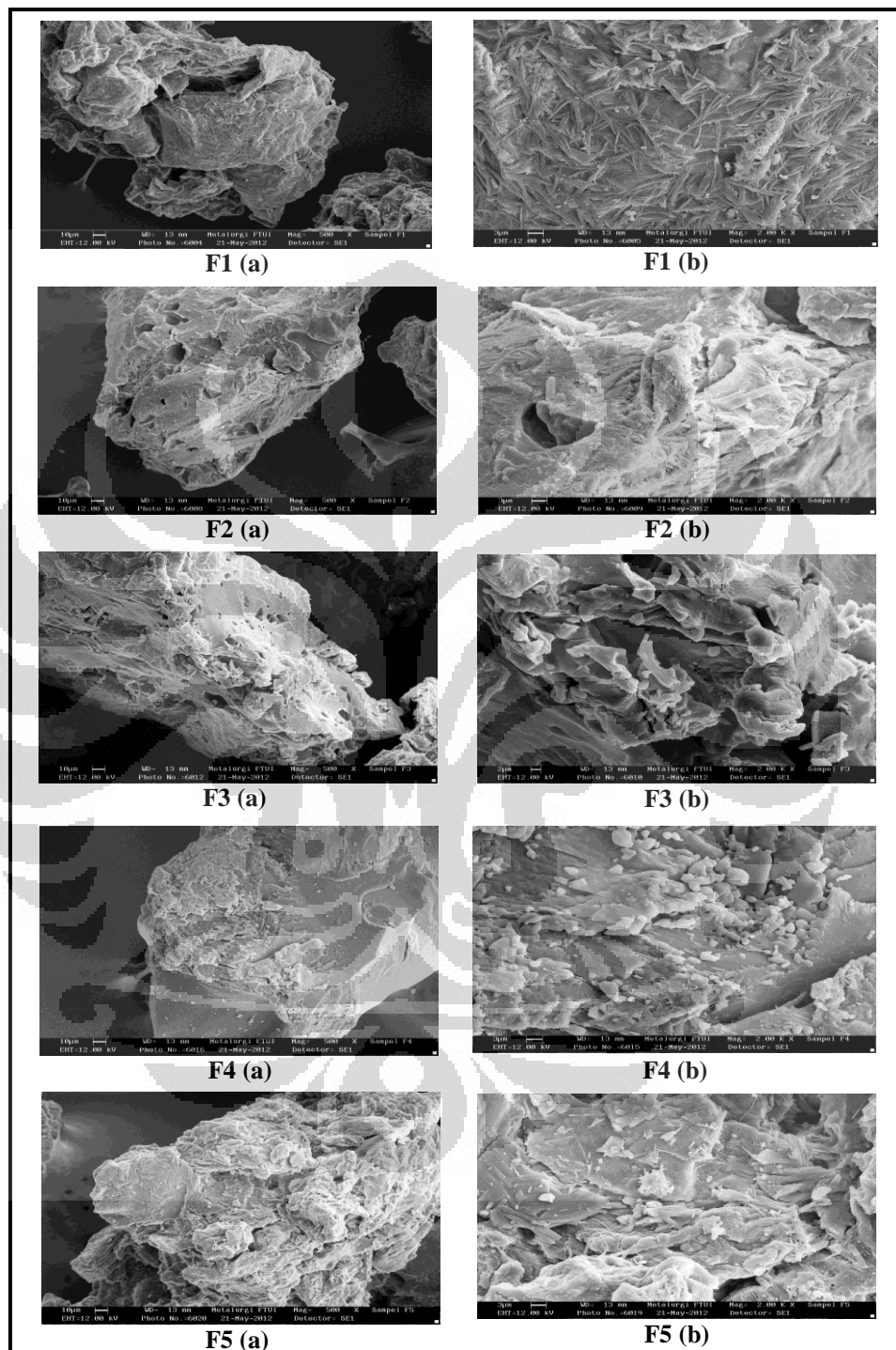
**Gambar 4.20.** Granul mukoadhesif diltiazem HCl

### **4.3 Evaluasi dan Karakterisasi Granul Mukoadhesif Diltiazem HCl**

#### **4.3.1 Pengamatan bentuk dan morfologi granul mukoadhesif**

Pada gambar hasil SEM granul mukoadhesif perbesaran 500x dapat dilihat bahwa pada granul F2 dan F3 memiliki pori yang dapat memfasilitasi

pelepasan obat secara ”burst release”. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada Gambar 4.21.



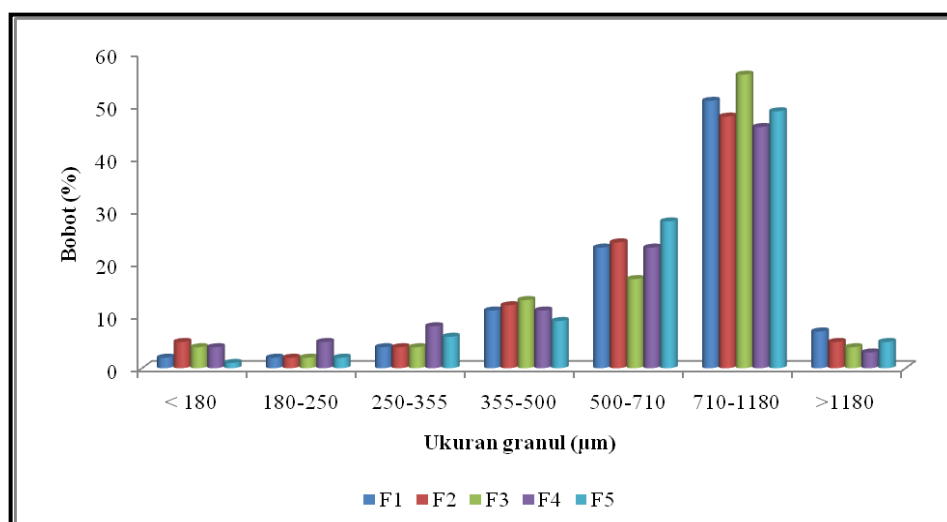
**Gambar 4.21.** SEM granul mukoadhesif diltiazem perbesaran (a) 500x; (b) 2000x

Pada gambar hasil SEM granul mukoadhesif perbesaran 2000x dapat dilihat bahwa permukaan granul F3 memiliki permukaan yang sangat tidak rata dibandingkan formula granul lainnya. Hal ini bermanfaat untuk memfasilitasi pelekatan secara fisik melalui *mechanical interlocking* antara granul dengan mukosa lambung sehingga menghasilkan kemampuan bioadhesif yang lebih besar.

**Tabel 4.2.** Karakterisasi granul mukoadhesif diltiazem hidroklorida

Formula	Uji Perolehan Kembali (%)	Effisiensi Penjerapan (%)	Laju Alir (g/s)	Kadar air (%)	Bentuk fisik
F1	96,56	92,44± 0,46	2,80±0,04	4,92±0,01	granul putih kekuningan
F2	95,97	87,51± 1,36	3,99±0,10	3,75±0,02	granul putih kekuningan
F3	94,88	87,19± 0,84	4,24±0,14	3,48±0,01	granul krem
F4	93,71	95,24± 1,47	4,07±0,10	5,65±0,01	granul putih
F5	91,46	95,77± 1,14	3,89±0,07	3,03±0,02	granul kuning

#### 4.3.2 Distribusi ukuran partikel



**Gambar 4.22.** Distribusi ukuran partikel granul mukoadhesif diltiazem HCl



Secara keseluruhan hampir semua ukuran partikel granul pada tiap formula distribusi terbesarnya berada pada kisaran 710 – 1180  $\mu\text{m}$ . Pada penelitian ini uji distribusi ukuran partikel terutama digunakan untuk pemilihan ukuran granul yang akan digunakan untuk uji bioadhesif *in vitro* dan uji *wash off*. Uji distribusi ukuran partikel ini penting dilakukan supaya terdapat keseragaman luas permukaan yang akan melakukan kontak dengan permukaan mukosa lambung, sehingga penilaian untuk masing-masing granul dapat dibandingkan dengan lebih ideal. Keseragaman ukuran granul yang digunakan pada kedua uji tersebut sangat berkaitan dengan daya lekatnya yang sangat dipengaruhi oleh pembasahan polimer bioadhesifnya. Ukuran granul yang digunakan pada pengujian ini yaitu granul berukuran 710-1180  $\mu\text{m}$ .

#### 4.3.3 Uji laju alir granul

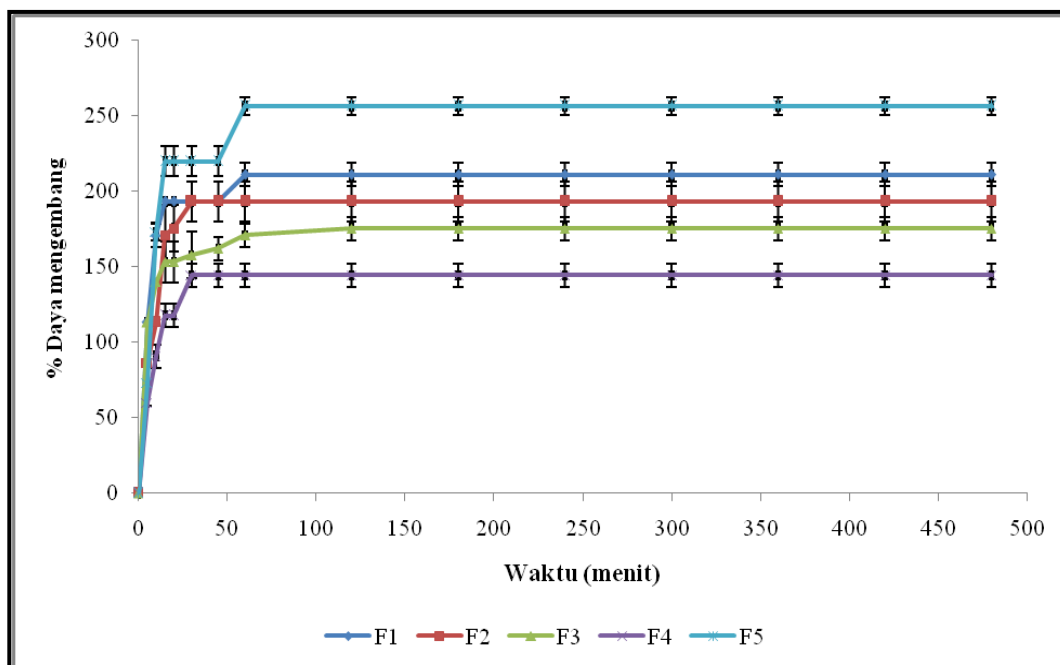
Uji laju alir ini penting dilakukan, untuk mengetahui sifat alir sediaan granul yang telah dibuat yang kemudian dapat dijadikan bahan pertimbangan untuk produksi skala besar terutama pada proses pengemasan. Jika laju alirnya baik, maka akan lebih mudah untuk dikemas, misalnya jika granul yang dibuat akan dimasukkan ke dalam kapsul, maka laju alir yang baik sangat penting untuk menjamin keseragaman bobot dari kapsul, sehingga keseragaman dosis tiap kapsul juga terjamin. Laju alir untuk masing-masing formula dari F1 sampai F5 dapat dilihat pada Tabel 4.2.

#### 4.3.4 Uji daya mengembang

Kemampuan suatu bahan untuk mengembang dapat mempengaruhi kemampuan bioadhesi dari bahan tersebut. Segera setelah suatu bahan mengembang, daya adhesif akan muncul (Tur & Hung-Seng, 1998). Selain itu kemampuan mengembang juga berpengaruh terhadap kemampuan bahan tersebut untuk mengontrol pelepasan obat, karena ketika suatu bahan kontak dengan cairan maka bahan tersebut akan terbasahi dan mengembang, membentuk lapisan gel yang mengatur penetrasi cairan ke

dalam matriks dan kemudian mengatur disolusi bahan aktif di dalamnya (Colombo, Bettini, Santi, & Peppas, 2000).

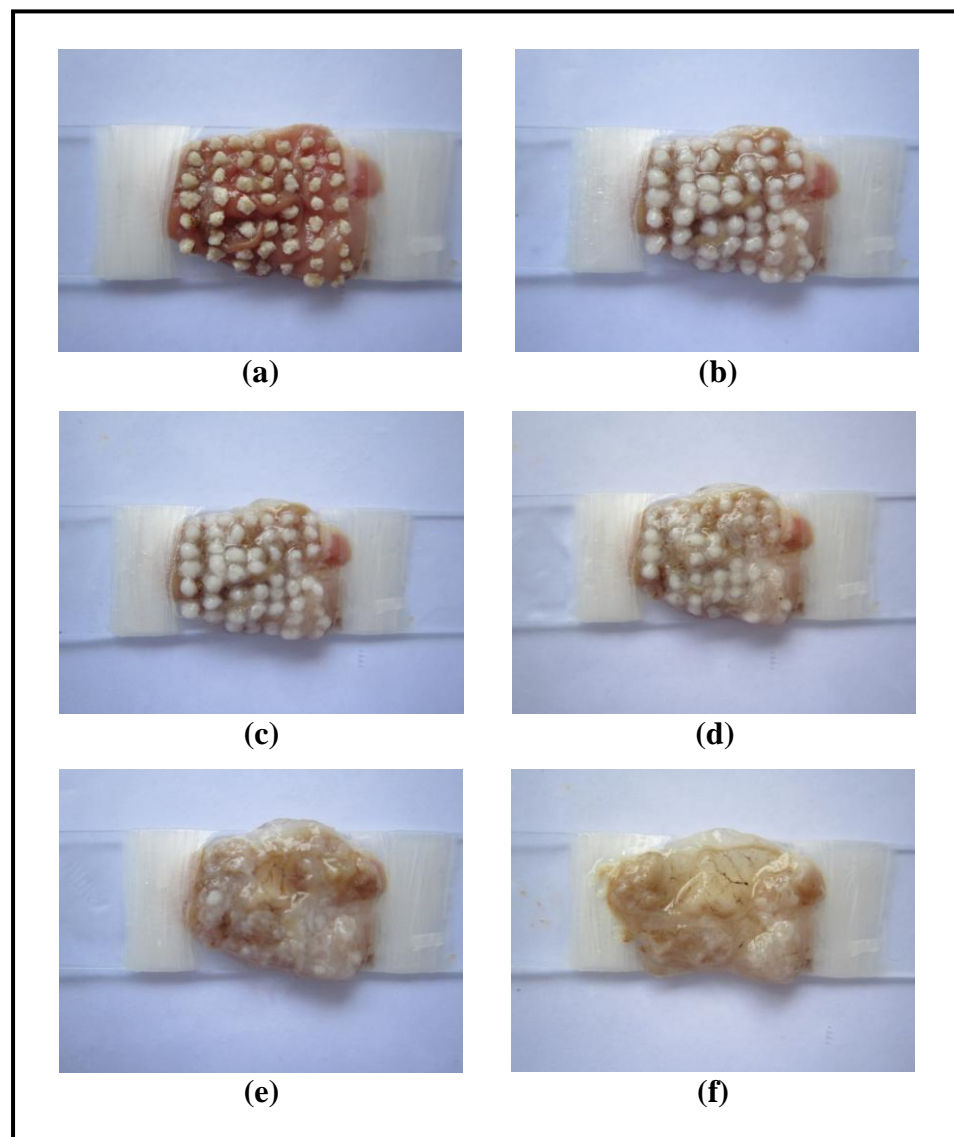
Profil daya mengembang dari kelima formula granul dapat dilihat pada Gambar 4.23 Granul F5 dengan bahan dasar karagenan kappa-iota (1:1) memiliki penambahan volume yang paling besar dibandingkan dengan formula granul lainnya pada medium klorida pH 1,2 seperti halnya pada eksipiennya. Sedangkan untuk granul F4 yang berbahan dasar PPSP memiliki profil daya mengembang paling kecil dibanding granul lainnya tidak seperti pada daya mengembang PPSP itu sendiri. Hal ini dikarenakan granul F4 memiliki kadar air paling tinggi diantara granul lainnya (lihat Tabel 4.2). Untuk profil daya mengembang dari granul F1, F2 dan F3 yang merupakan formula granul berbahan dasar eksipien koproses memiliki profil daya mengembang yang dipengaruhi polimer penyusunnya. Semakin banyak PPSP kemampuan mengembangnya semakin kecil, walaupun ketiga granul yang berbahan dasar eksipien koproses ini memiliki profil daya mengembang yang tidak terlalu berbeda jauh.



**Gambar 4.23.** Profil daya mengembang granul mukoadhesif dalam medium klorida pH 1,2

#### 4.3.5 Uji bioadhesif *in vitro* dan uji *wash off*

Uji bioadhesif *in vitro* dan uji *wash off* dilakukan untuk mengetahui berapa lama granul masih dapat menempel pada mukosa lambung, perbedaannya dalam hal cara pengujiannya dimana untuk uji *wash off* kondisi pengujiannya lebih ekstrim karena ada gerakan naik turun dari alat uji waktu hancur sedangkan uji bioadhesif *in vitro* menggunakan aliran medium pada alat uji yang diletakan pada kemiringan 45°.

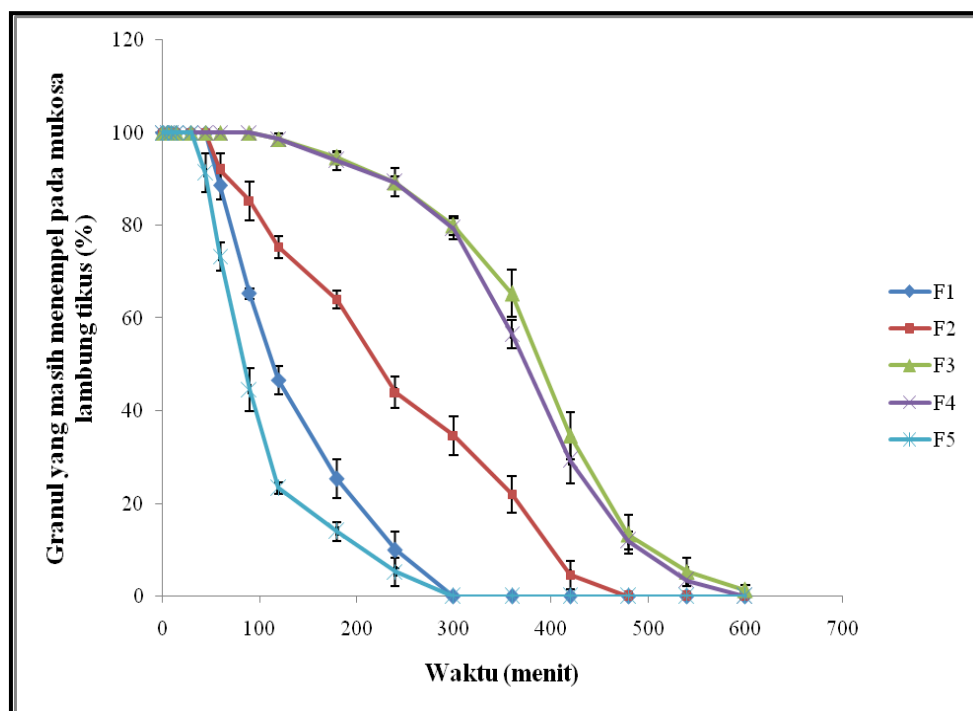


**Gambar 4.24.** Granul F1 ketika *wash Off* (a) sebelum *wash off*; (b) setelah 30 menit; (c) setelah 60 menit; (d) setelah 120 menit; (e) setelah 150 menit; (f) setelah 180 menit

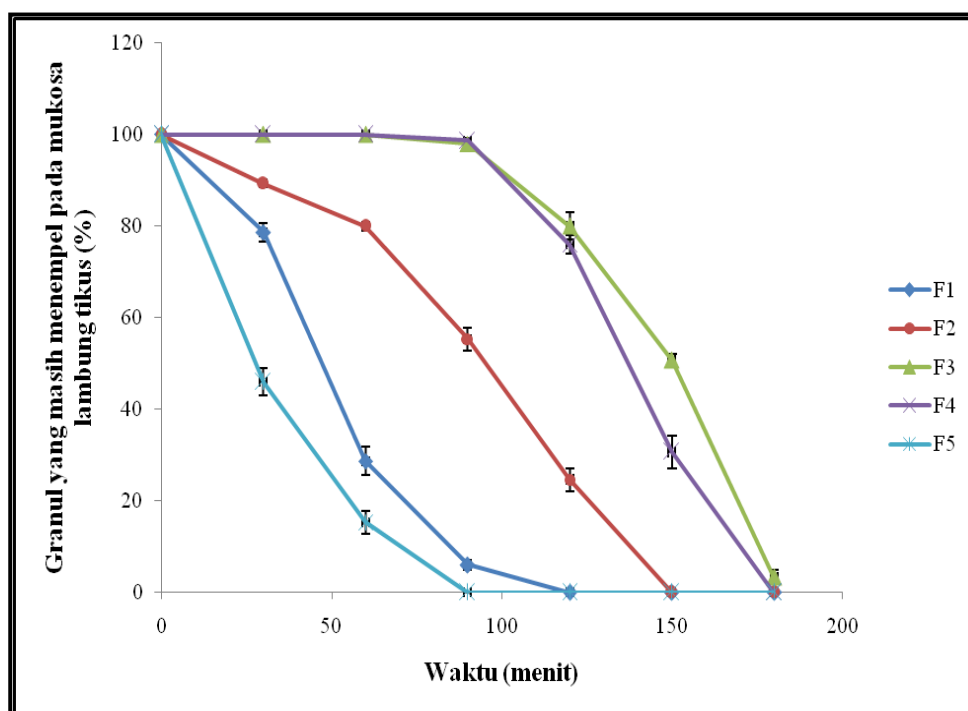
Pada uji bioadhesif *in vitro* dan *wash off*, hasil yang paling bagus diperlihatkan oleh granul F3 sesuai dengan hasil uji kekuatan bioadhesif menggunakan *texture analyzer*. Granul F3 pada uji bioadhesif *in vitro* dapat bertahan selama 10 jam pada mukosa lambung, sedangkan pada uji *wash off* granul F3 dapat bertahan selama 3 jam. Pada uji *wash off* granul yang tertahan di lambung lebih cepat lepas karena adanya gaya naik turun dari alat yang digunakan. Untuk granul F4 yang berbahan dasar PPSP mempunyai hasil uji *wash off* dan uji bioadhesif *in vitro* yang mendekati granul F3 yaitu dapat bertahan pada mukosa lambung selama 8 jam pada uji bioadhesif *in vitro* dan 2,5 jam pada uji *wash off* karena pada uji *wash off* tersebut granul F4 ini membentuk lapisan bening pada permukaan mukosa lambung sehingga susah dilakukan penghitungan pada jam ke-3. Pada Gambar 4.25 untuk uji bioadhesif *in vitro* dan Gambar 4.26 untuk uji *wash off* menunjukkan profil yang mirip antara F3 dengan F4. Pada uji bioadhesif *in vitro* pada titik pengujian menit ke 360 dan 420 antara F3 dan F4 menunjukkan jarak yang agak jauh dibanding titik-titik pengujian lainnya, dimana F3 memiliki nilai yang lebih besar dibanding F4, namun pengujian statistik menggunakan *t-test* hal ini tidak berbeda secara bermakna ( $P > 0,05$ ). Begitu pula pada profil uji *wash off*, F3 dan F4 memberikan profil yang mirip, namun pada titik pengujian menit ke 150 sangat terlihat jelas bahwa nilai F3 lebih besar dari F4 dan nilai ini ternyata berbeda secara bermakna menurut hasil statistik (*t-test*,  $P < 0,05$ ), sehingga dapat disimpulkan sifat mukoadhesif granul F3 lebih baik dari granul F4.

