

Formulasi Tablet Mikrosfer Ekstrak *Hormophysa triquetra* Tertarget

Kolon Menggunakan Matriks Polimer Guar Gum

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh:

Iwayan Arya Yudhistira

NIM 145070500111004

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2018

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**Formulasi Tablet Mikrosfer Ekstrak *Hormophysa triquetra* Tertarget
Kolon Menggunakan Matriks Polimer Guar Gum**

Oleh:

Iwayan Arya Yudhistira

NIM: 145070500111004

Telah diuji pada:

Hari : Kamis
Tanggal : 22 november 2018
dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji-I,

Oktavia Eka Puspita, M.Sc.,Apt.
NIK. 2011068510252001

Pembimbing-I/Penguji-II,

Pembimbing-II/Penguji-III,

Ferri Widodo, S.Si., M.Biomed., Apt
NIP. 2009127503151001

Bachtiar Rifai Pratita Ihsan, M.Farm.,Apt
NIP.2012058709291001

Mengetahui,
Kepala Program Studi Farmasi,

Dr.Dra. Sri Winarsih, Apt.,M.Si
NIP. 195408231981032001

TUGAS AKHIR INI KUPERSEMBAHKAN UNTUK

"BAPAK DAN IBU"

TERCINTA YANG SENANTIASA MELIMPAHKAN CINTA DAN KASIH

SAYANGNYA UNTUKKU

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Iwayan Arya Yudhistira

NIM : 145070500111004

Program Studi : Program Studi Farmasi

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pikiran orang lain

yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat

dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia

menerima sanksi atas perbuatan tersebut

Malang, November 2018

Yang menyatakan pernyataan,

(Iwayan Arya Yudhistira)

NIM.145070500111004

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Ida Sang Hyang Widhi Wasa atas berkah dan kuasa-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan Judul “Formulasi Tablet Mikrosfer Ekstrak *Hormophysa triquetra* Tertarget Kolon Menggunakan Matriks Polimer Guar Gum”

Ketertarikan saya mengangkat topik ini didasari oleh fakta bahwa angka kematian penderita kanker sangatlah tinggi khususnya pada penderita kanker kolon dan hal tersebut terjadi karena terapi saat ini masih tergolong mahal dan kurang efektif pada satu jenis kanker yang artinya memiliki efek samping tinggi karena bekerja hampir pada seluruh organ. Maka dari itu penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan formula baru yang dapat digunakan pada sediaan tablet tertarget organ kolon sehingga dapat memaksimalkan efektifitas serta harapannya menurunkan angka kematian dari kanker terutama kanker kolon.

Dengan selesainya Tugas Akhir ini, penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada seluruh pihak yang telah membantu penyelesaiannya, antara lain:

1. Dr. Dra. Sri Winarsih, Apt., M.Si., selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
2. Ferri Widodo, S.Si., M.Biomed., Apt., selaku dosen pembimbing pertama yang telah memberikan pengarahan, bimbingan dan saran-saran yang membangun selama penulisan Tugas Akhir ini.
3. Bachtiar Rifai Pratita Ihsan, M.Farm.,Apt., selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan pengarahan, bimbingan dan saran-saran yang membangun selama penulisan Tugas Akhir ini.
4. Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc., Apt. Sebagai penguji yang telah memberi masukan dan wawasan terhadap penelitian ini
5. Dahlia Permatasari, M.Si., Apt dan Adeltrudis Adelsa Danimayostu, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt yang telah membagi ilmu dan telah sabar membimbing saya untuk bisa menulis dengan baik
6. Hananditia Rachma Pramestutie., S.Farm., M.Farm.Klin., Apt., selaku ketua tim Tugas Akhir Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
7. Orang tua penulis, bapak Wayan Rupa dan ibu Ida Nurita Serta saudara penulis Ni Kadek Roslinda Devitasari yang senantiasa memberikan dukungan dan doa kepada penulis sehingga Tugas Akhir ini tidak mungkin selesai tanpa bantuan mereka.

8. Segenap admin dan PLP yang telah membantu melancarkan urusan administrasi Pak Atmari, Mbak Septi, Bu Tti, Mas Nur, Mas Dani, dan yang lainnya sehingga saya dapat melaksanakan Tugas Akhir dengan lancar.
9. Rekan penelitian dan seperjuangan, Dendi T, Agung F, Ade Putri D, Anthony yang telah berjuang bersama dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini dan melewati masa skripsi.
10. Sahabat tercinta saya ZWEG yaitu Fadillah Asril, Marika Mauludiyah, Margareta Puspita, Hamidah yang telah memberikan dukungan dan selalu ada disamping saya.
11. Sahabat Seperjuangan dan SeperGAMEan saya Pharmagent yaitu Billy Kurniawan, Rahardian Akbar, Kevin Remy, Annwary Siregar, Krisno Adi
12. Taman-teman seperjuangan selama masa perkuliahan yaitu Ima M, Nindi, Masyta, Adibah N M, Rahmania N, Ayu Kartika, Ika Ilmia, Nur Ainie, siska W, Rika P, Dian Fitriana dan Nadia Khansa serta teman seangkatan farmasi 2014.
13. Adik adik kelas yang telah membantu memberikan tawa dan cerita selama masa skripsi yaitu Nisa Rahma D, Dyas, Febi Atika, Meldayani, iren, vinta, Luciana, Jovana, Rifky, Arief indrawan, Sandi, Abu Hasan, Ramendra dan Pandji.
14. Keluarga Departemen Pengabdian dan Keilmiah Dio Giovanni, Novia Ariani, Vicka M, Salsabillah R, Eki mayuka, Adisti, Dewi wuragil dan puji
15. Segenap keluarga organisasi tempat saya menambah ilmu dan pengalaman yaitu HMF Aecus Prospisio dan LSIM FKUB
16. Semua Pihak yang telah membantu dan tidak dapat disebutkan satu persatu

Penulis sadar bahwa tidak ada yang sempurna di dunia ini, demikian pula dengan penelitian Tugas Akhir yang penulis yakin masih sangat jauh dari kesempurnaan. Sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Semoga penelitian ini bermanfaat bagi kita semua.

Malang, 22 November 2018

Penulis

ABSTRAK

Yudhistira, Iwayan Arya. 2018. **Formulasi Tablet Mikrosfer Ekstrak *Hormophysa triquetra* Tertarget Kolon Menggunakan Matriks Polimer Guar Gum.**

Tugas Akhir. Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Ferri Widodo, S.Si., M.Biomed., Apt (2) Bachtiar Rifai Pratita Ihsan, S.Farm., M.Farm., Apt

Hormophysa triquetra merupakan tanaman rumput laut coklat dengan kandungan berupa fukosantin yang memiliki efek apoptosis terhadap sel kanker kolon. Namun kandungan zat aktif tersebut memiliki kelemahan stabilitas kimia yang rendah dimana mudah terdegradasi pada pH asam sehingga diperlukan sistem penghantaran obat yang baik untuk menghantarkan zat aktif menuju target organ. Pada penelitian ini dipilih polimer Guar gum sebagai sistem penghantaran obat yang mampu mengontrol pelepasan obat dengan memanfaatkan kemampuan polimer yang sensitif terhadap pH kolon. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan formula ekstrak *Hormophysa triquetra* dalam sediaan tablet dengan mengamati profil pelepasan zat aktif. Sediaan tablet dibuat menggunakan metode kempa langsung dengan perbandingan konsentrasi guar gum sebesar 7,5%, 12,5%, 17,5%. Sediaan tablet dievaluasi sifat alir, kompresibilitas persen fines, organoleptik, keragaman bobot, keseragaman ukuran, kerapuhan, waktu hancur, efisiensi disolusi, uji pelepasan dan penetapan kadar. Analisis statistik menunjukkan $p < 0,05$ sehingga perbandingan konsentrasi berpengaruh signifikan terhadap jumlah zat aktif yang dilepaskan. Formula optimum adalah formula dengan konsentrasi 17,5% yang menghasilkan sifat alir $30,04 \pm 0,65$ %, kompresibilitas $4,87 \pm 0,49$ %, persen fines $12,86 \pm 0,34$ %, keragaman bobot $500,82 \pm 1,30$ mg, keseragaman ukuran untuk diameter $12,54 \pm 0,05$ dan untuk tebal $4,79 \pm 0,16$, kerapuhan $0,53 \pm 0,10$ untuk friksibilitas dan $0,37 \pm 0,04$ untuk friabilitas, waktu hancur $16,20 \pm 0,69$ menit, efisiensi disolusi $94,05 \pm 3,21$, uji pelepasan $84,80 \pm 0,49$ dan penetapan kadar $95,847 \pm 0,656$ %, dengan demikian dapat disimpulkan formula 3 dengan konsentrasi 17,5% merupakan formula yang paling optimum di antara formula lainnya dengan melihat output akhir yaitu pelepasan obat.

Kata kunci: Evaluasi tablet, Fukosantin, Guar gum, *Hormophysa triquetra*, Kanker Kolon

ABSTRACT

Yudhistira, Iwayan Arya. 2018. **Formulation of Microsphere Tablets Containing *Hormophysa Triquetra* Extract Targeted at Colon Using Matrix Polymer Guar Gum**. Final Assignment, Pharmacy Program, Faculty of Medicine Brawijaya University. Supervisors: (1) Ferri Widodo, S.Si., M.Biomed., Apt (2) Bachtiar Rifai Pratita Ihsan, S.Farm., M.Farm., Apt

Homophysa triquetra is brown algae with fucoxanthin as its main constituent that induces the apoptosis on colorectal malignant cells. Its active constituent has main weakness in form of chemical instability where the active constituent is easily degraded by the acidity of human gastric. An adequate drug delivery system is needed to facilitate the active ingredient to the correct site. This study used guar gum polymer, which was sensitive to the colon pH. The purpose of this study is to develop the correct formula of *hormophysa triquetra* extract on tablets by observing the release profile of active constituent. The tablets were made with direct compress as the method with the guar gum concentration ratio 7,5%, 12,5%, 17,5%. The tablets were evaluated on its rheology, compressibility, fines percentage, organoleptic, weight diversity, friability, size homogeneity, disintegration time, dissolution efficiency, release, and concentration determination. Analytical statistic shown $p < 0,05$ which means that the increase of concentration brought significant changes. The most efficient formula was formula with 17,5% concentration of guar gum. Resulted $30,04 \pm 0,65^\circ$ in rheology, $4,87 \pm 0,49\%$ in compressibility, fines percentage $12,86 \pm 0,34\%$, weight diversity $500,82 \pm 1,30\text{ mg}$, $12,54 \pm 0,05$ in size homogeneity, $4,79 \pm 0,16$ in thickness, $0,53 \pm 0,10$ in friability, $0,37 \pm 0,04$ in friability, $16,20 \pm 0,69$ minutes disintegration time, dissolution efficiency $94,05 \pm 3,21$, $84,80 \pm 0,49$ release time, and $95,847 \pm 0,656\%$ in concentration. It is concluded that formula with 17,5% guar gum is the most optimal formula compared to other formulas with drug release as the main output that is observed.

Keywords: Colon Cancer, Evaluation of tablet, fucoxanthin, Guar gum, *Hormophysa triquetra*

DAFTAR ISI

Halaman

Judul i

Lembar Pengesahan ii

Peruntukan iii

Lembar Pernyataan Keaslian Tulisan iv

Kata Pengantar v

Abstrak vii

Abstract viii

Daftar Isi ix

Daftar Gambar xv

Daftar Tabel xvi

Daftar Rumus xvii

Daftar Singkatan xviii

Daftar Lampiran xix

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang 1

1.2 Rumusan Masalah 4

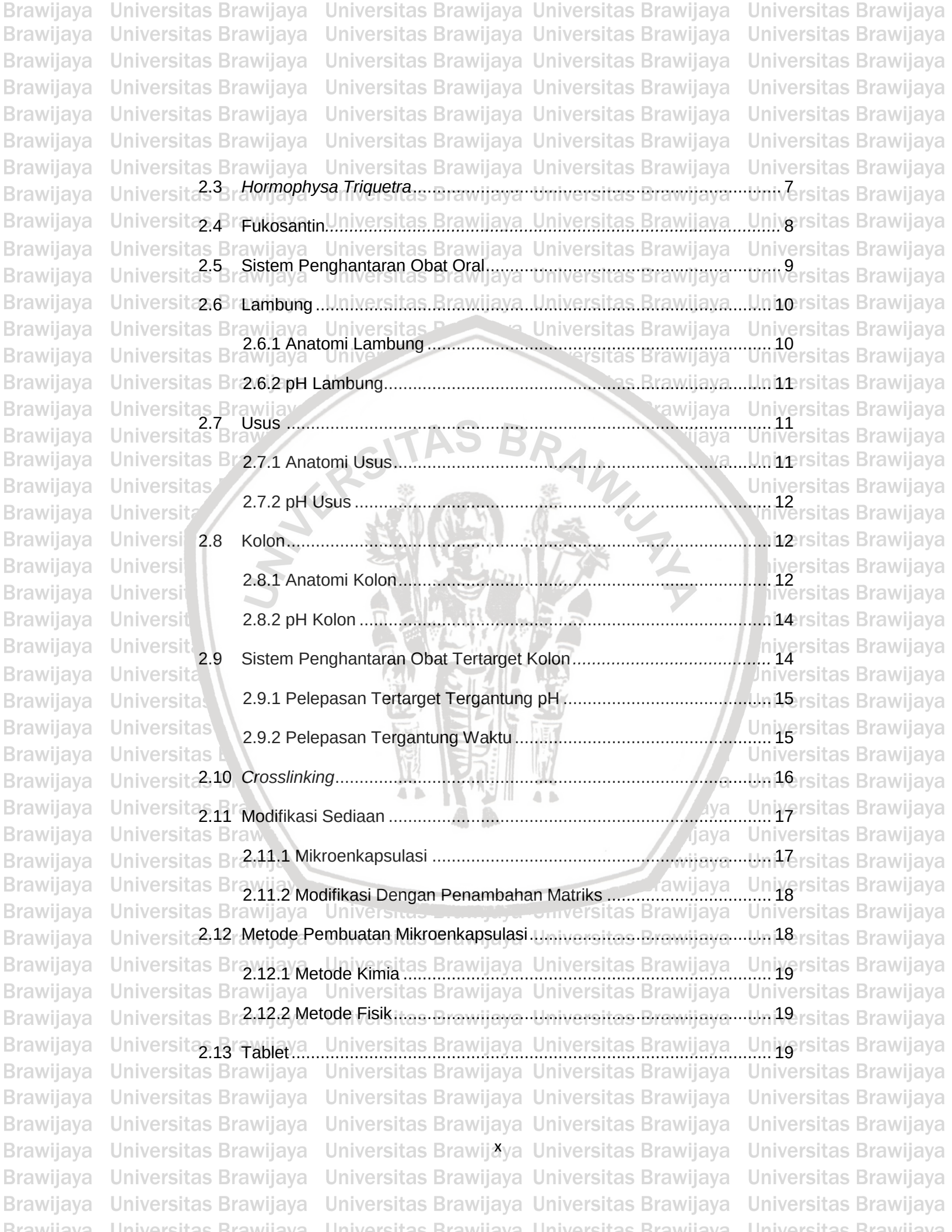
1.3 Tujuan Penelitian 4

1.4 Manfaat 5

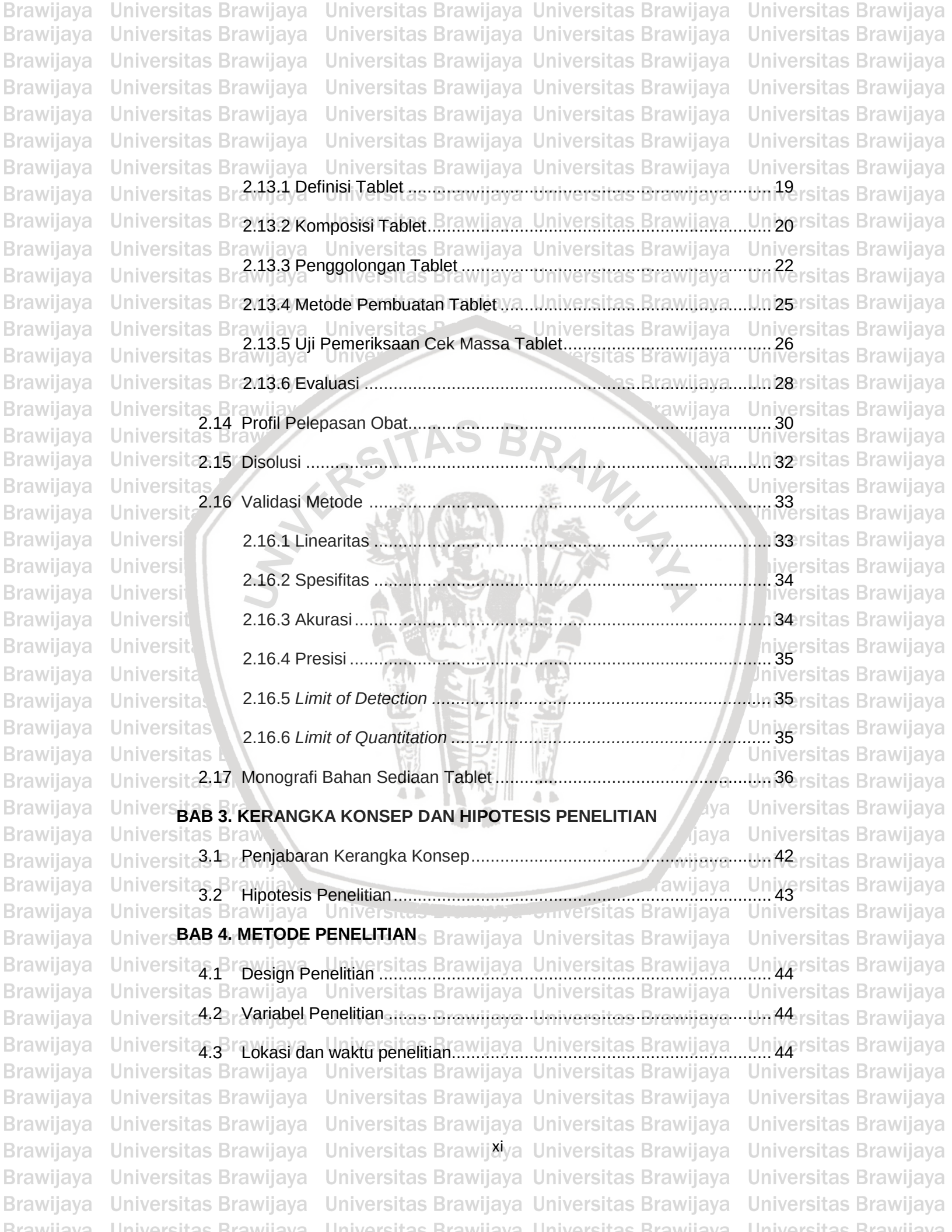
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Kolon 6

2.2 Rumput Laut 7



2.3	<i>Hormophysa Triquetra</i>	7
2.4	Fukosantin.....	8
2.5	Sistem Penghantaran Obat Oral.....	9
2.6	Lambung.....	10
2.6.1	Anatomi Lambung.....	10
2.6.2	pH Lambung.....	11
2.7	Usus.....	11
2.7.1	Anatomi Usus.....	11
2.7.2	pH Usus.....	12
2.8	Kolon.....	12
2.8.1	Anatomi Kolon.....	12
2.8.2	pH Kolon.....	14
2.9	Sistem Penghantaran Obat Tertarget Kolon.....	14
2.9.1	Pelepasan Tertarget Tergantung pH.....	15
2.9.2	Pelepasan Tergantung Waktu.....	15
2.10	<i>Crosslinking</i>	16
2.11	Modifikasi Sediaan.....	17
2.11.1	Mikroenkapsulasi.....	17
2.11.2	Modifikasi Dengan Penambahan Matriks.....	18
2.12	Metode Pembuatan Mikroenkapsulasi.....	18
2.12.1	Metode Kimia.....	19
2.12.2	Metode Fisik.....	19
2.13	Tablet.....	19



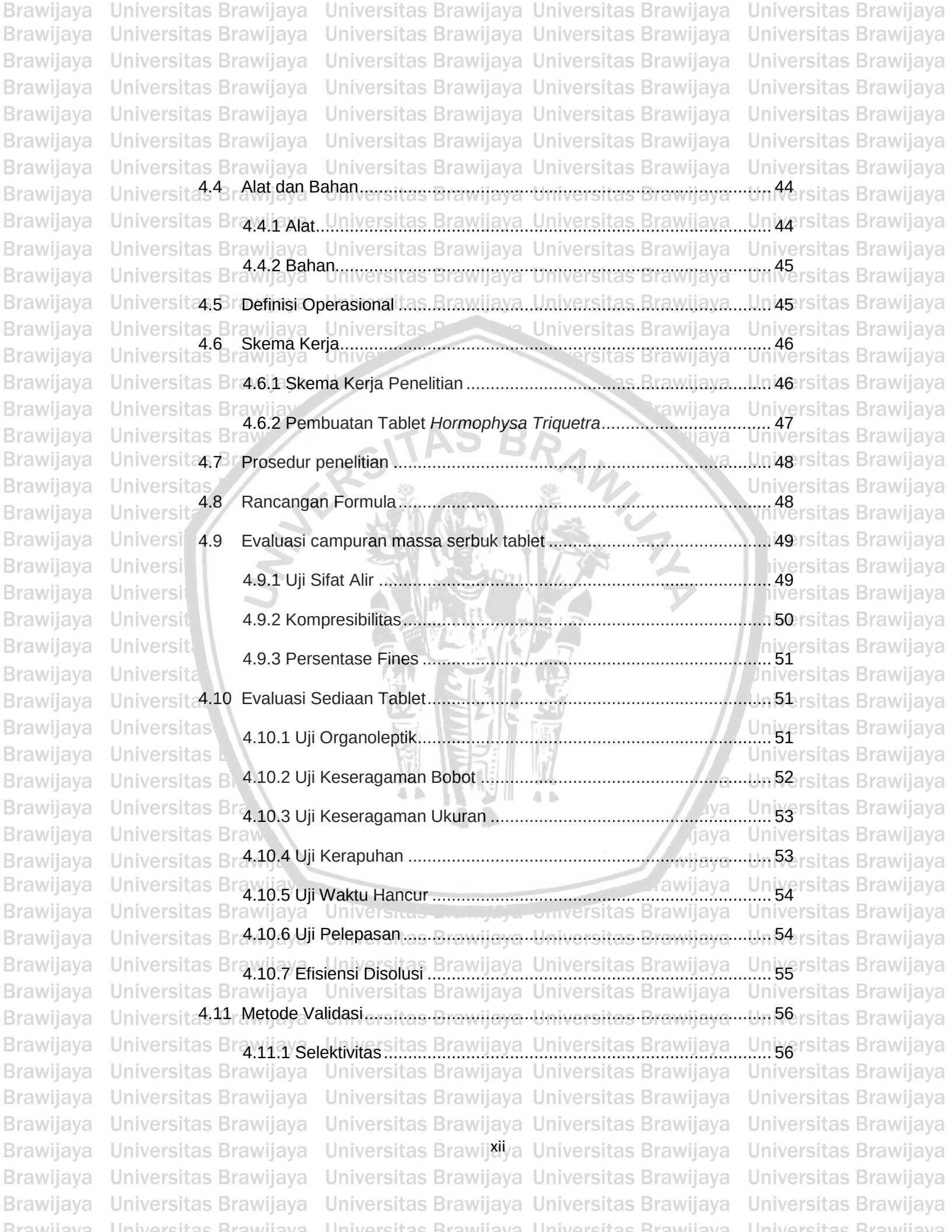
2.13.1 Definisi Tablet	19
2.13.2 Komposisi Tablet.....	20
2.13.3 Penggolongan Tablet	22
2.13.4 Metode Pembuatan Tablet.....	25
2.13.5 Uji Pemeriksaan Cek Massa Tablet.....	26
2.13.6 Evaluasi	28
2.14 Profil Pelepasan Obat.....	30
2.15 Disolusi	32
2.16 Validasi Metode	33
2.16.1 Linearitas	33
2.16.2 Spesifitas	34
2.16.3 Akurasi	34
2.16.4 Presisi	35
2.16.5 <i>Limit of Detection</i>	35
2.16.6 <i>Limit of Quantitation</i>	35
2.17 Monografi Bahan Sediaan Tablet	36

BAB 3. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

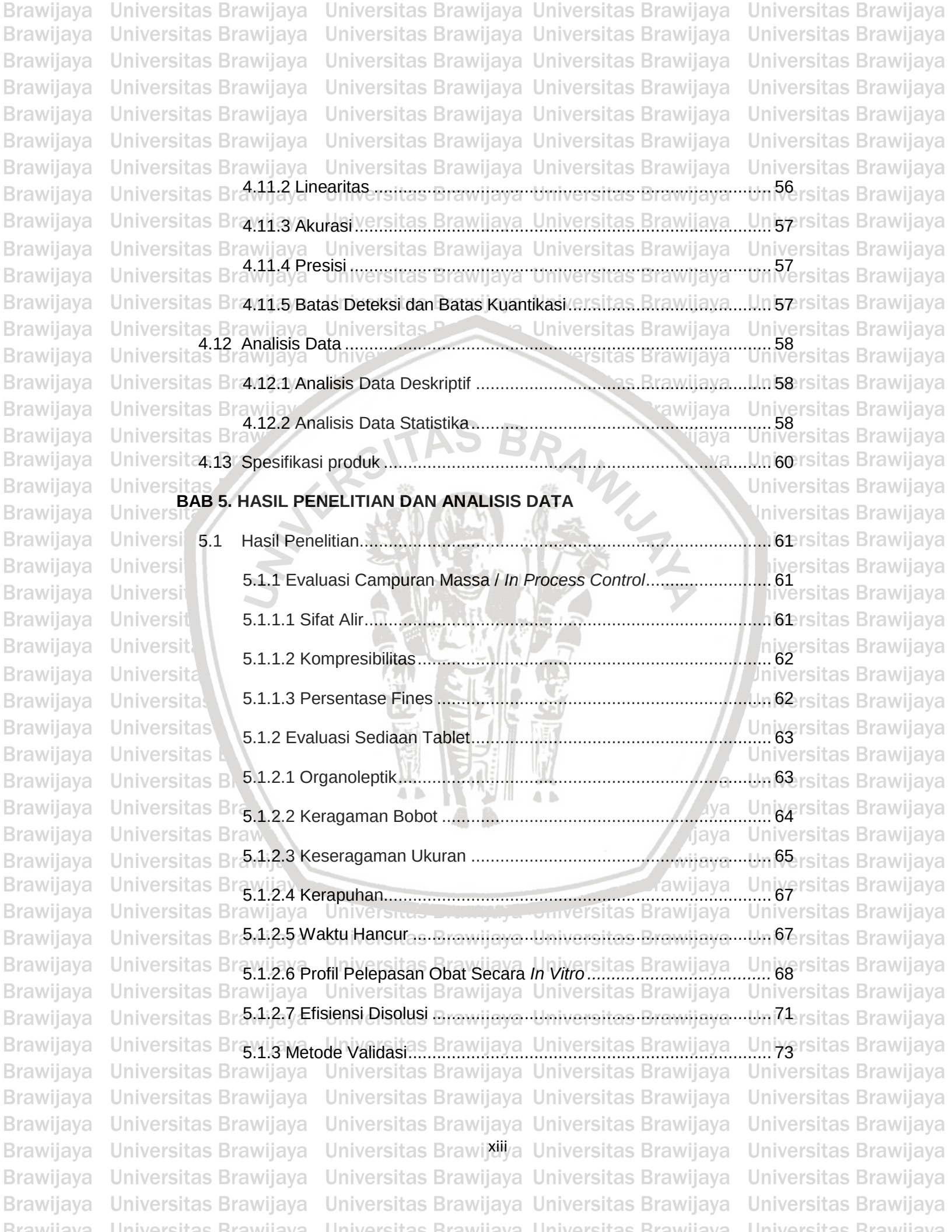
3.1 Penjabaran Kerangka Konsep.....	42
3.2 Hipotesis Penelitian.....	43

