



UNIVERSITAS INDONESIA

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI EKSIPIEN KOPROSES
KARAGENAN (KAPPA DAN IOTA) DENGAN PRAGELATINASI
PATI SINGKONG PROPIONAT SEBAGAI EKSIPIEN DALAM
SEDIAAN TABLET MENGAPUNG FAMOTIDIN**

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar

Magister Farmasi

JUNAEDI

0906576990

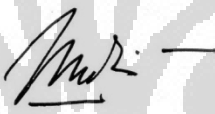
**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU KEFARMASIAN
DEPOK
JULI 2012**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Junaedi

NPM : 0906576990

Tanda Tangan : 

Tanggal : 17 JULI 2012

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

Depok, 17 Juli 2012



Junaedi

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh :
Nama : Junaedi
NPM : 0906576990
Program Studi : Magister Ilmu Kefarmasian
Judul Tesis : Preparasi dan Karakterisasi Eksipien Koproces
Karagenan (Kappa Dan Iota) Dengan
Pragelatinasi Pati Singkong Propionat Sebagai
Eksipien Dalam Sediaan Tablet Mengapung
Famotidin

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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Dr. Iskandarsyah, MSi

Pembimbing II : Prof. Dr. Effionora Anwar, MS

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

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

Penguji III : Dr. Arry Yanuar, MS

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : 17 Juli 2012

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT. atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis.

Tesis ini disusun sebagai syarat untuk memperoleh gelar Magister Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dari berbagai pihak, kiranya sulit bagi penulis untuk menyelesaikan penulisan ini tepat pada waktunya. Pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih yang tulus kepada:

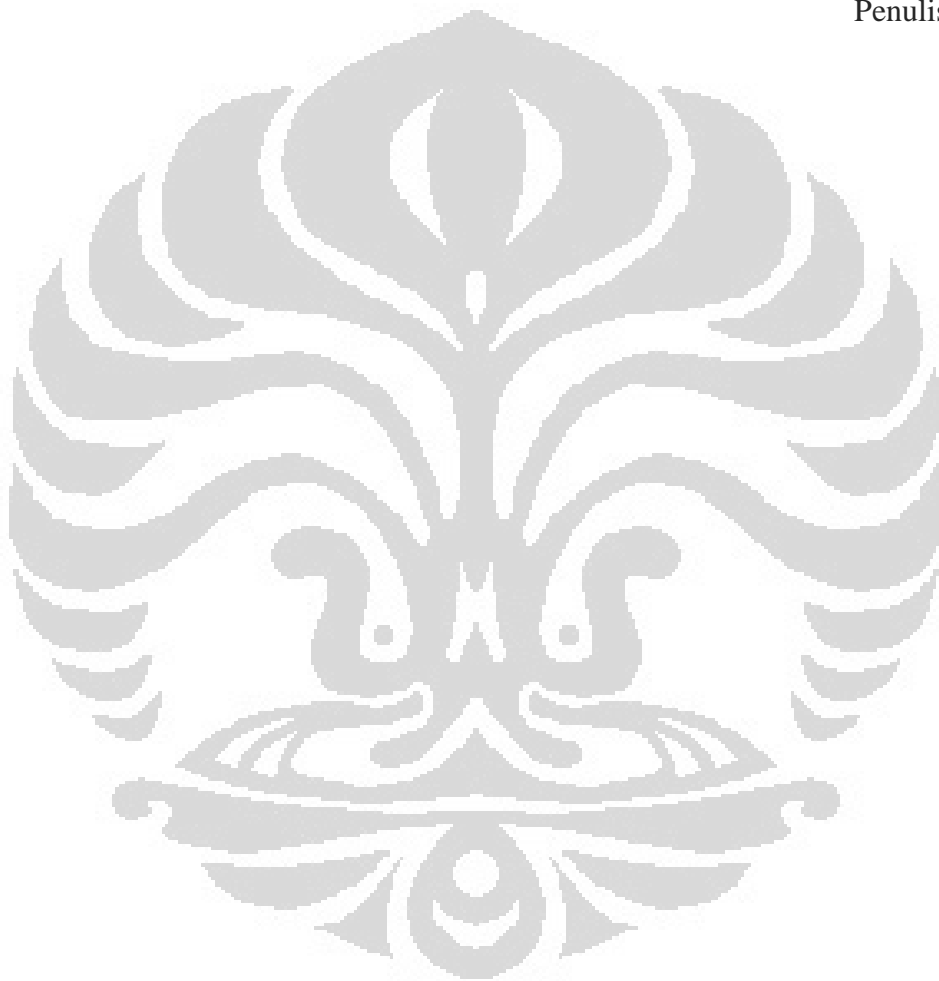
1. Bapak Dr. Iskandarsyah, MS., Apt. sebagai Pembimbing I dan Ibu Prof. Dr Effionora Anwar, MS., Apt sebagai Pembimbing II dan juga sebagai pembimbing akademik yang dengan sabar membimbing dan memberi saran selama penelitian berlangsung sampai tersusunnya tesis ini.
2. Ibu Prof. Dr. Yahdiana Harahap, MS. sebagai Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
4. Seluruh Bapak dan Ibu Dosen Farmasi UI atas bimbingannya selama ini.
5. Bapak/Ibu laboran dan karyawan Departemen Farmasi UI atas semua bantuan yang diberikan saat penelitian berlangsung, terutama kepada Mba Devfanny.
6. Keluargaku tercinta, Istri, Dra. Yetri Elisya Apt., anak-anakku Anas dan Ririn, atas semua dukungan, kasih sayang, perhatian, kesabaran, dorongan semangat, dan do'a yang tidak henti-hentinya yang diberikan untuk penulis.
7. Teman-teman Dosen dan Staf TU Di Jurusan Farmasi Poltekkes Depkes Jakarta yang selalu member bantuan dan tenaganya selama penelitian..
8. Teman-teman penelitian di KBI Farmasetika atas bantuan, dukungan dan kerja sama yang diberikan selama masa penelitian.
9. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah memberikan bantuan dan dukungan selama penelitian dan penyusunan tesis ini.

Saya berharap Allah SWT. berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Penulis menyadari bahwa tesis ini jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran untuk

kesempurnaan tesis ini. Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat bagi ilmu pengetahuan dalam dunia farmasi khususnya dan masyarakat pada umumnya.

Depok, Juli 2012

Penulis



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

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

Nama : Junaedi
NPM : 0906576990
Program Studi : Magister Ilmu Kefarmasian
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis karya : Tesis

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

Preparasi Dan Karakterisasi Eksipien Koproces Karagenan (Kappa Dan Iota) Dengan Prigelatinasi Pati Singkong Propionat Sebagai Eksipien Dalam Sediaan Tablet Mengapung Famotidin

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, 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 : Juli 2012

Yang Menyatakan



(Junaedi)

ABSTRAK

Nama : Junaedi S.Si., Apt.
Program Studi : Magister Farmasi
Judul : Preparasi Dan Karakterisasi Eksipien Koproses Karagenan
(Kappa Dan Iota) Dengan Prigelatinasi Pati Singkong Propionat
Sebagai Eksipien Dalam Sediaan Tablet Mengapung Famotidin

Penelitian ini bertujuan untuk membuat eksipien ko-proses dari campuran kappa dan iota karagenan pada perbandingan tertentu yang dikombinasi dengan prigelatinisasi pati singkong propionat (PPSP), selanjutnya mengkarakterisasi eksipien ko-proses dan menggunakannya dalam formulasi sediaan gastroretentif tablet mengapung. Pada penelitian ini, tablet dibuat dengan metode granulasi basah dan menggunakan famotidin sebagai model obat. Formulasi tablet mengapung dibuat dengan eksipien koproses karagenan dan PPSP dengan perbandingan tertentu. Daya mengembang dan keterapungan tablet mengapung dievaluasi. Pelepasan obat dari tablet mengapung diteliti dan dianalisa dengan menggunakan beberapa model persamaan kinetika. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula A dengan eksipien koproses karagenan : PPSP (1:1) sebanyak 60 % dengan HPMC 10% menghasilkan formula yang terbaik dengan waktu mengapung $11,42 \pm 1,53$ menit dengan lamanya keterapungan selama 20 jam. Formula tersebut juga menunjukkan profil pelepasan yang terkendali dengan model kinetika Higuchi serta mekanisme difusi non Fickian

Kata Kunci : karagenan, PPSP, gastroretentif, eksipien koproses, tablet mengapung.

xiii+ 115 halaman : 22 gambar; 19 tabel

Daftar Pustaka : 36 (1986-2010)

ABSTRACT

Name : Junaedi S.Si., Apt.
Program Studi : Magister Farmasi
Title : Preparation And Characterisation Coprocessed Carragenan Exipient (Kappa and Iota) With Cassava Starch Prigelatinisation propionate as excipients in the preparation Famotidine Floating Tablets

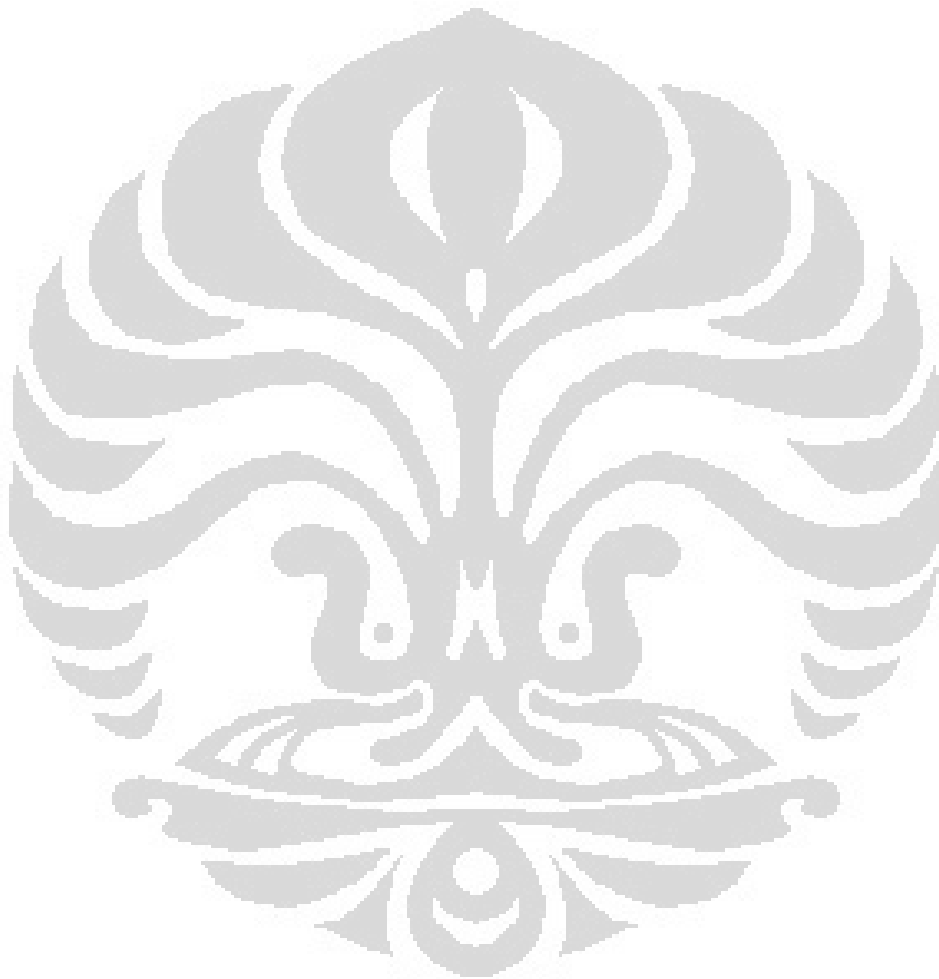
The aim of this study was to make a coprocess excipients from the mixture of kappa and iota carrageenan on specific comparisons, combined with the pregelatinized cassava starch propionate (PPSP), further characterized the coprocess excipients and used the formulation in processed gastroretentif preparation of floating tablet. In this study, tablets were made by wet granulation method and using famotidine as a model drug. Some formulations of floating tablets were prepared by varying the composition of the excipients coprocessed carragenan with a certain ratio. The swelling and buoyancy of the floating tablets were evaluated. Furthermore, the drug release from the floating tablets were studied and analyzed using several models of kinetic equations. The results showed that formula A with excipients coprocessed carragenan (1:1) as much as 60% with 10% HPMC produce the best formula and floating lag time 11.42 ± 1.53 minutes and total floating time for 22 hours. The formula also revealed a profile of controlled drug release and approached to Higuchi kinetics model and the non Fickian diffusion mechanism.

Key Words : carragenan, PPSP, gastroretentif, coprocess exipients, floating tablets.
xiii+ 115 pages: 22 pictures; 19 tables
Bibliography : 36 (1986-2010)

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMBUNG	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	ii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Pati	4
2.2 Pati Singkong	5
2.3 Modifikasi Pati	6
2.4 Pregelatinisasi Pati Singkong	6
2.5 Prigelatinisasi Pati Singkong Propionat (PPSP)	8
2.6 Karagenan	9
2.7 Koproces	11
2.8 Sediaan Lepas Terkendali	13
2.9 Sistem Penghantaran Obat Tertahan Di Lambung	14
2.10 Sistem Obat Mengapung	15
2.8 Uji Disolusi	16
2.9 Famotidin	18
BAB 3 METODE PENELITIAN	20
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian	20
3.2 Alat	20
3.3 Bahan	20
3.4 Cara Kerja	21
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	32
4.1 Pembuatan Pregelatinisasi Pati Singkong Propionat	32
4.2 Pembuatan Eksiipien Koproces PPSP Dengan Karagenan Kappa Dan Iota	32
4.3 Karakterisasi Eksiipien PPSP, Karagenan ,Koproces PPSP dan Karagenan	33
4.4 Pembuatan Tablet Mengapung Famotidin	51
4.5 Evaluasi Tablet Mengapung Famotidin	55
4.6 Uji Keterapungan	57
4.7 Pembuatan Kurva Kalibrasi Famotidin	58

4.8 Uji Pelepasan Obat.....	58
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	62
5.1 Kesimpulan.....	62
5.2 Saran	62
DAFTAR ACUAN	63



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur rantai lurus α -D-(1,4) glukosidik molekul amilosa.....	5
Gambar 2.2 Struktur rantai cabang α -D-(1,4) dan α -D-(1,6) glukosidik molekul amilopektin.....	5
Gambar 2.3 Reaksi esterifikasi antara pati dengan asam propionat menghasilkan PPSP	8
Gambar 2.4 Struktur kimia Kappa karagenan	10
Gambar 2.5 Struktur kimia Iota-Karragenan	10
Gambar 2.6 Struktur kimia lamda Karagenan	11
Gambar 2.7 Gambar metode koproses.....	15
Gambar 2.8 Struktur molekul Famotidin.....	18
Gambar 4.1 Bentuk partikel dari mikroskop terpolarisasi	34
Gambar 4.2 Mikrograf SEM.	35
Gambar 4.3 Distribusi Ukuran Partikel.	36
Gambar 4.4 Diagram batang Higroskopis PPSP dan Koproses.....	37
Gambar 4.5 Termogram pati singkong, PPSP kappa dan iota.....	39
Gambar 4.6 Spektrum IR pati singkong dan PPSP.....	41
Gambar 4.7 Spektrum IR karragenan kappa dan karagenan iota	42
Gambar 4.8 Spektrum IR Koproses A, B dan C.....	43
Gambar 4.9 Nilai Indeks mengembang PPSP, karagenan, Koproses.	48
Gambar 4.10 Diagram Batang Kekuatan Gel	49
Gambar 4.11 Alur pembuatan tablet mengapung famotidin.....	55
Gambar 4.12 Profil pelepasan tablet famotidin.....	59

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1	Kandungan Amilosa dan Amilopektin pada Berbagai Jenis Pati4
Tabel 2.2	Model Kinetika pelepasan obat..... 17
Tabel 3.1	Perbandingan PPSP, Kappa dan Iota.....21
Tabel 3.2	Indeks Kompresibilitas, sudut istirahat, rasio hausner.....25
Tabel 4.1	Data kadar Air PPSP, Kappa dan karagenan.....38
Tabel 4.2	Data Rentang Peleburan dan suhu puncak.....40
Tabel 4.3	Data pH pati singkong , PPSP, Kappa karagenan, iota karagenan dan koproses A, B dan C.....45
Tabel 4.4	Data rata-rata laju alir PPSP, kappa Karagenan Koproses A, B dan C.....42
Tabel 4.5	Data densitas bulk indeks kompresibilitas dan rasio Hausner44
Tabel 4.6	Data uji sineresis PPSP, Kappa karagenan, iota karagenan..... 47
Tabel 4.7	pre Formulasi Tablet Famotidin Koproses A, B dan C.....51
Tabel 4.8	Waktu apung pre formulasi Tablet Famotidin51
Tabel 4.9	Pre Formulasi Tablet Famotidin dengan PVP 52
Tabel 4.10	Waktu apung tablet famotidin dengan PVP.....52
Tabel 4.11	Pre Formulasi Tablet Famotidin dengan HPMC..... 53
Tabel 4.12	Waktu apung tablet famotidin dengan HPMC.....52
Tabel 4.13	Hasil Evaluasi masa tablet dan tablet mengapung.....57
Tabel 4.14	Profil pelepasan Famotidin dari matriks tablet mengapung..... 59
Tabel 4.15	Model kinetika pelepasan obat61

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1.	Serbuk pati singkong, ppsp, kappa kagenan, iota dan koproses....	66
Lampiran 2.	Identifikasi warna air cucian PPSP	67
Lampiran 3.	Bentuk pati singkong dilihat dari mikroskop cahaya terpolarisasi dengan beberpa perbesaran	68
Lampiran 4.	Bentuk partikel dilihat dari mikroskop cahaya terpolarisasi dengan perbesaran 200 x (a) Pati Singkong (b) PPSP	69
Lampiran 5.	Mikrograf PPSP dengan beberapa perbesaran	70
Lampiran 6.	Mikrograf Kappa Karaginan dengan beberapa perbesaran	71
Lampiran 7.	Mikrograf Iota Karaginan dengan beberapa perbesaran	72
Lampiran 8.	Mikrograf Kappa : Iota (1:1) dengan beberapa perbesaran	73
Lampiran 9.	Mikrograf koproses A dengan beberapa perbesaran	74
Lampiran 10.	Mikrograf koproses B dengan beberapa perbesaran	75
Lampiran 11.	Mikrograf koproses C dengan beberapa perbesaran	76
Lampiran 12.	Uji sineresis PPSP pada suhu kamar (kiri) dan suhu 10°C (kanan) dalam beberapa Konsentrasi	77
Lampiran 13.	Data Distribusi Ukuran Partikel PPSP, kappa karaginan, iota karaginan dan Koproses A, B, C pada Kecepatan 15 rpm selama 20 Menit	78
Lampiran 14.	Data Uji Higroskopisitas PPSP, kappa karaginan, iota karaginan dan Koproses A, B, C Selama 4 Minggu pada Suhu Kamar RH 70%	79
Lampiran 15.	Data pengukuran derajat substitusi PPSP, kappa karaginan, iota karaginan dan koproses A, B, C	80
Lampiran 17.	Data Densitas Bulk, Densitas Mampat, Indeks Kompresibilitas, dan rasio Hausner dari PPSP, kappa karaginan, iota karaginan, dan koproses A, B, C	81
Lampiran 18	Data uji daya mengembang PPSP, campuran kappa-iota karaginan (1:1), dan koproses A, B, C pada suhu kamar selama 8 jam	82
Lampiran 19.	Data Kekuatan gel PPSP, kappa karaginan, iota karaginan, campuran kappa-iota karaginan (1:1) dan koproses A, B, C	83
Lampiran 20.	Ringkasan data hasil karakterisasi sifat fisik, kimia dan fungsional PPSP, Karaginan, Koproses A, B, C	84
Lampiran 21.	Gambar kurva serapan famotidin dalam HCl 0,1 N dengan λ maksimum 265 nm.	86
Lampiran 22.	Gambar Kurva kalibrasi Famotidin dalam HCl 0,1 N pada pH 1,2	87
Lampiran 23.	Gambar kurva Hasil Evaluasi Granul dari kompresibilitas, laju alir dan sudut reposa	88
Lampiran 24.	Gambar kurva Hasil Evaluasi Tablet dari Tebal, Kekerasan dan Keregasan tablet	89
Lampiran 25.	Data dan Gambar kurva uji daya mengembang (<i>Swelling Test</i>) ...	90
Lampiran 26.	Gambar Tablet mengapung Famotidin	91
Lampiran 27.	Gambar Proses Keterapungan Tablet Formula 1 (A = 1 menit, B = 12 menit, C = 60 menit, D = 18 jam)	92

Lampiran 28. Data indeks kompresibilitas granul	93
Lampiran 29. Data hasil evaluasi massa tablet dan tablet mengapung	94
Lampiran 30. Data keseragaman ukuran tablet.....	95
Lampiran 31. Data keseragaman bobot tablet.....	96
Lampiran 32. Data kekerasan tablet (kP).....	97
Lampiran 33. Data kandungan famotidin dalam tablet.....	98
Lampiran 34. Hasil uji pelepasan tablet mengapung famotidin dalam medium HCL 0,1 N, Pada suhu $37 \pm 0,5$ °C	99
Lampiran 35. Daya uji daya mengembang (<i>Swelling Test</i>)	100
Lampiran 36. Parameter beberapa model kinetika pelepasan obat.....	101
Lampiran 37. Gambar Kurva Orde Reaksi Famotidin	101
Lampiran 38. Hasil Uji Disolusi Formula Pendahuluan Formula dengan tambahan PVP dalam medium HCL 0,1 N.....	105
Lampiran 39. Termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) dari Pati Singkong	106
Lampiran 40. Termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) dari PPSP	107
Lampiran 41. Termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) dari Kappa	108
Lampiran 42. Termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) dari Iota .	109
Lampiran 43. Termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) dar Campuran Kappa:Iota (1:1).....	110
Lampiran 44. Termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) dari Eksipien Koproses A	111
Lampiran 45. Termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) dari Eksipien Koproses B	112
Lampiran 46. Termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) dari Eksipien Koproses C	113
Lampiran 47. Sertifikat analisis propionat anhydride.....	114
Lampiran 48. Sertifikat analisis karagenan kappa	115
Lampiran 49. Sertifikat analisis karagenan iota.....	116
Lampiran 50. Hasil Uji Anova Satu Arah Terhadap Profil Pelepasan Obat Ke Empat Formula Tujuan : Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan profil pelepasan obat masing-masing formula.....	117

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Indonesia merupakan negara yang kaya akan sumber daya alam baik di darat maupun di laut. Seperti halnya pohon singkong yang banyak tumbuh subur di sebagian besar wilayah Indonesia, rumput laut penghasil karagenan juga banyak terdapat diperairan Indonesia. Kedua bahan alam tersebut mempunyai potensi sebagai eksipien sediaan farmasi, baik yang belum dimodifikasi maupun yang sudah dimodifikasi.

Modifikasi pati singkong berupa Prigelatinasi pati singkong propionat (PPSP) merupakan modifikasi dari pati singkong baik secara fisika maupun kimia. Secara fisika dengan pembentukan prigelatinasi pati singkong, kemudian dilanjutkan dengan modifikasi secara kimia yaitu dengan esterifikasi menggunakan asam propionat sehingga dihasilkan PPSP (Panjaitan, 2007).

Karagenan merupakan getah rumput laut yang didapat dari hasil ekstraksi rumput laut merah (*Rhodophyceae*) yang menggunakan air panas atau larutan alkali pada temperatur tinggi, kemudian diendapkan melalui alkohol atau KOH. Jenis karagenan yang banyak diteliti adalah kappa karagenan merupakan senyawa hidrokoloid yang dihasilkan dari rumput laut *Eucheima cottonii* dan iota karagenan dari *Eucheima spinosum* (Venugopal, 2009). Kombinasi kappa dan iota karagenan (1:1) dapat meningkatkan elastisitas gel (Guesley et al., 1980). Hal itu dibuktikan oleh Gupta (2001) campuran iota dan kappa karagenan dapat digunakan sebagai matriks sediaan lepas terkontrol. Kappa dan iota merupakan jenis karagenan yang dapat membentuk gel yang kuat. Suryaningrum (1988) menyatakan bahwa karagenan dapat membentuk gel secara reversibel, artinya dapat membentuk gel pada saat pendinginan dan kembali cair pada saat dipanaskan.

Pada penelitian ini digunakan eksipien ko-proses dari campuran kappa dan iota karagenan pada perbandingan tertentu yang dikombinasi dengan prigelatinasi pati singkong propionat (PPSP) dengan perbandingan tertentu untuk meningkatkan kemampuan mengapung dari sediaan tablet. Koproces merupakan

suatu konsep baru dari dua atau lebih eksipien yang berinteraksi pada tingkatan partikel. Eksipien yang mengalami ko-proses dibuat dengan cara menggabungkan satu eksipien ke dalam struktur partikel dari eksipien lain menggunakan proses seperti *co-drying*. Produk ko-proses 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 terjadi reaksi secara kimiawi (Nachaevari & Bansal, 2004). Campuran kedua jenis karagenan tersebut penting untuk mendapatkan kekuatan gel yang baik. Kombinasi antara PPSP dengan campuran Kappa dan iota karagenan diharapkan dapat menghasilkan sifat sinergisme yang menghasilkan hidrogel yang kuat dan dapat digunakan dalam sediaan *gastroretentive*.

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, et al., 2005; Bardonnnet, et al., 2005). Dalam penelitian ini akan diuji kemampuan eksipien ko-proses karagenan dengan prigelatinisasi pati singkong propionat (PPSP) untuk digunakan sebagai matriks dalam sediaan tablet mengapung.

Sebagai model obat digunakan famotidin yang banyak diresepkan untuk tukak lambung. Famotidin adalah reseptor antagonis histamin H₂, selain untuk tukak lambung juga digunakan untuk ulkus duodenum, Sindrom *Zollinger-Ellison* dan refluk gastroesophageal. Dosis pada esofagitis 2 kali sehari 20 – 40 mg, tukak lambung-usus satu kali sehari 40 mg pada malam hari. Waktu paruhnya yang singkat (2,5 - 4,0 jam), absorpsinya yang baik di saluran cerna, efek

sampingnya yang tergantung dosis dan fluktuasi kadarnya dalam darah serta pemakaiannya yang lama menjadi alasan pemilihan famotidin sebagai model obat (Rajesh, M. et al., 2010).

1.2 TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk membuat eksipien ko-proses dari campuran kappa dan iota karagenan pada perbandingan tertentu yang dikombinasi dengan PPSP, selanjutnya mengkarakterisasi eksipien ko-proses dan menggunakannya dalam formulasi sediaan gastroretentif tablet mengapung.



BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pati

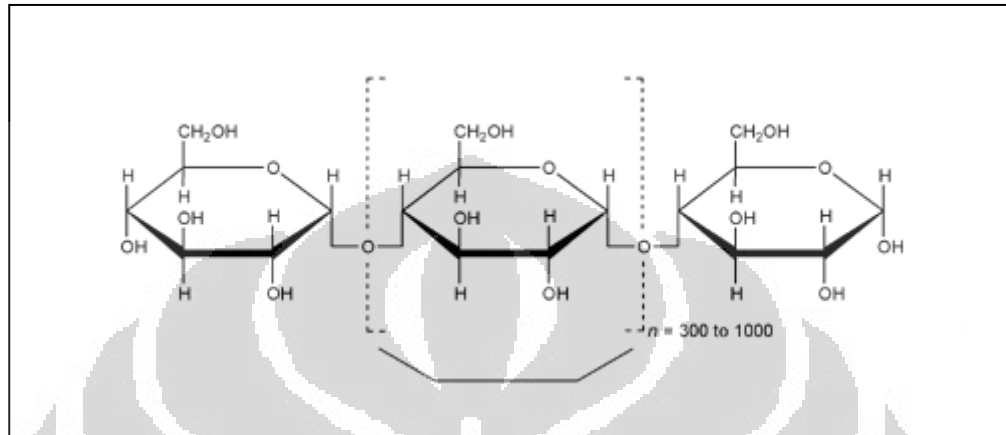
Pati merupakan polisakarida yang berbentuk granular dalam organ-organ tanaman dan tidak larut dalam air. Granul-granul pati tersimpan dalam akar, umbi, batang, daun, biji, dan buah dari tanaman. Diameter pati berkisar antara 2-100 μm . Pati berperan penting dalam metabolisme sebagian besar tanaman karena fungsinya sebagai penyedia makanan pada tanaman. Pati merupakan polimer dari unit-unit anhidroglukosa, terdiri dari atom karbon, hidrogen, dan oksigen, dengan rumus molekul $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$. Unit-unit glukosa saling terikat pada gugus hidroksil pada C1 dan C4, yang disebut ikatan glikosida. Ikatan glikosida stabil dalam suasana basa dan terhidrolisis dalam suasana asam (Swinkels, 1985). Komponen utama pati merupakan campuran dari amilosa dan amilopektin yang terkandung dalam berbagai jenis pati dapat dilihat pada tabel 2.1

Tabel 2.1 Kandungan Amilosa dan Amilopektin pada Berbagai Jenis Pati

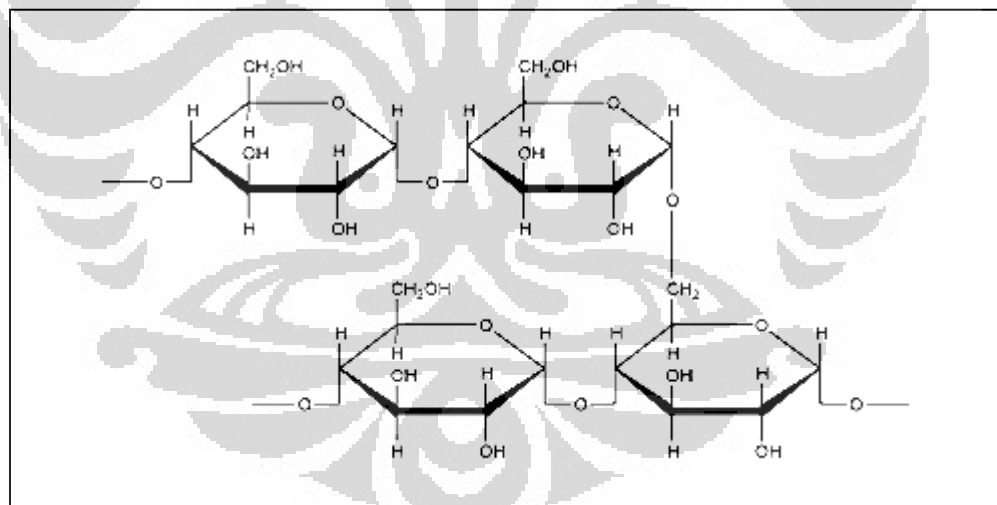
Sumber pati	Amilosa (% w/w)	Amilopektin (% w/w)
Singkong	17	83
Garut	20	80
Kentang	21	79
Gandum	28	72
Jagung	28	72
Sorgum	28	72
Beras	17	83
Sagu	27	73

Amilosa merupakan polimer rantai lurus, dimana unit glukosa anhidridanya yang lebih dominan tersambung melalui ikatan $\alpha\text{-D-(1,4)}$ glukosidik. Amilosa mengandung ± 6000 unit glukosa dan 200 sampai 2000 unit glukosa anhidrida dapat dilihat pada gambar 2.1.

Amilopektin merupakan polimer rantai cabang. Unit glukosa anhidridanya sama dengan amilosa yaitu tersambung pada ikatan α -D-(1,4) glukosidik tetapi mempunyai cabang pada α -D-(1,6). Setiap cabang memiliki 20-30 unit glukosa anhidridanya (Wuzburg,O.B. 1989)



Gambar 2.1 struktur rantai lurus α -D-(1,4) glukosidik molekul amilosa



Gambar 2.2 Struktur rantai cabang α -D-(1,4) dan α -D-(1,6) glukosidik molekul amilopektin

2.2 Pati Singkong

Pati singkong adalah pati yang diperoleh dari umbi akar manihot utilissima Pohl, merupakan polisakarida yang berbentuk butir tunggal, agak bulat, butir kecil diameter 5-10 μm , butir besar bergaris tengah 20-35 μm , hilus di tengah berupa

titik, garis lurus atau bercabang tiga, lamela tidak jelas, konsentris, butir majemuk sedikit, terdiri 2 atau 3 butir tunggal yang tidak sama bentuknya. Pemerian berupa serbuk halus dan putih. Praktis tidak larut dalam air dingin dan etanol (Anonim, 1995). Pati singkong terdiri dari 17 % amilosa dan 83 % amilopektin (Swinkels, 1985).

2.3 Modifikasi Pati

Modifikasi pati dilakukan untuk mengatasi satu atau lebih kekurangan pada pati sehingga dapat diaplikasikan untuk berbagai macam industri. Modifikasi pati dapat dilakukan dengan cara pemotongan struktur molekul, penyusunan kembali struktur molekul, oksidasi atau dengan cara melakukan substitusi gugus kimia pada molekul pati (Wuzburg, 1989). Metode modifikasi pati adalah sebagai berikut :

a. Kimia

Esterifikasi, eterifikasi, hidrolisis, ikatan silang dan oksidasi.

b. Fisika

Pragelatinasi, pengeringan kembali pati.

c. Enzimatis

Modifikasi ini dilakukan dengan bantuan enzim.

2.4 Pregelatinisasi Pati Singkong (PPS)

Pregelatinisasi pati adalah pati yang telah mengalami proses gelatinisasi dan pengeringan secara cepat. Proses ini melibatkan air dan pemanasan sehingga mengakibatkan pecahnya sebagian atau seluruh granulanya dan bersifat ireversibel. Pati yang dimodifikasi secara fisika ini menghasilkan produk yang dapat larut dalam air dingin membentuk koloid (NF, 1986).

Berdasarkan metode pembuatan dan rusaknya granula pati, pati terpragelatinisasi terbagi dua golongan yaitu pragelatinisasi sempurna dan pragelatinisasi sebagian. Pada pati pragelatinisasi sempurna sifat *birefringence* benar-benar hilang. Hal ini bisa diamati dengan menggunakan mikroskop terpolarisasi, dimana tidak ada satu pun granula yang masih berbentuk kristal.

Sedangkan pada pati prigelatinisasi parsial, masih ada granul yang memiliki sifat *birefringence*, sehingga terlihat kristal yang berwarna (Wade & Weller 2006).

Prigelatinisasi parsial pati bekerja sebagai pengikat dan penghancur. Prigelatinisasi sempurna pati singkong tidak memiliki kemampuan sebagai penghancur, hanya berfungsi sebagai pengikat. Konsentrasi prigelatinisasi pati dalam formula bergantung pada tipe amilum prigelatinisasi. Namun prigelatinisasi pati, baik sempurna maupun parsial, memiliki daya alir yang baik dan kompresibel sehingga dapat digunakan sebagai bahan penolong dalam pembentukan cetak langsung (Yulita 2010).

Prigelatinisasi pati singkong sempurna diperoleh dengan memasak pati pada suhu 68-92°C dan mengandung air tidak kurang dari 42% berat kering pati sampai terbentuk massa jernih yang kemudian dikeringkan. Bila pati mentah dimasukkan ke dalam air dingin, granula pati akan menyerap air dan membengkak. Peningkatan volume granula pati terjadi di dalam air pada suhu 55°C – 65°C. Setelah pengembangan, granula pati dapat kembali ke kondisi semula. Namun, granula pati juga dapat dibuat mengembang luar biasa dan tidak dapat kembali lagi pada kondisi semula. Perubahan tersebut dinamakan gelatinisasi. Suhu pada saat granula pati pecah disebut suhu gelatinisasi. Hal ini dapat dilakukan dengan penambahan air panas. Pati yang telah mengalami gelatinisasi dapat dikeringkan, tetapi molekul-molekulnya tidak dapat kembali lagi ke sifat-sifat semula. Setelah dikeringkan, bahan tersebut masih mampu menyerap air dalam jumlah yang cukup besar.

Ada tiga metode pengeringan pada pembuatan prigelatinisasi pati, yaitu menggunakan *spray dried*, *roll dried*, dan *drum dried* (Whistler, RL, 1984).

a. *Spray dried*

Dengan *spray dried* dihasilkan prigelatinisasi pati berbentuk sferis, biasanya terdapat sel udara ditengah. Cara pembuatannya mula-mula pati dimasak dalam air kemudian pasta panas disemprotkan kedalam ruang pengering (*chamber*).

b. *Roll dried*

Dengan *Roll dried* dihasilkan partikel yang tampak transparan, tipis, platelet yang tidak teratur, sebagian mirip pecahan kaca. Produk ini dimasak secara

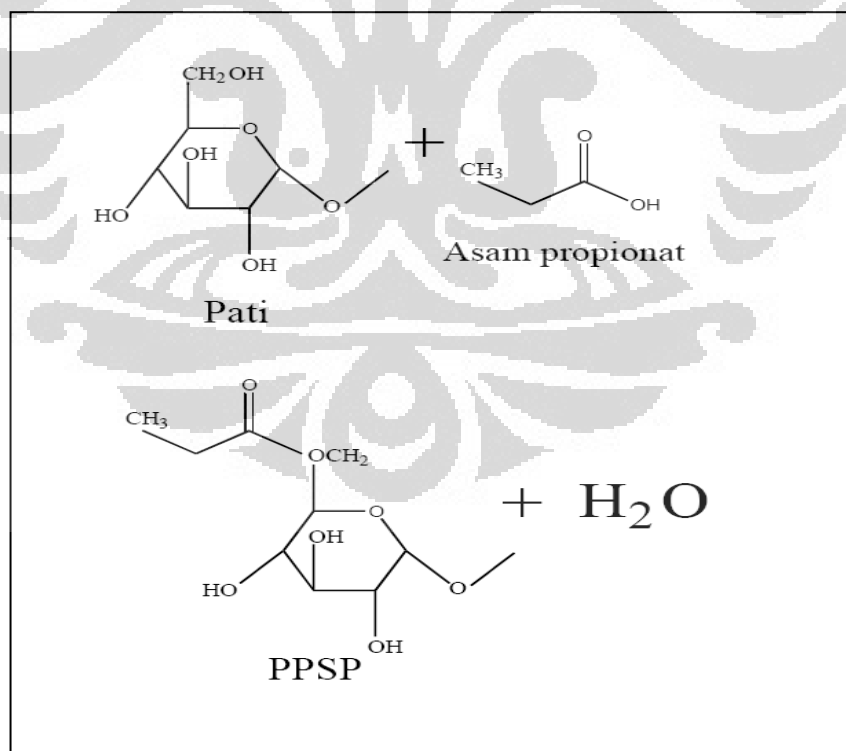
simultan dan dikeringkan diatas roll yang panas.

c. *Drum dried*

Dengan *drum dried* dihasilkan partikel yang lebih tebal dan tidak beraturan dibandingkan hasil dari *roll-dried*. Suspensi pati dituangkan pada celah diantara drum dan kedua drum tersebut akan mengeringkan serpihan-serpihan. Massa yang sudah dikeringkan kemudian digiling dan diayak untuk menghasilkan ukuran partikel yang diinginkan.

2.5 Pregelatinisasi Pati Singkong Propionat (PPSP)

Pregelatinisasi pati singkong propionat diperoleh dari hasil esterifikasi pregelatinisasi pati singkong dengan asam propionat. Esterifikasi dilakukan dengan cara mensubstitusi gugus kimia (anhidrida propionat) pada molekul pati, dengan menggunakan media aqueous. Gugus hidroksil (OH) pati akan tersubstitusi oleh gugus propionat dari anhidrida propionat. Tujuan dilakukannya modifikasi tersebut adalah untuk meningkatkan kelarutan dalam air, laju alir, dan kompresibilitas pati singkong.