Secara teoritis proses di atas berlangsung melalui dua tahapan. Tahap pertama adanya kontak erat antara polimer bioadhesi dengan mukus akibat pembasahan permukaan atau pengembangan polimer bioadhesi. Tahap kedua berpenetrasinya polimer bioadhesi ke dalam celah permukaan jaringan atau rantai bahan bioadhesi berpenetrasi ke dalam celah mukus jaringan (Smart, 2005). Ikatan ini diperkuat dengan adanya ikatan kimia yang lemah seperti ikatan hidrogen antara gugus karboksilat dari PPSP dengan mukus dan ikatan ionik antara gugus sulfat pada

karagenan dengan mukus. Kombinasi yang optimum untuk menghasilkan kemampuan adhesif yang tinggi yaitu pada granul F3 yang berbahan dasar eksipien koproses C. Komposisi PPSP dan campuran kappa-iota karagenan (1:1) = 3:1 memberikan kekuatan bioadhesif lebih besar dibandingkan komposisi pada eksipien koproses A dan B yang merupakan bahan penyusun matriks granul F1 dan F2. Sedangkan ikatan ionik antara gugus sulfat dengan mukus pada F5 tidak cukup kuat untuk menahan granul pada uji *wash off* dan uji bioadhesif *in vitro* karena seperti pada uji daya mengembang granul F5 mengalami hidrasi dengan cepat, sehingga granul jadi mudah lepas.



**Gambar 4.25.** Profil daya melekat granul pada uji bioadhesif *in vitro*



**Gambar 4.26.** Profil daya melekat granul pada uji *wash off*

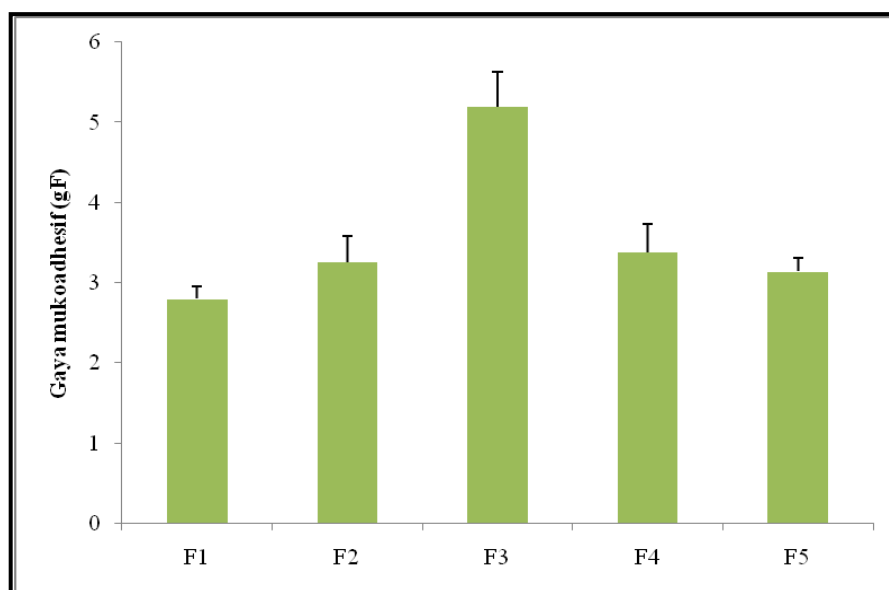
#### 4.3.6 Uji Kekuatan Mukoadhesif Granul

Pada pengamatan ini digunakan *texture analyzer* untuk menentukan kekuatan mukoadhesif dengan mengetahui gaya maksimum yang diperlukan untuk melepas pelekatan granul dengan mukosa lambung. Hasil uji dapat dilihat pada Gambar 4.27. Granul F3 memiliki kekuatan mukoadhesif paling besar dibanding yang lainnya yaitu sebesar 5,2 gF dan nilai ini secara statistik menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan formula yang lainnya ( $P < 0,05$ ). Tingginya nilai kekuatan mukoadhesif pada F3 ini dikarenakan polimer penyusunnya yaitu eksipien koproses C yang memiliki komposisi yang optimal antara PPSP dan campuran kappa-iota karagenan (1:1) dalam hal daya lekat pada mukosa (mukoadhesif). Eksipien koproses C juga memiliki nilai kekuatan bioadhesif yang paling tinggi dibanding koproses A dan B serta bahan penyusunnya. Komposisi perbandingan PPSP dan campuran kappa-iota karagenan (1:1) = 3:1 memungkinkan interaksi yang cukup kuat dengan mukus pada lambung dengan adanya ikatan hidrogen antara gugus hidroksil PPSP dengan

komponen penyusun mukosa. Ditambah dengan adanya ikatan ionik antara karagenan yang bermuatan negatif dari gugus sulfatnya ( $\text{SO}_3^-$ ) dengan asam amino penyusun mukus yang bermuatan positif ( $\text{NH}_3^+$ ) akibat pH asam pada lambung.

Kekuatan mukoadhesif granul F1, F2, F4 dan F5 walaupun memiliki nilai yang tidak berbeda secara bermakna ( $P>0,05$ ), namun memiliki profil uji *wash off* dan uji bioadhesif *in vitro* yang sangat berbeda dibandingkan dengan F4 dan F3, justru F3 dan F4 memiliki profil yang mirip pada uji *wash off* dan uji bioadhesif *in vitro*. Hal ini menunjukkan bahwa nilai hasil uji kekuatan mukoadhesif hanya mengukur kekuatan pelekatannya saja tetapi tidak durasi pelekatannya.

Granul F5 yang berbahan dasar campuran kappa-iota karagenan (1:1) memiliki profil uji *wash off* dan bioadhesif *in vitro* yang kurang bagus. Pada sistem mukoadhesif ini, pembasahan dan kemampuan mengembang polimer memang sangat penting. Polimer harus mampu segera terhidrasi agar cepat melekat dengan mukus, namun hidrasi yang berlebihan dapat menyebabkan polimer menjadi licin dan terlepas dari mukus, kemungkinan hal ini yang menyebabkan granul berbahan dasar karagenan memiliki sifat bioadhesif yang kurang bagus walaupun mempunyai gugus sulfat yang bisa memfasilitasi ikatan ionik dengan mukus. Indikasi ini berhubungan dengan kemampuan mengembang granul dari karagenan yang sangat ekstensif dibandingkan dengan formula granul yang lainnya.



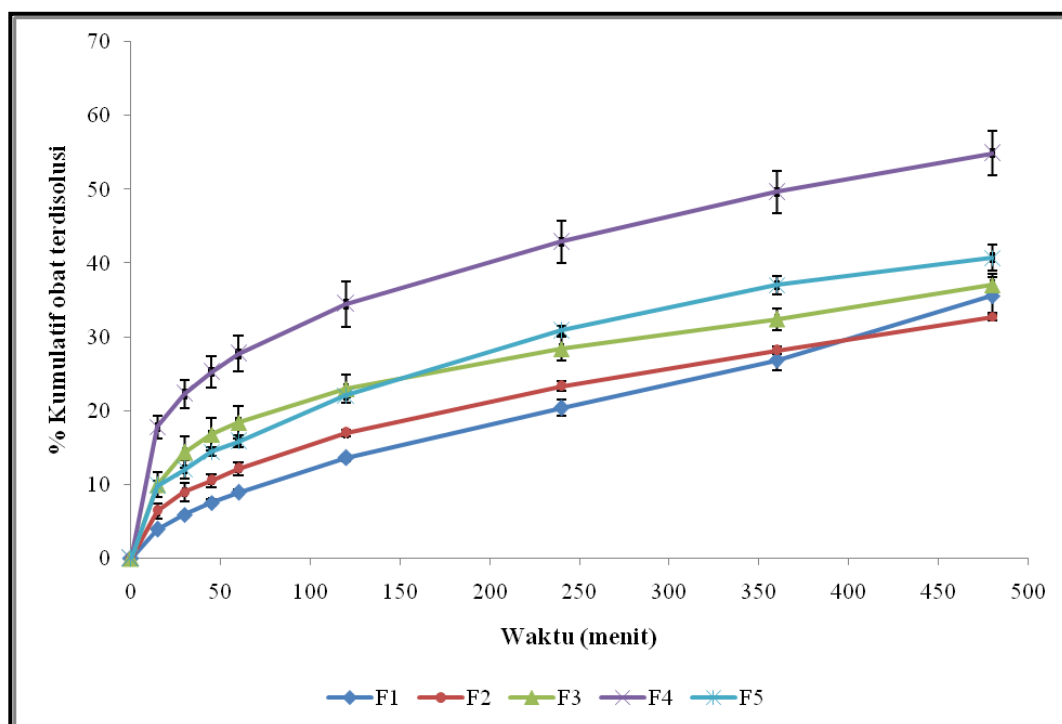
**Gambar 4.27.** Diagram kekuatan mukoadhesif granul pada lambung tikus

#### 4.3.7 Uji pelepasan obat *in vitro*

Uji pelepasan obat dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe 1 (keranjang) dengan medium disolusi larutan klorida pH 1,2 sebagai simulasi pada kondisi lambung dan merupakan prediksi awal profil pola pelepasan zat aktif dari sediaan pada lambung. Secara umum pelepasan zat aktif dari matriks hidrofilik dapat melalui mekanisme difusi dan erosi yang diantaranya dipengaruhi oleh kemampuan mengembang, viskositas dan kekuatan gel dari polimer.

Mekanisme difusi dan erosi dapat dijelaskan sebagai berikut: ketika matriks polimer hidofilik kontak dengan medium, maka terjadi hidrasi yang menyebabkan peningkatan ukuran dari molekul polimer sebagai konsekuensi masuknya pelarut, terjadi relaksasi rantai polimer menyebabkan perubahan formasi polimer dari bentuk kristal menjadi lapisan gel, melalui lapisan gel ini zat aktif berdifusi keluar dari matriks. Ketebalan lapisan gel terus bertambah seiring dengan makin banyaknya medium yang masuk ke dalam matriks. Pada saat yang sama, rantai polimer pada permukaan terluar terhidrasi lebih dulu dibandingkan bagian lainnya secara bertahap terjadi relaksasi sampai kehilangan konsistensinya sehingga terjadilah erosi (Maderuelo, Zarzuelo, & Lanao, 2011)





**Gambar 4.28.** Profil pelepasan diltiazem HCl dari matriks granul mukoadhesif pada medium klorida pH 1,2

Pada sampling yang pertama yaitu pada menit ke-15 dapat dilihat perbedaan antara formula granul dimana granul F4 yang berbahan dasar PPSP memiliki pelepasan yang paling tinggi, hal ini dikarenakan PPSP tidak memiliki nilai kekuatan gel sehingga tidak mampu menahan pelepasan diltiazem dari matriks granul.

Seperti telah diketahui bahwa karagenan merupakan polimer hidrofilik yang telah banyak digunakan sebagai matriks untuk menahan pelepasan obat. Penggunaan tipe karagenan secara tunggal belum cukup mampu menahan pelepasan obat dengan baik. Nanaki et al, telah meneliti kemampuan tipe karagenan tunggal maupun campuran dari karagenan tipe kappa, lambda dan iota sebagai matriks *controlled release* dengan model obat tolterodine  $L$ -tartrate dimana penggunaan campuran iota-lambda karagenan mampu mengontrol pelepasan tolterodine  $L$ -tartrate dibandingkan dengan penggunaan tipe tunggal karagenan (Nanaki, Karavas, Kalantzi & Bikiaris, 2010).

Penggunaan karagenan sebagai matriks *controlled release* juga telah diteliti untuk model obat diltiazem hidroklorida. Lambda karagenan dengan diltiazem hidroklorida dapat berinteraksi secara ionik sehingga karagenan dapat mengontrol pelepasan dari diltiazem hidroklorida dalam matriks. Selain itu, sifat karagenan yang merupakan golongan polimer alam asam kuat menyebabkan pelepasannya tidak dipengaruhi pH pada *range* pH 1.8 – 6.8, sehingga cocok untuk matriks *controlled release* di saluran cerna (Bonferoni, Rossi, Ferrari, Bettinetti, & Caramella, 2000).

Berdasarkan alasan-alasan di atas campuran kappa-iota karagenan (1:1) ini diharapkan dapat membantu kelemahan PPSP dalam hal mengontrol pelepasan obat dan hal tersebut terbukti berhasil dimana ketiga formula yang berbahan dasar eksipien koproses (F1, F2, dan F3) memiliki kemampuan menahan pelepasan obat yang jauh lebih baik dibandingkan dengan PPSP dalam bentuk tunggal (F4).

Formula granul F1, F2, F3 dan F5 yang berbahan dasar masing-masing eksipien koproses A, eksipien koproses B, eksipien koproses C dan campuran kappa-iota karagenan (1:1) memiliki kemampuan menahan pelepasan obat yang baik pada sampling menit ke-15, hal ini diduga karena semua bahan eksipien penyusunnya memiliki kekuatan gel yang besarnya dipengaruhi oleh kandungan karagenannya. Kekuatan gel tertinggi dimiliki oleh campuran kappa-iota karagenan (1:1) yang merupakan bahan dasar granul F5, namun pelepasannya masih lebih kecil F1 dan F2. Hal ini kemungkinan karena nilai viskositas dari campuran kappa-iota karagenan (1:1) yang sangat rendah, bahkan nilai viskositasnya tidak terukur pada konsentrasi larutan 5%. Jumlah persen pelepasan granul F3 juga lebih besar dibanding F1 dan F2, hal ini diduga karena permukaan granul F3 memiliki banyak pori yang memungkinkan terjadinya pelepasan secara *burst release* karena medium disolusi dapat terpenetrasi dengan mudah ke dalam matrik melalui pori dan memfasilitasi obat keluar dari matriks lebih cepat. Walaupun F2 memiliki pori pada permukaan granulnya, namun tidak sebanyak F3 (lihat Gambar 4.20) sehingga pelepasannya masih lebih kecil dari F3.

Fenomena *burst release* ditemui pada menit-menit awal sampling, selanjutnya obat dilepas dengan sistem terkendali. Hal ini dapat dilihat dari sampling pada menit ke 480 dimana F1 dan F3 memiliki persen kumulatif rata-rata yang tidak terlalu jauh yaitu 35,63% untuk F1 dan 37,09% untuk F3. Persen kumulatif pelepasan terkecil pada menit ke-480 dimiliki oleh F2 yaitu sebesar 32,75%, hal ini diduga karena kekuatan gel dan nilai viskositas yang tinggi yang dimiliki oleh koproses B sebagai bahan penyusunnya. Komposisi PPSP dan campuran kappa-iota karagenan (1:1) sebanyak 2:1 pada koproses B memberikan hasil nilai viskositas tertinggi dibandingkan dengan koproses A dan koproses C, keberadaan karagenan pada koproses B cukup untuk memberikan kekuatan gel yang optimum untuk menahan pelepasan obat. Namun granul F2 memiliki sifat bioadhesif yang kurang bagus, jauh dibandingkan dengan F4 sebagai bahan penyusunnya.

Pada uji pelepasan obat ini, F3 granul berbahan dasar eksipien koproses C memiliki nilai persentasi pelepasan kumulatif pada menit ke 480 sebesar 37,09% masih lebih kecil dibandingkan granul F5 yang merupakan granul berbahan dasar campuran kappa-iota karagenan (1:1) sebagai pembanding positif yaitu sebesar 40,77% dan perbedaan ini bermakna secara statistik (*t-test*,  $P < 0,05$ ). Selain itu telah diketahui bahwa granul F3 ini memiliki kemampuan bioadhesif yang lebih baik dibanding F4 yang merupakan granul berbahan dasar PPSP sebagai kontrol positif sifat bioadhesif. Artinya granul F3 yang berbahan dasar eksipien koproses C dengan komposisi PPSP dan campuran kappa-iota karagenan (1:1) sebesar 3:1 dapat membantu mengontrol pelepasan obatnya dan memiliki kemampuan bioadhesif yang baik sehingga ideal digunakan sebagai matriks granul mukoadhesif dengan pelepasan obat yang terkendali.

Persen kumulatif pelepasan pada menit ke-480 untuk masing – masing formula granul yaitu 35,63%; 32,75%; 37,09%; 54,94% dan 40,77% untuk F1, F2, F3, F4 dan F5 berturut-turut. Berdasarkan ketentuan yang dijelaskan oleh Banakar mengenai aturan untuk menaksir penggunaan suatu sediaan obat berdasarkan jumlah obat yang terdisolusi

pada waktu tertentu. Untuk granul F1, F2, F3 dan F5 pelepasan obat pada jam ke delapan (480 menit) memenuhi syarat  $Q_{0,25D}$  yang memiliki range 20 – 45%. Dengan demikian formula granul F1, F2, F3 dan F5 dapat digunakan untuk sediaan lepas terkendali selama 32 jam. Sedangkan untuk formula granul F4 memenuhi syarat  $Q_{0,5D}$  yang memiliki range 46 – 75% sehingga hanya dapat digunakan untuk sediaan lepas terkendali selama 16 jam (Banakar, 1992).

Kinetika pelepasan obat dari masing-masing formula dapat diketahui dengan membuat kurva antara jumlah kumulatif pelepasan diltiazem hidroklorida dengan waktu. Selanjutnya hasil pelepasan obat dihubungkan dengan persamaan Higuchi, Orde nol, Orde satu dan Korsmeyer-Peppas. Berdasarkan linearitas, yaitu nilai  $r$  yang paling mendekati satu, maka dapat diketahui kinetika pelepasan diltiazem hidroklorida dari matriks granul. Dari profil pelepasan diltiazem (Gambar 4.27) sudah dapat jelas terlihat bahwa pelepasan diltiazem dari matriks granul mengalami perubahan dari waktu ke waktu yang ditandai dengan bentuk kurva yang melengkung (tidak lurus) sehingga pelepasan diltiazem dari matriks granul tidak mengikuti orde nol.