BAB 4. METODE PENELITIAN

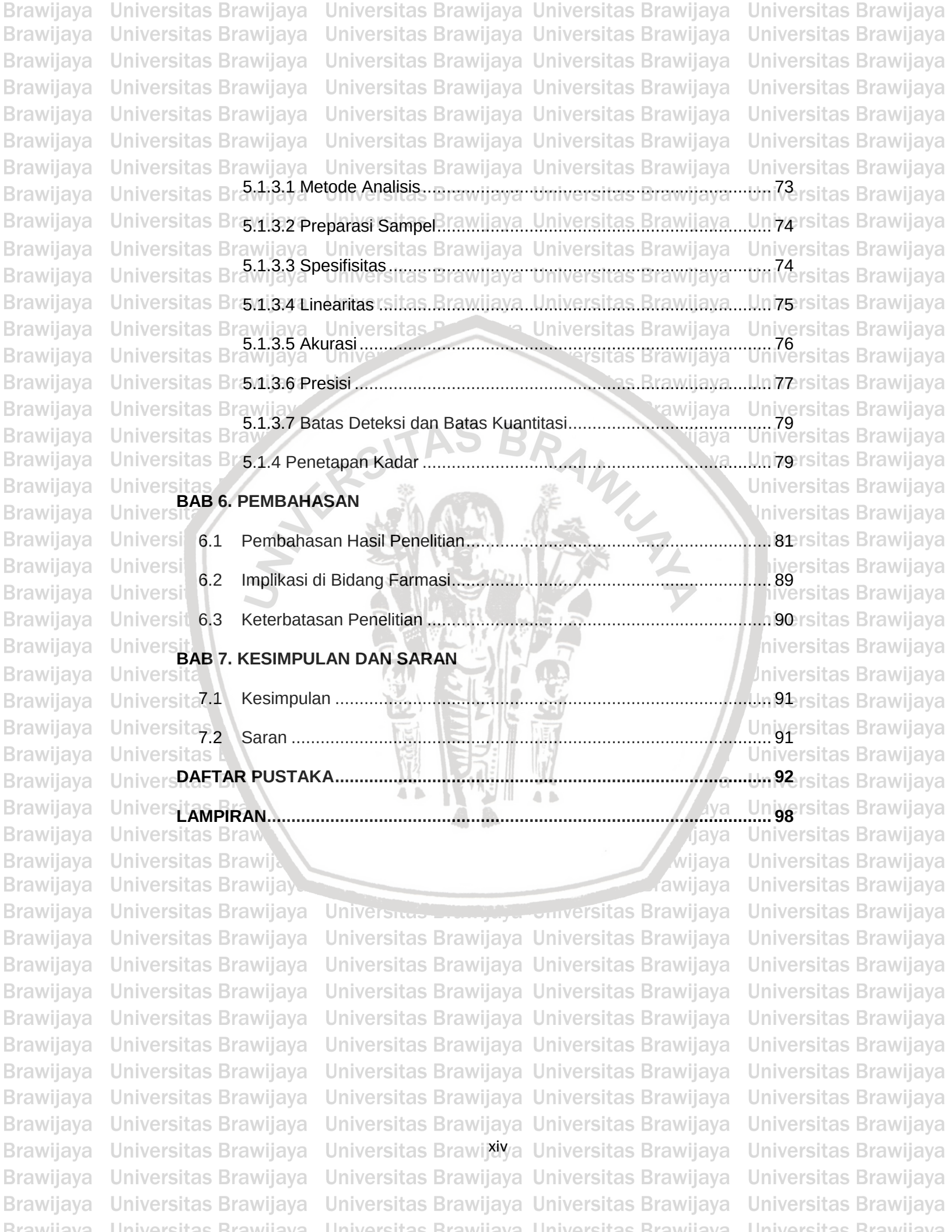
4.1 Design Penelitian	44
4.2 Variabel Penelitian	44
4.3 Lokasi dan waktu penelitian.....	44



4.4	Alat dan Bahan.....	44
4.4.1	Alat.....	44
4.4.2	Bahan.....	45
4.5	Definisi Operasional.....	45
4.6	Skema Kerja.....	46
4.6.1	Skema Kerja Penelitian.....	46
4.6.2	Pembuatan Tablet <i>Hormophysa Triquetra</i>	47
4.7	Prosedur penelitian.....	48
4.8	Rancangan Formula.....	48
4.9	Evaluasi campuran massa serbuk tablet.....	49
4.9.1	Uji Sifat Alir.....	49
4.9.2	Kompresibilitas.....	50
4.9.3	Persentase Fines.....	51
4.10	Evaluasi Sediaan Tablet.....	51
4.10.1	Uji Organoleptik.....	51
4.10.2	Uji Keseragaman Bobot.....	52
4.10.3	Uji Keseragaman Ukuran.....	53
4.10.4	Uji Kerapuhan.....	53
4.10.5	Uji Waktu Hancur.....	54
4.10.6	Uji Pelepasan.....	54
4.10.7	Efisiensi Disolusi.....	55
4.11	Metode Validasi.....	56
4.11.1	Selektivitas.....	56



4.11.2 Linearitas	56
4.11.3 Akurasi	57
4.11.4 Presisi	57
4.11.5 Batas Deteksi dan Batas Kuantikasi	57
4.12 Analisis Data	58
4.12.1 Analisis Data Deskriptif	58
4.12.2 Analisis Data Statistika	58
4.13 Spesifikasi produk	60
BAB 5. HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	
5.1 Hasil Penelitian	61
5.1.1 Evaluasi Campuran Massa / <i>In Process Control</i>	61
5.1.1.1 Sifat Alir	61
5.1.1.2 Kompresibilitas	62
5.1.1.3 Persentase Fines	62
5.1.2 Evaluasi Sediaan Tablet	63
5.1.2.1 Organoleptik	63
5.1.2.2 Keragaman Bobot	64
5.1.2.3 Keseragaman Ukuran	65
5.1.2.4 Kerapuhan	67
5.1.2.5 Waktu Hancur	67
5.1.2.6 Profil Pelepasan Obat Secara <i>In Vitro</i>	68
5.1.2.7 Efisiensi Disolusi	71
5.1.3 Metode Validasi	73



5.1.3.1 Metode Analisis.....	73
5.1.3.2 Preparasi Sampel.....	74
5.1.3.3 Spesifisitas.....	74
5.1.3.4 Linearitas.....	75
5.1.3.5 Akurasi.....	76
5.1.3.6 Presisi.....	77
5.1.3.7 Batas Deteksi dan Batas Kuantitasi.....	79

5.1.4 Penetapan Kadar	79
-----------------------------	----

BAB 6. PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian.....	81
6.2 Implikasi di Bidang Farmasi.....	89
6.3 Keterbatasan Penelitian	90

BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan	91
7.2 Saran	91

DAFTAR PUSTAKA.....	92
----------------------------	-----------

LAMPIRAN.....	98
----------------------	-----------

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2.1	Tumbuhan <i>Hormophysa triquetra</i>	8
Gambar 2.2	Struktur Fukosantin	9
Gambar 2.3	Anatomi Lambung	10
Gambar 2.4	Anatomi Usus Halus.....	12
Gambar 2.5	Anatomi Kolon.....	13
Gambar 2.6	Mikroenkapsulasi	18
Gambar 2.7	Struktur Kimia Amilum.....	37
Gambar 2.8	Struktur Kimia Polivinil Pirolidon	37
Gambar 2.9	Struktur Kimia Laktosa Spray Dry.....	38
Gambar 2.10	Struktur Kimia Talk.....	39
Gambar 2.11	Struktur Kimia Magnesium Stearat.....	39
Gambar 2.12	Struktur Kimia Guar Gum	40
Gambar 3.1	Kerangka Konsep Penelitian	41
Gambar 4.1	Skema Alur Penelitian	46
Gambar 4.2	Kerangka Alur Pembuatan Tablet <i>Hormophysa triquetra</i>	47
Gambar 5.1	Tablet <i>Hormophysa triquetra</i> Tertarget Kolon.....	63
Gambar 5.2	Profil Pelepasan Tablet <i>Hormophysa triquetra</i>	69
Gambar 5.3	Efisiensi Disolusi.....	71
Gambar 5.4	Kurva Kalibrasi Fukosantin.....	76

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Taksonomi <i>Hormophysa triquetra</i>	8
Tabel 2.2	Hubungan Sudut Istirahat Terhadap Sifat Alir	27
Tabel 2.3	Hubungan Kompresibilitas dengan Sifat Alir.....	28
Tabel 2.4	Keseragaman Bobot	28
Tabel 4.1	Komposisi Formula Tablet <i>Hormophysa triquetra</i>	45
Tabel 4.2	Persyaratan Keragaman Bobot Tablet	52
Tabel 4.3	Spesifikasi Produk Yang Diharapkan	60
Tabel 5.1	Hasil Pengujian Sifat Alir Setiap Formula.....	61
Tabel 5.2	Hasil Perhitungan Kompresibilitas pada Setiap Formula	62
Tabel 5.3	Hasil Perhitungan Fines pada Setiap Formula	62
Tabel 5.4	Keseragaman Bobot Tablet <i>Hormophysa Triquetra</i> Tertarget Kolon ..	64
Tabel 5.5	Keseragaman Bobot Tablet (Diameter) <i>Hormophysa Triquetra</i> Tertarget Kolon	65
Tabel 5.6	Keseragaman Bobot Tablet (Tebal) <i>Hormophysa Triquetra</i> Tertarget Kolon	66
Tabel 5.7	Kerapuhan Tablet <i>Hormophysa Triquetra</i> Tertarget Kolon	67
Tabel 5.8	Waktu Hancur Tablet <i>Hormophysa Triquetra</i> Tertarget Kolon.....	68
Tabel 5.9	Profil Pelepasan Tablet <i>Hormophysa triquetra</i> Tertarget Kolon.....	69
Tabel 5.10	Hasil Perhitungan Efisiensi Disolusi	71
Tabel 5.11	Faktor Koreksi Berat Molekul untuk Quantifikasi Fukosantin	75
Tabel 5.12	Hasil Akurasi dan Presisi	78
Tabel 5.13	Hasil Pengujian Penetapan Kadar Tablet <i>Hormophysa triquetra</i>	80

DAFTAR RUMUS

Halaman

Rumus 1. Sudut Diam.....	26
Rumus 2. Friabilitas Dan Friksibilitas.....	29
Rumus 3. Efisiensi Disolusi.....	33
Rumus 4. Kompresibilitas.....	50
Rumus 5. Standar Deviasi Relatif.....	57
Rumus 6. Simpangan Baku.....	57
Rumus 7. <i>Limit Of Detection</i>	57
Rumus 8. <i>Limit Of Quaification</i>	57
Rumus 9. Standar Deviasi.....	64

DAFTAR SINGKATAN

pH : Potensial Hidrogen

μm : Mikro Meter

FFL : Fast Flo Lactose

LOD : Limit of Detection

LOQ : Limit of Quanitation

PVP : Polivinil Pirolidon

LDS : Lactose Spray Dry

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

IPC : In Process Control

ZA : Zat Aktif

ED : Efisiensi Disolusi

RT : Retention Time

RSD : Relatif Standard Deviasi

SD : Standard Deviasi

ANOVA : Analysis of Varian

LSD : Least Significantly Different

LC-MS : Liquid Chromatography – Mass Spectromery

ESI : Electrospray Ionization

SIM : Selecterd Ion Monitoring

PTFE : Polytetrafluoroethylene

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. Identifikasi Bahan Baku.....	98
Lampiran 2. Hasil Uji Sifat Alir.....	100
Lampiran 3. Hasil Pengujian Kompresibilitas	102
Lampiran 4. Persen Fines.....	104
Lampiran 5. Pengujian Keragaman Bobot.....	106
Lampiran 6. Hasil Pengujian Keseragaman Ukuran.....	109
Lampiran 7. Friabilitas dan Friksibilitas	115
Lampiran 8. Waktu Hancur	116
Lampiran 9. Kurva Baku Kalibrasi Standart Fukosantin	117
Lampiran 10. Kromatogram Kurva Baku	119
Lampiran 11. Data Kadar Ekstrak	124
Lampiran 12. Kromatogram Ekstrak.....	125
Lampiran 13. Profil Pelepasan Fukosantin.....	126
Lampiran 14. Efisiensi Disolusi	137
Lampiran 15. Kromatogram Profil Pelepasan.....	144
Lampiran 16. Penetapan Kadar	171
Lampiran 17. Tabel SPSS Pengujian Profil Pelepasan dan Efisiensi Disolusi..	175

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

Formulasi Tablet Mikrosfer Ekstrak *Hormophysa triquetra* Tertarget
Kolon Menggunakan Matriks Polimer Guar Gum

Oleh:

Iwayan Arya Yudhistira

NIM: 145070500111004

Telah diuji pada:

Hari : Kamis
Tanggal : 22 november 2018
dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji-I,

Oktavia Eka Puspita, M.Sc., Apt.
NIK. 2011068510252001

Pembimbing-I/Penguji-II,

Ferri Widodo, S.Si., M.Biomed., Apt
NIP. 2009127503151001

Pembimbing-II/Penguji-III,

Bachtiar Rifai Pratita Ihsan, M.Farm., Apt
NIP. 2012058709291001

Mengetahui,

Kepala Program Studi Farmasi,

Dr. Dra. Sri Winarsih, Apt., M.Si
NIP. 195408231981032001

ABSTRAK

Yudhistira, Iwayan Arya. 2018. **Formulasi Tablet Mikrosfer Ekstrak *Hormophysa triquetra* Tertarget Kolon Menggunakan Matriks Polimer Guar Gum**. Tugas Akhir. Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Ferri Widodo, SSi., M.Biomed., Apt (2) Bachtiar Rifai Pratita Ihsan, S.Farm., M.Farm., Apt

Hormophysa triquetra merupakan tanaman rumput laut coklat dengan kandungan berupa fukosantin yang memiliki efek apoptosis terhadap sel kanker kolon. Namun kandungan zat aktif tersebut memiliki kelemahan stabilitas kimia yang rendah dimana mudah terdegradasi pada pH asam sehingga diperlukan sistem penghantaran obat yang baik untuk menghantarkan zat aktif menuju target organ. Pada penelitian ini dipilih polimer Guar gum sebagai sistem penghantaran obat yang mampu mengontrol pelepasan obat dengan memanfaatkan kemampuan polimer yang sensitif terhadap pH kolon. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan formula ekstrak *Hormophysa triquetra* dalam sediaan tablet dengan mengamati profil pelepasan zat aktif. Sediaan tablet dibuat menggunakan metode kempa langsung dengan perbandingan konsentrasi guar gum sebesar 7,5%, 12,5%, 17,5%. Sediaan tablet dievaluasi sifat alir, kompresibilitas persen fines, organoleptik, keragaman bobot, keseragaman ukuran, kerapuhan, waktu hancur, efisiensi disolusi, uji pelepasan dan penetapan kadar. Analisis statistik menunjukkan $p < 0,05$ sehingga perbandingan konsentrasi berpengaruh signifikan terhadap jumlah zat aktif yang dilepaskan. Formula optimum adalah formula dengan konsentrasi 17,5% yang menghasilkan sifat alir $30,04 \pm 0,65^\circ$, kompresibilitas $4,87 \pm 0,49\%$, persen fines $12,86 \pm 0,34\%$, keragaman bobot $500,82 \pm 1,30$ mg, keseragaman ukuran untuk diameter $12,54 \pm 0,05$ dan untuk tebal $4,79 \pm 0,16$, kerapuhan $0,53 \pm 0,10$ untuk friksibilitas dan $0,37 \pm 0,04$ untuk friabilitas, waktu hancur $16,20 \pm 0,69$ menit, efisiensi disolusi $94,05 \pm 3,21$, uji pelepasan $84,80 \pm 0,49$ dan penetapan kadar $95,847 \pm 0,656\%$, dengan demikian dapat disimpulkan formula 3 dengan konsentrasi 17,5% merupakan formula yang paling optimum di antara formula lainnya dengan melihat output akhir yaitu pelepasan obat.

Kata kunci: Evaluasi tablet, Fukosantin, Guar gum, *Hormophysa triquetra*, Kanker Kolon

ABSTRACT

Yudhistira, Iwayan Arya. 2018. **Formulation of Microsphere Tablets Containing *Hormophysa Triquetra* Extract Targeted at Colon Using Matrix Polymer Guar Gum.** Final Assignment, Pharmacy Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Ferri Widodo, SSi., M.Biomed., Apt (2) Bachtiar Rifai Pratita Ihsan, S.Farm., M.Farm., Apt

Homophysa triquetra is brown algae with fucoxanthin as its main constituent that induces the apoptosis on colorectal malignant cells. Its active constituent has main weakness in form of chemical instability where the active constituent is easily degraded by the acidity of human gastric. An adequate drug delivery system is needed to facilitate the active ingredient to the correct site. This study used guar gum polymer, which was sensitive to the colon pH. The purpose of this study is to develop the correct formula of *homophysa triquetra* extract on tablets by observing the release profile of active constituent. The tablets were made with direct compress as the method with the guar gum concentration ratio 7,5%, 12,5%, 17,5%. The tablets were evaluated on its rheology, compressibility, fines percentage, organoleptic, weight diversity, friability, size homogeneity, disintegration time, dissolution efficiency, release, and concentration determination. Analytical statistic shown $p < 0,05$ which means that the increase of concentration brought significant changes. The most efficient formula was formula with 17,5% concentration of guar gum. Resulted $30,04 \pm 0,65^\circ$ in rheology, $4,87 \pm 0,49\%$ in compressibility, fines percentage $12,86 \pm 0,34\%$, weight diversity $500,82 \pm 1,30$ mg, $12,54 \pm 0,05$ in size homogeneity, $4,79 \pm 0,16$ in thickness, $0,53 \pm 0,10$ in friability, $0,37 \pm 0,04$ in friability, $16,20 \pm 0,69$ minutes disintegration time, dissolution efficiency $94,05 \pm 3,21$, $84,80 \pm 0,49$ release time, and $95,847 \pm 0,656\%$ in concentration. It is concluded that formula with 17,5% guar gum is the most optimal formula compared to other formulas with drug release as the main output that is observed.

Keywords: Colon Cancer, Evaluation of tablet, fucoxanthin, Guar gum, *Hormophysa triquetra*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kanker merupakan pembentukan sel-sel abnormal yang secara cepat tumbuh melampaui batas-batas pertumbuhan sel pada umumnya (WHO, 2012).

Setiap tahun seluruh dunia memiliki lebih dari 900.000 kasus baru dan hampir 500.000 orang meninggal karena penyakit ini (Cassidy *et al.*, 2007). Di Indonesia sendiri, menurut data International Agency for Research on Cancer pada tahun 2012 menunjukkan bahwa kanker kolon merupakan kanker dengan prevalensi tertinggi nomor 3 dan penyebab kematian nomor 2.

Kanker kolorektal adalah suatu tumor malignan yang muncul dari jaringan epitel dari kolon atau rektum (Harahap, 2008). Kanker kolorektal merujuk pada tumor ganas yang ditemukan di kolon. Kolon adalah bagian dari usus besar pada sistem pencernaan yang disebut juga traktus gastrointestinal. Kolon berada di bagian proksimal usus besar sekitar 5-7 cm di atas anus (Sjamsuhidajat, 2006).

Saat ini terapi utama kanker kolorektal meliputi pembedahan, radioterapi, kemoterapi dan *moleculare targeted therapy* (inhibitor angiogenesis, *epidermal growth factor receptor inhibitors*). Dan terapi tersebut memiliki kelemahan yaitu biaya yang dikeluarkan masih tergolong mahal dan belum efektif karena tidak dapat mencapai target organ (Goldie *et al.*, 2005).

Indonesia merupakan negara maritim dengan keanekaragaman hayati perairan laut yang berpotensi. Biota laut Indonesia cukup berlimpah, salah satunya adalah rumput laut. Namun, kebanyakan rumput laut belum

dimanfaatkan secara maksimal (Rachmaniar, 2003). Di Indonesia terdapat kurang lebih 555 jenis dari 8642 spesies rumput laut yang terdapat di dunia.

Rumput laut mengandung berbagai komponen yang dapat dimanfaatkan bagi kehidupan manusia. Salah satu jenis rumput laut yang banyak terdapat di Indonesia adalah jenis rumput laut coklat, yakni *Hormophysa triquetra*. Pada penelitian (Nursid M dkk, 2013) tertulis bahwa *Hormophysa triquetra* memiliki kandungan fukosantin tertinggi dari jenis rumput laut lainnya yaitu *Sargassum ilicifolium*, *Sargassum binderi*, *Turbinaria decurrens*, *Turbinaria ornata*, *Padina australi*, selain itu penelitian ini juga mencantumkan bahwa fukosantin memiliki efek apoptosis terhadap sel kanker khususnya sel kanker kolon. Fukosantin merupakan senyawa karotenoid yang termasuk dalam golongan santofil, yang secara umum memiliki efek sitotoksik. (Yoshiko dan Hoyoku, 2007).

Maka dari itu *Hormophysa triquetra* dapat diteliti untuk alternatif obat kanker kolon yang terbukti bahwa *Hormophysa triquetra* memiliki senyawa fukosantin tertinggi dari rumput laut coklat lainnya dan fukosantin memiliki efek pada sel kanker kolon yang menyebabkan apoptosis pada sel kanker kolon.

Namun prospek penggunaan kandungan fukosantin yang terkandung dalam *Hormophysa triquetra* sebagai suatu sediaan terkendala masalah stabilitas kimia yang rendah. Fukosantin mudah terdegradasi oleh pH rendah. Hal ini yang menyebabkan tidak digunakannya fukosantin khususnya pada rumput laut coklat *Hormophysa triquetra* dalam sediaan obat rute per oral (Hi et al., 2010).

Mikroenkapsulasi adalah salah satu cara untuk melindungi zat aktif dari pengaruh pH tertentu. Mikroenkapsulasi adalah suatu proses penyalutan suatu bahan inti baik berupa padatan, cairan atau gas dengan suatu polimer sebagai dinding pembentuk mikroenkapsulasi. Zat yang tidak tahan terhadap pengaruh

lingkungan, seperti pH dan enzim dapat dipertahankan stabilitasnya dengan mikroenkapsulasi. Namun mikroenkapsulasi masih memiliki kekurangan yaitu hanya mampu menahan pada pH maksimal 6,8 sedangkan target pH adalah 7,4 untuk kolon, maka perlu penambahan polimer sebagai matriks yang mampu melindungi hingga pH 7,4. Pemberian polimer alam merupakan salah satu cara untuk memperbaiki sistem penghantaran obat baik sebagai pelindung zat aktif ataupun sebagai matriks (Rowe *et al.*, 2009).

Polimer polisakarida telah banyak diteliti dalam sistem penghantaran obat tertarget kolon. Beberapa polimer polisakarida yang banyak digunakan misalnya pektin, amilum, kitosan, dekstran, siklodekstrin, kondroitin sulfat, dan *locust bean gum*. Polimer polisakarida tersebut tetap stabil pada kondisi fisiologis lambung hingga usus halus (Lautenschläger *et al.*, 2014). Guar Gum merupakan polisakarida yang mampu mengontrol pelepasan obat dengan memanfaatkan kemampuan polimer yang sensitif terhadap pH kolon sehingga dapat melepaskan jumlah bahan aktif obat secara maksimal saat sediaan tablet yang dikonsumsi telah mencapai kolon, Guar Gum mampu menahan zat aktif agar tidak terdegradasi saat berada pada pH 1-7, dengan sifat inilah Guar Gum dapat dimanfaatkan sebagai pelindung agar zat aktif dapat menuju target organ kolon (pH 7,4) (Sharma *et al.*, 2011).

Salah satu sediaan yang banyak memiliki kelebihan adalah tablet karena sediaan ini yang banyak mengalami perkembangan dari segi formulasi. Keuntungan sediaan tablet yang lain ialah sediaan lebih kompak, biaya pembuatannya lebih murah, dosisnya tepat, mudah pengemasannya, sehingga penggunaannya lebih praktis jika dibandingkan dengan sediaan lain. Tablet

dibuat dari bahan aktif dan bahan tambahan yang meliputi bahan pengisi, penghancur, pengikat dan pelican (Lachman et al, 1994).

Oleh karena itu berdasarkan uraian diatas perlu dilakukan penelitian mengenai Formulasi Tablet Mikrosfer Ekstrak *Hormophysa triquetra* Tertarget Kolon Menggunakan Matriks Polimer Guar Gum untuk melihat pengaruhnya terhadap pelepasan tablet tertarget kolon.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Bagaimana formula tablet mikrosfer ekstrak *Hormophysa triquetra* tertarget kolon menggunakan matriks polimer Guar Gum yang optimum berdasarkan hasil pengujian profil pelepasan bahan aktifnya?
2. Bagaimana profil pelepasan tablet mikrosfer ekstrak *Hormophysa triquetra* tertarget kolon menggunakan matriks polimer Guar Gum pada medium simulasi cairan lambung, usus, dan kolon?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah

1. Mengetahui Mengetahui formula tablet mikrosfer ekstrak *Hormophysa triquetra* tertarget kolon menggunakan matriks polimer Guar Gum yang optimum berdasarkan hasil pengujian profil pelepasan bahan aktifnya.
2. Mengetahui profil pelepasan tablet mikrosfer ekstrak *Hormophysa triquetra* tertarget kolon menggunakan matriks polimer Guar Gum pada medium simulasi cairan lambung, usus, dan kolon.

1.4 Manfaat

Manfaat dari penelitian (Formulasi Tablet Mikrosfer Ekstrak *Hormophysa triquetra* Tertarget Kolon Menggunakan Matriks Polimer Guar Gum) adalah sebagai berikut:

1. Bagi peneliti

Mahasiswa dapat meningkatkan kemampuan analisis terhadap peluang dan nantinya bisa memberikan tambahan pengetahuan kepada para peneliti untuk penggunaan polimer Guar Gum dalam pengembangan formula tablet mikrosfer ekstrak *Hormophysa triquetra* tertarget kolon

2. Bagi Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Mahasiswa dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi farmasi berupa penemuan formula tablet mikrosfer ekstrak *Hormophysa triquetra* tertarget kolon dengan penggunaan matriks polimer Guar Gum

3. Bagi Masyarakat

Dapat membantu dalam proses terapi karena obat oral terapi kanker sangat praktis penggunaannya, terapi dapat dilakukan sendiri di rumah, tidak perlu berulang kali ke rumah sakit karena penggunaan tablet mikrosfer ekstrak *Hormophysa triquetra* tidak memerlukan bantuan tenaga medis, sehingga akan meningkatkan kepatuhan pasien.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Kolon

Kanker kolorektal adalah keganasan yang berasal dari jaringan usus besar, terdiri dari kolon (bagian terpanjang dari usus besar) dan atau rectum (bagian kecil terakhir dari usus besar sebelum anus) (Hildebrand *et al.*, 2009)

Kanker kolorektal adalah kanker urutan ketiga yang banyak yang menyerang pria dengan persentase 10,0% dan yang kedua terbanyak pada wanita dengan persentase 9,2% dari seluruh penderita kanker di seluruh dunia (WHO, 2008). Di Indonesia kanker kolorektal adalah keganasan yang sering terjadi baik pada pria dan wanita setelah kanker prostat dan kanker payudara dengan persentase 11,5% dari jumlah seluruh pasien kanker di Indonesia. Insidensi kanker kolorektal di Indonesia cukup tinggi, demikian juga angka kematiannya. Insidensi kanker kolorektal pada pria sebanding dengan wanita dan lebih banyak terjadi pada usia produktif. Hal ini berbeda dengan data yang diperoleh di negara berat dimana kanker biasanya terjadi pada pasien usia lanjut. Perbandingan insidensi pada laki-laki dan perempuan adalah 3 berbanding 1 dan kurang dari 50% kanker kolon dan rektum ditemukan di rektosigmoid. Kanker kolorektal banyak dijumpai pada usia produktif. Data kesehatan pada tahun 1996-2000 menunjukkan bahwa puncak insidensi kanker kolorektal di Jakarta terjadi pada usia 40-49 tahun dan 50-69 tahun. Data lainnya dari Depkes menunjukkan insidensi kanker kolorektal dengan usia kurang dari 45 tahun pada 4 kota besar di Indonesia sebagai berikut, 47,85% di Jakarta, 54,5% di Bandung, 44,3% di Makassar dan 48,2% di Padang. Data pasien kanker kolorektal di RSUP Dr. Kariadi, Semarang pada

tahun 2009 dan 2010 menunjukkan populasi usia terbanyak berada pada usia 51-60 tahun yaitu sekitar 35% (WHO, 2008). Maka dari itu perlu penanganan yang tepat untuk penderita kanker kolorektal.