Gambar 2.3. Reaksi esterifikasi antara pati dengan asam propionat menghasilkan PPSP

2.6 Karagenan

Karagenan merupakan senyawa yang termasuk kelompok polisakarida galaktosa hasil ekstraksi dari rumput laut. Sebagian besar karagenan mengandung natrium, magnesium, dan kalsium yang dapat terikat pada gugus ester sulfat dari galaktosa dan kopolimer 3,6-anhydro-galaktosa. Karagenan banyak digunakan pada sediaan makanan, sediaan farmasi dan kosmetik sebagai bahan pembuat gel, pengental atau penstabil.

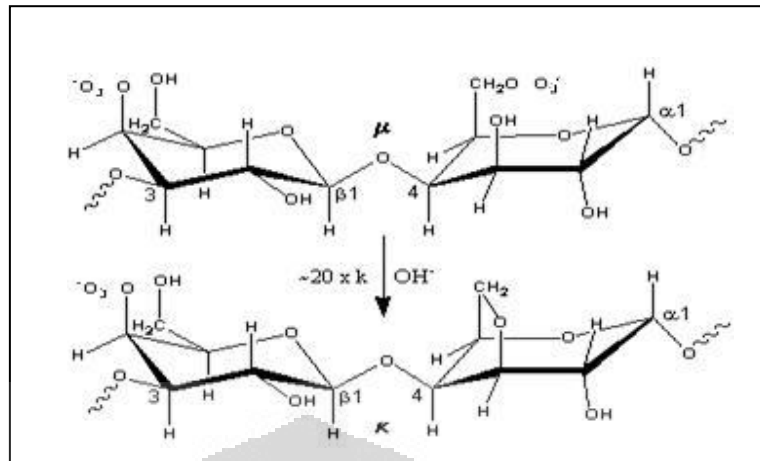
Karagenan dapat diekstraksi dari protein dan lignin rumput laut merah (*Rhodophyceae*) yang menggunakan air panas atau larutan alkali pada temperatur tinggi (Glicksman, 1983). Kemudian diendapkan melalui alkohol atau KOH. Alkohol yang digunakan yaitu metanol, etanol, atau isopropanol. Karagenan tidak memiliki nilai gizi, tapi bisa digunakan sebagai bahan pengental, pembuatan gel, penstabil, pengikat bahan (*film former*), mencegah terjadinya pelepasan air (*syneresis inhibitor*).

Karagenan merupakan senyawa hidrokoloid yang terdiri atas ester kalium, natrium, magnesium dan kalium sulfat dengan galaktosa 3,6 anhidro galaktosa kopolimer. Karagenan adalah suatu bentuk polisakarida linear dengan berat molekul di atas 100 kDa (Winarno 1996 ; WHO 1999). Karagenan tersusun dari perulangan unit-unit galaktosa dan 3,6-anhidro galaktosa (3,6-AG). Keduanya baik yang berikatan dengan sulfat atau tidak, dihubungkan dengan ikatan glikosidik α -1,3 dan β -1,4 secara bergantian (FMC Corp 1977).

Jenis – jenis karagenan :

a. Kappa Karagenan

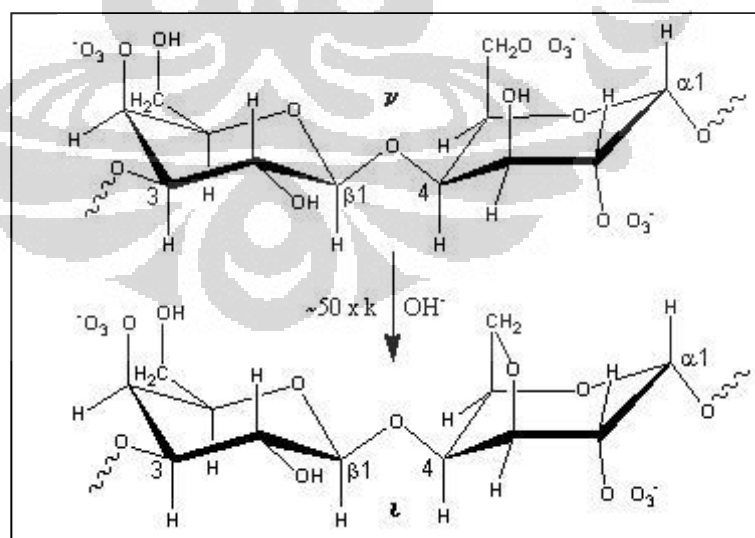
Kappa karagenan dihasilkan dari rumput laut jenis *Eucheuma cottonii*. Persentase kandungan ester sulfatnya 25-30 %. Kappa karagenan tersusun dari $\alpha(1,3)$ -D-galaktosa-4-sulfat dan $\beta(1,4)$ -3,6-anhidro-D-galaktosa. Karagenan juga mengandung D-galaktosa-6-sulfat ester dan 3,6-anhidro-D-galaktosa-2-sulfat ester. Adanya gugusan 6-sulfat, dapat menurunkan daya gelasi dari karagenan, tetapi dengan pemberian alkali mampu menyebabkan terjadinya transeliminasi gugusan 6-sulfat, yang menghasilkan 3,6-anhidro-D-galaktosa.



Gambar 2.4. Struktur kimia Kappa karagenan (Wade,2006)

b. Iota Karagenan

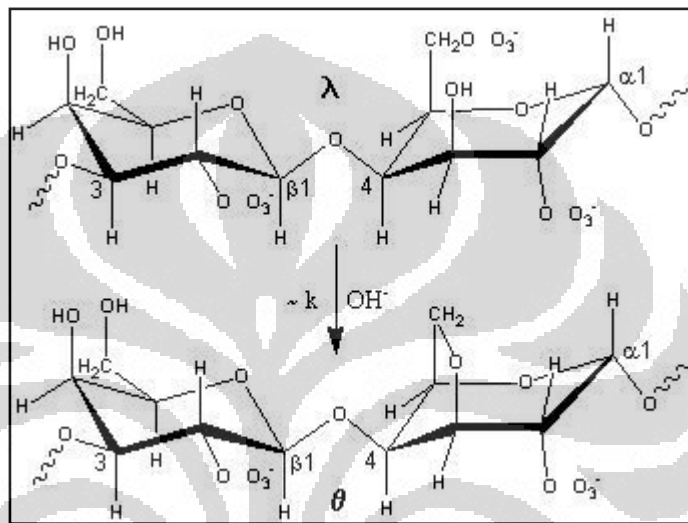
Iota karagenan dihasilkan dari *Eucheuma spinosum*. Persentase kandungan ester sulfatnya 28-35 %. Iota karagenan ditandai dengan adanya 4-sulfat ester pada setiap residu D-glukosa dan gugusan 2-sulfat ester pada setiap gugusan 3,6-anhidro-D-galaktosa. Gugusan 2-sulfat ester tidak dapat dihilangkan oleh proses pemberian alkali seperti kappa karagenan. Iota karagenan sering mengandung beberapa gugusan 6-sulfat ester yang menyebabkan kurangnya keseragaman molekul yang dapat dihilangkan dengan pemberian alkali



Gambar 2.5. Struktur kimia Iota karagenan (Wade, 2006)

c. Lamda Karagenan

Lambda karagenan dihasilkan dari *Chondrus crispus*. Persentase kandungan ester sulfatnya 32-39 %. Lambda karagenan berbeda dengan kappa dan iota karagenan, karena memiliki residu disulpat α (1-4) D-galaktosa, sedangkan kappa dan iota karagenan selalu memiliki gugus 4-fosfat ester.



Gambar 2.6. Struktur kimia Lamda karagenan (Wade, 2006)

Kappa dan iota merupakan jenis karagenan yang dapat membentuk gel. Pembentukan gel terjadi saat rantai dari satu karagenan bertemu dengan rantai lain yang sama untuk membentuk *double heliks*, kemudian *double heliks* ini akan saling bergabung membentuk jaringan tiga dimensi. Sedangkan untuk lambda karagenan tidak membentuk gel (Bubnis, 2000).

2.7 Koproses

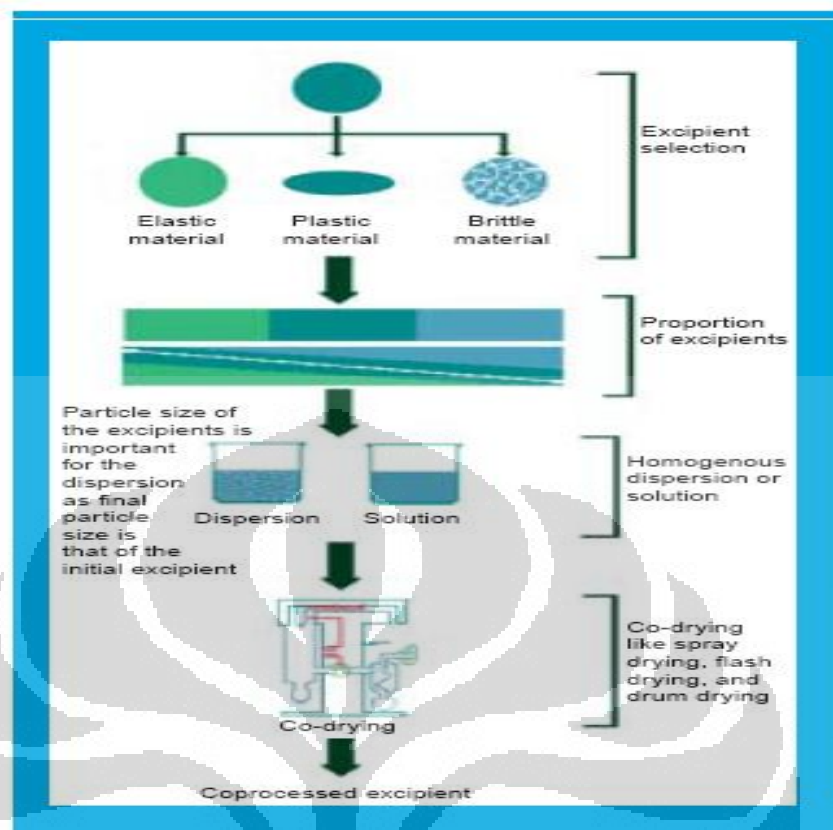
Koproses merupakan suatu konsep baru kombinasi fisika dari dua atau lebih eksipien yang berinteraksi pada tingkat subpartikel. Tujuan koproses adalah meningkatkan fungsionalitas secara sinergis dan menutupi sifat yang tidak diinginkan dari masing-masing eksipien. Eksipien yang mengalami koproses dibuat dengan menggabungkan satu eksipien ke dalam struktur partikel eksipien lain menggunakan proses tertentu seperti pengeringan bersama (*co-drying*). Produk koproses yang mengandung dua polimer yang berbeda sifat fungsional,

setelah terjadi proses pengeringan, menghasilkan karakteristik baru yang berbeda dari polimer asalnya, seperti meningkatkan viskositas atau meningkatkan kekuatan gel, tetapi tidak terjadi reaksi secara kimiawi (Nachtaegari et al., 2004).

Eksipien yang telah mengalami koproses memiliki karakteristik yang lebih baik dibandingkan campuran fisik komponen atau masing-masing komponen. Kombinasi eksipien harus saling melengkapi untuk menutupi sifat tidak diinginkan dari masing-masing komponen dan pada saat bersamaan menjaga atau meningkatkan sifat eksipien yang diinginkan. Koproses juga menawarkan beberapa keuntungan, yaitu efisiensi kerja, menghasilkan eksipien baru dengan karakteristik yang diinginkan, dan membantu pengembangan formula yang sulit diproduksi (Nachtaegari et al., 2004).

Tahapan-tahapan yang terdapat dalam proses pembuatan eksipien koproses terdiri dari (Nachtaegari et al., 2004) :

1. Mengidentifikasi eksipien yang akan dimodifikasi secara koproses, dengan mempelajari karakteristik dan fungsi yang diinginkan.
2. Menentukan jumlah atau macam eksipien yang akan dikombinasikan.
3. Memperkirakan ukuran partikel yang dibutuhkan untuk koproses. Hal tersebut sangat penting ketika salah satu komponen bahan di proses pada fase terdispersi.
4. Memilih proses pengeringan yang sesuai, seperti *spray drying* atau *flash drying*.
5. Mengoptimalkan proses.



Gambar 2.7 : Bagan yang Menggambarkan Metode Koproses (Nachaegari dan Bansal 2004)

2.8 Sediaan lepas terkendali

Sediaan pelepasan obat terkendali merupakan bentuk sediaan yang dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh secara perlahan-lahan atau bertahap supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang aksi obat (Ansel, dkk, 2005). Bentuk sediaan seperti ini bertujuan untuk mencegah absorpsi obat yang sangat cepat, yang dapat mengakibatkan konsentrasi puncak obat dalam plasma sangat tinggi. Sifat-sifat yang perlu diperhatikan dalam suatu formulasi sediaan lepas terkendali yaitu dosis, kecepatan absorpsi dan eliminasi, sifat fisikokimia bahan aktif, prediksi dan kecepatan pelepasan sediaan, jumlah obat yang dibutuhkan, dan strategi pendahuluan untuk bentuk sediaan yang digunakan (Lordi, 1986).

Teknologi pada sistem pelepasan terkendali umumnya meliputi sistem matriks dan sistem reservoir. Obat pada sistem matriks terdispersi dalam polimer, sedangkan obat pada sistem reservoir terletak ditengah (inti) dan diselimuti oleh

lapisan polimer. Polimer yang digunakan untuk mengendalikan laju pelepasan obat dapat bersifat hidrofilik maupun hidrofobik. Untuk sediaan dengan rute oral, polimer hidrofilik lebih banyak digunakan karena murah dan umumnya biokompatibel (Tiwari & Rajabi-Siahboomi, 2008).

Mekanisme pelepasan obat dari tablet matriks hidrofilik sangat kompleks tetapi berdasarkan pada mekanisme difusi dan erosi dari hidrasi polimer pada permukaan matriks. Biasanya, ketika tablet terkena air atau cairan pencernaan, permukaan tablet terbasahi dan polimer hidrat membentuk struktur seperti gel pada sekitar matriks, yang disebut lapisan gel. Hal ini menyebabkan polimer mengalami relaksasi dan pengembangan matriks yang juga berkontribusi pada mekanisme pelepasan obat (Tiwari & Rajabi-Siahboomi, 2008).

Karakteristik obat yang dapat diproduksi sebagai sediaan lepas terkendali adalah sebagai berikut (Lee & Robinson 1987) :

1. Memiliki absorpsi dan ekskresi yang sangat lambat atau sangat cepat dan tidak mempunyai waktu paruh terlalu cepat (kurang dari 2 jam).
2. Dapat diabsorpsi dengan baik pada jalur gastrointestinal.
3. Memiliki dosis terapi yang relative kecil (kurang dari 0,5 gram)
4. Memiliki indeks terapi yang cukup besar antara dosis efektif dan dosis toksik, sehingga obat dapat dikategorikan aman.
5. Terutama digunakan untuk penyakit kronik.

2.9 Sistem Penghantaran Obat Tertahan di Lambung.

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

1. Mempunyai aksi lokal di lambung
2. Absorpsinya terutama di lambung dan bagian proksimal usus halus
3. Kelarutannya rendah dalam pH alkali.
4. Jendela absorpsinya sempit di saluran pencernaan.
5. Absorpsinya cepat di gastrointestinal

6. Terdegradasi di kolon

Agar dapat tertahan di lambung, suatu sediaan harus bisa menahan gerakan peristaltik, kontraksi konstan, mekanisme penghalusan dan pengocokan dalam lambung. Selain itu, ia juga harus dapat melawan waktu pengosongan lambung sebelum melepas obat. Namun setelah obat dilepas dari sediaan, sediaan tersebut harus dapat dikeluarkan dari lambung dengan mudah (Dubin, 2008).

2.10 Sistem Obat Mengapung

Sistem penghantaran obat mengapung *floating drug delivery sistem* (FDDS) merupakan sistem tablet dengan densitas yang kecil, yang memiliki kemampuan mengembang kemudian mengapung dan tinggal di lambung untuk beberapa waktu. Pada saat sediaan mengapung di lambung, obat dilepaskan perlahan pada kecepatan yang dapat ditentukan, hasil yang diperoleh adalah peningkatan *gastric residence time* (GRT) dan pengurangan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Patel, 2009). Bentuk sediaan mengapung ini disebut juga dengan *Hydrodynamically Balanced System* (HBS) (Khan et al., 2009).

Tablet mengapung dapat terhindar dari siklus pengosongan lambung karena tetap berada di permukaan. Siklus pengosongan lambung umumnya terjadi setiap 2-3 jam, yang terbagi menjadi 4 fase (Wilson & Washington, 1989) :

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

Bentuk *floating sistem* banyak diformulasi dengan menggunakan matriks-matriks hidrofilik karena saat polimer berhidrasi intensitasnya menurun akibat matriksnya mengembang, dan dapat menjadi gel penghalang dipermukaan bagian

luar. Bentuk-bentuk ini diharapkan tetap dalam keadaan mengapung selama tiga atau empat jam dalam lambung tanpa dipengaruhi oleh laju pengosongan lambung karena densitasnya lebih rendah dari kandungan gastric (Patel 2009).

Penghantaran obat dengan sistem mengapung dibagi menjadi dua berdasarkan sistem formulasinya, yaitu sistem *effervescent* dan sistem *non effervescent* (Arora et al., 2005)

1. Sistem *effervescent*

Pada sistem *effervescent* ini tablet mengapung dipersiapkan dengan menggunakan matriks yang terdiri dari polimer yang dapat mengembang seperti methocel, polisakarida, *chitosan* dan komponen *effervescent* seperti natrium bikarbonat, dan asam sitrat atau tartrat. (Praven et.al., 2010). Bahan-bahan tersebut diformulasikan sedemikian rupa sehingga ketika kontak dengan asam lambung, CO₂ dibebaskan dan terperangkap di dalam hidrokoloid yang mengembang, menurunkan gaya berat sediaan dan sediaanpun mengapung di dalam cairan lambung (Arora, et al., 2005).

2. Sistem *non-effervescent*

Pada sistem *Non effervescent* biasanya menggunakan matriks yang memiliki daya mengembang tinggi seperti selulosa, jenis hidrokoloid, polisakarida dan polimer pembentuk matriks seperti polikarbonat, poliakrilat, polimetakrilat, dan polistiren. Salah satu cara formulasi bentuk sediaan *floating* yaitu dengan mencampur zat aktif dengan hidrokoloid gel. Hidrokoloid akan mengembang ketika kontak dengan cairan lambung setelah pemberian oral, tinggal dalam bentuk utuh dan *bulk density*nya lebih kecil dari kesatuan lapisan luar gel. Struktur gel bertindak sebagai reservoir untuk obat yang akan dilepaskan perlahan dan dikontrol oleh difusi melalui gel (Arora et al., 2005).

2.11 Uji Disolusi

Disolusi adalah proses dimana suatu bahan kimia atau obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut. Bentuk sediaan farmasetik padatan dan bentuk sediaan sistem terdispersi padat dalam cairan setelah dikonsumsi akan terlepas dari sediaan dan akan mengalami disolusi dalam media biologis, diikuti dengan absorpsi zat aktif ke dalam sirkulasi sistemik dan akhirnya menunjukkan

respon klinis (Banakar, 1992). Laju disolusi dapat dinyatakan jumlah obat terlarut per satuan luas per waktu. Laju disolusi obat dipengaruhi oleh sifat fisikokimia obat (kelarutan obat, ukuran partikel, bentuk geometri, polimorfisme dan pKa), formulasi (adanya interaksi antara bahan tambahan dengan obat membentuk kompleks yang larut atau tidak larut dalam air) dan pelarut. Kondisi percobaan seperti suhu media dan kecepatan pengadukan juga dapat mempengaruhi laju disolusi obat. Oleh karena itu, suhu media harus dijaga seperti suhu tubuh (37°C) dan kecepatan pengadukan harus konstan seperti gerakan peristaltik saluran cerna yang juga konstan (Shargel et al., 1988).

Data yang diperoleh dari pelepasan obat untuk sediaan yang pelepasannya dimodifikasi dapat ditunjukkan dengan berbagai persamaan yang berkaitan dengan jumlah kumulatif obat yang terlarut (Q) terhadap waktu. Persamaan tersebut dirumuskan dalam kinetika orde 0, orde 1, Higuchi dan Korsmeyer-Peppas seperti ditunjukkan pada tabel di bawah ini (Gennaro, 1990; Siepmann & Peppas 2001).

Tabel 2.2 Model Kinetika pelepasan obat.

Model	Persamaan
Orde Nol	$Q_t/Q_0 = K_0 \cdot t$
Orde satu	$\ln Q_t/Q_0 = K_1 \cdot t$
Higuchi	$Q_t/Q_0 = K_H \cdot t^{1/2}$
Korsmeyer- Peppas	$Q_t/Q_0 = k \cdot t^n$

Keterangan :

Q_t/Q_0 = fraksi obat yang lepas pada waktu t

K_0, k_1, k_H, k = konstanta pelepasan obat untuk masing-masing persamaan

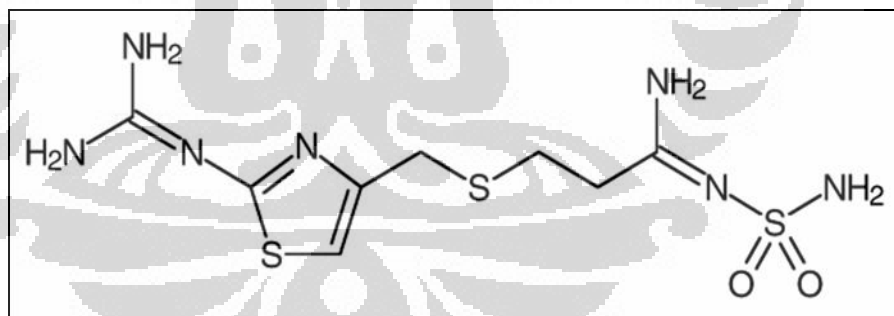
n = eksponen difusi Peppas

Pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde nol akan menunjukkan hubungan yang linear antara jumlah obat yang dilepaskan matriks terhadap waktu, sedangkan pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde satu akan menunjukkan hubungan linear antara logaritma persentase kumulatif obat dengan waktu. Pelepasan orde nol adalah pelepasan yang diharapkan dalam sediaan lepas terkendali, sementara pelepasan orde satu banyak ditemui pada sediaan

konvensional dan beberapa sediaan dengan pelepasan yang dimodifikasi. Pelepasan obat yang mengikuti kinetika Higuchi menunjukkan hubungan yang linier antara jumlah obat yang dilepaskan terhadap akar waktu (Banakar., 1992). Persamaan Korsmeyer-Peppas bergantung dari nilai eksponen pelepasannya (n) yang disebut juga eksponen difusi Peppas. Untuk sediaan tablet matriks silindris, pada nilai $n=0,89$, kecepatan pelepasan obat terjadi melalui erosi terkendali polimer dan tidak bergantung terhadap waktu yang mengindikasikan kinetika pelepasan berjalan melalui orde nol dan mekanismenya dinamakan sebagai *Case-II transport*. Jika nilai n berada pada rentang $0,45 < n < 0,89$ maka pelepasannya terjadi melalui dua fenomena yaitu difusi dan relaksasi atau erosi dari polimer yang mekanismenya dinamakan sebagai *Anomalous transport* atau difusi Non-Fickian. Namun, jika nilai $n < 0,45$ maka mengindikasikan pelepasan obat terjadi melalui difusi terkendali dan dinamakan sebagai difusi Fickian (Shoaib et al., 2006).

2.12 Famotidin

Nama generik : Famotidin



(Sumber : The Merck Index, 2001)

Gambar 2.8 : Struktur molekul Famotidin

Nama Kimia : Propanimidamide, N¹-(aminosulfonyl)-3-[[[2-(diaminomethylene)amino]-4-thiazolyl]methyl]thio]-[1-amino-3-[[[2-(diaminomethylene)amino]-4-[thiazolyl]methyl]thio]propylidene]sulfamide

Rumus Molekul : C₈H₁₅N₇O₂S₃

Bobot Molekul	: 337.45
Deskripsi	: serbuk putih kekuningan, berasa agak pahit
Kelarutan	: sukar larut dalam air dan alcohol, mudah larut dalam dimetil formamida dan asam asetat glacial, praktis tidak larut dalam eter dan dalam etil asetat, sedikit larut dalam alcohol dan mudah larut dalam asam encer.

Famotidin merupakan antagonis histamin reseptor H₂ yang selektif. Famotidin banyak diresepkan untuk tukak lambung, ulkus duodenum, Sindrom Zollinger-Ellison dan refluk gastroesophageal. Dosis pada esofagitis 2 kali sehari 20 – 40 mg, tukak lambung-usus satu kali sehari 40 mg pada malam hari. Absorpsinya yang baik di saluran cerna, efek sampingnya yang tergantung dosis dan fluktuasi kadarnya dalam darah serta pemakaiannya yang lama menjadi alasan pemilihan famotidin sebagai model obat (Rajesh, M. et al., 2010).

Panjang gelombang maksimum spektrum ultraviolet famotidin dalam asam encer adalah 265 nm dan dalam basa 286 nm (Moffat, 1986). Bioavailabilitas pemakaian oral famotidin rendah (40-45%) dengan waktu paruh eliminasi yang pendek (2,5-4,0 jam). Hal ini menyebabkan famotidin tablet dibuat dengan sediaan lepas lambat. Selain itu pengobatan oral penyakit lambung dengan antagonis H₂ seperti famotidin dan ranitidine memungkinkan penghantaran lokal ke reseptor yang terdapat pada dinding sel parietal. Penghantaran lokal akan meningkatkan bioavailabilitas obat pada daerah reseptor di dinding lambung dan meningkatkan efikasi obat dalam menurunkan sekresi asam (Jamini, Rana & Tanwar, 2007).

BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Formulasi Tablet Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, pada bulan September 2011 hingga April 2012.

3.2 Bahan

Bahan yang digunakan meliputi asam klorida (Merck, Jerman), Famotidin (Impex Quimica,S.A), pragelatinisasi pati singkong propionat (Laboratorium Teknologi Farmasi FMIPA UI, Indonesia), kappa dan iota karragenan (Galic Artabahari, Bekasi), Asam propionat anhidrat (e.merck), magnesium stearat, talk, natrium bikarbonat (Merck, USA), etanol (Merck, Jerman).

3.3 Alat

Neraca analitik Tipe EB-330 (Shimadzu, Jepang), spektrofotometer UV-Vis Tipe V-630 (JASCO, Jepang), *flowmeter* GDT (Erweka, Jerman), *dissolution tester* Electrolab TDT-08L (Merck, Jerman), *moisture analyzer* AMB 50 (Adam, Amerika), *friability tester* TAR (Erweka, Jerman), *hardness tester* TBH28 (Erweka, Jerman), *Double drum drier* (R. Simon Dryers, Inggris), *disc mill*, *moisture analyzer* AMB 50 (Adam, Amerika), pH meter (Jenway, Jerman), *bulk-tapped density* (pharmeq 245-2E, Indonesia), *Scanning Electron Microscopy* LEO 420i (Oxford, Inggris), oven, desikator, *particle size analyzer* LS_100 (Beckman coulter, USA), Differensity Scanning Calorimetri DSC (Universal V_{2.5}H TA), mesin pencetak tablet AR400 (Erweka, China), alat-alat gelas yang biasa dipakai di laboratorium.

3.4 CARA KERJA

3.4.1 Pembuatan Pregelatinasi Pati Singkong Propionat (PPSP)

Metode pembuatan PPSP berdasarkan metode yang dimodifikasi dari Bilmers et al, yaitu pati singkong kering disuspensikan dengan aquades (1:1), pH dikondisikan terlebih dahulu menjadi pH 8-9 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N, lalu suhu diturunkan hingga 10°-15°C. Propionat anhidrida 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. Cuci dengan aquadest untuk menghilangkan sisa pereaksi. Tiap cucian dilakukan identifikasi warna dengan menggunakan KMnO₄ untuk melihat masih ada tidaknya sisa pereaksi. Suspensi dikeringkan pada suhu 85°C dengan *double drum dryer* dan dihaluskan dengan *disk mill* yang dilengkapi ayakan mesh 45. Untuk mengetahui terikatnya propionat anhidrida pada pati maka dilakukan pemeriksaan dengan spektrofotometer IR.

3.4.2 Pembuatan Eksiipien Koproces Pregelatinisasi Pati Singkong Propionat (PPSP)-Karagenan

PPSP dan karagenan dibuat larutan dengan aqua destilata suhu 70°C masing-masing sebanyak 5%. Kemudian ke dua larutan tersebut dicampur dengan perbandingan seperti yang tercantum pada Tabel 3.1. Campuran diaduk dengan menggunakan *homogenizer* 1000 rpm selama 30 menit dan dilakukan pengeringan dengan alat *double drum drier*. Lapisan atau serpihan yang diperoleh dihaluskan dengan *disc mill* yang didalamnya terdapat pengayak dengan ukuran 60 mesh.

Tabel 3.1 Perbandingan PPSP, Kappa dan Iota

Sampel	A	B	C
PPSP	1	2	3
Kappa – Iota (1:1)	1	1	1

3.4.3 Karakterisasi Eksipien Koproses PPSP-Karagenan

3.4.3.1 Karakterisasi Fisik

a. Penampilan Fisik

Dilakukan pengamatan organoleptis terhadap pati singkong, PPSP, kappa karaginan, iota karaginan dan koproses A, B, C. Pengamatan yang dilakukan meliputi pengamatan terhadap bentuk, warna, dan bau (Ansel, H., 1985).

b. Bentuk dan Morfologi Partikel

Bentuk partikel diperiksa dengan menggunakan alat *Scanning Electron Microscope* (SEM). Sampel ditempelkan pada plate dengan carbon tape lalu dimasukkan dalam chamber dan divakum. Setelah kondisi vakum tercapai, elektron ditembakkan pada sampel dan dilakukan pengamatan sampel pada beberapa pembesaran (Piyakulawat, 2007).

c. Distribusi Ukuran Partikel

Penentuan distribusi ukuran partikel dilakukan dengan metoda mikromeritik (ayakan). Pengayak yang sudah ditimbang disusun mulai dari atas, yaitu ayakan dengan mesh terkecil (35 mesh) hingga yang terbesar (120 mesh). Sejumlah 50 gram serbuk sampel PPSP, kappa karaginan, iota karaginan, koproses A, B dan C dimasukkan pada pengayak dengan mesh terkecil kemudian alat dinyalakan selama 20 menit dengan kecepatan 15 rpm. Masing-masing pengayak berisi serbuk yang ditimbang. Setelah itu dicari persentase berat serbuk dan dibuat kurva distribusi ukuran partikelnya (Departemen Kesehatan Republik Indonesia., 1995).

$$\% \text{ Berat serbuk} = \frac{(b - a)}{\text{berat sampel}} \times 100 \%$$

a : berat pengayak kosong

b : berat pengayak berisi serbuk

d. Higroskopisitas

Serbuk sampel PPSP, kappa karaginan, iota karaginan, koproses A, B dan C ditimbang sebanyak \pm satu gram. Sampel tersebut ditempatkan pada pot plastik dengan empat perlakuan yaitu

1. pot plastik tanpa tutup,
2. pot plastik dengan tutup,
3. pot plastik tanpa tutup dengan silika gel, dan
4. pot plastik dengan tutup dengan silika gel.

Masing-masing pot plastik ditempatkan dalam desikator pada suhu kamar dengan kelembaban (RH) 70 % yang telah diatur dengan larutan jenuh NaCl. Setiap minggu sampel diamati terhadap perubahan karakteristik fisiknya meliputi perubahan warna dan bobotnya selama 1 bulan (Cartensen, JT & Rhodes, CT., 2000).

e. Kadar Air

Pengukuran kadar air dilakukan dengan alat *moisture analyzer*. Alat tersebut dipanaskan terlebih dahulu selama kurang lebih 10 menit. Letakkan kurang lebih dua gram serbuk sampel PPSP, kappa karaginan, iota karaginan, koproses A, B dan C ke atas wadah aluminium secara merata dan temperatur diatur pada suhu 105°C lalu diukur dengan alat *moisture analyzer*. Catat nilai yang terbaca pada *moisture analyzer*.

f. 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.

g. Analisis Termal

Sifat termal diamati dengan menggunakan alat *differential scanning calorimetry* (DSC). Timbang sebanyak ± 5 mg sampel diletakkan pada silinder aluminium berdiameter 5 mm. Silinder tersebut ditutup dengan lempeng aluminium lalu sampel dimasukkan ke alat 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 (*The United States Pharmacopoeia Convention., 2007*).

3.4.3.2 Karakterisasi Kimia

a. FTIR (*Fourrier Transformation Infrared*)

Serbuk sampel dicampurkan dengan kristal KBr, yang sebelumnya sudah dikeringkan, sejumlah ± 2 mg sampel yang akan diuji, masing-masing ditimbang bersama dengan 98 mg KBr. Bahan-bahan tersebut kemudian digerus hingga homogen. Campuran ini dimasukkan dalam suatu wadah berbentuk cakram untuk membentuk pelet. Pelet ini dimasukkan kedalam *Fourrier Transformation Infra Red* (FTIR) untuk dibaca. Pemeriksaan dilakukan pada bilangan gelombang 500 sampai 4000 cm^{-1} . Pemeriksaan sampel dengan *Fourrier Transformation Infra Red* (FTIR) dilakukan untuk mengetahui untuk mengetahui terikatnya propionat anhidrida pada pati yang spesifik menunjukkan adanya ikatan ester pada bilangan gelombang $1730\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$ (Piyakulawat, 2007).

b. Penentuan Derajat Substitusi

Ditimbang PPSP diambil sebanyak 100 mg kemudian ditambahkan 10 ml NaOH 0,1 M. Campuran ini diaduk dengan stirrer selama 30 menit. ditambahkan indikator metil merah 1% sebanyak 2 tetes kelebihan NaOH dititrasi dengan 0,1 M HCl yang telah dibakukan sampai pH 7. Titik akhirnya terjadi perubahan warna dari kuning menjadi jingga. Lakukan juga terhadap blanko (Paziri, A., 2008).

c. Pengukuran pH

Kalibrasi pH meter dengan larutan dapar pH 4 dan pH 7. Timbang sampel kurang lebih dua gram, larutkan dalam 20 ml aquadest. Kemudian dicukupkan dengan aquadest hingga 100 ml dan dihomogenkan. Biarkan sampel selama 1 jam sampai sampel mengendap. Lakukan pengukuran pH dengan pH meter yang telah di kalibrasi (Departemen Kesehatan Republik Indonesia., 1995).

3.4.3.3 Karakterisasi Fungsional

a. Laju Alir

Sejumlah pati dimasukkan ke dalam corong *flowmeter* dan diratakan. Alat kemudian dijalankan dan waktu yang diperlukan oleh seluruh sampel untuk

mengalir melalui corong *flowmeter* dicatat. Laju aliran dinyatakan dalam gram/detik. (Lachman L., Herbert A.L., & Joseph L.K., 1994).

b. Sudut Istirahat (Marshall, K., 1989)

Sejumlah serbuk sampel di tuang perlahan-lahan sampai ke ujung corong, biarkan mengalir dan ukur sudut istirahatnya dengan menggunakan persamaan :

$$\alpha = \text{Arc Tan } \frac{H}{R}$$

Dimana : α = sudut istirahat

H = tinggi maksimum kerucut

R = jari – jari serbuk

Kategori sudut istirahat dapat dilihat pada tabel 3.2

c. Indeks Kompresibilitas

Ditimbang ± 20 gram sampel lalu dimasukkan dalam gelas ukur 100 ml, lalu diukur volumenya (V_1). Berat jenis bulk = m/V_1 . Gelas ukur yang berisi sampel tadi diketuk-ketukkan sebanyak 300 kali. Percobaan diulangi dengan 300 ketukan kedua untuk memastikan sampelnya tidak mengalami penurunan volume, kemudian diukur volumenya (V_2) . Berat jenis mampat m/V_2 (Lachman L., Herbert A.L., & Joseph L.K., 1994)

$$\text{Indeks kompresibilitas} = \frac{\text{BJ Mampat} - \text{BJ Bulk}}{\text{BJ Mampat}} \times 100\%$$

Indeks kompresibilitas dan kategorinya dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 3.2 Indeks Kompresibilitas, sudut Istirahat, rasio hausner dan kategorinya

Sudut Istirahat (°)	Indeks Kompresibilitas (%)	Rasio Hausner	Kategori
25°-30°	<10	1,00-1,11	Istimewa
31°-35°	11-15	1,12-1,18	Baik
36°-40°	16-20	1,19-1,25	Cukup baik
41°-45°	21-25	1,26-1,34	Agak baik
46°-55°	26-31	1,35-1,45	Buruk
56°-65°	32-37	1,46-1,59	Sangat buruk
>66°	>38	>1,60	Sangat buruk sekali

[Sumber: The United States Pharmacopoeia Convention, 2007]

d. Kekuatan Mengembang

Sampel masing-masing serbuk ditimbang sebanyak 100 mg kemudian dimasukkan ke dalam gelas ukur 10 ml. Pada sampel tersebut ditambahkan HCl pH 1,2; aquadest pH 6,0; dan dapar fosfat pH 7,4 masing-masing sebanyak 5 ml pada wadah yang berbeda (V_0). Setiap satu jam, volume sampel diamati (V_t). Prosedur yang sama juga dilakukan pengamatan selama 8 jam (Tur, K.M., & Hung Seng Ch'ng., 1998). Persentase kekuatan mengembang dihitung dengan formula dibawah ini:

$$\% \text{ Kekuatan Mengembang} = \frac{V_t - V_0}{V_0} \times 100 \%$$

e. Kekuatan Gel

Sampel serbuk didispersikan dalam air dengan konsentrasi tertentu hingga membentuk gel. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan *texture analyzer*. Sediaan gel dimasukkan dalam wadah sampel kemudian alat penetrasi diturunkan sampai permukaan gel. Kekuatan gel diukur pada saat gel pecah (Lieberman, H.A., Martin, M.R., dan Gilbert, S.B., 1988).

f. Uji Sineresis

Serbuk sampel didispersikan dalam air dengan konsentrasi 5 %, 10%, dan 15% (b/V) hingga membentuk gel. Sediaan gel didiamkan selama 12 jam pada suhu 10°C dan suhu kamar. Setelah 12 jam dilihat apakah terjadi sineresis (keluarnya air dari gel) atau tidak (Panjaitan, C., 2007).

3.4.4 Pembuatan tablet mengapung famotidin

Setelah melalui *pre-eliminatory study* tablet mengapung famotidin dengan dosis 40 mg dan bobot kurang lebih 500 mg, dibuat dengan menggunakan empat formula seperti terlihat pada tabel di bawah

Tabel 3.3. Formula Tablet Mengapung Famotidin

Bahan	F1	F2	F3	F4
Famotidin	40	40	40	40
Koposes A (60%)	300	-	-	-
Koproses B (60%)	-	300	-	-
Koproses C (60%)	-	-	300	-
HPMC (10%)	75	75	75	375
PVP (4%)	20	20	20	20
Mg Stearat (1%)	5	5	5	5
Talk (2%)	10	10	10	10
NaHCO ₃ (10%)	50	50	50	50
Total	500	500	500	500

Keterangan :

F1 : Eksipien koproses karagenan : PPSP (1:1)

F2 : Eksipien koproses karagenan : PPSP (1:2)

F3 : Eksipien koproses karagenan : PPSP (1:3)

F4 : formula kontrol dengan HPMC

Tablet mengapung famotidin dibuat dengan metode granulasi basah.

