

PENGARUH KONSENTRASI PEKTIN SEBAGAI Matriks TERHADAP
PROFIL PELEPASAN OBAT KAPSUL *FLOATING DRUG DELIVERY*
SYSTEM EFFERVESCENT RANITIDIN

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi



Oleh:

Ayuh Pinanda

NIM 125070500111001

PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2016

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**PENGARUH KONSENTRASI PEKTIN SEBAGAI MatriKS TERHADAP
PROFIL PELEPASAN OBAT KAPSUL *FLOATING DRUG DELIVERY*
*SYSTEM EFFERVESCENT RANITIDIN***

Oleh:

Ayuh Pinanda

NIM 125070500111001

Telah diuji pada

Hari : Selasa

Tanggal : 30 Agustus 2016

dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I,

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

NIP. 195408231981032001

Pembimbing-I/ Penguji-II,

Pembimbing-II/ Penguji-III,

Adeltrudis Adelsa D., S.Farm., M.Farm.Klin., Apt.

NIK. 2013048601082001

Dahlia Permatasari, M.Si., Apt.

NIK. 2009128404242001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Farmasi,

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

NIP. 195408231981032001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ayuh Pinanda

NIM : 125070500111001

Program Studi : Program Studi Farmasi

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pegambil-alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat membuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 5 September 2016

Yang membuat pernyataan,

(Ayuh Pinanda)

NIM. 125070500111001

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, karunia, taufik, serta hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan Judul "Pengaruh Konsentrasi Pektin Sebagai Matriks Terhadap Profil Disolusi Kapsul *Floating Drug Delivery System Effervescent Ranitidin*" dengan tepat waktu.

Tugas Akhir ini disusun berdasarkan ketertarikan penulis mengenai sistem penghantaran obat untuk bentuk sediaan oral. Sediaan oral merupakan sediaan yang paling banyak digunakan di pasaran, namun memiliki berbagai keterbatasan yang dapat mengurangi tingkat kepatuhan pasien, sehingga penelitian ini bertujuan sebagai dasar pembuatan sediaan yang efektif dan efisien untuk digunakan pasien dengan tingkat kepatuhan yang tinggi.

Dalam penyusunan Tugas Akhir ini, tidak sedikit kesulitan dan hambatan yang penulis alami, namun berkat dukungan, dorongan, dan semangat dari orang-orang terdekat penulis mampu menyelesaikannya. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terimakasih yang tak terhingga kepada:

1. Adeltrudis Adelsa D., S.Farm., M.Farm.Klin., Apt. sebagai pembimbing pertama yang telah mengarahkan penulis menemukan ide penelitian, yang selalu dengan sabar membimbing, memberikan motivasi dan dukungan, serta jeli memperhatikan kata demi kata yang penulis tulis dan memberikan berbagai masukan tentang penulisan yang baik dan sistematis sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
2. Dahlia Permatasari M.Si., Apt. sebagai pembimbing kedua yang selalu dengan sabar membimbing, memberikan saran dan masukan-masukan tentang formulasi, mengarahkan metode uji pelepasan obat, dan senantiasa memberikan semangat dan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
3. Dr. Dra. Sri Winarsih, M.Si., Apt. sebagai Ketua Tim Pengujii Ujian Tugas Akhir yang telah memberikan banyak masukan untuk meyempurnakan naskah Tugas Akhir.



4. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes., dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
5. Dr. Dra. Sri Winarsih, M.Si., Apt., Ketua Program Studi Farmasi FKUB yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menuntut ilmu di Program Studi Farmasi FKUB.
6. Hananditia Rachma P. M. Farm Klin., Apt., sebagai koordinator Tugas Akhir Program Studi Farmasi dan segenap anggota tim pengelola Tugas Akhir FKUB, yang telah membantu melancarkan urusan administrasi, sehingga penulis dapat melaksanakan Tugas Akhir dengan lancar.
7. Bapak Atmari, mbak Septi, dan bu Tri, laboran labroatorium Farmasi FKUB yang telah banyak membantu penulis selama proses penelitian.
8. Bapak Anang Yulianto, ibu Suyati, mbah uti Kasri, dan adik Sebastian yang merupakan orang-orang terpenting dalam hidup penulis atas segala kasih sayang, doa, dukungan, dan pengertiannya.
9. Teman-teman seperjuangan tersayang, tim tersolid FDDS '16 A3, Aan Vidya Sutrisno, Ratri Septyaning Palupi, anak Solarium, dan farmasi 2012 atas kekompakan, kerjasamanya, saran, masukan, dorongan, dan semangat yang telah diberikan.
10. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penulisan Tugas Akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun.