2.2 Rumput Laut

Rumput laut merupakan tanaman laut yang sangat melimpah di Indonesia, mengingat Indonesia adalah Negara maritim yang hampir 76% adalah perairan baik laut dan juga muara. Menurut (Muhammad nursid dkk, 2013) rumput laut coklat diteliti memiliki kandungan yaitu fukosantin untuk mengetahui efek sitotoksik terhadap kanker kolon melalui metode *in silico* menggunakan sel hela, dari beberapa tumbuhan rumput laut yang diteliti, rumput laut yang mempunyai kandungan fukosantin tertinggi adalah rumput laut coklat dengan nama ilmiah *Hormophysa triquetra*. Dengan terbuktinya senyawa fukosantin tersebut dapat mengatasi penyakit kanker kolon, maka harus dilanjutkan ke tahap selanjutnya yaitu dibuat dalam bentuk sediaan yang mampu meningkatkan kepatuhan.

2.3 *Hormophysa triquetra*

Salah satu jenis rumput laut yang banyak terdapat di Indonesia adalah jenis alga coklat (Putri, 2011). Salah satunya adalah *Hormophysa triquetra* yang dapat berperan sebagai antioksidan, antikanker, antitumor, anti sinar ultraviolet, anti diabetes dan anti osteoarthritis (Kadi, 2004). *Hormophysa triquetra* memiliki kandungan senyawa alginat, iodine, klorofil, beta karoten, violaxanthin, fucoidan, fukosterol dan fukosantin, (Demirel et al., 2012).

Tabel 2.1 Taksonomi *Hormophysa triquetra* (Nursid dkk., 2013)

Kingdom	Plantae
Divisio	Phaeophyta
Classis	Phaeophyceae
Ordo	Fucales
Familia	Cystoseiraceae
Genus	<i>Hormophysa</i>
Spesies	<i>Hormophysa triquetra</i>

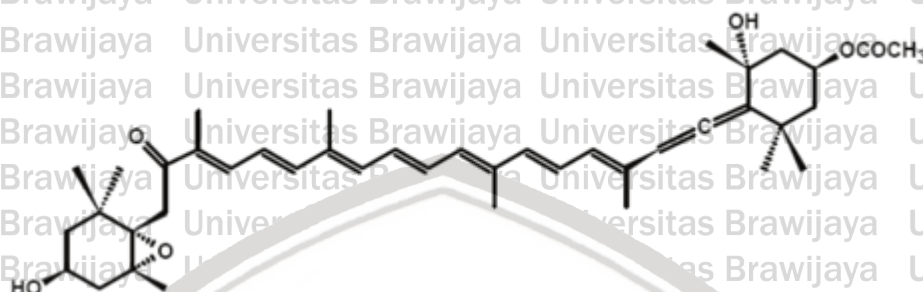


Gambar 2.1 Tumbuhan *Hormophysa triquetra*

2.4 Fukosantin

Fukosantin merupakan senyawa karotenoid yang termasuk dalam golongan santofil. Perbedaan utama antara fukosantin dengan senyawa karotenoid lainnya adalah kehadiran ikatan alenik, monoepoksida, dua gugus hidroksil, gugus karbonil, dan gugus asetil diujung cincin fukosantin (Peng et al., 2011). Fukosantin mudah terdegradasi oleh panas, paparan cahaya, dan pH yang rendah (Hi et al., 2010). Secara garis besar, efek sitotoksik fukosantin pada sel kanker terjadi melalui mekanisme induksi apoptosis, penghambatan pada

mesin siklus sel dan angiogenesis. Bioaktivitas fukosantin sebagai senyawa yang dapat menghambat proliferasi sel kanker (Yoshiko & Hoyoku, 2007).



Gambar 2.2 Struktur Fukosantin (Peng et al, 2009)

2.5 Sistem Penghantaran Obat Oral

Sediaan obat secara per oral telah banyak digunakan pada masyarakat umum. Tablet yang merupakan salah satu sediaan per oral memiliki beberapa keuntungan dibandingkan bentuk sediaan lain, yaitu dosis yang lebih akurat dengan variabilitas konten yang rendah, stabilitas yang baik secara fisik dan kimia, mudah dibawa, serta akseptabilitas pada pasien cukup tinggi, namun juga memiliki kekurangan yaitu proses absorpsi yang cukup lama di bandingkan sediaan lain, serta melewati beberapa organ yang dimana memiliki cairan organ dan mempengaruhi dari tablet, secara umum tablet akan melewati lambung dan akan terdegradasi (Aggarwal et al., 2013).

Sistem penghantaran obat secara Oral yang telah banyak digunakan adalah *pH dependent system*, *time dependent system*, *Osmotic-controlled DDS*, *Pressure-controlled DDS*, dan *Microflora dependent system*. Sistem penghantaran dengan menggunakan matriks polisakarida terutama akan memiliki keuntungan dengan sifatnya yang *biodegradable*. Polimer polisakarida yang telah banyak digunakan adalah amilosa, guar gum, pektin, kitosan, inulin, siklodekstrin, kondroitin sulfat, dextrans dan *locust bean gum* (Lautenschläger et al., 2014).

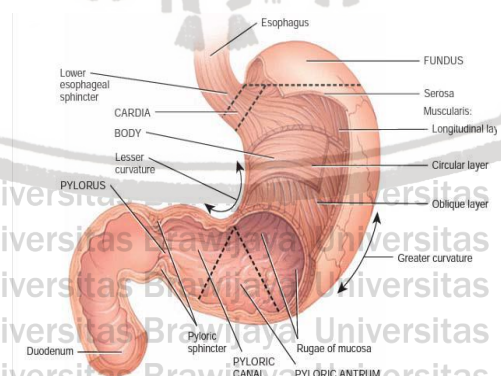
2.6 Lambung

2.6.1 Anatomi Lambung

Lambung adalah organ pencernaan yang paling melebar, dan terletak di antara bagian akhir dari esofagus dan awal dari usus halus (Gray, 2008).

Lambung merupakan ruang berbentuk kantung mirip huruf J, berada di bawah diafragma, terletak pada regio epigastrik, umbilikal, dan hipokondria kiri pada regio abdomen (Tortora & Derrickson, 2009).

Secara anatomik, lambung memiliki lima bagian utama, yaitu kardiak, fundus, badan (*body*), antrum, dan pilori (gambar 2.1). Kardia adalah daerah kecil yang berada pada hubungan gastroesofageal (*gastroesophageal junction*) dan terletak sebagai pintu masuk ke lambung. Fundus adalah daerah berbentuk kubah yang menonjol ke bagian kiri di atas kardia. Badan (*body*) adalah suatu rongga longitudinal yang berdampingan dengan fundus dan merupakan bagian terbesar dari lambung. Antrum adalah bagian lambung yang menghubungkan badan (*body*) ke pilorik dan terdiri dari otot yang kuat. Pilorik adalah suatu struktur tubular yang menghubungkan lambung dengan duodenum dan mengandung spinkter pilorik (Schmitz & Martin, 2008).



Gambar 2.3 Anatomi Lambung (Tortora & Derrickson, 2009)

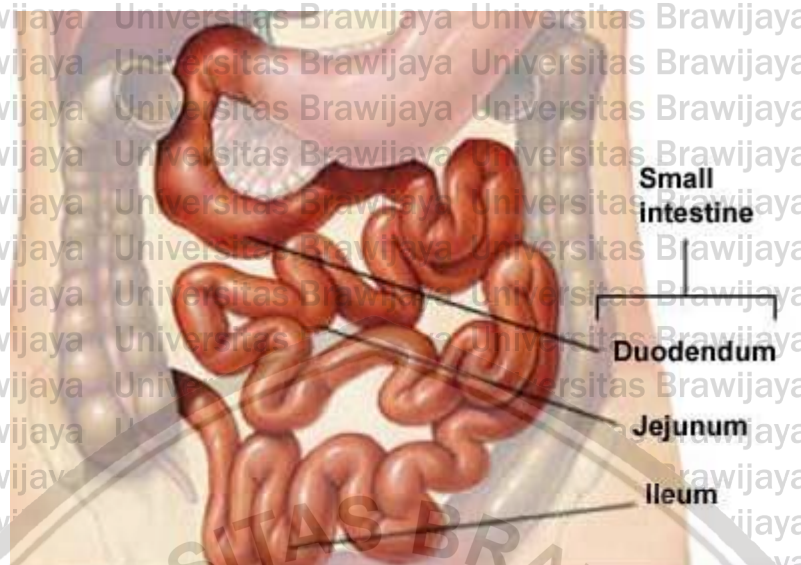
2.6.2 pH Lambung

pH lambung bervariasi 1-2 hingga 4-5. Ketika makanan masuk, lambung melepaskan protease dan asam klorida untuk membantu pencernaan. Dengan sendirinya, asam tidak benar-benar berbuat banyak untuk pencernaan, tetapi protease yang memecah protein bekerja optimum saat di lingkungan asam atau pH rendah, sehingga setelah makan tinggi protein, pH lambung mungkin turun ke level 1 atau 2. Namun, buffer dengan cepat menaikkan pH kembali ke 3 atau 4. Setelah makan telah dicerna, kembali pH lambung kita ke tingkat sekitar 4 atau 5. Mikroba mulai menumpuk ketika pH melebihi 4.0 dan secara signifikan dapat meningkatkan pada pH lebih dari 5.0. (Moore & Dalley, 2013).

2.7 Usus

2.7.1 Anatomi Usus

Usus halus relatif panjang kira-kira 6 m dan ini memungkinkan kontak yang lama antara makanan dan enzim-enzim pencernaan serta antara hasil-hasil pencernaan dan sel-sel absorptif epitel pembatas. Usus halus terdiri atas 3 segmen: duodenum, jejunum, dan ileum. Membran mukosa usus halus menunjukkan sederetan lipatan permanen yang disebut plika sirkularis atau valvula Kerkringi. Pada membran mukosa terdapat lubang kecil yang merupakan muara kelenjar tubulosa simpleks yang dinamakan kelenjar intestinal (kriptus atau kelenjar Lieberkuhn). Kelenjarkelenjar intestinal mempunyai epitel pembatas usus halus dan sel-sel goblet (kumar, 2011).



Gambar 2.4 Anatomi Usus Halus (Tortora & Derrickson, 2009)

2.7.2 pH Usus

Usus halus memiliki panjang kira-kira enam meter dan diameternya 2-3 cm. Terdiri dari duodenum memiliki pH 4-6 dan waktu transit selama 15 menit, jejunum memiliki pH 6-7 dan waktu transit 2-3 ½ jam, ileum memiliki pH 6-8.

Berfungsi untuk sekresi (untuk duodenum dan bagian pertama jejunum) dan absorpsi (bagian akhir jejunum dan ileum). Bagian pertama dari usus halus steril sedangkan bagian akhir yang menghubungkan secum (bagian awal dari usus besar) mengandung beberapa bakteri (Buranda dan Theopilus, 2008).

2.8 Kolon

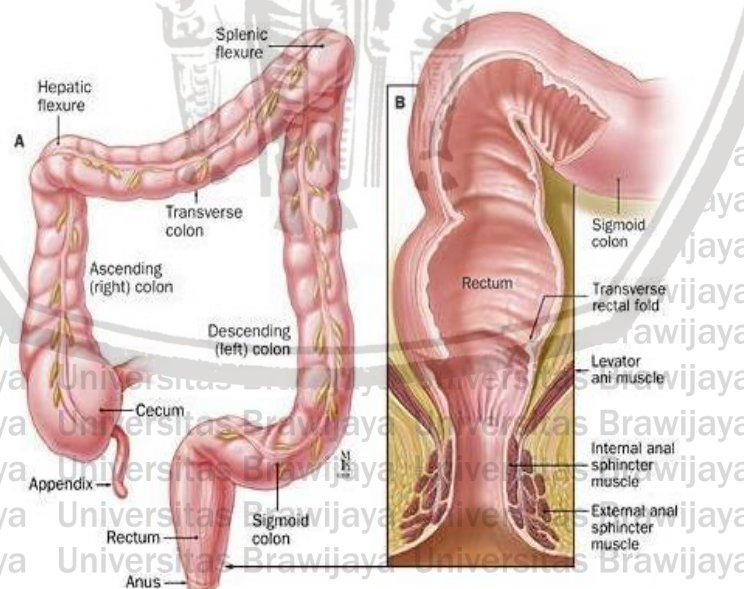
2.8.1 Anatomi Kolon

Intestinum crassum (usus besar) terdiri dari caecum, appendix vermiformis, colon, rectum dan canalis analis. Caecum adalah bagian pertama intestinum crassum dan beralih menjadi colon ascendens (Moore, 2002).

Panjang dan lebarnya kurang lebih 6 cm dan 7.5 cm. Caecum terletak pada

fossa iliaca kanan di atas setengah bagian lateralis ligamentum inguinale (Widjaja, 2009)

Fungsi utama kolon adalah absorpsi air dan elektrolit dari kimus untuk membentuk feses yang padat dan penimbunan bahan feses sampai dapat dikeluarkan (Guyton, 2008), kolon mengubah 1000-2000 ml kimus isotonik yang masuk setiap hari dari ileum menjadi tinja cair dengan volume sekitar 200-250 ml (Ganong, 2008). Sebagian besar absorpsi dalam usus besar terjadi pada pertengahan proksimal kolon, sehingga bagian ini dinamakan kolon pengabsorpsi, sedangkan kolon bagian distal pada prinsipnya berfungsi sebagai tempat penyimpanan feses sampai waktu yang tepat untuk ekskresi feses dan oleh karena itu disebut kolon penyimpanan. Banyak bakteri, khususnya basil kolon, bahkan terdapat secara normal pada kolon pengabsorpsi. Bakteri-bakteri ini mampu mencernakan sejumlah kecil selulosa, dengan cara ini menyediakan beberapa kalori nutrisi tambahan untuk tubuh (Guyton, 2008).



Gambar 2.5 Anatomi Kolon (Tortora & Derrickson, 2009)

2.8.2 pH Kolon

pH yang terdapat pada kolon sangat bervariasi tergantung dari masing-masing bagian yang ada pada kolon. Bagian permulaan dari kolon memiliki pH antara 6,4-7,0 (Pawar *et al.*, 2013), selanjutnya pada masing-masing bagian kolon, pH setiap bagiannya bervariasi antara lain kolon *ascending* yaitu 7,1; kolon *transverse* yaitu 7,4; kolon *descending* kolon yaitu 7,5; kolon sigmoid yaitu 7,4; dan pada rektum yaitu 7,2. Sifat pH pada kolon ini mendekati kondisi netral dan disertai adanya aktivitas enzimatik oleh koloni bakteri yang ada pada kolon (Florence dan Siepmann, 2009).

2.9 Sistem Penghantaran Obat Tertarget Kolon

Pemberian obat terlokalisir di usus besar diperlukan atau dalam kondisi di mana obat perlu dilindungi dari lingkungan yang tidak bersahabat di daerah bagian atas saluran pencernaan. Sistem pemberian obat spesifik usus besar harus mampu melindungi obat dalam perjalanan ke usus besar yaitu pelepasan dan penyerapan obat sebaiknya tidak terjadi di perut dan juga di usus kecil, namun obat tersebut hanya dilepaskan dan diserap begitu sistem mencapai ke usus besar. Sistem penghantaran tertarget kolon menawarkan banyak keuntungan terapeutik seperti obat-obatan, yang dihancurkan oleh asam lambung dan dimetabolisme oleh enzim pankreas yang secara minimal dilakukan di usus besar. Sistem pengiriman obat yang ditargetkan di usus besar telah mendapatkan perhatian yang signifikan. Secara umum, empat pendekatan utama telah diusulkan untuk pemberian spesifik usus besar yaitu sistem prodrugs, tergantung pH, tergantung waktu, dan sistem mikroflora (Surender Verma *et al.*, 2010).

2.9.1 Pelepasan Tertarget tergantung pH

pH bervariasi di berbagai bagian saluran gastrointestinal. pH dalam perut berkisar antara 1 dan 2 selama puasa. pH dalam bagian proksimal usus halus adalah 6,5 dan pada bagian distal usus halus adalah 7,5. pH adalah 6,4 dalam serum, 5,7 pada kolon asendens, 6,6 pada kolon transversal dan 7,0 pada kolon desendens. Sistem pengiriman obat tergantung pH didasarkan pada kelarutan berbagai polimer pada kisaran pH yang berbeda. Polimer tidak larut pada nilai pH yang lebih rendah dan dilarutkan saat pH meningkat. Karena polimer tidak larut pada nilai pH yang lebih rendah, polimer dapat melindungi formulasi di perut dan sampai batas tertentu di usus halus. Dengan cara ini dengan mengubah polimer yang digunakan pelepasan obat dari formulasi dapat dikontrol (Danda Sreelatha *et al.*, 2013).

Salah satu cara yang dapat dilakukan adalah dengan melapisi bahan obat dengan polimer responsif terhadap pH. Saat polimer mencapai kolon dengan pH tertentu maka polimer akan mengalami degradasi dan melepaskan bahan obat. (Jose *et al.*, 2009).

2.9.2 Pelepasan Tergantung Waktu

Pelepasan obat dari sistem setelah jeda waktu yang ditentukan sesuai waktu transit dari mulut ke usus besar. Waktu jeda tergantung pada motilitas lambung dan ukuran bentuk sediaan (Nishant & Khanna, 2010).

Pelepasan tergantung waktu ini merupakan cara pelepasan obat dari sediaan dengan waktu yang telah ditetapkan sebelumnya untuk mengantarkan obat dengan jumlah dan waktu yang tepat ke tempat target aksinya. Sistem pengantaran obat tertarget kolon dengan cara pelepasan ini dapat dilakukan

dengan meningkatkan *lag time* atau lama waktu sediaan obat yang setara dengan waktu transit obat dari rongga mulut menuju kolon. *Lag time* yang dibutuhkan untuk mengantarkan obat sampai pada kolon adalah 5 jam. Pada metode pelepasan ini bentuk sediaan padat obat akan dilapisi dengan polimer tertentu dan ketebalan lapisan luar akan menentukan waktu obat untuk dapat melarut dalam medium saluran cerna (Wasnik dan Parmar, 2011).

2.10 Crosslinking

Crosslinking adalah perpanjangan rantai polimer ke segala arah sehingga membentuk suatu struktur jaringan polimer. *Crosslinking* merupakan hasil yang diperoleh dari berbagai proses antara lain polimerisasi lebih dari dua monomer, ikatan kovalen yang terbentuk melalui proses iradiasi antar polimer, vulkanisasi sulfur, maupun reaksi kimia tertentu. Dengan adanya metode *crosslinking* ini elastisitas polimer yang bersifat amorf akan meningkat serta polimer akan lebih tahan terhadap panas, pelarut, dan bahan kimia tertentu. Selain itu polimer secara fisik akan menjadi lebih stabil dan kekuatan mekaniknya akan meningkat (Bhattacharya *et al.*, 2008).

Alginate adalah garam asam alginat yang larut dalam air. Ini adalah polisakarida alami yang tidak beracun yang ditemukan pada alga coklat (dan terdiri dari asam D-mannuronat (M) dan α - (1-4) terkait asam L-guluronat (G).

Tiga jenis hubungan glikosida ada pada struktur blok: M-M, M-M, diaxial G-G dan MG aksial propertional (Dong *et al.*, 2006). Alginate memiliki potensi penggunaan dalam film atau sebagai komponen pelapis karena sifat koloid dan pembentukan gel yang unik. Namun, sifat alginate yang paling berguna dan unik adalah kemampuannya untuk bereaksi dengan kation logam polivalen, seperti ion kalsium dalam media berair, untuk menghasilkan gel kuat dan polimer yang tidak

larut. Dengan demikian, beberapa penelitian telah menganalisis sifat-sifat film alginat-kalsium (Silva *et al.*, 2009).

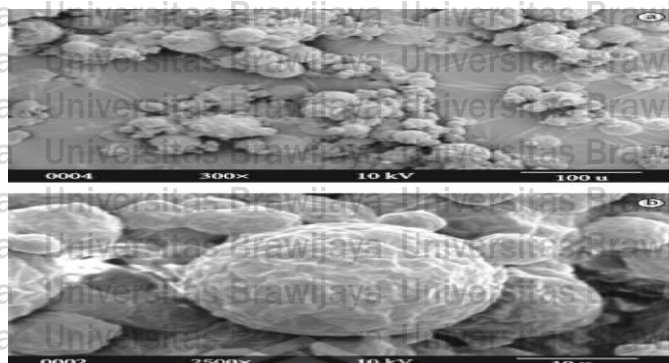
2.11 Modifikasi sediaan

2.11.1 Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi adalah jenis sistem pengiriman obat dimana ukuran partikel berkisar dari satu mikron (seperseribu mm) sampai beberapa mm.

Teknologi mikroenkapsulasi ini memungkinkan perlindungan obat dari lingkungan, stabilisasi zat obat yang sensitif, menghilangkan inkompatibilitas, atau menutupi rasa tidak enak. Oleh karena itu, mereka memainkan peran penting sebagai sistem pengiriman obat yang bertujuan meningkatkan bioavailabilitas obat konvensional dan meminimalkan efek samping. Jenis sistem pengiriman obat ini terutama menyediakan bahan yang dienkapsulasi untuk mencapai area aksi tanpa terpengaruh oleh lingkungan melalui mana ia melewatinya (Kumar *et al.*, 2010)

Sistem pemberian obat mikroenkapsulasi adalah salah satu proses untuk menyediakan obat terkontrol untuk jangka waktu lama. Mikroenkapsulasi adalah partikel kecil dari zat padat atau tetesan kecil cairan yang dikelilingi oleh dinding film polimer alami & sintetis yang memiliki ketebalan dan tingkat permeabilitas yang bervariasi yang bertindak sebagai zat pengontrol tingkat pelepasan & memiliki diameter sampai kisaran 0,1 μm -200 μm (Satheesh, 2011).



Gambar 2.6 Mikroenkapsulasi (Singh et al., 2010)

2.11.2 Modifikasi dengan Penambahan Matriks

Salah satu metode pembuatan tablet lepas lambat adalah dengan menggunakan sistem matriks di mana partikel obat didispersikan ke dalam matriks. Pada matriks hidrofilik, pengembangan matriks diikuti dengan terbentuknya gel yang kemudian akan tererosi dan larut dalam media air yang merupakan kontrol pelepasan obatnya. Sistem matriks hidrofilik ini dipilih karena memiliki beberapa keuntungan antara lain menggunakan konsep yang sederhana, murah, aman digunakan, dan pembuatannya mudah dengan menggunakan peralatan yang telah tersedia (Aulton, 2002).

2.12 Metode Pembuatan Mikroenkapsulasi

Berbagai teknik digunakan untuk menjebak padatan atau cairan di dalam lapisan polimer atau matriks. Pilihan metode preparasi pada dasarnya bergantung pada bahan baku yang dimaksudkan untuk digunakan dan karakteristik kelarutan senyawa aktif terhadap Dikaitkan dengan partikel. Metode preparasi dapat dibagi secara luas menjadi 2 kategori: Metode kimia dan metode fisik (Satheesh, 2011).

2.12.1 Metode kimia

Metode ini menggunakan monomer / prapolimer sebagai bahan awal.

Metode ini melibatkan reaksi kimia bersama dengan pembentukan mikrosfer. Ini termasuk polimerisasi suspensi, polimerisasi emulsi, dispersi dan metode antarmuka. Diantaranya metode polimerisasi emulsi banyak digunakan dalam pemberian obat.

2.12.2 Metode Fisik

Pada metode ini menggunakan polimer sebagai bahan awal. Oleh karena itu tidak ada reaksi kimia yang terlibat. Metode ini meliputi ikatan silang, penguapan / ekstraksi pelarut, pemisahan koordinat / fase, pengeringan semprot, lapisan unggun terfluidisasi, pembekuan lelehan, presipitasi, ekstrusi bersama, endapan lapisan demi lapis.

Selain teknik mikroenkapsulasi yang diuraikan di atas, mikroenkapsulasi juga dapat dilakukan dengan lapisan semprot, pembekuan lelehan, presipitasi polimer, ekstrusi bersama, deposisi lapisan demi lapis, ekspansi cairan superkritis dan disk berputar (Crotts & Park 2005).

2.13 Tablet

2.13.1 Definisi Tablet

Tablet adalah sediaan Obat Tradisional padat kompak, dibuat secara kempa cetak, dalam bentuk tabung pipih, silindris, atau bentuk lain, kedua permukaannya rata atau cembung, terbuat dari Ekstrak kering atau campuran Ekstrak kental dengan bahan pengering dengan bahan tambahan yang sesuai. (BPOM, 2012).

Tablet merupakan bentuk sediaan padat yang biasa dibuat dengan campuran beberapa eksipien. Setiap tablet memiliki perbedaan ukuran, bentuk, bobot, kekerasan, ketebalan, waktu hancur dan waktu disolusi tergantung pada cara pembuatannya. Tablet umumnya digunakan sebagai dengan rute per oral akan tetapi ada rute pemberian lain yang juga menggunakan tablet antara lain rute sublingual, bukal, vaginal (Ansel, 1989).

2.13.2 Komposisi Tablet

2.13.2.1 Bahan Pengisi (*Diluent*)

Bahan pengisi adalah suatu zat inert secara farmakologis yang ditambahkan ke dalam suatu formulasi sediaan tablet, bertujuan untuk penyesuaian bobot dan ukuran tablet sesuai dengan yang dipersyaratkan, untuk membantu kemudahan dalam pembuatan tablet, dan meningkatkan mutu sediaan tablet. Berikut ini beberapa zat pengisi yang sering digunakan: laktosa, laktosa anhidrat, laktosa semprot kering, fast flo lactose (FFL), starch 1500, dan mikrokristalin selulosa (Siregar, 2010).

2.13.2.2 Bahan Pengikat (*Binder*)

Bahan pengikat ditambahkan ke dalam formulasi tablet untuk menambah kohesivitas serbuk sehingga memberi ikatan yang penting untuk membentuk granul yang dibawah pengempaan akan membentuk suatu massa kohesif atau kompak yang disebut tablet (Siregar, 2010).

Zat pengikat dimaksudkan agar tablet tidak pecah atau retak, dan dapat dibentuk menjadi granul sehingga dapat dikempa atau dicetak. Zat pengikat yang biasa digunakan adalah gelatin, amilum maidis, amilum manihot, amilum, tritik dan lain-lain (Anief, 1994).

2.13.2.3 Bahan Penghancur (*Disintegrator*)

Bahan ini dimaksudkan agar tablet dapat hancur dalam saluran cerna.

Zat-zat yang digunakan seperti: amilum kering, gelatin, agar-agar, natrium alginate.

Zat penghancur dimaksudkan untuk memudahkan pecahnya tablet ketika berkontak dengan cairan saluran pencernaan dan mempermudah absorpsi. Zat penghancur yang biasa digunakan adalah pati, asam alginat, gom dan lain-lain (Lachman, dkk, 1994).