3.4.5 Evaluasi tablet mengapung famotidin

3.4.5.1 Pembuatan kurva serapan famotidin

Larutan dengan konsentrasi 10 ppm dalam HCl 0,1 N pH 1,2 diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum 265 nm, kemudian dilihat kurva serapannya dan ditentukan panjang gelombang maksimum.

3.4.5.2 Pembuatan kurva kalibrasi famotidin

Larutan famotidin dalam HCl 0,1 N pH 1,2 dibuat dengan konsentrasi tertentu, lalu diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum famotidin sehingga diperoleh kurva kalibrasi dan dibuat persamaannya.

3.4.5.3 Evaluasi granul:

- a. Kompresibilitas (Lachman, 1986)

Massa granul ditimbang sebanyak 100 g (m) dimasukkan ke dalam gelas ukur 250 ml kemudian ukur volumenya (V1). Berat jenis *bulk* dihitung dengan rumus $BJ \text{ bulk} = m / V1$. Gelas ukur yang berisi granul tadi diletakkan pada alat *tapping*, lalu diketukkan sebanyak 300 kali. Percobaan diulangi dengan 300 ketukan berikutnya untuk memastikan bahwa volume granul tidak mengalami penurunan, kemudian volume diukur (V2). Berat jenis *tapped* dihitung dengan rumus $BJ \text{ tapped} = m / V2$.

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

b. Laju alir (Lachman, Anonim 2007)

Laju alir ditetapkan dengan menggunakan alat *flowmeter*. Sebanyak 20 gram granul ditimbang dan dimasukkan ke dalam corong lalu diratakan. Alat dinyalakan dan waktu yang diperlukan seluruh granul untuk mengalir dicatat. Laju alir dihitung dengan satuan gram per detik. Sudut reposita dapat dihitung dengan mengukur tinggi dan diameter bukit yang terbentuk oleh granul yang telah mengalir dengan menggunakan jangka sorong.

Sudut reposita dihitung dengan rumus:

$$\tan \alpha = \frac{H}{R}$$

Keterangan :

α = sudut baring

H = tinggi tumpukan granul (cm)

R = jari-jari tumpukan granul (cm)

3.4.5.4 Evaluasi sediaan tablet

a. Penampilan fisik (Lachman)

Evaluasi penampilan fisik dilakukan secara visual untuk mengamati bentuk, ukuran, warna, ada-tidaknya bau, rasa, bentuk permukaan, konsistensi dan cacat fisik.

b. Uji kandungan obat (USP metoda Badan POM)

Sejumlah 20 tablet ditimbang seksama dan diserbukkan homogen. Sejumlah serbuk yang setara dengan 20 mg famotidin ditimbang seksama, dimasukkan dalam labu tentukur 50 ml, ditambah 25 ml asam klorida dalam, dikocok selama 15 menit dan diencerkan dengan pelarut yang sama

sampai tanda dan disaring. Sejumlah 2,0 ml larutan ini dipipet ke dalam labu tentukur 50 –ml dan diencerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda. Kadar famotidin ditentukan dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimumnya yaitu 265 nm. Pengujian dilakukan secara triplo.

c. Keseragaman bobot (Anonim, 1995)

Keseragaman tablet dilakukan terhadap 20 tablet. 20 tablet tersebut ditimbang lalu dihitung bobot rata-ratanya. Bobot tablet satu per satu juga ditimbang untuk menghitung penyimpangan bobotnya. Penyimpangan bobot dari masing-masing tablet dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut.

$$\text{Penyimpangan (\%)} = \frac{\text{bobot 1 tablet} - \text{bobot rata-rata}}{\text{bobot rata-rata}} \times 100 \%$$

Tablet dianggap memenuhi persyaratan jika tidak ada dua tablet yang menyimpang lebih dari 5% dan tidak ada satupun tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 10%.

d. Keseragaman ukuran (Anonim, 1979)

Uji keseragaman ukuran dilakukan terhadap 20 tablet dari tiap *batch* dengan mengukur diameter dan ketebalan tablet dengan menggunakan jangka sorong. Tablet yang memenuhi persyaratan keseragaman ukuran adalah jika diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ tebal tablet.

e. Kekerasan tablet (Lachman)

Masing-masing 20 tablet dari tiap *batch* diukur kekerasannya. Kekerasan tablet ditentukan dengan alat *hardness tester*. Sebuah tablet diletakkan diantara plat penguji mesin kekerasan, tekan start kemudian besarnya tekanan yang dibutuhkan untuk memecah tablet tersebut dicatat. Satuan kekerasan yang digunakan adalah kP.

f. Keregangan tablet (Lachman, Anonim 2007)

Sebanyak 20 tablet dibersihkan dari debu dan ditimbang, 20 tablet tersebut dimasukkan ke dalam alat *friability tester*. Alat dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit (100 kali putaran). Kemudian tablet dikeluarkan, dibersihkan dari debu dan ditimbang kembali. Selisih berat sebelum (W_1) dan sesudah (W_2) perlakuan dihitung dengan rumus dibawah:

$$\text{Keregasan tablet} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100 \%$$

Tablet tersebut dinyatakan memenuhi persyaratan jika kehilangan berat tidak lebih dari 1%.

g. Uji daya mengembang (*Swelling Test*) (Aminahbahvi, 2004)

Uji ini dilakukan dengan cara menimbang berat awal tablet (W_1) kemudian tablet tersebut dimasukkan ke dalam media larutan HCl 0,1 N pH 1,2 pada 37°C selama 1 jam. Berat setelah mengembang dinyatakan sebagai W_2 . Kemampuan mengembang setelah 1 jam dihitung dengan rumus berikut:

$$S = \frac{W_2 - W_1}{W_1} \times 100 \%$$

Keterangan :

S = Daya mengembang (%)

W_1 = berat tablet sebelum mengembang

W_2 = berat tablet setelah mengembang

h. Uji keterapungan (*Buoyancy Test*) (Dave., 2004)

Sebuah tablet dimasukkan ke dalam gelas Beaker yang berisi 100 ml asam klorida 0,1 N pH 1,2 pada suhu 37°C . Kemudian tablet diamati dan dicatat waktu yang dibutuhkan tablet tersebut untuk mengapung (dihitung sejak tablet tersebut dimasukkan ke dalam gelas Beaker) dan lamanya tablet tersebut mengapung (dihitung sejak tablet tersebut mulai mengapung).

i. Uji disolusi

Profil pelepasan obat dari sediaan ditentukan dengan melakukan uji disolusi terhadap tiga tablet menggunakan alat disolusi tipe 2 (tipe dayung) dalam medium 900 mL asam klorida 0,1 N pH 1,2 pada suhu $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Pengambilan cuplikan dilakukan pada menit ke- 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480 dan 600. Jumlah cairan diukur serapannya pada panjang gelombang 265 nm. Profil pelepasan obat ditentukan dengan memplot persentase obat yang dilepaskan terhadap waktu.



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pembuatan Pregelatinisasi Pati Singkong Propionat

Pregelatinasi pati singkong propionat dibuat dengan metode esterifikasi menggunakan asam propionat anhidrat dengan medium aquades, pada pH 8-9 dengan penambahan NaOH 1 N, pH tersebut adalah pH dimana terjadinya reaksi antara asam propionat anhidrat dengan NaOH (Wurzburg, O.B. 1989). Saat reaksi berlangsung diupayakan suhu lebih kurang 15°C hal ini dimaksudkan untuk mencegah penguapan dari asam propionat anhidrid dan untuk mengoptimasikan reaksi. Selanjutnya suspensi tersebut di atas dikeringkan di atas suhu gelatinasi pati singkong yaitu 85°C) sehingga dihasilkan pregelatinasi pati singkong propionat.

Pada penelitian ini dilakukan modifikasi metode dari metode yang sudah pernah dilakukan. Pada penelitian tersebut pati dibuat menjadi pregel sempurna terlebih dahulu baru direaksikan dengan propionat anhidrat akan tetapi menghasilkan derajat substitusi yang rendah 0,07. Pada metode yang sekarang PPSP yang dihasilkan mempunyai derajat substitusi sekitar 0,2.

4.2 Pembuatan eksipien koproses PPSP dengan Karagenan Kappa dan Iota

Pembuatan eksipien koproses PPSP dan karagenan (kappa dan iota dengan perbandingan 1:1 dengan cara mencampur masing-masing suspense PPSP dan Karagenan, kemudian dikeringkan dengan menggunakan drum drier pada suhu $85^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$ yang dilanjutkan dengan dihaluskan hingga dihasilkan eksipien yang akan digunakan dalam formulasi sediaan tablet mengapung.

Serbuk yang dihasilkan kasar dan ringan serta memiliki keberagaman warna dari kuning muda hingga putih gading, warna kuning muda diperoleh pada koproses A, dan B. Pada koproses C menghasilkan serbuk yang berwarna putih gading, mendekati warna PPSP. Rendemen koproses yang dihasilkan koproses A 66,16 %, koproses B 74,16%, koproses C 90%.

Pengurangan massa terjadi pada saat proses homogenisasi, pengeringan, penggilingan dan pengayakan. Pada saat pencampuran PPSP dengan karagenan dalam homogenizer, banyak massa kental yang melekat pada masing-masing wadah ketika massa kental dipindahkan dari wadah ke dalam wadah homogenizer. Kemudian saat pengeringan pada *double drum drier*, banyak massa yang menggumpal disudut-sudut pisau pengerok, sehingga lapisan tipis yang dihasilkan menjadi menumpuk-numpuk dan susah untuk dihaluskan akhirnya terbuang begitu saja. Pada saat penggilingan, ada beberapa eksipien yang tertinggal dalam

4.3 Karakterisasi eksipien PPSP, Karagenan dan Koproses PPSP-Karagenan

4.3.1 Karakterisasi Fisika

4.3.1.1 Penampilan Fisik

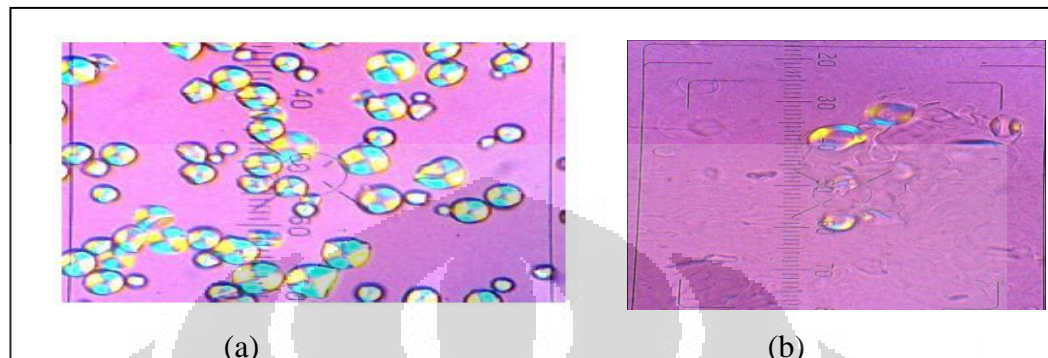
Dengan melakukan pengamatan secara fisik dari serbuk PPSP, kappa karagenan, iota karagenan, dan koproses A, B, C menunjukkan bentuk fisik yang berbeda. PPSP berupa serbuk berwarna putih, ringan, tidak berbau dan tidak berasa. Kappa dan iota karagenan berwarna kuning, berhablur kuning muda. Koproses A, B, C merupakan serbuk ringan yang berwarna kuning muda dan berbau khas karagenan.

Hasil pengeringan dengan menggunakan alat *double drum drier* akan menghasilkan serbuk berupa lapisan-lapisan film tipis memanjang dan ringan. Penampilan fisik serbuk PPSP, kappa karagenan, iota karagenan, dan koproses A, B, C dapat dilihat pada Lampiran 1.

4.3.1.2 Sifat Birefringence

Sifat *birefringence* adalah kemampuan granula pati untuk memantulkan cahaya terpolarisasi dengan diamati melalui mikroskop polarisasi. Sifat ini menjadi ukuran granul pati apakah masih baik atau sudah terdegradasi. Pati mengalami degradasi di atas suhu gelatinasinya, yang dapat menyebabkan granul pati kehilangan sifat polarisasinya. Sifat birefringence pati normal ditunjukkan oleh adanya dua garis gelap dengan latar belakang tampak terang (Gambar 4.1 a). Warna biru-kuning pada permukaan granula pati disebabkan oleh adanya perbedaan indeks refraksi dalam granula pati. Indeks refraksi dipengaruhi oleh

struktur molekul dalam pati. Bentuk heliks dari amilosa dapat menyerap sebagian cahaya yang melewati granula pati (French,1984). Pada Gambar 4.1b dapat dilihat bahwa masih tampak partikel yang memperlihatkan pola gelap-terang tersebut, hal ini menunjukkan bahwa pati terpregelatinasi parsial.

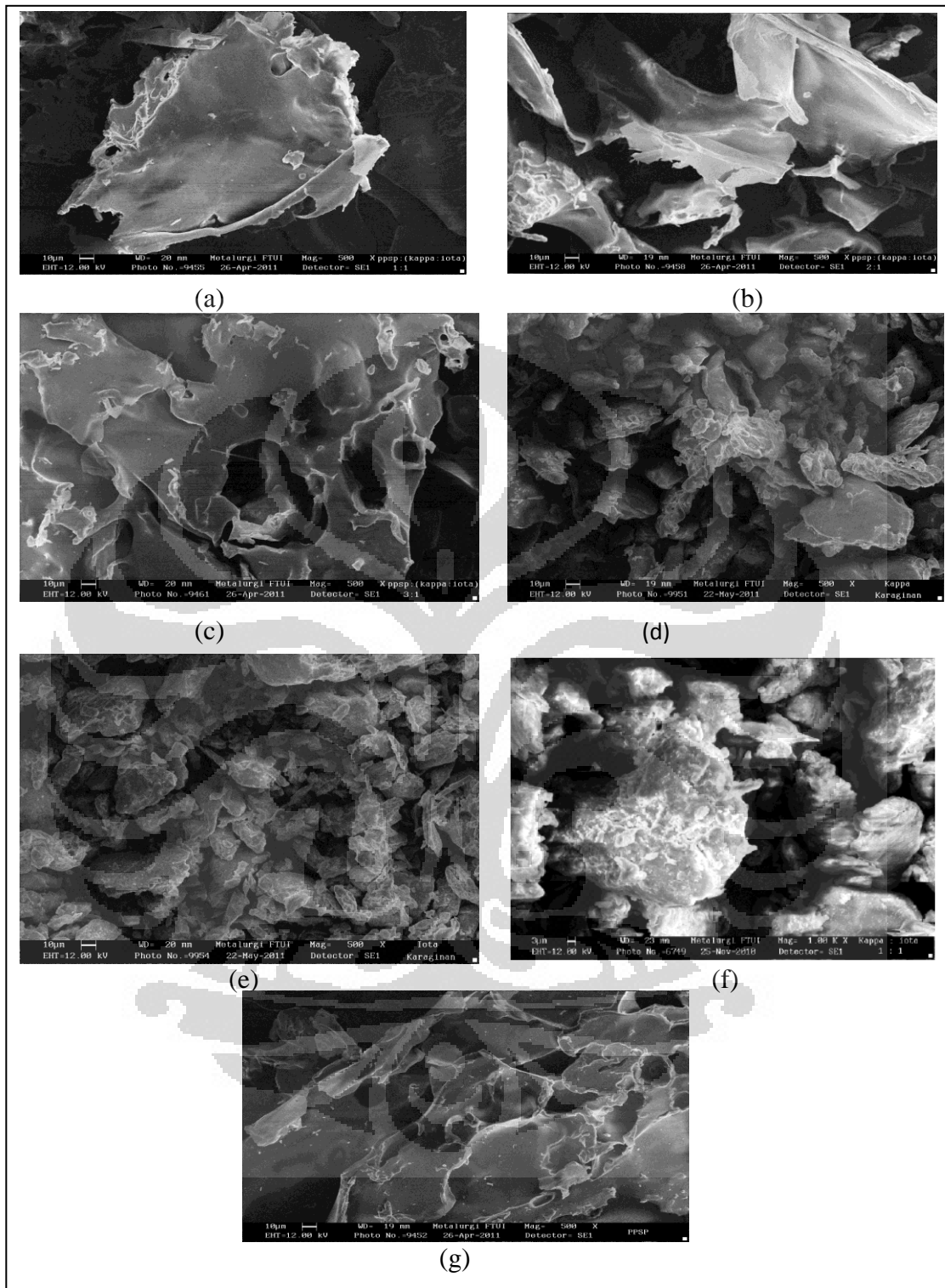


Gambar 4.1 Bentuk partikel dilihat dari mikroskop cahaya terpolarisasi dengan perbesaran 200 x (a) Pati Singkong (b) PPSP

4.3.1.3 Bentuk dan Morfologi Partikel

Bentuk partikel pati singkong, PPSP, kappa karaginan, iota karaginan, dan koproses A, B dan C dapat diamati melalui hasil *Scanning Electron Microscope* (SEM). pada berbagai perbesaran masing-masing ditampilkan pada Gambar 4.2. Pengamatan bentuk partikel dilakukan untuk mengetahui adanya perubahan fisika yang terjadi selama mengalami proses pragelatinisasi dan koproses.

Berdasarkan gambar tersebut tampak bahwa bentuk partikel Koproses A,B dan C memiliki bentuk lempengan film tipis ringan yang tidak beraturan dan halus. Bentuk partikel hasil koproses lebih mirip dengan PPSP, hal ini dikarenakan proses pengeringan pada pembuatan PPSP dan eksipien koproses sama yaitu dengan menggunakan *drum drier*. Hasil pengeringan dengan menggunakan *drum drier* ini umumnya berupa lempengan tipis yang kemudian dihaluskan dengan discmill untuk memperoleh serbuk dengan ukuran partikel yang diinginkan.

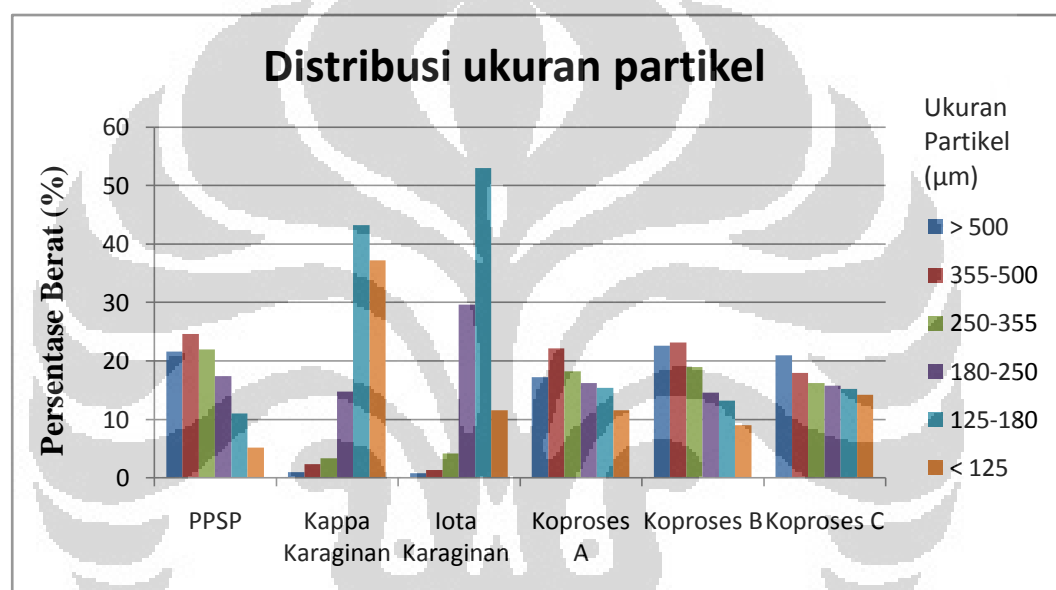


Gambar 4.2 Mikrograf SEM dengan perbesaran 500x (a) Koproses A, (b) Koproses B, (c) Koproses C (1:1), (d) Kappa karagenan, (e) Iota Karagenan, (f) Kappa:Iota (1:1), (g) PPSP

4.3.1.4 Distribusi Ukuran Partikel

Data hasil penetapan distribusi ukuran partikel dapat dilihat pada Gambar 4.3 . Dari data tersebut dapat dilihat bahwa eksipien koproses, untuk koproses A paling banyak terdistribusi pada ukuran partikel 355-500 μm dengan konsentrasi 22,2%, koproses B pada ukuran partikel 355-500 μm dengan konsentrasi 23,2% dan koproses C pada ukuran partikel $> 500 \mu\text{m}$ dengan konsentrasi 21%.

PPSP paling banyak terdistribusi pada ukuran 355-500 μm dengan konsentrasi 24,6%, kappa karaginan pada ukuran 125-180 μm dengan konsentrasi 43,2%, dan iota karaginan pada ukuran 125-180 μm dengan konsentrasi 53%.



Gambar 4.3 Diagram batang distribusi ukuran partikel PPSP, kappa karaginan, iota karaginan dan koproses A, B, C

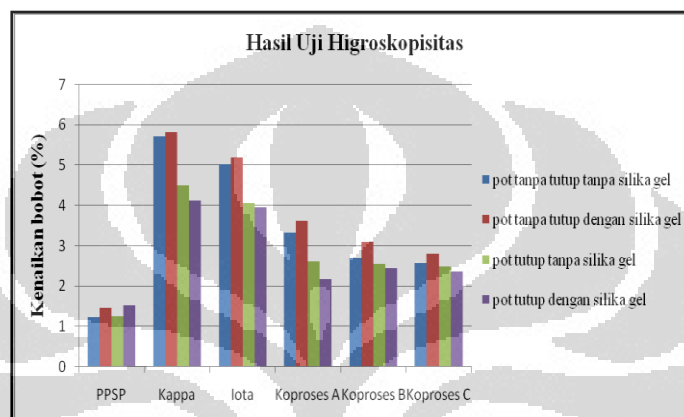
Faktor-faktor kompresi yang mungkin dipengaruhi oleh distribusi ukuran partikel adalah kemampuan alir, kemampuan pemampatan, keseragaman bobot tablet, keseragaman isi, kekerasan tablet dan keseragaman ukuran. Dari data terlihat eksipien koproses A, B dan C mempunyai ukuran partikel yang lebih besar dibandingkan PPSP, Kappa karaginan dan Iota karaginan.

4.3.1.5 Higroskopisitas

Pengukuran higroskopisitas dilakukan untuk mengetahui berapa besar zat menyerap uap air di udara. Pada sebagian besar bahan yang higroskopis,

perubahan tingkat kelembaban dapat sangat mempengaruhi stabilitas kimia, kemampuan alir (*flowability*), dan kemampuan untuk bercampur (kompatibilitas).

Pengukuran dilakukan dengan cara bahan diukur dengan menghitung pertambahan bobot tiap minggunya selama satu bulan pada empat perlakuan, yaitu dalam pot tidak diberi tutup, dalam pot tidak diberi tutup tetapi diberi silika gel, dalam pot diberi tutup tetapi tidak diberi silika gel, dan dalam pot diberi tutup dan silika gel. Data higroskopisitas dapat dilihat pada Gambar 4.4 dan Lampiran 14.



Gambar 4.4. Diagram batang Higroskopis PPSP, kappa karagenan, iota karagenan, dan koproses A, B dan C

Kenaikan rata-rata bobot tertinggi pada PPSP, kappa karaginan, iota karaginan, dan koproses A, B, C terjadi pada pot tanpa tutup dengan silika gel yaitu 2,76 %, 5,82%, 5,19%, 3,61%, 3,09% dan 2,79%. Pada seluruh sampel yang disimpan pada wadah pot tertutup dengan silika gel, peningkatan bobot memiliki persentase terendah. Hal ini menunjukkan penyimpanan sampel sebaiknya dilakukan dalam wadah tertutup rapat dan diberikan silika gel.

Persentase kenaikan bobot tertinggi pada PPSP, kappa karaginan, iota karaginan, dan koproses A, B, C terjadi pada minggu pertama pengukuran. Pada minggu kedua, ketiga, dan keempat terjadi penurunan persentase kenaikan bobot. Persentase kenaikan bobot kappa karaginan lebih tinggi dibandingkan sampel lainnya. Hal ini menunjukkan kappa karaginan merupakan zat yang paling higroskopis diantara keenam sampel. Persentase kenaikan bobot terendah dimiliki oleh koproses C. Hal ini menunjukkan pembuatan koproses dapat menghasilkan eksipien dengan sifat higroskopisitas yang lebih rendah.

4.3.1.7 Kadar Air

Penetapan kadar air dalam suatu zat dilakukan untuk mengetahui jumlah air bebas yang terkandung dalam zat tersebut. Berapa banyak kadar air yang terdapat dalam suatu bahan perlu diketahui karena dapat mempengaruhi laju alir serta kompresibilitas yang berperan dalam kekerasan dan proses pembuatan tablet. Kadar air ditetapkan dengan cara pengeringan pada suhu 105⁰C.

Pada eksipien koproses A, B, dan C menghasilkan kadar air lebih tinggi dibandingkan kadar air PPSP, kappa dan iota karaginan. Kadar air yang tinggi ini dipengaruhi penyimpanan yang kurang rapat sehingga kadar menjadi tinggi.

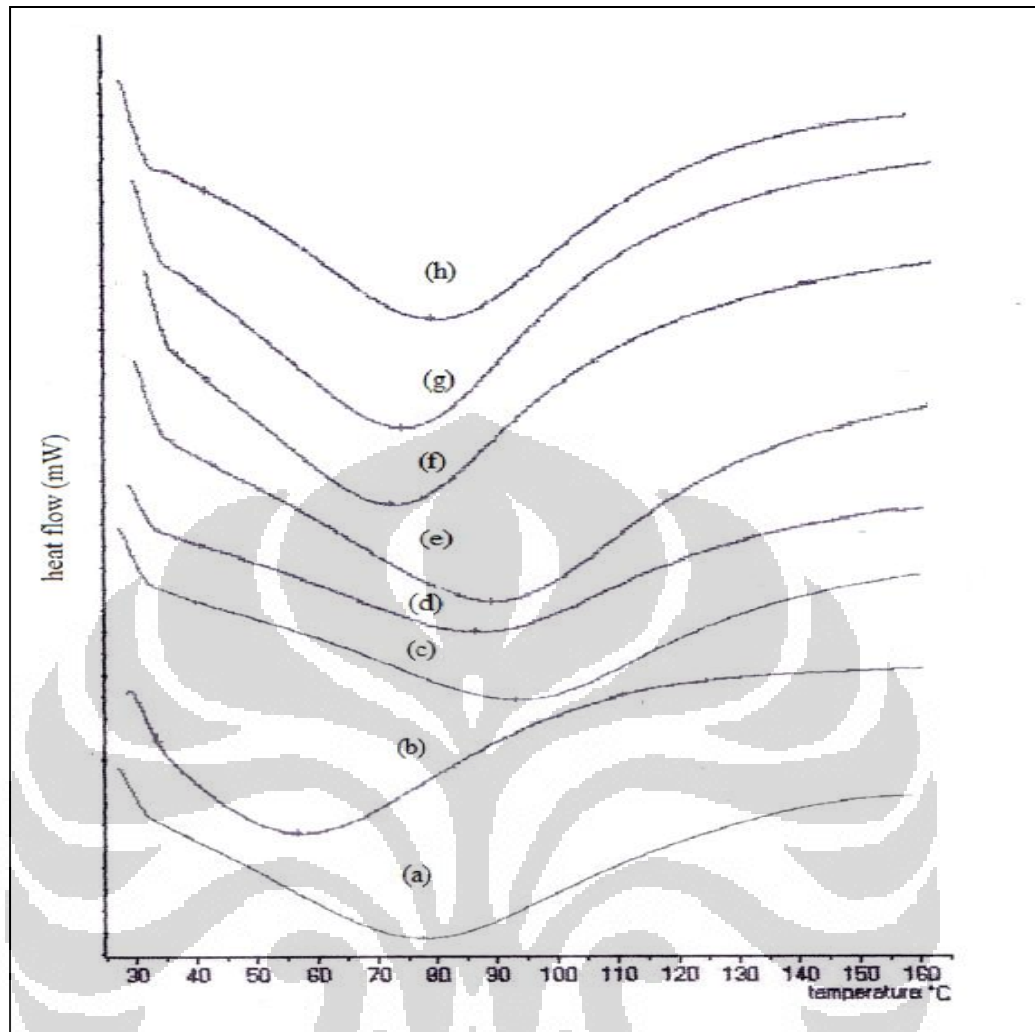
Kadar air semua sampel masih dibawah persyaratan yang diberikan Farmakope Indonesia edisi IV, yakni susut pengeringan pati tidak lebih dari 15 %. Dengan rendahnya kadar air akan membuat bahan tahan lebih lama dalam penyimpanan. Selain itu bahan lebih mudah mengalir karena gaya kohesivitas antara partikel serbuk kecil. Hal ini mempengaruhi daya alir eksipien koproses dalam pembuatan tablet. (Nokodochi, A., 2005). Data pengukuran kadar air dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Data kadar air PPSP, kappa ,iota karaginan, koproses A, B dan C

Sampel	Kadar Air (%)
PPSP	10,15
Kappa	8,6
Iota	8,28
Koproses A	10,62
Koproses B	9,67
Koproses C	8,81

4.3.1.8 Analisis Termal

Analisis termal koproses A, B, C diamati dengan *differential scanning calorimetry* (DSC). Prinsip dasar DSC adalah pengukuran terhadap respon sampel yang mendapat panas, respon diukur merupakan energi dan suhu dari peristiwa termal yang berlangsung selama rentang suhu atau interval waktu yang diteliti (Craig, D. Q. M. & Reading, M, 2007). Hasil karakterisasi menggunakan DSC ditampilkan pada Gambar 4.5.



Gambar 4.5 Termogram (a) Pati singkong, (b) PPSP, (c) kappa karaginan, (d) iota karaginan, (e) campuran kappa-iota karaginan (1:1), (f)koproses A, (g) koproses B, (h)koproses C dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Koproses A memiliki rentang peleburan terletak antara suhu 39,4°C-128,4°C, rentang peleburan koproses B terletak antara suhu 39,9°C-118,5°C, sedangkan rentang peleburan koproses C terletak antara suhu 42,6°C-134,3°C. dan suhu puncak peleburan koproses A terletak pada suhu 70,1°C, pada koproses B memiliki suhu puncak peleburan pada suhu 72,9°C, sedangkan koproses C terletak antara suhu 79,7°C. Rentang peleburan koproses A, B, C berada diantara rentang peleburan PPSP dan karaginan sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat adanya perubahan kimia dalam koproses.

Tabel 4.2 Data Rentang Peleburan dan Suhu Puncak

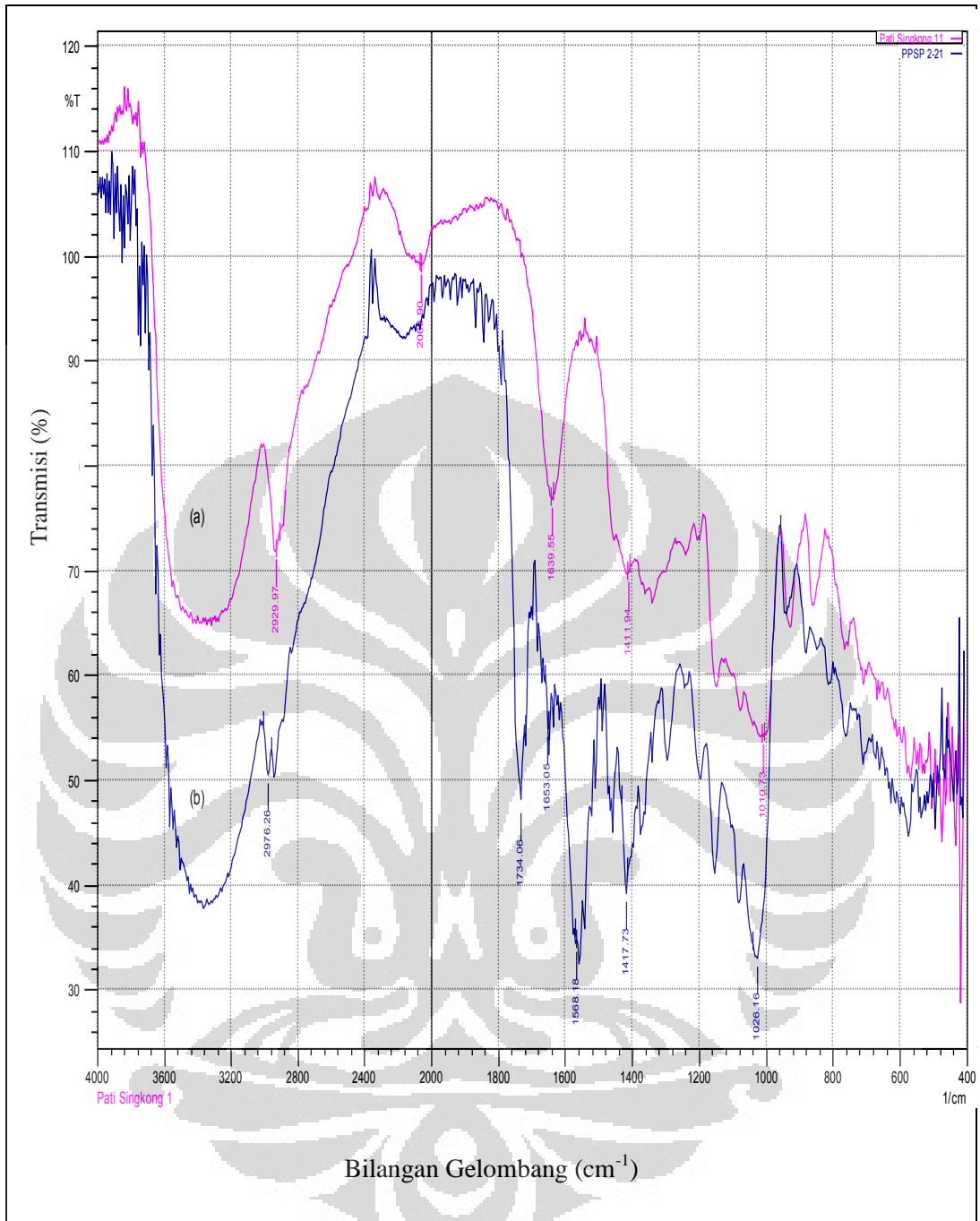
Sampel	Rentang Peleburan (°C)	Suhu Puncak (°C)
Koproses A	39,4 - 128,4	70,1
Koproses B	39,9 - 118,5	72,9
Koproses C	42,6 - 134,3	79,7
PPSP	33,1 - 110,7	55,5
Pati	39,4 - 138,8	78,4
Iota Karagenan	40,0 - 142,1	85,5
Kappa karagenan	40,9 - 153	92,4
Kappa-Iota Karagenan	41,2 - 147,6	87,1

Rentang peleburan pati singkong terletak antara suhu 39,4°C-138,8°C. sedangkan rentang peleburan PPSP terletak antara suhu 33,1°C-110,7°C dan suhu puncak peleburan pati singkong terletak pada suhu 78,4°C, sedangkan pada PPSP memiliki puncak endotermik pada suhu 55,5°C. Dari hasil analisis terlihat perbedaan suhu puncak peleburan antara PPSP dengan bahan asalnya yaitu pati singkong, PPSP mengalami penurunan suhu lebur dibanding pati singkong.

