

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, yaitu suatu penelitian yang digunakan untuk mencari hubungan sebab akibat dengan adanya keterlibatan penelitian dalam melakukan manipulasi terhadap variabel bebas (Nursalam, 2008). Pada penelitian ini manipulasi variabel bebas dilakukan dengan menggunakan dua variasi konsentrasi pektin sebagai matriks *swelling agent* dalam formulasi kapsul *FDSS effervescent* ranitidin yang akan berakibat pada profil pelepasan obat kapsul yang dihasilkan.

4.2 Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini meliputi variabel tergantung dan variabel bebas.

a. Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah hasil evaluasi uji pelepasan obat.

b. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah variasi konsentrasi matriks pektin sebagai *swelling agent*.

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasi Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Penelitian dilakukan pada bulan Februari sampai dengan Agustus 2016.

4.4 Bahan dan Alat Penelitian

a. Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi ranitidin HCl dan Povidon K30 yang diperoleh dari PT Kimia Farma Tbk; pektin, natrium bikarbonat, talk, magnesium stearat, dan MCC dari CV. Makmur Sejati Malang; cangkang kapsul keras No. 0 dari Brataco Chemika; akuades dari Panadia Laboratory Malang; dan HCl 0,1 N dari CV. Krida Tama Persada Malang.

b. Alat Penelitian

Alat yang digunakan selama penelitian ini adalah alat uji disolusi Vision® G2 Classic 6 dan elite 8 apparatus II (dayung), *analytical sieve shaker* AS200 Basic, cawan petri diameter 6,5 cm, timbangan digital Mettler Toledo, *stopwatch*, kuas, penggaris 30 dan 50 cm, bejana dan toples pencampuran, *flodex* P/N 21-101-000, spektrofotometer Shimadzu UV-Vis 1800 dan kuvet, labu takar 10, 25, 50, 100, 500, dan 100 ml, gelas ukur 1000 dan 100 mL, gelas beaker 50, 250, dan 1000 ml, erlenmeyer 50 dan 100 ml, sendok tanduk, sendok *stainless*, pipet volume 10 dan 1 ml, *filler*, mikropipet 10, 200, dan 1000 μL , pH meter TOA, pH meter SCHOTT Instruments Lab 850, corong, timbangan digital Ohaus Pionerr,

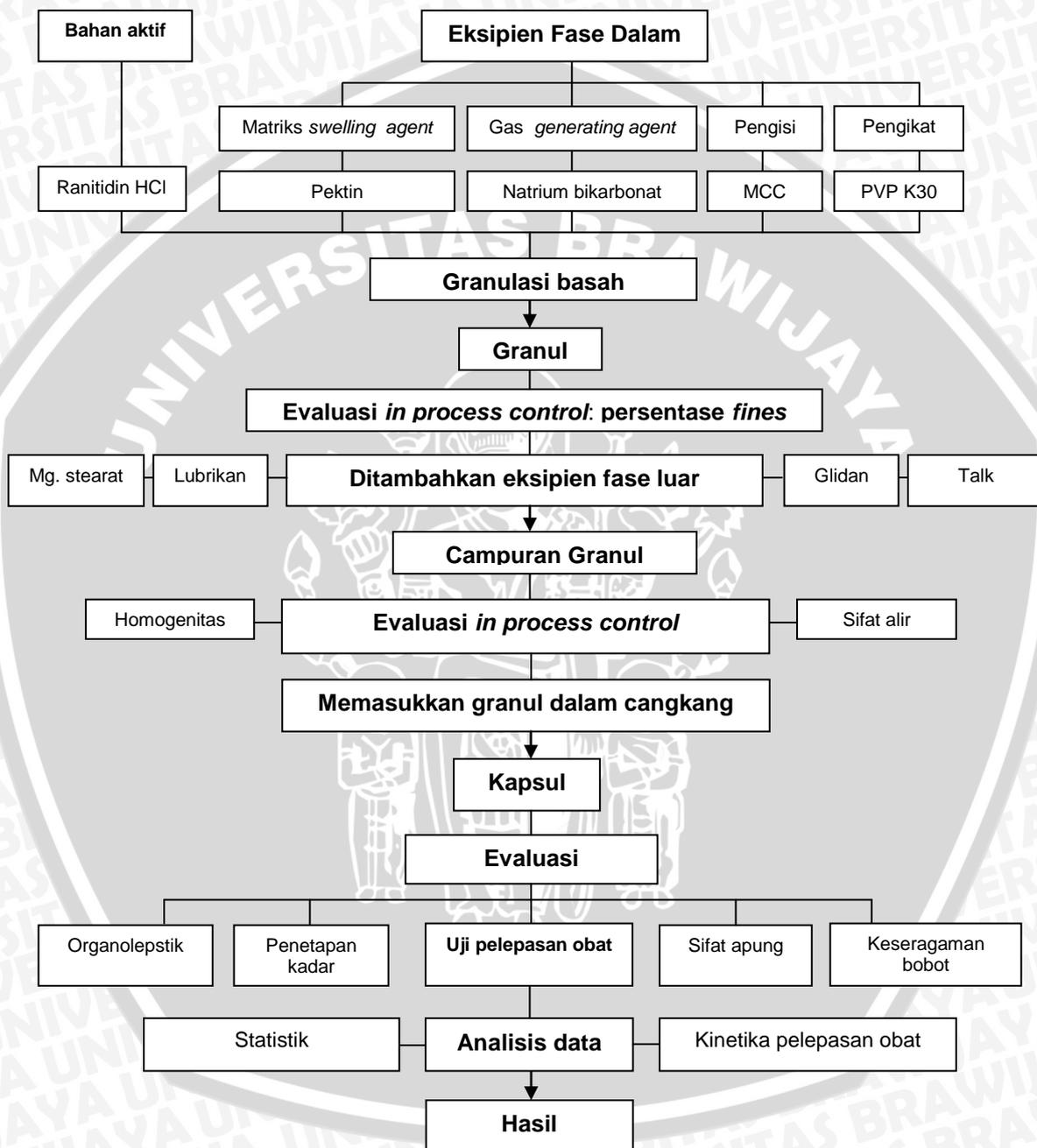
timbangan digital Shimadzu Uni Bloc, kertas saring, *vacuum pump* Mz 2C NT, tissue, pipet tetes, oven Memert UN 55, dan batang pengaduk.