2.13.2.4 Bahan Pelicin (*Lubricant*)

Bahan ini dimaksudkan agar tablet tidak lekat pada cetakan. Zat-zat yang digunakan seperti: talcum, magnesii stearat, asam stearat. Dalam pembuatan tablet, zat berkhasiat dan bahan tambahan, kecuali bahan pelicin dibuat granul (butiran kasar), karena serbuk yang halus tidak mengisi cetakan dengan baik. Dengan dibuat granul akan terjadi free flowing, mengisi cetakan secara tetap dan dapat dihindari tablet menjadi capping (retak) (Anief, 1987).

Zat pelicin adalah zat tambahan yang digunakan dalam formulasi sediaan tablet untuk mempermudah pengeluaran sediaan tablet dari dalam lubang kempa dan untuk mencegah tablet melekat pada dinding lubang kempa.

Zat pelicin yang biasa digunakan adalah talk, magnesium stearat, kalsium stearate, natrium stearat, polietilen glikol, dan lain-lain (Siregar, 2010).

2.13.2.5 Glidan

Glidan merupakan bahan yang ditambahkan ke dalam sediaan tablet dengan fungsi memperbaiki sifat alir serbuk campuran ketika serbuk bergerak dari *hopper* menuju *die* mesin pencetak tablet. Glidan dapat menempati rongga antara partikel serbuk/granul sehingga dapat menurunkan gesekan antara serbuk/granul dengan permukaan *hopper* dan *die* mesin pencetak tablet. Agar dapat menimbulkan efek ini, ukuran partikel glidan haruslah kecil dan terletak pada permukaan serbuk/granul. Glidan umumnya bersifat hidrofobik sehingga konsentrasi penggunaan dalam formula tablet harus diperhatikan karena dapat mempengaruhi waktu hancur dan waktu disolusi tablet. Contoh glidan yang banyak digunakan dalam proses pembuatan tablet adalah talk dan *colloidal silicon dioxide* (Jones, 2008).

2.13.2.6 Zat Berkhasiat/ Zat Aktif

Zat berkhasiat atau zat aktif jarang diberikan dalam keadaan murni, tetapi harus dikombinasikan terlebih dahulu dengan zat-zat yang bukan obat yang mempunyai fungsi khusus agar dapat dibentuk menjadi sediaan tablet (Anief, 1994).

2.13.3 Penggolongan Tablet

Menurut Siregar (2010) berdasarkan tujuan penggunaannya tablet dapat digolongkan sebagai berikut:

1. Golongan tablet oral yang dihintarkan ke dalam saluran cerna
 - Tablet kempa

Tablet kempa adalah tablet tak bersalut yang dibuat dengan siklus pengempaan tunggal dan biasanya terdiri atas zat aktif tunggal atau dalam kombinasi dengan zat tambahan.

- Tablet salut gula

Tablet salut gula adalah tablet yang disalut dengan lapisan tipis larutan gula berwarna atau tidak berwarna. Guna penyalutan adalah untuk melindungi zat aktif, menutupi zat aktif yang beraroma atau berasa tidak menyenangkan dan menyempurnakan penampilan tablet.

- Tablet salut selaput (film)

Tablet salut film adalah tablet yang disalut dengan polimer yang larut air diberi warna atau tidak diberi warna yang terdisintegrasi segera dalam saluran cerna.

- Tablet salut enterik

Tablet salut enterik adalah tablet yang disalut dengan suatu zat, yang tidak terdisolusi dalam lambung (suasana asam) tetapi terlarut dalam saluran cerna (suasana basa).

2. Golongan tablet yang dihantarkan ke rongga mulut

- Tablet kunyah

Tablet kunyah dimaksudkan untuk dikunyah, memberikan residu dengan rasa enak dalam rongga mulut, mudah ditelan dan tidak meninggalkan rasa pahit atau tidak enak.

- Tablet bukal dan tablet sublingual

Kedua jenis tablet ini dimaksudkan untuk ditahan dalam mulut, tablet bukal ditempatkan di antara pipi dan gusi, sedangkan tablet

sublingual ditempatkan di bawah lidah, sehingga zat aktif diserap secara langsung.

- Tablet hisap

Tablet hisap adalah tablet yang dibuat dari zat aktif dan zat pemberi aroma dan rasa yang menyenangkan, serta dimaksudkan terdisolusi lambat dalam mulut.

3. Golongan tablet untuk komponen sediaan racikan obat resep

- Tablet triturat

Tablet triturat adalah tablet yang berbentuk kecil, umumnya silindris, digunakan untuk menyediakan jumlah zat aktif yang tepat dalam peracikan obat. Tablet ini biasanya mengandung zat aktif yang toksik atau berkhasiat keras.

4. Golongan tablet yang dilarutkan terlebih dahulu dalam air kemudian diminum

- Tablet efervesen

Tablet efervesen adalah tablet yang dibuat dengan cara dikempa dan berbuih (pelepasan karbon dioksida) jika berkontak dengan air. Tablet harus dibiarkan terlarut baik dalam air sebelum diminum.

5. Golongan tablet yang ditanam

- Tablet implantasi

Tablet implantasi adalah tablet yang didesain dan dibuat secara aseptik untuk implantasi subkutan pada hewan atau manusia. Kegunaannya ialah memberi efek zat aktif yang diperlambat yaitu sekitar satu bulan sampai setahun.

6. Golongan tablet yang dihantarkan ke rongga tubuh lainnya

- Tablet vaginal

Tablet vaginal adalah tablet sisipan yang didesain untuk terdisolusi dalam rongga vagina. Tablet ini berbentuk telur untuk memudahkan penahanan dalam vagina.

7. Golongan tablet untuk disuntikkan setelah dilarutkan dalam pembawa

- Tablet hipodermik

Tablet hipodermik adalah tablet yang dibuat dari bahan yang mudah larut atau larut sempurna dalam air. Tablet ini umumnya digunakan untuk membuat sediaan parenteral dengan cara melarutkan tablet dalam air steril.

2.13.4 Metode Pembuatan Tablet

Dalam pembuatan tablet, zat berkhasiat dan zat-zat lain kecuali pelicin dibuat granul (butiran kasar), karena serbuk yang halus tidak mengisi cetakan tablet dengan baik maka dibuat granul agar mudah mengalir mengisi cetakan serta menjaga agar tablet tidak retak (Anief, 1994).

2.13.4.1 Metode Granulasi Basah

Masing-masing zat berkhasiat, zat pengisi, dan zat penghancur dihaluskan terlebih dahulu dalam mesin penghalus. Seluruh serbuk dicampur bersama-sama dalam alat pencampur, lalu dibasahi dengan larutan bahan pengikat. Setelah itu massa lembab diayak menjadi granul menggunakan ayakan 6 atau 8 mesh, dan dikeringkan dalam lemari pengering pada suhu 50-60°C.

Setelah kering diayak lagi untuk memperoleh granul dengan ukuran yang

diperlukan (biasanya digunakan ayakan 12-20 mesh). Tambahkan bahan pelicin (lubrikan) kemudian dicetak menjadi tablet dengan mesin tablet (Ansel, 1989).

2.13.4.2 Metode Granulasi Kering (Slugging)

Dilakukan dengan mencampurkan zat berkhasiat, zat pengisi, dan zat penghancur, serta jika perlu ditambahkan zat pengikat dan zat pelicin hingga menjadi massa serbuk yang homogen, lalu dikempa cetak pada tekanan yang tinggi, sehingga menjadi tablet besar (slug) yang tidak berbentuk baik, kemudian digiling dan diayak hingga diperoleh granul dengan ukuran partikel yang diinginkan. Setelah itu dicetak sesuai ukuran tablet yang diinginkan (Syamsuni, 2006).

2.13.4.3 Kempa langsung

Masing-masing zat aktif, zat pengisi, zat pengikat, zat penghancur, dan zat pelicin dihaluskan terlebih dahulu dalam mesin penghalus. Seluruh serbuk dicampur bersama-sama dalam alat pencampur. Campuran serbuk yang telah homogen dikempa dalam mesin tablet menjadi tablet jadi (Siregar, 2010).

2.13.5 Uji Pemeriksaan Massa Tablet

2.13.5.1 Uji Sudut Diam

Penetapan sudut diam dilakukan dengan menggunakan corong yang bagian atas berdiameter 12 cm, diameter bawah 1 cm dan tinggi 10 cm. Granul dimasukkan ke dalam corong, lalu dialirkan melalui ujung corong dan ditentukan besar sudut diamnya. Sudut istirahat dihitung menggunakan persamaan:

Keterangan:

α = Sudut istirahat

h = Tinggi Kerucut

r = Jari-jari alas kerucut

$$\tan \alpha = \frac{h}{r} \times 100\% \quad (1)$$

Hubungan antara sudut istirahat terhadap sifat alir massa campuran serbuk dapat dilihat pada tabel berikut (*American Pharmaceutical Association*, 2007).

Tabel 2.2 Hubungan Sudut Istirahat terhadap Sifat Alir

Sifat alir	Sudut diam
Sangat baik	25 – 30
Baik	31 – 35
Cukup	36 – 40
Agak cukup	41 – 45
Jelek	46 – 55
Sangat jelek	56 – 65
Sangat sangat jelek	>66

2.13.5.2 Uji Waktu Alir

Granul dimasukkan ke dalam corong setinggi 2/3 tinggi corong lalu dialirkan melalui ujung corong dan dihitung waktu alirnya. Persyaratan lebih dari 10 detik untuk 100 g granul (Voight, 1994).

2.13.5.3 Kompresibilitas

Uji kompresibilitas dilakukan untuk menentukan apakah tablet dapat dicetak dengan metode cetak langsung dan pengaruh kekerasan daripada tablet apabila dilakukan dengan metode cetak langsung (Andayana, N. 2009).

Tabel 2.3 Hubungan Kompresibilitas dengan Sifat Alir

Kompresibilitas	Sifat alir
<10	Sangat baik
11 – 15	Baik
16 – 20	Cukup baik
21 – 25	Dapat mengalir
26 – 31	Buruk
32 – 37	Sangat buruk
>38	Sangat sangat buruk

2.13.6 Evaluasi**2.13.6.1 Uji Keseragaman Bobot**

Ditimbang 20 tablet dari masing masing formula dan dihitung bobot rata-ratanya. Jika ditimbang satu per satu tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B sesuai syarat yang tercantum pada Farmakope Indonesia III yaitu sebagai berikut:

Tabel 2.4 Keseragaman Bobot

Bobot rata- rata tablet	Penyimpangan bobot rata- rata dalam %	
	A	B
<25 mg	15	30
26 – 150 mg	10	20
151 – 300 mg	7,5	15
>300 mg	5	10

2.13.6.2 Uji Keseragaman Ukuran

Dipilih 20 tablet dari masing-masing formula, diukur tebal dan diameter masing-masing tablet menggunakan alat ukur. Menurut Farmakope Indonesia III, syarat keseragaman ukuran kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ kali tebal tablet.

2.13.6.3 Uji Kekerasan Tablet

Alat yang digunakan ialah hardness tester. Cara kerjanya yaitu sebuah tablet diletakkan tegak lurus diantara anvil dan punch, tablet dijepit dengan cara memutar sekrup pengatur sampai tanda lampu stop menyala. Lalu knop ditekan sampai tablet pecah. Angka yang ditunjukkan jarum penunjuk skala dibaca. Percobaan ini dilakukan sampai 5 kali. Persyaratan kekerasan tablet: 4-8 kg (Soekemi dkk, 1987).

2.13.6.4 Uji Friabilitas atau Kerapuhan

Alat yang digunakan ialah friability tester. Caranya ditimbang 20 tablet, dicatat beratnya (A gram), lalu dimasukkan ke dalam alat dan alat dijalankan selama 4 menit (100 kali putaran). Setelah batas waktu yang ditentukan, tablet dikeluarkan dan dibersihkan dari serbuk-serbuk halus lalu ditimbang lagi (B gram). Syarat: kehilangan bobot $\leq 1\%$ (Soekemi et al., 1987).

$$\text{Friabilitas (F)} = \frac{A-B}{A} \times 100 \% \dots\dots\dots(2)$$

Keterangan:

A = berat awal

B = Berat setelah uji

2.13.6.5 Uji Waktu Hancur

Alat yang digunakan ialah disintegration tester. Caranya yaitu satu tablet dimasukkan pada masing-masing tabung dari keranjang lalu dimasukkan cakram

pada tiap tabung dan alat dijalankan. Sebagai medium digunakan air dengan suhu dengan suhu 37°C , kecuali dinyatakan lain menggunakan cairan yang tercantum pada masing-masing monografi. Pada akhir batas waktu, angkat keranjang dan amati semua tablet. Semua tablet harus hancur sempurna. Bila 1 atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya, tidak kurang 16 tablet dari 18 tablet harus hancur sempurna (Soekemi dkk, 1987).

2.13.6.6 Uji Disolusi

Disolusi adalah suatu proses perpindahan molekul obat dari bentuk padat ke dalam larutan suatu media. Uji ini dimaksudkan untuk mengetahui banyaknya zat aktif yang terlarut dan memberikan efek terapi di dalam tubuh. Kecepatan absorpsi obat tergantung pada pemberian yang dikehendaki dan juga harus dipertimbangkan frekuensi pemberian obat (Syamsuni, 2007).

2.13.6.7 Uji Penetapan Kadar Zat Berkhasiat

Dalam penetapan kadar zat berkhasiat pada sediaan tablet biasanya menggunakan 20 tablet yang kemudian dihitung, ditimbang dan kemudian diserbukkan. Sejumlah serbuk tablet yang digunakan dalam penetapan mewakili seluruh tablet maka, harus ditimbang seksama. Kadar zat berkhasiat tertera pada masing-masing monografi, baik persyaratan maupun cara penetapannya (Siregar, 2008).

2.14 Profil Pelepasan Obat

Untuk menentukan kinetika dan mekanisme pelepasan obat maka dibuat kurva hubungan antara:

- 1) Waktu dengan prosentase obat yang terlarut (erosi, orde nol)

- 2) Akar waktu dengan presentase obat yang terlarut (difusi)
- 3) Waktu dengan ln fraksi obat yang tidak larut (orde satuan) Kemudian nilai koefisien korelasi (r) yang diperoleh dari tiap - tiap hubungan tersebut dibandingkan untuk mengetahui kinetika dan mekanisme pelepasan yang dominan (Talukdar & Vercammen, 1993).

Pelepasan obat merupakan proses keluarnya bahan aktif obat dari dalam sediaan obat yang melalui serangkaian proses. Proses pelepasan zat aktif dari bentuk sediaan tergantung pada jalur pemberian dan bentuk sediaan serta dapat terjadi secara cepat. Pelepasan zat aktif dipengaruhi oleh keadaan lingkungan biologis dan mekanisme pada tempat pemasukan obat, misalnya gerak peristaltik usus, hal ini penting untuk bentuk sediaan yang keras atau yang kenyal (tablet, supositoria dan lain-lain). Tahap pelepasan ini dapat dibagi dalam dua tahap yaitu tahap pemecahan dan peluruhan, misalnya untuk sebuah tablet (Aiche, 1993).

Pelepasan obat dari suatu sediaan lebih mudah diramalkan dengan mengetahui sistem pelepasan obat. Ada 3 macam kinetika pelepasan obat yang umum yaitu pelepasan orde nol, orde satu dan orde Higuchi.

a. Sistem Pelepasan Orde Nol

Pada sistem orde nol terjadi pelepasan obat dengan kecepatan konstan. Kecepatan pelepasan tidak tergantung pada konsentrasi.

Sistem pelepasan ini merupakan sistem pelepasan yang ideal untuk sediaan *sustained release*.

b. Sistem Pelepasan Orde Satu

Kecepatan pelepasan pada sistem ini bergantung pada konsentrasi. Kecepatan pada waktu tertentu sebanding dengan konsentrasi obat yang tersisa dalam sediaan pada saat itu.

c. Sistem Pelepasan Higuchi

Kinetika pelepasan ini diselidiki oleh T. Higuchi sehingga disebut juga pelepasan Higuchi. Laju pelepasan obat dari matriks yang tidak larut umumnya akan mengikuti sistem pelepasan Higuchi. Higuchi menegaskan laju pelepasan obat dari matriks yang tidak larut ini terutama dipengaruhi oleh porositas dan turtuositas matriks. Porositas menggambarkan pori-pori atau saluran yang dapat dipenetrasi oleh cairan disekitarnya sedangkan turtuositas memperhitungkan peningkatan jalan difusi karena berkeloknya pori-pori. Turtuositas dan porosita cenderung mengurangi jumlah obat yang terlepas pada interval waktu yang diberikan (Martin dkk, 1993).

2.15 Disolusi

Disolusi merupakan suatu proses dimana suatu bahan kimia atau obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut (Shargel, 2004). Disolusi secara singkat didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu zat padat. Bentuk sediaan farmasetik padat terdispersi dalam cairan setelah dikonsumsi kemudian akan terlepas dari sediaanannya dan mengalami disolusi dalam media biologis, diikuti dengan absorpsi zat aktif ke dalam sirkulasi sistemik dan akhirnya menunjukkan respons klinis (Siregar, 2010).

Dalam melakukan karakterisasi profil pelepasan obat ada tiga parameter yang dapat digunakan yaitu (Costa dan Lobo, 2001):

a. Waktu pengambilan sampel ($t \times \text{min}$)

Waktu pengambilan ($t \times \text{min}$) menunjukkan jumlah obat yang dilepaskan dari sediaan saat melakukan pengambilan sampel, sebagai contoh: ($t \ 20\text{min}$) ,($t \ 50\text{min}$) ,($t \ 90\text{min}$). (Costa dan Lobo, 2001).

b. Waktu disolusi ($t \times \%$)

Waktu disolusi ($t \times \%$) merupakan waktu yang dibutuhkan suatu sediaan obat untuk melepaskan obat dengan persentase yang telah ditetapkan, sebagai contoh yaitu : ($t \ 10\%$) ,($t \ 50\%$) ,($t \ 70\%$). (Costa dan Lobo, 2001).

c. Efisiensi Disolusi

Efisiensi Disolusi merupakan luas daerah di bawah kurva disolusi sampai batas waktu tertentu. DE dinyatakan sebagai persentase terhadap luas segiempat yang digambarkan oleh disolusi 100% pada batas waktu yang sama (Suharmiati, 2001). Secara persamaan dapat dituliskan sebagai berikut:

$$DEt = \frac{ydt}{y100t} \times 100\% \dots \dots \dots (3)$$

Keterangan :

DEt : Disolusi Efisiensi pada saat t

ydt : Luas dibawah kurva daerah zat aktif pada saat t

y100t : Luas segi empat 100% zat aktif larut medium untuk waktu t

2.16 Validasi Metode

2.16.1 Linearitas

Linearitas dari suatu prosedur analitik merupakan perbandingan antara konsentrasi dan analit dalam sampel yang nantinya dari hasil linearitas, didapatkan hasil uji quantifikasi yang valid. Linearitas diperlukan untuk prosedur analisis dikarenakan perlu adanya evaluasi hasil dari konsentrasi analit yang bisa

berupa serapan dalam spektroskopi dan juga titik puncak dalam kromatografi.

Diperlukan minimal 5 konsentrasi yang berbeda untuk menetapkan linearitas agar data perbandingan konsentrasi dan hasil respon dari instrumen dapat terlihat perbedaannya. Suatu koefisien korelasi $-1 \leq r \leq 1$ dianggap menunjukkan linearitas (Hansen, 2012).

2.16.2 Spesifisitas

Spesifisitas merupakan suatu prosedur analitik yang digunakan untuk menilai analit dengan suatu senyawa tertentu yang diharapkan terkandung dalam analit. Senyawa yang terkandung biasanya termasuk pengotor, hasil degradasi, dan komponen matriks dari sediaan analit. Dalam prosedur ini juga harus dapat menentukan senyawa pengganggu agar dapat ditentukan kadar senyawa dalam analit yang sesuai sehingga data yang didapatkan sesuai dengan persyaratan. Ditentukan nilai R_f antara 0,2-0,8 sebagai persyaratan uji spesifisitas untuk memaksimalkan pemisahan (Hansen, 2012).

2.16.3 Akurasi

Keakuratan dari sebuah prosedur analitik dapat didefinisikan sebagai kedekatan hasil uji yang diperoleh dengan nilai sebenarnya. Keakuratan, yang biasa disebut sebagai kemurnian dari suatu senyawa, dapat ditentukan dengan menerapkan prosedur analitik terhadap analit yang diuji dari kemurnian yang diketahui. Akurasi dapat ditunjukkan hasilnya dengan dua cara, yaitu dalam persentase perolehan kembali atau dengan perbandingan antara nilai rata-rata data dan nilai sesungguhnya yang diterima (Hansen, 2012). Rentang yang digunakan sebagai persyaratan nilai akurasi adalah antara 80-110% dihitung sebagai persentase perolehan kembali.

2.16.4 Presisi

Presisi dari suatu prosedur analitik mengungkapkan kedekatan antara hasil pengujian individual bila prosedur diterapkan berulang kali untuk beberapa sampel. Tujuannya untuk melihat prosedur yang dilakukan bisa diulang atau tidak. Presisi biasanya dinyatakan sebagai standar deviasi (SD) atau standar deviasi relatif (% RSD) dari rata-rata serangkaian pengukuran. Pengulangan biasanya dilakukan dibawah kondisi perlakuan yang sama selama interval waktu yang singkat, dan biasanya dilakukan oleh analis yang sama dengan peralatan yang sama dan dilakukan dalam tempat yang sama pada satu hari. Nilai RSD harus lebih dari 2% dan kurang dari 10% untuk memenuhi persyaratan (Hansen, 2012).

2.16.5 *Limit of Detection (LOD)*

Batas deteksi prosedur analitik individual adalah jumlah analit terendah dalam sampel, yang dapat dideteksi namun tidak perlu dihitung sebagai nilai pasti. Pengujian ini adalah untuk mengetahui batas, yang membuktikan bahwa jumlah analit berada di atas atau di bawah tingkat tertentu. Batas deteksi biasanya dinyatakan sebagai konsentrasi analit dalam sampel (Hansen, 2012).

2.16.6 *Limit of Quantitation (LOQ)*

Batas kuantitasi adalah batas dari jumlah analit terendah dalam sampel, yang dapat ditentukan secara kuantitatif dengan akurasi dan ketepatan yang sesuai. Batas kuantifikasi merupakan parameter penentuan kuantitatif tingkat rendah senyawa dalam sampel. Tujuan penentuan batas kuantifikasi adalah untuk penentuan produk pengotor atau degradasi bahan aktif dan produk

formulasi dan bioanalisis untuk penentuan kuantitatif kadar rendah zat obat dalam matriks biologis (Hansen, 2012).

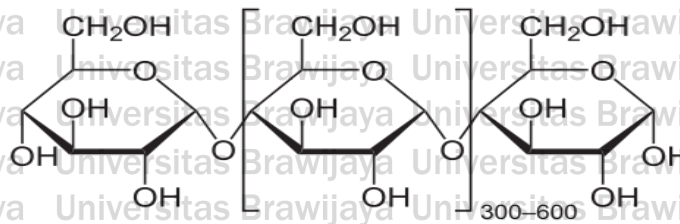
2.17 Monografi Bahan Sediaan Tablet ekstrak *Hormophysa triquetra*

1. Amilum (starch)

Amilum adalah karbohidrat kompleks yang tidak larut dalam air, berwujud bubuk putih, tawar dan tidak berbau. Barangkali tidak ada satu senyawa organik lain yang tersebar begitu luas sebagai kandungan tanaman seperti halnya pati. Dalam jumlah besar, pati dihasilkan dari dalam daun-daun hijau sebagai wujud penyimpanan sementara dari produk fotosintesis.

Pati berbentuk granul atau butir-butir kecil dengan lapisan-lapisan yang karakteristik. Lapisan-lapisan ini serta ukuran dan bentuk granul seringkali khas bagi beberapa spesies tanaman sehingga dapat digunakan untuk identitas tanaman asalnya (Claus, *et al.*, 1970).

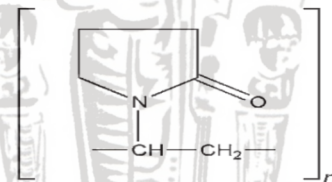
Amilum menurut (Rowe dkk., 2006). Pemerian yaitu Berbentuk bubuk dengan warna putih, dengan bentuk spheric kecil ata granula-granula dengan ukurang yang khas sesuai dengan varietas botani. Tidak berbau dan tidak berasa, memiliki nama Lain Amilo, Amido, Amidon, Fecule dan memilikin nama Kimia Starch dengan Rumus Molekul: $(C_6H_{10}O_5)_n$. Berat Molekul: 300-1000 dan Berat jenis: 1,478 gr/cm³. Memiliki sifat alir: Umumnya kohesif dan memiliki sedikit karakteristik alir yang tergantung pada kadar air. Untuk kelarutan adalah amilim Praktis tidak larut dalam etanol (95%) P dan dalam air dingin tetapi Larut dalam air panas pada suhu gelatirus. Amilum kering stabil jika dijaga dari kelembapan tinggi, amilum menjadi senyawa kimia dan mikrobiologi inert jika disimpan pada kondisi penyimpanan yang normal. Inkompatibel dengan zat pengoksidasi kuat, senyawa inklusi berwarna dibentuk dengan yodium.



Gambar 2.7 Struktur Kimia Amilum (Rowe dkk, 2006).

2. Polivinil pirolidon (PVP)

Dalam bentuk polimer dengan rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$. Polivinil pirolidon adalah hasil polimerasi 1-vinilpirolid 2-on. Bobot molekul berkisar antara 10.000 hingga 700.000. pemerian, serbuk putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau, higroskopis. Kelarutan, mudah larut dalam air, dalam etanol (95%)P dan dalam kloroform P, kelarutan tergantung dari bobot molekul rata-rata, praktis tidak larut dalam eter P. PVP digunakan sebagai bahan pengikat (Rowe dkk, 2006).

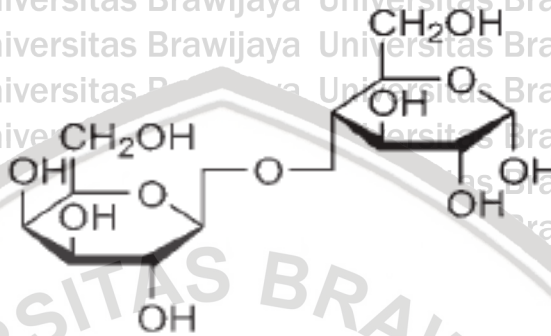


Gambar 2.8 Struktur Kimia Polivinil Pirolidon (Rowe dkk, 2006)

3. Laktosa Spray Dry (LDS)

Laktosa spray dry merupakan serbuk yang berwarna putih berupa partikel kristal atau serbuk tidak berwarna dan sedikit berasa manis. *Spray dried lactose* dalam pembuatan tablet dapat digunakan sebagai *filler-binder* dan membantu memperbaiki sifat alir dalam pembuatan tablet dengan metode kempa langsung. Laktosa spray dry memiliki rumus kimia $C_{12}H_{22}O_{11}$ dengan berat molekul 342,4 g/mol. *Spray dried lactose* harus disimpan dalam wadah yang

kering, sejuk, dan tertutup. Laktosa spray dry saat bertemu dengan gugus amina primer ataupun sekunder akan mengalami reaksi Maillard. Sudut diam *spray dried lactose* adalah 29 derajat.

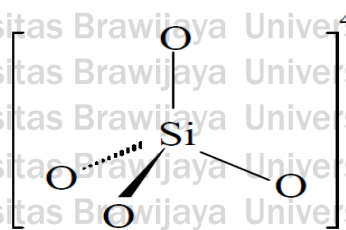


Gambar 2.9 Struktur Kimia Laktosa Spray Dry (Rowe dkk, 2006).

4. Talk

Menurut Rowe *et al.* (2006), talk tidak dapat larut hampir pada semua pelarut dan dapat digunakan sebagai glidan, lubrikan, dan pengisi pada tablet.