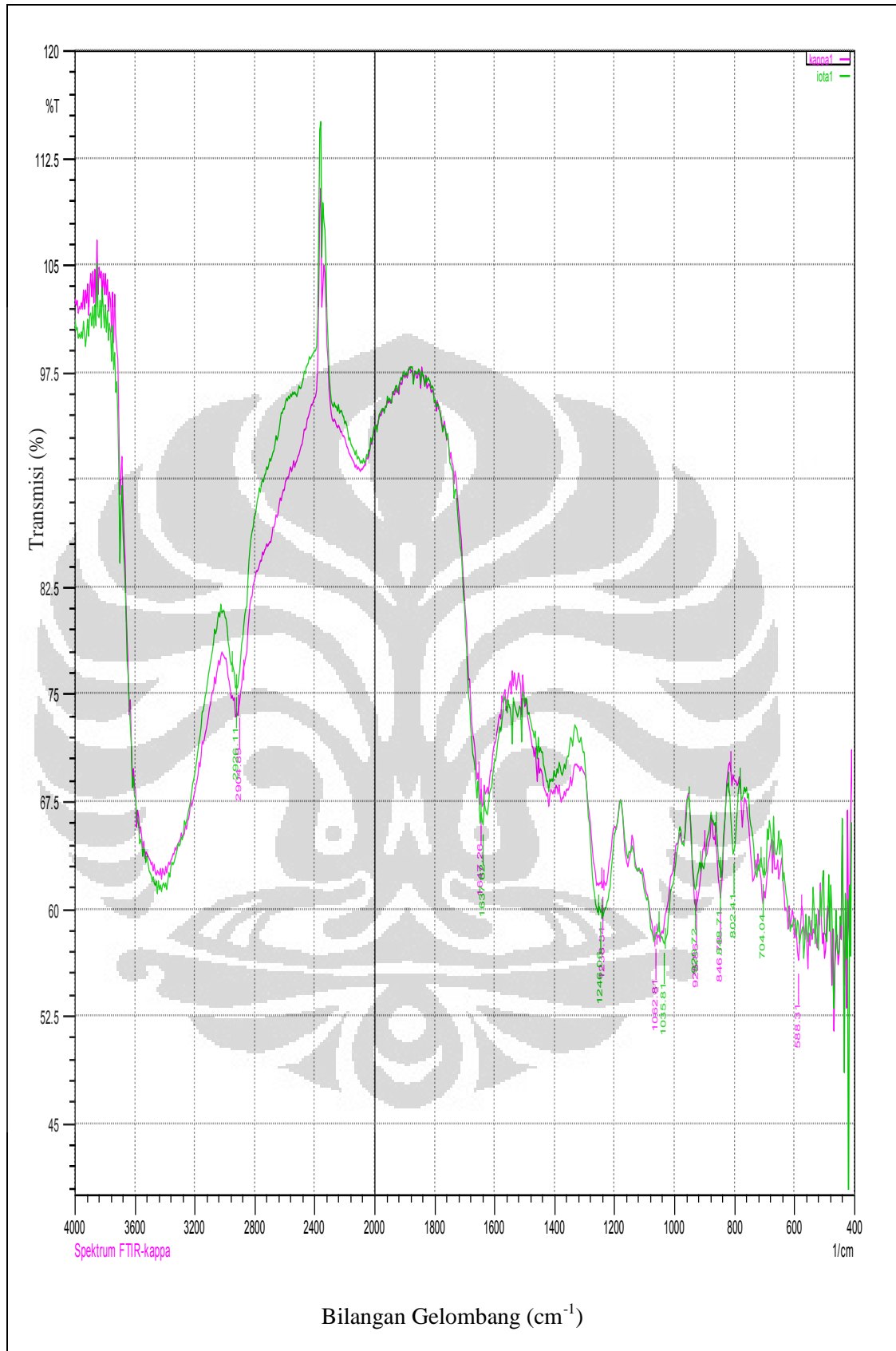
4.3.2 Karakterisasi Kimia

4.3.2.1 FTIR (*Fourrier Transformation Infra Red*)

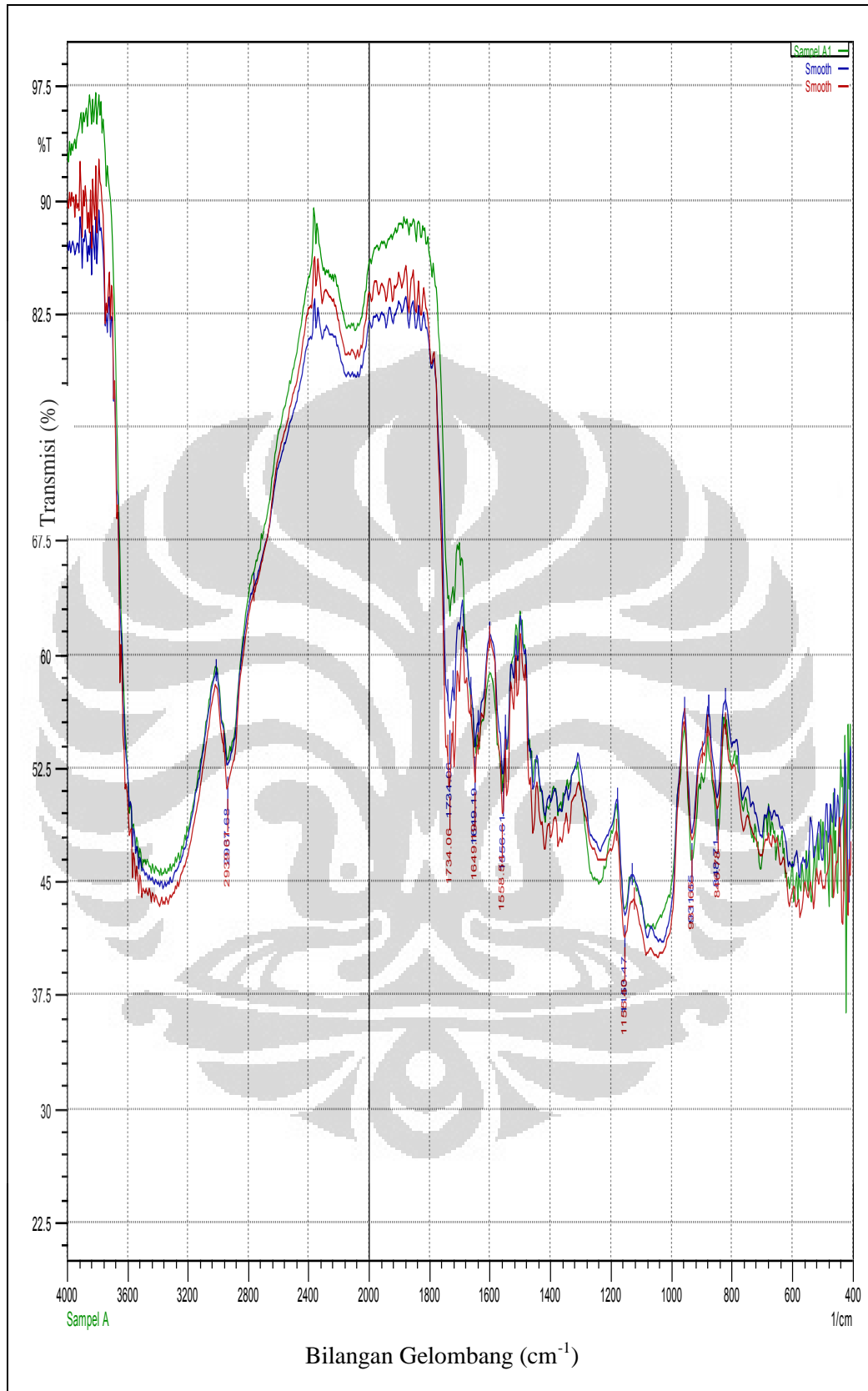
Hasil modifikasi kimia antara pati singkong dengan asam propionat menghasilkan PPSP, yaitu masuknya gugus propionat pada senyawa pati singkong. Spektrum inframerah PPSP memiliki peak pada bilangan gelombang 1734,06 cm⁻¹ yang menunjukkan adanya ikatan ester. (dapat dilihat pada Gambar 4.6). Setelah PPSP dikoproses dengan karagenan kappa dan iota, masing-masing sampel hasil koproses menunjukkan masih adanya peak dari PPSP dan peak dari karagenan kappa dan Iota. Hal ini menunjukkan bahwa hasil koproses tersebut tidak ada perubahan secara kimia pada proses pembuatan koproses, dapat dilihat pada Gambar 4.6 dan Gambar 4.7.



Gambar 4.6 Spektrum Inframerah (a) Pati singkong dan (b) PPSP



Gambar 4.7 Spektrum Inframerah (a) karagenan kappa = ■ and (b) karagenan iota = ■



Gambar 4.8 Spektrum Inframerah (a) koproses A = ■, (b) koproses B = ■ dan (c) koproses C = ■

4.3.2.2 Derajat Substitusi

Derajat substitusi (DS) adalah banyaknya jumlah gugus OH yang tersubstitusi oleh gugus karboksilat. Gugus hidroksil yang terdapat pada pati, baik pada bagian amilosa maupun amilopektin dapat disubstitusi dengan gugus lain untuk mengubah sifat pati. Gugus OH yang dapat disubstitusi pada pati adalah gugus OH dari glukosa pada ujung rantai pereduksi baik dari amilosa maupun amilopektin. Gugus OH pada C-6 merupakan gugus OH yang paling reaktif, selanjutnya adalah C-2 dan C-3 (Wurzburg, O.B., 1989)

Derajat substitusi diketahui dengan cara titrasi asam basa secara tidak langsung menggunakan HCl sebagai titran dan indikator metil merah sebagai penentu titik akhir titrasi. Nilai derajat substitusi yang diperoleh sebesar 0,2. Nilai DS yang diperoleh lebih tinggi dari penelitian terdahulu (Bangun, E. N. C., 2011) dengan menggunakan asam propionat dan memperoleh nilai DS sebesar 0,03, sedangkan pada penelitian terdahulu (Paziri, A., 2008) dengan menggunakan asam propionat anhidrida dan memperoleh nilai DS sebesar 0,071. Hal tersebut disebabkan penggunaan metode yang berbeda dan menghasilkan reaksi yang berbeda pula yaitu dengan menggunakan asam propionat anhidrida. Ini menunjukkan meminimalisasi polaritas dalam medium yang dapat meningkatkan derajat substitusi.

4.3.2.3 Pengukuran pH

Pengukuran pH dilakukan untuk menentukan angka atau bilangan yang menyatakan derajat keasaman suatu zat dalam air. Harga pH adalah harga yang diberikan oleh alat pH meter. Pada eksipien koproses pH lebih tinggi dari pada pH PPSP karena ada pengaruh pH dari karaginan. Eksipien koproses menghasilkan pH terletak antara $\pm 7 - 8$. Sedangkan pati singkong memiliki pH sebesar 6,35 dan PPSP memiliki pH sebesar 6,40. Hal ini menunjukkan proses pencucian pada ppsp mendekati sempurna. Pengukuran pH ditunjukkan dalam tabel 4.2

Tabel 4.3 Data pH Pati singkong, PPSP, kappa karaginan, iota karaginan dan koproses A, B, C

Sampel	pH
Pati singkong	6,35
PPSP	6,40
Kappa karaginan	10,51
Iota karaginan	10,58
Koproses A	8,28
Koproses B	7,7
Koproses C	7,4

4.3.3 Karakterisasi Fungsional

4.3.3.1 Laju Alir

Dari hasil evaluasi laju alir didapat karagenan Iota memiliki laju alir yang cukup baik, yaitu 5,91 g/detik, sedangkan karagenan kappa memiliki laju alir yang buruk, yaitu 2,665 g/detik. Laju alir dari koproses yang dihasilkan sangat buruk yaitu rata-rata 0,05-0,06 gram/detik. Laju alir koproses yang rendah dapat disebabkan oleh *fines*. Laju alir yang rendah juga dapat disebabkan kadar air koproses yang cukup tinggi yang dapat menyebabkan peningkatan gaya kohesi atau daya lekat antar partikel sehingga laju alir menjadi rendah. Tekstur permukaan partikel koproses yang kasar juga dapat meningkatkan gaya gesek antar partikel sehingga menurunkan laju alir (Martin, Bustamante & Chun, 1993). Data rata-rata laju alir dapat dilihat pada Tabel 4.3 dan Lampiran 16.

Tabel 4.4 Data rata-rata laju alir PPSP, kappa, iota karaginan, koproses A, B, C

Sampel	Laju Alir (g/s)
PPSP	0,252
Kappa karaginan	2,665
Iota karaginan	5,910
Koproses A	0,05
Koproses B	0,062
Koproses C	0,065

4.3.3.2 Sudut Istirahat

Semakin landai sudut yang dihasilkan, artinya sudut kemiringan semakin kecil dan semakin baik sifat aliran serbuk tersebut. Nilai sudut istirahat 20° - 40° menunjukkan sifat alir yang baik. Sudut istirahat dipengaruhi oleh bentuk dan ukuran partikel, serta sifat kohesivitas serbuk, dimana makin tinggi kohesivitas maka partikel-partikel semakin mudah berlekatan. Partikel-partikel halus memiliki kohesivitas yang tinggi sehingga tidak dapat mengalir. Semakin halus ukuran partikel suatu massa atau bahan, maka massa tersebut akan sulit mengalir dan membentuk sudut dengan kemiringan yang tinggi.

PPSP, kappa karaginan, iota karaginan, dan koproses A, B, C tidak dapat mengalir sama sekali pada corong alat uji sudut istirahat. Sudut istirahat serbuk-serbuk tersebut menjadi tidak dapat terukur. Hal ini dapat disebabkan oleh laju alir serbuk yang buruk

4.3.3.3 Indek Kompresibilitas

Kompresibilitas adalah nilai dari selisih densitas mampat dengan densitas bulk dari suatu bahan dibagi dengan densitas mampat. Maka faktor-faktor yang mempengaruhi densitas mampat dan densitas bulk juga mempengaruhi kompresibilitas dari suatu bahan. Suatu bahan yang memiliki nilai densitas mampat dan densitas bulk yang tinggi berarti memiliki nilai kompresibilitas yang baik, menandakan bahwa bahan tersebut mudah dicetak. Kompresibilitas bahan tersebut berhubungan erat dengan ukuran partikel dan distribusinya. Makin kecil ukuran partikel, luas permukaan partikel untuk melekat dengan partikel lain akan semakin bertambah sehingga kompresibilitasnya meningkat. Indeks kompresibilitas yang baik adalah $\leq 25\%$ (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995). Data indeks kompresibilitas dapat dilihat pada Tabel 4.4 dan Lampiran 17.

Pada koproses A memiliki nilai indeks kompresibilitas sebesar 29,98% sedangkan nilai rasio Hausner adalah 1,43. Kategori aliran serbuk tersebut termasuk buruk menurut kategori United States Pharmacopoeia 30th, sedangkan koproses B dan C memiliki nilai indeks kompresibilitas berturut-turut: 36,87% dan 34,99%. Nilai rasio Hausner berturut-turut adalah 1,58 dan 1,54. Kategori

aliran serbuk tersebut termasuk sangat buruk menurut kategori *United States Pharmacopoeia 30th* sehingga dapat disimpulkan bahwa koproses tersebut kurang baik untuk tablet cetak langsung karena dapat menurunkan keseragaman bobot tablet. PPSP, kappa karaginan, dan iota karaginan memiliki nilai indeks kompresibilitas berturut-turut: 23,11%, 23,42%, dan 25,00%. Nilai rasio Hausner berturut-turut adalah 1,30; 1,31; dan 1,33 Kategori aliran serbuk tersebut termasuk agak baik menurut kategori *United States Pharmacopoeia 30th*.

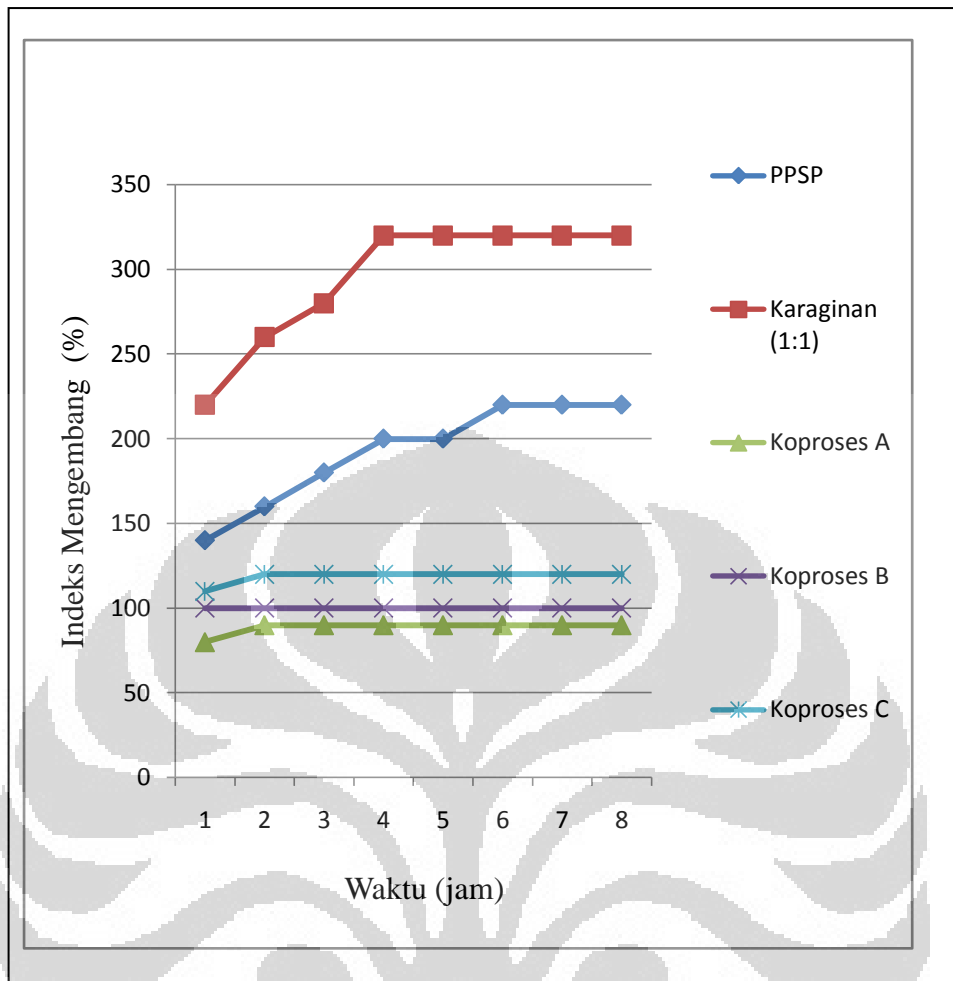
PPSP, kappa karaginan, iota karaginan, dan koproses A, B, C tidak dapat mengalir sama sekali pada corong alat uji sudut istirahat. Sudut istirahat serbuk-serbuk tersebut menjadi tidak dapat terukur. Hal ini dapat disebabkan oleh laju alir serbuk yang buruk.

Tabel 4.5. Data densitas bulk, densitas mampat, indeks kompresibilitas dan rasio Hausner dari PPSP, kappa karaginan, iota karaginan dan koproses A, B, C

Sampel	Density Bulk (g/ml)	Density Mampat (g/ml)	Indeks Kompresibilitas (%)	Rasio Hausner
PPSP	0,14	0,18	23,11	1,3
Kappa Karaginan	0,63	0,82	23,42	1,31
Iota Karaginan	0,64	0,85	25	1,33
Koproses A	0,11	0,16	29,98	1,43
Koproses B	0,12	0,19	36,87	1,58
Koproses C	0,12	0,19	34,99	1,54

4.3.3.4 Kekuatan Mengembang

Kekuatan mengembang merupakan parameter yang menunjukkan kemampuan suatu bahan untuk menjadi penghancur. Oleh karena itu semakin tinggi daya mengembang maka semakin cepat bahan tersebut hancur. Pengukuran daya mengembang dilakukan dalam medium pH 1,2. Pemilihan pH ini disimulasikan seperti pH dalam tubuh dimana pH 1,2 adalah pH lambung. Data masing-masing daya mengembang dapat dilihat pada Lampiran 18.



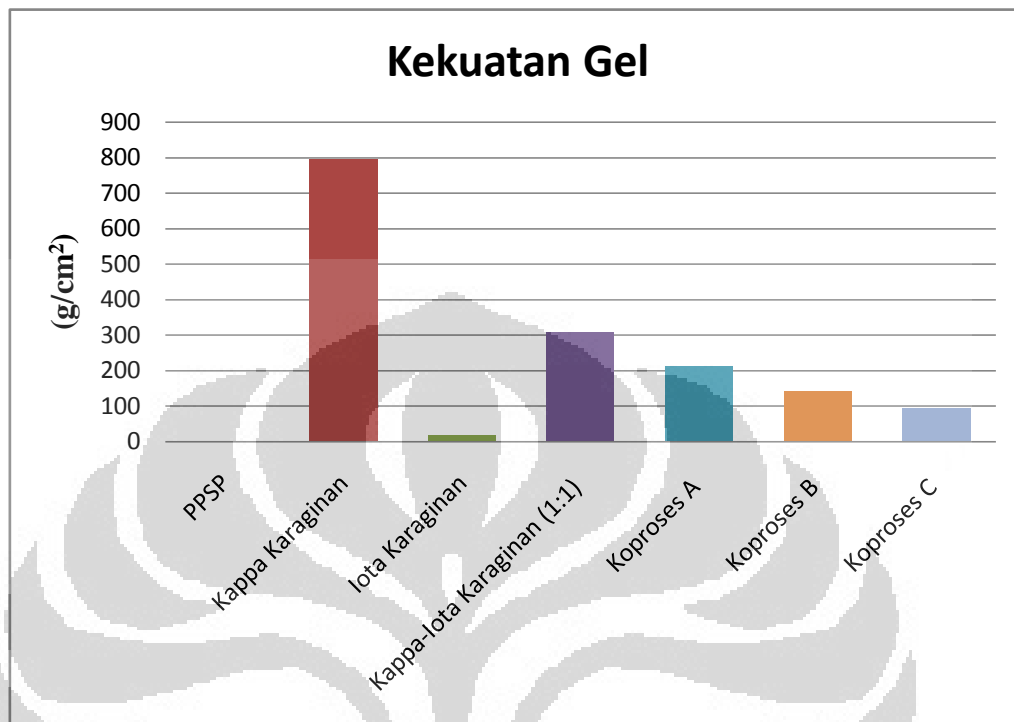
Gambar 4.9. Nilai indeks mengembang PPSP, kappa-iota karaginan (1:1), koproses A, B, C dalam medium HCl pH 1,2, pada suhu kamar selama 8 jam

Hasil pengamatan uji daya mengembang koproses C tertinggi terdapat pada medium HCl pH 1,2. Pengembangan volume dapat mencapai 120% dari volume awal. Daya mengembang eksipien koproses lebih besar pada suasana asam dapat disebabkan oleh sifat karaginan yang mudah terhidrolisis pada suasana asam. Ikatan hidrogen antara rantai polimer yang berdekatan dapat mengalami hidrolisis sehingga pengembangan yang terjadi semakin besar.

4.3.3.5 Kekuatan Gel

Kekuatan gel menggambarkan daya tahan gel terhadap tekanan luar dan sifat kohesivitas gel dalam mempertahankan bentuknya. Kekuatan gel diukur

menggunakan alat *Texture Analyzer*. Hasil pengukuran kekuatan gel dapat dilihat pada Gambar 4.10 dan Lampiran 19.



Gambar 4.10. Diagram batang kekuatan gel PPSP, karagenan kappa, iota campuran kappa-iota (1:1) dan koproses A, B dan C

Kekuatan gel pada kappa karagenan, iota karagenan dan campuran kappa-iota karaginan (1:1) diukur pada konsentrasi 5 % sedangkan PPSP dan koproses A, B, C diukur pada konsentrasi 10 %. Pengukuran kekuatan gel semua sampel tidak dapat disamakan dalam satu konsentrasi, karena perbedaan sifat kekuatan gel dari masing-masing bahan. Karagenan kappa memiliki sifat gel yang kaku, sehingga pada pengukuran lebih dari 5% akan mengakibatkan pengukuran menjadi tidak terbaca. Sebaliknya karagenan iota memiliki sifat gel yang lentur sehingga pada konsentrasi 5% menghasilkan kekuatan gel yang kecil bila dibandingkan dengan karagenan kappa.

Semua eksipien koproses menunjukkan nilai kekuatan gel yang lebih besar dari pada PPSP. Hal ini menunjukkan bahwa koproses memperbaiki sifat kekuatan gel dari PPSP. Kekuatan gel sangat berperan dalam suatu sediaan farmasi, apabila sediaan tersebut ingin diaplikasikan dalam sediaan lepas terkendali.

4.3.3.6 Uji Sineresis

Sineresis adalah keluarnya air dari gel pati yang merupakan akibat dari retrogradasi. Gel dibuat pada konsentrasi 5%, 10% dan 15% dalam aquadest suhu 80°C agar dapat mengembang dan membentuk gel. Koproces A, B, C berdasarkan pengamatan selama 12 jam memiliki kestabilan gel yang baik dan tidak mengalami sineresis pada pengujian diatas karena bahan penyusun koproces tersebut memang telah memiliki ketahanan terhadap sineresis. Gel koproces PPSP-karaginan pada ketiga konsentrasi tersebut tidak mengalami sineresis baik pada suhu kamar maupun pada suhu 10°C. Gel yang dibuat dari PPSP, kappa, iota dan campuran kappa-iota karaginan (1:1) juga tidak mengalami sineresis pada 12 jam pertama. Hal ini menunjukkan gel yang dibuat cukup stabil, bahkan setelah diamati pada 12 jam berikutnya sineresis tetap tidak terjadi.

Tabel 4.6. Data uji sineresis PPSP, kappa karaginan, iota karaginan, campuran kappa-iota karaginan (1:1) dan koproces A, B, dan C pada suhu kamar dan suhu 10°C selama 12 jam

Sampel	Perlakuan	Sineresis		
		5%	10%	15%
PPSP	Suhu Kamar	-	-	-
	Suhu 10°C	-	-	-
Kappa Karaginan	Suhu Kamar	-	-	-
	Suhu 10°C	-	-	-
Iota Karaginan	Suhu Kamar	-	-	-
	Suhu 10°C	-	-	-
Kappa-Iota (1:1)	Suhu Kamar	-	-	-
	Suhu 10°C	-	-	-
Koproces A	Suhu Kamar	-	-	-
	Suhu 10°C	-	-	-
Koproces B	Suhu Kamar	-	-	-
	Suhu 10°C	-	-	-
Koproces C	Suhu Kamar	-	-	-
	Suhu 10°C	-	-	-

4.4 Pembuatan Tablet Mengapung

Pada penelitian ini, tablet mengapung famotidin HCl dibuat dengan metode granulasi basah. Metode granulasi basah dipilih karena eksipien koproses yang dihasilkan tidak dapat dicetak langsung. Pembuatan tablet yang dicetak langsung menyebabkan tablet segera hancur setelah dimasukkan ke dalam medium HCl 0,1 N. Hal ini terjadi karena fase asam dan basa (*gas forming*) didalam tablet terbasahi oleh HCl 0,1 N dan bereaksi menghasilkan gas karbondioksida yang segera mendesak keluar tablet sehingga tablet akan pecah seperti tablet *effervescent*. Dengan metoda granulasi basah, *gas forming* akan terperap di dalam matriks polimer yang digunakan sebagai pengisi sehingga *gas forming* tidak akan segera bereaksi saat berkontak dengan HCl 0,1 N, melainkan bereaksi setelah beberapa saat. Gas karbondioksida yang terbentuk tidak dapat keluar dari tablet dan terperangkap oleh lapisan gel hidrokoloid dari polimer yang digunakan. Hal itu menyebabkan tablet tersebut bergerak ke atas dan mengapung sehingga bertahan lebih lama dalam HCl 0,1 N.

Pada penelitian pendahuluan (*pre-eliminatory study*) telah dilakukan untuk menentukan komposisi formula yang terbaik. Percobaan pertama dilakukan untuk melihat kemampuan eksipien koproses sebagai polimer matriks tablet mengapung tanpa penambahan polimer lain. Formulasi dapat dilihat pada tabel 4.8:

Tabel 4.7 : Pre- Formulasi Tablet Famotidin dengan koproses A,B dan C

Bahan	F1	F2	F3
Famotidin	40	40	40
Koproses A (60 %)	370	-	-
Koproses B (60%)	-	370	-
Koproses C (60%)	-	-	370
Mg Stearat (1%)	5	5	5
Talk (2%)	10	10	10
NaHCO ₃ (15%)	75	75	75
Total	500	500	500

Dari uji pendahuluan yang telah dilakukan, penggunaan eksipien koproses A, B dan C sebagai matriks tunggal pada tablet mengapung ternyata tidak dapat menahan pelepasan obat. Dari percobaan tersebut diketahui formula tablet yang dibuat tidak menghasilkan waktu mengapung (*floating lag time*) yang baik.

Semua tablet telah hancur pada waktu kurang dari 2 jam dalam media HCl 0,1 N seperti yang terlihat pada tabel 4.9

Tabel 4.8 Waktu apung Pre-Formulasi Tablet Famotidin

Parameter	F1	F2	F3
Floating Lag Time	3,17±0,50menit	6,42±0,77menit	6,87±1,10 menit
Total Floating Time	1,8 jam	1,5 jam	1,95 jam

Kemudian dibuat formulasi baru dengan penambahan polimer PVP sebagai pengikat agar dihasilkan waktu apung yang baik. Formulasi sebagai berikut :

Tabel 4.9 Pre-Formulasi Tablet Famotidin dengan penambahan PVP

Bahan	F1	F2	F3
Famotidin	40	40	40
Koposes A (60%)	350		
Koproses B (60%)		350	
Koproses C (60%)			350
PVP (4%)	20	20	20
Mg Stearat (1%)	5	5	5
Talk (2%)	10	10	10
NaHCO ₃ (15%)	75	75	75
Total	500	500	500

Pada formulasi dengan penambahan PVP ternyata tidak menghasilkan waktu apung yang baik dimana polimer tidak mampu menahan pelepasan obat.

Tabel 4.10 Waktu apung Pre-Formulasi Tablet Famotidin dengan PVP

Parameter	F1	F2	F3
Floating Lag Time	9,06±1,07menit	8,06±2,0menit	13,80±2,34 menit
Total Floating Time	2,5 jam	1,6 jam	3,75 jam

Dari uji yang telah dilakukan dengan menggunakan koproses sebagai matriks tunggal dan dengan ditambahkan PVP sebagai polimer pengikat tambahan ternyata tidak dapat menahan laju pelepasan obat dari matriks tablet. Hasil uji disolusi pendahuluan dapat dilihat pada lampiran 38. Oleh karena itu perlu adanya penambahan polimer lain yang lebih kuat dalam pembentukan matriks tablet mengapung dengan memanfaatkan eksipien koproses karagenan dan PPSP yang sudah dibuat.

HPMC merupakan polimer hidrokoloid pembentuk gel tingkat tinggi . selain itu, hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa formula tablet mengapung yang menggunakan HPMC sebagai matriks memiliki kekuatan gel yang baik, sehingga mampu memerangkap CO₂ dengan baik dan mampu mengapung dalam waktu lama (Dave dkk. 2004). Formulasi dibuat sebagai berikut:

Tabel 4.11 Pre Formulasi Tablet Famotidin dengan penambahan HPMC

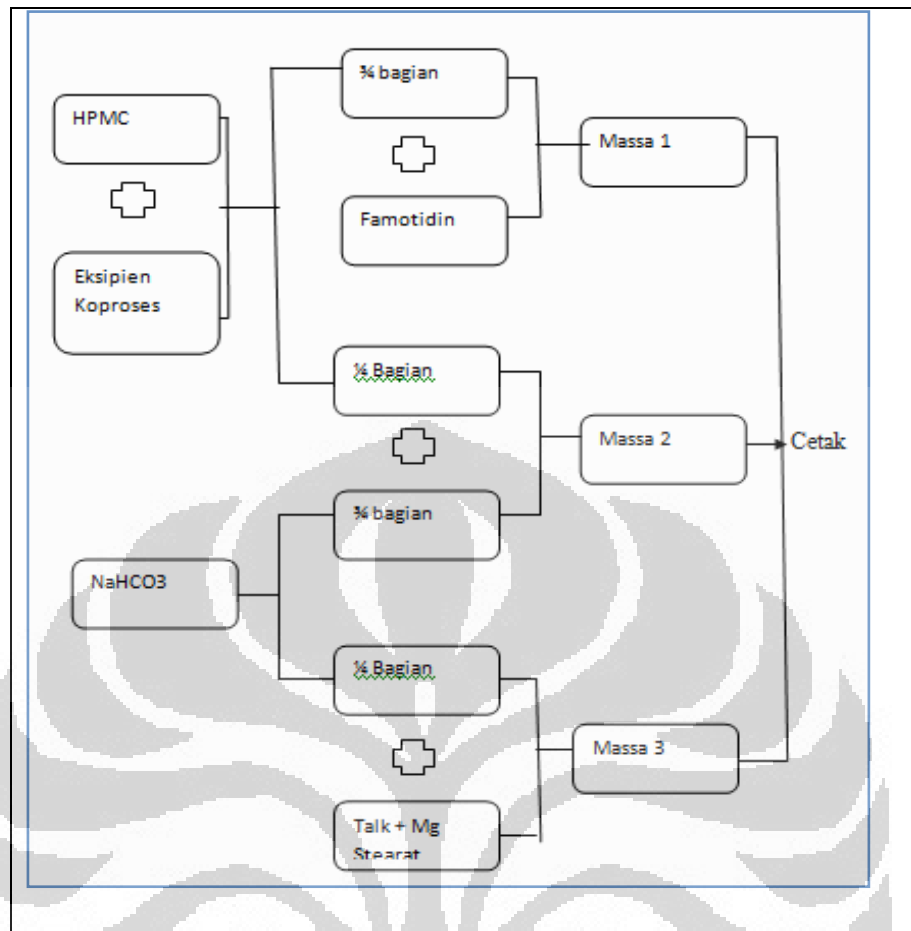
Bahan	F1	F2	F3	F4 (control)
Famotidin	40	40	40	40
Koposes A (60%)	300			0
Koproses B (60%)		300		0
Koproses C (60%)			300	0
HPMC (10%)	75	75	75	375
PVP (4%)	20	20	20	20
Mg Stearat (1%)	5	5	5	5
Talk (2%)	10	10	10	10
NaHCO ₃ (10%)	50	50	50	50
Total	500	500	500	500

Proses pembuatan tablet mengapung pada percobaan ini menggunakan granulasi basah. Hasil uji waktu keterapungan menunjukkan hasil yang baik setelah penambahan HPMC yang ditunjukkan dalam tabel berikut :

Tabel 4.12 Waktu Apung Tablet Famotidin dengan HPMC

Parameter	F1	F2	F3	F4
Floating Lag Time (FLT)	11.42±1,53 menit	15,45± 5,2 menit	17,18± 1,58 menit	8,28 ± 2.54 menit
Total Floating Time (TFT)	18,5 jam	12,4 jam	12,8 jam	22,5 jam

Pada proses pembuatan tablet mengapung famotidin granulasi basah dilakukan dengan cara eksipien koproses dan HPMC dicampur hingga homogen, kemudian campuran dibagi menjadi dua, sebagian digranulasi dengan famotidin dan sebagian lagi digranulasi secara terpisah dengan sebagian NaHCO_3 . Pencampuran ini bertujuan untuk mencegah granul yang mengandung zat aktif famotidin cepat pecah akibat tekanan gas CO_2 yang dihasilkan, sehingga zat aktif dapat dipertahankan untuk tidak cepat dilepaskan. Zat aktif digranulasi dengan matriks agar profil pelepasan obat yang dikendalikan oleh matriks dapat tercapai. Agar tablet dapat mengapung lebih lama NaHCO_3 digranulasi dengan matriks dengan tujuan agar gas CO_2 yang dihasilkan dari reaksi dengan HCl 0.1 N tidak segera keluar dari tablet tetapi tertahan di dalam lapisan gel hidrokoloid yang terbentuk oleh matriks. Untuk mempercepat waktu awal mengapung (*floating lag time*) sebagian NaHCO_3 tidak digranulasi tetapi ditambahkan pada granul kering. Hal ini bertujuan ketika tablet dimasukkan ke dalam medium NaHCO_3 akan segera bereaksi dengan HCl 0,1 N membentuk gas CO_2 sehingga tablet akan cepat terapung. Alur pembuatan tablet disajikan pada Gambar 4.11



Gambar 4.11 Alur Pembuatan Tablet Mengapung

4.5 Evaluasi Tablet Mengapung Famotidin

a. Evaluasi granul

Berdasarkan tabel kategori indeks kompresibilitas, seluruh granul pada tiap formula memiliki sifat alir yang baik. Makin kecil nilai indeks kompresibilitas suatu granul menandakan sifat alir yang makin baik. Dari data pada tabel 4.13 terlihat bahwa formula F4 memiliki sifat alir yang terbaik kemudian diikuti oleh formula F1, F3 dan F2. Parameter lain yang perlu diperhatikan adalah laju alir dan sudut reposanya. Makin besar laju alir suatu granul, makin kecil sudut reposanya hal ini menandakan laju alir granul yang makin baik. Keempat formula mempunyai laju alir berkisar antara 6-8 gram/detik dan sudut reposa $25^{\circ} - 30^{\circ}$.

Semua tablet dari keempat formula tersebut dicetak dengan kekuatan pengempaan yang sama. Oleh karena itu, karakteristik granul akan mempengaruhi karakteristik tablet yang dihasilkan.

Granul dari formula 4 (formula kontrol) mempunyai laju alir tercepat dibanding formula lain. Sedangkan untuk formula dengan eksipien koproses A dengan HPMC dan PVP juga mempunyai laju alir yang baik dan menghasilkan tablet dengan ukuran, bobot dan kekerasan yang seragam.

Setelah massa granul dicetak diperoleh tablet berbentuk bulat pipih dengan kedua permukaan yang rata. Warna tablet pada formula adalah kuning kecoklatan. Tablet tersebut mempunyai diameter yang seragam 12,08 mm dengan ketebalan berkisar antara 4,0 – 4,4 mm. seluruh tablet formula memiliki bobot yang relatif seragam yaitu sekitar 497 – 502 mg dengan kekerasan sekitar 5-6 Kp dan keregangan 0,11-0,89 %. Data evaluasi massa granul dan tablet dapat dilihat pada table 4.13.

b. Evaluasi umum Tablet

Tablet dari ke empat formula memiliki penampilan fisik yang baik, yaitu permukaan halus, rata dan berwarna kuning kecoklatan, kecuali tablet dengan formula 4 berwarna putih karena tidak menggunakan eksipien koproses sebagai matriks tablet dan hanya mengandung eksipien HPMC.

Dari segi keseragaman ukuran, tablet pada semua formula memenuhi persyaratan keseragaman, yaitu diameter tabletnya tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ dan tidak lebih dari 3 kali tebal tablet. Semua tablet dari tiap formula juga memenuhi persyaratan keseragaman bobot tablet. Tidak ada satupun tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 5 % dari bobot rata-rata tablet (Lampiran 31). Laju alir granul dari masing-masing formula menunjukkan hasil yang baik hal ini menyebabkan tablet dari semua formula memiliki ukuran dan bobot yang relatif seragam.

Kekerasan tablet untuk ke empat formula berkisar antara 5-6 kP. Seperti diketahui laju alir dan kompresibilitas granul dapat mempengaruhi kekerasan tablet yang dihasilkan. Namun selain itu, kekerasan tablet juga dipengaruhi oleh polimer yang dikandungnya. Dapat dilihat pada Tabel 4.13, ternyata semua

formula F1, F2 dan F4 mempunyai laju alir dan kompresibilitas yang baik sedangkan F3 mempunyai kompresibilitas yang sedang.

Dari semua formula memenuhi syarat keregasan tablet yakni kurang dari 1%. Keregasan tablet umumnya berhubungan dengan kekerasannya. Formula 1 mempunyai keregasan yang lebih rendah dari ke empat formula lainnya.

Tabel 4.13 Hasil Evaluasi Massa Tablet dan Tablet Mengapung

Parameter	F1	F2	F3	F4
indeks kompresibilitas	12.78	14.69	18.29	12.04
Rasio Hausner	1.14	1.17	1.22	1.13
Laju Alir (g/det)	7.212	8.28	8.08	6.7
Sudut Reposa	26.2	28.5	28.2	25.6
Keseragaman Bobot	500.25±1.97	499.55±1.905	499.9±2.183	500.5±1.762
Keseragaman Ukuran (mm)				
Diameter	12.1±0.027	12.095±0.07	12.1±0.026	12.124±0.049
Tebal	4.21±0.07	4.19±0.057	4.17±0.038	4.436±0.003
Kekerasan (kp)	5.69 ± 0.33	5.64 ± 0.28	5.53 ± 0.19	5.47 ± 0.17
Keregasan (%)	0.11±0.0	0.55±0.0	0.899±0.0	0.390±0.0
Kandungan Obat (%)	98.53±0.66	95.97±0.697	98.193±0.34	98.53±0.34
Waktu awal mengapung (menit)	11.42 ± 1.53	15.45 ± 5,2	17,18 ± 1.58	8,28 ± 2.54
Lama mengapung (menit)	18,5 jam	12,4 jam	12,8 jam	22,5 jam

4.6 Uji Keterapungan

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

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

Uji ini dilakukan dengan cara tablet dicelupkan ke dalam beaker gelas berisi 100 ml medium HCl 0,1 N dengan pH 1,2. Data hasil uji keterapungan dapat dilihat pada tabel.4.13. FLT pada formula yang menggunakan eksipien koproses formula 1 sebesar 11,42 menit. Sedangkan formula 2 dan formula 3 masing-masing 15,45 menit dan 17,18 menit. Sedangkan formula 4 yang menggunakan HPMC mengapung lebih cepat 8,28 menit. Hal ini dikarenakan HPMC mampu membentuk gel dengan cepat dan gel yang dihasilkan cukup kuat untuk memerangkap CO₂. Semakin pendek waktu awal mengapung semakin baik, karena tablet dapat dengan segera mengapung dan terhindar dari gerakan pengosongan lambung sehingga waktu tinggal di dalam lambung menjadi lama. Hanya formula kontrol yang dapat mengapung 22,5 jam, sedangkan formula koproses yang lain yakni formula 1 sebesar 18,5 jam yang mendekati Formula 4. Untuk formula 2 dan formula 3 dengan koproses karagenan dan pps dengan perbandingan 1: 2 dan 1 : 3 dimana lebih banyak ppsnya, gel yang terbentuk tidak dapat menahan CO₂ yang dihasilkan matriks, sehingga matriks tidak dapat bertahan lama.