4.5 Definisi Operasional

- a. *Floating drug delivery system (FDDS)* adalah suatu sistem penghantaran obat terkontrol yang mengeluarkan zat aktif secara perlahan-lahan dari sistem ke dalam isi lambung sesuai kecepatan yang diinginkan untuk diabsorpsi atau bekerja secara lokal dengan memanfaatkan isi lambung untuk mengapungkan obat dan membuatnya tetap terapung di dalam lambung tanpa mempengaruhi kecepatan pengosongan lambung.
- b. Matriks *swelling agent* adalah bahan yang ditambahkan dalam formulasi sediaan isi kapsul dapat mengembang ketika kontak dengan cairan lambung sehingga densitas kapsul menjadi lebih ringan dan dapat mengapung lebih lama di dalam lambung.
- c. *Gas generating agent* adalah bahan yang ditambahkan dalam sediaan FDDS sehingga menjadi bentuk sediaan FDDS *effervescent*. Ketika kontak dengan cairan lambung FDDS *effervescent* dapat mengeluarkan gas CO₂ secara bebas dari bentuk sediaan karena adanya reaksi antara *gas generating agent* dengan asam lambung. Gas tersebut kemudian akan terjebak dalam celah gel hidrokolid yang mengakibatkan berkurangnya densitas sehingga kapsul dapat mengapung lebih lama di dalam cairan lambung.
- d. Profil pelepasan obat merupakan jumlah obat yang terlepas tiap satuan waktu.

4.6 Prosedur Penelitian

4.6.1 Kerangka Kerja



Gambar 4.1 Kerangka kerja

4.6.2 Proses Pembuatan Kapsul FDDS *Effervescent* Ranitidin

4.6.2.1 Desain Formula

Desain formula kapsul FDDS *effervescent* ranitidin dapat dilihat pada Tabel 4.1 dan Tabel 4.2.