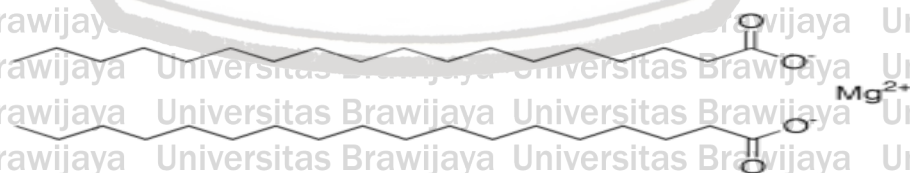
Pada kadar 1–5%, talk dapat berfungsi sebagai glidan yang dapat meningkatkan kemampuan alir dari massa cetak tablet yang akan dikempa. Talk pada suhu 25°C dapat menyerap sejumlah air dengan kelembapan relatif hingga 90% dan merupakan bahan yang stabil yang dapat disterilisasi pada pemanasan suhu 160°C selama kurang dari 1 jam. Distribusi ukuran partikel dari talk sangat bervariasi tergantung sumber dan *grade* dari material, dua nilai khas adalah $\geq 99\%$ melalui 74 μm (no mesh 200) dan $\geq 99\%$ melalui 44 μm (no mesh 325). Talk dengan konsentrasi 20% (w/v) dalam bentuk larutan dispersi dalam air memiliki pH antara 7-10.



Gambar 2.10 Struktur Kimia Talk (Massey, 2000).

5. Magnesium Stearat

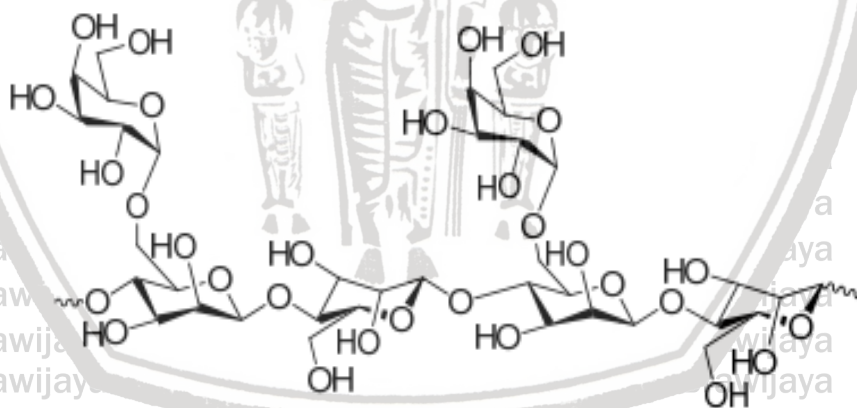
Magnesium stearat merupakan serbuk sangat halus berwarna putih terang, memiliki bau yang lemah (samar), dan memiliki rasa yang khas, mudah melekat di kulit. Magnesium stearat memiliki nama kimia garam magnesium asam oktadekanoat dengan berat molekul 591,24 g/mol. Magnesium stearat dengan berat jenis 1,092 g/cm³ dan titik lebur 117 – 1500C mempunyai sifat praktis tidak larut dalam etanol, eter, air, dan sedikit larut dalam benzene hangat dan etanol hangat (95%). Sifat fisikomekanik dari bahan ini adalah sifat alirnya jelek dan serbuknya bersifat kohesif. Pada umumnya magnesium stearat inkompatibel dengan asam kuat, alkali, dan garam besi. bahan ini harus disimpan dalam wadah tertutup, sejuk dan kering. Dalam sediaan tablet, magnesium stearat ditambahkan sebagai pelicin pada konsentrasi 0.25-5% (Rowe *et al.*, 2006).



Gambar 2.11 Struktur Kimia Magnesium Stearat (Stankovic, 2015).

6. Guar Gum

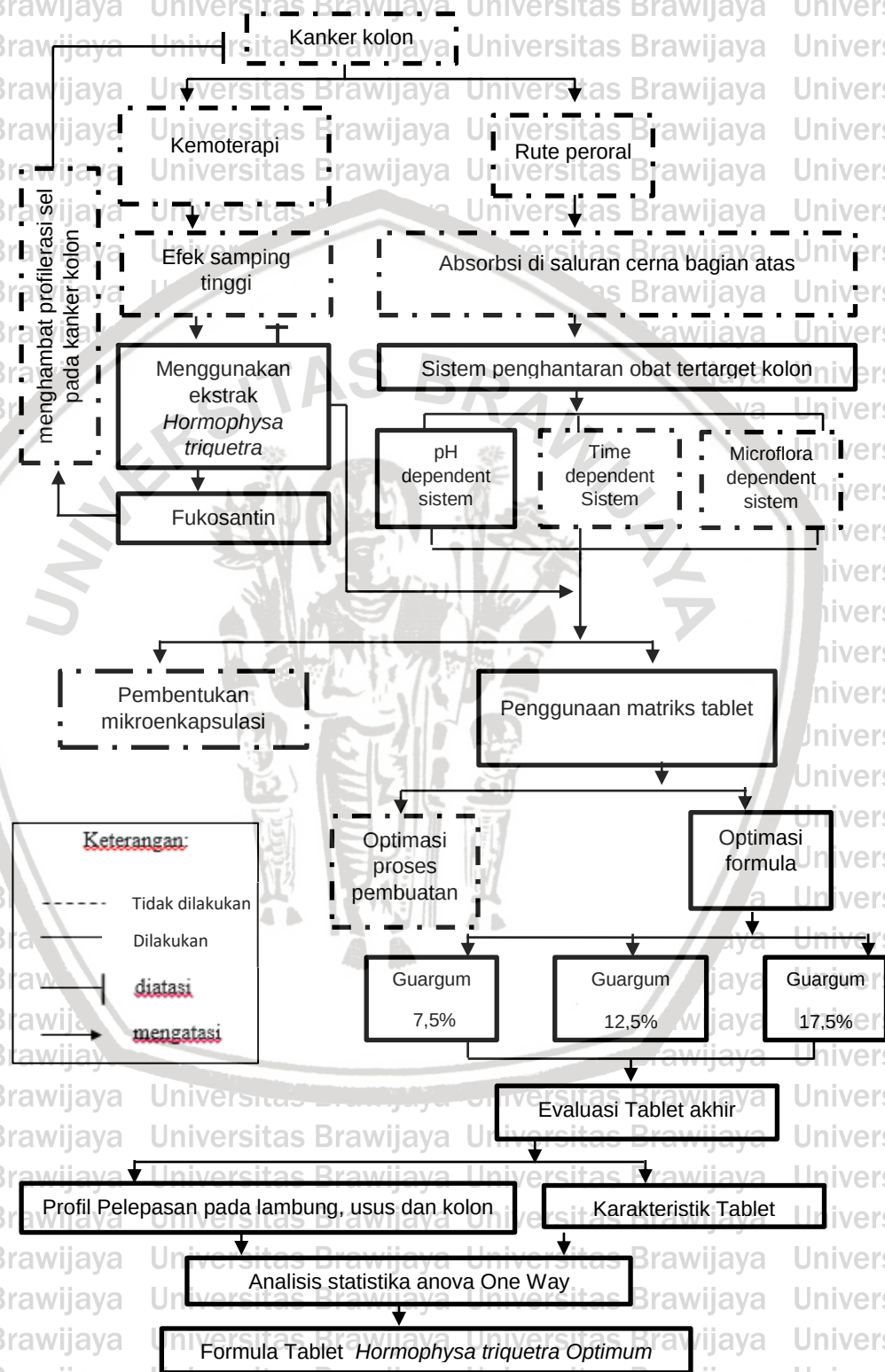
Guar Gum merupakan polisakarida non ionik, terhidrolisis pada $\text{pH} > 7$ dan tahan pemanasan $80-95^{\circ}\text{C}$. Guar Gum banyak digunakan sebagai matriks hidrofilik dalam sediaan lepas lambat karena mudah mengembang dan membentuk massa yang kental dalam air, tidak toksik, murah, dan mempunyai viskositas yang tinggi sehingga dapat memberi suatu rintangan alami untuk terjadinya difusi obat dari tablet. Guar Gum dapat digunakan sebagai matriks bagi obat yang larut air dan tidak larut air. Guar Gum akan membentuk suatu massa yang kental dan menghasilkan matriks yang berguna untuk mengendalikan pelarutan obat, sehingga dapat memperlambat pelepasan obat (Maier *et al.*, 1993). Kekentalan gel yang terbentuk dipengaruhi oleh konsentrasi Guar Gum. Semakin besar konsentrasi gom yang digunakan, semakin kental gel yang terbentuk.



Gambar 2.12 Struktur Kimia Guar Gum (Ashton *et al.*, 1988)

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

3.1 Penjabaran Kerangka Konsep

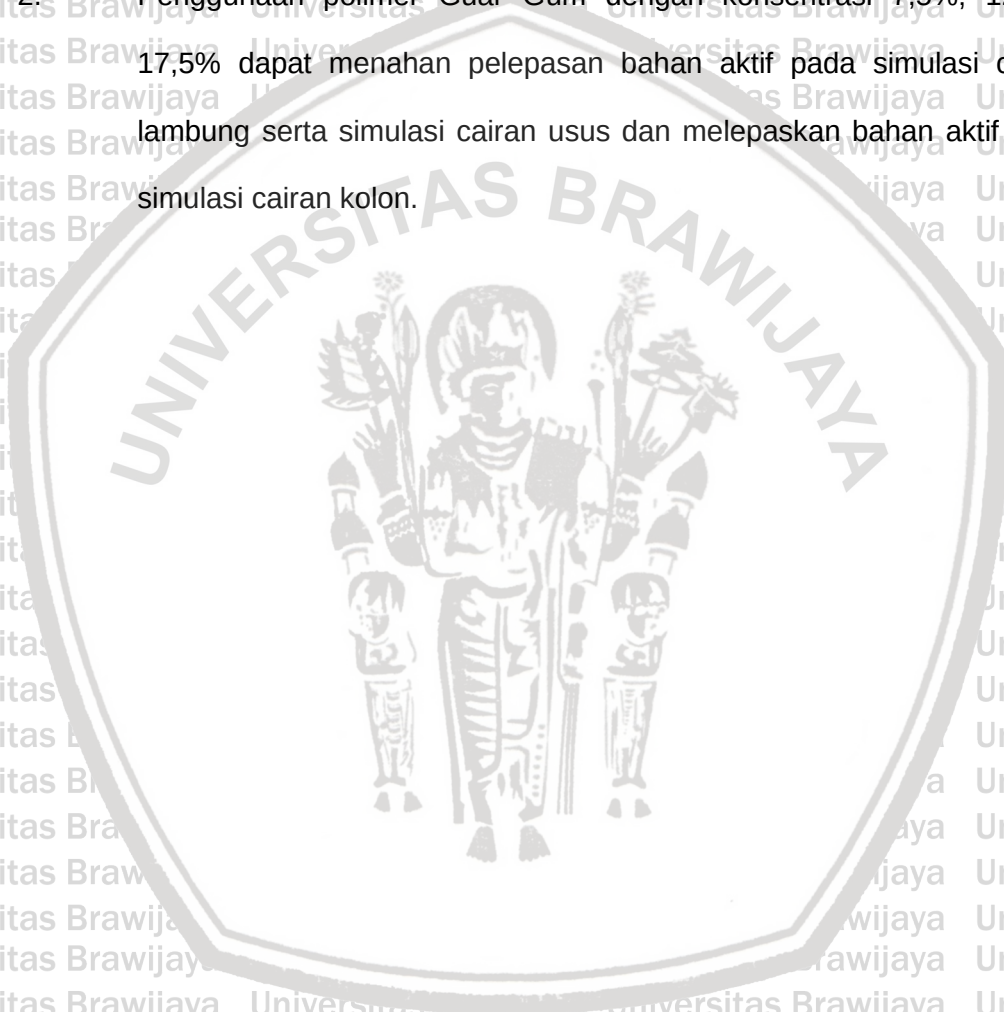
Pasien yang mengalami *kanker kolon* harus segera di atasi agar progresivitas dari sel kanker tidak semakin besar. Kemoterapi yang ada sekarang ini untuk kanker kolon masih sifatnya terapi utama dan juga kebanyakan sediaan berbentuk injeksi, untuk pasien kanker kolon juga memerlukan terapi suportif guna menambah presentase dari tingkat kesembuhan pasien. Fukosantin adalah senyawa yang sudah di teliti mampu mengatasi sel kanker khususnya kanker kolon, namun belum ada pengembangan sediaan obat untuk saat ini. maka dari itu perlu di lakukan penelitian tentang sistem penghantaran obat yang baik untuk mendapatkan efektifitas yang tepat.

Jenis sistem pengantaran obat yang dapat digunakan antara lain *pH dependent sistem*. Yang memanfaatkan polimer sebagai pembawa yang sensitif dengan pH tertentu yang akan aktif mengembang dan melepaskan bahan obat saat mencapai kolon. Pada penelitian ini bentuk sediaan yang digunakan adalah tablet dengan pelepasan terkontrol yang telah dikombinasi dengan polimer pengontrol pelepasan Guar Gum suksinat sebagai matriks.

Pada formulasi tablet *Hormophysa triquetra* dengan sistem pelepasan terkontrol digunakan tiga konsentrasi polimer antara lain Guar Gum konsentrasi 7,5%, 12,5% dan 17,5 % yang selanjutnya akan dipilih formulasi yang paling optimum. Evaluasi pada tablet pelepasan terkontrol ini adalah karakteristik fisik, profil pelepasan dan penetapan kadar. Karakteristik fisik terdiri atas organoleptik, keseragaman bobot, dan ukuran sediaan. Evaluasi profil pelepasan obat yang dilakukan antara lain pelepasan obat, dan efisiensi disolusi. Melalui evaluasi profil pelepasan tersebut maka akan diperoleh jenis polimer yang optimum mengontrol pelepasan tablet *Hormophysa triquetra* tertarget kolon.

3.2 Hipotesis Penelitian

1. Penggunaan Polimer Guar Gum dengan Konsentrasi 7,5%; 12,5%; 17,5% akan menghasilkan profil pelepasan yang meningkat pada simulasi cairan kolon sehingga mendapatkan formula optimum
2. Penggunaan polimer Guar Gum dengan konsentrasi 7,5%; 12,5%; 17,5% dapat menahan pelepasan bahan aktif pada simulasi cairan lambung serta simulasi cairan usus dan melepaskan bahan aktif pada simulasi cairan kolon.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Design Penelitian

Penelitian ini menggunakan model penelitian eksperimental murni (*True Experimental Design*).

4.2 Variabel penelitian

Variabel dalam penelitian ini terbagi atas 2, antaralain:

1. Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah profil pelepasan fukosantin dan karakteristik dari tablet *Hormophysa triquetra* tertarget kolon dengan polimer guar gum sebagai matriks.

2. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah konsentrasi polimer Guar gum.

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di Laboratorium Farmasetika Program Studi Farmasi untuk proses pembuatan tablet *Hormophysa triquetra* beserta proses evaluasinya serta di Laboratorium Kimia Instrument Universitas Polinema Malang untuk evaluasi uji pelepasan obat.

4.4 Alat dan Bahan

4.4.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah mesin pencetak tablet *single punch*, timbangan digital (Mettler Toledo), kuas, desikator, jangka sorong, mortir, stamper, *High Performance Liquid Chromatografi* (ACELLA type 1250

buatan Thermo Scientific), alat uji sifat alir (Flodex P/N 21-101-000), pH meter (TOA DKK Model HM-30R), alat uji disolusi tipe basket (RC-6 *Dissolution tester*), oven (Memmert UN 55), gelas arloji, toples pencampuran.

4.4.2 Bahan

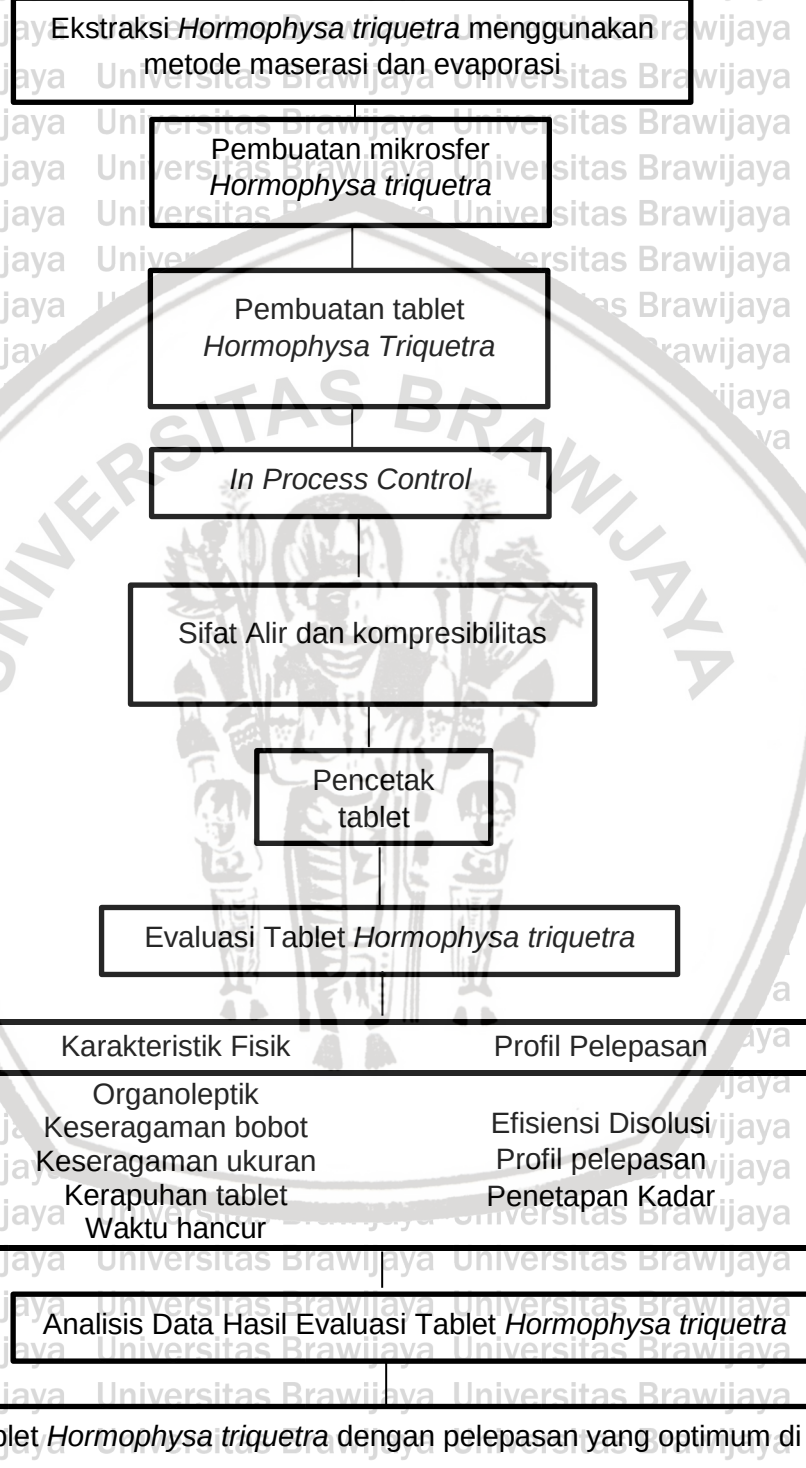
Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Mikrosfer Ekstrak rumput laut (*Hormophysa Triquetra*), *spray dried lactose* (Merck), talk (Merck), akuades, magnesium stearate (Merck), Guar gum (Merck), Polivinil Pirolidon (PVP) (Merck), Amilum (Starch) (Merck) Fukosantin standart analytical (Sigma Aldrich).

4.5 Definisi Operasional

1. Tablet adalah sediaan obat berbentuk padat yang terdiri atas bahan aktif dan campuran beberapa bahan eksipien.
2. Matriks adalah kumpulan makromolekul yang saling berhubungan antar satu dengan yang lain.
3. Pelepasan tertarget kolon adalah kemampuan bahan aktif obat untuk dapat lepas dengan segera setelah mencapai organ kolon.
4. Polimer pengontrol pelepasan adalah polimer untuk mengontrol pelepasan tablet sehingga pelepasan bahan aktif obat dapat ditunda sebelum mencapai kolon dan akan lepas tepat pada kolon.
5. Karakteristik fisik meliputi organoleptik, keseragaman bobot, dan keseragaman ukuran.
6. Profil pelepasan obat meliputi efisiensi disolusi, kinetika pelepasan obat
7. Optimum adalah kondisi tablet meliputi karakteristik fisik, serta profil pelepasan yang sesuai dengan persyaratan spesifikasi yang telah ditetapkan pada table 4.3

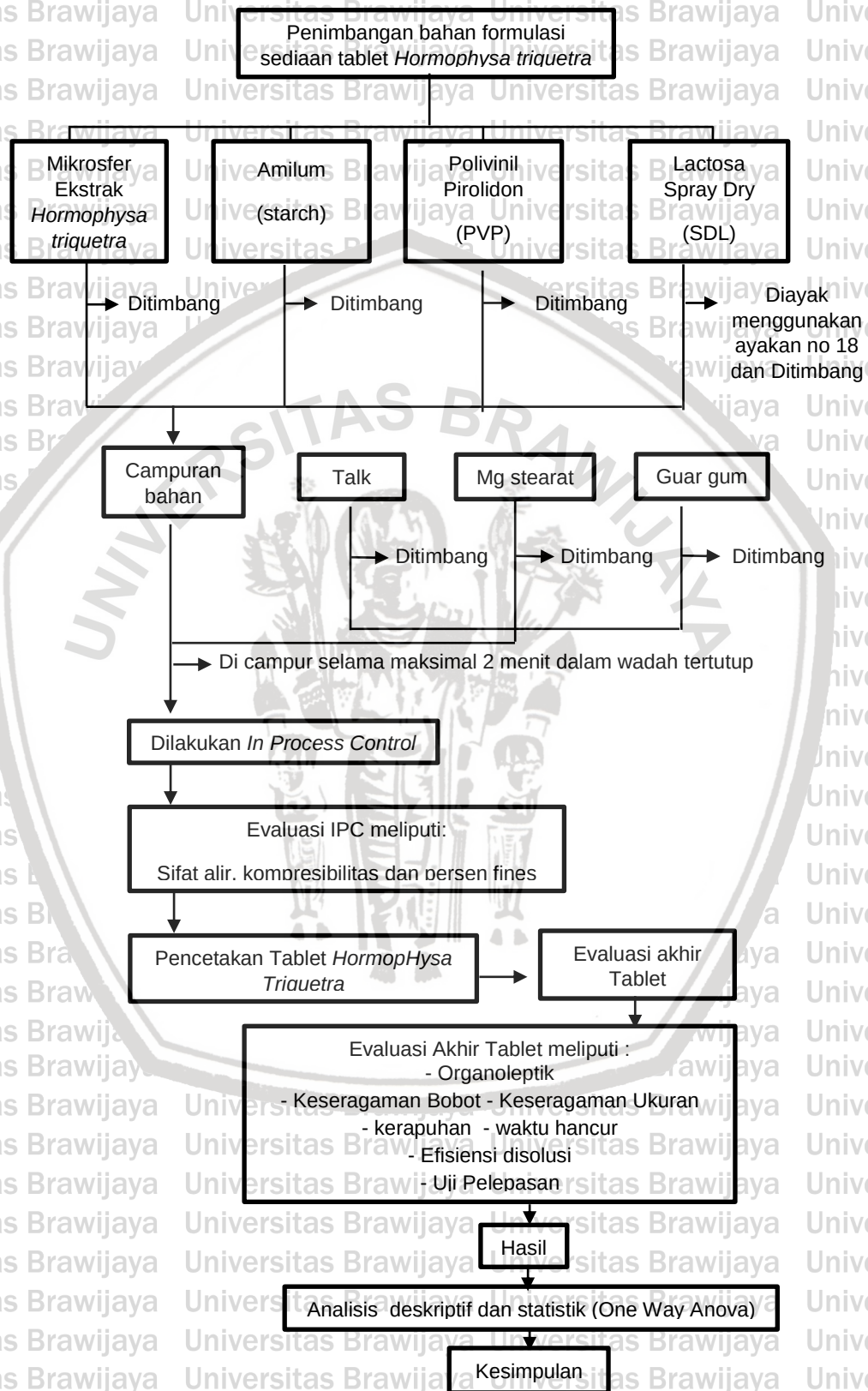
4.6 Skema Kerja

4.6.1 Skema Alur Penelitian



Gambar 4.1 Skema Alur Penelitian

4.6.2 Pembuatan Tablet *Hormophysa triquetra*



Gambar 4.2 Kerangka Alur Pembuatan Tablet *Hormophysa Triquetra*

4.7 Prosedur Penelitian (Pembuatan Tablet *Hormophysa triquetra* dengan Guar gum)

Pembuatan tablet ini merupakan formula tablet *Hormophysa triquetra* menggunakan polimer guar gum sebagai matriks dengan konsentrasi F1 : 7,5, F2: 12,5% dan F3 : 17,5%. Formula ini dibuat dengan tujuan membandingkan polimer guar gum yang terdiri dari F1, F2 dan F3 untuk melihat formula mana yang paling optimum di kolon. Proses pembuatannya adalah dengan metode kempa langsung dengan bobot 500 mg per tablet.

4.8 Rancangan Formula

F1 adalah tablet *Hormophysa triquetra* dengan konsentrasi polimer Guar gum sebagai matriks sebesar 7,5%, F2 adalah tablet *Hormophysa triquetra* dengan konsentrasi polimer Guar gum sebagai matriks sebesar 12,5%. Berikut ini adalah rancangan formula untuk penelitian ini:

Tabel 4.1 Komposisi Formula Tablet *Hormophysa Triquetra*

NO	NAMA BAHAN	FUNGSI	F1	F2	F3
			(mg)	(mg)	(mg)
1	Mikrosfer ekstrak <i>Hormophysa Triquetra</i>	Bahan aktif	100	100	100
2	Amilum	Disintegran	15	15	15
3	Polivinil Piroolidon (PVP)	pengikat	25	25	25
4	Laktosa Spray Dry	pengisi	305	280	255
5	Talk	glidan	10	10	10
6	Mg stearate	lubrikan	7,5	7,5	7,5
7	Guar gum	Polimer pengontrol pelepasan	37,5	62,5	87,5

4.9 Evaluasi Campuran Massa Serbuk Tablet *Hormophysa Triquetra*

4.9.1 Uji Sifat alir

Tujuan :

Uji sifat alir serbuk dilakukan guna mengetahui kemampuan massa cetak serbuk campuran dari tablet *Hormophysa triquetra* untuk dapat mengalir dengan baik sehingga mampu mengisi seluruh ruang pengisian alat pencetak tablet dan diharapkan menghasilkan keseragaman sediaan yang baik dan kompak.

Metode :

Uji ini dilakukan dengan prosedur yaitu pertama, serbuk uji ditimbang sejumlah 10 gram. Serbuk selanjutnya dimasukkan ke dalam alat uji sambil menutup bagian bawah alat agar tidak keluar dan didiamkan selama 30 detik. Kemudian penutup pada bagian bawah dilepas dan dicatat waktu yang dibutuhkan serbuk untuk keluar seluruhnya dengan menggunakan stopwatch. Serbuk selanjutnya akan membentuk kerucut dan diukur ketinggian kerucut serta jari-jari yang terbentuk. Tinggi dan jari-jari kerucut dimasukkan ke dalam rumus untuk dihitung sudut diamnya. Sudut diam dihitung dengan rumus (American Pharmaceutical Association, 2007):

$$\tan \alpha = h/r \dots\dots\dots (1)$$

Keterangan:

α = Sudut istirahat ; h = Tinggi Kerucut ; r = Jari-jari alas kerucut

Interpretasi Hasil :

Sifat alir dikatakan baik jika sudut diam yang terbentuk minimal ≤ 35 derajat. Persyaratan sudut diam dapat dilihat melalui tabel 2.1 (*American Pharmaceutical Association, 2007*)

4.9.2 Kompresibilitas

Tujuan :

Uji Kompresibilitas dilakukan untuk mengetahui kemampuan serbuk untuk berkurang atau menurun volumenya setelah diberi tekanan atau perlakuan lainnya (pressure or stress). Pengujiannya dapat dilakukan dengan mengukur pengurangan volume atau ketebalan tablet terhadap sejumlah tertentu serbuk setelah diberi tekanan atau pengetapan (uji pengetapan granul) (Sulaiman, 2007).