4.7 Pembuatan Kurva Kalibrasi Famotidin

Berdasarkan hasil percobaan, larutan famotidin dalam medium asam klorida 0,1 N memberikan serapan maksimum pada panjang gelombang 265,0 nm (Gambar 4.27). Panjang gelombang yang diperoleh tersebut tidak bergeser dari yang dicantumkan pada literatur. Persamaan kurva kalibrasi kalium diklofenak dalam medium asam klorida 0,1 N adalah $y = -0,004 + 0,030 x$ dengan nilai $r = 1,0$. Hasil yang lengkap dapat dilihat pada Lampiran 21

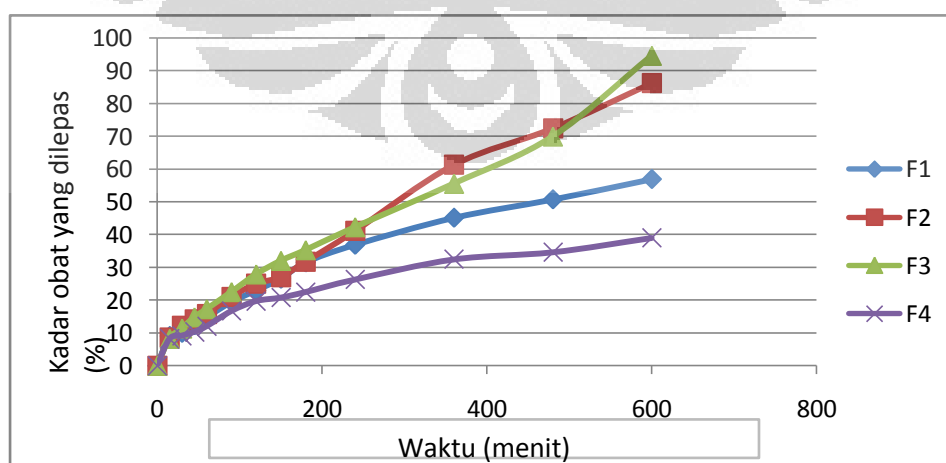
4.8 Uji Pelepasan Obat

Tablet mengapung merupakan sediaan yang diharapkan mampu memberikan profil pelepasan obat yang terkendali, untuk melihat profil pelepasan obat, dilakukan uji disolusi selama 10 jam di dalam medium HCL 0,1 N suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan menggunakan alat uji disolusi tipe 2 (tipe dayung) dengan kecepatan 50 rpm. Sampel diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 265,0 nm.

Tabel 4.14 : Profil Pelepasan Famotidin dari Matriks Tablet Mengapung.

sampling (menit)	F1		F2		F3		F4	
0	0	± 0	0	± 0	0	± 0	0	± 0
15	9.08	± 0.6	8.63	± 0.6	8.23	± 1.02	8.2	± 0.77
30	10.03	± 0.44	12.22	± 2.06	11.37	± 0.92	9.17	± 0.79
45	12.36	± 0.76	14.11	± 1.86	14.79	± 0.7	10.32	± 0.61
60	14.75	± 0.94	15.78	± 1.27	17.28	± 0.49	12.03	± 0.58
90	19.41	± 0.56	21.01	± 1.21	22.49	± 0.12	16.68	± 0.71
120	22.97	± 0.62	24.98	± 2.84	27.89	± 0.81	19.72	± 1.82
150	26.51	± 0.38	27.05	± 1.5	32.01	± 1.32	20.78	± 0.67
180	31.5	± 1.83	31.72	± 2.99	35.28	± 0.81	22.47	± 0.49
240	36.88	± 1.27	41.1	± 2.55	42.28	± 1.16	26.29	± 0.27
360	45.13	± 1.26	61.28	± 1.48	55.55	± 0.53	32.44	± 0.19
480	50.73	± 2.08	72.44	± 1.72	69.95	± 2.39	34.63	± 0.21
600	56.92	± 1.3	86.21	± 1.92	94.58	± 2.1	39	± 1.15

Dari tabel tersebut dapat dilihat bahwa dalam waktu 10 jam, pelepasan obat terbesar terdapat pada formula 3 (formula dengan Koproses C perbandingan karagenan : PPSP 1 : 3) yaitu sebesar 94,58 %. Kemudian diikuti dengan formula 2 (formula dengan Koproses B dengan perbandingan karagenan : PPSP 1 : 2) sebesar 86,21% dan formula 1 (formula dengan Koproses A perbandingan karagenan : PPSP 1 : 1) dengan pelepasan sebesar 56,92 %. Nampak bahwa kekuatan gel eksipien koproses dari formula 2 dan formula 3 sangat lemah serta kecepatan awal mengembang lebih lama dari formula 1 dan formula 4.



Gambar 4.12. Profil Pelepasan Famotidin dari Matriks Tablet Mengapung Berdasarkan Waktu

Profil pelepasan obat dari sediaan tablet mengapung ini dianalisis dengan mencocokkannya terhadap beberapa persamaan kinetika pelepasan obat seperti kinetika orde nol, orde satu, Higuchi dan Korsmeyer-Peppas. Sediaan yang menunjukkan profil pelepasan obat yang mengikuti persamaan orde nol menunjukkan kecepatan pelepasan yang konstan dari waktu ke waktu tanpa terpengaruh oleh konsentrasi obat dalam sediaan.

Profil pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde satu menunjukkan kecepatan pelepasan obat yang tergantung konsentrasi obat di dalamnya. Kinetika Higuchi menjelaskan profil pelepasan obat yang tergantung oleh akar waktu. Kecepatan pelepasan obat makin lama makin lambat. Dari tiap persamaan kinetika yang dicocokkan, diperoleh nilai konstanta pelepasan obat (k), koefisien korelasi (r), dan nilai eksponen difusi Peppas (n). Berdasarkan data pada tabel 4.15 bahwa Formula 2 dan formula 3 mengikuti kinetika orde nol, sedangkan formula 1 dan formula 4 mengikuti kinetika Higuchi.

Mekanisme pelepasan obat dapat diketahui berdasarkan persamaan Korsmeyer-Peppas. Analisis mekanisme pelepasannya diperhatikan berdasarkan nilai n atau eksponen pelepasan. Untuk sediaan dengan geometri silindris seperti tablet, jika nilai $n < 0,45$ maka pelepasan zat aktif mengikuti mekanisme difusi Fickian sedangkan jika nilainya berada dalam rentang $0,45 < n < 0,89$ maka pelepasan zat aktif mengikuti mekanisme difusi non-Fickian. Berdasarkan hasil yang ditampilkan pada Tabel 4.15, diketahui bahwa mekanisme pelepasan obat berbeda-beda. Formula I mempunyai nilai n dalam rentang $0,45 < n < 0,89$ yang berarti pelepasan obatnya mengikuti mekanisme difusi non Fickian. Untuk formula 4 mempunyai nilai $n < 0,45$ yang berarti pelepasan obatnya mengikuti mekanisme pelepasan difusi Fickian. Pada mekanisme ini, pelepasan zat aktif disebabkan oleh difusi terkendali. Pelepasan obat terjadi karena medium disolusi memasuki matriks polimer kemudian melarutkan dan mengangkut obat yang terlarut tersebut keluar dari dalam matriks melalui pori-pori matriks. Karena mengikuti kinetika Higuchi, pelepasan obat dari dalam sediaan tidak konstan pada setiap waktu, melainkan lebih lambat. Hal itu terjadi karena jarak difusi obat dari dalam pori-pori sediaan makin besar, sehingga membutuhkan waktu yang lebih lama untuk membawa obat tersebut keluar dari dalam sediaan.

Diketahui dari hasil perhitungan statistik (ANOVA dan T-test) bahwa keempat formula pada penelitian ini memiliki profil pelepasan obat yang tidak berbeda secara bermakna ($\alpha > 0,05$), lihat Lampiran 49.

Tabel 4.15 Model kinetika pelepasan obat

PARAMETER	Model kinetika pelepasan obat			
	Orde Nol	Orde Satu	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
			F1	
r	0.9763	0.9052	0.9967	0.9910
k	0.0008	0.0029	0.0248	0.0186
n				0.5367
			F2	
r	0.9972	0.9487	0.9819	0.9865
k	0.0014	0.0036	0.0390	0.0140
n				0.6276
			F3	
r	0.9956	0.9324	0.9794	0.9948
k	0.0014	0.0036	0.0395	0.0138
n				0.6367
			F4	
r	0.9661	0.8983	0.9952	0.9896
k	0.0005	0.0024	0.0158	2.2E-02
n				0.4494

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN-SARAN

5.1 KESIMPULAN

1. Modifikasi pati singkong secara kimia dan fisika melalui esterifikasi dengan anhidrida propionat dengan medium aquades pada kondisi suhu 15°C dan pragelatinasi dengan *drumdryer* menghasilkan DS 0,2.
2. Pembuatan eksipien koproses antara PPSP dengan campuran karagenan kappa: Iota dengan perbandingan 1:1 dapat meningkatkan nilai fungsionalnya dibanding bentuk tunggalnya.
3. Eksipien koproses karagenan A, B dan C tidak dapat digunakan sebagai matriks tunggal pada sediaan tablet mengapung karena menghasilkan massa yang rapuh.
4. Eksipien koproses A dengan karagenan : PPSP dengan perbandingan 1 : 1 setelah ditambahkan HPMC dan PVP merupakan formula yang terbaik dibandingkan tablet dengan eksipien koproses B dan C.
5. Profil pelepasan obat dari matriks koproses A dengan HPMC dan PVP menunjukkan pelepasan terkendali yang mengikuti persamaan Higuchi dan Model Difusi Non Fickian.

5.2 SARAN

Perlu dilakukan optimasi terhadap formula eksipien koproses dengan menggunakan eksipien-eksipien yang lain untuk meningkatkan fungsi dan manfaat eksipien koproses sebagai sediaan matriks lepas terkendali.

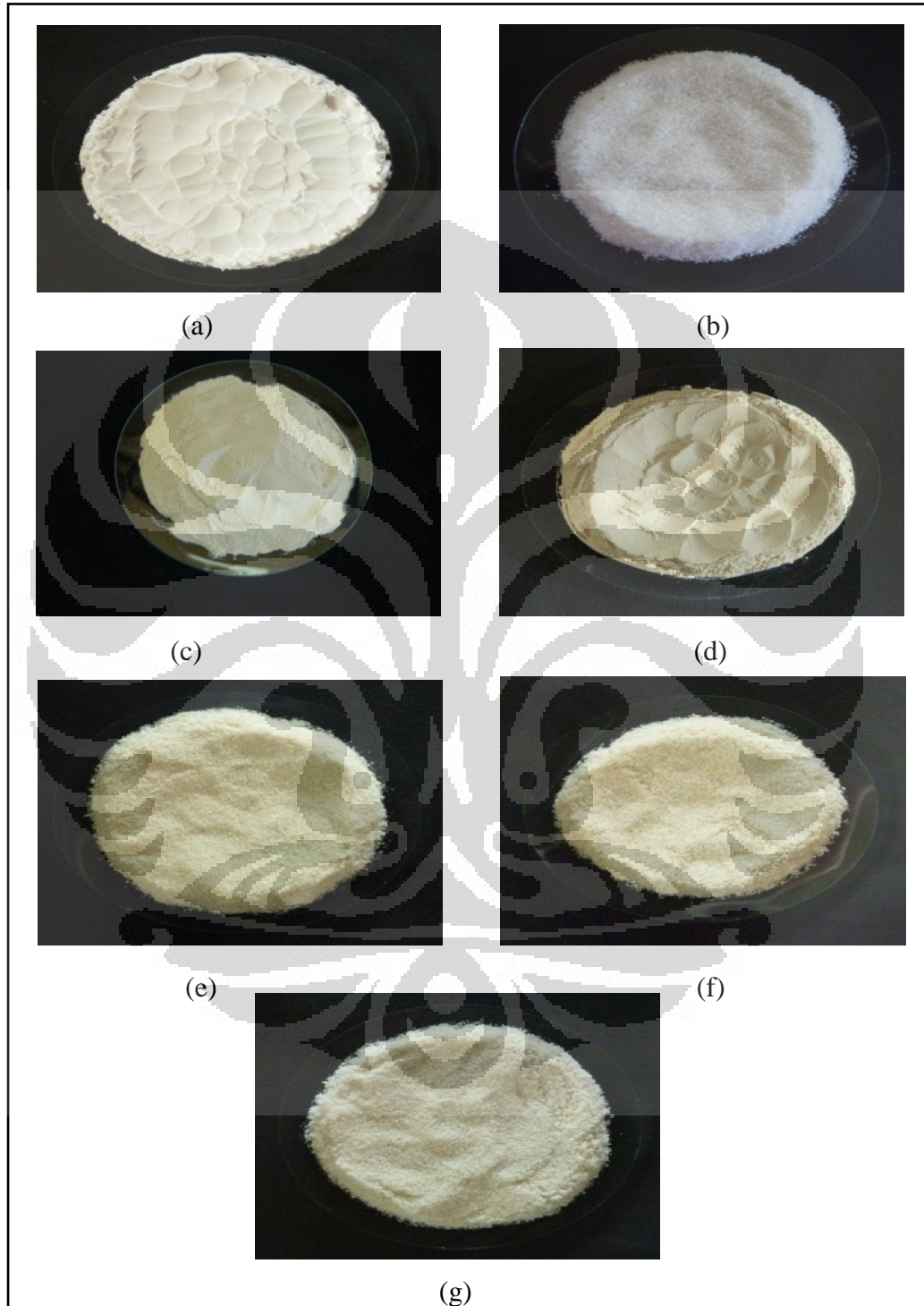
DAFTAR ACUAN

- Aminabahvi, T.M. & S.A. Agnihorti. 2004. Controlled Release of Clozapine
- Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia, edisi IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Anonim. 2003. *The United State Pharmacopeia 26th edition and National*
- Ansel, H.C., Allen Jr. L.V. & Popovich, N.G. 1999. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Lippincott Williams and Wilkins. London: 231-232.
- Arora, S., J. Ali, A. Ahuja, R.K. Khar dan S. Baboota. 2005. Floating Drug Delivery Systems: A Review. *AAPS PharmSciTech*. 6 (3): Artikel 47.
- Banakar, U.V. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Marcel Dekker, Inc., New York.
- Banker, SG., et al. 1986. *Tablets*. Dalam : Lachman, L. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Third Edition. Philadelphia: (293-317).
- Bolhuis GK, Chowhan ZT. *Materials for direct compaction*. In: Alderborn G, Nystrom C, eds. Pharmaceutical Powder Compaction Technology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1996:419–500.
- Bubnis, W.A. 2000. Carrageenan. Diakses dari pada tanggal 11/01/2011 15:17:17
- Cartensen, JT dan Rhodes, CT. *Drug Stability Principles And Practices*. 3rd edition. Marcell Dekker Inc., New York. 2000: 215, 229
- Cindy H. Dubin Drug Delivery Technology June 2007 Vol 7 No.6
Controlled Release. 96:245-249.
- Dave, B.S., Avani, F.A. dan Madhabhai. (2004). Gastroretentive drug delivery system for prolonged gastric residence: an overview. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Vol. 5, Artikel 34, 1-6.
- Fadilah, YC. Danarto, Wiratni, dan Moh. Fahrurrozi, Pengaruh Kondisi Proses Pada Pengolahan Euchema Cottoni Terhadap Rendemen dan Sifat Gel Karagenan,
- Formulary 21st edition*. United State Pharmacopeial Convention, Inc,
- Food Marine Colloids Corp (FMC Corp). 1977. *Carrageenan*. Marine Colloid Monograph Number One. Springfield New Jersey. USA : Marine Colloid Division FMC Corporation page. 23-29. New Jersey. USA
- Formulation and Evaluation of Famotidine Floating Tablets M. Jaimini, A.C. Rana and Y.S. Tanwar *Current Drug Delivery*, 2007, 4, 51-55

- French, D. 1984, Organization of Starch Granules. Dalam: R.L. Whistler, J.N. Bemiller & E.F. Paschall (eds.). *Starch : Chemistry academic and Technology*. Academic Press, Inc. New York.
- Gennaro, A.R. (1990). *Remingtons* (Ed. ke-18). Pennsylvania: Mack Printing Company, 1676-1682.
- Glicksman, M. 1983. Red seaweed extracts (agar, carrageenan, furcelleran). pp. 73-113. In M. Glicksman (ed). *Food hydrocolloids*, Vol II. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Guisley, K.B., N.F. Stanley, P.A. Whitehouse. 1980. Carrageenan. Dalam *Handbook of Water Soluble Gums and Resin*. Mc Graw Hill Book Company. New York. 5:1-29.
- Gupta, P., Nachaegari K, S. And Bansal, AK. 2006. *Improve excipient functionality by coprocessing*. In A. Katdare & M.V. Chaubal (eds.). *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems*. p.109-126.
- Jamini, M., Rana, A.C. dan Tanwar, Y.S (2007). Formulation and evaluation of famotidine floating tablets. *Current Drug Delivery*, Vol.4, 51-55
- Lachman, L., H.A. Lieberman & J.L. Kanig. 1986. *The Theory dan Practice of Industrial Pharmacy 3rd edition*. Lea & Febiger, Philadelphia: 678-685; 893-896; 934
- Lee, V.H., JR. Robinson. (ed.). *Controlled Drug Delivery : Fundamentals and Application*, 2nd edition, Revised and Expanded. Marce Dekker Inc., New York. 1987:6-7, 97-103, 119.
- Lordi, N.G. 1986. Sustained released dosage form. In Lachman, L., H A Lieberman, and J.L. Kanig (eds.) *The theory and practice of industrial pharmacy 3rd Ed*. Philadelphia : Lea & Febiger. 2 (3) : 430 -470.
- Marshal, K. *Compression and Consolidation of Powdered Solids*. Dalam : Lachman, L. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Third Edition. Philadelphia: (66-67)
- Nachaegari K, S. and Bansal AK. 2004. Coprocessed excipients for Solid Dosage Forms. *Pharmaceutical Technology*: 54-58 pharmtech.findpharma.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=81434 1/11/2011 10:38 AM
- Patel, S.S. (2006). Pharmaceutical significance of chitosan: a review: 17 hln. www.pharmainfo.net, 20 Februari 2011, pk. 09.34
- Paziri, Amat. 2008. *Uji Karakter Pragelatinisasi Pati Singkong Propionat Sebagai Eksipien Dalam Sediaan Farmasi*. Depok: Skripsi Sarjana Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.

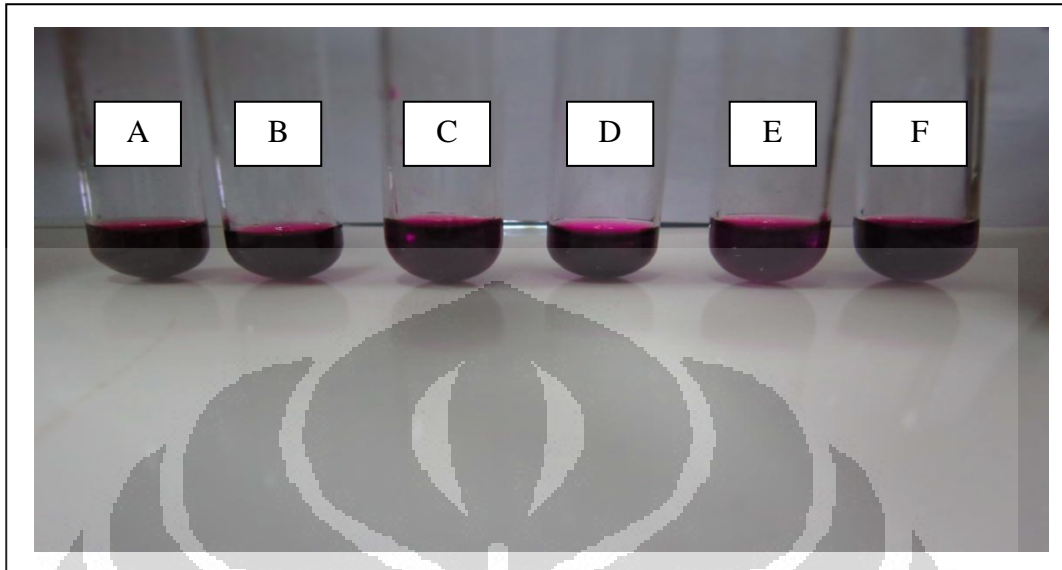
- Peppas, N.A., & J. Siepmann. 2000. Modelling of Drug Release from Delivery Systems Based On Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews* 48: 139-157.
- Robinson, J.R., and Lee, V.H.L. 1987. Controlled Drug Delivery, Fundamental, and Applications. Second edition. Revised and Expanded. Marcel Dekker, hlm 7, 295
- Shargel, L. & Andrew B.C. 1988. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Terj. dari Biopharmaceutics and Applied Pharmacokinetics, oleh Fasich & S.Sjamsiah. Airlangga University Press, Surabaya
- Suryaningrum, T.D. 1988. *Kajian Sifat-Sifat Mutu Komoditas Rumput laut budidaya jenis *Euchema Cottonii* dan *Euchema Spinosum**. Bogor: Tesis Progam Pasca Sarjana. Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan. Institut Pertanian Bogor.
- Swinkels, JJM. 1985. *Starch, Sources, Chemistry, and physics*. Dalam Starch Conversion Technology. Ed. By G.M.A. Van Beynum and J.A Roels. New York & Basel, Marcel Dekker. 1985:15-46
- Tiwari SB, Rajabi-Siahboomi AR. *Modulation of drug release from hydrophilic matrices*. Pharm. Tech. Eur. 2008, Accessed at <http://www.ptemag.com/>. 73.
- Uday, 2006,. Design and Evaluation of Gastroretentive Floating Drug Delivery System Of Atenolol, Pharmaceutical Technology H.K.E.S. College Of Pharmacy, Gulbarga.
- Venugopal, 2009, *Seaweed Hydrocolloid in Marine Products for Healthcare*, CRC Press 2008 :297–338
- Wade, A & P.J Weller. 1994. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd ed. The Pharmaceutical Press, London : 491-492.
- Wilson, G.C. dan Washington, N. (1989). The stomach: its role in oral drug delivery. *Dalam* : Arora, S. dkk. (2005). Floating drug delivery systems : a review. *AAPS PharmSciTech*, Vol.6,No.3, Artikel 47.
- Winarno FG. *Kimia Pangan Dan Gizi*. Jakarta : Gramedia Pustaka Utama. 1997.15-43
- Whistler, RL., Bemiller, JN., Paschall,EF.1984. Starches Chemistry and Technologi. Edisi 2. Academy Press Inc. 670-672.
- Wurzburg, O.B. 1989. *Introduction of modified starch*. Dalam *Modified Starches : Properties and uses*. CRC Press Inc. Florida : 4-15
- Wurzburg, O.B. 1989. *Introduction of Chemical Structur of starch*. Dalam Wuzburg, O.B. modified Starch Properties and Uses. CRC Press, Inc,Florida 4-10.

Lampiran 1
Serbuk Pati Singkong PPSP, Kappa Karaginan, Iota Karaginan
dan Koprosoes A, B, C

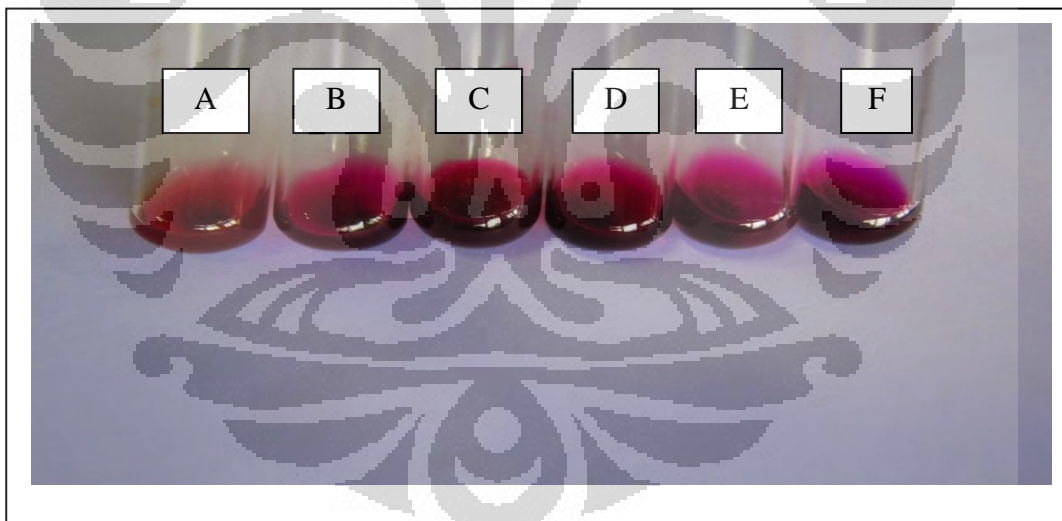


Keterangan: (a) Pati singkong (d) Iota Karaginan (g) Koprosoes C
(b) PPSP (e) Koprosoes A
(c) Kappa Karaginan (f) Koprosoes B

Lampiran 2
Identifikasi warna air cucian PPSP

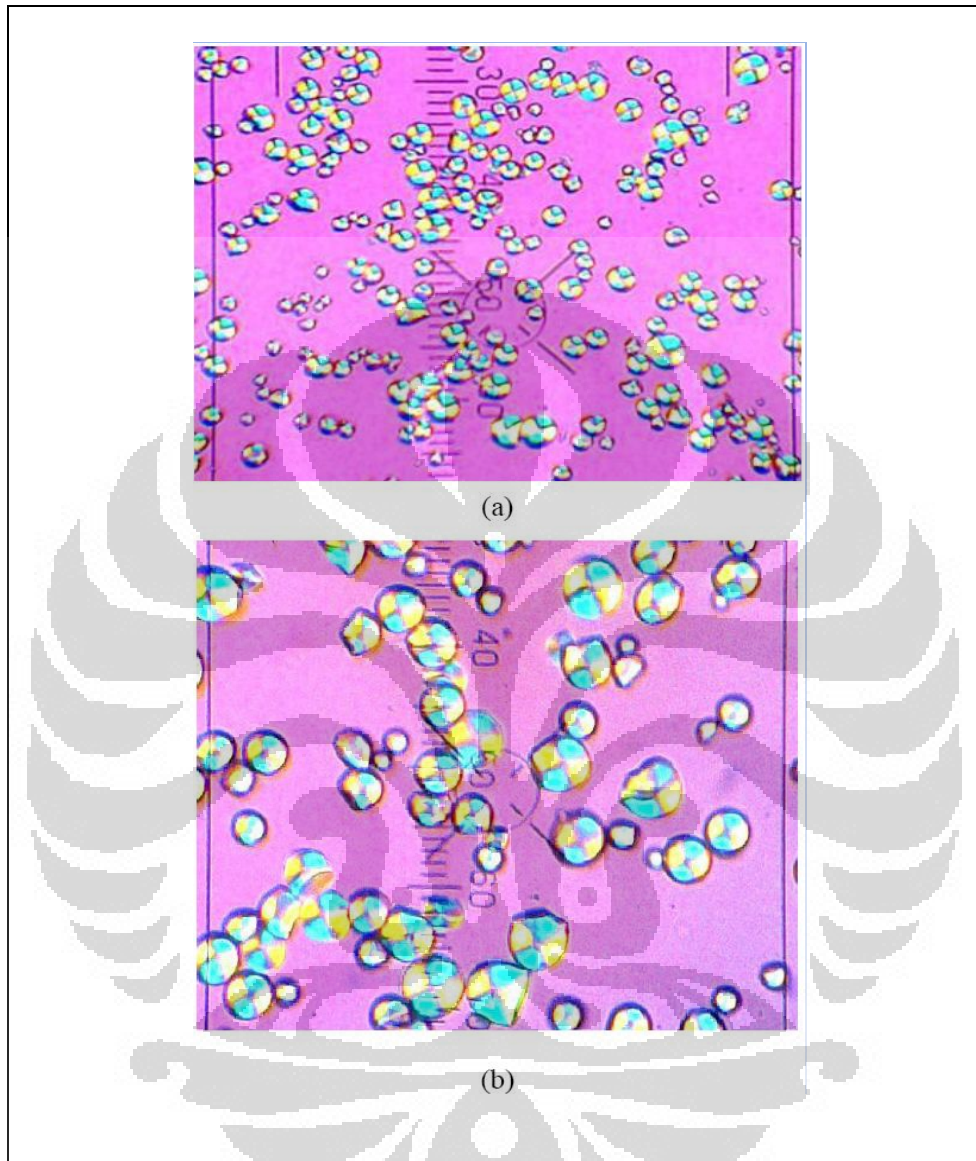


Keterangan: Identifikasi warna air cucian PPSP + KMnO_4 awal berwarna ungu: A. air cucian 1, B. air cucian 2, C. air cucian 3, D. air cucian 4, E. air cucian 5, F. blanko (-)



Keterangan: Identifikasi warna air cucian PPSP + 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

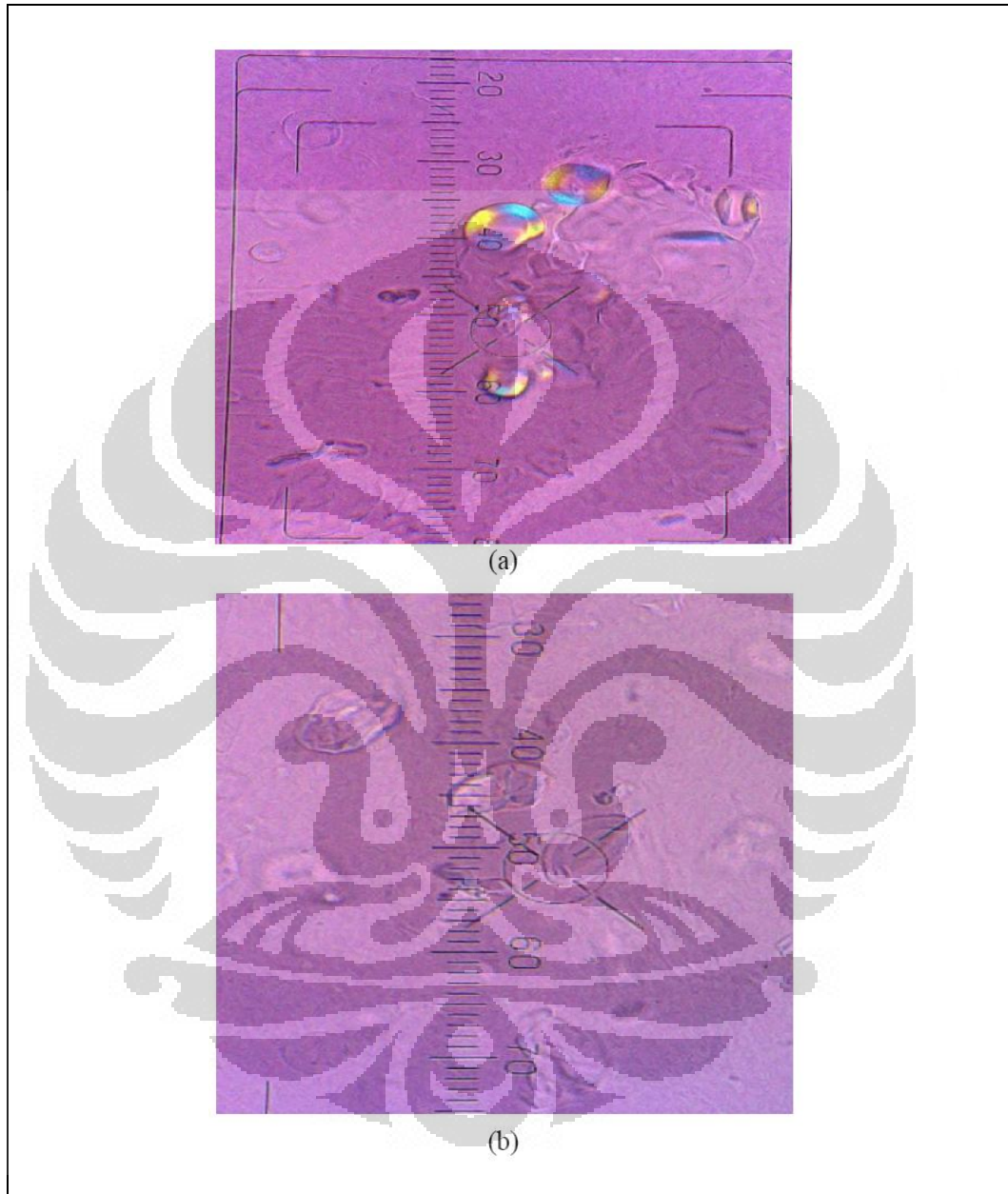
Lampiran 3.
Bentuk pati singkong dilihat dari mikroskop cahaya terpolarisasi dengan beberapa perbesaran



Keterangan: (a) 200X
(b) 400X

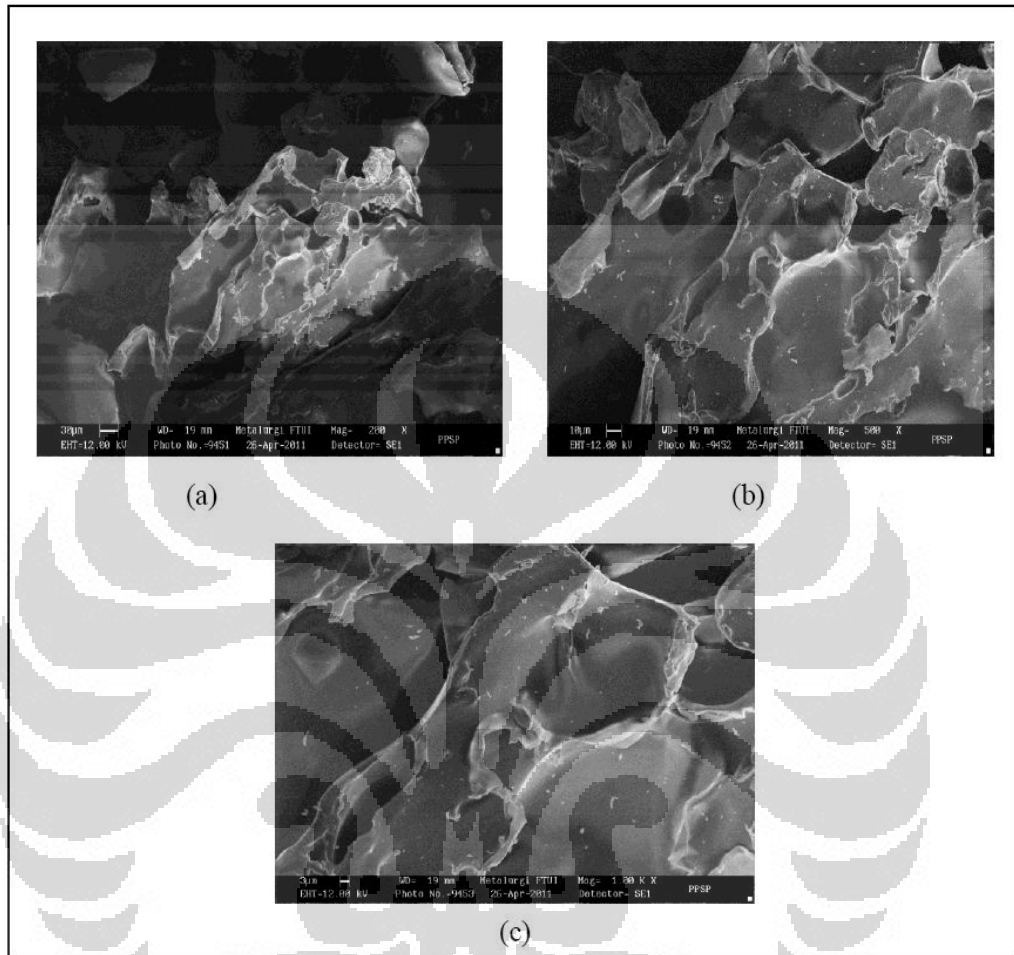
Lampiran 4
Bentuk partikel dilihat dari mikroskop cahaya terpolarisasi dengan perbesaran 200

x (a) Pati Singkong (b) PPSP



Keterangan: (a) 200X
(b) 400X

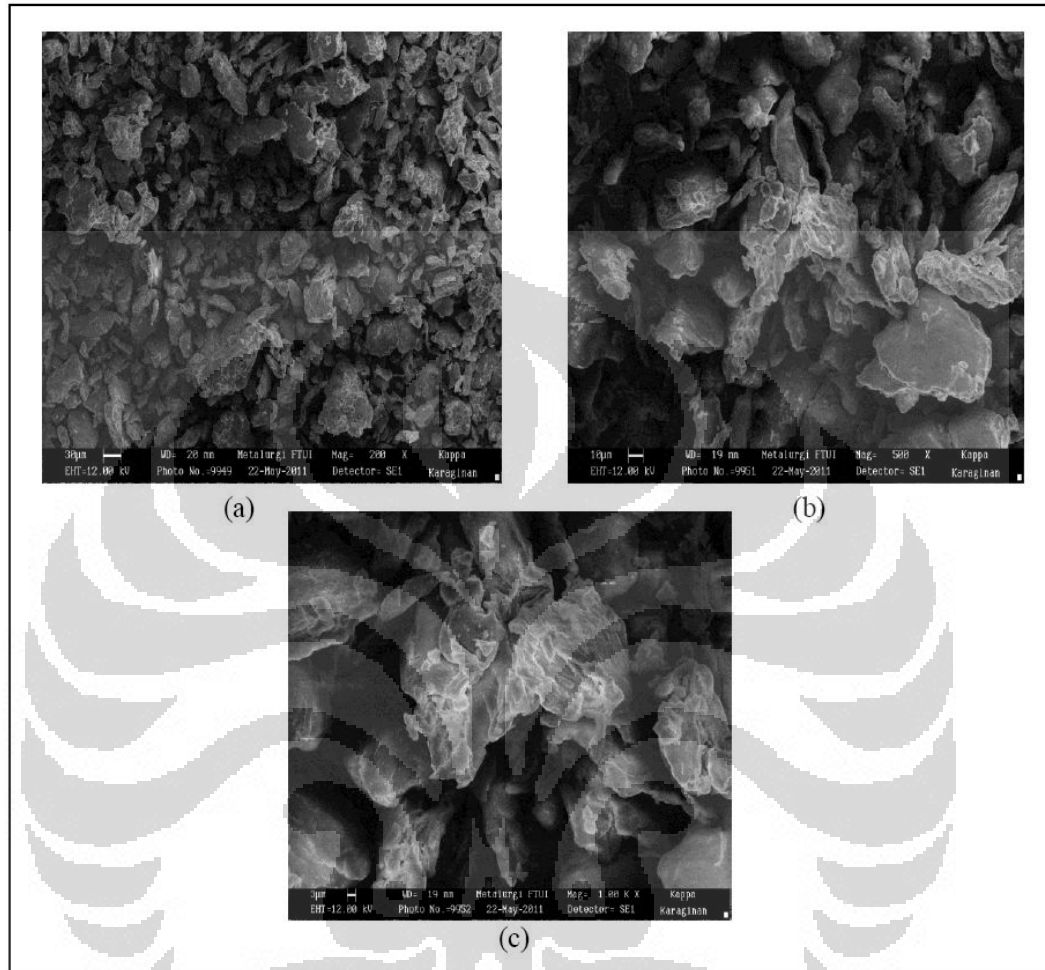
Lampiran 5
Mikrograf PPSP dengan beberapa perbesaran



Keterangan: (a) 200X
(b) 500X
(c) 1000X

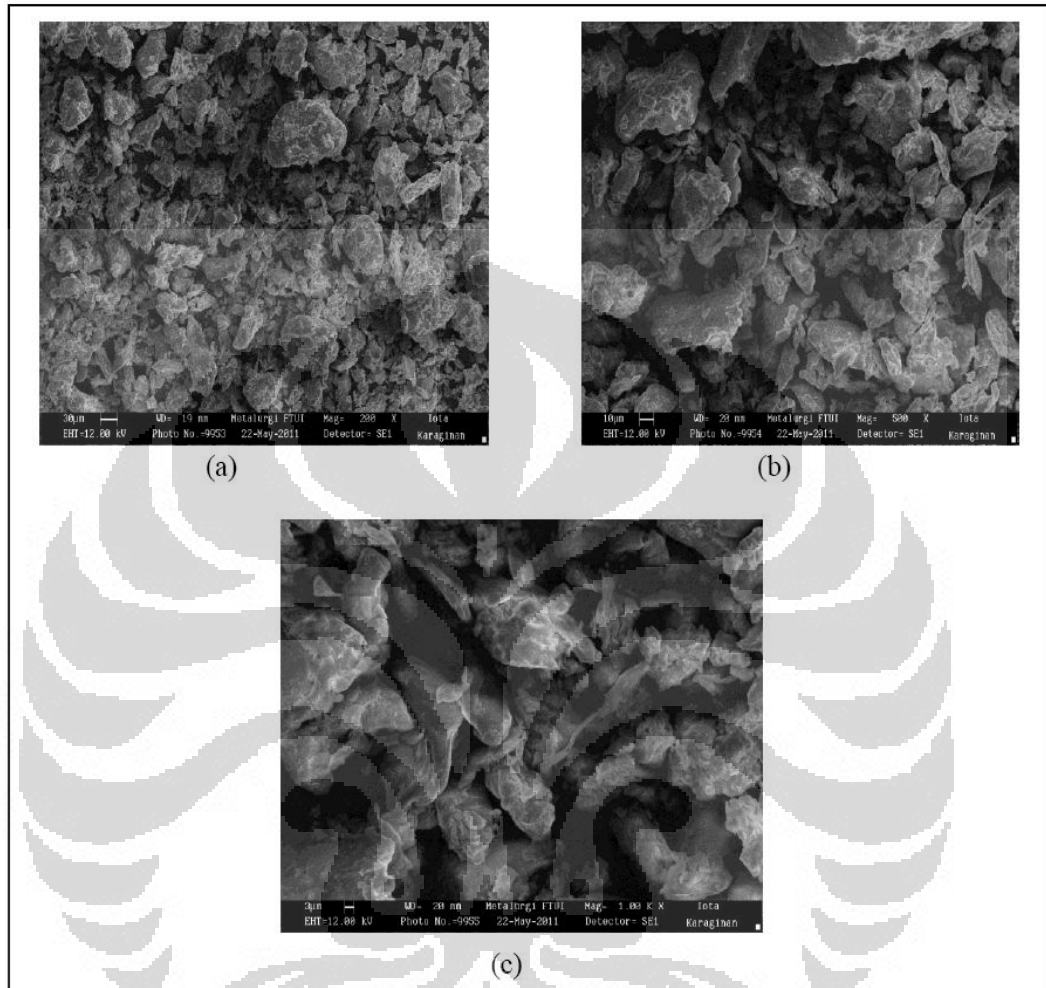
Lampiran 6

Mikrograf Kappa Karaginan dengan beberapa perbesaran



Lampiran 7.