Tabel 4.1. Komposisi Formula Tiap Kapsul

Bahan	Komposisi			
	Formula 1		Formula 2	
	%	mg	%	mg
Ranitidin HCl	48	336	48	336
Pektin	27,5	192,5	32,5	227,5
Natrium bikarbonat	15	105	15	105
Talk	2	14	2	14
Magnesium stearat	1	7	1	7
Povidon K30	1	7	1	7
<i>Microcrystalline cellulose</i>	5,5	38,5	0,5	3,5
Bobot Total	100	700	100	700

Tabel 4.2 Komposisi Formula Kapsul Tiap *Batch* (50 kapsul)

Bahan	Komposisi (g)	
	Formula 1	Formula 2
Ranitidin HCl	16,8	16,8
Pektin	9,625	11,375
Natrium bikarbonat	5,25	5,25
Talk	0,7	0,7
Magnesium stearat	0,35	0,35
Povidon K30	0,35	0,35
<i>Microcrystalline cellulose</i>	1,925	0,175
Bobot Total	35	35

4.6.2.2 Rasionalisasi Formula

Pada formulasi ini bobot total isi kapsul yang direncanakan adalah 700 mg, terdiri dari bahan aktif ranitidin HCl dan eksipien tambahan. Menurut Trivedi *et al.* (2011), Raval *et al.* (2007), dan Dave *et al.* (2004) dosis ranitidin yang diperlukan dalam formulasi sediaan lepas lambat adalah 336 mg ranitidin HCl (setara dengan 300 mg ranitidin). Dalam

bentuk persentase jumlah ranitidin HCl ini mencapai 48% dari total bobot isi kapsul yang akan dibuat.

Metode pembuatan isi kapsul dibuat dengan cara granulasi, hal ini dikarenakan dalam bentuk granul luas permukaan isi kapsul menjadi lebih sempit sehingga ketika cangkang larut zat aktif tidak akan segera kontak dengan cairan lambung dan pelepasan obat dapat menjadi tertunda. Selain itu bentuk granul juga dapat memperbaiki sifat alir dan baik digunakan untuk isi kapsul yang memiliki proporsi zat aktif yang besar. Metode granulasi yang dipilih merupakan granulasi basah karena granulasi basah dapat membantu aktivasi pengikat atau polimer sehingga kerja matriks dalam mempertahankan pelepasan obat menjadi lebih terkontrol. Granulasi basah juga dapat mencegah pemisahan komponen campuran selama proses pembuatan dan membuat distribusi kandungan serta komponen di dalamnya menjadi seragam (Wikarsa dan Valentina, 2011).

Eksipien penting dalam pembuatan kapsul FDDS ini adalah pektin yang berperan sebagai matriks *swelling agent*. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Weh *et al.* (2014) dengan bahan aktif famotidin dan Sadiq *et al.* (2013) dengan bahan aktif metronidazol pektin dapat mengapungkan tablet FDDS hingga lebih dari 10 jam apabila ditambahkan pada konsentrasi antara 25% hingga 50%. Sehingga pada formulasi ini dibuat dua konsentrasi yang masuk di dalam rentang yaitu 27,5% dan 32,5% untuk melihat apakah pada penambahan dengan dua konsentrasi tersebut akan dihasilkan kapsul FDDS *effervescent* ranitidin

HCl yang sama baiknya dengan hasil penelitian-penelitian sebelumnya yang diaplikasikan pada tablet.

Gas *generating agent* pada formulasi FDDS diperlukan untuk mempermudah proses pembahasan dengan membentuk pori-pori akibat dikeluarkannya gas CO₂ secara bebas sehingga kapsul dapat terapung. Berbeda dengan sediaan *effervescent* biasa, penambahan natrium bikarbonat sebagai *gas generating agent* dapat tunggal tanpa ditambahkan asam dalam formulasi karena gas sudah dapat keluar dengan adanya kontak antara natrium bikarbonat dengan asam lambung. Konsentrasi natrium bikarbonat tunggal yang biasa ditambahkan dalam formulasi FDDS adalah 2,5% hingga 21% (Arunkumar *et al.*, 2008; Sadiq *et al.*, 2013; Weh *et al.*, 2014; Jain *et al.*, 2010; Rahman *et al.*, 2013; Krishnarajan *et al.*, 2012; Shukla and Yadav, 2013). Pada formulasi ini ditambahkan natrium bikarbonat sebesar 15% yang masih dalam rentang yang sering digunakan.

Sriamornsak (2003) menyebutkan bahwa selain sebagai *swelling agent* pektin juga dapat berperan sebagai pengikat sehingga dalam kedua rancangan formula yang dibuat jumlah pengikat ditambahkan hanya sedikit. Menurut Rowe *et al.* (2009) povidon K30 biasa digunakan sebagai pengikat untuk sediaan tablet dan kapsul adalah 0,5%-5%, sehingga proporsi yang ditambahkan dalam formula masih dalam rentang yang umum digunakan.