Akhirnya, semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi para pembaca yang membutuhkan

Malang, 5 September 2016

Penulis

ABSTRAK

Pinanda, Ayuh. 2016. *Pengaruh Konsentrasi Pektin Sebagai Matriks Terhadap Profil Pelepasan Obat Kapsul Floating Drug Delivery System Effervescent Ranitidin*. Tugas Akhir Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Adeltrudis Adelsa D., S.Farm., M.Farm.Klin., Apt., (2) Dahlia Permatasari M.Si., Apt.

Ranitidin merupakan antagonis reseptor H₂ yang diabsorbasi sama baiknya di dalam lambung maupun di dalam usus halus serta dimetabolisme di dalam kolon. Salah satu fungsi ranitidin adalah untuk mengatasi erosif esofagitis dengan dosis terapi efektif 150 mg empat kali sehari, sedangkan pemberian dosis alternatif 300 mg dapat mengakibatkan fluktuasi kadar obat di dalam darah, sehingga ranitidin ini merupakan kandidat yang sesuai untuk dikembangkan menjadi bentuk sediaan FDDS dengan target pelepasan hingga 12 jam agar dapat digunakan cukup 2 kali sehari. *Floating drug delivery system* (FDDS) merupakan sistem penghantaran lepas lambat yang bekerja dengan cara membuat sediaan terapung di dalam lambung pada kurun waktu yang cukup lama tanpa mempengaruhi pengosongan lambung. Pektin berhasil memperpanjang pelepasan banyak obat dengan terbentuknya larutan viskos dan gel secara cepat ketika kontak dengan air, oleh karena itu pektin sesuai untuk dijadikan matriks dalam sediaan kapsul FDDS. Namun dikarenakan kemampuan mengembang pektin yang tidak terlalu tinggi maka perlu dibuat dalam bentuk *effervescent*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi pektin terhadap profil pelepasan obat kapsul FDDS *effervescent* ranitidin. Konsentrasi pektin yang digunakan adalah 27,5% dan 32,5%. Hasil uji pelepasan obat menunjukkan bahwa pada konsentrasi pektin 27,5% dapat menunda pelepasan hingga 4 jam, sedangkan konsentrasi 32,5% dapat menunda pelepasan hingga 6 jam. Kesimpulan dari penelitian ini adalah semakin besar konsentrasi pektin yang ditambahkan menyebabkan pelepasan ranitidin menjadi semakin tertunda secara signifikan walaupun masih belum memenuhi spesifikasi.

Kata Kunci: *Floating drug delivery system* (FDDS), *effervescent*, matriks, pektin, ranitidin



ABSTRACT

Pinanda, Ayuh. 2016. ***The Effect of Pectin Concentration As Matrix for Drug Release Profile Effervescent Floating Drug Delivery System of Ranitidine Capsule.*** Final Assignment, Pharmacy Program, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya, Supervisors: (1) Adeltrudis Adelsa D., S.Farm., M.Farm.Klin., Apt., (2) Dahlia Permatasari M.Si., Apt.

Ranitidine is a H₂ receptor antagonist that was absorbed in stomach as well as in small intestine and it is metabolism in the colon. One of the pharmacological effect of ranitidine is to address esophagitis erosive with effective therapeutical doses 150 mg four times daily, while the alternative dose 300 mg may lead fluctuations of drug levels in the blood, so that ranitidine is an appropriate candidate to be developed into FDDS with a target release up to 12 hours to be used tow times daily. Floating drug delivery system (FDDS) is one of the sustained release drug delivery system that works by making the drug floating in the stomach for long time period without affecting the gastric emptying speed. Pectin managed to prolong the release of many drugs with the formation of a viscous solution and gel quickly while contact with water, therefore it was suitable to be used as matrix for FDDS capsules. Pectin was not high swelling ability polymer, so it required to be made in effervescent FDDS. This study aims to determine the effect of pectin concentration as matrix for drug release profile effervescent FDDS of ranitidine capsule. The concentration of pectin used in this study was 27,5% and 32,5%. The results indicated that at 27,5% pectin concentration delayed release up to 4 hours, while 32,5% of pectin concentration can delayed release up to 6 hours. The conclusion of this study is the more concentration of pectin was added as the matrix significantly increased the delayed release of ranitidine although still not achieve the spesification.