Metode :

Uji ini dilakukan dengan menggunakan gelas ukur. Pertama, sampel uji ditimbang sebanyak 100 gram massa serbuk. Serbuk kemudian dimasukkan ke dalam gelas ukur berukuran 250 ml dan dicatat volume awalnya. Gelas ukur selanjutnya diketuk sebanyak 500 kali. Volume akhir serbuk setelah dimampatkan dicatat dan dihitung indeks kompresibilitas. Indeks kompresibilitas dihitung dengan rumus (*The United States Pharmacopeia Convention, 2007*):

Dimana:

$$I = \frac{(V_0 - V)}{V_0} \times 100\% \dots\dots\dots (4)$$

V_0 = volume awal

V = volume akhir

I = indeks kompresibilitas

Interpretasi Hasil :

Kompresibilitas serbuk dikatakan baik apabila nilai indeks kompresibilitasnya $<10\%$ (The United States Pharmacopeia Convention, 2007).

4.9.3 Persentase Fines

Tujuan :

Evaluasi distribusi ukuran partikel bertujuan untuk mengetahui kisaran ukuran partikel serbuk,

Metode :

Ditimbang berat kosong satu seri ayakan bertingkat lalu sebanyak 100 gram granul yang telah ditimbang dimasukkan ke dalam ayakan bertingkat dengan nomor mesh 18, 24, 30, 40, 60 dan penampung (pan) (nomer mesh disesuaikan dengan ukuran granul yang dihasilkan), digoyangkan secara mekanik pada frekuensi 30 Hz selama 25 menit, kemudian bobot granul yang tertinggal pada masing-masing ayakan ditimbang (Martin *et al.*, 1993)

Interpretasi Hasil :

Persentase Fines dikatakan baik jika memenuhi spesifikasi yang diharapkan yaitu $<20\%$ (The United States Pharmacopeia Convention, 2007).

4.10 Evaluasi Sediaan Tablet *Hormphysa triquetra*

4.10.1 Uji Organoleptik

Tujuan :

Uji organoleptik tablet *Hormphysa Triquetra* dilakukan untuk mengetahui karakteristik fisik sediaan tablet meliputi bentuk, warna dan tekstur pada bagian permukaan yang tujuannya meningkatkan acceptabilitas.

Metode :

Uji organoleptik tablet *Hormophysa triquetra* dilakukan secara deskriptif dengan menggunakan panca indera. Tablet kemudian diamati secara visual meliputi bentuk, warna, adanya bintik, dan ada atau tidaknya kecacatan pada tekstur permukaan.

Interpretasi Hasil :

Tablet *Hormophysa triquetra* memiliki bentuk yang bulat, berwarna putih bebas dengan bintik mikrosfer dari ekstrak, dan tidak berbau.

4.10.2 Uji Keseragaman Bobot

Tujuan :

Uji keseragaman bobot tablet *Hormophysa triquetra* dilakukan untuk mengetahui keseragaman bobot dari tablet yang telah di cetak.

Metode :

Ditimbang 20 tablet satu per satu dengan timbangan analitik, kemudian dihitung bobot rata-ratanya dan penyimpangan masing-masing tablet yang ditimbang.

Intepretasi Hasil :

Jika tablet ditimbang satu per satu maka, untuk tablet dengan bobot tablet lebih dari 250 mg maka tidak diperbolehkan lebih dari 2 tablet yang bobotnya menyimpang 10% dari bobot rata-rata.

Tabel 4.2 Persyaratan Keragaman Bobot Tablet (The United States Pharmacopeia Convention, 2007)

Bobot tablet	Simpangan %	Jumlah tablet
Kurang dari 80 mg	± 10	Minimum 2
	± 20	Maksimum 2
80 mg – 250 mg	$\pm 7,5$	Minimum 18
	± 15	Maksimum 2
Lebih dari 250 mg	± 5	Minimum 18
	± 10	Maksimum 2

4.10.3 Uji keseragaman Ukuran

Tujuan :

Uji keseragaman Ukuran dilakukan untuk mengetahui keseragaman ukuran tablet yang telah dicetak dengan begitu dapat dipastikan berat tiap tablet sama dan kandungan dosis yang sama.

Metode :

Uji keseragaman ukuran dilakukan menggunakan jangka sorong. Menggunakan tablet sebanyak 20 tablet dan diukur diameter masing-masingnya. Selanjutnya hasil pengukuran dicatat dan dihitung rerata dari kedua puluh tablet tersebut. (Depkes RI, 1979).

Intepretasi Hasil :

Diameter tablet tidak lebih dari 3x tebal tablet rata-rata dan tidak kurang dari 4/3 tebal tablet rata-rata (Depkes RI, 1979).

4.10.4 Uji Kerapuhan

Tujuan :

Kerapuhan merupakan parameter yang digunakan untuk mengukur ketahanan permukaan tablet terhadap gesekan yang dialaminya sewaktu pengemasan dan pengiriman

Metode :

Sepuluh tablet dibersihkan dari partikel yang menempel, ditimbang seksama dan dimasukkan ke dalam *friabilator*. Alat dijalankan selama 4 menit (25 rpm) yang artinya 100 kali putaran. Tablet dikeluarkan dari alat, kemudian ditimbang. Kerapuhan tablet dihitung dari pengurangan berat tablet akibat perlakuan dibagi berat tablet awal dikalikan 100 %.

Interpretasi Hasil:

Persentase kehilangan bobot sebelum dan sesudah perlakuan. Tablet dianggap baik bila kerapuhan tidak lebih dari 1% (Andayana, 2009).

4.10.5 Uji Waktu Hancur

Tujuan :

Uji ini dimaksudkan untuk menetapkan kesesuaian batas waktu hancur yang tertera dalam masing-masing monografi dan untuk melihat seberapa lama obat (tablet) bisa hancur didalam tubuh/saluran cerna yang di tandai dengan sediaan menjadi larut, terdispersi, atau menjadi lunak.

Metode :

Tablet yang akan diuji (sebanyak 6 tablet) dimasukkan dalam tiap tube, ditutup dengan penutup dan dinaik-turunkan keranjang tersebut dalam medium air dengan suhu 37° C. Waktu hancur dihitung berdasarkan tablet yang paling terakhir hancur

Interpretasi Hasil :

Persyaratan waktu hancur untuk tablet tidak bersalut adalah kurang dari 15 menit (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979).

4.10.6 Uji Pelepasan

Tujuan :

Uji Pelepasan pada tablet *Hormophysa triquetra* ini dilakukan untuk mengetahui jumlah kandungan zat aktif yang dapat terlepas dari sediaan tablet untuk setiap satuan waktu dalam kondisi pH tubuh.

Metode :

Uji pelepasan tablet *Hormophysa triquetra* dilakukan dengan alat uji

Disolusi 1 yaitu tipe basket. Media pelepasan yang disiapkan antara lain asam klorida 0,1 N untuk simulasi cairan lambung, dapar fosfat 6,8 untuk simulasi cairan usus halus dan dapar fosfat 7,4 untuk simulasi cairan kolon. Dapar fosfat pH 6,8 dibuat dengan cara mencampurkan 250 ml KH_2PO_4 0,2 N dan 112 ml NaOH 0,2 N ke dalam air dan diencerkan dalam labu takar 1 liter hingga tanda batas. Untuk dapar fosfat pH 7,4 KH_2PO_4 yang ditambahkan adalah 195,5 ml.

Selanjutnya dilakukan penyesuaian pH menggunakan NaOH 0,2 N hingga diperoleh pH yang dikehendaki. Uji pelepasan ini dilakukan dengan tiga tahap yaitu tahap asam, dapar fosfat tahap pertama, dan dapar fosfat tahap kedua.

Aliquot yang diperoleh dari setiap titik pengambilan sampel dimasukkan ke dalam persamaan kurva baku. Kurva baku dibuat menggunakan instrument kromatografi cair kinerja tinggi.

Intepretasi Hasil:

Pada pengujian pelepasan tahap asam jumlah kadar obat yang terlepas tidak boleh > 1% selama 2 jam, sedangkan pada pengujian dapar tahap kedua jumlah obat yang terlepas tidak boleh < 50% selama 4 jam, dan pada pengujian dapar tahap ketiga diharapkan jumlah obat yang terlepas >80% selama 6 jam

(The United States Pharmacopeia Convention, 2012).

4.10.7 Efisiensi Disolusi

Tujuan :

Uji efisiensi disolusi dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui jumlah kandungan ekstrak yang terdisolusi dari sediaan tablet secara kuantitatif pada beberapa titik waktu yang telah ditentukan.

Metode :

Efisiensi disolusi obat yang terlepas dari sediaan tablet dihitung berdasarkan hasil kecepatan pelepasan obat dinyatakan dalam *Dissolution Efficiency*. Media yang digunakan adalah HCl 0,1 N selama 2 jam pertama, kemudian diganti dengan dapar fosfat pH 6,8 selama 4 jam berikutnya, lalu diganti dengan dapar fosfat pH 7,4 selama 6 jam. Diambil sampel pada 120 menit, 240 menit, dan 360 menit.

Intepretasi Hasil :

Semakin kecil nilai DE 2 jam pada medium asam maka kemampuan polimer menghambat pelepasan obat pada lambung semakin baik. Semakin kecil DE 4 jam pada medium dapar fosfat pH 6,8 maka semakin baik kemampuan hambatan polimer untuk melepaskan bahan obat pada usus halus. Semakin kecil DE 6 jam pada medium dapar fosfat pH 7,4 maka semakin baik kemampuan polimer untuk melepaskan bahan obat pada kolon.

4.11 Metode Validasi

4.11.1 Selektivitas (Spesifisitas)

Pengujian spesifisitas ditentukan dengan nilai R_f antara 0,2-0,8 untuk memaksimalkan pemisahan.

4.11.2 Linearitas

Linearitas dapat diukur dengan melakukan pengukuran tunggal pada konsentrasi yang berbeda-beda. Data yang diperoleh selanjutnya dapat ditentukan nilai kemiringan (*slope*), intersepsi, dan koefisien korelasinya. Suatu koefisien korelasi $-1 \leq r \leq 1$ dapat menunjukkan linearitas.

4.11.3 Akurasi (Kecermatan)

Uji akurasi (kecermatan) ditentukan dengan parameter perolehan kembali (*recovery*)

4.11.4 Presisi (Keseksamaan)

Uji presisi (keseksamaan) ditentukan dengan parameter RSD (*Relatif Standard Deviasi*) yang dirumuskan sebagai berikut:

Keterangan:

$$RSD = \frac{SD}{X} \times 100\% \dots\dots\dots (5)$$

RSD = Standar deviasi relatif (%)

SD = Standar deviasi

X = Kadar rata-rata zat pada sampel

4.11.5 Batas Deteksi dan Batas Kuantitasi

Batas deteksi dan batas kuantitasi dapat dihitung melalui garis regresi linier dari kurva kalibrasi yang dirumuskan sebagai berikut:

$$S^y/x = \sqrt{\frac{\sum(Y - Y_i)^2}{n - 2}} \dots\dots\dots (6)$$

Keterangan:

$$LOD = \frac{3 \times S^y/x}{\text{slope}} \dots\dots\dots (7)$$

S^y/x = Simpangan baku

Slope = b (pada persamaan garis $y = bx + a$)

$$LOQ = \frac{10 \times S^y/x}{\text{slope}} \dots\dots\dots (8)$$

4.12 Analisis Data

4.12.1 Analisis Data Deskriptif

Analisis data deskriptif pada penelitian ini dapat dilakukan untuk uji organoleptik. Uji organoleptik dijabarkan dan dilihat kesesuaian dengan literature

Analisis ini merupakan suatu metode analisis menggunakan atribut sensori peneliti untuk mengidentifikasi dan mendeskripsikan suatu produk yang dihasilkan. Analisis deskriptif didasarkan pada kemampuan dari seorang peneliti dalam mengekspresikan persepsi produk yang dihasilkan melalui kata-kata (Tabriyani, 2013).

4.12.2 Analisis Data Statistika

Pengujian analisis data secara statistik dilakukan menggunakan program SPSS dengan nilai α sebesar 0,05. Uji statistik yang dilakukan meliputi:

- Uji Distribusi Normal

Uji distribusi normal digunakan untuk mengetahui distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian tersebut normal. Untuk menguji normalitas suatu data, dapat menggunakan uji *Shapiro Wilk*. Apabila nilai signifikansi yang diperoleh kurang dari 0,05 maka distribusi data yang diperoleh dari hasil penelitian tidak normal (Dahlan, 2009).

- Uji Homogenitas Varians

Uji homogenitas varians dilakukan untuk mengetahui bahwa data yang diperoleh melalui hasil penelitian memiliki varians yang sama antar kelompok sampel. Uji homogenitas varians data adalah dengan menggunakan *Levene's Test*. Apabila nilai signifikansi kurang dari 0,05 maka data antar kelompok tidak memiliki variasi yang sama (Dahlan, 2009).

- Uji One Way Anova

ANOVA adalah uji statistik yang digunakan untuk membandingkan rata-rata dari data yang lebih dari 2 kelompok. Pengujian ini dilakukan untuk menguji adanya perbedaan yang bermakna antar kelompok dari data hasil penelitian. Uji yang digunakan adalah One-Way ANOVA (Analysis of Varian), dengan syarat data homogen dan sebaran data mengikuti distribusi normal. Uji normalitas memenuhi persyaratan uji One-Way ANOVA. Data dikatakan berbeda secara bermakna apabila nilai $p < 0,05$ dan tidak berbeda secara bermakna jika $p > 0,05$. Jika diperoleh hasil adanya perbedaan data secara bermakna maka dapat dilanjutkan dengan uji nilai LSD (*Least Significantly Different*) dengan program SPSS. Apabila kedua uji tersebut tidak menunjukkan adanya sebaran data yang normal dan homogen maka dapat dilanjutkan dengan uji Kruskal-Wallis. Dalam uji statistik ini, persyaratan data dikatakan memiliki perbedaan yang bermakna jika $p < 0,05$ dan tidak berbeda secara bermakna jika $p > 0,05$, dan apabila data masih menunjukkan perbedaan data secara bermakna maka dapat dilanjutkan dengan Mann-Whitney (Dahlan, 2001).

4.13 Spesifikasi produk

Produk yang dihasilkan pada penelitian ini adalah formula tablet *Hormophysa triquetra* yang optimum, dapat dilihat hasil dari evaluasi dan spesifikasi yang telah ditentukan agar sesuai dengan target produk yang diinginkan. Hasil nya sebagai berikut :

Tabel 4.3 Spesifikasi Produk Yang Diharapkan

Evaluasi	Spesifikasi
Organoleptik	Bentuk bulat, warna putih bebas dari bintik kotoran dan berbau.
Keseragaman Bobot	Bobot rata-rata ≥ 250 mg, tidak lebih dari 2 tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya $\geq 10\%$ (The United States Pharmacopeial Convention, 2007).
Keseragaman Ukuran	Diameter tablet <i>Hormophysa triquetra</i> tidak > 3 kali dan tebal tidak $> 4/3$ kali (6,67 mm) (The United States Pharmacopeial Convention, 2012).
Kerapuhan	Perpisahan kerapuhan tidak lebih dari 1% (Andayana, 2009).
Waktu hancur	waktu hancur untuk tablet tidak bersalut adalah kurang dari 15 menit (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979)
Penetapan Kadar	Didapatkan kadar fukosantin dalam satuan tablet
Pelepasan Obat	0 – 2 jam : $< 1\%$ 2 – 4 jam : $< 15\%$ 4 – 6 jam : $> 80\%$
Efisiensi Disolusi	DE 2 jam pada medium HCl semakin rendah, maka semakin baik kemampuan hambatan polimer untuk melepaskan bahan obat pada lambung. DE 4 jam pada medium dapar fosfat pH 6,8 semakin rendah, maka semakin baik kemampuan hambatan polimer untuk melepaskan bahan obat pada usus halus. DE 9 jam pada medium dapar fosfat pH 7,4 semakin tinggi, maka semakin baik kemampuan polimer untuk melepaskan bahan obat pada kolon.

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1 Evaluasi Campuran Massa / *In Process Control*

Dalam penelitian ini, dilakukan evaluasi campuran massa serbuk berupa sifat alir, kompresibilitas dan persen fines. Untuk menjamin kualitas bahan agar saat dilakukan pencetakan akan memenuhi syarat mutu.

5.1.1.1 Sifat Alir

Hasil pengujian sifat alir campuran serbuk melalui pengukuran sudut diam dari formula 1, 2, dan 3 dapat ditunjukkan melalui Tabel 5.1.

Tabel 5.1 Hasil Pengujian Sifat Alir Setiap Formula

	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Spesifikasi
Sudut Diam (°)	28,907 ± 1,312	28,080 ± 0,988	30,040 ± 0,655	<35°

Berdasarkan hasil pada Tabel 5.1 dan merujuk pada persyaratan sudut diam pada Tabel 2.1, hasil perolehan sudut diam dari formula 1, formula 2, dan formula 3 dikategorikan sangat baik. (American Pharmaceutical Association, 2007).

5.1.1.2 Kompresibilitas

Hasil pengujian kompresibilitas campuran serbuk pada F1, F2, dan F3 ditunjukkan pada Tabel 5.2.

Tabel 5.2 Hasil Perhitungan Kompresibilitas pada Setiap Formula

Formula	Kompresibilitas (%)	Spesifikasi (%)
1	$5,203 \pm 1,678$	<10%
2	$4,430 \pm 0,568$	
3	$4,870 \pm 0,499$	

Berdasarkan hasil pada Tabel 5.2 yang merujuk dari table 2.2, Kompresibilitas pada seluruh formula dikategorikan sangat baik dan sesuai dengan spesifikasi yang diharapkan, yaitu $\leq 10\%$.

5.1.1.3 Persentase Fines

Hasil pengujian Fines pada campuran serbuk pada F1, F2, dan F3 ditunjukkan pada Tabel 5.3.

Tabel 5.3 Hasil Perhitungan Fines pada Setiap Formula

Formula	Fines (%)	Spesifikasi (%)
1.	$13,333 \pm 0,287$	< 20
2.	$14,010 \pm 1,603$	
3.	$12,868 \pm 0,346$	

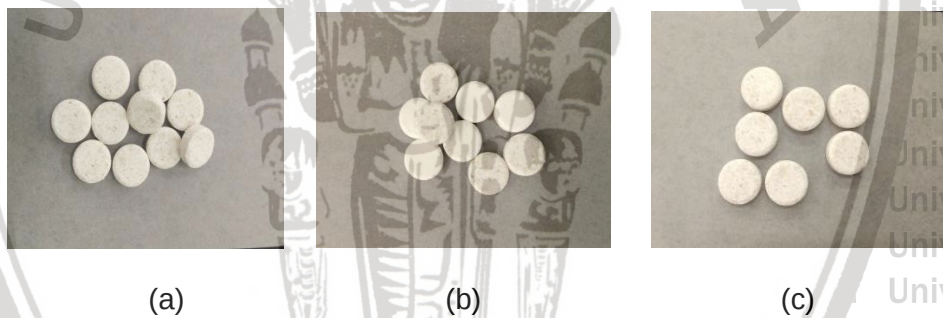
Berdasarkan hasil pada Tabel 5.3. Hasil persen fines pada seluruh formula dikategorikan baik karena sesuai dengan spesifikasi yang diharapkan, yaitu $< 20\%$ (United states pharmacopeia, 2015).

5.1.2 Evaluasi Sediaan Tablet

Evaluasi sediaan tablet yang dilakukan pada penelitian ini antara lain organoleptik, keseragaman bobot, keseragaman ukuran, Kerapuhan, uji waktu hancur, profil pelepasan obat secara *in vitro*, efisiensi disolusi, dan penetapan kadar pada tablet *Hormophysa triquetra* Tertarget kolon.

5.1.2.1 Organoleptik

Evaluasi organoleptik dilakukan dengan melakukan pengamatan pada sediaan tablet dengan menggunakan panca indera. Pengamatan yang dilakukan meliputi bentuk, warna, dan bau dari sediaan tablet. Hasil pengujian organoleptik ditunjukkan melalui Gambar 5.1.



Gambar 5.1 Tablet *Hormophysa Triquetra* Tertarget Kolon. (a) Formula 1. (b) Formula 2. (c) Formula 3.

Melalui hasil evaluasi organoleptik, seluruh formula telah memenuhi spesifikasi yang dikehendaki yaitu berbentuk bulat, berwarna putih, tidak berbau dan bebas dari bintik kotoran.

5.1.2.2 Keseragaman Bobot

Tablet *Hormphysa Triquetra* tertarget kolon memiliki bobot 500 mg maka tidak diperbolehkan lebih dari 2 tablet yang bobotnya menyimpang 5% dari bobot rata-rata (Depkes RI, 2014). Berdasarkan hasil pada Tabel 5.4, bobot dari seluruh formula telah memenuhi spesifikasi yang dikehendaki yaitu bobot tablet tidak ada yang menyimpang $\pm 5\%$ dari setiap betas pada setiap formulanya. Hasil evaluasi keseragaman bobot tablet dapat ditunjukkan pada Tabel 5.4.

Tabel 5.4 Keseragaman Bobot Tablet *Hormphysa Triquetra* Tertarget Kolon

No.	Persen Deviasi F1 (Rerata $\pm$ SD)	Persen Deviasi F2 (Rerata $\pm$ SD)	Persen Deviasi F3 (Rerata $\pm$ SD)
1	501,111 $\pm$ 1,388	500,667 $\pm$ 1,155	501,333 $\pm$ 0,333
2	503,333 $\pm$ 3,844	501,333 $\pm$ 0,577	501,222 $\pm$ 1,072
3	500,222 $\pm$ 1,171	500,444 $\pm$ 0,509	500,889 $\pm$ 2,009
4	501,444 $\pm$ 1,262	502,000 $\pm$ 1,202	500,667 $\pm$ 0,882
5	501,778 $\pm$ 1,836	501,667 $\pm$ 0,882	500,778 $\pm$ 0,694
6	502,444 $\pm$ 1,347	501,556 $\pm$ 1,262	501,222 $\pm$ 0,694
7	502,778 $\pm$ 1,836	500,556 $\pm$ 1,262	501,444 $\pm$ 0,694
8	502,778 $\pm$ 2,912	502,222 $\pm$ 1,503	500,778 $\pm$ 0,839
9	500,778 $\pm$ 0,694	500,889 $\pm$ 0,839	501,111 $\pm$ 1,018
10	502,778 $\pm$ 2,674	501,444 $\pm$ 1,503	501,444 $\pm$ 1,347
11	501,444 $\pm$ 1,503	500,778 $\pm$ 0,694	498,333 $\pm$ 5,044
12	501,667 $\pm$ 1,528	502,556 $\pm$ 2,365	501,889 $\pm$ 2,457
13	501,222 $\pm$ 1,678	501,556 $\pm$ 1,895	500,222 $\pm$ 0,385
14	501,778 $\pm$ 1,171	501,333 $\pm$ 0,577	500,778 $\pm$ 1,072
15	501,333 $\pm$ 1,333	500,222 $\pm$ 0,385	500,778 $\pm$ 0,839
16	501,111 $\pm$ 1,388	502,222 $\pm$ 0,694	501,444 $\pm$ 1,503
17	500,444 $\pm$ 1,018	504,000 $\pm$ 2,082	500,444 $\pm$ 1,836
18	501,111 $\pm$ 2,219	500,000 $\pm$ 0,667	501,000 $\pm$ 1,202
19	502,556 $\pm$ 2,715	500,667 $\pm$ 0,577	500,222 $\pm$ 0,385
20	500,222 $\pm$ 0,385	502,111 $\pm$ 1,678	500,556 $\pm$ 1,711

Keterangan: SD= Standart Deviasi ; F1= tablet dengan polimer guar gum konsentrasi 7,5% ; F2= tablet dengan polimer guar gum konsentrasi 12,5% ; F3= tablet dengan polimer guar gum konsentrasi 17,5%.

Berikut rumus standard deviasi yang digunakan : $SD = \sqrt{\frac{\sum(x-\bar{x})^2}{n-1}}$ (9)

Keterangan gambar : x = bobot tablet; $\bar{x}$ = rata-rata bobot tablet; n = jumlah tablet

5.1.2.3 Keseragaman Ukuran

Evaluasi keseragaman ukuran dilakukan dengan mengukur diameter dan tebal tablet. Diameter dan tebal tablet setiap bets dari masing-masing formula diukur dengan menggunakan jangka sorong. Hasil evaluasi keseragaman ukuran dapat ditunjukkan melalui Tabel 5.5.

Tabel 5.5 Keseragaman Ukuran Tablet (Diameter) *Hormophysa triquetra*
Tertarget Kolon

No.	Diameter (F1) (Rerata $\pm$ SD) (mm)	Diameter (F2) (Rerata $\pm$ SD) (mm)	Diameter (F3) (Rerata $\pm$ SD) (mm)
1	12,683 $\pm$ 0,208	12,534 $\pm$ 0,046	12,577 $\pm$ 0,055
2	12,584 $\pm$ 0,071	12,514 $\pm$ 0,087	12,536 $\pm$ 0,059
3	12,600 $\pm$ 0,101	12,582 $\pm$ 0,032	12,546 $\pm$ 0,053
4	12,562 $\pm$ 0,111	12,607 $\pm$ 0,108	12,543 $\pm$ 0,058
5	12,547 $\pm$ 0,111	12,422 $\pm$ 0,244	12,569 $\pm$ 0,111
6	12,523 $\pm$ 0,226	12,594 $\pm$ 0,121	12,494 $\pm$ 0,024
7	12,690 $\pm$ 0,033	12,586 $\pm$ 0,108	12,650 $\pm$ 0,125
8	12,669 $\pm$ 0,114	12,733 $\pm$ 0,203	12,516 $\pm$ 0,017
9	12,654 $\pm$ 0,102	12,593 $\pm$ 0,151	12,474 $\pm$ 0,036
10	12,460 $\pm$ 0,207	12,612 $\pm$ 0,175	12,494 $\pm$ 0,012
11	12,554 $\pm$ 0,020	12,477 $\pm$ 0,300	12,497 $\pm$ 0,012
12	12,598 $\pm$ 0,164	12,660 $\pm$ 0,142	12,540 $\pm$ 0,064
13	12,634 $\pm$ 0,157	12,632 $\pm$ 0,120	12,522 $\pm$ 0,071
14	12,741 $\pm$ 0,119	12,580 $\pm$ 0,103	12,532 $\pm$ 0,053
15	12,528 $\pm$ 0,173	12,524 $\pm$ 0,097	12,753 $\pm$ 0,137
16	12,608 $\pm$ 0,058	12,540 $\pm$ 0,052	12,557 $\pm$ 0,095
17	12,670 $\pm$ 0,121	12,674 $\pm$ 0,130	12,504 $\pm$ 0,008
18	12,497 $\pm$ 0,149	12,680 $\pm$ 0,146	12,527 $\pm$ 0,041
19	12,683 $\pm$ 0,063	12,539 $\pm$ 0,056	12,502 $\pm$ 0,002
20	12,430 $\pm$ 0,163	12,637 $\pm$ 0,119	12,544 $\pm$ 0,071

Keterangan: SD= Standart Deviasi ; F1= tablet dengan polimer guar gum konsentrasi 7,5% ; F2= tablet dengan polimer guar gum konsentrasi 12,5% ; F3= tablet dengan polimer guar gum konsentrasi 17,5%.