Talk ditambahkan sebagai glidan untuk memperbaiki sifat alir dengan mengurangi friksi antar partikel. Talk biasa ditambahkan sebagai glidan dengan konsentrasi 1-2% (Aulton and Taylor, 2013).

Penambahan lubrikan penting dalam formulasi kapsul untuk mencegah adhesi antara bahan-bahan isi kapsul dengan permukaan dari mesin pengisi kapsul, mengurangi friksi antar partikel, dan dapat meningkatkan kecepatan alir dari kapsul granulasi. Lubrikan padat yang paling efektif digunakan adalah magnesium stearat dengan konsentrasi rendah, <1% dari bobot total (Aulton and Taylor, 2013). Penambahan dengan konsentrasi 1% pada formula ini sudah termasuk dalam kadar efektif berdasarkan kajian literatur yang telah dilakukan.

Bahan lain yang ditambahkan dalam formula ini adalah MCC sebagai pengisi hingga total bobot isi kapsul yang dihasilkan dapat mencapai 700 mg. MCC lebih dipilih karena dapat berperan juga sebagai lubrikan yang dapat memperbaiki sifat alir (Rowe *et al.*, 2009).

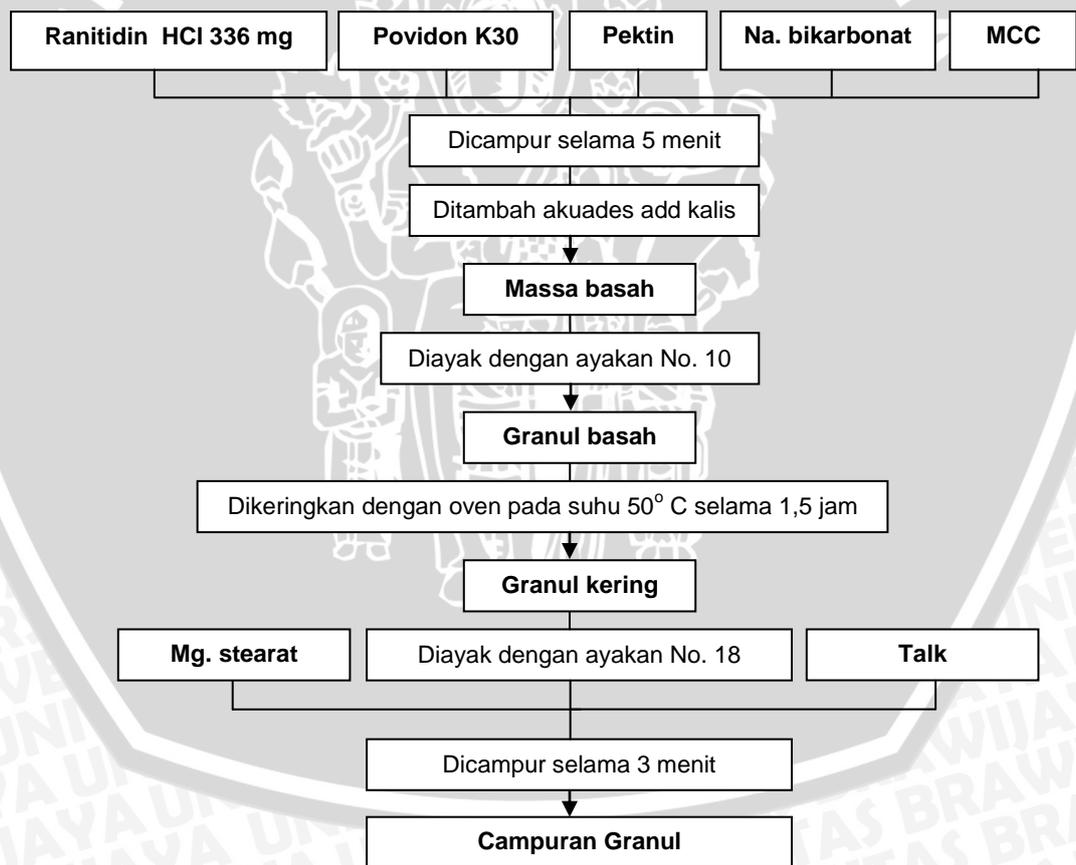
4.6.2.3 Pembuatan Campuran Granul

Pembuatan campuran granul dilakukan dengan metode granulasi basah, dengan langkah-langkah sebagai berikut (Lieberman *et al.*, 1989):