Keywords: Floating drug delivery system, effervescent, matrix, pectin, ranitidine



DAFTAR ISI

Halaman

Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel	xii
Daftar Gambar	xiii
Daftar Rumusxv
Daftar Lampiran	xvi
Daftar Singkatan	xvii

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan	5
1.4 Manfaat	6
1.4.1 Manfaat Akademik	6
1.4.2 Manfaat Praktis	6

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kapsul	7
2.1.1 Definisi Kapsul	7
2.1.2 Macam-macam Kapsul	7
2.1.3 Formulasi Kapsul	8
2.1.4 Cara Pengisian Kapsul	9
2.1.5 Penyimpanan Kapsul	9
2.1.6 Keuntungan dan Kerugian Bentuk Sediaan Kapsul.....	10
2.2 Anatomi dan Fisiologi Lambung	11



2.3 Modifikasi Sistem Penghantaran Obat	14
2.4 <i>Gastroretentive Drug Delivery System</i>	16
2.5 <i>Floating Drug Delivery System</i>	23
2.6 Pelepasan Obat.....	25
2.7 Kinetika Pelepasan Obat	29
2.7.1 Orde Nol	29
2.7.2 Orde Satu	30
2.7.3 Model Hixson-Crowell	31
2.7.4 Model Higuchi	31
2.7.5 Model Korsmayer-Peppas	32
2.8 Ranitidin HCl	32
2.9 Pektin	35
2.10 Monografi Bahan	37
2.10.1 Natrium Bikarbonat	37
2.10.2 <i>Microcrystalline cellulosa</i>	39
2.10.3 Povidon K30	40
2.10.4 Talk	41
2.10.5 Magnesium Stearat.....	42
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1 Kerangka Konsep	44
3.2 Hipotesis Penelitian	46
BAB 4 METODE PENELITIAN	
4.1 Rancangan Penelitian	47
4.2 Variabel Penelitian	47
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	48
4.4 Bahan dan Alat Penelitian	48
4.5 Definisi Operasional	49
4.6 Prosedur Penelitian	50
4.6.1 Kerangka Kerja	50
4.6.2 Proses Pembuatan Kapsul FDDS <i>Effervescent Ranitidin</i>	51
4.6.2.1 Desain Formula	51
4.6.2.2 Rasionalisasi Formula	51

4.6.2.3 Pembuatan Campuran Granul	54
4.6.2.4 <i>In Process Control</i>	56
4.6.2.4.1 Persentase <i>Fines</i> Granul	56
4.6.2.4.2 Homogenitas Campuran Granul	57
4.6.2.4.3 Sifat Alir Campuran Granul.....	60
4.6.2.5 Pengisian Kapsul	61
4.6.3 Evaluasi Kapsul FDDS <i>Effervescent Ranitidin</i>	61
4.6.3.1 Organoleptis	61
4.6.3.2 Penetapan Kadar.....	62
4.6.3.3 Keseragaman Bobot	64
4.6.3.4 Sifat Apung	64
4.6.3.5 Uji Pelepasan Obat	65
4.7 Analisis Data	68
4.7.1 Analisis Statistik	68
4.7.1 Analisis Kinetika Pelepasan Obat	68
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	
5.1 <i>In Process Control</i>	70
5.1.1 Persentase <i>Fines</i> Granul	70
5.1.2 Homogenitas Campuran Granul	70
5.1.3 Sifat Alir Campuran Granul	71
5.2 Evaluasi Kapsul	71
5.2.1 Organoleptis	71
5.2.2 Penetapan Kadar.....	72
5.2.3 Keseragaman Bobot	73
5.2.4 Sifat Apung	73
5.2.5 Uji Pelepasan Obat	75
BAB 6 PEMBAHASAN	
6.1 Pembahasan Hasil Penelitian	78
6.2 Keterbatasan Penelitian.....	84
BAB 7 PENUTUP	
7.1 Kesimpulan	85