Tabel 5.6 Keseragaman Ukuran Tablet (Tebal) *Hormophysa Triquetra* Tertarget Kolon

No.	Tebal (F1) (Rerata $\pm$ SD) (mm)	Tebal (F2) (Rerata $\pm$ SD) (mm)	Tebal (F3) (Rerata $\pm$ SD) (mm)
1	4,817 $\pm$ 0,012	4,824 $\pm$ 0,004	4,897 $\pm$ 0,073
2	4,829 $\pm$ 0,164	4,802 $\pm$ 0,020	4,921 $\pm$ 0,074
3	5,216 $\pm$ 0,613	4,877 $\pm$ 0,099	4,821 $\pm$ 0,095
4	4,871 $\pm$ 0,059	4,930 $\pm$ 0,256	4,758 $\pm$ 0,061
5	4,839 $\pm$ 0,092	5,022 $\pm$ 0,117	4,922 $\pm$ 0,117
6	4,759 $\pm$ 0,138	4,921 $\pm$ 0,339	4,724 $\pm$ 0,385
7	4,878 $\pm$ 0,068	5,011 $\pm$ 0,400	4,810 $\pm$ 0,302
8	4,936 $\pm$ 0,112	4,941 $\pm$ 0,037	4,698 $\pm$ 0,143
9	4,874 $\pm$ 0,066	4,709 $\pm$ 0,099	4,702 $\pm$ 0,350
10	4,803 $\pm$ 0,104	4,816 $\pm$ 0,210	4,644 $\pm$ 0,157
11	4,936 $\pm$ 0,056	4,732 $\pm$ 0,112	4,713 $\pm$ 0,216
12	4,868 $\pm$ 0,167	4,676 $\pm$ 0,205	4,734 $\pm$ 0,226
13	4,904 $\pm$ 0,008	4,748 $\pm$ 0,155	4,966 $\pm$ 0,085
14	4,857 $\pm$ 0,037	4,771 $\pm$ 0,173	4,953 $\pm$ 0,179
15	4,848 $\pm$ 0,059	4,833 $\pm$ 0,208	4,786 $\pm$ 0,175
16	4,860 $\pm$ 0,053	4,834 $\pm$ 0,239	4,913 $\pm$ 0,176
17	4,856 $\pm$ 0,139	4,813 $\pm$ 0,087	4,773 $\pm$ 0,041
18	4,961 $\pm$ 0,054	4,797 $\pm$ 0,174	4,757 $\pm$ 0,207
19	5,010 $\pm$ 0,180	4,689 $\pm$ 0,368	4,700 $\pm$ 0,173
20	4,952 $\pm$ 0,201	4,821 $\pm$ 0,215	4,789 $\pm$ 0,057

Keterangan: SD= Standart Deviasi ; F1= tablet dengan polimer guar gum konsentrasi 7,5% ; F2= tablet dengan polimer guar gum konsentrasi 12,5% ; F3= tablet dengan polimer guar gum konsentrasi 17,5%.

Berdasarkan hasil pada Tabel 5.5 dan 5.6, diameter dari seluruh formula telah memenuhi kriteria penerimaan yang dikehendaki yaitu diameter tidak lebih dari 3 kali (36 mm) dan tebal tablet tidak lebih dari 4/3 kali (6,67 mm) (Depkes RI, 2014).

5.1.2.4 Kerapuhan

Evaluasi kerapuhan dilakukan menggunakan alat friability tester, dengan cara menimbang secara acak tablet hingga mencapai $\pm 6,5$ gram, masing masing 13 tablet di timbang untuk friability tester dan 13 tablet untuk friksibility tester, kemudian tablet yang masih utuh di timbang kembali dan harus masuk dalam persyaratan yaitu kehilangan bobot $<1\%$. Hasil evaluasi kerapuhan dapat tunjukkan melalui table 5.7.

Tabel 5.7 Kerapuhan Tablet *Hormophysa Triquetra* Tertarget Kolon

Formula	Friabilitas (rerata $\pm$ sd) (%)	Spesifikasi (%)	Formula	Friksibilitas (rerata $\pm$ sd) (%)	Spesifikasi (%)
1	$0,380 \pm 0,099$	$< 1,000$	1	$0,462 \pm 0,097$	$< 1,000$
2	$0,410 \pm 0,078$		2	$0,441 \pm 0,096$	
3	$0,373 \pm 0,045$		3	$0,530 \pm 0,103$	

Keterangan: SD= Standart Deviasi ; F1= tablet dengan polimer guar gum konsentrasi 7,5% ; F2= tablet dengan polimer guar gum konsentrasi 12,5% ; F3= tablet dengan polimer guar gum konsentrasi 17,5%.

Berdasarkan hasil dari Tabel 5,7, kerapuhan dari tablet *Hormophysa triquetra* sangatlah rendah menunjukkan bahwa tablet tersebut kokoh, hal ini dapat di buktikan dari hasil pada table 5.7 semua hasil masuk dalam persyaratan yaitu $< 1\%$ (Japanese pharmacopeia,2006).

5.1.2.5 Waktu Hancur

Evaluasi waktu hancur dilakukan menggunakan alat disintegration tester, dengan kondisi hanya medium 37° untuk simulasi suhu tubuh, tablet dimasukkan kedalam keranjang dan diamati waktu tablet *Hormophysa triquetra* hingga benar benar hancur sempurna dan di catat waktunya. Setelah selesai di dapatkan hasil

seperti pada tabel 5.8, dengan spesifikasi yang diinginkan yaitu tablet hancur sempurna kurang dari 30 menit.

Tabel 5.8 Waktu Hancur Tablet *Hormophysa Triquetra* Tertarget Kolon

Formula	Waktu hancur (rerata $\pm$ sd) (%)	Spesifikasi (menit)
1	15,22 $\pm$ 0,180	< 15 MENIT
2	15,90 $\pm$ 0,298	
3	16,20 $\pm$ 0,692	

Keterangan: SD= Standart Deviasi ; F1= tablet dengan polimer guar gum konsentrasi 7,5% ; F2= tablet dengan polimer guar gum konsentrasi 12,5% ; F3= tablet dengan polimer guar gum konsentrasi 17,5%.

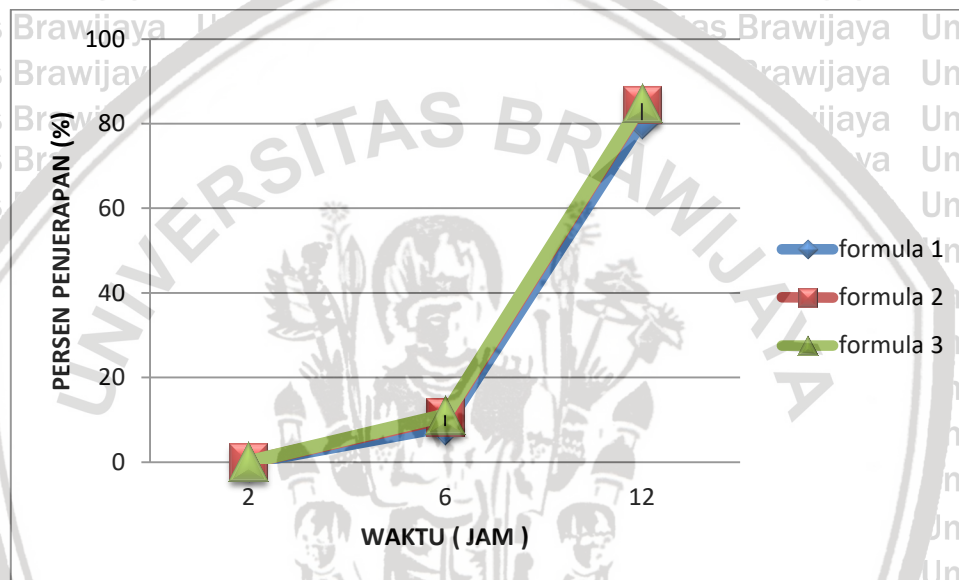
Berdasarkan hasil dari table 5.8. tablet dapat dikategorikan baik dalam waktu kehancuran atau disintegrasi, hal ini dapat dibuktikan dari data di atas bahwa semua hasil dari formula 1, formula 2, dan formula 3 tidak masuk dalam persyaratan yaitu kurang dari 15 menit.

5.1.2.6 Profil Pelepasan Obat Secara *In Vitro*

Uji pelepasan obat dilakukan menggunakan instrumen kromatogram cair kinerja tinggi dengan cara mengukur area peak dari tablet *Hormophysa triquetra* kemudian dihitung dengan rumus untuk mendapatkan konsentrasi terukur yang kemudian akan didapatkan kadar fukosantin dalam sampel yang berasal dari media simulasi cairan tubuh dengan melalui 3 tahap yaitu HCl 0,1 N sebagai simulasi cairan asam lambung, dapar fosfat pH 6,8 sebagai simulasi cairan usus, dan dapar fosfat pH 7,4 sebagai simulasi cairan kolon. Persamaan kurva baku sampel dari tablet *Hormophysa triquetra* yang digunakan dapat dilihat pada Lampiran 8 Hasil pengujian pelepasan obat ditampilkan melalui Tabel 5.9.

Tabel 5.9 Profil Pelepasan Tablet *Hormophysa triquetra* Tertarget Kolon

Jam	Persen fukosantin Terlepas (%) (Rata-rata $\pm$ SD)			Spesifikasi
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	
2	0,000 $\pm$ 0,000	0,000 $\pm$ 0,000	0,000 $\pm$ 0,000	<1 %
6	8,536 $\pm$ 4,758	10,555 $\pm$ 5,158	11,060 $\pm$ 6,279	<15 %
12	80,841 $\pm$ 5,365	84,532 $\pm$ 2,743	84,802 $\pm$ 0,492	>80 %

Keterangan: SD = simpangan baku (*standard deviation*)Gambar 5.2 Profil pelepasan Tablet *Hormophysa triquetra*

Berdasarkan hasil yang ditunjukkan pada Tabel 5.9 dan Gambar 5.2, seluruh formula memenuhi persyaratan persen pelepasan tablet yang baik sesuai dengan spesifikasi yang telah ditetapkan. Untuk mengetahui perbedaan bermakna persentase pelepasan tablet *Hormophysa triquetra* antara ketiga formula, harus dilakukan analisis data statistik dengan menggunakan One-Way Anova. Analisis data yang dipilih adalah One-Way Anova karena terdapat 3 data, yaitu persen pelepasan formula 1, 2, dan 3.

Hasil persen pelepasan fukosantin pada pada tablet *Hormophysa triquetra* antara ketiga formula menunjukkan $F3 > F2 > F1$. Untuk mengetahui signifikansi, data dianalisis secara statistik. Data menunjukkan bahwa distribusinya tidak normal ($p < 0,05$) sehingga data harus ditransformasi. Setelah dilakukan transformasi data, hasil tetap menunjukkan distribusinya tidak normal, maka analisis data diubah ke uji non-parametrik Kruskal Wallis dan hasil menunjukkan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$) sehingga hal ini menunjukkan data berbeda secara bermakna.

Hasil persen pelepasan fukosantin pada jam ke-6 menunjukkan $F2 > F3 > F1$. Untuk mengetahui signifikansi, data dianalisis secara statistik. Data menunjukkan bahwa distribusinya tidak normal ($p < 0,05$) sehingga data harus ditransformasi. Setelah dilakukan transformasi data, hasil tetap menunjukkan distribusinya tidak normal, maka analisis data diubah ke uji non-parametrik Kruskal Wallis dan hasil menunjukkan nilai $p = 0,301$ ($p < 0,05$) sehingga hal ini menunjukkan data tidak berbeda secara bermakna.

Hasil persen pelepasan fukosantin pada jam ke-12 menunjukkan $F3 > F2 > F1$. Untuk mengetahui signifikansi, data dianalisis secara statistik. Data menunjukkan bahwa distribusinya tidak normal ($p < 0,05$) sehingga data harus ditransformasi. Setelah dilakukan transformasi data, hasil tetap menunjukkan distribusinya tidak normal, maka analisis data diubah ke uji non-parametrik Kruskal Wallis dan hasil menunjukkan nilai $p = 0,066$ ($p < 0,05$) sehingga hal ini menunjukkan data tidak berbeda secara bermakna.

Hasil persen pelepasan juga di bandingkan pada masing masing media yang digunakan dan hasilnya menunjukkan bahwa distribusinya normal ($p > 0,05$)

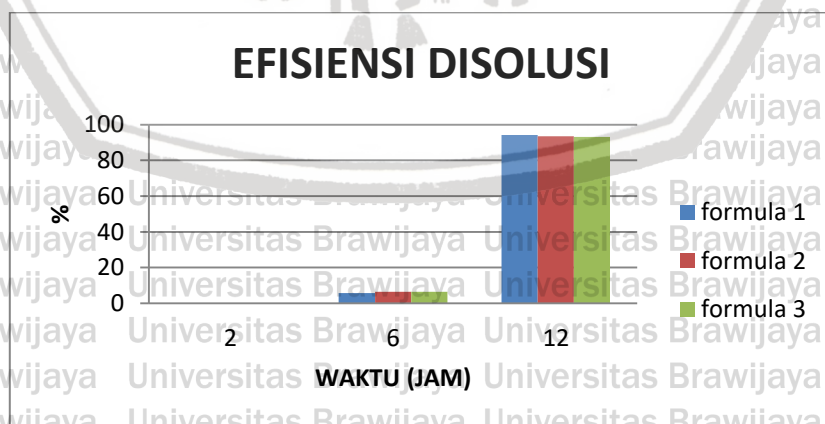
sehingga dapat dilanjutkan untuk uji homogenitas dan nilai menunjukkan data tampak homogen ($p > 0,05$). Oleh karena data homogen maka pengujian dapat dilanjutkan untuk uji *One Way Anova*. Hasil uji menunjukkan data berbeda secara bermakna dengan $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Uji dilanjutkan ke uji post-hoc untuk melihat perbedaan antar kelompok apakah berbeda secara bermakna atau tidak. Hasil menunjukkan bahwa pelepasan antar media dari F1, F2 dan F3. Ketiga data memiliki perbedaan secara bermakna satu sama lain dengan nilai $p < 0,05$.

5.1.2.7 Efisiensi Disolusi

Uji ini dilakukan untuk mengetahui jumlah obat yang terdisolusi dari sediaan tablet secara kuantitatif pada beberapa titik waktu tertentu. Efisiensi disolusi (DE) yang dihitung adalah DE 2 jam, DE 6 jam, dan DE 12 jam. Hasil pengujian DE ditampilkan pada Tabel 5.10.

Tabel 5.10 Hasil Perhitungan Efisiensi Disolusi

Formula	DE 2 jam	DE 6 jam	DE 12 jam
1	$0,000 \pm 0,000$	$5,808 \pm 2,328$	$94,192 \pm 2,315$
2	$0,000 \pm 0,000$	$6,541 \pm 2,634$	$93,459 \pm 2,613$
3	$0,000 \pm 0,000$	$6,947 \pm 3,210$	$93,053 \pm 3,214$



Gambar 5.3 Efisiensi Disolusi

Berdasarkan Tabel 5.10 dan Gambar 5.3, seluruh formula sudah memenuhi persyaratan efisiensi disolusi yang baik sesuai dengan spesifikasi yang telah ditetapkan. Tetapi, terdapat perbedaan efisiensi disolusi antara ketiga formula sehingga perlu dilakukan analisis data dengan menggunakan One-Way Anova untuk mengetahui bermakna perbedaan antara ketiga formula tersebut. Analisis data menggunakan *One-Way Anova* karena terdapat 3 data, yaitu efisiensi disolusi formula 1, 2, dan 3.

Hasil efisiensi disolusi pada ketiga formula menunjukkan bahwa distribusinya normal ($p > 0,05$) sehingga dapat dilanjutkan untuk uji homogenitas dan nilai menunjukkan data tampak homogen ($p > 0,05$). Oleh karena data homogen maka pengujian dapat dilanjutkan untuk uji *One Way Anova*. Hasil uji menunjukkan data berbeda secara bermakna dengan $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Uji dilanjutkan ke uji post-hoc untuk melihat perbedaan antar kelompok apakah berbeda secara bermakna atau tidak. Hasil menunjukkan bahwa efisiensi disolusi pada ketiga formula dari F1, F2, dan F3. Ketiga data memiliki perbedaan secara bermakna satu sama lain dengan nilai $p < 0,05$.

Hasil persen disolusi fukosantin pada jam ke-6 menunjukkan $F1 > F2 > F3$. Untuk mengetahui signifikansi, data dianalisis secara statistik. Data menunjukkan bahwa distribusinya tidak normal ($p < 0,05$) sehingga data harus ditransformasi. Setelah dilakukan transformasi data, hasil tetap menunjukkan distribusinya tidak normal, maka analisis data diubah ke uji non-parametrik Kruskal Wallis dan hasil menunjukkan nilai $p = 0,393$ ($p < 0,05$) sehingga hal ini menunjukkan data tidak berbeda secara bermakna.

Hasil persen disolusi fukosantin pada jam ke-12 menunjukkan $F_3 > F_2 > F_1$. Untuk mengetahui signifikansi, data dianalisis secara statistik. Data menunjukkan bahwa distribusinya tidak normal ($p < 0,05$) sehingga data harus ditransformasi. Setelah dilakukan transformasi data, hasil tetap menunjukkan distribusinya tidak normal, maka analisis data diubah ke uji non-parametrik Kruskal Wallis dan hasil menunjukkan nilai $p = 0,393$ ($p < 0,05$) sehingga hal ini menunjukkan data tidak berbeda secara bermakna.

5.1.3 Metode Validasi

5.1.3.1 Metode Analisis

Uji Sampel dilakukan dengan peralatan LC-MS/MS. Kolom yang digunakan dengan spesifikasi Hypersil Gold (50mm x 2.1mm x 1.9 μ m). UHPLC merk ACCELLA type 1250 buatan Thermo Scientific yang terdiri dari degasser vakum, pompa quartener, autosampler termostatik dikendalikan Personal computer melalui program x-calibur 2.1. Pelarut A = 0,1% asam format dalam Air dan B = 0,1% asam formiat dalam acetonitrile. Gradien fase gerak dengan kecepatan 300 μ L/menit dengan pengaturan 0.00-0.60 min dengan 35%B, 2.00-3.00 min dengan komposisi 90%B dan 4.00-5.50 min dengan komposisi 65%B.

Volume injeksi pada LC adalah 2 μ L. Kolom dikontrol pada 30°C, dan kompartemen autosampler ditetapkan untuk 16°C.

Penggunaan MS/MS Triple Q (quadrupole) spektrometer massa TSQ QUANTUM ACCESS MAX dari Thermo Finnigan dengan sumber ionisasi ESI (Electrospray Ionization) dikendalikan oleh software TSQ Tune yang dioperasikan dengan mode Positive. Penentuan kuantitas dengan metode SIM (Selected Ion

Monitoring) diatur pada 659 m/z sebagai ion molekul fucoxanthin dan 617 m/z sebagai ion molekul focuxanthinol.

Kondisi ionisasi ESI adalah sebagai berikut: tegangan spray 3 kV ; Suhu penguapan 250 °C; Suhu kapiler, 300 °C; nitrogen sebagai sheath gas pressure 40 psi, dan Aux gas pressure 10 psi dengan gas argon.

5.1.3.2 Preparasi Sampel

Dipipet sampel sebanyak ± 5 ml kemudian dilarutkan dalam methanol 3 ml dan selanjutnya disonikasi selama 1 menit lalu setelah sonikasi hasil disaring dengan menggunakan membrane filter PTFE dengan ukuran 0,2 mikrometer dan hasil dimasukkan ke dalam botol vial 1,5 ml dan diambil 2 μ l untuk diinjeksikan pada autosampler

5.1.3.3 Spesifisitas

Spesifisitas memiliki tujuan untuk menganalisis keberadaan komponen yang memang seharusnya muncul pada pengamatan seperti komponen senyawa aktif dan matriks, selektivitas metode merupakan hal yang sangat penting karena harus membedakan obat yang dimaksud dari metabolitnya (USP,2015).

Pada sampel blanko, tidak ada kromatogram yang muncul disekitar waktu retensi senyawa fukosantin yaitu 35 menit 53 detik hingga 36 menit 36 detik.

Sementara itu, pada kromatogram analit sampel muncul puncak di sekitar waktu retensi fukosantin. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa metode analisis memenuhi syarat selektivitas

Selain itu juga dapat dilihat dari massa yang di hasilkan kromatogram sebagai berikut:

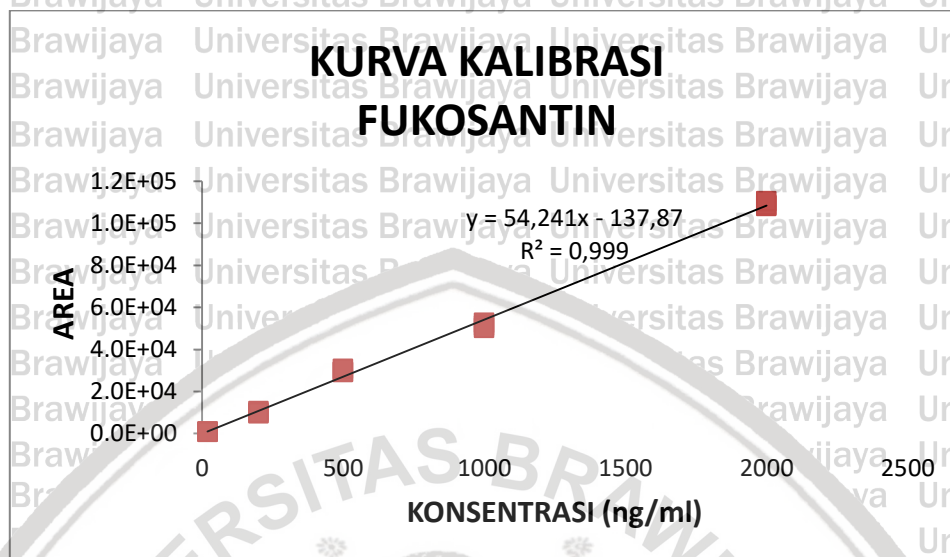
Tabel 5.11 Faktor Koreksi Berat Molekul untuk Quantifikasi Fukosantin

Sampel	Konsentrasi (ng/ml)	Hasil analit	Hasil standart	FKBM
1	20	617,50	659,00	0,937
2	200	617,50	659,00	0,937
3	500	617,50	659,00	0,937
4	1000	617,50	659,00	0,937
5	2000	617,50	659,00	0,937

5.1.3.4 Linearitas

Linearitas dapat diukur dengan melakukan pengukuran tunggal pada konsentrasi yang berbeda-beda. Data yang diperoleh selanjutnya dapat ditentukan nilai kemiringan (*slope*), intersepsi, dan koefisien korelasinya. Suatu koefisien korelasi $-1 \leq r \leq 1$ dapat menunjukkan linearitas (Hansen, 2012).

Pada kurva kalibrasi fukosantin yang didapatkan telah memenuhi kriteria linieritas yang baik dengan nilai r^2 0,999 , artinya perubahan kadar analit sebanding dengan perubahan respon kromatogram.



Gambar 5.4 Kurva Kalibrasi Fukosantin

5.1.3.5 Akurasi

Keakuratan dari sebuah prosedur analitik dapat didefinisikan sebagai kedekatan hasil uji yang diperoleh dengan nilai sebenarnya. Keakuratan, yang biasa disebut sebagai kemurnian dari suatu senyawa, dapat ditentukan dengan menerapkan prosedur analitik terhadap analit yang diuji dari kemurnian yang diketahui. Akurasi dapat ditunjukkan hasilnya dengan dua cara, yaitu dalam persentase perolehan kembali atau dengan perbandingan antara nilai rata-rata data dan nilai sesungguhnya yang diterima (Hansen, 2012). Rentang yang digunakan sebagai persyaratan nilai akurasi adalah antara 85-115% dihitung sebagai persentase perolehan kembali, hasil dapat di lihat pada table 5.11

Metode analisis HPLC untuk senyawa fukosantin memberikan akurasi yang masuk dalam spesifikasi persyaratan akurasi, yang artinya metode analisis dapat digunakan sebagai metode untuk menganalisis kadar fukosantin.

5.1.3.6 Presisi

Presisi dari suatu prosedur analitik mengungkapkan kedekatan antara hasil pengujian individual bila prosedur diterapkan berulang kali untuk beberapa sampel. Tujuannya untuk melihat prosedur yang dilakukan bisa diulang atau tidak. Presisi biasanya dinyatakan sebagai standar deviasi (SD) atau standar deviasi relatif (% RSD) dari rata-rata serangkaian pengukuran. Pengulangan biasanya dilakukan dibawah kondisi perlakuan yang sama selama interval waktu yang singkat, dan biasanya dilakukan oleh analis yang sama dengan peralatan yang sama dan dilakukan dalam tempat yang sama pada satu hari (Hansen, 2012). Nilai RSD harus kurang dari 5% untuk memenuhi persyaratan.

Dari hasil perhitungan *relative standart deviation* (%RSD) didapatkan hasil yang memenuhi persyaratan. Oleh karena itu, dapat di simpulkan bahwa metode analisis HPLC merupakan metode yang tepat untuk melakukan analisis fukosantin dengan nilai yang dapat dipercaya.

5.1.3.7 Batas Deteksi dan Batas Kuantitasi

Batas deteksi prosedur analitik individual adalah jumlah analit terendah dalam sampel, yang dapat dideteksi namun tidak perlu dihitung sebagai nilai pasti. Pengujian ini adalah untuk mengetahui batas, yang membuktikan bahwa jumlah analit berada di atas atau di bawah tingkat tertentu. Batas deteksi biasanya dinyatakan sebagai konsentrasi analit dalam sampel (Hansen, 2012).

Batas kuantitasi adalah batas dari jumlah analit terendah dalam sampel, yang dapat ditentukan secara kuantitatif dengan akurasi dan ketepatan yang sesuai.

Batas kuantifikasi merupakan parameter penentuan kuantitatif tingkat rendah senyawa dalam sampel. Tujuan penentuan batas kuantifikasi adalah untuk penentuan produk pengotor atau degradasi bahan aktif dan produk formulasi dan bioanalisis untuk penentuan kuantitatif kadar rendah zat obat dalam matriks biologis (Hansen, 2012).

LOD dan LOQ merupakan parameter sensitivitas suatu metode, pada penelitian ini nilai LOD dan LOQ di analisis secara statistik melalui persamaan regresi, dengan hasil berturut-turut adalah 25,84 µg/ml dan 86,13 µg/ml.

5.1.4 Penetapan kadar

Uji penetapan kadar dilakukan untuk mengetahui rerata kadar yang terkandung pada masing-masing formula. Hasil pengujian penetapan kadar dapat dilihat melalui Tabel 5.11.

Tabel 5.13 Hasil Pengujian Penetapan Kadar Tablet *Hormophysa triquetra*

Formula	Kadar (mg) (Rata-rata $\pm$ SD)	Presentase kadar (Rata-rata $\pm$ SD)	Spesifikasi
1	5334,280 $\pm$ 56,973	89,404 $\pm$ 0,955	90–110%.
2	5750,670 $\pm$ 26,760	96,383 $\pm$ 0,448	
3	5718,677 $\pm$ 39,135	95,847 $\pm$ 0,656	

Berdasarkan hasil pada tabel 5.11, kadar fukosantin yang terkandung dalam setiap bets dari formula 1, tidak memenuhi rentang spesifikasi yaitu 90–110% sedangkan formula 2 dan 3 masuk persyaratan.



BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Campuran massa serbuk sebelum dikempa menjadi sediaan tablet, perlu dilakukan evaluasi *in process control* (IPC) terlebih dahulu. Evaluasi IPC terdiri atas sifat alir, kompresibilitas dan distribusi ukuran. Hasil evaluasi sifat alir yaitu sudut diam yang diperoleh dari formula 1, 2, dan 3 sesuai dengan persyaratan *American Pharmaceutical Association* (2007). Sudut diam formula 1 dan 2 dan formula 3 tergolong sangat baik. Hal ini menunjukkan bahwa campuran massa serbuk akan mudah untuk mengalir dan mengisi ruang pengisian massa cetak tablet yang akan berpengaruh pada keseragaman bobot sediaan akhir tablet serta mempengaruhi efektivitas terapi dari bahan aktif obat dalam sediaan.