**Tabel 4.3.** Analisis kinetika pelepasan diltiazem hidroklorida dari kelima formula granul dalam medium klorida pH 1,2

Formula	Orde 0		Higuchi	
	$r^2$	$k_0$ (Jam <sup>-1</sup> )	$r^2$	$k_H$ (Jam <sup>-1/2</sup> )
F1	0,980	0,067	0,978	1,589
F2	0,920	0,059	0,999	1,468
F3	0,821	0,061	0,966	1,556
F4	0,814	0,089	0,962	2,289
F5	0,902	0,074	0,995	1,842

Pada Tabel 4.4 terlihat bahwa persamaan Higuchi memberikan nilai linieritas ( $r^2$ ) yang lebih baik daripada persamaan orde nol sehingga pelepasan diltiazem dari kelima formula cenderung mengikuti pelepasan persamaan Higuchi. Pelepasan zat aktif yang mengikuti persamaan Higuchi menunjukkan bahwa jumlah obat yang terlepas sebanding dengan

akar waktu dengan mekanisme pelepasan secara difusi Fickian. Matriks granul pada penelitian ini merupakan matriks hidrofilik yang dapat mengembang pada medium asam, membentuk lapisan gel yang memungkinkan zat aktif berdifusi keluar melewati lapisan tersebut.

Laju pelepasan obat ( $k$ ) dari masing-masing granul juga dapat dilihat pada Tabel 4.3. Dilihat dari persamaan Higuchi granul F4 yang memiliki nilai kumulatif pelepasan paling besar ternyata memiliki nilai  $k_H$  yang paling besar, hal ini disebabkan karena PPSP sebagai penyusunnya merupakan polimer yang kurang kuat dalam menahan pelepasan obat sehingga obat yang telah terlarut dapat lebih mudah menembusnya dikarenakan nilai kekuatan gel dan viskositasnya yang kecil. Sebaliknya dengan granul F2 yang memiliki nilai kumulatif pelepasan paling kecil ternyata memiliki nilai  $k_H$  yang paling kecil pula, hal ini disebabkan karena bahan penyusun granul F2 yaitu eksipien koproses B yang memiliki viskositas tinggi dan kekuatan gel yang optimal untuk menahan pelepasan obat di dalam matriks granul F2.

#### 4.3.8 Uji bioadhesif *in vivo* (pengukuran kadar diltiazem dalam jaringan lambung)

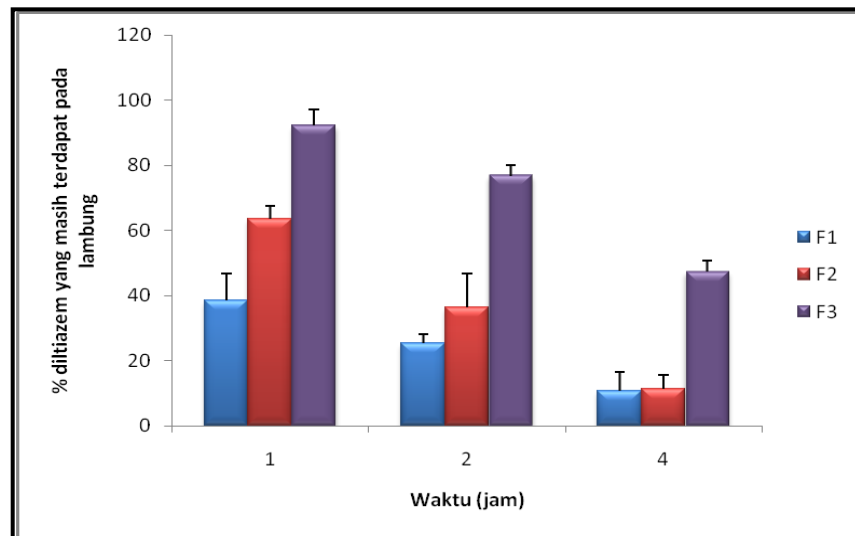
Pengukuran kadar diltiazem dalam jaringan lambung ini dilakukan untuk membandingkan antara hasil uji bioadhesif secara *in vitro* dengan kondisi sebenarnya pada lambung tikus. Pendekatan ini dilakukan karena tidak memungkinkan dihitung satu persatu granul dalam lambung tikus yang masih hidup dan granul yang diberikan secara oral ke tikus uji adalah granul ukuran 255-350  $\mu\text{m}$  dengan menggunakan sonde dengan nomor diameter lubang 18G. Ukuran granul yang kecil tersebut sangat sulit untuk bisa dihitung manual dengan kasat mata, namun ukuran granul tersebut dipilih untuk memudahkan ketika pemberian granul kepada tikus karena ukuran granul tersebut dapat melalui lubang sonde dengan mudah.

Pada percobaan ini digunakan tikus jantan galur *Sprague Dawley* yang dibagi menjadi 9 kelompok dimana masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Pengelompokan tikus tersebut dapat dilihat pada Tabel

3.3. Masing-masing kelompok tikus secara oral diberikan dosis diltiazem 15mg/KgBB atau sekitar 20,0-25,0 mg granul pada percobaan ini, tergantung pada berat tikus yang digunakan. Kemudian pada interval waktu 1, 2 dan 4 jam tikus dibunuh, bagian lambungnya diambil kemudian diekstraksi sesuai dengan cara penyiapan sampel pada cara kerja. Sampel yang telah siap kemudian disuntikan ke dalam alat HPLC kondisi : kolom kromasil C18 250 x 4,6 mm fase gerak asetonitril-air (40:60) pH 2,8, kecepatan alir 0.8 ml/menit dan detektor UV pada panjang gelombang 236.0 nm dengan menggunakan baku dalam propranolol hidroklorida.

Pada pengukuran dengan HPLC ini diperoleh diperoleh hasil paling tinggi tetap untuk formula granul F3 (Gambar 4.29). Hal ini mendukung hasil studi bioadhesif yang dilakukan secara *in vitro* dimana granul F3 memiliki hasil terbaik dibandingkan dengan formula granul berbahan dasar eksipien koproses lainnya yaitu F1 dan F2. Rendahnya nilai F1 dan F2 pada jam ke-2 dan ke-4 kemungkinan dapat diakibatkan oleh granul yang telah lepas dari mukosa lambung sehingga berada di usus dan juga dapat karena granul telah melepaskan sejumlah besar dari diltiazemnya yang kemudian diabsorpsi oleh lambung tikus, sehingga ketika jaringan lambung diisolasi yang ada hanya yang masih tersisa dalam granul.

Pada uji bioadhesif *in vitro*, granul F3 pada menit ke 240 (4 jam) masih tersisa sekitar 89,33% pada mukosa lambung, sedangkan pada uji bioadhesif *in vivo* ini, dihitung dari kadar diltiazem yang terdapat pada lambung hanya sekitar 47,33%. Hal ini dapat disebabkan karena sebagian diltiazem dari granul telah lepas dan diabsorpsi oleh lambung tikus ataupun lepas dari mukosa lambung dan masuk ke usus. Pengujian bioadhesif *in vivo* ini masih memiliki beberapa kekurangan, sehingga perlu metode pengujian lain untuk menganalisa distribusi diltiazem tersebut, misalnya dengan uji kadar obat dalam darah untuk mengetahui berapa banyak yang telah diabsorpsi dan uji kadar diltiazem pada mukosa usus untuk mengetahui sisa diltiazem yang belum diabsorpsi namun granulnya sudah meninggalkan lambung.



**Gambar 4.29.** Persentase kadar diltiazem dalam lambung tikus setelah pemberian 1, 2, dan 4 jam secara oral

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan data penelitian yang telah diperoleh, dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Prigelatinasi pati singkong propionat yang dihasilkan melalui modifikasi secara kimia dengan anhidrida propionat dan modifikasi secara fisika melalui proses gelatinisasi menghasilkan DS 0,20, selanjutnya dicampur dengan kappa-iota karagenan (1:1) dengan metode koproses menghasilkan eksipien baru yang berhasil meningkatkan nilai fungsionalnya dibandingkan bentuk eksipien tunggalnya yaitu dalam hal viskositas, kekuatan gel, dan kekuatan mukoadhesifnya.
2. Hasil evaluasi keseluruhan granul mukoadhesif berbahan dasar eksipien koproses C yaitu granul F3 memiliki karakteristik yang paling sesuai sebagai granul mukoadhesif tertahan di lambung dengan kemampuan mengatur pelepasan obat hingga 32 jam, memiliki kekuatan mukoadhesif pada mukosa lambung paling besar yaitu 5,2 gF dan dapat bertahan selama 10 jam pada uji bioadhesif *in vitro* dan 3 jam pada uji wash off, serta memiliki kadar obat dalam lambung tertinggi pada jam ke-1, 2 dan 4 yaitu berturut-turut 92,19%; 76,84%; 47,33% pada uji bioadhesif *in vivo*.
3. Eksipien koproses C yang merupakan campuran PPSP dengan campuran kappa-iota karagenan (1:1) dengan ratio 3:1 berpotensi untuk dapat menjadi polimer mukoadhesif.

#### **5.2 Saran**

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan PPSP dengan tingkat kemurnian yang lebih tinggi, sehingga PPSP yang dihasilkan tidak mengandung garam propionat lagi yang merupakan hasil reaksi samping pada proses esterifikasi pati singkong dengan anhidrida propionat.



2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk memastikan posisi pelekatan sediaan di dalam saluran cerna secara *in vivo* yaitu dengan pelabelan menggunakan radioaktif dan uji kadar obat dalam darah (uji farmakokinetik).
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kemungkinan eksipien koproses yang dihasilkan sebagai polimer mukoadhesif pada lapisan mukosa selain lambung (bukal, nasal, vaginal, dan bagian tubuh lain yang memiliki mukus dan berpotensi menjadi sarana rute penghantaran obat).

## DAFTAR ACUAN

- Allen, L.V., & Ansel, H.C. (1999). *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery system, 7<sup>th</sup> edition*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999:179 – 239.
- Arora, S., Ali, J., Ahuja, A., Khar, R.K., & Baboota, S. (2005). Floating drug delivery systems: A Review. *AAPS PharmSciTech*. 6 (3): E372 – E 390.
- Ayyapan, J., Umapathi, P., & Darlin, Q. (2010). Development and evaluation of a directly compressible coprocessed multifunction sustained release agent for tablets. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol 2, Suppl 4*: 201-205
- Bardonnet, P.L., Faivre, V., Falson, F., Piffaretti, J.C., & Pugh, W.J. (2006). Gastroretentive dosage forms: overview and special case of *Helicobacter pylori*. *J. Controlled Release* 111 : 1-18
- Banakar, U.V. (1992). *Pharmaceutical dissolution testing*. Marcel Dekker, Inc, New York: 320-322.
- Berner, B., & Shojaei, H.A. (2006). Gastric retentive dosage forms. Dalam: Xiaoling Li & R.J. Bhaskara (eds). *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems*. The McGraw Hill Companies, Inc, USA: 189-209
- Billmers, R.L., & Tessler, M.M. (1994). Method of preparing intermediate degree of substitution starch esters in aqueous solution. *United States Patent* 5321132.
- Bonferoni, M.C., Rossi, S., Ferrari, F., & Caramella, C. (2000). Characterization of a diltiazem-lambda carrageenan complex. *International Journal of Pharmaceutics* (200): 207-216
- Breuninger, W.F., Piyachomkwan, K., & Sriroth, K. (2009). Tapioca/cassava starch: Production and uses. Dalam : *Starch: Chemistry and Technology, Third Edition*. New York : Academic Press. 541, 550, 552, 555
- Colombo, P., Bettini, R., Santi, P., & Peppas, N.A. (2000). Swellable matrices for controlled drug delivery: gel layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharmaceutical Science and Technology Today* 3(2): 198-204
- Dash, Sukalyan., Patel, Sabita, & Mishra, B.K. (2009). Oxidation by permanganate: synthetic and mechanistic aspect. *Tetrahedron* (65): 707-739
- Davis, S.S. (2005). Formulation strategies for absorption windows. *Drug Discovery Today*. 10(4):254.

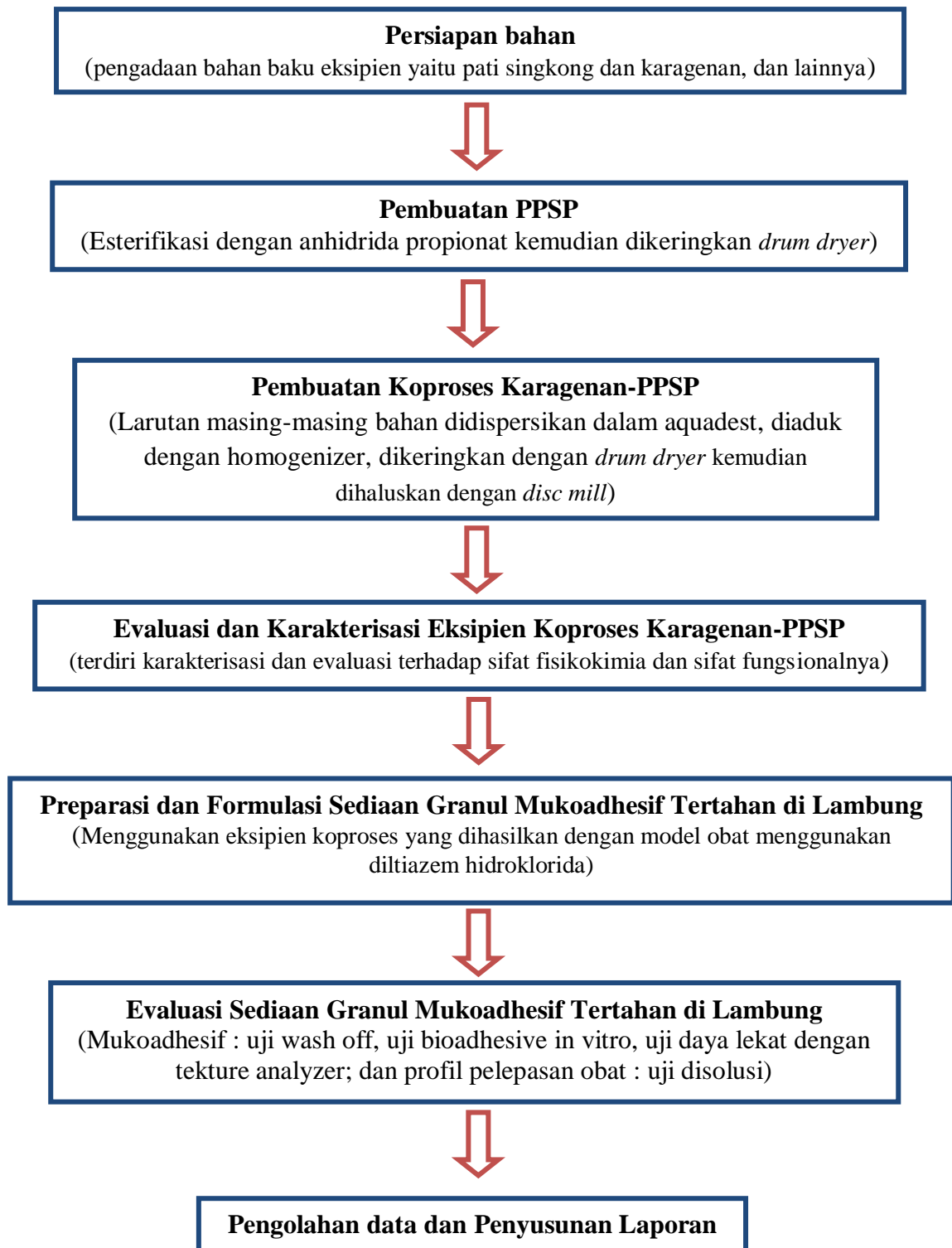
- Departemen Kesehatan RI. Farmakope indonesia, edisi IV. Jakarta, 1995: 322-324.
- Dewirani, B. (2008). Formulasi granul mukoadhesif menggunakan prigelatinasi pati singkong propionat. *Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia*.
- Glicksman, Martin. (1982). Red seaweed extract (agar, carrageenans, furcellaran). Dalam : *Food Hydrocolloids*, Volume II. Florida : CRC Press. 88-89
- Gurny, R., Meyer, J-M., & Peppas, N.A., (1984). Bioadhesive intraoral release systems: Design, testing and analysis. *Biomaterials*, Vol 5 November. 337
- Huber, K.C., & BeMiller, J.N. (2010). Modified starch: Chemistry and properties. Dalam: *Starches: Characterization, Properties, and Applications*. Florida : CRC Press. 147, 166.
- Imeson, A.P. (2000). Carrageenan. Dalam : *Handbook of Hydrocolloids*. Florida : CRC Press. 87
- Jane, Jay-lin. (2009). Structural features of starch granules II. Dalam : *Starch: Chemistry and Technology*, Third Edition. New York : Academic Press. 194
- Jarowenko, W. (1986). Acetylated starch and miscellaneous organic ester. Dalam: *Modified Starch: Properties and Uses*. CRC Press Inc, Florida : 57, 59
- Maderuelo, C., Zarzuelo, A., & Lanao, J.M. (2011). Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *Journal of Controlled Release* 154: 2-19
- Murphy, P. (2000). Starch. Dalam : *Handbook of Hydrocolloids*. Florida : CRC Press. 44
- Nachaegari K.S., & Bansal, A.K. 2004. Coprocessed excipients for solid dosage forms. *Pharmaceutical Technology*: 54-58 [pharmtech.findpharma.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=81434](http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=81434) 13 Februari 2010, pkl.20.00 WIB.
- Nanaki, S., Karavas, E., Kalantzi, L., & Bikiaris, D. (2010). Miscibility study of carrageenan blends and evaluation of their effectiveness as sustained release carriers. *Carbohydrate Polymers* (79): 1157-1167
- Peppas, N.A. & Siepmann, J. (2000). Modelling of drug release from delivery system based on hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). *Advance Drug Delivery Reviews* 48:139-157.

- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., & Quinn, M.E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipient*. Edisi 6. London : Pharmaceutical Press. 159-161, 283-286
- Rouge, N., Buri, P., & Doelker, E. (1996). Drug absorption sites in gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 136, 117-139.
- Ruiz, G., & Ghaly, E.S. (2006). Mucoadhesive delivery system using carrageenan and eudragit RLPO. *Vitae* 13 (1) 31-39.
- Salvador, A., Teresa S., & Susana M.F. (2001). Rheological properties of xanthan gum-gelatine spray dried mixtures. Application in a custard-like formulation. *Eur Food Res Technol* 212:208-212, 208-209.
- Schnurch-Bernkop, A. (2002). Mucoadhesive polymers. Dalam: *Polymeric Biomaterials Second Edition*. Marcel Dekker Inc, New York: 1-5
- Sigmaaldrich. Spectra FTIR of propionic anhydride.  
<http://www.sigmaaldrich.com/spectra/ftir/FTIR008711.PDF>
- Smart, D. Jhon. (2005). The basic and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Advance Drug Delivery Reviews* 57. 1556-1568
- Sultana, N., Arayne, M.S., & Waheed, A. (2009). RP-HPLC method for analysis of diltiazem: Application to drug metal interaction. *J. Chem.Soc.Pak.*, Vol. 31. No 2: 273-278.
- Soewandhi, S.N., Kosasih, Mauludin, R., & Khaeruddin, I. (2007). Pengaruh energi mekanik dan termik terhadap senyawa rifampisin. *Majalah Farmasi Indonesia* 18(3): 124-132
- Sweetman, S.C. (ed). (2009). *Martindale : The complete drug reference*. Edisi 36. London : Pharmaceutical Press. 1265-1267
- Tomoda, K., Asahiyama, M., Ohtsuki, E., Nakajima, T., Terada, H., Kanebako, M., & Inagi, T. (2009). Preparation and properties of carrageenan microspheres containing allopurinol and local anesthetic agents for the treatment of oral mucositis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 71, 27-35.
- Tur, K.M., & Hung-Seng Ch'ng. (1998). Evaluation of possible mechanism(s) of bioadhesion. *International Journal of Pharmaceutics*. 160: 61-74.
- Vasir, J.K., Tambwekar, K., & Garg, S. (2003). Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics* 255, 13-32

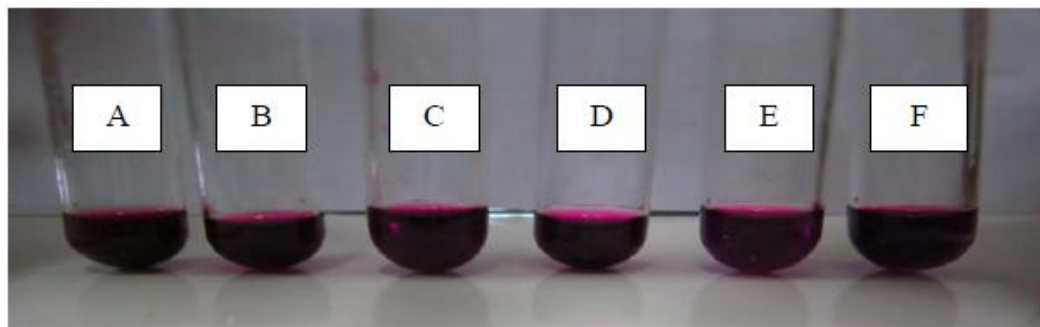
- Van der Burgt, Yuri E.M., Bergsma, Jack., Bleeker, Ido P., Mijland, Paul J.H.C., Kamerling, Johannes P., & Vliegthart, Johannes F.G. (2000). Structural studies on methylated starch granules. *Starch/Starke* 52 (2000) Nr 2-3, 40-43.
- Velde, F.V., & Ruiter, G.A. (2005). Carrageenan. Dalam: *Polysaccharides and Polyamides in The Food Industry: Properties, Production, and Patents*. Weinheim: Wiley-VCH GmbH & Co. 88, 102-105
- Watkins, P.B. (1996). The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 27: 161-170
- Wijaya, Panyadewi. (2009). Penggunaan prigelatinisasi pati singkong suksinat dalam sediaan lepas lambat granul mukoadhesif. *Skripsi Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia*.
- Wurzburg, O.B. (1989). Introduction. Dalam: *Modified starches: properties and uses*. Florida: CRC Press
- Xie, S.X., Liu, Q., & Cui, S.W. (2005). Starch modification and application. Dalam: *Food Carbohydrates: Chemistry, Physical Properties, and Applications*. Florida : CRC Press.
- Xiaoyan, Song., Guoqing, He., Hui, Ruan., & Qihe, Chen. (2006). Preparation and properties of octenyl succinic anhydride modified early indica rice starch. *Starch/Starke* 58 (2006), 109-117.
- Yi, Zhang., Riguan, Jin., Li, Zhung. & Minghua, Liu. (2004). Growth of CaCo<sub>3</sub> in the templated Langmuir-Blodgett film of a bolaamphiphilic diacid. *New. J. Chem.*, 2004, 28, 614-617.