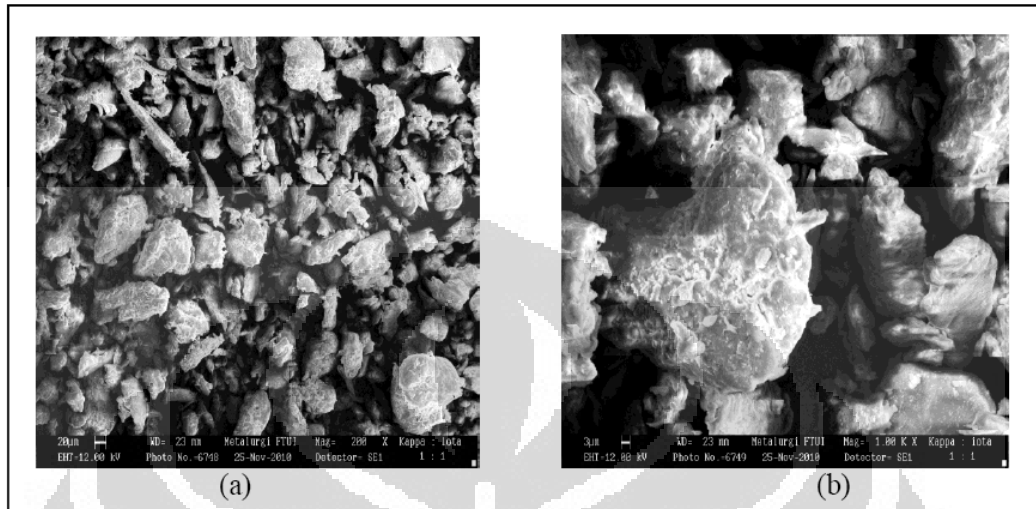
Mikrograf Iota Karaginan dengan beberapa perbesaran



Keterangan: (a) 200X
(b) 500X
(c) 1000X

Lampiran 8.

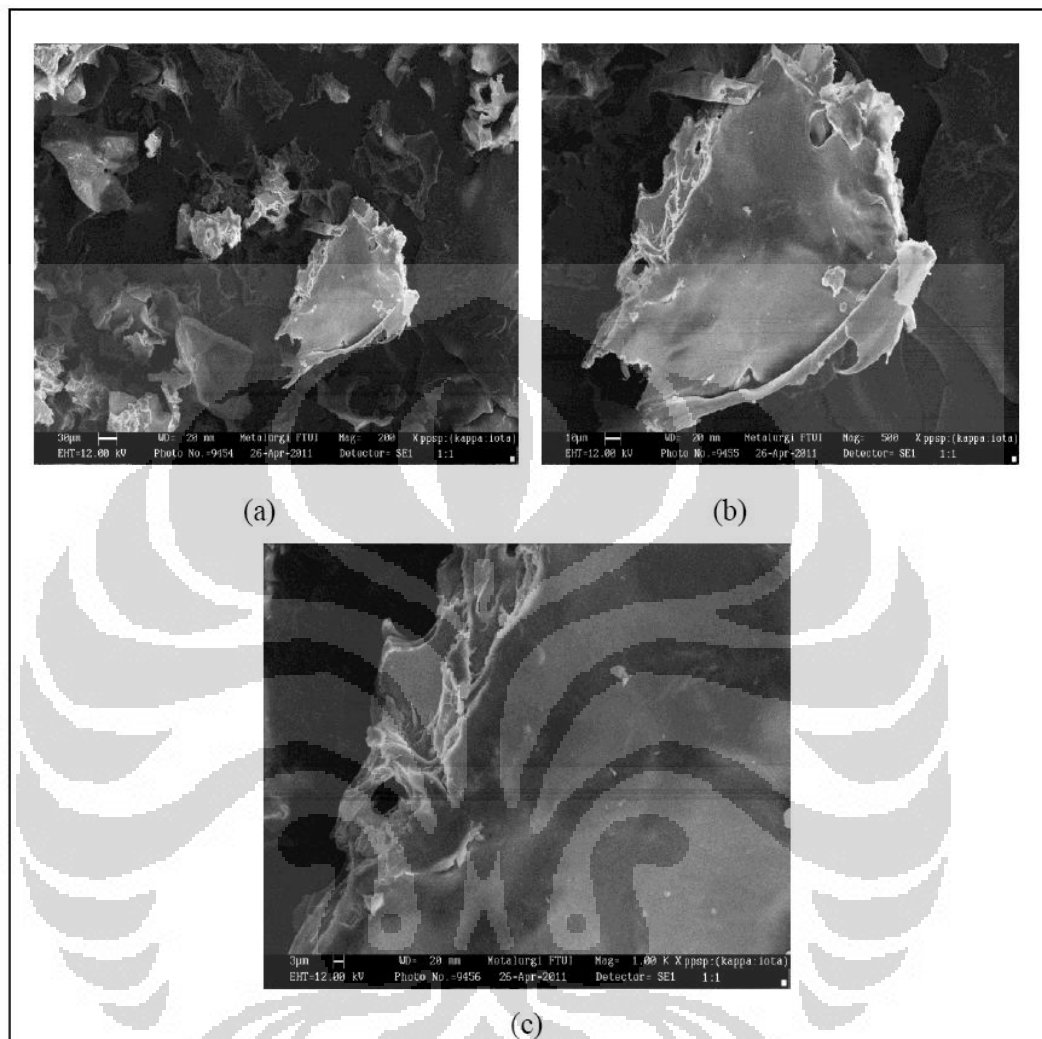
Mikrograf Kappa : Iota (1:1) dengan beberapa perbesaran



Keterangan: (a) 200X
(b) 1000X

Lampiran 9.

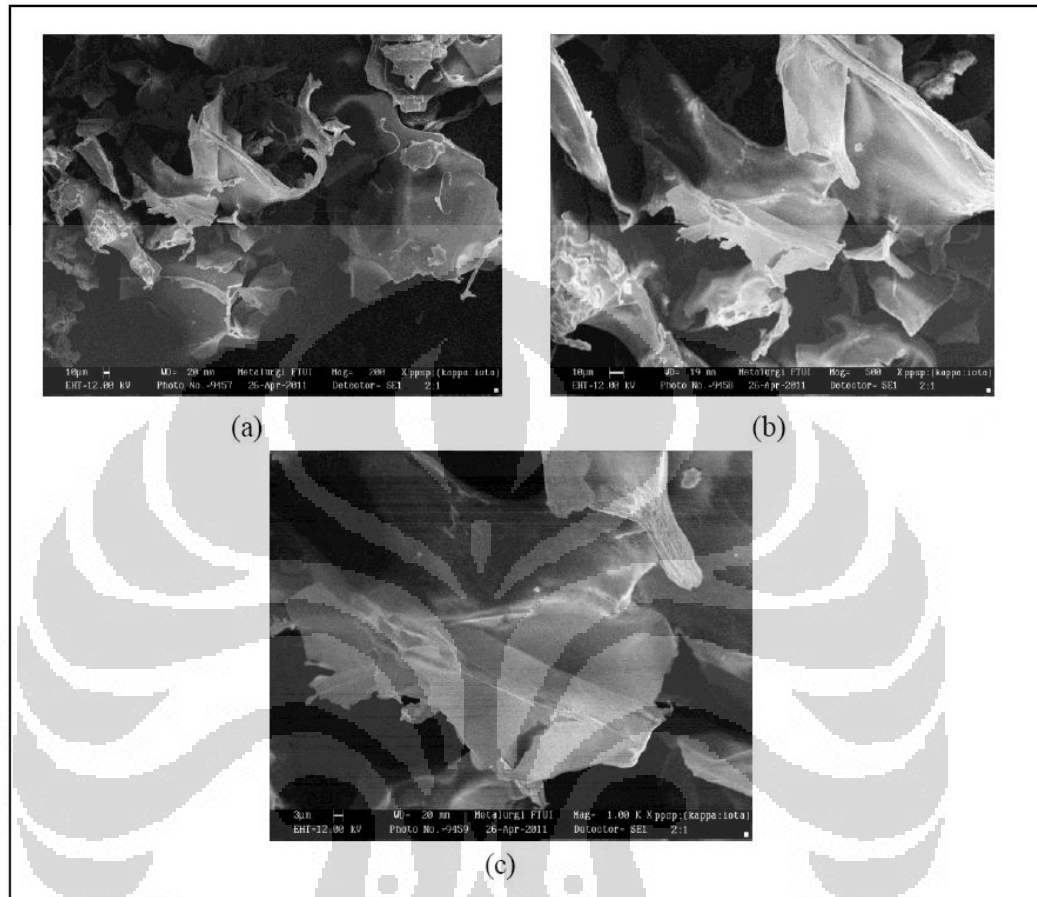
Mikrograf koproses A dengan beberapa perbesaran



Keterangan:

- (a) 200X
- (b) 500X
- (c) 1000X

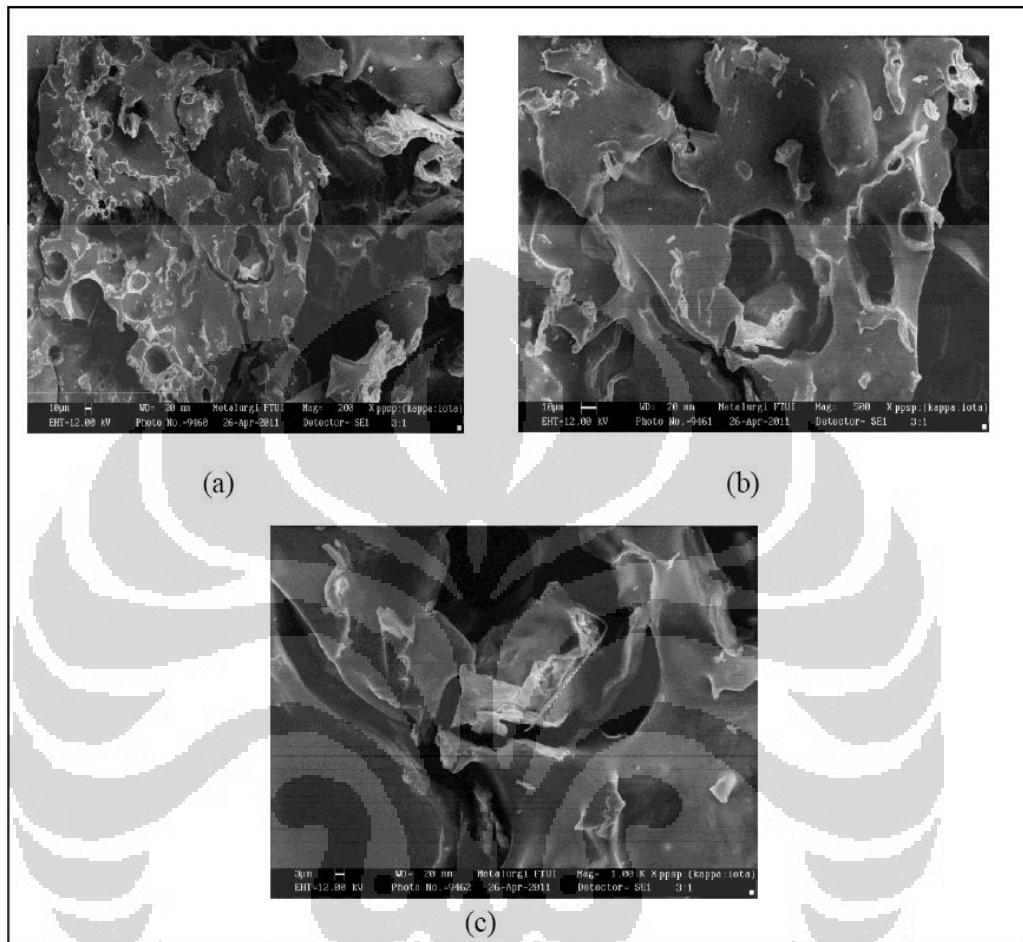
Lampiran 10.
Mikrograf koproses B dengan beberapa perbesaran



Keterangan:

- (a) 200X
- (b) 500X
- (c) 1000X

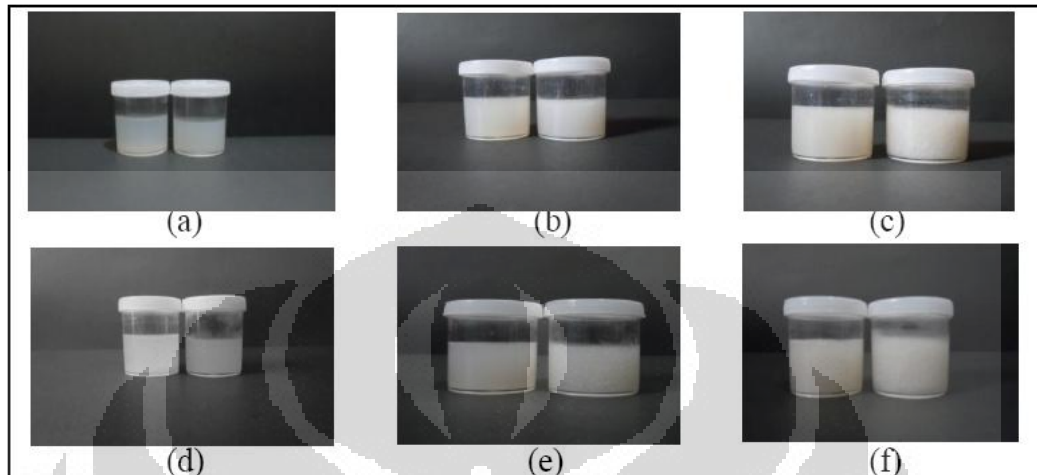
Lampiran 11.
Mikrograf koproses C dengan beberapa perbesaran



Keterangan:
(a) 200X
(b) 500X
(c) 1000X

Lampiran 12.

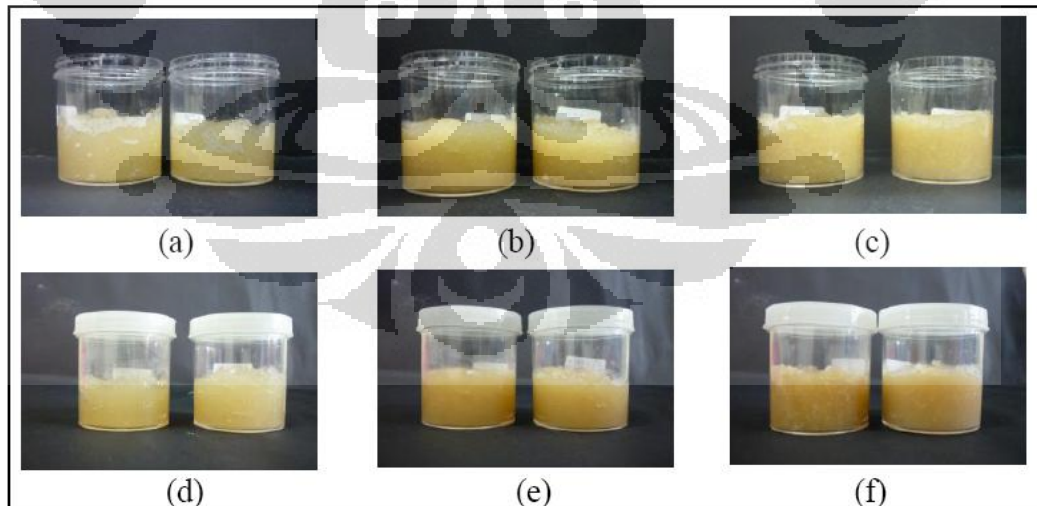
Uji sineresis PPSP pada suhu kamar (kiri) dan suhu 10°C (kanan) dalam beberapa Konsentrasi



Keterangan: (a) 5% awal (d) 5% jam ke-12
 (b) 10% awal (e) 10% jam ke-12
 (c) 15% awal (f) 15% jam ke-12

Lampiran 13.

Uji sineresis kappa karaginan pada suhu kamar (kiri) dan suhu 10°C (kanan) dalam beberapa konsentrasi



Keterangan: (a) 5% awal (d) 5% jam ke-12
 (b) 10% awal (e) 10% jam ke-12
 (c) 15% awal (f) 15% jam ke-12

Lampiran 13

Data Distribusi Ukuran Partikel PPSP, kappa karaginan, iota karaginan dan Koprosoes A, B, C pada Kecepatan 15 rpm selama 20 Menit

Ukuran Partikel (μm)	Persentase Berat (%)					
	PPSP	Kappa Karaginan	Iota Karaginan	Koprosoes A	Koprosoes B	Koprosoes C
> 500	21,6	1	0,8	17,2	22,6	21
355-500	24,6	2,4	1,4	22,2	23,2	18
250-355	22	3,4	4,2	18,2	19	16,2
180-250	17,4	14,8	29,6	16,2	14,6	15,8
125-180	11	43,2	53	15,4	13,2	15,2
< 125	5,2	37,2	11,6	11,6	9	14,2



Lampiran 14.

Data Uji Higroskopisitas PPSP, kappa karaginan, iota karaginan dan Koprosoes A, B, C Selama 4 Minggu pada Suhu Kamar RH 70%

Perlakuan	Sampel	Kenaikan Bobot per Minggu (%)				Rata-rata (%)
		1	2	3	4	
Tanpa tutup tanpa silika	PPSP	7,95	0,29	0,19	0,13	2,14
	Kappa	20,21	1,64	0,17	0,81	5,71
	Iota	17,69	2,04	0,02	0,28	5,01
	Koprosoes A	10,94	1,47	0,03	0,89	3,33
	Koprosoes B	9,19	0,86	0,04	0,73	2,7
	Koprosoes C	8,82	0,43	0,14	0,89	2,57
	Tanpa tutup + silika	PPSP	10,29	0,38	0,2	0,18
Kappa		20,59	1,99	0,15	0,55	5,82
Iota		18,26	2,01	0,13	0,35	5,19
Koprosoes A		11,74	1,58	0,09	1,03	3,61
Koprosoes B		9,95	1,55	0,04	0,8	3,09
Koprosoes C		9,45	0,91	0,12	0,7	2,79
Tutup, tanpa silika		PPSP	3,75	1,54	0,51	0,33
	Kappa	9,09	4,62	2,36	1,91	4,5
	Iota	8,38	4,21	2,15	1,49	4,06
	Koprosoes A	4,69	2,93	1,37	1,43	2,61
	Koprosoes B	5,3	2,46	1,74	0,68	2,55
	Koprosoes C	5,12	2,18	1,4	1,22	2,48
	Tutup + silika	PPSP	2,78	1,7	0,79	0,66
Kappa		7,1	4,7	2,69	1,98	4,12
Iota		7,53	4,45	2,12	1,76	3,96
Koprosoes A		3,06	2,72	1,6	1,28	2,17
Koprosoes B		4,64	2,61	1,62	0,91	2,44
Koprosoes C		4,74	2,38	1,4	0,94	2,37

Lampiran 15

Data pengukuran derajat substitusi PPSP, kappa karaginan, iota karaginan dan koproses A, B, C

Sampel	Percobaan	Penentuan Derajat Substitusi
PPSP	1	0,20
	2	0,20
	Rata-rata	0,20

Lampiran 16.

Data Laju Alir PPSP, kappa karaginan, iota karaginan, dan koproses A, B, C

Sampel	Percobaan	Laju Alir (g/s)
PPSP	1	0,175
	2	0,328
	Rata-rata	0,252
Kappa Karaginan	1	2,580
	2	2,750
	Rata-rata	2,665
Iota Karaginan	1	5,830
	2	5,990
	Rata-rata	5,910
Koproses A	1	0,050
	2	0,050
	Rata-rata	0,050
Koproses B	1	0,056
	2	0,067
	Rata-rata	0,062
Koproses C	1	0,060
	2	0,070
	Rata-rata	0,065

Lampiran 17

Data Densitas Bulk, Densitas Mampat, Indeks Kompresibilitas, dan rasio Hausner dari PPSP, kappa karaginan, iota karaginan, dan koproses A, B, C

Sampel	Percobaan	Densitas Bulk (g/ml)	Densitas Mampat (g/ml)	Indeks Kompresibilitas (%)	Rasio Hausner
PPSP	1	0,14	0,18	23,75	1,31
	2	0,13	0,17	22,48	1,29
	rata-rata	0,14	0,18	23,11	1,30
Kappa Karaginan	1	0,63	0,80	21,88	1,28
	2	0,63	0,83	24,97	1,33
	rata-rata	0,63	0,82	23,42	1,31
Iota Karaginan	1	0,63	0,84	25,00	1,33
	2	0,64	0,86	25,00	1,33
	rata-rata	0,64	0,85	25,00	1,33
Koproses A	1	0,11	0,16	29,99	1,43
	2	0,12	0,16	29,96	1,43
	rata-rata	0,11	0,16	29,98	1,43
Koproses B	1	0,12	0,19	37,50	1,60
	2	0,12	0,19	36,24	1,57
	rata-rata	0,12	0,19	36,87	1,58
Koproses C	1	0,12	0,19	34,98	1,54
	2	0,13	0,19	35,00	1,54
	rata-rata	0,12	0,19	34,99	1,54

Lampiran 18

Data uji daya mengembang PPSP, campuran kappa-iota karaginan (1:1), dan koproses A, B, C pada suhu kamar selama 8 jam

Sampel	Kondisi	Daya mengembang (%) Jam Ke-							
		1	2	3	4	5	6	7	8
PPSP	HCl pH 1,2	140	160	180	200	200	220	220	220
	Aquadest pH 6	120	140	140	140	140	140	140	140
	Dapar Fosfat pH 7,4	60	80	120	140	140	140	140	140
Camp Kappa-Iota (1:1)	HCl pH 1,2	220	260	280	320	320	320	320	320
	Aquadest pH 6	40	60	70	70	80	80	100	100
	Dapar Fosfat pH 7,4	320	400	420	440	440	440	440	440
Koproses A	HCl pH 1,2	80	90	90	90	90	90	90	90
	Aquadest pH 6	20	40	50	60	60	60	60	60
	Dapar Fosfat pH 7,4	120	120	110	110	110	110	110	110
Koproses B	HCl pH 1,2	100	100	100	100	100	100	100	100
	Aquadest pH 6	30	40	50	50	50	50	50	50
	Dapar Fosfat pH 7,4	90	90	90	90	90	90	90	90
Koproses C	HCl pH 1,2	110	120	120	120	120	120	120	120
	Aquadest pH 6	20	30	30	30	30	30	30	30
	Dapar Fosfat pH 7,4	100	100	100	100	100	100	100	100

Lampiran 19.

Data Kekuatan gel PPSP, kappa karaginan, iota karaginan, campuran kappa-iota karaginan (1:1) dan koproses A, B, C

Sampel	Persentase (%)	Percobaan	Kekuatan Gel (g/mm)
PPSP	10%	1	2,10
		2	2,06
		Rata-rata	2,08
Kappa Karaginan	5%	1	806,82
		2	698,64
		Rata-rata	752,73
Iota Karaginan	5%	1	19,35
		2	18,14
		Rata-rata	18,75
Camp 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 20.

Ringkasan data hasil karakterisasi sifat fisik, kimia dan fungsional PPSP, Karaginan, Koprosoes A, B, C

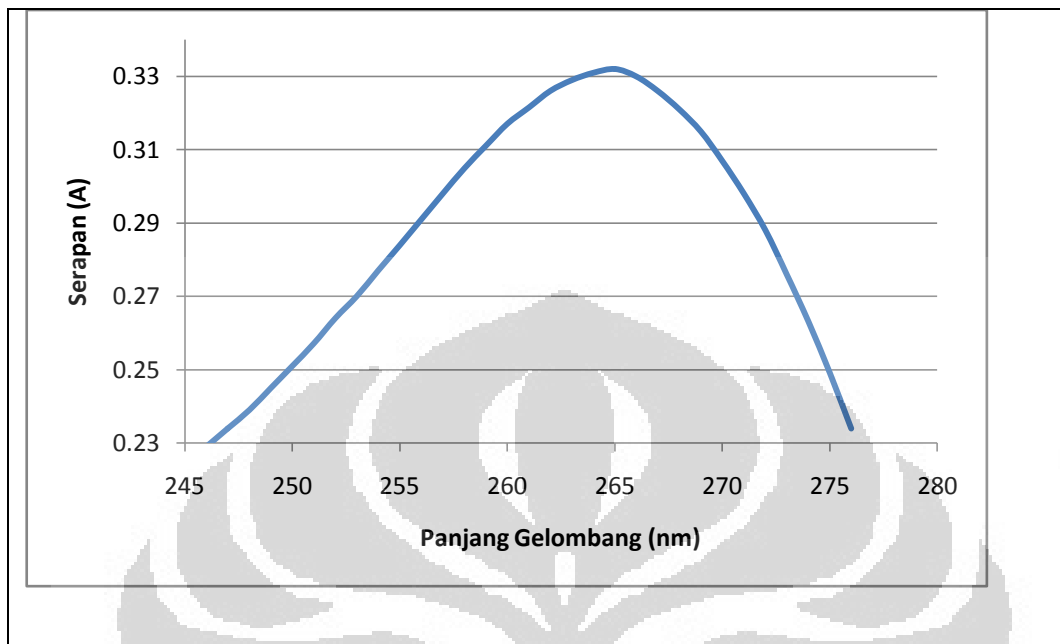
Karakteristik	Hasil						
	PPSP	Kappa	Iota	Campuran Kappa:iota (1:1)	Koprosoes A	Koprosoes B	Koprosoes C
1. Fisik							
a. Bentuk fisik	Serbuk ringan, putih, tidak berbau	Serbuk berat, kuning, berbau khas karaginan	Serbuk berat, kuning, berbau khas karaginan	Serbuk berat, kuning, berbau khas karaginan	Serbuk ringan, kuning muda, berbau khas karagenan	Serbuk ringan, kuning muda, berbau khas karagenan	Serbuk ringan, putih, berbau khas karagenan
b. Distribusi ukuran partikel	24,60%	43,20%	53%	-	22,20%	23,20%	21%
c. Kadar air	10,15%	8,60%	8,28%	-	10,62%	9,67%	8,81%
d. Analisis sifat termal							
-Rentang Suhu (°C)	33,1-110,7	40,9-153	40,0-142,1	41,2-147,6	39,4-124,8	39,9-118,5	42,6-134,3
-Suhu Puncak (°C)	55,5	92,4	85,5	87,1	70,1	72,9	79,7
2. Kimia							
a. pH	5,51	10,51	10,58	-	8,28	7,7	7,4
b. Derajat substitusi	0,2	-	-	-	-	-	-
3. Fungsional							
a. Laju alir (g/s)	0,252	2,665	5,91	-	0,05	0,062	0,065
b. Densitas bulk (g/ml)	0,13	0,62	0,65	-	0,11	0,12	0,13
c. Densitas mampat (g/ml)	0,18	0,82	0,87	-	0,16	0,18	0,19
d. Indeks kompresibilitas (%)	23,73	24,71	25,55	-	29,55	36,24	34,16

e. Viskositas rata-rata (10%)	6542,86 cp	295,36 cp	7278,57 cp	1546,79 cp	76528,57 cp	106821,43 cp	94892,86 cp
f. Indeks mengembang	220 % (HCl pH 1,2)	-	-	440% (dapar fosfat pH 7,4)	110% (dapar fosfat pH 7.4)	100% (HCl pH 1,2)	120% (HCl pH 1,2)
g. Kekuatan gel (g/mm)	2,08	752,73	18,75	309,55	212,72	141,96	93,21



Lampiran 21.

Gambar kurva serapan famotidin dalam HCl 0,1 N dengan λ maksimum 265 nm.

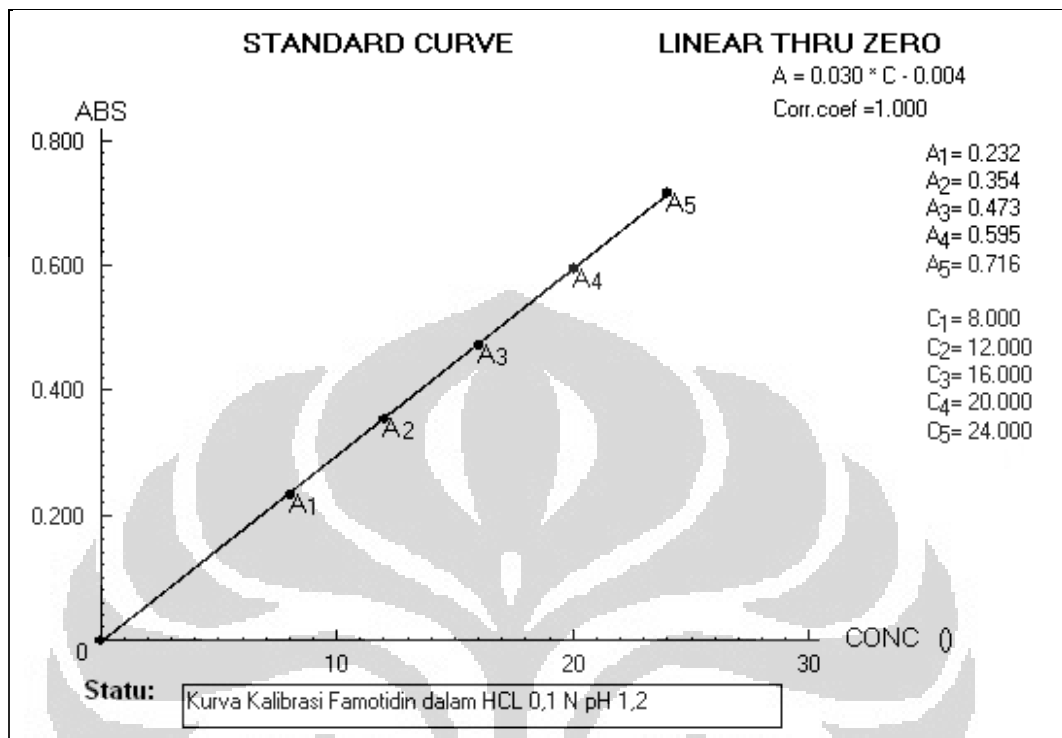


Data serapan famotidin dalam HCl 0,1 N pada λ maksimum dengan C = 10 ppm

Panjang Gelombang (nm)	Serapan (A)	Panjang Gelombang (nm)	Serapan (A)
246	0.229	262	0.326
247	0.234	263	0.329
248	0.239	264	0.331
249	0.245	265	0.332
250	0.251	266	0.33
251	0.257	267	0.326
252	0.264	268	0.321
253	0.27	269	0.315
254	0.277	270	0.307
255	0.284	271	0.298
256	0.291	272	0.288
257	0.298	273	0.276
258	0.305	274	0.263
259	0.311	275	0.249
260	0.317	276	0.234
261	0.321		

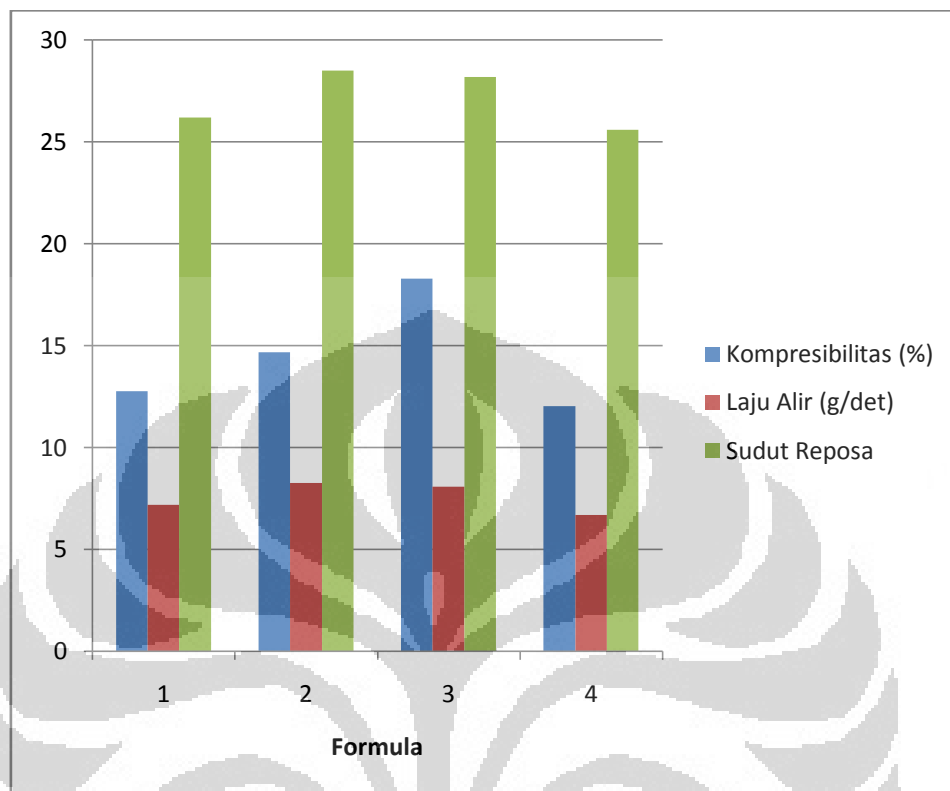
Lampiran 22

Gambar Kurva kalibrasi Famotidin dalam HCl 0,1 N pada pH 1,2



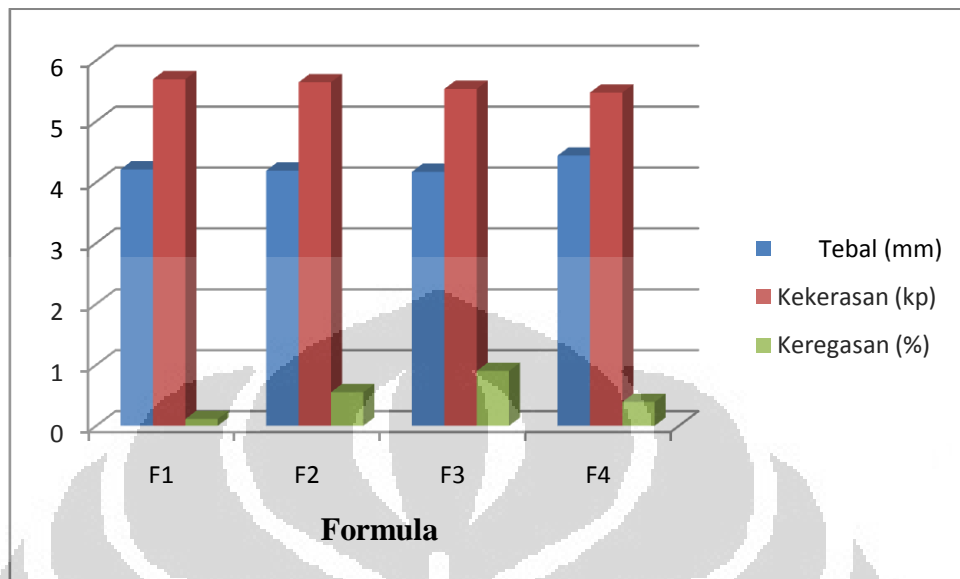
Lampiran 23.

Gambar kurva Hasil Evaluasi Granul dari kompresibilitas, laju alir dan sudut reposa



Lampiran 24.

Gambar kurva Hasil Evaluasi Tablet dari Tebal, Kekerasan dan Keregasan tablet

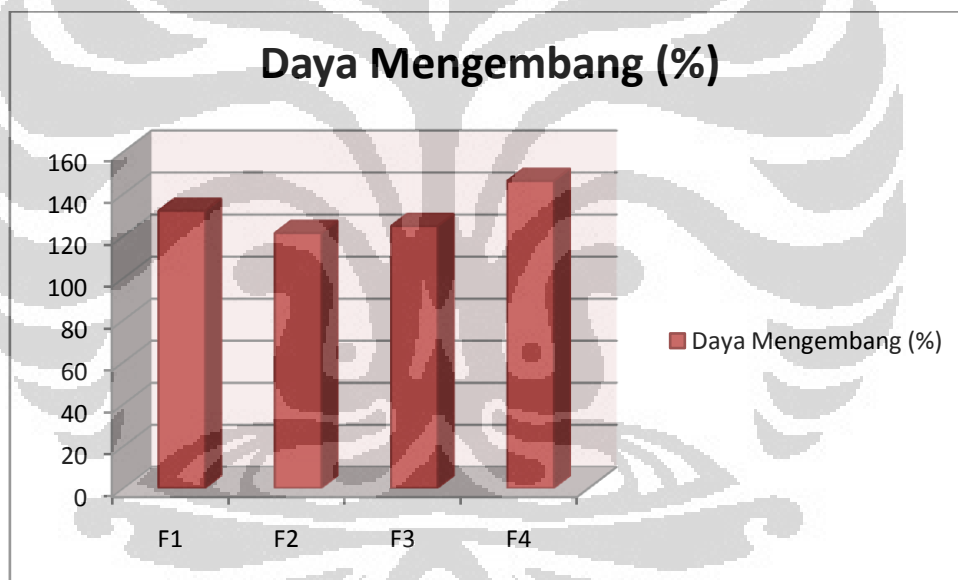


Lampiran 25.