1. Ranitidin HCl, pektin, natrium bikarbonat, povidon K30, MCC, talk, dan magnesium stearat dikecilkan ukuran partikelnya dengan cara digerus di dalam mortar.
2. Ranitidin HCl, pektin, natrium bikarbonat, povidon K30, dan MCC ditimbang sesuai dengan kebutuhan dan dilakukan pencampuran selama 5 menit.
3. Campuran tersebut lalu ditambah dengan akuades hingga kalis untuk membentuk massa basah.
4. Massa basah diayak dengan ayakan No. 10 untuk membentuk granul.

5. Granul basah kemudian dikeringkan dengan oven pada suhu $50 \pm 0,5^{\circ}$ C selama 1,5 jam untuk mengurangi kadar air hingga diperoleh granul kering.
6. Granul kering diayak dengan ayakan No. 18 untuk menyeragamkan bentuk dan distribusi ukuran partikel.
7. Ditambah fase luar talk dan magnesium stearat lalu dicampur selama 3 menit.

Bagan proses pembuatan campuran granul ini dapat dilihat pada Gambar 4.2



Gambar 4.2 Bagan proses pembuatan campuran granul

4.6.2.4 *In Process Control*

Pengawasan selama proses produksi (*in process control*) terdiri dari uji persentase *finer* granul, uji homogenitas campuran granul, dan uji sifat alir campuran granul.

4.6.2.4.1 Persentase *Fines* Granul

Tujuan

Uji persentase *finer* dilakukan untuk mengetahui seberapa banyak jumlah *finer* yang terkandung di dalam granul. Uji ini untuk memastikan distribusi ukuran granul telah sesuai. Granul yang terbentuk sedapat mungkin harus seragam karena perbedaan ukuran granul akan mempengaruhi sifat alir, keseragaman bobot dan kandungan, disolusi, dan pelepasan obat.

Metode

Menurut Kunii and Levenspiel (1991) definisi *finer* adalah partikel yang dapat melewati ayakan No. 80 sehingga pengujian persentase *finer* granul dilakukan dengan metode pengayakan menggunakan ayakan No. 80 yang digetarkan oleh *analytical sieve shaker* selama 5 menit pada amplitudo 60. Pengujian persentase *finer* dilakukan ketika granul belum ditambahkan dengan fase luar (talk dan magnesium stearat) dengan jumlah yang digunakan sebanyak 5 gram.

Interpretasi Hasil

Berdasarkan persyaratan dalam *American Pharmaceutical Association* (2007) dalam pengujian dengan menggunakan metode pengayakan bobot yang hilang tidak boleh dari 5% dari bobot awal.

4.6.2.4.2 Homogenitas Campuran Granul

Tujuan

Uji homogenitas dilakukan sebagai upaya pengontrolan keseragaman kandungan dari campuran granul untuk memastikan bahan obat telah tercampur secara homogen bersama dengan eksipisien-eksipien yang ditambahkan sehingga dapat dihasilkan kapsul FDDS *effervescent* ranitidin HCl yang memiliki dosis seragam.

Metode

Uji homogenitas dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Sebelum pengambilan sampel terlebih dahulu dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum dan pembuatan larutan baku. Larutan baku induk dibuat dengan melarutkan 12 mg ranitidin HCl dalam akuades hingga 100 ml. Larutan ranitidin HCl tersebut kemudian diencerkan secara bertingkat hingga diperoleh larutan baku kerja dengan kadar 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm, 14 ppm, dan 16 ppm.

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan mengukur absorbansi larutan ranitidin HCl dalam akuades kadar 16 ppm pada panjang gelombang antara 200-400 nm. Alasan penggunaan panjang gelombang maksimum untuk pengukuran absorbansi adalah karena pada gelombang maksimum kepekaannya maksimal dengan perubahan absorbansi yang paling besar untuk tiap satuan konsentrasi, di sekitar panjang gelombang maksimum bentuk kurva absorbansi datar dan hukum Lambert-Beer akan terpenuhi, pada penggunaan panjang gelombang maksimum kesalahan pengukuran

juga akan minimal (Rohman dan Sudjaji, 2007). Langkah uji homogenitas campuran granul adalah sebagai berikut:

- a. Sampel campuran granul diambil secara acak dari bagian atas, tengah, dan bawah wadah sebanyak 210 mg, dengan asumsi kadar secara teoritis yang terdapat di dalamnya adalah 100,8 mg.
- b. Sampel kemudian dilarutkan dalam sejumlah akuades hingga tepat larut, lalu disaring dengan kertas saring dan ditambahkan dengan akuades hingga 100 ml. Secara teoritis kadar yang didapatkan adalah 1008 ppm.
- c. Masing-masing larutan sampel diencerkan secara bertingkat hingga diperoleh konsentrasi secara teoritis 12,5 ppm, lalu diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum.
- d. Menghitung kandungan ranitidin HCl dalam masing-masing sampel dengan persamaan kurva baku yang telah diperoleh kemudian dihitung nilai simpangan baku relatif. Simpangan baku relatif dihitung dengan rumus sebagai berikut:

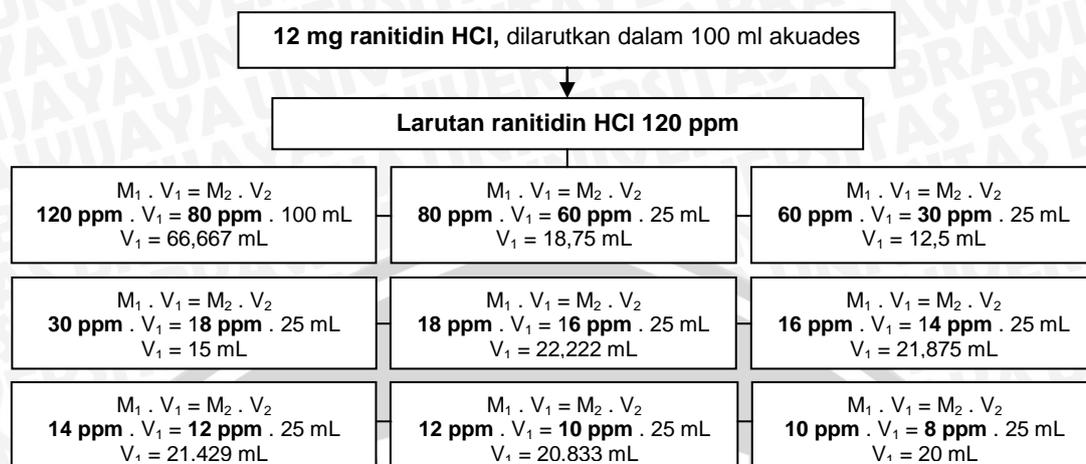
$$RSD = \frac{SD}{X} \times 100\% \quad (7)$$

Dengan RSD (*standart deviation relative*) adalah simpangan baku relatif, SD (*standart deviation*) adalah simpangan baku, dan X adalah rata-rata dari kadar dari ketiga titik pengambilan sampel.

Detail langkah pembuatan kurva baku dan uji homogenitas dapat dilihat pada bagan dalam Gambar 4.3 dan Gambar 4.4.

Interpretasi Hasil

Nilai simpangan baku relatif yang dihasilkan tidak boleh lebih dari 6% dan kadarnya berada dalam rentang antar 90%-110% dari kadar secara teoritis setara dengan 90,72 mg -110,88 mg (Depkes RI, 1995).



Diukur λ maks menggunakan konsentrasi 16 ppm

Diukur absorbansi larutan 8, 10, 12, 14, dan 16 ppm

Dibuat kurva baku dengan x adalah konsentrasi dan y adalah absorbansi

Kurva Baku

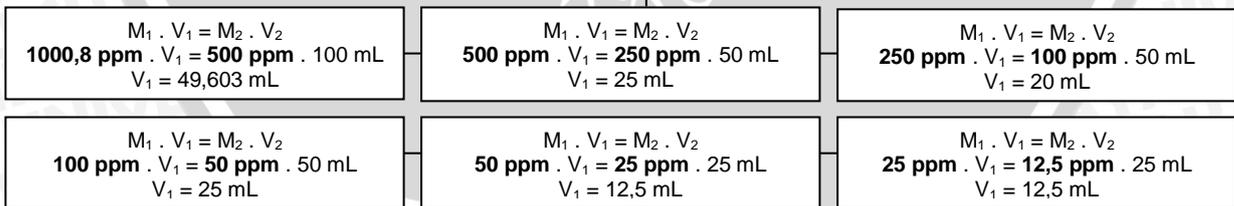
Gambar 4.3 Langkah pembuatan kurva baku ranitidin HCl dalam akuades