# LAMPIRAN

## Lampiran 1. Bagan Alur Penelitian

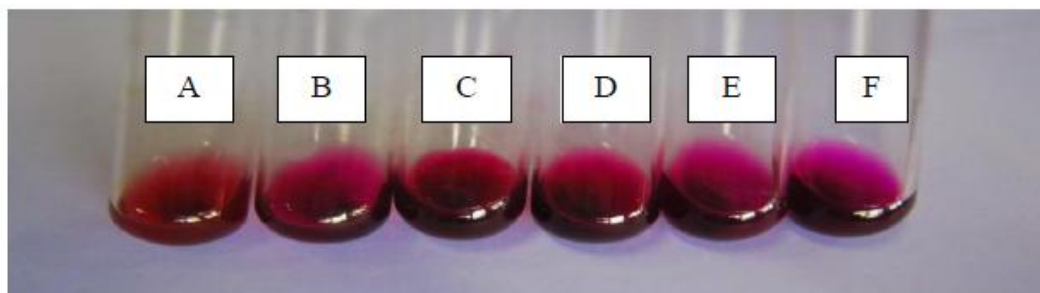


## Lampiran 2. Identifikasi air cucian PPSP dengan $\text{KMnO}_4$



Keterangan:

Identifikasi warna air cucian PPSP +  $\text{KMnO}_4$  awal berwarna ungu: A. air cucian 1, B. air cucian 2, C. air cucian 3, D. air cucian 4, E. air cucian 5, F. blanko (-)



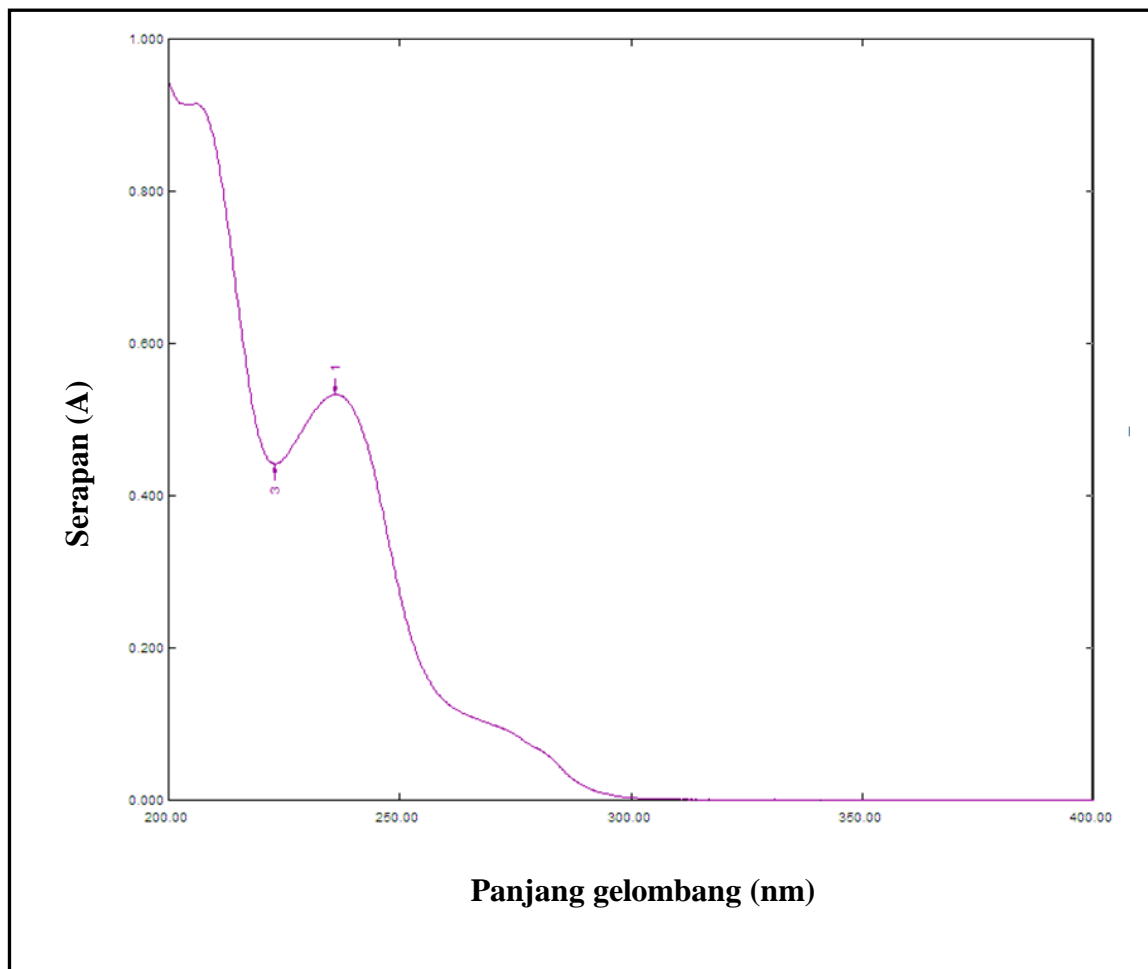
Keterangan:

Identifikasi warna air cucian PPSP +  $\text{KMnO}_4$  setelah dipanaskan: A. air cucian 1(+), B. air cucian 2 (+), C. air cucian 3(+), D. air cucian 4(+), E. air cucian 5(-), F. blanko (-).

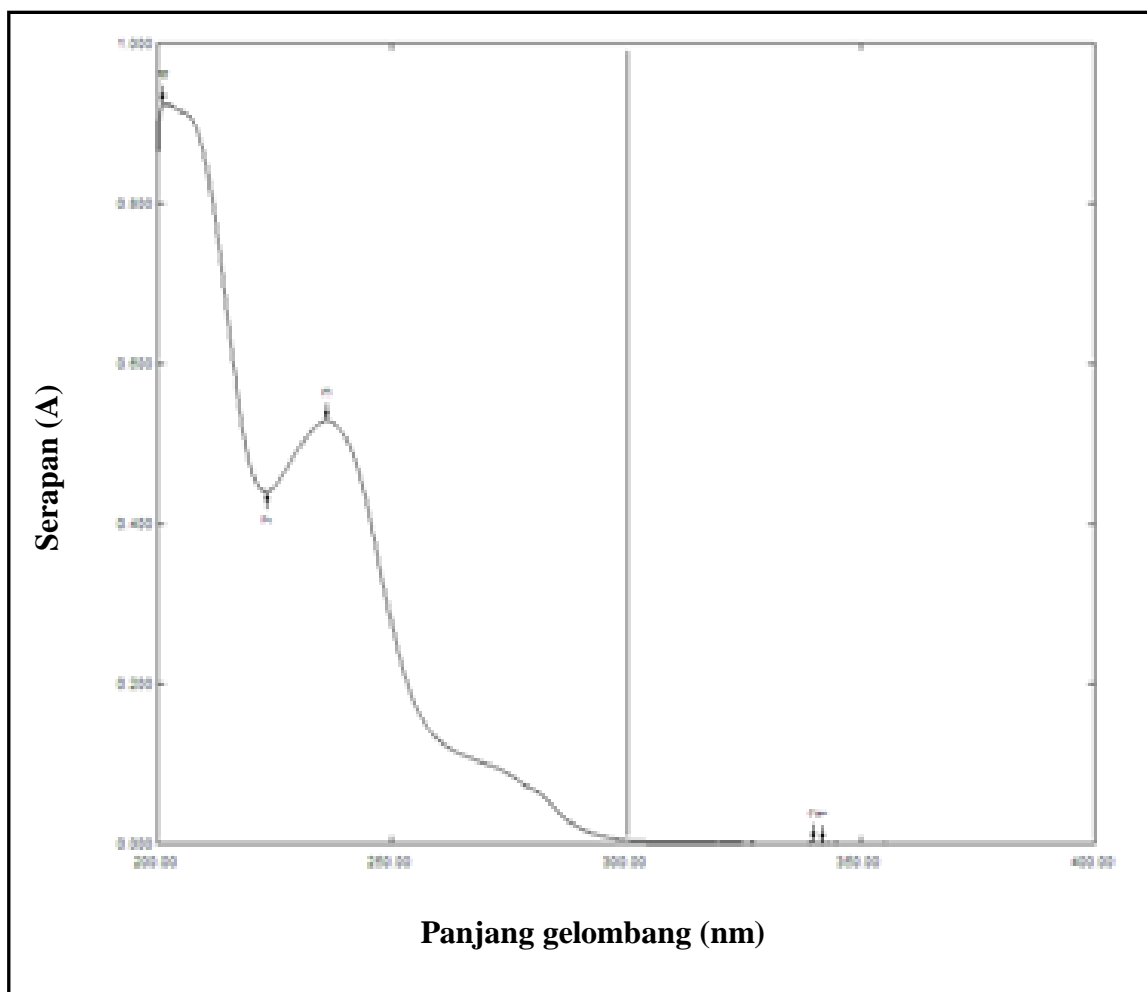
(+) = masih terdapat propionat, endapan merah kecoklatan    (-) = tidak ada propionat, ungu



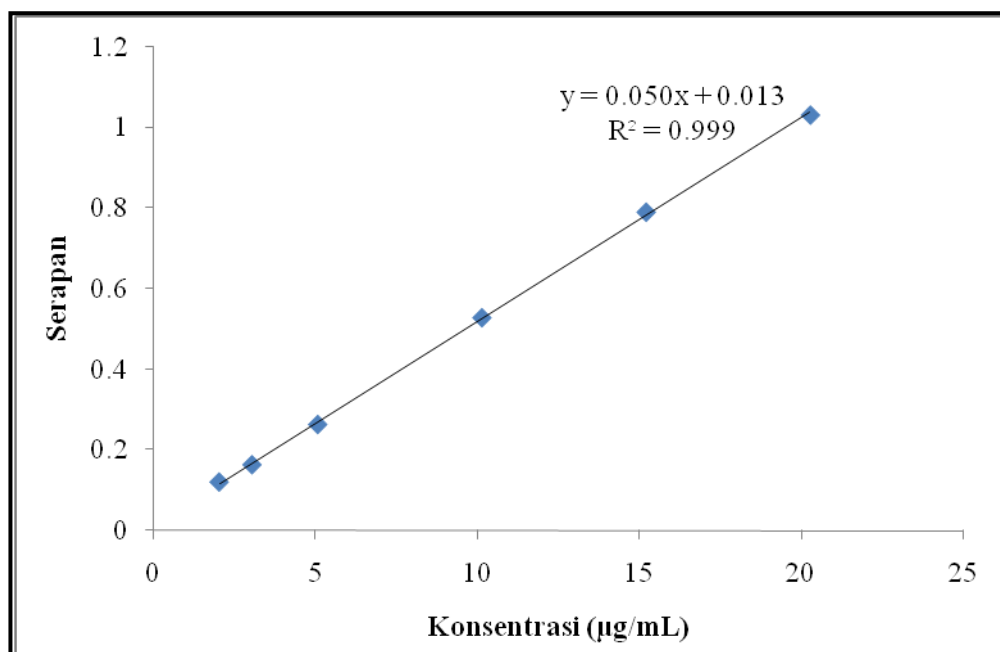
**Lampiran 3.** Gambar spektrum serapan  $\lambda$  maksimum diltiazem hidroklorida dalam medium aquadest



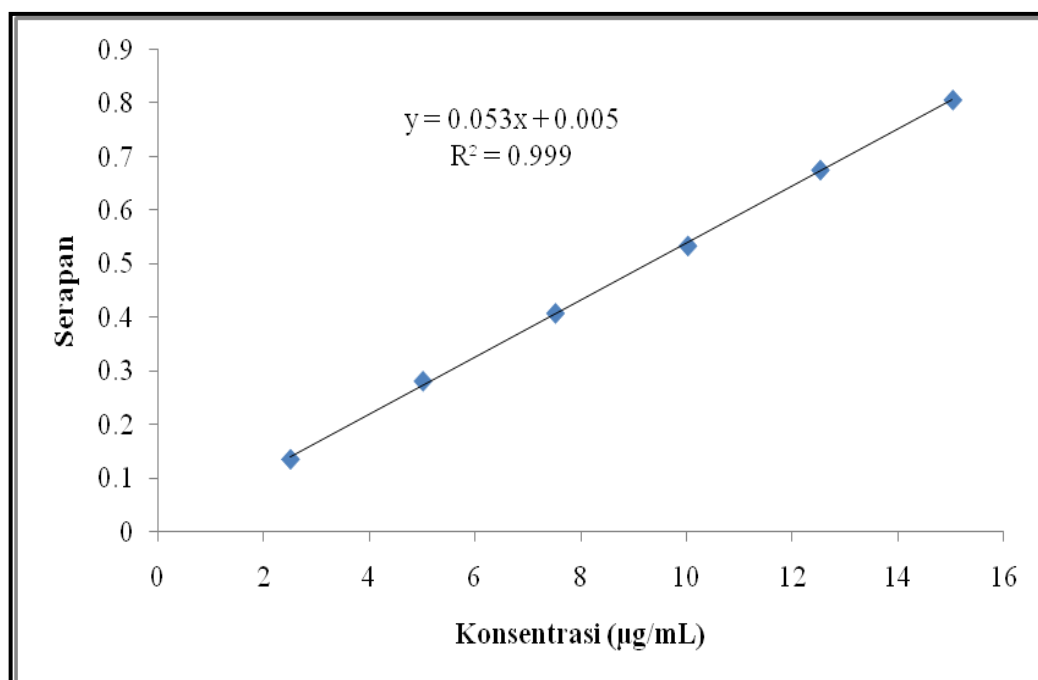
**Lampiran 4.** Gambar spektrum serapan  $\lambda$  maksimum diltiazem hidroklorida dalam medium HCl pH 1,2



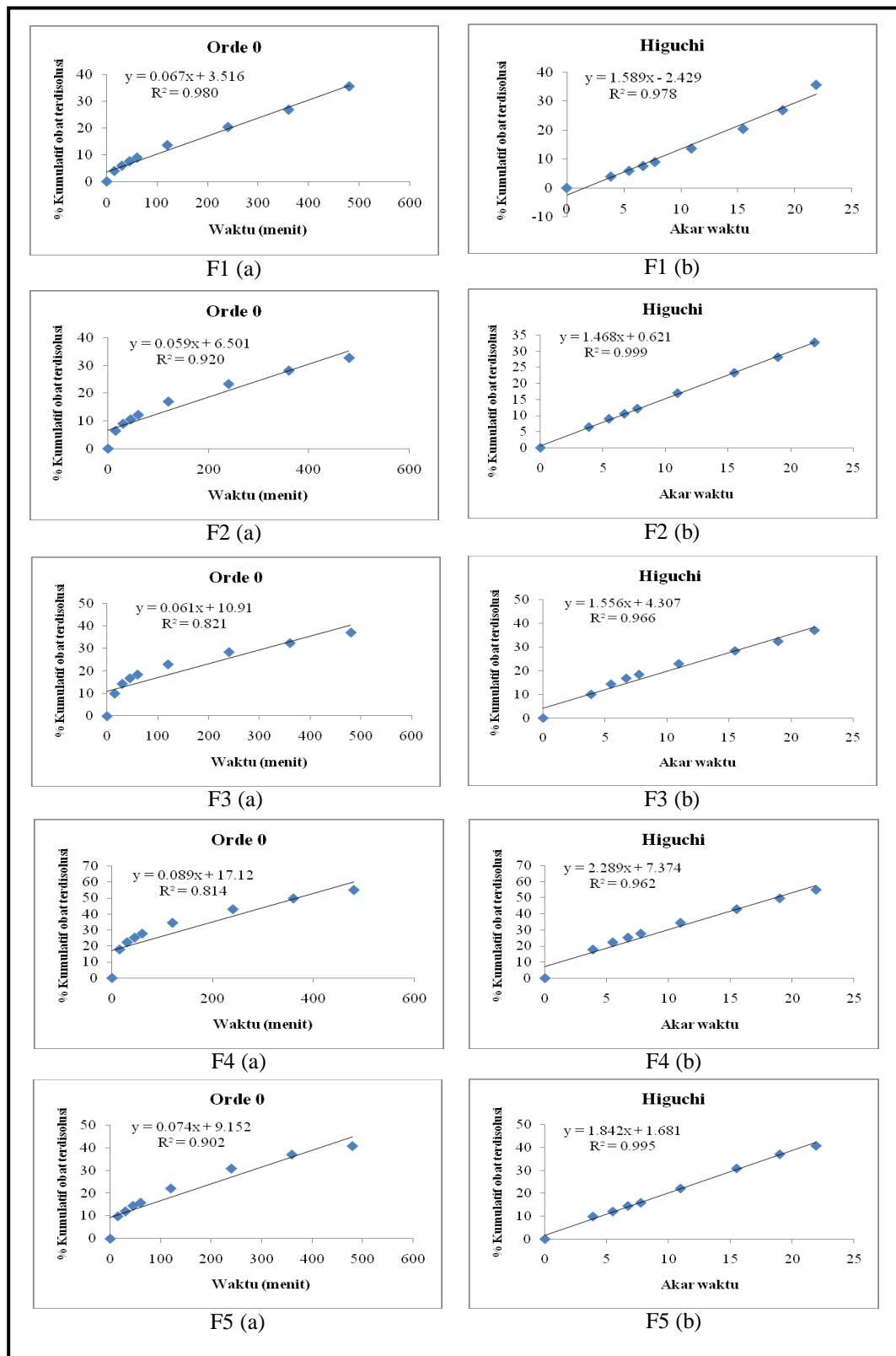
**Lampiran 5.** Gambar kurva kalibrasi diltiazem hidroklorida dalam medium larutan klorida pH 1,2 pada  $\lambda$  236 nm



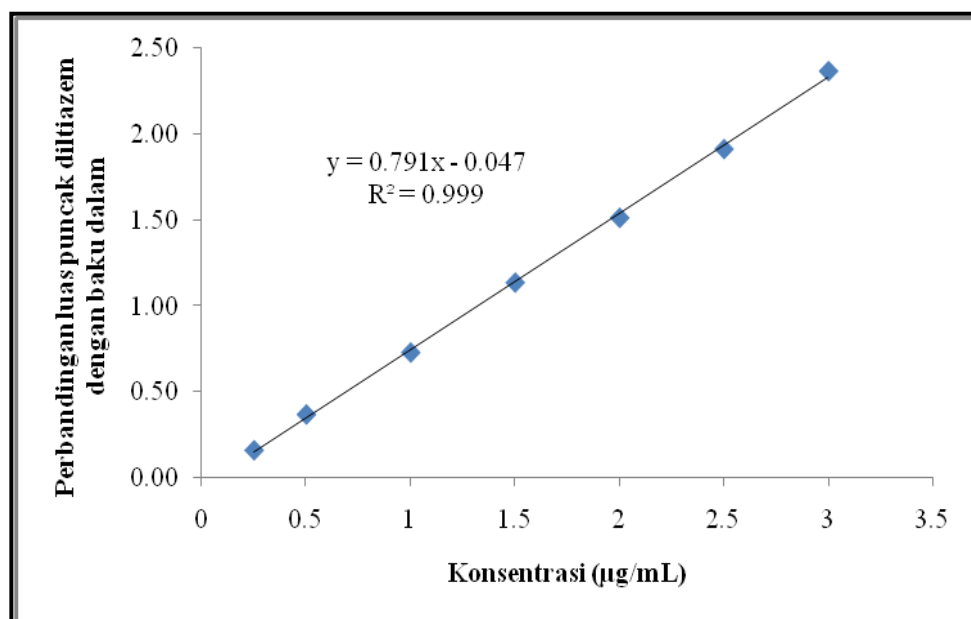
**Lampiran 6.** Gambar kurva kalibrasi diltiazem hidroklorida dalam medium aquadest pada  $\lambda$  236 nm