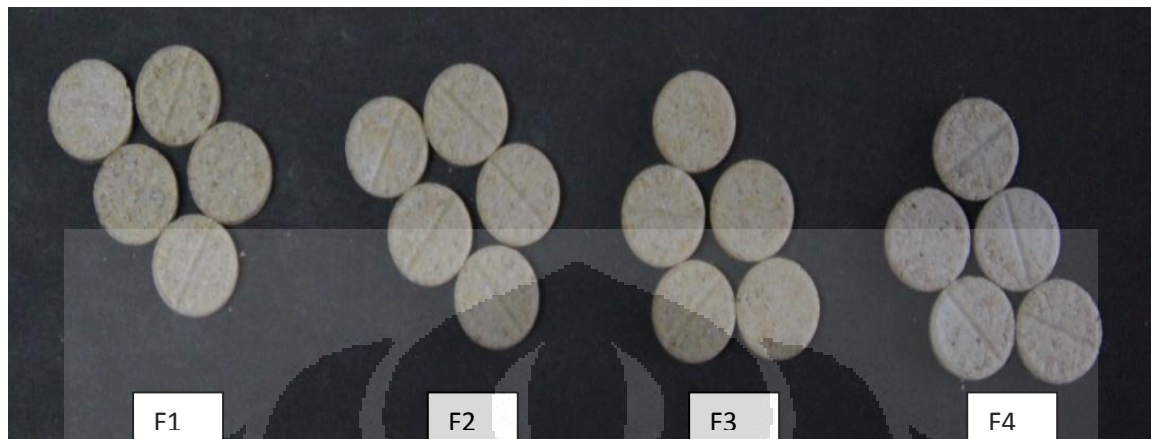
Data dan Gambar kurva uji daya mengembang (*Swelling Test*)

Data Uji Daya Mengembang (%) (Swelling Test)

Tablet ke	Formula			
	1	2	3	4
1	133.6	120.9	125	149.97
2	129.9	120	126.8	139.6
3	132.15	123	122	148.8
Rata-rata	131.883	121.300	124.600	146.123
SD	1.86	1.54	2.42	5.68
KV	1.41	1.27	1.95	3.89



Lampiran 26.
Gambar Tablet mengapung Famotidin



Keterangan :

F1= Formula tablet dengan Eksipien koproses A

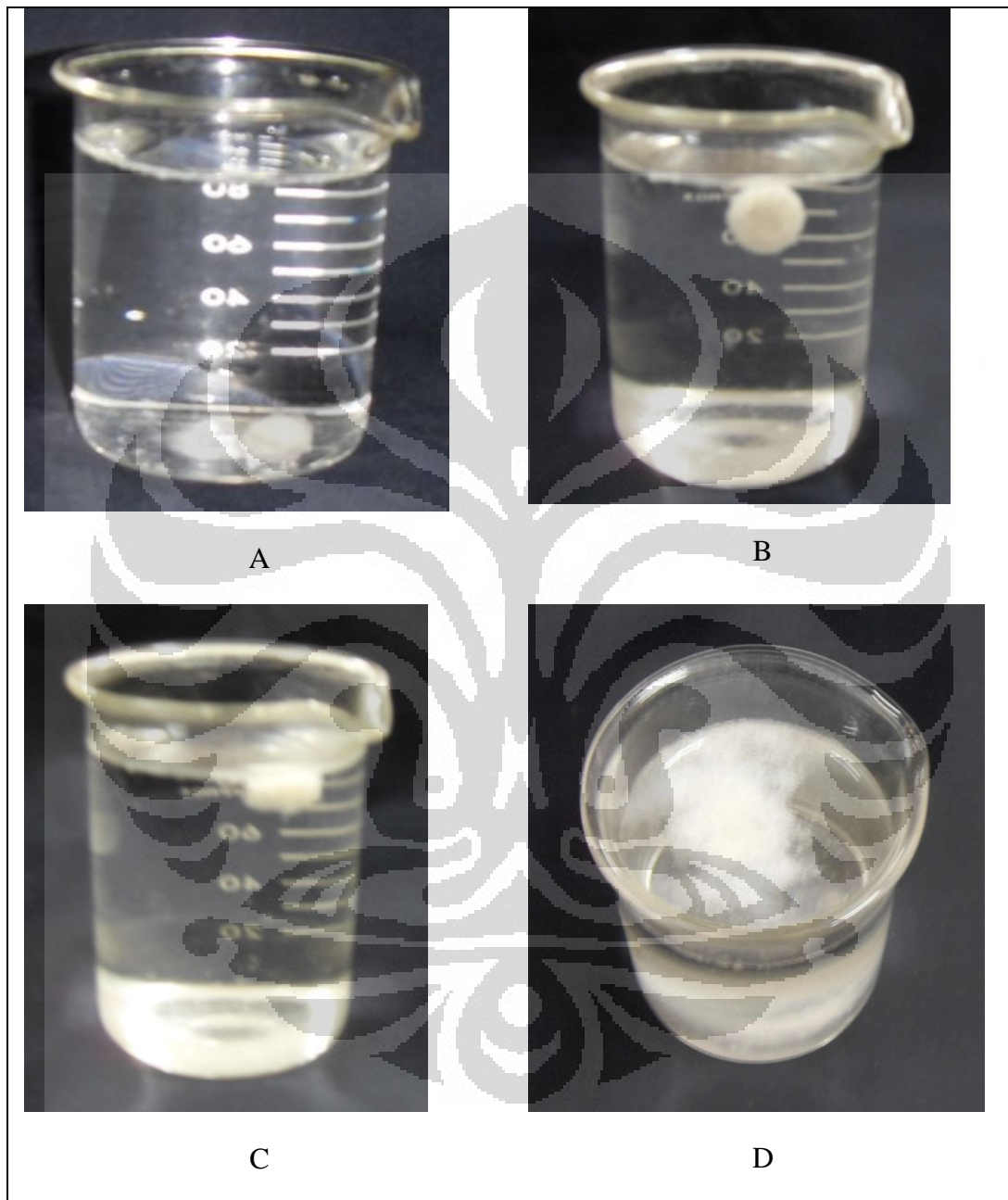
F2 = Formula tablet dengan Eksipien koproses B

F3 = Formula tablet dengan Eksipien koproses C

F4 = Formula tablet dengan HPMC

Lampiran 27.

Gambar Proses Keterapungan Tablet Formula 1 (A = 1 menit, B = 12 menit, C = 60 menit, D = 18 jam)



Lampiran 28.
Data indeks kompresibilitas granul

Formula	Tapped density (g/ml)	Bulk density (g/ml)	Indeks Kompresibilitas (%)
F1	0.438	0.382	12.78
F2	0.426	0.363	14.69
F3	0.481	0.393	18.29
F4	0.415	0.365	12.04

Lampiran 29.
Data hasil evaluasi massa tablet dan tablet mengapung

Parameter	F1	F2	F3	F4
indeks kompresibilitas	12.78	14.69	18.29	12.04
Rasio Hausner	1.14	1.17	1.22	1.13
Laju Alir (g/det)	7.212	8.28	8.08	6.7
Sudut Reposa	26.2	28.5	28.2	25.6
Keseragaman Bobot	500.25±1.97	499.55±1.905	499.9±2.183	500.5±1.762
Keseragaman Ukuran (mm)				
Diameter	12.1±0.027	12.095±0.07	12.1±0.026	12.124±0.049
Tebal	4.21±0.07	4.19±0.057	4.17±0.038	4.436±0.003
Kekerasan (kp)	5.69 ± 0.33	5.64 ± 0.28	5.53 ± 0.19	5.47 ± 0.17
Keregasan (%)	0.11±0.0	0.55±0.0	0.899±0.0	0.390±0.0
Kandungan Obat (%)	98.53±0.66	95.97±0.697	98.193±0.34	98.53±0.34
Waktu awal mengapung (menit)	11.42 ± 1.53	15.45 ± 5,2	17,18 ± 1.58	8,28 ± 2.54
Lama mengapung (menit)	18,5 jam	12,4 jam	12,8 jam	22,5 jam

Lampiran 30.
Data keseragaman ukuran tablet

No	F1		F2		F3		F4	
	Tebal	Diameter	Tebal	Diameter	Tebal	Diameter	Tebal	Diameter
1	4.250	12.090	4.150	12.070	4.160	12.080	4.250	12.080
2	4.250	12.090	4.150	12.090	4.140	12.080	4.150	12.090
3	4.200	12.080	4.250	12.080	4.150	12.090	4.150	12.080
4	4.400	12.080	4.150	12.080	4.200	12.090	4.150	12.080
5	4.200	12.090	4.200	12.100	4.190	12.080	4.150	12.070
6	4.250	12.090	4.300	12.080	4.220	12.080	4.150	12.140
7	4.150	12.080	4.150	12.080	4.150	12.070	4.250	12.080
8	4.150	12.080	4.250	12.090	4.210	12.080	4.150	12.090
9	4.150	12.070	4.150	12.080	4.200	12.080	4.150	12.080
10	4.200	12.090	4.150	12.090	4.100	12.070	4.433	12.080
11	4.150	12.090	4.150	12.080	4.150	12.090	4.250	12.090
12	4.200	12.090	4.200	12.080	4.200	12.090	4.150	12.080
13	4.150	12.080	4.200	12.070	4.150	12.080	4.150	12.080
14	4.250	12.090	4.150	12.070	4.200	12.080	4.250	12.070
15	4.200	12.090	4.200	12.080	4.150	12.080	4.150	12.080
16	4.200	12.090	4.250	12.080	4.150	12.090	4.150	12.080
17	4.250	12.080	4.150	12.080	4.150	12.090	4.150	12.090
18	4.150	12.090	4.150	12.090	4.200	12.090	4.150	12.080
19	4.200	12.080	4.150	12.090	4.150	12.070	4.150	12.080
20	4.150	12.090	4.200	12.080	4.150	12.090	4.150	12.070
Rata2	4.205	12.086	4.185	12.082	4.169	12.083	4.184	12.084
SD	0.060	0.006	0.046	0.008	0.031	0.007	0.071	0.015
KV	1.4383	0.0500	1.1032	0.0635	0.7477	0.0593	1.7060	0.1209

Lampiran 31.
Data keseragaman bobot tablet

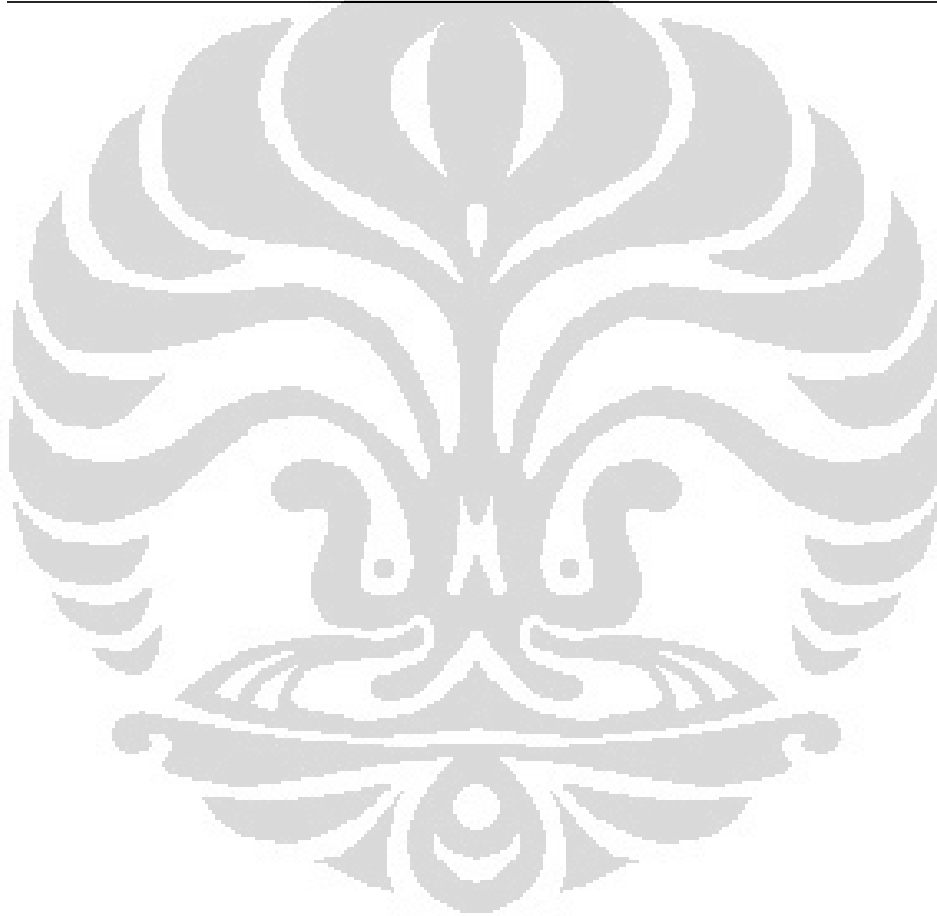
No	Bobot Tablet (mg)			
	I	II	III	IV
1	501	501	502	499
2	501	500	496	498
3	500	497	499	500
4	499	496	498	502
5	502	499	500	503
6	498	497	503	500
7	500	502	504	500
8	497	501	499	501
9	498	498	498	498
10	502	501	499	499
11	503	502	500	501
12	503	502	496	502
13	499	498	500	500
14	500	499	501	504
15	503	499	499	503
16	499	502	498	499
17	498	498	503	500
18	498	501	502	498
19	501	498	500	501
20	503	500	500	502
Rata-rata	500.25	499.55	499.85	500.5
SD	1.970	1.905	2.183	1.762
KV	0.394	0.381	0.437	0.352

Lampiran 32.
Data kekerasan tablet (kP)

No	F1	F2	F3	F4
1	5.6	5.5	5.5	5.6
2	5.5	5.6	5.5	5.6
3	5.2	5.7	5.6	5.5
4	5.6	5.4	5.4	5.4
5	5.6	5.3	6.1	5.6
6	5.6	6.2	5.4	5.5
7	6.3	6.2	5.8	5.2
8	5.5	5.4	5.7	5.8
9	5.6	5.3	5.5	5.6
10	5.8	5.5	5.6	5.4
11	5.8	5.6	5.5	5.5
12	5.5	5.8	5.3	5.2
13	5.5	5.9	5.3	5.4
14	5.5	5.5	5.3	5.6
15	5.6	5.5	5.5	5.6
16	5.6	5.6	5.5	5.5
17	6.5	5.5	5.5	5.2
18	5.6	5.6	5.4	5.5
19	5.6	5.5	5.6	5.2
20	6.4	6.2	5.5	5.5
Rata2	5.695	5.640	5.525	5.470
SD	0.328	0.282	0.186	0.166
KV	5.7670	4.9951	3.3670	3.0302

Lampiran 33.
Data kandungan famotidin dalam tablet

No	Famotidin (% W/W)			
	I	II	III	IV
1	98.53	95.19	97.86	98.53
2	99.19	96.19	98.19	98.86
3	97.86	96.53	98.53	98.19
Rata-rata	98.527	95.970	98.193	98.527
SD	0.665	0.697	0.335	0.335
KV	0.675	0.726	0.341	0.34



Lampiran 34.

Hasil uji pelepasan tablet mengapung famotidin dalam medium HCL 0,1 N,

Pada suhu $37 \pm 0,5$ °C

Waktu sampling (menit)	F1		F2		F3		F4	
0	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00
15	9.08	± 0.60	8.63	± 0.60	8.23	± 1.02	8.20	± 0.77
30	10.03	± 0.44	12.22	± 2.06	11.37	± 0.92	9.17	± 0.79
45	12.36	± 0.76	14.11	± 1.86	14.79	± 0.70	10.32	± 0.61
60	14.75	± 0.94	15.78	± 1.27	17.28	± 0.49	12.03	± 0.58
90	19.41	± 0.56	21.01	± 1.21	22.49	± 0.12	16.68	± 0.71
120	22.97	± 0.62	24.98	± 2.84	27.89	± 0.81	19.72	± 1.82
150	26.51	± 0.38	27.05	± 1.5	32.01	± 1.32	20.78	± 0.67
180	31.50	± 1.83	31.72	± 2.99	35.28	± 0.81	22.47	± 0.49
240	36.88	± 1.27	41.10	± 2.55	42.28	± 1.16	26.29	± 0.27
360	45.13	± 1.26	61.28	± 1.48	55.55	± 0.53	32.44	± 0.19
480	50.73	± 2.08	72.44	± 1.72	69.95	± 2.39	34.63	± 0.21
600	56.92	± 1.30	86.21	± 1.92	94.58	± 2.10	39.00	± 1.15

Lampiran 35.

Daya uji daya mengembang (*Swelling Test*)

Uji Daya Mengembang (%) (Swelling Test)				
Tablet ke	Formula			
	1	2	3	4
1	133.6	120.9	125	149.97
2	129.9	120	126.8	139.6
3	132.15	123	122	148.8
Rata-rata	131.883	121.300	124.600	146.123
SD	1.86	1.54	2.42	5.68
KV	1.41	1.27	1.95	3.89



Lampiran 36.

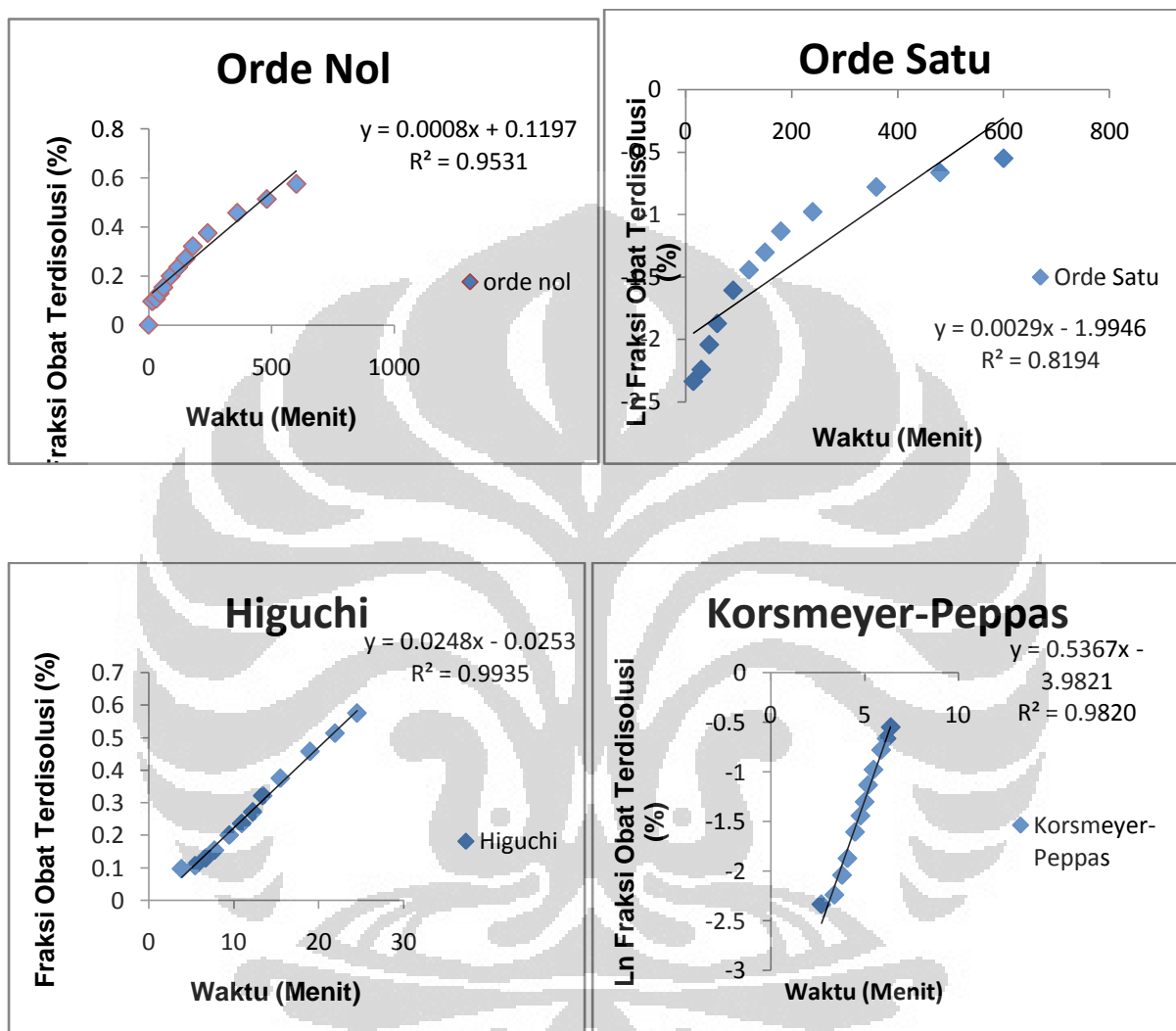
Parameter beberapa model kinetika pelepasan obat

PARAMETER	Model kinetika pelepasan obat			
	Orde Nol	Orde Satu	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
			F1	
r	0.9763	0.9052	0.9967	0.9910
k	0.0008	0.0029	0.0248	0.0186
n				0.5367
			F2	
r	0.9972	0.9487	0.9819	0.9865
k	0.0014	0.0036	0.0390	0.0140
n				0.6276
			F3	
r	0.9956	0.9324	0.9794	0.9948
k	0.0014	0.0036	0.0395	0.0138
n				0.6367
			F4	
r	0.9661	0.8983	0.9952	0.9896
k	0.0005	0.0024	0.0158	2.2E-02
n				0.4494

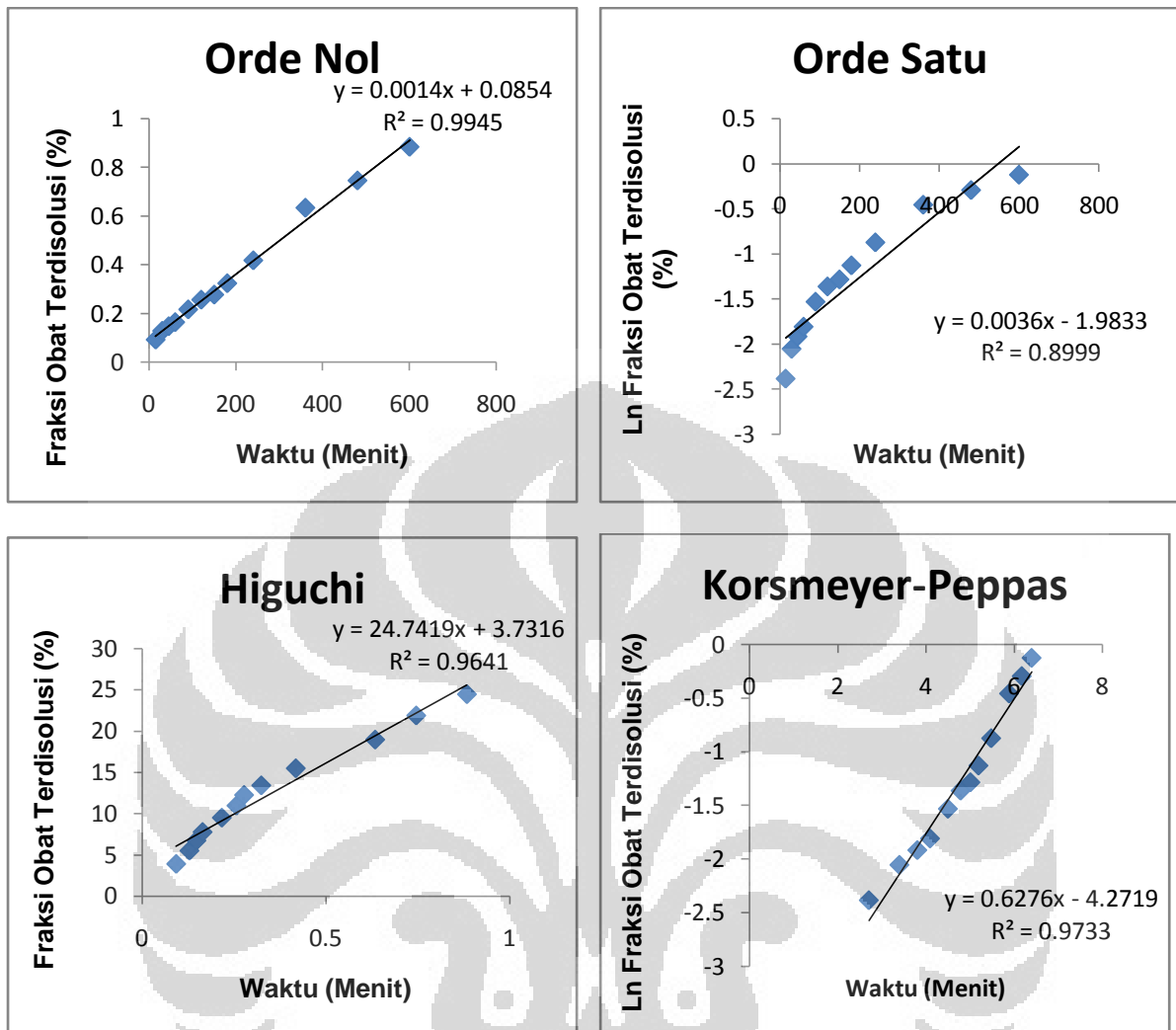
Lampiran 37

Gambar Kurva Orde Reaksi Famotidin

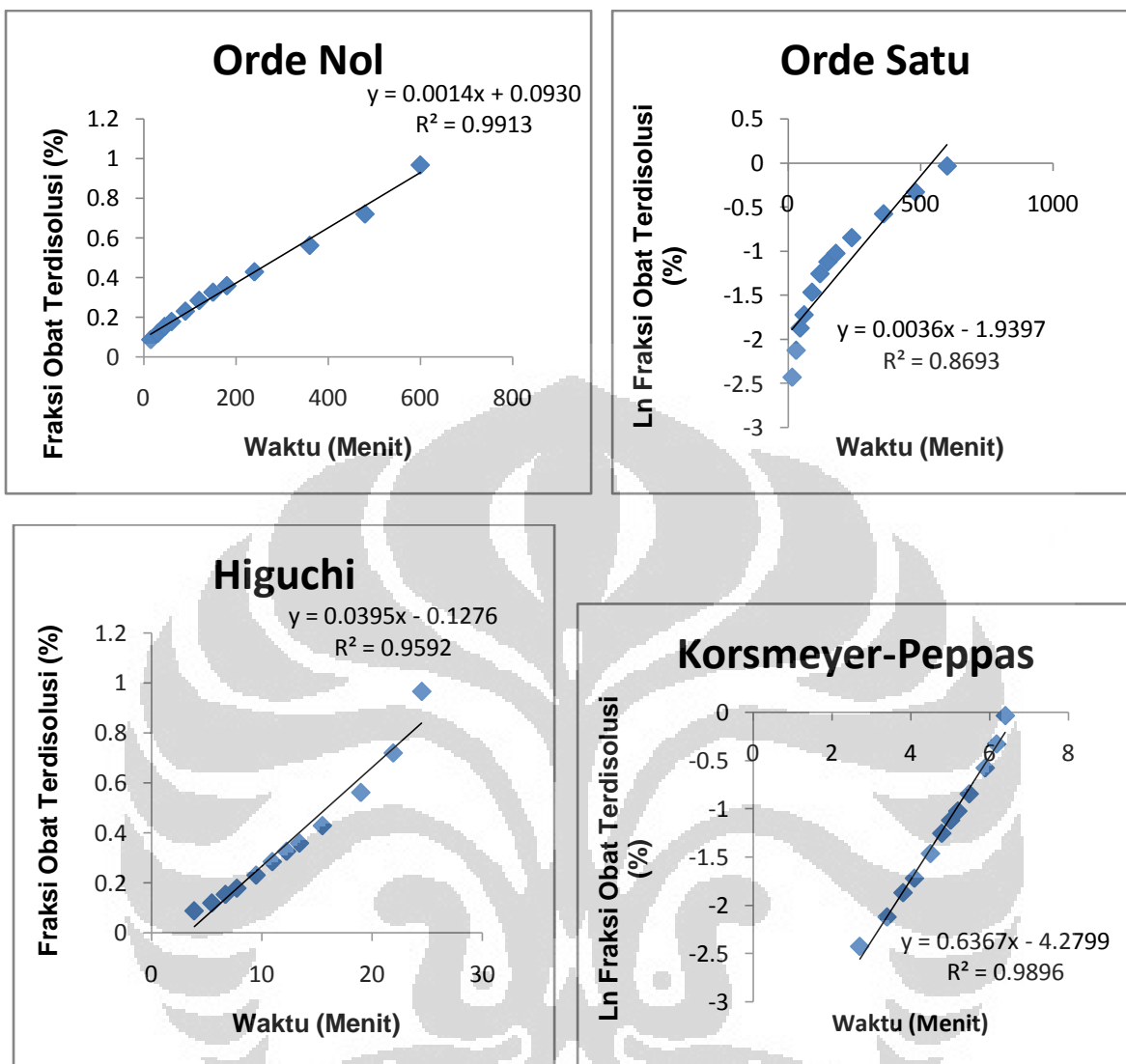
Formula 1



Formula 2

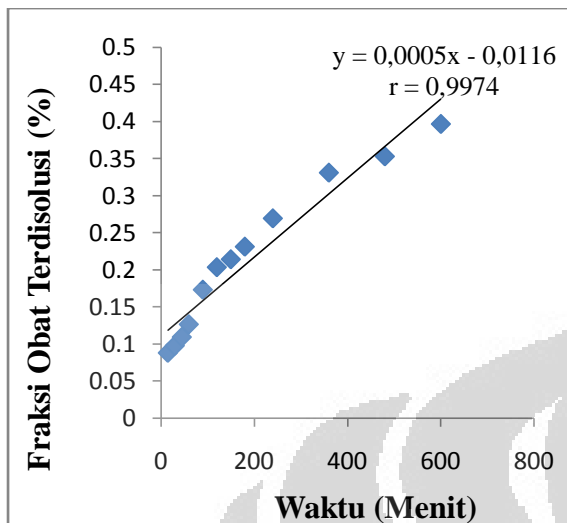


Formula 3

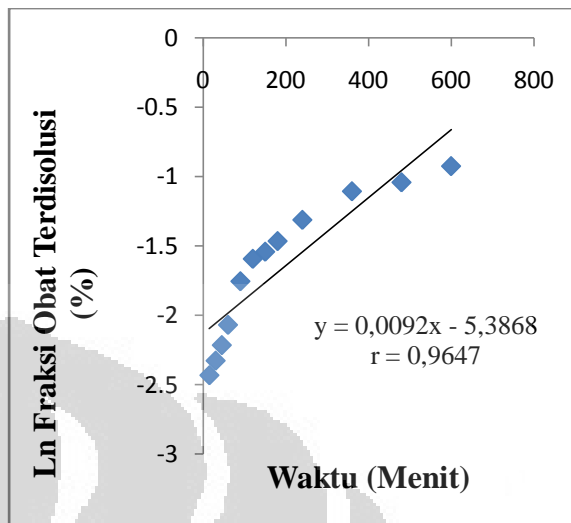


Formula 4

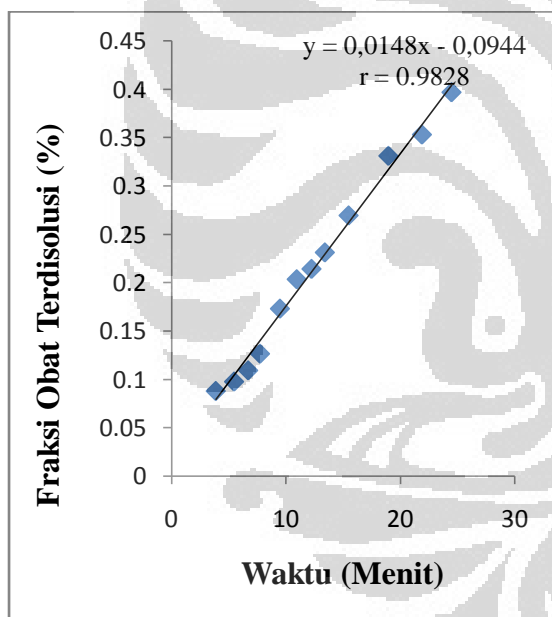
Orde Nol



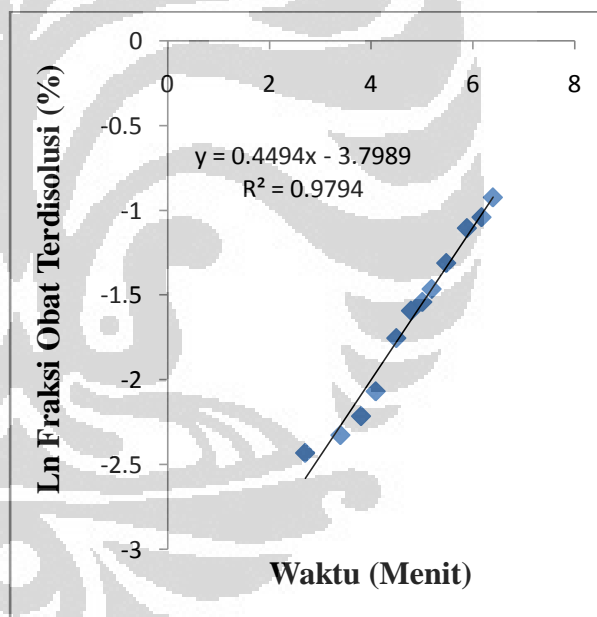
Orde Satu



Higuchi



Kosmeyers Peppas

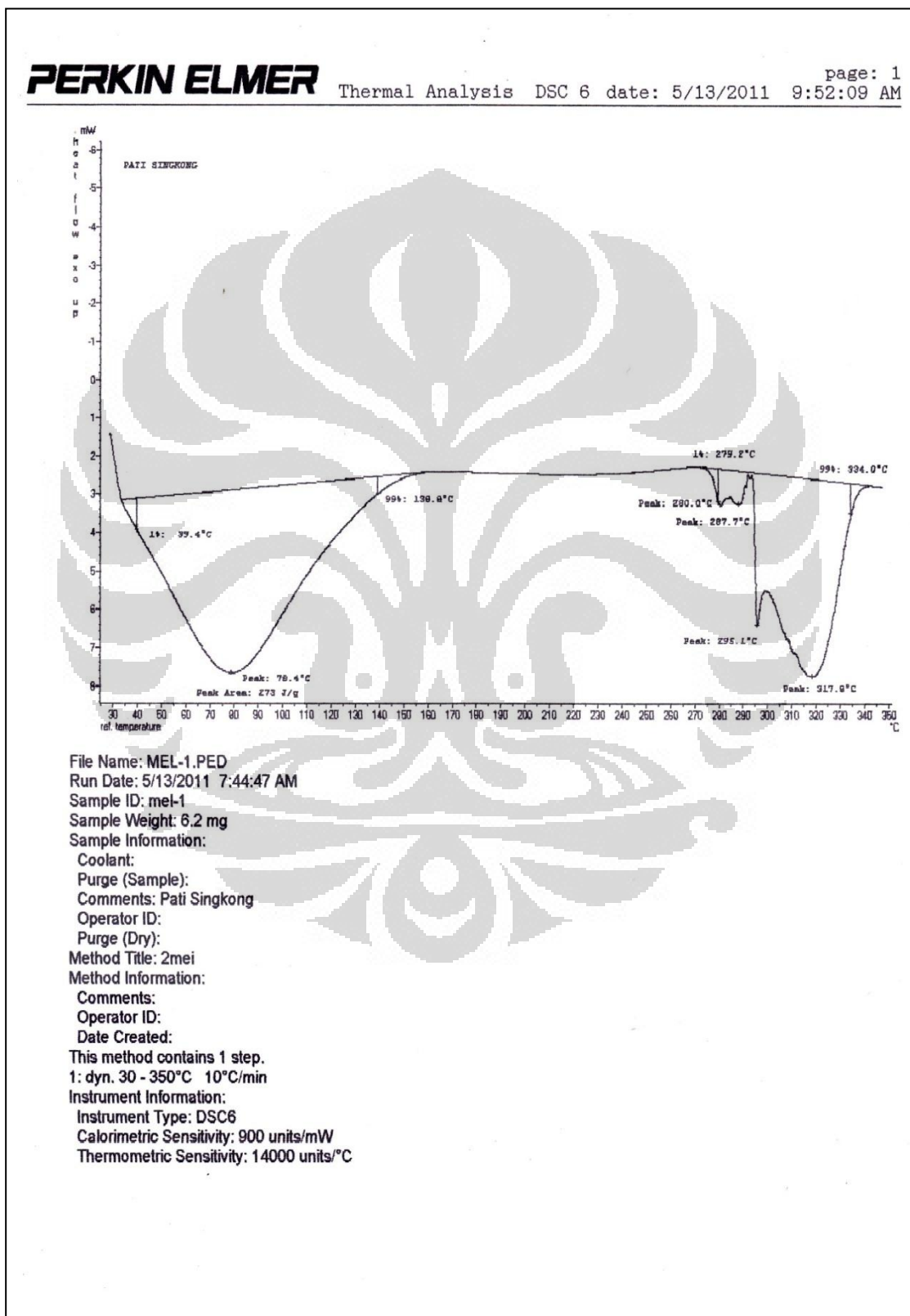


Lampiran 38.