Diambil sampel granul pada bagian atas, tengah dan bawah sebanyak 210 mg

Dilarutkan dalam sejumlah akuades hingga tepat larut, disaring lalu di ad kan hingga 100 mL dengan asumsi secara teoritis jumlah ranitidin dalam granul: $336/700 = x/210$, sehingga $x = 100,8 \text{ mg}$

Larutan Ranitidin 1000,8 ppm dari sampel atas, tengah, dan bawah

Diencerkan secara bertingkat



Larutan Ranitidin 12,5 ppm sampel atas, tengah, dan bawah

Diukur absorbansi dan dihitung kadarnya

Hasil

Gambar 4.4 Langkah uji homogenitas campuran granul



4.6.2.4.3 Sifat Alir Campuran Granul

Tujuan

Sifat alir campuran granul berpengaruh pada saat proses pengisian ke dalam wadah kapsul. Granul dengan sifat alir yang bagus akan menghasilkan kapsul dengan kandungan bahan aktif yang seragam sehingga memiliki efek terapi yang sama.

Metode

Uji sifat alir dilakukan dengan metode corong menggunakan *flodex tester*. Pengujian ini dilakukan setelah granul ditambah dengan fase luar. Langkah uji sifat alir campuran granul adalah sebagai berikut (*American Pharmaceutical Association, 2008*):

- a. Campuran granul ditimbang sebanyak 10 gram.
- b. Alat *flodex tester* disiapkan dengan memasang corong pada ketinggian yang sesuai dengan perkiraan jarak antara puncak kerucut campuran granul yang terbentuk dan ujung corong berkisar antara 2-4 cm, kemudian di atas permukaan datar tempat serbuk akan jatuh dipasang kertas grafik.
- c. Campuran granul perlahan-lahan dimasukkan ke dalam corong yang bagian bawahnya tertutup.
- d. Penutup corong kemudian dibuka dan campuran granul dibiarkan mengalir bebas dan membentuk kerucut. Lalu diukur tinggi (h) dan jari-jari (r) kerucut yang terbentuk.
- e. Sudut diam yang dihitung dengan menggunakan rumus:

$$\tan \alpha = \frac{h}{r} \quad (8)$$

Interpretasi Hasil

Campuran granul yang baik berdasarkan Tabel 4.3 memiliki sudut diam antara 25⁰-35⁰.

Tabel 4.3 Interpretasi Sudut Diam (*American Pharmaceutical Association, 2008*)

Kategori	Sudut Diam (°)
Sangat baik	25-30
Baik	31-35
Agak baik	36-40
Cukup	41-45
Jelek	46-55
Sangat jelek	56-65
Sangat-sangat jelek	>65

4.6.2.5 Pengisian Kapsul

Campuran granul yang telah diuji dan memenuhi spesifikasi ditimbang sebanyak 700 mg tiap kapsul dan dimasukkan dalam cangkang kapsul No. 0 secara manual tanpa bantuan alat.

4.6.3 Evaluasi Kapsul FDDS *Effervescent* Ranitidin

Evaluasi kapsul terdiri dari evaluasi organoleptis, penetapan kadar, keseragaman bobot, sifat apung, dan uji pelepasan obat.

4.6.3.1 Organoleptis

Tujuan

Uji organoleptis bertujuan untuk mengetahui bentuk fisik dari kapsul FDDS *effervescent* ranitidin. Pemeriksaan organoleptis dapat mengidentifikasi ada atau tidaknya ketidakstabilan fisik dari kapsul.

Metode

Uji organoleptis dilakukan secara visual dengan mengamati warna, bau, rasa dan tekstur permukaan beberapa kapsul FDDS *effervescent* ranitidin yang dihasilkan.

Interpretasi Hasil

Kapsul yang dihasilkan berwarna putih biru, tidak berbau, rasa cangkang hambar dan isinya pahit dengan tekstur permukaan yang halus.

4.6.3.2 Penetapan Kadar

Tujuan

Uji penetapan kadar dilakukan untuk mengetahui kesesuaian kadar ranitidin HCl dengan etiket. Kadar yang tidak memenuhi syarat dapat mengakibatkan obat tersebut memiliki efek terapi yang tidak sesuai.