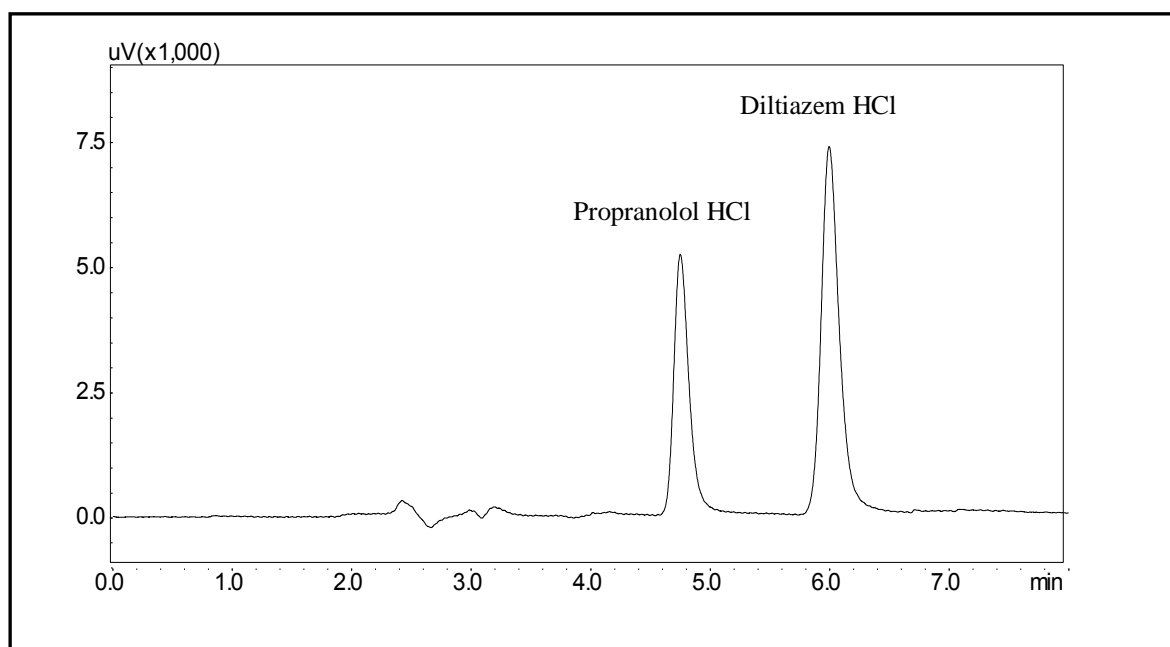
**Lampiran 7.** Kinetika pelepasan diltiazem hidroklorida (a) model orde 0 dan (b) model higuchi dari kelima formula granul mukoadhesif



**Lampiran 8.** Gambar kurva kalibrasi diltiazem hidroklorida dengan menggunakan KCKT



**Lampiran 9.** Gambar kromatogram diltiazem HCl



Keterangan : Diltiazem HCl konsentrasi 2 ppm dengan penambahan baku dalam Propranolol HCl.

Kondisi : kolom kromasil C18 250 x 4,6 mm fase gerak asetonitril-air (40:60) pH 2,8.

Kecepatan alir 0.8 ml/menit dan detektor UV pada panjang gelombang 236.0 nm

**Lampiran 10.** Data serapan diltiazem hidroklorida dalam medium larutan klorida pH 1,2 pada  $\lambda$  236 nm

Konsentrasi (ppm)	Serapan
2.028	0.12
3.042	0.163
5.07	0.263
10.14	0.528
15.21	0.79
20.28	1.031

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linier

$$r = 0,9995$$

$$a = 0,013$$

$$b = 0,050$$

Persamaan regresi linier :

$$Y = 0,013 + 0,050x$$

**Lampiran 11.** Data serapan diltiazem hidroklorida dalam medium aquadest pada  $\lambda$  236 nm

Konsentrasi (ppm)	Serapan
2.505	0.134
5.01	0.28
7.515	0.407
10.02	0.533
12.525	0.675
15.03	0.806

Perhitungan menggunakan persamaan regresi linier

$$r = 0,9995$$

$$a = 0,005$$

$$b = 0,053$$

Persamaan regresi linier :

$$Y = 0,005 + 0,053x$$

**Lampiran 12.** Data viskositas larutan PPSP 5% (b/v)

<b>Sampel</b>	<b>Kecepatan (rpm)</b>	<b>Dial Reading (dr)</b>	<b>Faktor Koreksi (F)</b>	<b>Viskositas (<math>\mu = dr \times F</math>)</b>
PPSP spindel 3	0.5	2	2000	4000
	1	2.5	1000	2500
	2	3.25	500	1625
	2.5	3.5	400	1400
	4	4.25	250	1062.5
	5	4.5	200	900
	10	6	100	600
	20	8	50	400
	20	8	50	400
	10	5.5	100	550
	5	4	200	800
	4	3.75	250	937.5
	2.5	3	400	1200
	2	2.75	500	1375
	1	2	1000	2000
0.5	1.75	2000	3500	



**Lampiran 13.** Data viskositas larutan koproses A 5% (b/v)

<b>Sampel</b>	<b>Kecepatan (rpm)</b>	<b>Dial Reading (dr)</b>	<b>Faktor Koreksi (F)</b>	<b>Viskositas (<math>\mu=dr \times F</math>)</b>
Koproses A spindel 3	0.5	16	2000	32000
	1	19	1000	19000
	2	23.5	500	11750
	2.5	25.5	400	10200
	4	29	250	7250
	5	31	200	6200
	10	38.5	100	3850
	20	46.5	50	2325
	20	46.5	50	2325
	10	35.5	100	3550
	5	27	200	5400
	4	25.5	250	6375
	2.5	21.5	400	8600
	2	19.5	500	9750
	1	15	1000	15000
0.5	12	2000	24000	

**Lampiran 14.** Data viskositas larutan koproses B 5% (b/v)

<b>Sampel</b>	<b>Kecepatan (rpm)</b>	<b>Dial Reading (dr)</b>	<b>Faktor Koreksi (F)</b>	<b>Viskositas (<math>\mu = dr \times F</math>)</b>
Koproses B spindel 3	0.5	21	2000	42000
	1	22.5	1000	22500
	2	28.5	500	14250
	2.5	29.5	400	11800
	4	32.5	250	8125
	5	34	200	6800
	10	42.5	100	4250
	20	52	50	2600
	20	52	50	2600
	10	39	100	3900
	5	30.5	200	6100
	4	28	250	7000
	2.5	23.5	400	9400
	2	21.5	500	10750
	1	17	1000	17000
0.5	11.5	2000	23000	

**Lampiran 15.** Data viskositas larutan koproses C 5% (b/v)

<b>Sampel</b>	<b>Kecepatan (rpm)</b>	<b>Dial Reading (dr)</b>	<b>Faktor Koreksi (F)</b>	<b>Viskositas (<math>\mu=dr \times F</math>)</b>
Koproses C spindel 3	0.5	17.5	2000	35000
	1	19.5	1000	19500
	2	21.5	500	10750
	2.5	22.5	400	9000
	4	24	250	6000
	5	25	200	5000
	10	28	100	2800
	20	35	50	1750
	20	35	50	1750
	10	26.5	100	2650
	5	22.5	200	4500
	4	21	250	5250
	2.5	18.5	400	7400
	2	17.5	500	8750
	1	15.5	1000	15500
0.5	12.5	2000	25000	

**Lampiran 16.** Kekuatan gel eksipien koproses dan bahan penyusunnya

<b>Sampel</b>	<b>Konsentrasi</b>	<b>Percobaan</b>	<b>Kekuatan Gel (g/mm)</b>
PPSP	10%	1	2,10
		2	2,06
		Rata-rata	2,08
Kappa Karagenan	5%	1	806,82
		2	698,64
		Rata-rata	752,73
Iota Karagenan	5%	1	19,35
		2	18,14
		Rata-rata	18,75
Kappa-Iota (1:1)	5%	1	313,49
		2	305,60
		Rata-rata	309,55
Koproses A	10%	1	173,29
		2	252,15
		Rata-rata	212,72
Koproses B	10%	1	167,51
		2	116,41
		Rata-rata	141,96
Koproses C	10%	1	109,02
		2	77,41
		Rata-rata	93,21

**Lampiran 17.** Data uji daya mengembang eksipien pada medium HCl pH 1,2

Waktu	Daya mengembang eksipien (%)									
	PPSP		Kappa:Iota (1:1)		Koproses A		Koproses B		Koproses C	
	Rata-rata	SD	Rata-rata	SD	Rata-rata	SD	Rata-rata	SD	Rata-rata	SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	76,67	5,77	156,67	5,77	46,67	5,77	53,33	5,77	53,33	5,77
30	93,33	5,77	180,00	10,00	56,67	5,77	76,67	5,77	76,67	5,77
45	116,67	5,77	200,00	10,00	73,33	5,77	93,33	5,77	93,33	5,77
60	136,67	5,77	223,33	5,77	83,33	5,77	103,33	5,77	106,67	5,77
120	160,00	0,00	256,67	5,77	93,33	5,77	103,33	5,77	110,00	10,00
180	183,33	5,77	276,67	5,77	93,33	5,77	103,33	5,77	110,00	10,00
240	203,33	5,77	323,33	5,77	93,33	5,77	103,33	5,77	110,00	10,00
300	203,33	5,77	323,33	5,77	93,33	5,77	103,33	5,77	110,00	10,00
360	216,67	5,77	323,33	5,77	93,33	5,77	103,33	5,77	110,00	10,00
420	216,67	5,77	323,33	5,77	93,33	5,77	103,33	5,77	110,00	10,00
480	216,67	5,77	323,33	5,77	93,33	5,77	103,33	5,77	110,00	10,00

**Lampiran 18.** Data uji daya mengembang eksipien pada medium fosfat pH 7,4

Waktu	Daya mengembang eksipien (%)									
	PPSP		Kappa:Iota (1:1)		Koproses A		Koproses B		Koproses C	
	Rata-rata	SD	Rata-rata	SD	Rata-rata	SD	Rata-rata	SD	Rata-rata	SD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	26,67	5,77	210,00	10,00	76,67	5,77	43,33	5,77	46,67	5,77
30	43,33	5,77	243,33	5,77	93,33	5,77	60,00	10,00	63,33	11,55
45	56,67	5,77	283,33	5,77	103,33	5,77	90,00	10,00	93,33	5,77
60	66,67	5,77	323,33	5,77	116,67	5,77	100,00	10,00	103,33	5,77
120	83,33	5,77	403,33	5,77	116,67	5,77	100,00	10,00	103,33	5,77
180	116,67	5,77	416,67	5,77	116,67	5,77	100,00	10,00	103,33	5,77
240	143,33	5,77	443,33	5,77	116,67	5,77	100,00	10,00	103,33	5,77
300	143,33	5,77	443,33	5,77	116,67	5,77	100,00	10,00	103,33	5,77
360	143,33	5,77	443,33	5,77	116,67	5,77	100,00	10,00	103,33	5,77
420	143,33	5,77	443,33	5,77	116,67	5,77	100,00	10,00	103,33	5,77
480	143,33	5,77	443,33	5,77	116,67	5,77	100,00	10,00	103,33	5,77

**Lampiran 19.** Kekuatan bioadhesif eksipien pada mukosa lambung

<b>Eksipien</b>	<b>Gaya (g)</b>	<b>Rata-rata</b>	<b>SD</b>
<b>PPSP</b>	7.30	7.00	0.47
	6.60		
	6.60		
	7.50		
<b>Kappa-Iota (1:1)</b>	9.40	7.68	1.19
	7.00		
	6.80		
	7.50		
<b>Koproses A</b>	7.40	7.50	0.95
	6.20		
	8.10		
	8.30		
<b>Koproses B</b>	9.40	8.33	0.99
	8.50		
	7.00		
	8.40		
<b>Koproses C</b>	11.60	10.13	1.28
	9.70		
	8.60		
	10.60		

**Lampiran 20.** Kekuatan bioadhesif eksipien pada mukosa usus

<b>Eksipien</b>	<b>Gaya (g)</b>	<b>Rata-rata</b>	<b>SD</b>
<b>PPSP</b>	5.50	5.60	0.08
	5.60		
	5.60		
	5.70		
<b>Kappa-Iota (1:1)</b>	5.00	5.10	0.45
	4.50		
	5.40		
	5.50		
<b>Koproses A</b>	7.00	7.20	0.77
	7.90		
	6.20		
	7.70		
<b>Koproses B</b>	7.20	7.33	0.53
	6.90		
	7.10		
	8.10		
<b>Koproses C</b>	7.00	7.30	0.80
	8.50		
	6.90		
	6.80		

**Lampiran 21.** Data uji daya mengembang granul mukoadhesif pada medium HCl pH 1,2

Formula	Daya mengembang granul (%)	Waktu (menit)														
		0	5	10	15	20	30	45	60	120	180	240	300	360	420	480
F1	Rata-rata	0	113,33	171,11	193,33	193,33	193,33	193,33	211,11	211,11	211,11	211,11	211,11	211,11	211,11	211,11
	SD	0	0,00	7,70	0,00	0,00	0,00	0,00	7,70	7,70	7,70	7,70	7,70	7,70	7,70	7,70
F2	Rata-rata	0	86,67	113,33	171,11	175,56	193,33	193,33	193,33	193,33	193,33	193,33	193,33	193,33	193,33	193,33
	SD	0	0,00	0,00	20,37	15,40	13,33	13,33	13,33	13,33	13,33	13,33	13,33	13,33	13,33	13,33
F3	Rata-rata	0	113,33	140,00	153,33	153,33	157,78	162,22	171,11	175,56	175,56	175,56	175,56	175,56	175,56	175,56
	SD	0	0,00	0,00	13,33	13,33	15,40	7,70	7,70	7,70	7,70	7,70	7,70	7,70	7,70	7,70
F4	Rata-rata	0	60,00	91,11	117,78	117,78	144,44	144,44	144,44	144,44	144,44	144,44	144,44	144,44	144,44	144,44
	SD	0	0,00	7,70	7,70	7,70	7,70	7,70	7,70	7,70	7,70	7,70	7,70	7,70	7,70	7,70
F5	Rata-rata	0	73,33	173,33	220,00	220,00	220,00	220,00	256,67	256,67	256,67	256,67	256,67	256,67	256,67	256,67
	SD	0	15,28	5,77	10,00	10,00	10,00	10,00	5,77	5,77	5,77	5,77	5,77	5,77	5,77	5,77



**Lampiran 22.** Data uji bioadhesif in vitro granul mukoadhesif pada mukosa lambung pada medium HCl pH 1,2

Formula	Granul yang masih menempel (%)																	
	5		10		15		30		45		60		90		120			
<b>F1</b>	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	88.67	± 3.06	65.33	± 1.15	46.67	± 3.06		
<b>F2</b>	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	92.00	± 3.46	85.33	± 4.16	75.33	± 2.31		
<b>F3</b>	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	98.67	± 1.15		
<b>F4</b>	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	98.67	± 1.15		
<b>F5</b>	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	91.33	± 4.16	73.33	± 3.06	44.67	± 4.62	23.33	± 1.15		

(lanjutan)

Formula	Granul yang masih menempel (%)																	
	180		240		300		360		420		480		540		600			
<b>F1</b>	25.33	± 4.16	10.00	± 4.00	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00		
<b>F2</b>	64.00	± 2.00	44.00	± 3.46	34.67	± 4.16	22.00	± 4.00	4.67	± 3.06	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00		
<b>F3</b>	94.67	± 1.15	89.33	± 1.15	80.00	± 2.00	65.33	± 5.03	34.67	± 5.03	13.33	± 4.16	5.33	± 3.06	1.33	± 1.15		
<b>F4</b>	94.00	± 2.00	89.33	± 3.06	79.33	± 2.31	56.67	± 3.06	29.33	± 5.03	12.00	± 2.00	3.33	± 1.15	0.00	± 0.00		
<b>F5</b>	14.00	± 2.00	5.33	± 3.06	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00		

**Lampiran 23.** Data uji *wash off* granul mukoadhesif pada mukosa lambung pada medium HCl pH 1,2

Formula	Granul yang masih menempel pada mukosa lambung tikus (%)													
	30		60		90		120		150		180			
<b>F1</b>	78.67	± 2.08	28.67	± 3.06	6.00	± 1.00	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00
<b>F2</b>	89.33	± 0.58	80.00	± 1.00	55.33	± 2.52	24.67	± 2.52	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00
<b>F3</b>	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	98.00	± 1.00	80.00	± 3.00	50.67	± 1.53	3.33	± 1.53		
<b>F4</b>	100.00	± 0.00	100.00	± 0.00	98.67	± 0.58	76.00	± 2.00	30.67	± 3.51	0.00	± 0.00		
<b>F5</b>	46.00	± 3.00	15.33	± 2.52	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00

**Lampiran 24.** Data uji penjerapan zat aktif dalam granul

<b>Formula</b>	<b>Jumlah granul yang ditimbang</b>	<b>Jumlah diltiazem yang terjerap dalam granul</b>	<b>Jumlah teoritis diltiazem</b>	<b>Efisiensi Penjerapan</b>	<b>Rata-rata</b>	<b>SD</b>
F1	70.1	9.11	9.81	92.83	92.44	0.46
	70.6	9.15	9.88	92.56		
	70.2	9.04	9.83	91.94		
F2	70.2	8.75	9.83	89.07	87.51	1.36
	70.3	8.53	9.84	86.66		
	70.5	8.57	9.87	86.79		
F3	70.2	8.66	9.83	88.12	87.19	0.84
	70.5	8.59	9.87	86.98		
	70.3	8.51	9.84	86.47		
F4	70.1	9.34	9.81	95.13	95.24	1.47
	70.5	9.26	9.87	93.83		
	70.3	9.52	9.84	96.76		
F5	70.2	9.32	9.83	94.80	95.77	1.14
	70.8	9.62	9.91	97.03		
	70.4	9.41	9.86	95.48		

**Lampiran 25.** Data uji pelepasan obat in vitro

Waktu	Formula Granul									
	F1		F2		F3		F4		F5	
	Rata-rata	SD	Rata-rata	SD	Rata-rata	SD	Rata-rata	SD	Rata-rata	SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	3.94	0.32	6.43	1.06	10.01	1.69	17.82	1.57	9.86	0.74
30	5.93	0.39	9.00	1.24	14.37	2.11	22.29	1.93	12.06	1.25
45	7.58	0.41	10.57	0.85	16.82	2.19	25.24	2.12	14.48	0.54
60	8.97	0.41	12.19	0.85	18.45	2.25	27.72	2.41	15.86	0.77
120	13.63	0.48	17.00	0.49	22.98	1.95	34.46	3.08	22.13	0.27
240	20.41	1.13	23.33	0.64	28.44	1.59	42.91	2.85	30.87	0.68
360	26.89	1.43	28.18	0.53	32.43	1.50	49.66	2.88	37.05	1.21
480	35.63	2.57	32.75	0.51	37.09	1.45	54.94	3.08	40.77	1.71

Keterangan:

F1 : Granul dengan eksipien koproses A : diltiazem HCl = 6:1

F2 : Granul dengan eksipien koproses B : diltiazem HCl = 6:1

F3 : Granul dengan eksipien koproses C : diltiazem HCl = 6:1

F4 : Granul dengan PPSP : diltiazem HCl = 6:1

F5 : Granul dengan campuran karagenan kappa-iota (1:1) : diltiazem HCl = 6:1

Kondisi : Aalat disolusi tipe basket dengan kecepatan 100 rpm, medium HCl pH 1,2 suhu  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,05^{\circ}\text{C}$

**Lampiran 26.** Data perhitungan LLOQ menggunakan KCKT dengan persamaan regresi  $y = 0,795x - 0,0541$ ;  $r = 0,9994$

Konsentrasi ( $\mu\text{g/ml}$ )	PAR	Konsentrasi terukur ( $\mu\text{g/ml}$ )	Rata-rata	SD	KV (%)	% diff
0.25	0.15	0.26	0.26	0.01	2.64	2.75
0.25	0.15	0.26				5.14
0.25	0.15	0.26				4.48
0.25	0.16	0.27				6.96
0.25	0.16	0.28				10.10