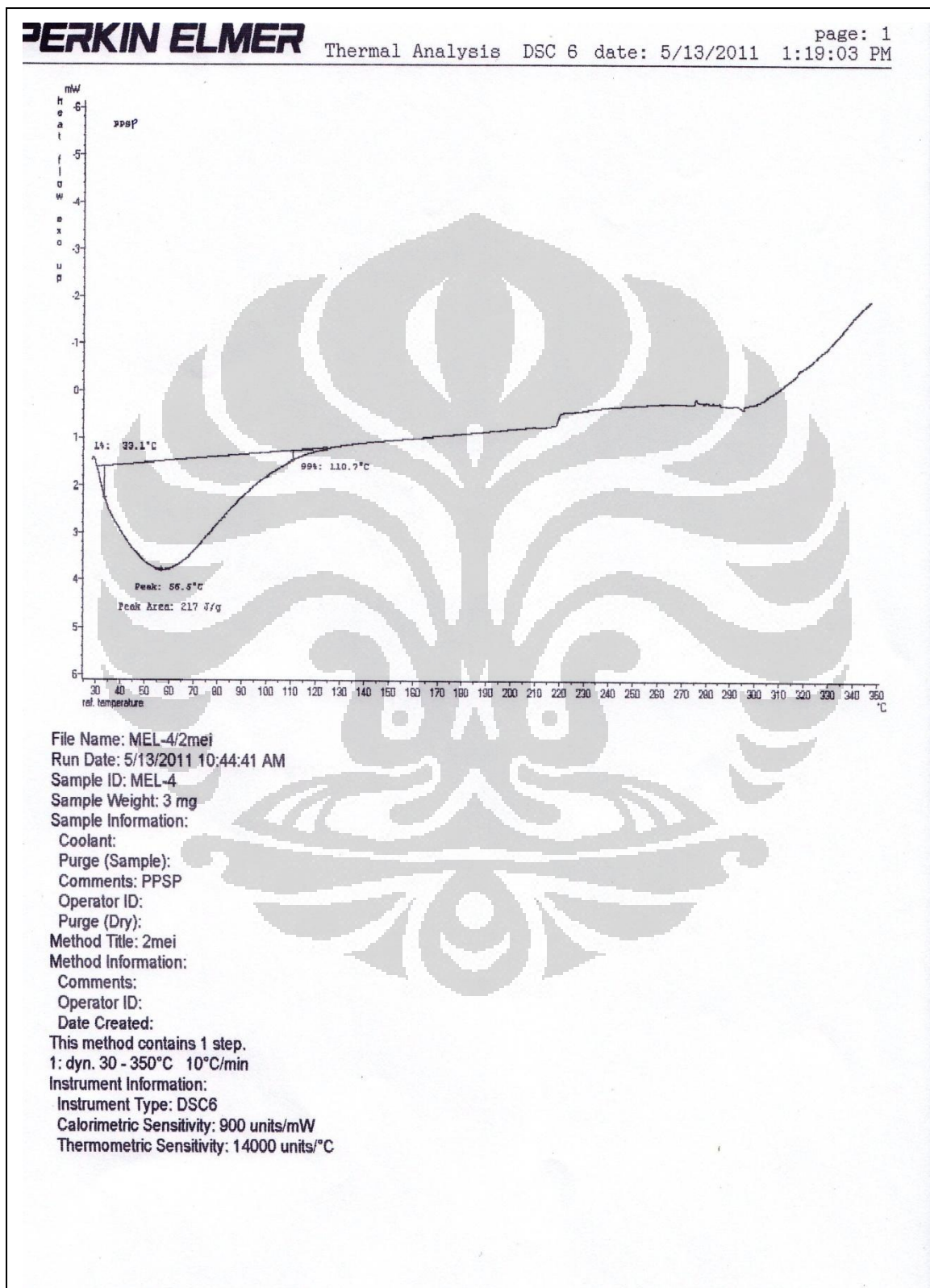
Hasil Uji Disolusi Formula Pendahuluan Formula dengan tambahan PVP dalam medium HCL 0,1 N, Pada suhu $37 \pm 0,5$ °C

Waktu sampling (menit)	Pelepasan Famotidin dari matriks (% w/w)								
	F1			F2			F3		
0	0.00	±	0.00	0.00	±	0.00	0.00	±	0.00
15	10.28	±	1.23	21.36	±	2.60	14.25	±	1.83
30	29.36	±	1.23	30.09	±	2.06	22.66	±	2.02
45	37.19	±	0.76	42.65	±	1.86	37.16	±	1.23
60	44.27	±	1.94	62.09	±	1.27	51.74	±	1.27
90	61.33	±	2.06	99.97	±	1.21	61.38	±	2.04
120	97.39	±	1.62				67.30	±	2.12
150	101.23	±	1.38				77.70	±	2.18
180	31.50	±	1.03				99.53	±	1.98
240							102.85	±	1.16

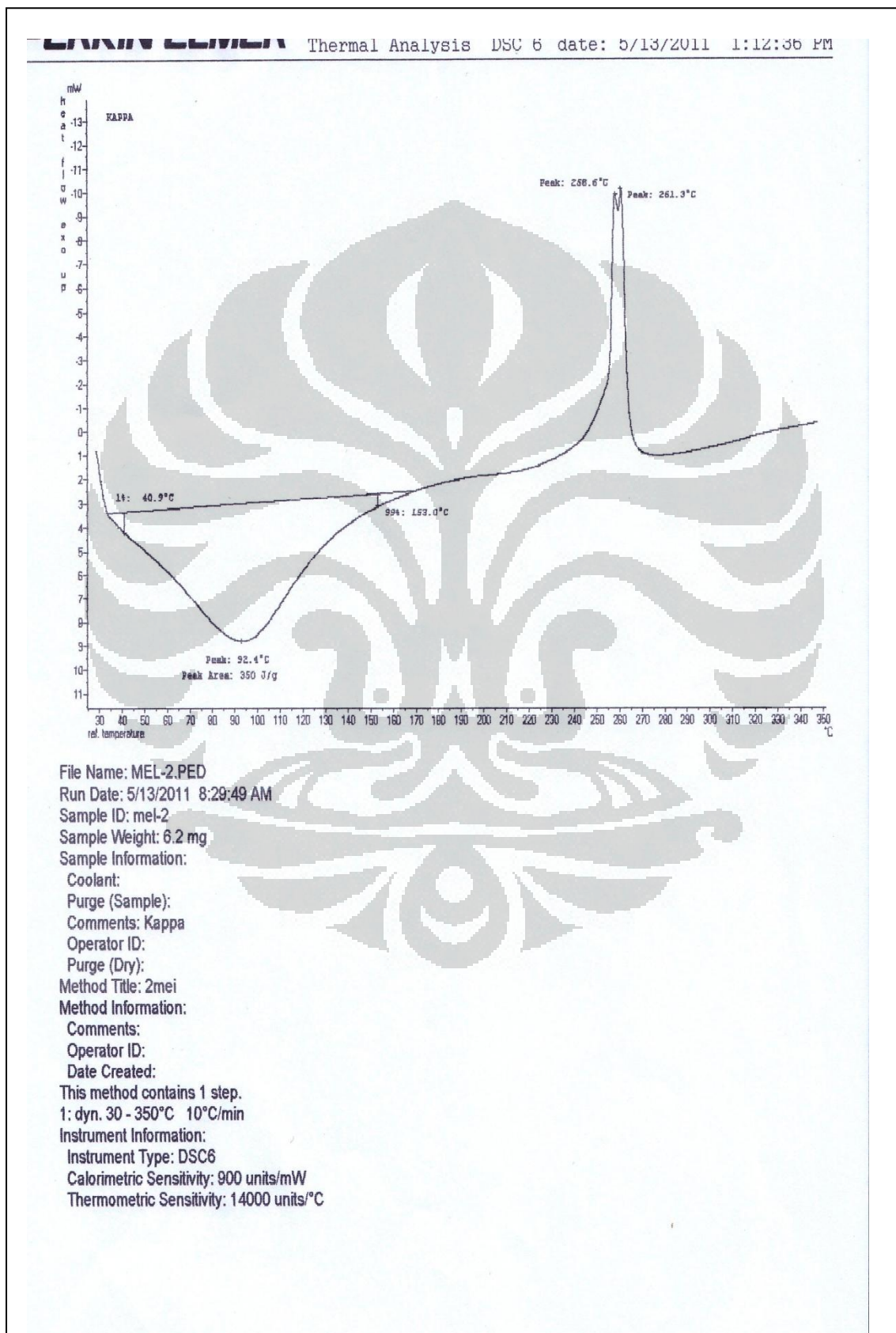
Lampiran 39.

Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari Pati Singkong

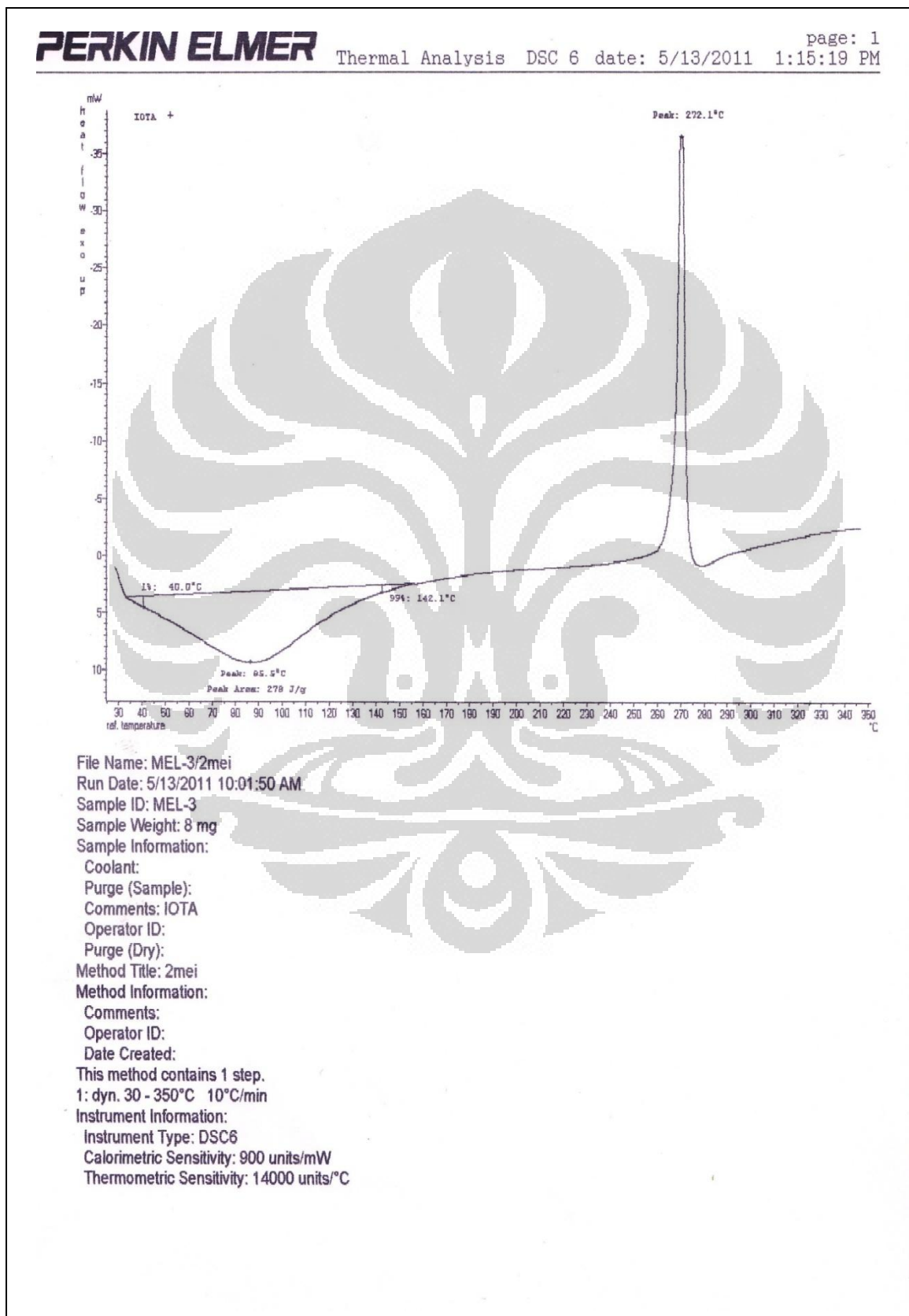
Lampiran 40.

Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari PPSP

Lampiran 41.

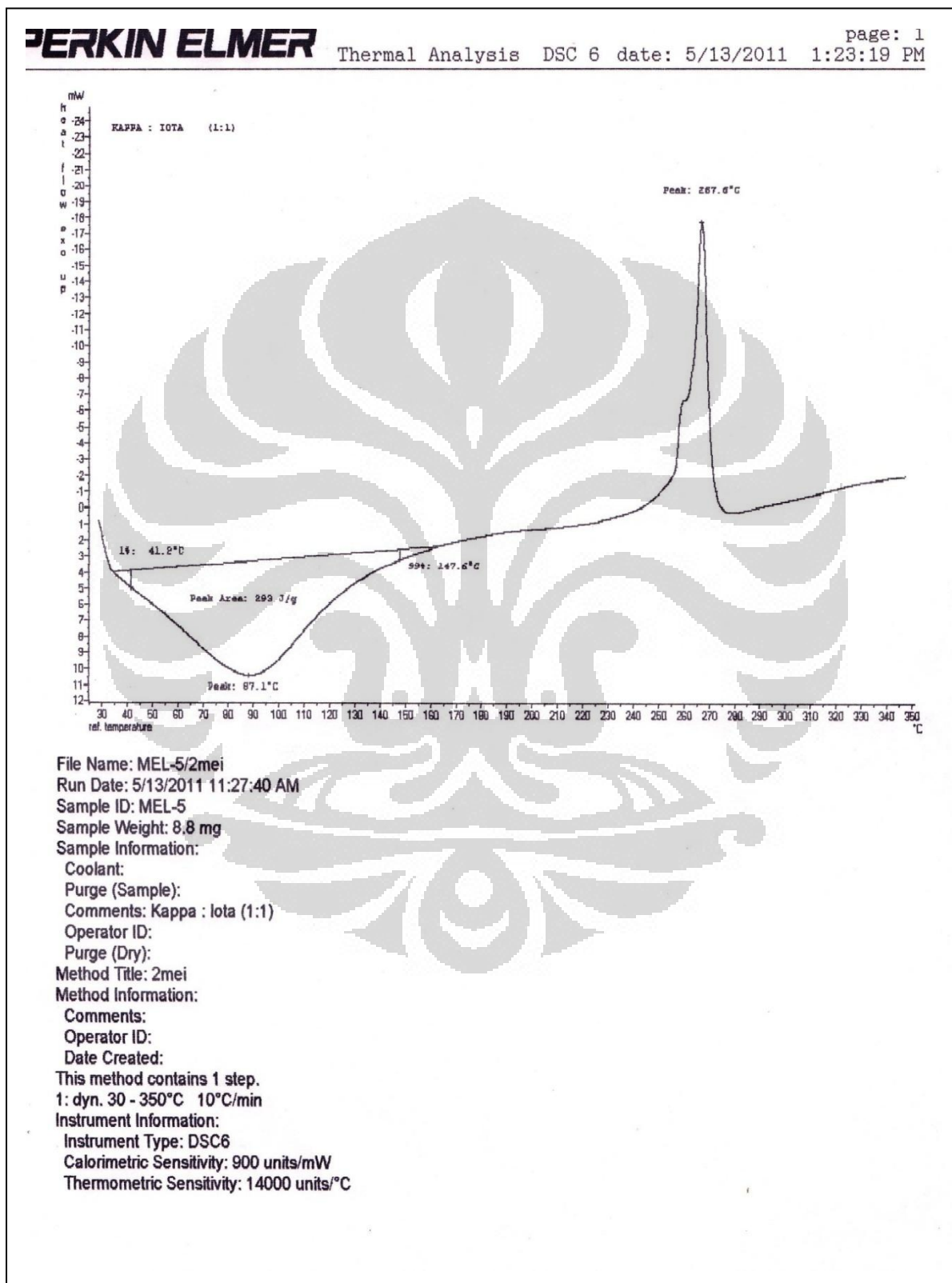
Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari Kappa

Lampiran 42.

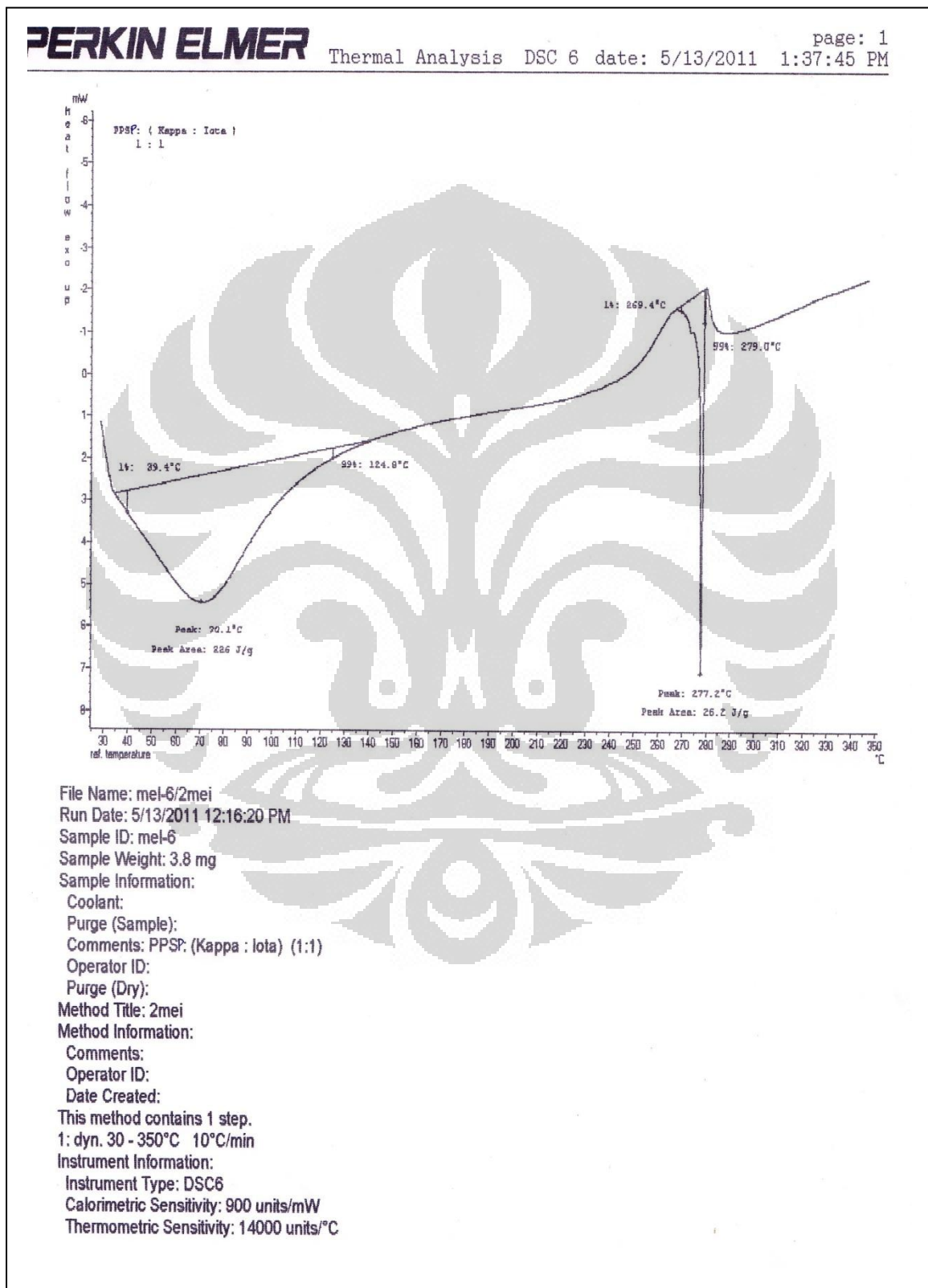
Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari Iota

sia

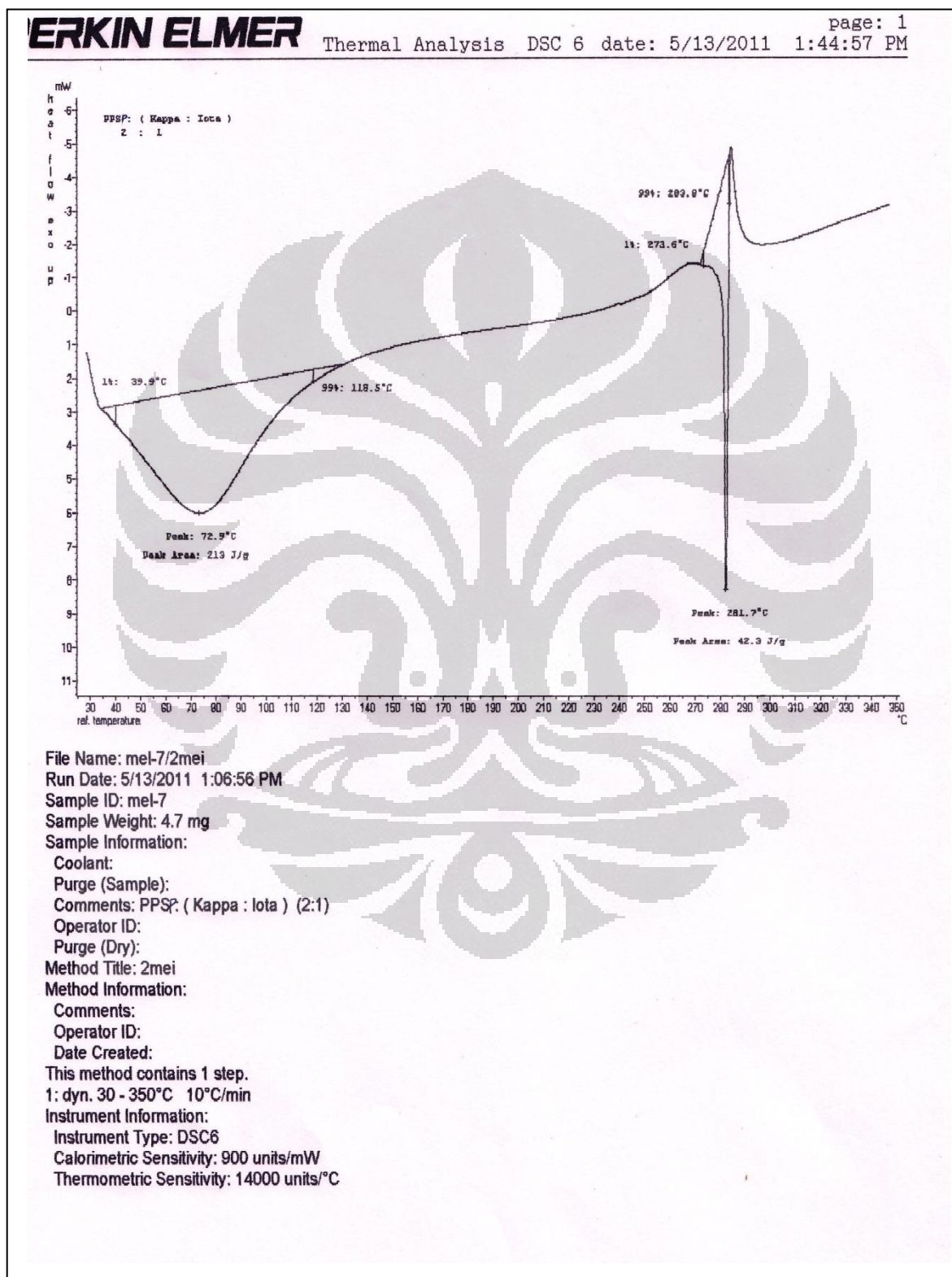
Lampiran 43.

Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dar Campuran Kappa:Iota (1:1)

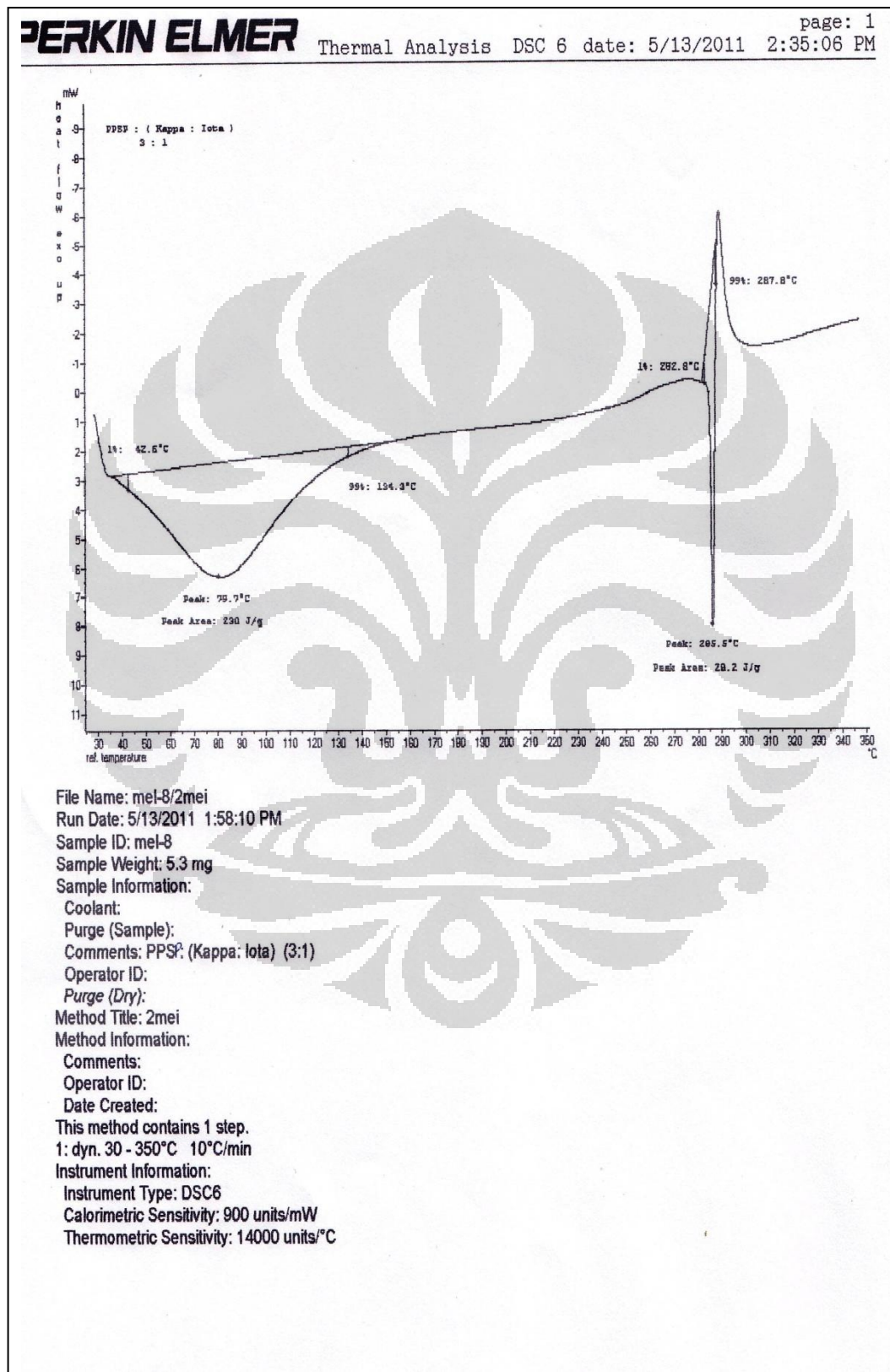
Lampiran 44.

Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari Eksipien Koproses A

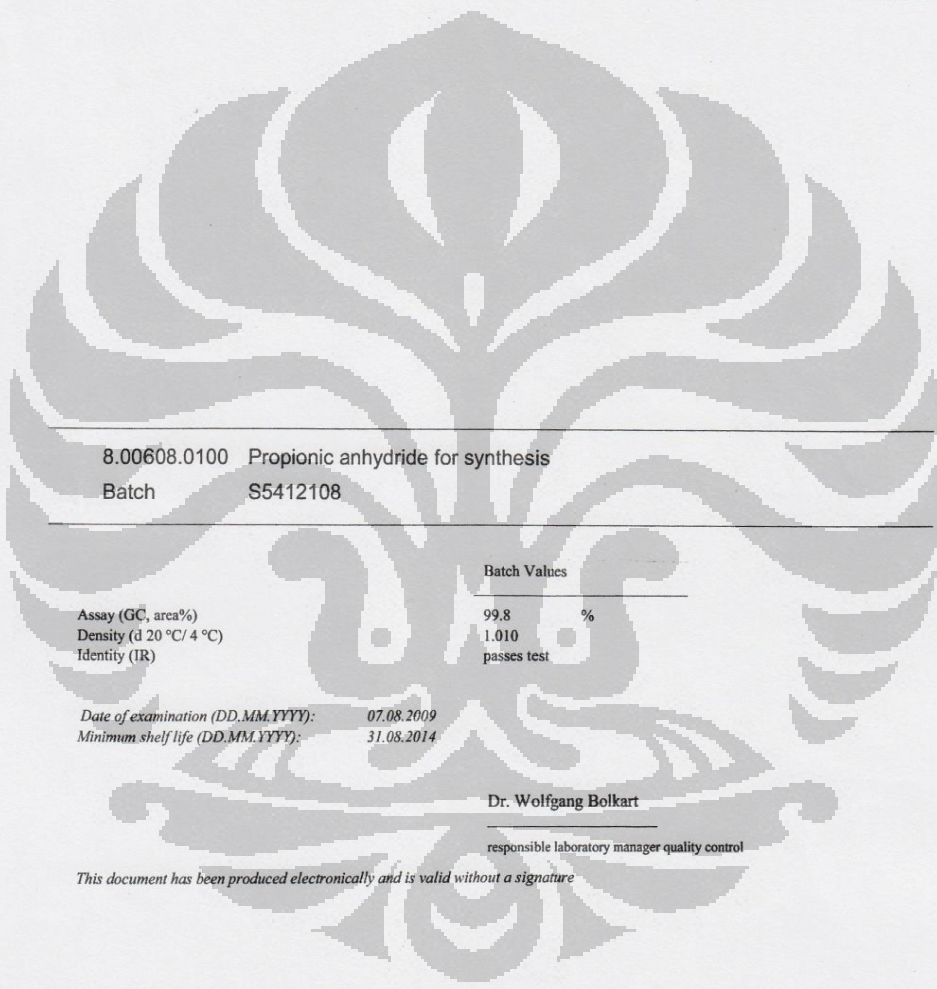
Lampiran 45.

Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari Eksipien Koproses B

Lampiran 46.



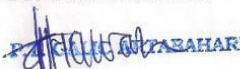
Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dari Eksipien Koproses C

Lampiran 47.
Sertifikat analisis propionat anhydride

Certificate of Analysis		MERCK	
			
8.00608.0100 Propionic anhydride for synthesis			
Batch	S5412108		
		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	
		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		Page 1 of 1	
<small>SA-7 1933315/8006080000/000000 V. 999 Date: 10.12.2010</small>			

Lampiran 48.



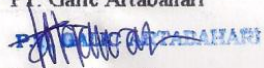
Sertifikat analisis karagenan kappa

 P.T. GALIC ARTABAHARI SEAWEED FARMING, EXTRACTION, & CARRAGEENAN INDUSTRY KP. CIKEDOKAN, DESA SUKADANAU, CIKARANG BARAT, BEKASI 17520 JAWA BARAT, INDONESIA TELP. : (021) 8900782, 8901057, 8901058 FAX : (021) 8900783 E-MAIL : gabind@indosat.net.id • Website : http://www.ptgab.com		
CERTIFICATE OF ANALYSIS		ORIGINAL
Product Specification		
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	
Parameter		Hasil Uji
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)		
Gel Strength		
• Viscosity		
(1,5 % at 75 °C)		23.75 cps
Using Brookfield RVF spindle 1 @ 20 rpm		
• Salt gel		
(1,5 % gel in 0,2 % KCL at 10 °C)		457 g/cm²
Using LFRA Texture Analyser		
Microbiologi :		
• Total Plate Count		9,000 colony/gr
• Yeast & Mould		Negative
Nett Weight		25 kg/bag
Particle Size		Pass 150 M (106 µm),min 95 %
Shelf life		24 months
Cara Penyimpanan		Max temp ruang 30°C
		Max humidity 60 %
PT. Galic Artabahari		
		
Tatiek Sivawati		
QC Manager		

Universitas Indonesia

Lampiran 49.

Sertifikat analisis karagenan iota

 P.T. GALIC ARTABAHARI SEAWEED FARMING, EXTRACTION, & CARRAGEENAN INDUSTRY KP. CIKEDOKAN, DESA SUKADANAU, CIKARANG BARAT, BEKASI 17520 JAWA BARAT, INDONESIA TELP.: (021) 8900782, 8901057, 8901058 FAX : (021) 8900783 E-MAIL : gabind@indosat.net.id • Website : http://www.ptgab.com		 ISO 9001 - 2008
CERTIFICATE OF ANALYSIS		
ORIGINAL		
<u>Product Specification</u>		
Material	: Semi Refined Iota Carrageenan	
Product Symbol	: ID1006 (iota)	
Batch Number	: ID20033	
Production Date	: 04.05.2010 ; Expired date : 04.05.2012.	
Tanggal Pengiriman	: 18.10.2010	
Tujuan	:	
Quantity	: 10 Kg	
<u>Parameter</u>	<u>Hasil Uji</u>	
Form	Powder	
Color	Cream to Brown powder	
Moisture Content	8.85 %	
Ash	30.04 %	
pH	9.35	
(1.5 % at 75° C)		
Gel Strength		
• Viscosity	16.25 cps	
(1.5% gel in water at 75°C)		
Brookfield Viscometer RVF		
(spindle No.1,20 rpm)		
• Salt gel	149 g/cm ²	
(2 % gel in 0.2% KCl + 0.2% CaCl ₂ at 20°C)		
Microbiologi		
• Total Plate Count	7,000 colony/gram	
• Yeast & Mould	Negative	
Particle Size	Pass 106 µ min 95%	
Shelf Life	24 months	
Nett Weight	25 Kg / Bag	
PT. Galic Artabahari  Tatiek Sivawati QC Manager		

Lampiran 50.

Hasil Uji Anova Satu Arah Terhadap Profil Pelepasan Obat Ke Empat Formula

Tujuan : Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan profil pelepasan obat masing-masing formula.

NPar Tests

Notes		
Comments		
Input	Active Dataset	DataSet0
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data	48
	File	
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each test are based on all cases with valid data for the variable(s) used in that test.
Syntax		NPAR TESTS /K-S(NORMAL)=kad /MISSING ANALYSIS.
Resources	Processor Time	0:00:00.000
	Elapsed Time	0:00:00.017
	Number of Cases Allowed ^a	196608

a. Based on availability of workspace memory.

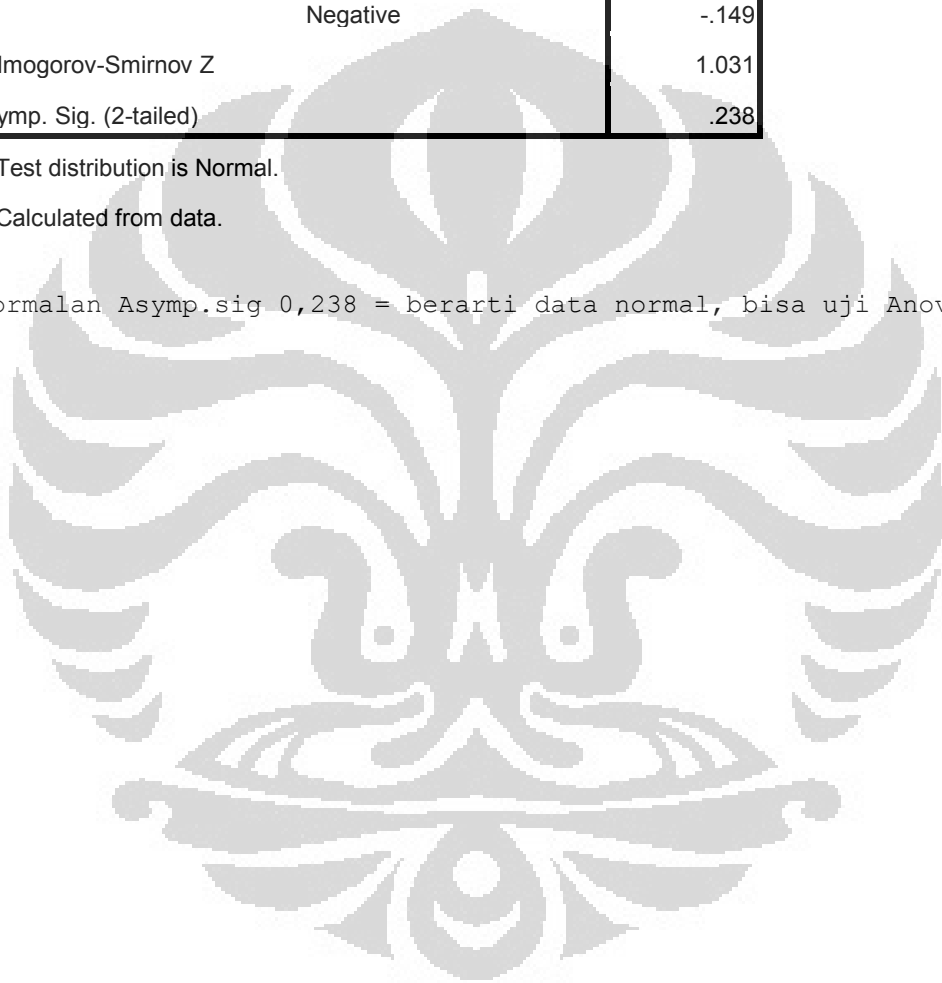
One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kadar
N		48
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	29.9215
	Std. Deviation	20.85284
Most Extreme Differences	Absolute	.149
	Positive	.143
	Negative	-.149
Kolmogorov-Smirnov Z		1.031
Asymp. Sig. (2-tailed)		.238

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Uji kenormalan Asymp.sig 0,238 = berarti data normal, bisa uji Anova



Oneway

ANOVA

Kadar

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2221.016	3	740.339	1.717	.178
Within Groups	18107.787	42	431.138		
Total	20328.803	45			

Hasilnya = 0,178, Berarti H_0 ditolak H_a diterima tidak ada perbedaan kadar pada formula I – 4

Post Hoc Tests

Ini hasil uji T

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Kadar

	(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
LSD	Formula 1	Formula 2	-6.68833	8.47681	.435	-23.7952	10.4186
		Formula 3	-7.95250	8.47681	.354	-25.0594	9.1544
		Formula 4	10.21250	8.89055	.257	-7.7294	28.1544
	Formula 2	Formula 1	6.68833	8.47681	.435	-10.4186	23.7952
		Formula 3	-1.26417	8.47681	.882	-18.3711	15.8427
		Formula 4	16.90083	8.89055	.064	-1.0410	34.8427
	Formula 3	Formula 1	7.95250	8.47681	.354	-9.1544	25.0594
		Formula 2	1.26417	8.47681	.882	-15.8427	18.3711
		Formula 4	18.16500	8.89055	.047	.2231	36.1069
	Formula 4	Formula 1	-10.21250	8.89055	.257	-28.1544	7.7294
		Formula 2	-16.90083	8.89055	.064	-34.8427	1.0410
		Formula 3	-18.16500	8.89055	.047	-36.1069	-.2231

Universitas Indonesia

Bonferroni	Formula 1	Formula 2	-6.68833	8.47681	1.000	-30.1608	16.7841
		Formula 3	-7.95250	8.47681	1.000	-31.4249	15.5199
		Formula 4	10.21250	8.89055	1.000	-14.4056	34.8306
	Formula 2	Formula 1	6.68833	8.47681	1.000	-16.7841	30.1608
		Formula 3	-1.26417	8.47681	1.000	-24.7366	22.2083
		Formula 4	16.90083	8.89055	.385	-7.7172	41.5189
	Formula 3	Formula 1	7.95250	8.47681	1.000	-15.5199	31.4249
		Formula 2	1.26417	8.47681	1.000	-22.2083	24.7366
		Formula 4	18.16500	8.89055	.284	-6.4531	42.7831
	Formula 4	Formula 1	-10.21250	8.89055	1.000	-34.8306	14.4056
		Formula 2	-16.90083	8.89055	.385	-41.5189	7.7172
		Formula 3	-18.16500	8.89055	.284	-42.7831	6.4531

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

ONEWAY kad BY For /MISSING ANALYSIS /POSTHOC=LSD BONFERRONI
ALPHA(0.01).