7.2 Saran	85
DAFTAR PUSTAKA	87
LAMPIRAN-LAMPIRAN	94



UNIVERSITAS BRAWIJAYA



DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 2.1 Volume dan Ukuran Cangkang Kapsul Keras	8
Tabel 2.2 Perbedaan Sistem Penghantaran Obat Konvensional dan GRDDS .	18
Tabel 2.3 Karakterisasi Mekanisme Pelepasan Korsmeyer-Peppas	32
Tabel 4.1 Komposisi Formula Tiap Kapsul	51
Tabel 4.2 Komposisi Formula Kapsul FDDS Tiap <i>Batch</i>	51
Tabel 4.3 Interpretasi Sudut Diam	61
Tabel 4.4 Persyaratan Pelepasan FDDS Ranitidin HCl.....	66
Tabel 4.5 Spesifikasi Kapsul FDDS <i>Effervescent</i> Ranitidin	67
Tabel 5.1 Hasil Pengujian Persentase <i>Fines</i> Granul	70
Tabel 5.2 Hasil Uji Homogenitas Campuran Granul	71
Tabel 5.3 Hasil Uji Sifat Alir Campuran Granul	71
Tabel 5.4 Hasil Evaluasi Organoleptis Kapsul	72
Tabel 5.5 Hasil Uji Penetapan Kadar	72
Tabel 5.6 Hasil Uji Keseragaman Bobot Kapsul	73
Tabel 5.7 Hasil Uji Pelepasan Obat	76
Tabel 5.8 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Obat	77



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Anatomi lambung	11
Gambar 2.2 Pola motilitas dalam saluran GI.....	13
Gambar 2.3 Pendekatan GRDDS	23
Gambar 2.4 Tahapan dasar mekanisme pelepasan obat	26
Gambar 2.5 Difusi model layer	27
Gambar 2.6 Model <i>barrier</i> antarmuka	28
Gambar 2.7 Model Danckwert	29
Gambar 2.8 Struktur dan nama kimia ranitidin HCl	33
Gambar 2.9 Morfologi partikel bentuk kristal I dan II ranitidin HCl	35
Gambar 2.10 Struktur kimia pektin	35
Gambar 2.11 Struktur kimia MCC	39
Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian	44
Gambar 4.1 Kerangka kerja	50
Gambar 4.2 Bagan proses pembuatan campuran granul.....	55
Gambar 4.3 Langkah pembuatan kurva baku ranitidin HCl dalam akuades	59
Gambar 4.4 Langkah uji homogenitas campuran granul	59
Gambar 4.5 Langkah penetapan kadar	63
Gambar 4.6 Langkah pembuatan kurva baku ranitidin HCl dalam HCl 0,1 N	67
Gambar 5.1 Kapsul FDDS <i>effervescent</i> ranitidin	72
Gambar 5.2 Uji sifat apung dalam <i>chamber</i>	74
Gambar 5.3 Uji sifat apung dalam alat uji disolusi	74
Gambar 5.4 Profil pelepasan ranitidin	76

Gambar 5.6 Grafik kinetika pelepasan obat model Higuchi 77



UNIVERSITAS BRAWIJAYA



DAFTAR RUMUS

	Halaman
Rumus (1) Hukum Fick 1	27
Rumus (2) Kinetika Pelepasan Orde Nol	30
Rumus (3) Kinetika Pelepasan Orde Satu	30
Rumus (4) Kinetika Pelepasan Model Hixson-Crowell	31
Rumus (5) Kinetika Pelepasan Model Higuchi	31
Rumus (6) Kinetika Pelepasan Model Korsmeyer-Peppas	32
Rumus (7) Simpangan Baku Relatif	58
Rumus (8) Sudut Diam	60



DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. Sertifikat Analisis Standart Ranitidin HCl	94
Lampiran 2. Identifikasi Bahan	97
Lampiran 3. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Baku	100
Lampiran 4. Perhitungan Persentase <i>Fines</i>	102
Lampiran 5. Perhitungan Uji Homogenitas	103
Lampiran 6. Perhitungan Sudut Diam	106
Lampiran 7. Perhitungan Penetapan Kadar	107
Lampiran 8. Perhitungan Keseragaman Bobot	110
Lampiran 9. Hasil Uji Pelepasan Obat	112
Lampiran 10. Analisis Statistik	128
Lampiran 11. Analisis Kinetika Pelepasan Obat	130



DAFTAR SINGKATAN

B	: <i>Batch</i>
BCS	: <i>Biopharmaceutical classification system</i>
CO ₂	: Karbon dioksida
F	: Formula
FDDS	: <i>Floating drug delivery sistem</i>
GERD	: <i>Gastroesophageal reflux disease</i>
GI	: Gastrointestinal
GRDDS	: <i>Gastro retentive drug delivery system</i>
H ₂	: Histamin 2
MCC	: <i>Mycrocrystalline cellulose</i>
Mg. stearat	: Magnesium stearat
MMC	: <i>Migrating mioelectric complex</i>
Na. Bikarbonat	: Natrium bikarbonat
PEG	: Polietilenglikol
P-gp	: P-glikoprotein
PVP K30	: Povidone K30
Ranitidin HCl	: Ranitidin hidroklorida
RSD	: <i>Relative standart deviataon</i> (simpangan baku relatif)
SD	: <i>Standart deviation</i> (simpangan baku)