**Lampiran 27.** Data kurva kalibrasi diltiazem HCl dalam bilasan lambung

Konsentrasi ( $\mu\text{g/ml}$ )	Luas Puncak ( $\mu\text{V/s}$ )		PAR
	Diltiazem	Propranolol	
0	0	44349	0
0.25	6873	44762	0.16
0.5	18192	49361	0.37
1	34687	47602	0.73
1.5	53168	46821	1.14
2	67350	44528	1.51
2.5	81166	42450	1.91
3	107612	45487	2.37

**Lampiran 28.** Data uji presisi dan akurasi diltiazem hidroklorida dalam bilasan lambung menggunakan KCKT

Konsentrasi (µg/ml)	PAR	Konsentrasi terukur (µg/ml)	Rata-rata	SD	KV (%)	% diff
0.75075	0.58	0.80	0.80	0.04	5.11	6.20
	0.63	0.85				13.71
	0.57	0.79				4.63
	0.54	0.74				-1.15
	0.62	0.85				12.57
	0.58	0.80				6.04
1.5766	1.26	1.65	1.58	0.07	4.49	4.40
	1.18	1.55				-1.97
	1.14	1.50				-5.10
	1.29	1.68				6.72
	1.17	1.54				-2.61
	1.22	1.60				1.34
2.4024	1.84	2.38	2.46	0.11	4.50	-1.04
	1.89	2.44				1.64
	2.03	2.62				8.93
	1.94	2.51				4.59
	1.77	2.30				-4.31

**Lampiran 29.** Data uji perolehan kembali (% recovery) diltiazem dalam bilasan lambung in vitro menggunakan KCKT

Konsentrasi (µg/ml)	% recovery	Rata-rata % recovery	SD
0.75075	106.20	107.00	5.47
	113.71		
	104.63		
	98.85		
	112.57		
	106.04		
1.5766	104.40	100.46	4.51
	98.03		
	94.90		
	106.72		
	97.39		
	101.34		
2.4024	98.96	102.20	4.60
	101.64		
	108.93		
	104.59		
	95.69		
	103.41		

**Lampiran 30.** Data uji efisiensi pengeroakan granul diltiazem pada lambung tikus menggunakan KCKT

Formula	Jumlah granul yang ditimbang	Perbandingan luas puncak diltiazem dan baku dalam	Jumlah diltiazem yang terjerap dalam granul	Jumlah teoritis diltiazem	% recovery diltiazem dalam granul	Rata-rata	SD
1	33.1	2.32	4.48	4.63	96.68	96.28	1.49
	34.2	2.42	4.67	4.79	97.53		
	32.8	2.25	4.35	4.59	94.64		
2	31.7	2.21	4.28	4.44	96.40	95.01	1.37
	30.1	2.04	3.95	4.21	93.66		
	32.5	2.23	4.32	4.55	94.97		
3	32.3	2.23	4.31	4.52	95.34	94.94	0.36
	31.4	2.15	4.17	4.40	94.87		
	32.7	2.24	4.33	4.58	94.62		



**Lampiran 31.** Data penetapan kadar diltiazem pada formula 1 yang masih tersisa dalam lambung tikus menggunakan KCKT dengan persamaan regresi  $y = 0,7891x + 0,0255$ ;  $r = 0,9965$

Jam ke-	Berat tikus (g)	Berat granul yang ditimbang (mg)	Konsentrasi Diltiazem yang diberikan sebenarnya (mg)	Luas puncak Diltiazem	Luas puncak baku dalam	Perbandingan luas puncak diltiazem dan baku dalam	Konsentrasi diltiazem pada lambung tikus (mg)	% kadar	% kadar rata-rata	SD
1	229.40	23.9	3.15	29203	43862	0.67	1.22	38.70	38.50	4.81
	235.90	24.8	3.26	39093	46089	0.85	1.56	47.92		
	211.50	22.2	2.92	24536	43178	0.57	1.03	35.31		
	213.70	22.4	2.95	25114	41100	0.61	1.11	37.76		
	215.90	22.6	2.97	27278	47081	0.58	1.05	35.40		
	194.90	20.5	2.70	23595	44092	0.54	0.97	35.91		
2	192.40	20.2	2.66	14533	45315	0.32	0.56	21.11	25.36	3.10
	197.70	20.8	2.74	15013	40959	0.37	0.65	23.68		
	200.30	21.1	2.78	20563	54858	0.37	0.66	23.91		
	198.90	20.8	2.74	19692	49660	0.40	0.71	25.77		
	201.90	21.2	2.79	18924	41468	0.46	0.82	29.36		
	202.40	21.3	2.80	18023	40659	0.44	0.79	28.33		
4	188.90	20.1	2.65	7428	46843	0.16	0.25	9.56	10.81	3.51
	191.20	20.2	2.66	9105	52506	0.17	0.28	10.58		
	187.40	20.1	2.65	6203	40350	0.15	0.24	9.22		
	247.80	26.0	3.42	16295	47052	0.35	0.61	17.82		
	185.30	20.0	2.63	6184	39697	0.16	0.25	9.41		
	189.10	20.1	2.65	5001	35568	0.14	0.22	8.27		

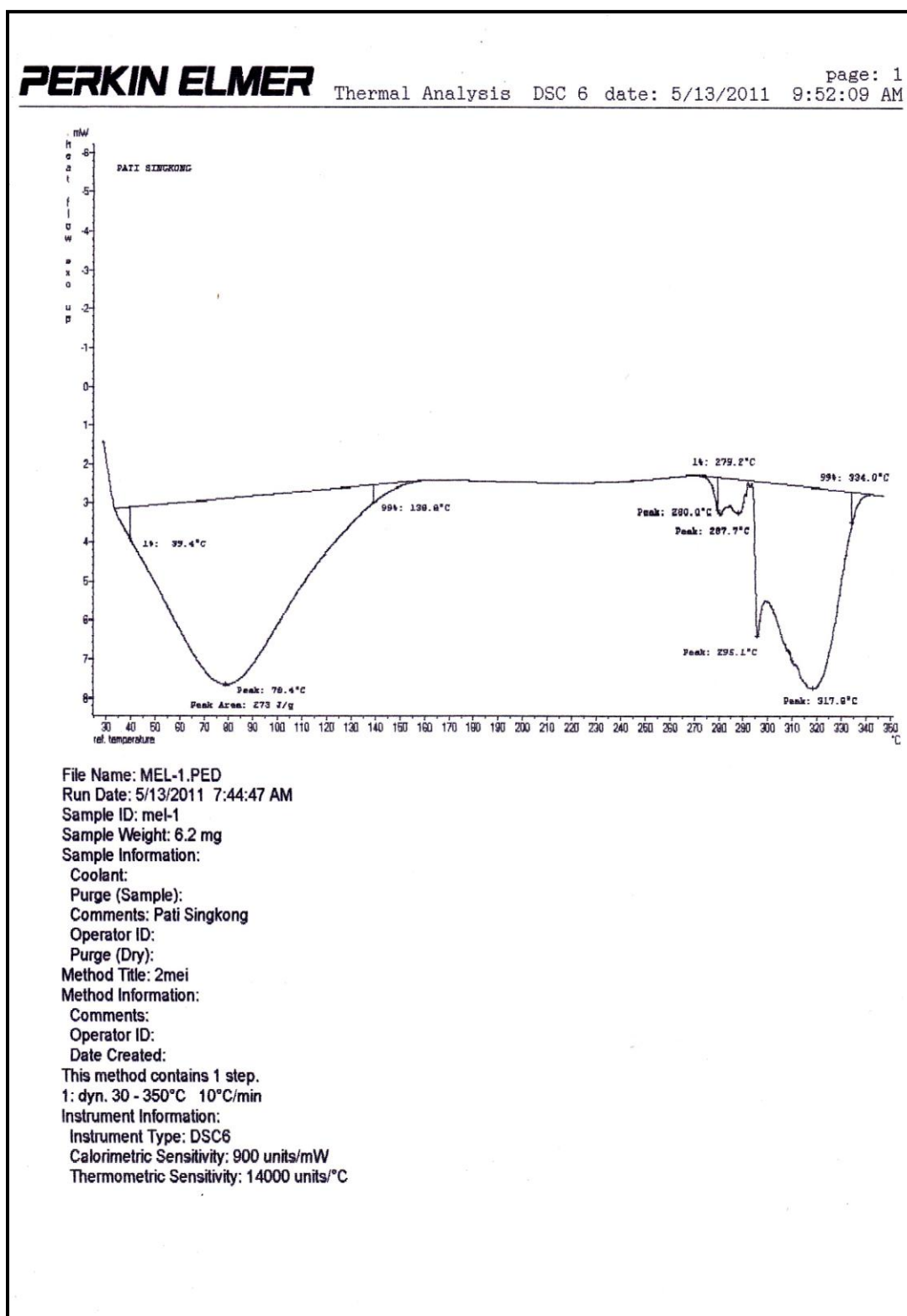
**Lampiran 32.** Data penetapan kadar diltiazem pada formula 2 yang masih tersisa dalam lambung tikus menggunakan KCKT dengan persamaan regresi  $y = 0,7891x + 0,0255$ ;  $r = 0,9965$

Jam ke-	Berat tikus (g)	Berat granul yang ditimbang (mg)	Konsentrasi Diltiazem yang diberikan sebenarnya (mg)	Luas puncak Diltiazem	Luas puncak baku dalam	Perbandingan luas puncak diltiazem dan baku dalam	Konsentrasi diltiazem pada lambung tikus (mg)	% kadar	% kadar rata-rata	SD
1	249.5	26.2	3.45	78767	61118	1.29	2.40	69.65	63.64	3.77
	238.4	25.3	3.33	50484	43520	1.16	2.16	64.77		
	194.7	21.2	2.79	42788	45960	0.93	1.72	61.69		
	201.8	21.4	2.82	45764	46006	0.99	1.84	65.42		
	198.3	20.9	2.75	40513	46036	0.88	1.62	59.06		
	202.3	21.5	2.83	46242	49350	0.94	1.73	61.24		
2	249.8	26.2	3.45	43860	42933	1.02	1.89	54.92	36.38	10.34
	238.9	25.2	3.32	37392	48697	0.77	1.41	42.55		
	207.8	21.9	2.88	22270	45807	0.49	0.88	30.38		
	202.5	21.4	2.82	20856	44978	0.46	0.83	29.58		
	204.7	21.5	2.83	22670	47751	0.47	0.85	30.18		
	202.3	21.1	2.78	22092	46670	0.47	0.85	30.66		
4	240.9	25.2	3.32	18360	52884	0.35	0.61	18.44	11.38	4.19
	186.3	20.1	2.65	4945	40060	0.12	0.19	7.04		
	189.4	20.0	2.63	5440	41916	0.13	0.20	7.53		
	198.2	20.5	2.70	7960	38097	0.21	0.35	12.93		
	200.3	21.1	2.78	8589	42489	0.20	0.34	12.09		
	186.9	20.0	2.63	7292	43640	0.17	0.27	10.23		

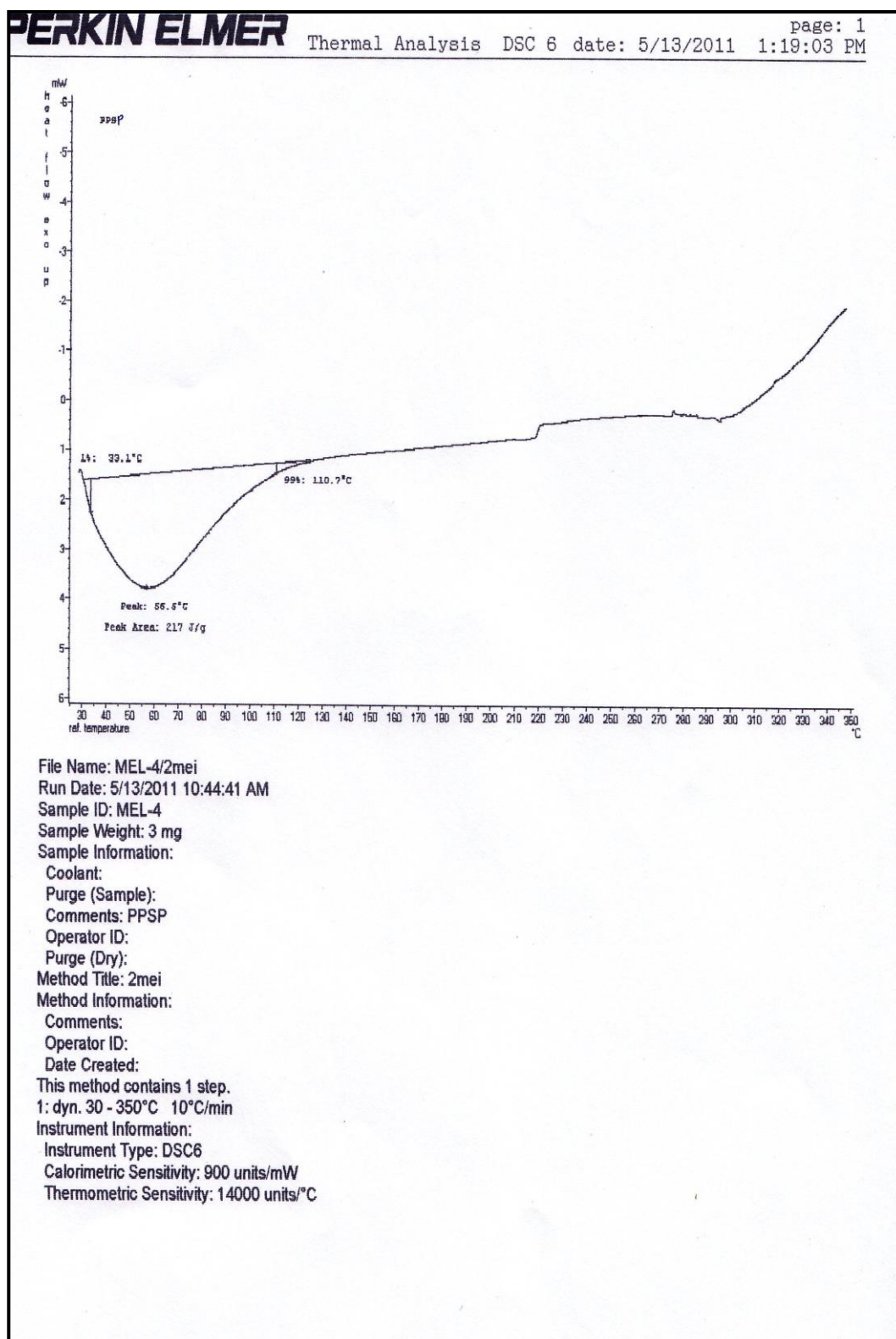
**Lampiran 33.** Data penetapan kadar diltiazem pada formula 3 yang masih tersisa dalam lambung tikus menggunakan KCKT dengan persamaan regresi  $y = 0,744x + 0,0029$ ;  $r = 0,9992$

Jam ke-	Berat tikus (g)	Berat granul yang ditimbang (mg)	Konsentrasi Diltiazem yang diberikan sebenarnya (mg)	Luas puncak Diltiazem	Luas puncak baku dalam	Perbandingan luas puncak diltiazem dan baku dalam	Konsentrasi diltiazem pada lambung tikus (mg)	% kadar	% kadar rata-rata	SD
1	198.8	22.1	2.91	64574	45128	1.43	2.88	98.95	92.19	8.37
	215.4	24.1	3.17	70248	44777	1.57	3.16	99.51		
	190.1	20.3	2.67	65685	50443	1.30	2.62	98.01		
	185.6	20.1	2.65	44405	42321	1.05	2.11	79.72		
	187.1	20.2	2.66	55762	45542	1.22	2.46	92.60		
	185.2	20.1	2.65	51887	46742	1.11	2.23	84.35		
2	202.9	21.5	2.83	52566	45552	1.15	2.32	81.99	76.84	2.93
	188.7	20.1	2.65	44409	44805	0.99	1.99	75.29		
	201.5	21.2	2.79	47019	43578	1.08	2.17	77.73		
	186.4	20.1	2.65	41655	43092	0.97	1.94	73.43		
	186.8	20.2	2.66	44614	44614	1.00	2.01	75.59		
	190.7	20.5	2.70	44950	43468	1.03	2.08	77.03		
4	195.9	20.6	2.71	26531	47238	0.56	1.13	41.54	47.33	5.84
	230.2	24.2	3.18	37971	44243	0.86	1.72	54.13		
	201.3	21.1	2.78	32671	46933	0.70	1.40	50.31		
	226.7	23.9	3.15	34059	41052	0.83	1.67	52.97		
	205.9	21.6	2.84	27174	43738	0.62	1.25	43.84		
	189.7	20.1	2.65	23237	42779	0.54	1.09	41.16		

Lampiran 34. Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari pati singkong