Evaluasi IPC yang kedua adalah kompresibilitas campuran massa serbuk. Hasil evaluasi kompresibilitas campuran massa serbuk formula 1, 2, dan 3 menunjukkan bahwa dari seluruh formula campuran massa serbuk memiliki kompresibilitas yang sangat baik sesuai dengan persyaratan yaitu $\leq 10\%$. Kompresibilitas yang baik akan berpengaruh pada kemampuan campuran massa serbuk untuk berkurang volumenya dibawah pengaruh tekanan, dengan semakin baik kompresibilitas campuran serbuk maka semakin baik kemampuan campuran serbuk untuk memadat pada saat dikompresi menjadi sediaan tablet.

Evaluasi IPC yang ketiga dan terakhir adalah distribusi ukuran serbuk atau persen fines. Hasil evaluasi persen fines massa serbuk formula 1, 2, dan 3 menunjukkan bahwa dari seluruh formula masuk dalam rentang persyaratan

(Depkes RI, 2015) Dimana persen fines menunjukkan pemerataan ukuran granul yang baik, sehingga akan mampu mengisi ruang kempa dengan baik dan mendapatkan tablet yang baik dan kokoh

Setelah di lakukan evaluasi *in process control* (IPC). Langkah selanjutnya adalah mengempa tablet. Setelah tablet jadi langkah berikutnya adalah melakukan evaluasi akhir tablet. Evaluasi akhir tablet terdiri atas organoleptik, keseragaman bobot, keseragaman ukuran, Kerapuhan, uji waktu hancur, profil pelepasan obat secara *in vitro*, efisiensi disolusi, dan penetapan kadar pada tablet *Hormophysa Triquetra* Tertarget kolon.

Evaluasi tablet yang pertama adalah organoleptik. Pengujian organoleptik bertujuan untuk mengetahui karakteristik fisik sediaan tablet yang meliputi tekstur permukaan, bentuk, dan warna. Pengujian organoleptik ini penting untuk dilakukan karena karakteristik fisik tablet akan mempengaruhi dari segi estetika dan akseptabilitas konsumen untuk mengonsumsi obat. Hasil yang diperoleh antara lain yaitu sediaan tablet yang berbentuk bulat, berwarna putih, tidak berbau dan bebas dari bintik kotoran. sehingga secara organoleptik sediaan tablet sudah memenuhi spesifikasi yang dikehendaki.

Evaluasi yang dilakukan selanjutnya adalah evaluasi keseragaman bobot. Keseragaman bobot menggambarkan keseragaman bahan aktif tablet dan eksipien yang terkandung dalam setiap sediaan teblet. Saat bobot sediaan tablet seragam maka dapat dikatakan setiap sediaan tablet mengandung dosis yang sama sehingga diharapkan efektivitas terapi yang diberikan akan sama. Hasil evaluasi keseragaman bobot sediaan tablet *Hormophysa triquetra* yang diperoleh menunjukkan bahwa ketiga formula memenuhi spesifikasi yang dikehendaki (The

United States Pharmacopeial Convention, 2007) sehingga bobot sediaan tablet *Hormophysa triquetra* dapat dikatakan seragam.

Evaluasi sediaan tablet dilanjutkan untuk mengevaluasi keseragaman ukuran dari sediaan tablet. Keseragaman ukuran penting untuk dilakukan untuk mengetahui apakah tablet *Hormophysa triquetra* yang dihasilkan memiliki ukuran yang sama baik dari diameter dan juga tebal tablet. Keseragaman ukuran juga akan mempengaruhi akseptabilitas pengguna obat. Apabila ukuran sediaan tablet tidak seragam maka akan menurunkan akseptabilitas pasien untuk mengonsumsinya. Keseragaman ukuran yang dilakukan meliputi diameter dan tebal dari sediaan tablet. Diameter dan tebal sediaan tablet dari ketiga formula telah sesuai dengan spesifikasi yang diharapkan yaitu diameter tidak lebih dari 3 x dan tebal tidak lebih dari 4/3 tebal rata-rata (Depkes RI, 1979).

Evaluasi sediaan tablet yang selanjutnya adalah mengevaluasi kerapuhan dari sediaan tablet *Hormophysa triquetra*. Evaluasi kerapuhan ini perlu dilakukan dengan tujuan mengukur ketahanan permukaan tablet terhadap gesekan yang dialaminya sewaktu pengemasan dan pengiriman. Kerapuhan ini akan mempengaruhi tingkat stabilitas dan juga pastinya akan menurunkan akseptabilitas pasien untuk mengonsumsinya. kerapuhan dari ke tiga formula tablet *Hormophysa triquetra* sangatlah rendah menunjukkan bahwa tablet tersebut kokoh dan masuk dalam persyaratan (Japanese pharmacopeia, 2006).

Evaluasi yang dilakukan berikutnya untuk sediaan tablet *Hormophysa triquetra* adalah evaluasi waktu hancur. Dan evaluasi ini penting dilakukan karena akan mempengaruhi dari efektifitas terapi yang diberikan terkait farmakokinetika dalam tubuh. tablet *Hormophysa triquetra* memiliki hasil evaluasi waktu hancur yang tidak masuk dalam persyaratan (Depkes RI, 1979). Hal ini

dikeranakan beberapa bahan obat tidak mudah terdisintergasi terutama polimer alami, sehingga waktu hancur sedikit diluar spesifikasi, hal ini tidak terlalu berpengaruh karena fokus pada penelitian ini adalah kemampuan polimer mampu melindungi zat aktif pada organ hingga tujuan.

Penelitian dilanjutkan untuk melakukan uji pelepasan obat yang bertujuan untuk mengetahui kadar obat yang terlepas secara kuantatif pada beberapa titik waktu tertentu dari sediaan tablet yaitu pada waktu 2 jam yang menggambarkan media lambung, waktu 6 jam menggambarkan media usus, dan waktu 12 jam menggambarkan media kolon. Parameter yang digunakan untuk uji pelepasan ini adalah efisiensi disolusi. Hasil persen pelepasan dengan menunjukkan pada medium asam 2 jam pertama pada medium HCL 0,1 N sebagai simulasi cairan lambung menunjukkan pelepasan senyawa fukosantin pada formula 1, formula 2, dan formula 3 tidak ada perbedaan karena tidak ada pelepasan kadar fukosantin dalam media ini . Pada medium dapar fosfat pH 6,8 menunjukkan hasil $F2 > F3 > F1$ dan pada medium dapar fosfat pH 7,4 menunjukkan hasil $F3 > F2 > F1$. Hal ini menunjukkan jumlah obat yang terlepas pada lambung tidak ada karena di pengaruhi pemberian polimer dalam formulasi akan menghambat pelepasan zat aktif pada pH asam dan pada usus halus yang digambarkan pada medium dapar fosfat pH 6,8 formula 2 adalah yang paling besar, sedangkan pada usus besar / kolon yang digambarkan pada medium dapar fosfat pH 7,4 formula 3 yang paling besar

Saat memformulasikan mikropartikel menjadi sediaan tablet, konsentrasi penggunaan *filler-binder spray dried lactose* yang digunakan paling tinggi dari antara ketiga formula. Penggunaan guar gum bersama dengan gula akan menyebabkan kompetisi antar molekul keduanya pada saat berada dalam

medium uji disolusi yang akhirnya dapat menyebabkan penurunan viskositas dari guar gum. Viskositas guar gum akan menurun seiring dengan peningkatan konsentrasi gula sehingga guar gum akan semakin mudah untuk melarut dan melepaskan bahan obat dari sediaan (Mudgil *et al.*, 2011). Inilah yang mempengaruhi masih adanya zat aktif yang lepas sebelum organ tujuan yaitu kolon.

Pada medium dapar fosfat pH 7,4. Formula 1,2 dan 3 menunjukkan pelepasan obat yang mencapai diatas 80 %. Peningkatan kadar obat yang terlepas pada ketiga formula terjadi pada medium pH 7,4 ini disebabkan oleh karena polimer tersebut menunjukkan sensitivitasnya pada pH 7,4 sehingga saat ketiga formula kontak dengan medium pH 7,4 polimer akan mengembang dan melepaskan zat aktif

Pada penelitian Srivastava *et al.* (2012) mengenai *Colon DDS* menunjukkan hasil dengan pelepasan kadar obat yang berkisar antara 10-30% pada medium asam, sedangkan pada penelitian Pappa *et al.* (2015) menunjukkan bahwa sebelum jam ke-5 yang artinya pada kondisi asam hingga basa pH 6,8. Jumlah obat yang lepas telah mencapai konsentrasi 20-40%. Hal ini menunjukkan bahwa sistem matriks dalam *Colon DDS* akan tetap memungkinkan terjadinya kontak air dari medium uji disolusi pada sediaan tablet sehingga dapat terjadi pelepasan obat sebelum mencapai kolon.

Informasi kadar zat aktif dan juga senyawa yang muncul dalam penelitian ini dilakukan menggunakan instrument KCKT (kromatogram cair kinerja tinggi). Dikarenakan menggunakan instrument untuk mendapatkan informasi tertentu yang dibutuhkan maka perlu adanya validasi metode untuk memastikan mutu

dan menjaga ketepatan dari personil dan hasil dari instrumen, dan validasi metode ini terdiri atas spesifisitas, linieritas, akurasi, presisi, LOD dan LOQ

Validasi metode yang pertama adalah spesifisitas yang memiliki tujuan menganalisis keberadaan komponen yang memang seharusnya muncul pada pengamatan seperti komponen senyawa aktif dan matriks, selektivitas metode merupakan hal yang sangat penting karena harus membedakan obat yang dimaksud dari metabolitnya (USP,2015). Dan pada penelitian ini didapatkan nilai spesifitas khususnya untuk senyawa fukosantin maka untuk validasi metode spesifitas didapatkan dan memenuhi syarat.

Validasi metode berikutnya adalah linieritas dimana dapat diukur dengan melakukan pengukuran tunggal pada konsentrasi yang berbeda-beda. Data yang diperoleh selanjutnya dapat ditentukan nilai kemiringan (*slope*), intersepsi, dan koefisien korelasinya. Suatu koefisien korelasi $-1 \leq r \leq 1$ dapat menunjukkan linearitas (Hansen, 2012). Dan hasil validasi metode linearitas didapatkan dari kurva kalibrasi fukosantin dan telah memenuhi kriteria linieritas yang baik dengan nilai r^2 0,999 , artinya perubahan kadar analit sebanding dengan perubahan respon kromatogram.

Validasi metode berikutnya adalah akurasi dimana menggambarkan Keakuratan dari sebuah prosedur analitik dan dapat didefinisikan sebagai kedekatan hasil uji yang diperoleh dengan nilai sebenarnya. Keakuratan, juga sering disebut sebagai kemurnian dari suatu senyawa, dapat ditentukan dengan menerapkan prosedur analitik terhadap analit yang diuji dari kemurnian yang diketahui. Metode analisis KCKT untuk senyawa fukosantin memberikan akurasi yang masuk dalam spesifikasi persyaratan akurasi, yang artinya metode analisis dapat digunakan sebagai metode untuk menganalisis kadar fukosantin.

Validasi metode selanjutnya adalah presisi. Presisi dari suatu prosedur analitik mengungkapkan kedekatan antara hasil pengujian individual bila prosedur diterapkan berulang kali untuk beberapa sampel. Tujuannya untuk melihat prosedur yang dilakukan bisa diulang atau tidak. Dari hasil perhitungan *relative standart deviation* (%RSD) didapatkan hasil yang memenuhi persyaratan (Hansen, 2012). Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa metode analisis KCKT merupakan metode yang tepat untuk melakukan analisis fukosantin dengan nilai yang dapat dipercaya.

Dan validasi metode yang terakhir adalah LOD dan LOQ dimana *limit of detection* (LOD) merupakan jumlah analit terendah dalam sampel, yang dapat dideteksi namun tidak perlu dihitung sebagai nilai pasti. Pengujian ini adalah untuk mengetahui batas, yang membuktikan bahwa jumlah analit berada di atas atau di bawah tingkat tertentu. Batas deteksi biasanya dinyatakan sebagai konsentrasi analit dalam sampel (Hansen, 2012). Sedangkan LOQ merupakan batas dari jumlah analit terendah dalam sampel, yang dapat ditentukan secara kuantitatif dengan akurasi dan ketepatan yang sesuai. Dan pada penelitian ini parameter LOD dan LOQ memiliki nilai yang di analisis secara statistik melalui persamaan regresi, dengan hasil berturut-turut adalah 25,84 µg/ml dan 86,13 µg/ml.

Setelah dilakukan validasi metode maka prosedur di anggap valid untuk di ambil datanya sebagai bukti. Kemudian Evaluasi akhir tablet yang berikutnya adalah penetapan kadar dan hasil menunjukan formula 1 kurang dari rentang persyaratan 90-110%, sedangkan formula 2 dan 3 telah memenuhi rentang persyaratan 90-110%. Hal ini dikarenakan pengaruh pemberian konsentrasi guar gum sebagai polimer yang memiliki peran yang sangat besar dalam sistem

pengahntaran obat dalam penelitian ini. Peningkatan konsentrasi pada guar gum memiliki pengaruh dalam kadar yang muncul, dan dapat dilihat pada formula 1 lebih rendah dari pada formula 2 dan 3. dan kadar ini akan mempengaruhi terhadap efektifitas yang di berikan. Apabila kadar bahan aktif berlebih ataupun kurang maka akan memberikan efek terapi yang tidak sama saat dikonsumsi oleh pasien.

Data hasil efisiensi disolusi dan persen pelepasan dilakukan analisis statistik dengan pengujian normalitas data dengan *Shapiro-Wilk* untuk sampel < 30 . Selain dilakukan uji normalitas, juga dilakukan uji homogenitas dengan *Levene's Test* untuk melihat apakah data terdistribusi normal. Jika data tidak normal atau tidak homogen atau keduanya maka dilakukan transformasi data dan setelah dilakukan transformasi data apabila nilai $p < 0,05$, maka dilakukan uji non parametrik *Kruskal Wallis* dan apabila $p > 0,05$ maka dapat dilanjutkan ke uji *One Way Anova*. Untuk uji *post hoc* untuk melihat perbedaan bermakna antar kelompok, apabila menggunakan uji *One Way Anova* maka uji *post hoc* dengan menggunakan *Tukey's Multiple Range Test*. Jika menggunakan uji non parametrik *Kruskal Wallis* maka uji *post hoc* dengan menggunakan *Mann Whitney-U*. Hasil pengujian analisis statistik merujuk pada sub bab 5.1.2.7. Hasil DE pada 2 jam tidak dilakukan karena tidak ada kadar yang terlepas makan efisiensi disolusi ke tiga formula adalah 0 sehingga tidak perlu dilakukan analisis statistik, kemudian DE pada 6 jam ketiga formula tidak memiliki perbedaan yang bermakna begitu pula pada DE 9 jam hasil dari ke tiga formula tidak memiliki perbedaan signifikan pada hasil analisis statistik. Hal ini menunjukkan bahwa modifikasi *crosslinked* dan mikropartikel berpengaruh terhadap pelepasan obat pada medium simulasi cairan usus dan kolon tetapi tidak ada perbedaan antara

formula. Tetapi pada pengujian antar formula mendapatkan hasil yang berbeda signifikan dengan hasil akhir menggunakan uji One Way Anova dengan nilai $p=0,000$, Uji dilanjutkan ke uji post-hoc untuk melihat perbedaan antar kelompok apakah berbeda secara bermakna atau tidak. Hasil menunjukkan bahwa efisiensi disolusi pada ketiga formula dari F1, F2, dan F3. Ketiga data memiliki perbedaan secara bermakna satu sama lain dengan nilai $p < 0,05$.

Kemudian untuk pelepasan sendiri merujuk pada sub bab 5.1.2.6. hasil menunjukan pada waktu 2 jam tidak dilakukan pengujian analisis statistik karena tidak ada nya fukosantin yang lepas pada jam ini, kemudian untuk jam ke 6 dan 12 sama seperti efisiensi disolusi tidak ada perbedaan yang bermakna setelah dilakukan pengujian statistik. Tetapi pada pengujian antar formula dan media hasil menunjukan perbedaan yang bermakna dengan nilai $p= 0,001$ menggunakan metode no-parametrik kruskal wallis dikarenakan data distribusi yang tidak normal bahkan setelah di transformasi pada pengujian antar formula, dan nilai $p =0,000$ pada hasil antar media, dan Uji dilanjutkan ke uji post-hoc untuk melihat perbedaan antar kelompok apakah berbeda secara bermakna atau tidak. Hasil menunjukkan bahwa pelepasan antar media dari F1, F2 dan F3. Ketiga data memiliki perbedaan secara bermakna satu sama lain dengan nilai $p <0,05$.

6.2 Implikasi di Bidang Farmasi

Penggunaan polimer guar gum sebagai polimer matriks tablet yang sensitif terhadap pH basa di bidang kefarmasian dapat digunakan sebagai polimer untuk sistem penghantaran obat tertarget kolon sehingga bisa menurunkan jumlah obat yang lepas sebelum sampai ke kolon.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini memiliki kekurangan yaitu pada prosedur disolusi tidak dilakukan pengambilan sampel pada waktu peningkatan yang seharusnya, pada penelitian ini hanya mengambil sampel di beberapa titik yang menggambarkan kondisi dari organ yang digambarkan oleh masing-masing media, hal ini berpengaruh karena tidak bisanya dihitung orde yang di dapatkan, karena orde memiliki informasi penting yaitu mengetahui pelepasan obat dengan kecepatan konstan yang dipengaruhi konsentrasi atau tidak.



BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan dalam penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

1. Didapatkan formula tablet mikosfer *Hormophysa triquetra* tertarget kolon dengan menggunakan matriks polimer Guar Gum yang optimum berdasarkan pengujian profil pelepasan adalah formula 3 dengan pelepasan pada pH 7,4 yang menggambarkan kondisi dari pH organ target yaitu kolon.
2. Didapatkan profil pelepasan tablet mikosfer *Hormophysa triquetra* tertarget kolon dengan menggunakan matriks polimer Guar Gum pada masing masing medium simulasi yaitu pada cairan lambung, usus, dan kolon

7.2 Saran

Berdasarkan kekurangan penelitian ini dapat disarankan untuk melakukan proses disolusi dengan pengambilan sampel pada waktu peningkatan yang seharusnya untuk mendapatkan informasi terkait pelepasan obat dengan kecepatan konstan yang dipengaruhi konsentrasi atau tidak yang dampaknya dapat memperkirakan pelepasan pada waktu dengan tepat.

DAFTAR PUSTAKA

Allena, L. V., 2002, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding, 301-323, American Pharmaceutical Association, Washington D.C.

Ahuja, S., and M.W. Dong. (2006). Handbook of Pharmaceutical Analysis by HPLC. Volume 7. New York: Elsevier Academic Press: 35.

Anief, M. 1994. Farmasetika. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. Hal. 130

Ansel, H.C., 1989. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Penerjemah : F. Ibrahim. Edisi ke-4. Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta.

Agrawal, P.K., S. Agrawal., U. Singh., N. Katiyar., S. K. Verma. 2012. Phenotypic characterization of rhizobia from legumes and its application as a bioinoculant. Journal of Agricultural Technology 8: 681-692.

B.Pavan Kumar, I.Sarath Chandiran, B.Bhavya, M.Sindhuri 2010. Depart. of Pharmaceutics, Gokula Krishna College of Pharmacy, Sullurpet – 524121

Bhattacharya, A., Rawlins J.W., and Ray P. 2008. *Polymer Grafting and Crosslinking*. Hoboken : John Wiley & Sons. Canada

Buranda dan Theopilus .2008. *Anatomi Umum*. Makassar: Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin.

BPOM. (2012). Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.03.1.33.12.12.8915 Tahun 2012 tentang Penerapan

Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan.

Campo, V.L., Kawano, D.F., Silva Júnior, D.B., Carvalho, I., 2009,

“Carrageenans: biological properties, chemical modifications and structural analysis”, *Carbohydrate Polymers*, 77, 167-180.

Crotts G and Park T.G. Preparation of porous and nonporous biodegradable polymeric hollow microspheres. *J.Control. Rel.*, 2005; 35: 91–105.

Danda Sreelatha ,Chandan and Kumar Brahma, 2013. Department of Industrial Pharmacy, Vikas College of PHarmaceutical Sciences, Journal of Global Trends in PHarmaceutical Sciences Volume 4, Issue 3, pp -1174-1183, Andhra Pradesh, India. July-September 2013

Dewangga,IG.2008.studi pengaruh pengeringan terhadap Kandungan dan Komposisi Pigmen utama rumput Laut *Kappaphycus Alvarezii* (Doty) Doty (1986). Skripsi. Universitas Diponegoro. Semarang

Devita VT, Hellman S, Rosernberg SA. 2011. *Cancer Principles & Practice of Oncology* 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins

Florence, A. T., dan Attwood, D., 2006. *Physicochemical Principles of PHarmacy*.London: PHarmaceutical Press.131-255.

Ganong, WF. 2008. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 22. Jakarta: EGC. Hlm. 928.*

Guyton and Hall. 2008. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 11. Jakarta: EGC. Hlm. 858.*

Hi, S.W., Choong, P.Y., Woo, K.K., and Wong, C.L. 2010. Stability studies of fucoxanthin from *Sargassum binderi*. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*. 4(10): 4580–4584.

Ikhsanuddin Ahmad Harahap. 2004. Perawatan pasien dengan kolostomi pada penderita cancer colorectal. <http://library.usu.ac.id/download/fk/04006072>.

Jones, D. (2008). *PHarmaceutics-Dosage Form and Design*. London: PHarmaceutical Press. hal. 210

Jose S., Dhanya K., Cinu T.A., Litty J., and Chacko A.J. Colon Targeted Drug Delivery: Different Approaches. *J Young PHarm*, 2009

Keluarga sehat.com. 2004. Gaya hidup penyebab kolorektol. http://www.keluarga-sehat.com/pola-lainisi.php?News_id=892

Kumar, B. S., Abhijit, M., Debasis, D., Abinash, A., Ghoshal, A. G., & Kumar, D. S. (2011). Clinico-Pathological Profile of Lung Cancer in a Tertiary Medical Centre in India: Analysis of 266 Cases. *Journal of Dentistry and Oral Hygiene*, 3 (3), 30 – 33

Lachman, L, Lieberman, H, A, dkk, 1994 Teori dan Praktek Farmasi Industri, Edisi III, Penerbit Universitas Indonesia, UI - Press, Jakarta, hal 643 – 645

Lachman, L., Lieberman, Herbert A., Kanig and Joseph L. 1989. *PHarmaceutical Dosage Form : Tablet Volume 1*. Marcel Dekker, Inc. New York.

Lila, M.A. 2004. Plant pigments and human health. In: Davis, Plant Pigments and Their Manipulation. CRC Press. London. p. 248–274.

Massey, A.G. 2000. *Main Group Chemistry 2nd Edition*. Wiley. Chichester

Muhammad Nursid, Thamrin Wikanta, dan Rini Susilowati, 2013, Balai Besar
 Penelitian dan Pengembangan Pengolahan Produk dan Bioteknologi
 Kelautan dan Perikanan, KKP

Moore, K. L., & Dalley, A. F. (2013). *Anatomi Berorientasi Klinis Edisi 5 (Vol. 1)*.
 Jakarta: Penerbit Erlangga

Moore, KL. 2002. *Anatomi Klinis Dasar*. Jakarta: Hipokrates. hlm. 109-111

N.V. Satheesh Madhav*, Shivani Kala , 2011. DIT- Faculty of PHarmacy,
 Dehradun Institute of Technology, Mussoorie Diversion Road, Village
 Makkawala, Dehradun, 248009 India

Nishant Singh and Dr. R. C. Khanna , 2010. P.D.M College of PHarmacy,
 Bahadurgarh, Haryana, India

Palozza S, Serini A, Torsello FD, Nicuolo E, Piccioni V, Ubaldi C, Pioli F, Wolf I,
 Calvieollo G. 2003. β Carotene Regulates NF-Kb DNA-Binding Activity

Panigrahi A, Azad IS. 2012. Microbial intervention for better fish health in
 aquaculture: the Indian scenario. *Fish PHysiology and Biochemistry* 33:
 429–440

Peng, J., Yuan, J.P., Wu, C.F., and Wang, J.H. 2011. Fucoxanthin, a marine
 carotenoid present in brown seaweeds and diatoms: metabolism and
 bioactivities relevant to human health. *Mar. Drugs*. 9: 1806–1828

R. Sjamsuhidajat. 2006. *Adenokarsinoma kolorektal*. Jakarta: Perhimpunan
 Onkologi Indonesia dan IKABDI. Halaman: 1, 10, 15

Ranaa V., Rai P., Tiwarya A.K., Singhb R.S., Kennedy J.F., and Knill C.J.
 Modified Gums: Approaches and Applications In Drug Delivery.
Carbohydrate Polymers, 2011, 83: 1031–1047.

Rowe, Raymond C., Sheskey, Paul J., dan Quinn, Marian E., 2006. *Handbook of PHarmaceutical Excipients*, 5th ed., American PHarmacist Association and PHarmaceutical Press, Washington DC and London

Redox Mechanism in Human Leukemia and Colon Adenocarcinoma Cells. *J Nutr.* 133:381-388.

Schmitz, P. G., & Martin, K. J. (2008). *Internal Medicine: Just The Facts*. Singapore: The McGraw-Hill Companies.

Singh, M.N, Hemant K.S.Y, Ram M., and Shivakumar H.G. Microencapsulation: A Promising Technique for Controlled Drug Delivery. *Research in PHarmaceutical Sciences*, 2010; 5(2): 65-77

Siregar, C.J.P., dan Wikarsa, S., 2010, *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet DasarDasar Praktis*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. 54 – 55, 98 – 115.

Sjamsuhidajat. 2004. *Pengelolaan Karsinoma Kolorektal (Suatu Panduan Klinis Nasional)*. Jakarta: Kelompok Kerja Adenokarsinoma Kolorektal Indonesia

Standring BS 2008. *Gray ' s anatomy* 40th edition. PHiladelphia: Elsevier

Stankovic, I. 2015. *80th JECFA - Chemical and Technical Assessment (CTA)*. Food and Agriculture Organization of The United States. United States.

Surender Verma, Sapna Saini, Aruna Rawat, Mahima Kaul, 2010 *Institute of PHarmaceutical sciences*, Kurukshetra University, Kurukshetra (Haryana)-136119, India

Thapa BR, Walia A. 2007. Liver function tests and their interpretation. *Indian J Pediatric.* 74 (7): 663-671.

Tillet, G., Boutevin B., and Ameduri B. Chemical Reactions of Polymer Crosslinking and Post-Crosslinking at Room and Medium Temperature.

Progress in Polymer Science, 2011, 36: 191–217

Tortora, G.J. dan Derrickson, B.H. 2009. Principles of Anatomy and Physiology.

Voigt, R, 1994, Buku Pelajaran Teknologi Farmasi edisi 5, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, hal 170.

Wasnik R. and Parmar P. The Design of Colon-Specific Drug Delivery Sistem and Different Approaches to Treat Colon Disease. *International Journal of*

PHarmaceutical Sciences Review and Research, 2011, 6:167-177

Widjaja, H. 2009. *Anatomi Abdomen*. Jakarta: EGC. 128 hlm

World Health Organization (WHO). 2008. *Cancer Mortality and Morbidity*. pp. 12

World Health Organization (WHO) Classification Of Colorectal Cancer.

<http://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorhclassification.html>

Y.V. Rama Prasad, Y.S.R. Krishnaiah and S. Satyanarayana, In vitro evaluation of Guar gum as a carrier for colon-specific drug delivery, *J. Control. Release*.2011, 51, 281

yamsuni, H. A., 2006. Ilmu Resep. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. Hal 166-171

Yusuf, Irawan. 2009 . *Fisiologi Sistem Gastro-Intestinal . Makassar : Bagian Ilmu*

Faal, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin

Yoshiko, S and Hoyoku, N. 2007. Fucoxanthin, a Natural Carotenoid, Induces G1 Arrest and GADD45 Gene Expression in Human Cancer Cells. *In Vivo*.

21: 305–310