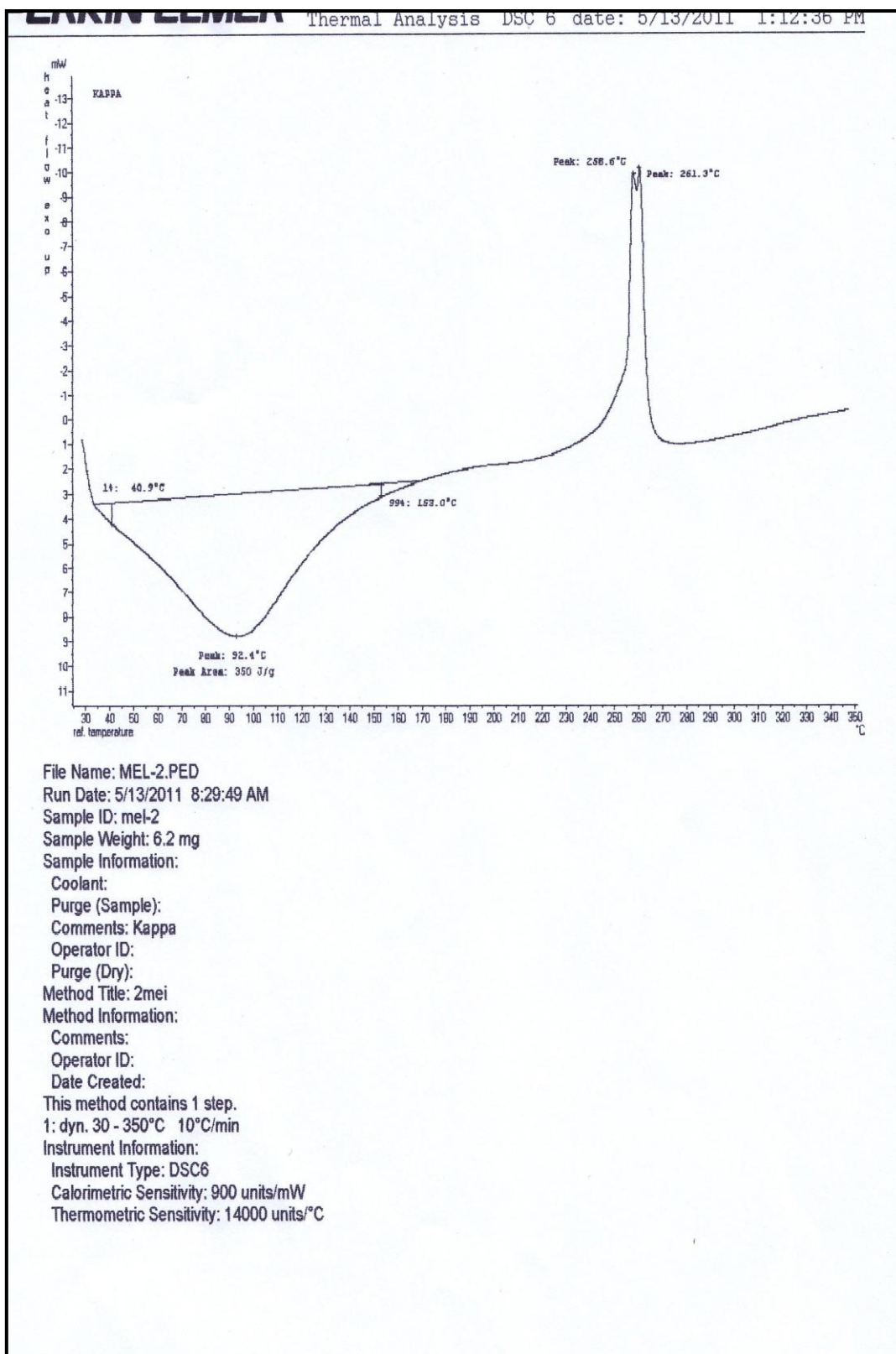


Lampiran 35. Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari PPSP

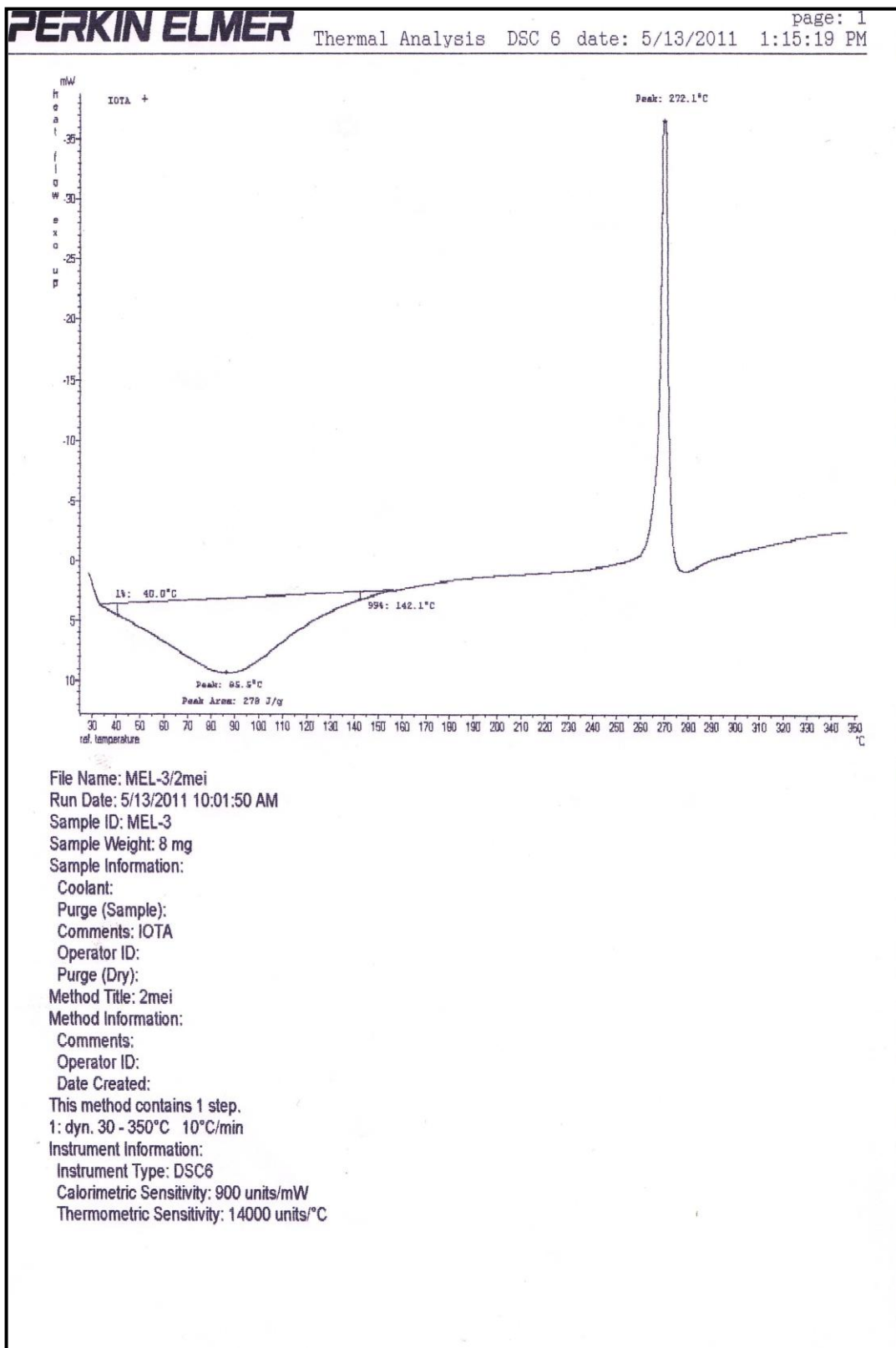


Universitas Indonesia

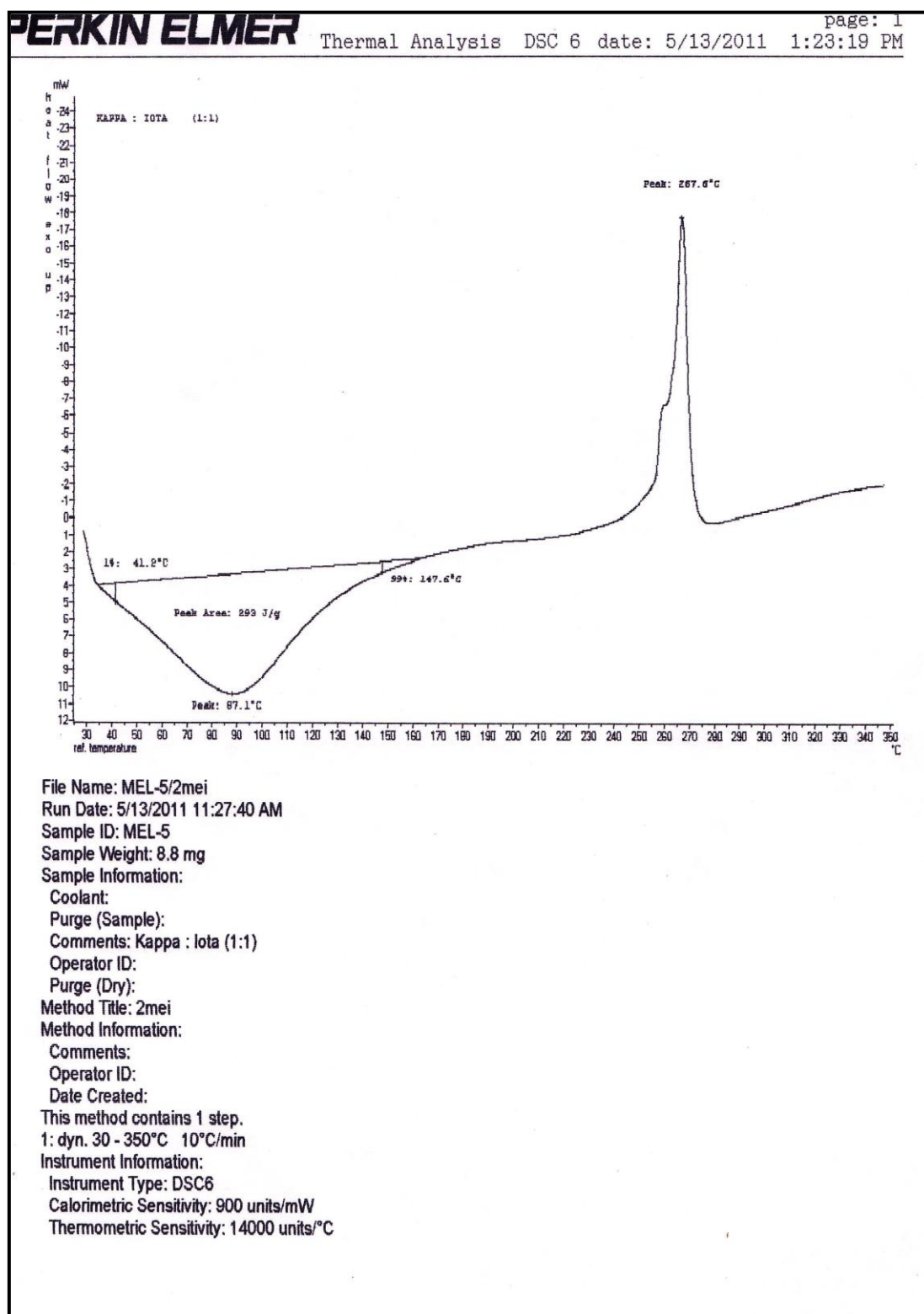
**Lampiran 36.** Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari kappa



Lampiran 37. Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari iota

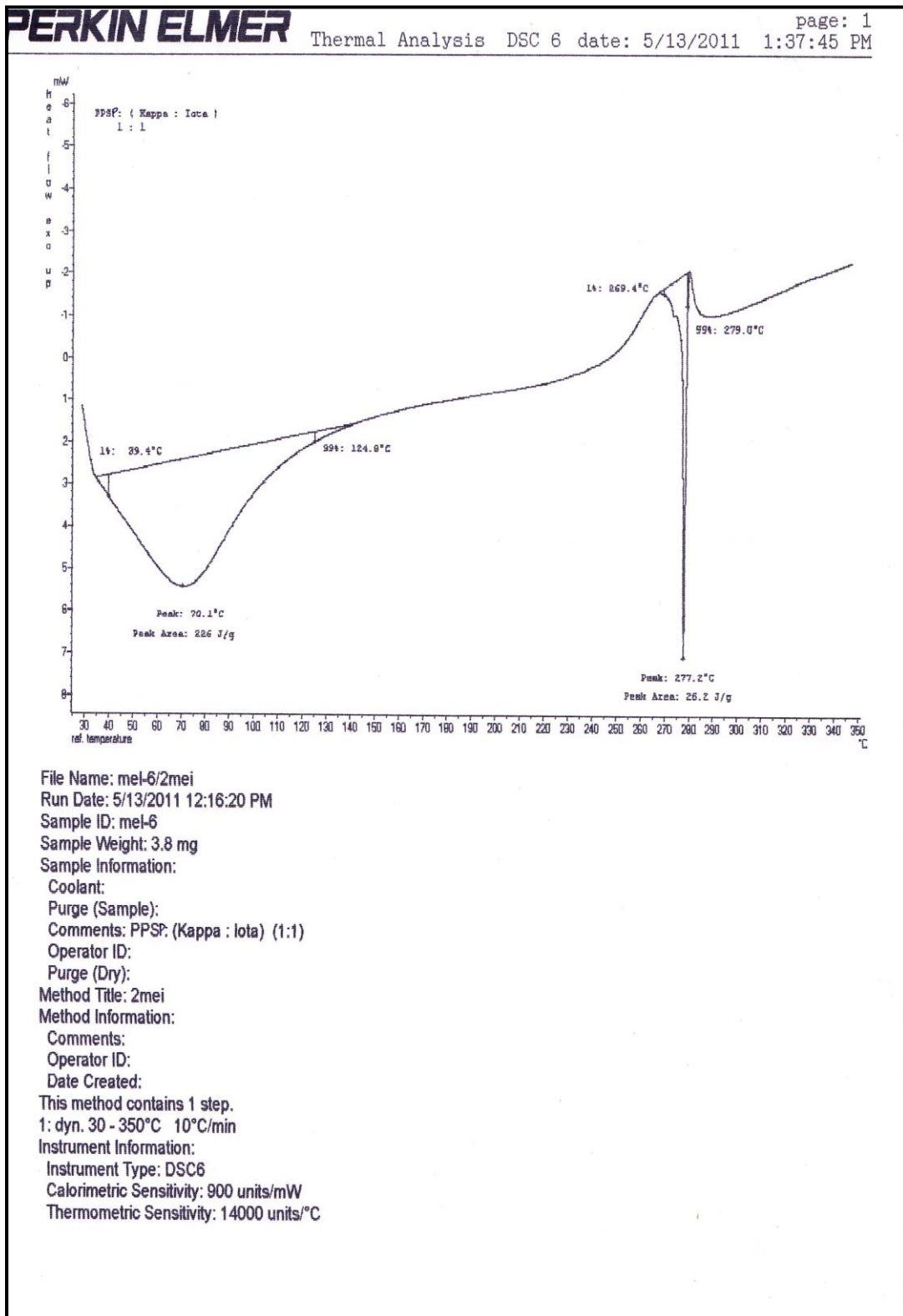


**Lampiran 38.** Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari campuran kappa:iota (1:1)

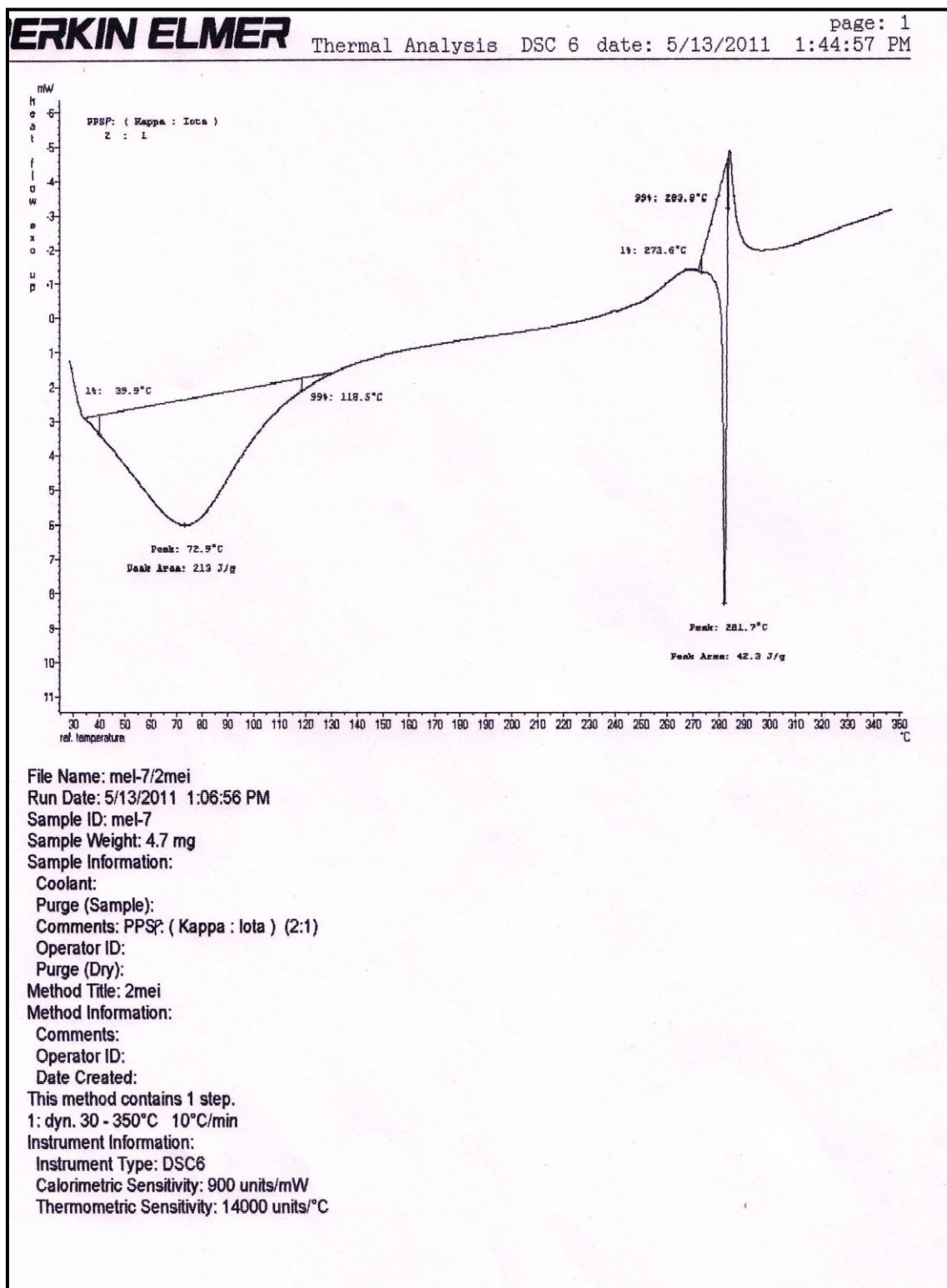




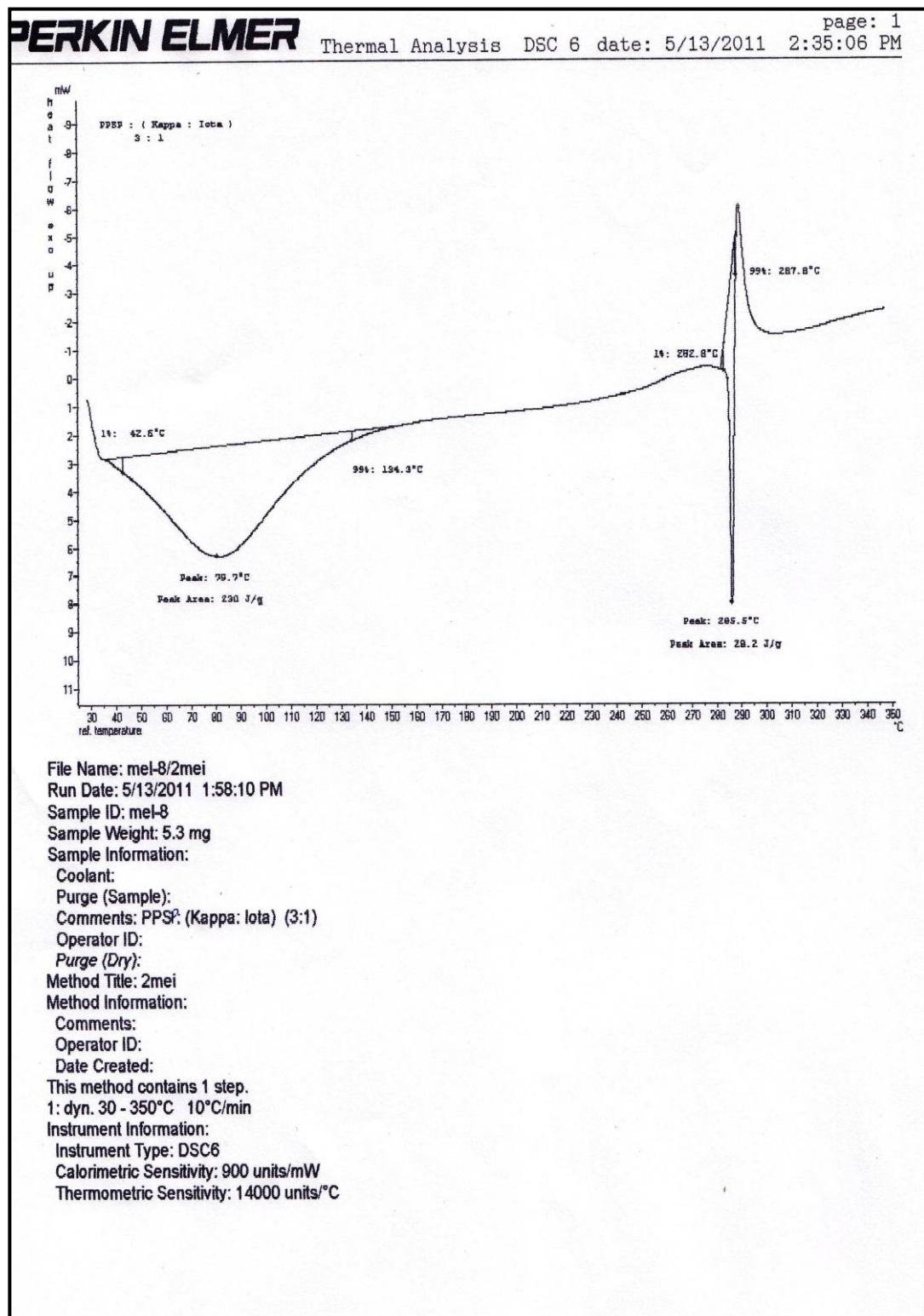
**Lampiran 39.** Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari eksipien koproses A

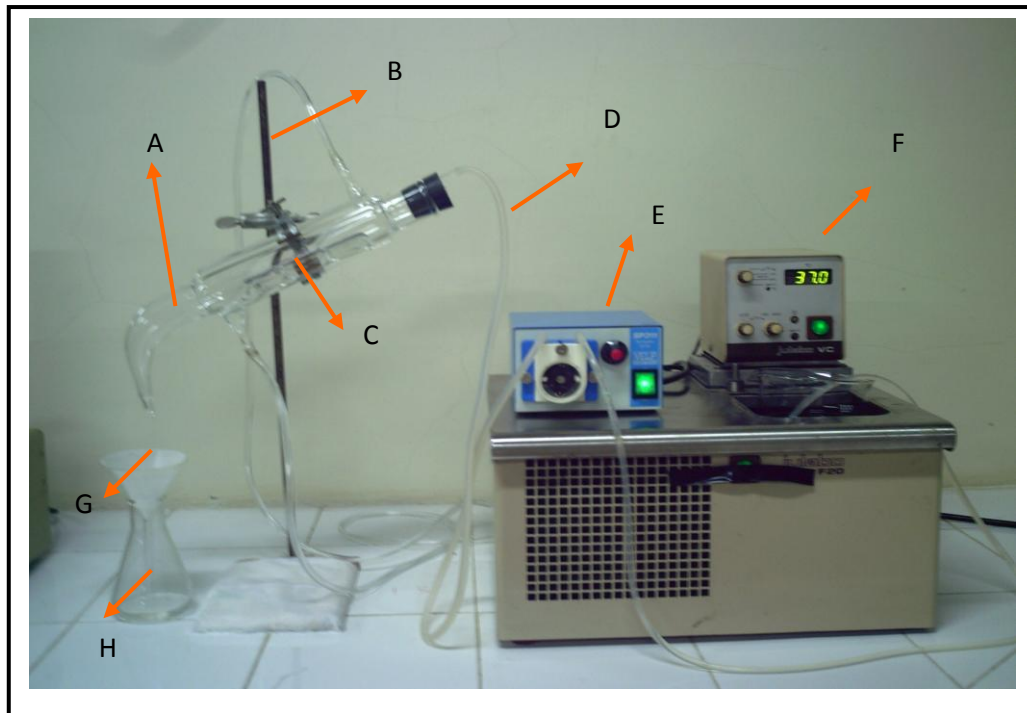


Lampiran 40. Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari  
eksipien koproses B



**Lampiran 41.** Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari eksipien koproses C



**Lampiran 42.** Alat uji bioadhesif in vitro

Keterangan Gambar :

A = Tabung bioadhesif

B = Statif dan klem

C = Lempeng aluminium

D = Selang plastik

E = Pompa peristaltik

F = Termostat

G = Corong

H = Erlenmeyer

**Lampiran 43.** Alat *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

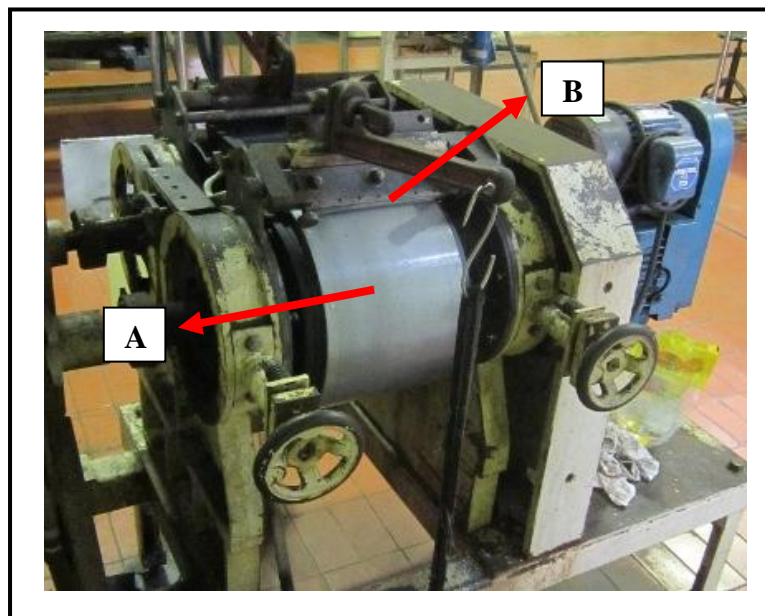
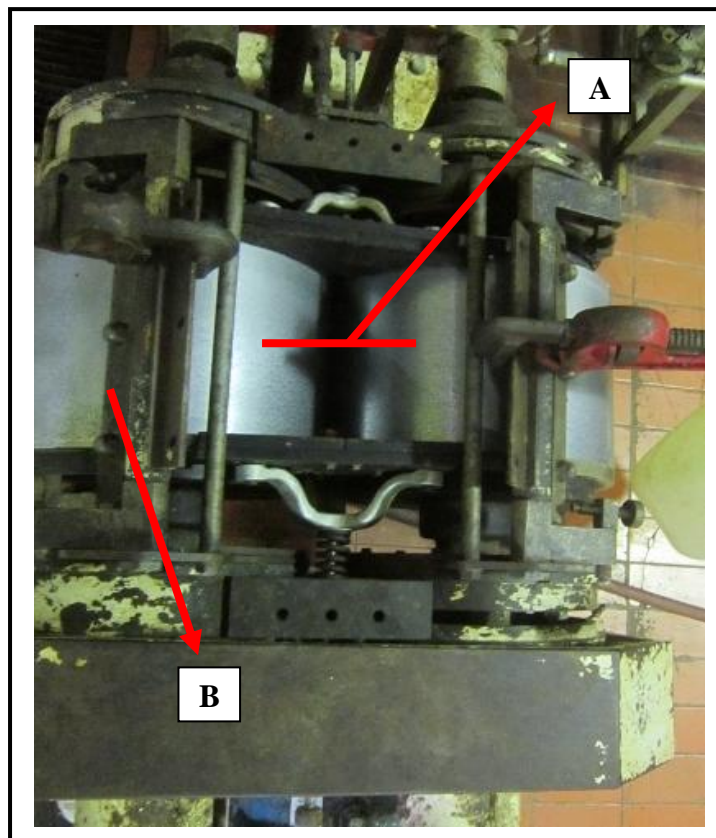


**Lampiran 44.** Alat *Texture Analyzer*



Universitas Indonesia


Lampiran 45. Alat *double drum dryer*



Keterangan : Gambar alat *double drum dryer* dilihat dari atas dan samping, A. Drum pengering; B. Pisau skrap



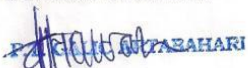
Universitas Indonesia

**Lampiran 46. Sertifikat analisis anhidrida propionat**

Certificate of Analysis			
<hr/>			
8.00608.0100 Propionic anhydride for synthesis			
Batch	S5412108		
<hr/>			
		Batch Values	
Assay (GC, area%)		99.8	%
Density (d 20 °C/ 4 °C)		1.010	
Identity (IR)		passes test	
Date of examination (DD.MM.YYYY):		07.08.2009	
Minimum shelf life (DD.MM.YYYY):		31.08.2014	
		Dr. Wolfgang Bolkart <hr/> responsible laboratory manager quality control	
<i>This document has been produced electronically and is valid without a signature</i>			
Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt (Germany): +49 6151 72-0 <small>SA-7 1933315/8006080000/000000 V. 999 Date: 10.12.2010</small>		Page 1 of 1	



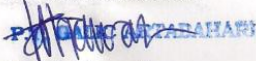
Universitas Indonesia

## Lampiran 47. Sertifikat analisis karagenan kappa

<u>Parameter</u>	<u>Hasil Uji</u>
<b><u>CERTIFICATE OF ANALYSIS</u></b> <span style="float: right; color: red;"><b>ORIGINAL</b></span>	
 <b>P.T. GALIC ARTABAHARI</b> 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	
<b><u>Product Specification</u></b>	
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
<b><u>Parameter</u></b>	
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)	
<b><u>Gel Strength</u></b>	
• Viscosity	23.75 cps
(1,5 % at 75 °C)	
Using Brookfield RVF spindle 1 @ 20 rpm	
• Salt gel	457 g/cm <sup>2</sup>
(1,5 % gel in 0,2 % KCL at 10 °C)	
Using LFRA Texture Analyser	
<b>Microbiologi :</b>	
• 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 48. Sertifikat analisis karagenan iota

 <b>P.T. GALIC ARTABAHARI</b> 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
<b><u>CERTIFICATE OF ANALYSIS</u></b>		
<b>ORIGINAL</b>		
<b><u>Product Specification</u></b>		
<b>Material</b>	: Semi Refined Iota Carrageenan	
<b>Product Symbol</b>	: ID1006 (iota)	
<b>Batch Number</b>	: ID20033	
<b>Production Date</b>	: 04.05.2010 ; Expired date : 04.05.2012.	
<b>Tanggal Pengiriman</b>	: 18.10.2010	
<b>Tujuan</b>	:	
<b>Quantity</b>	: 10 Kg	
<b><u>Parameter</u></b>	<b><u>Hasil Uji</u></b>	
Form	Powder	
Color	Cream to Brown powder	
Moisture Content	8.85 %	
Ash	30.04 %	
pH	9.35	
(1.5 % at 75° C)		
<b>Gel Strength</b>		
• 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 <sup>2</sup>	
(2 % gel in 0.2% KCl + 0.2% CaCl <sub>2</sub> at 20°C)		
<b>Microbiologi</b>		
• 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 49. Sertifikat analisis diltiazem HCl

**kimia farma**

Plant Bandung

**LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU**

Nama Bahan Baku : <b>DILTIAZEMI HIDROCHLORIDUM</b>	No. Batch :DIL/M-02509 Exp. Date :08/2013	Kode : F-SS-BB-00069/1/0 Tgl. Berlaku : 31 Juli 2003
---	--	---

Kode Bahan :3012042 Origin :Piramal Healthcare- India No. LA :B90419/R1 No. SP :P930223 No. Memo :PP/04/07/0010/10	Supplier :PT. Narda Tita Tgl. Sampling :05-08-2010 Tgl. Selesai :09-08-2010	Jumlah :100 kg Pemeriksa :Sofia,Dwi No. BTBS :B90419 Tahun Perolehan :2009
---	---	--

No.	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	HASIL
1	Pemerian (R)	Serbuk hablur atau hablur kecil putih, tidak berbau, melebur pada suhu 210° C disertai penguraian.	Serbuk hablur ,warna putih ,tidak berbau.
2	Identifikasi (R)	a. Panjang gelombang maksimum larutan uji sesuai dengan larutan baku. b. Larutan zat uji dalam air ditambah HNO <sub>3</sub> 4 N dan AgNO <sub>3</sub> terbentuk endapan putih.	Sesuai Sesuai
3	Kelarutan	Mudah larut dalam kloroform, metana, asam format, dan air; agak sukar larut dalam etanol mutlak; tidak larut dalam eter.	-
4	Rotasi jenis	Antara +110° dan +116°	-
5	Susut pengeringan (R)	Tidak lebih dari 0,5 %	0,32%
6	Sisa pemijaran	Tidak lebih dari 0,1 %	-
7	Logam berat	Tidak lebih dari 20 bpj	-
8	Kadar (R)	98,5% - 101,5% ; terhadap berat kering	98,57 %

Pustaka : FI IV 1995, PT. KIMIA FARMA (Modifikasi)  
Kesimpulan :Memenuhi Syarat

Bandung, 11 Agustus 2010




Penanggung Jawab :  
MPM  
  
(Dra. Titin Supiamah)

  
(Dra. E. Mimin Amaliana)

Jl. Pajajaran No. 29 -31  
Bandung 40171  
Halaman 40171  
Indonesia  
Telp. (022) 4204043, 4204044  
Fax. (022) 4237079  
Plantbdg@bdg.centrin.net.id


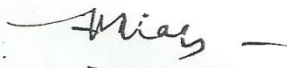
D:\SPBB\LA Bahan Baku\LA save BB\Tahun 2007 & 2008\Tahun 2009\Diltiazemi HCl - 00069  
(0), LA BB90419.doc

## Lampiran 50. Sertifikat analisa propranolol HCl

		No.Pemeriksaan : 80977/BB/08 - 03 Tgl.Permohonan : 15-26 Nopember 2010 Tgl.Pemeriksaan : 04 Desember 2010 C.A : Ada	
Plant Jakarta Jl. Rawagelam V No.1 Kawasan Industri Pulogadung Telp. +62 21 4609354, 4603144 Fax. + 62 21 4603143 e.mail : dpj@cbn.net.id Jakarta Timur 13930		14 DEC 2010	
Periksa laporan HPL No : 80977/BB/08 - 02			
<b>HASIL PEMERIKSAAN BAHAN BAKU</b>			
NAMA BAHAN BAKU : <b>PROPRANOLOL HCL (1000302)</b> <b>PROPRANOLOL HCL</b>		TGL.PEMBUATAN : 13 Mei 2008 DALUARSA : 31 Mei 2013	
MEREK/PRODUSEN : Societa Italiana Medicine Scandicci Italy		PEMASOK : PT.Menjangan Saku	
JUMLAH KEMASAN : 3 Vat @ 25 kg = 75 kg		No.BATCH : 28.051	
JUMLAH CONTOH : 2 x 10 g ( 1 - 2 )			
Pemeriksaan	Hasil	Syarat	Metode
Pemerian	1 - 2 = Serbuk kristal halus berwarna putih	Serbuk berwarna putih atau hampir putih	BP. 2003
Identifikasi	1 - 2 = Benar	-	BP. 2003
Kejernihan dan warna larutan(2 gram dalam 20 ml Methanol)	Memenuhi Pengujian	-	MPK0007
Susut pengeringan (10°C konstan)	0,08%	Max.0,5 %	BP. 2003
Kadar	99,73%	-	BP. 2003
Kadar terhadap zat kering	99,81%	99,0 % - 101,0 %	BP. 2003
Kesimpulan	: <b>DILULUSKAN/DIEOLAK</b>		Putri
Catatan	: <b>Bagian Pergudangan</b>		
Diperiksa ulang			
Tgl. 04 Jum 2010	Apoteker Penanggung Jawab PM  <b>Dra. Tia Mutianingsih</b>		Jakarta, 04 Desember 2010 Asmari Pengawasan Mutu  <b>Drs. Hadi Kardoko</b>

Universitas Indonesia

**Lampiran 51. Sertifikat analisis tikus putih**

	<p align="center"> <b>BAGIAN PRODUKSI TERNAK DAGING KERJA DAN ANEKA TERNAK</b>  <b>DEPARTEMEN ILMU PRODUKSI DAN TEKNOLOGI PETERNAKAN</b>  <b>FAKULTAS PETERNAKAN</b>  <b>INSTITUT PERTANIAN BOGOR</b> </p>
	<p align="center">           Sekretariat : Jl. Agatis, Kampus IPB, Dramaga, Bogor 16680            Telepon : (0251) 8624774, Fax. (0251) 8624774         </p>
<p><b><u>SURAT KETERANGAN</u></b></p>	
<p>Yang bertanda tangan di bawah ini:</p>	
<p>Nama</p>	<p>: Prof. Dr. Ir. Pollung H. Siagian, MS</p>
<p>Jabatan</p>	<p>: Kepala Bagian Produksi Ternak Daging Kerja Dan Aneka Ternak</p>
<p>Alamat</p>	<p>: Jl. Agatis kampus IPB Darmaga-Bogor Telp. 0251-8624774, Fax. 0251-8624774</p>
<p>Menyatakan bahwa tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>) strain <i>Sprague Dawley</i> (SD) yang dikembangkan di Laboratorium Non Ruminansia dan Satwa Harapan, Fakultas Peternakan IPB, telah memenuhi syarat sebagai hewan uji untuk penelitian atau kegiatan praktikum.</p>	
<p>Demikian surat keterangan ini dibuat dengan sebenar-benarnya.</p>	
<p align="right">Kepala,</p>	
<p align="right">  </p>	
<p align="right">           Prof. Dr. Ir. Pollung H. Siagian, MS            NIP. 19460825 197711 1 001         </p>	

**Universitas Indonesia**

**Lampiran 52.** Hasil uji *t-test* data bioadhesif *in vitro* granul F3 dan F4 pada menit ke 360

a. Hipotesis :

Ho : Tidak ada perbedaan bermakna antara hasil uji bioadhesif *in vitro* granul F3 dan F4 pada menit ke 360

Ha : Terdapat perbedaan bermakna antara hasil uji bioadhesif *in vitro* granul F3 dan F4 pada menit ke 360

b. Taraf nyata :  $P = 0,05$

c. Kriteria : Jika signifikansi  $P < 0,05$ , maka Ho ditolak dan Ha diterima  
Jika signifikansi  $P > 0,05$ , maka Ho diterima dan Ha ditolak

d. Hasil :  $P = 0,06334 > 0,05$ , tidak ada perbedaan bermakna antara hasil uji *wash off* granul F3 dan F4 pada menit ke 360

t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

	F3	F4
Mean	32,6667	28,3333
Variance	6,33333	2,33333
Observations	3	3
Pooled Variance	4,33333	
Hypothesized Mean Difference	0	
Df	4	
t Stat	2,54951	
P(T<=t) one-tail	0,03167	
t Critical one-tail	2,13185	
P(T<=t) two-tail	0,06334	
t Critical two-tail	2,77645	

**Lampiran 53.** Hasil uji *t-test* data bioadhesif *in vitro* granul F3 dan F4 pada menit ke 480

a. Hipotesis :

Ho : Tidak ada perbedaan bermakna antara hasil uji bioadhesif *in vitro* granul F3 dan F4 pada menit ke 480

Ha : Terdapat perbedaan bermakna antara hasil uji bioadhesif *in vitro* granul F3 dan F4 pada menit ke 480

b. Taraf nyata :  $P = 0,05$

c. Kriteria : Jika signifikansi  $P < 0,05$ , maka Ho ditolak dan Ha diterima  
Jika signifikansi  $P > 0,05$ , maka Ho diterima dan Ha ditolak

d. Hasil :  $P = 0,26415 > 0,05$ , tidak ada perbedaan bermakna antara hasil uji *wash off* granul F3 dan F4 pada menit ke 480

t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

	F3	F4
Mean	17,3333	14,6667
Variance	6,33333	6,33333
Observations	3	3
Pooled Variance	6,33333	
Hypothesized Mean Difference	0	
Df	4	
t Stat	1,29777	
P(T<=t) one-tail	0,13207	
t Critical one-tail	2,13185	
P(T<=t) two-tail	0,26415	
t Critical two-tail	2,77645	

**Lampiran 54.** Hasil uji *t-test* data uji *wash off* granul F3 dan F4 pada menit ke 150

d. Hipotesis :

Ho : Tidak ada perbedaan bermakna antara hasil uji *wash off* granul F3 dan F4 pada menit ke 150

Ha : Terdapat perbedaan bermakna antara hasil uji *wash off* granul F3 dan F4 pada menit ke 150

e. Taraf nyata :  $P = 0,05$

f. Kriteria : Jika signifikansi  $P < 0,05$ , maka Ho ditolak dan Ha diterima  
Jika signifikansi  $P > 0,05$ , maka Ho diterima dan Ha ditolak

d. Hasil :  $P = 0,01064 < 0,05$ , maka terdapat perbedaan bermakna antara hasil uji *wash off* granul F3 dan F4 pada menit ke 150

t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

	F3	F4
Mean	25,3333	15,3333
Variance	2,33333	12,3333
Observations	3	3
Pooled Variance	7,33333	
Hypothesized Mean Difference	0	
Df	4	
t Stat	4,52267	
P(T<=t) one-tail	0,00532	
t Critical one-tail	2,13185	
P(T<=t) two-tail	0,01064	
t Critical two-tail	2,77645	

**Lampiran 55.** Hasil uji statistik kekuatan mukoadhesif granul dengan ANOVA satu arah

**Tests of Normality**

Formul a	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
gF 1	.136	5	.200*	.987	5	.967
2	.291	5	.193	.833	5	.147
3	.279	5	.200*	.885	5	.335
4	.331	5	.076	.838	5	.159
5	.201	5	.200*	.881	5	.314

a. Lilliefors Significance Correction

\*. This is a lower bound of the true significance.

**ANOVA**

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	17.830	4	4.457	47.622	.000
Within Groups	1.872	20	.094		
Total	19.702	24			

**Test of Homogeneity of Variances**

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4.874	4	20	.070

**Multiple Comparisons**

Scheffe

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-.4600	.1935	.266	-1.115	.195
	3	-2.4000*	.1935	.000	-3.055	-1.745
	4	-.5800	.1935	.100	-1.235	.075
	5	-.3400	.1935	.556	-.995	.315



(Lanjutan)

**Multiple Comparisons****Scheffe**

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
2	1	.4600	.1935	.266	-.195	1.115
	3	-1.9400*	.1935	.000	-2.595	-1.285
	4	-.1200	.1935	.983	-.775	.535
	5	.1200	.1935	.983	-.535	.775
3	1	2.4000*	.1935	.000	1.745	3.055
	2	1.9400*	.1935	.000	1.285	2.595
	4	1.8200*	.1935	.000	1.165	2.475
	5	2.0600*	.1935	.000	1.405	2.715
4	1	.5800	.1935	.100	-.075	1.235
	2	.1200	.1935	.983	-.535	.775
	3	-1.8200*	.1935	.000	-2.475	-1.165
	5	.2400	.1935	.817	-.415	.895
5	1	.3400	.1935	.556	-.315	.995
	2	-.1200	.1935	.983	-.775	.535
	3	-2.0600*	.1935	.000	-2.715	-1.405
	4	-.2400	.1935	.817	-.895	.415

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

**Lampiran 56.** Hasil uji *t-test* pelepasan diltiazem hidroklorida dari granul F3 dan F5 pada menit ke 480

a. Hipotesis :

Ho : Tidak ada perbedaan bermakna antara pelepasan diltiazem hidroklorida dari granul F3 dan F5 pada menit ke-480

Ha : Terdapat perbedaan bermakna antara pelepasan diltiazem hidroklorida dari granul F3 dan F5 pada menit ke-480

b. Taraf nyata :  $P = 0,05$

c. Kriteria : Jika signifikansi  $P < 0,05$ , maka Ho ditolak dan Ha diterima

Jika signifikansi  $P > 0,05$ , maka Ho diterima dan Ha ditolak

d. Hasil :  $P = 0,04676 < 0,05$ , maka Terdapat perbedaan bermakna antara pelepasan diltiazem hidroklorida dari granul F3 dan F5 pada menit ke-480

t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances

	F3	F5
Mean	37,0924	40,7693
Variance	2,10607	2,91474
Observations	3	3
Pooled Variance	2,5104	
Hypothesized Mean Difference	0	
Df	4	
t Stat	-2,8423	
P(T<=t) one-tail	0,02338	
t Critical one-tail	2,13185	
P(T<=t) two-tail	0,04676	
t Critical two-tail	2,77645	