Metode

Penetapan kadar kapsul ranitidin HCl dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Panjang gelombang maksimum dan kurva baku yang digunakan dalam penetapan kadar merupakan panjang gelombang maksimum dan kurva baku yang diperoleh dalam uji homogenitas campuran granul. Langkah penetapan kadar kapsul ranitidin adalah sebagai berikut:

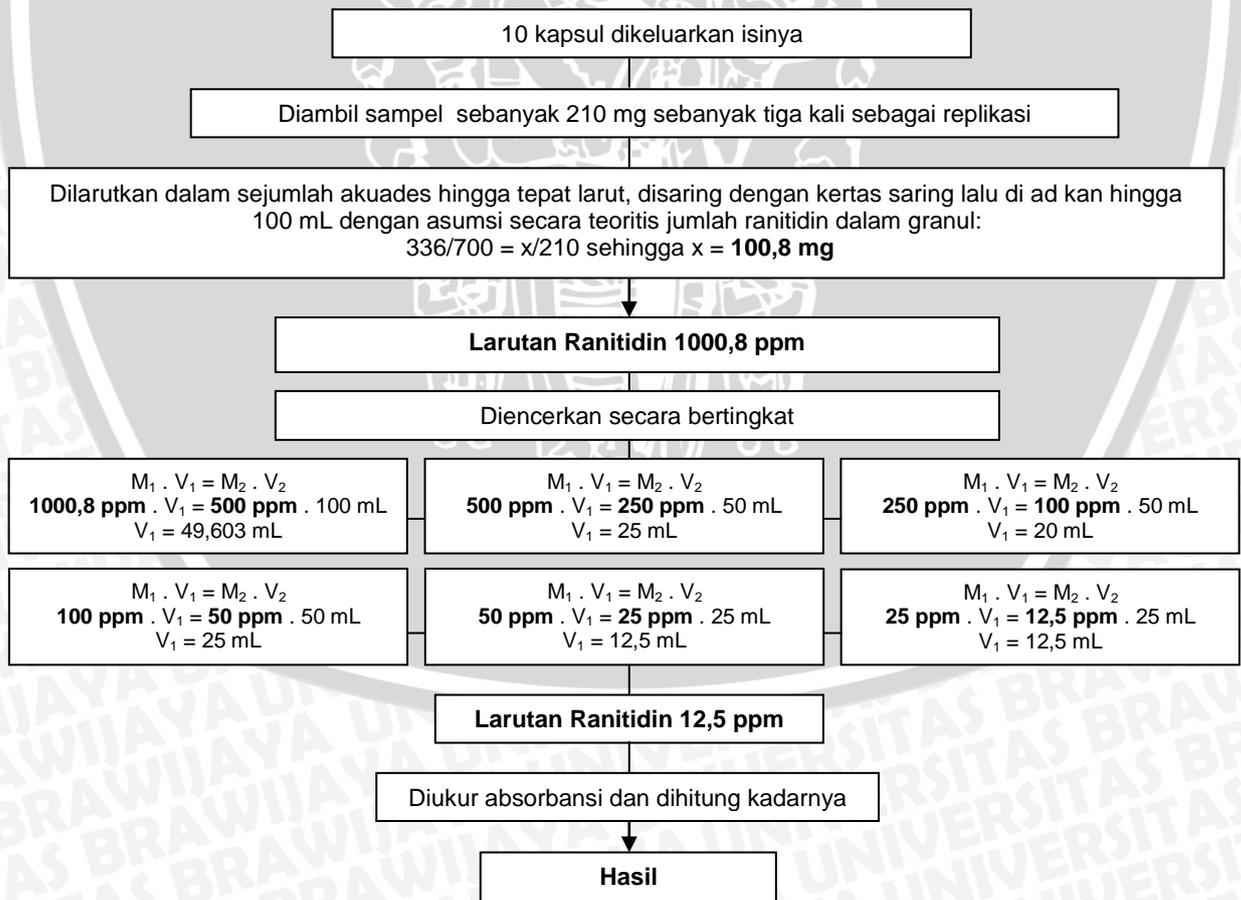
- a. 10 kapsul diambil secara acak.
- b. Masing-masing kapsul dikeluarkan isinya, kemudian ditimbang sebanyak 210 mg, dengan asumsi secara teoritis kadar yang terdapat dalam cuplikan sampel adalah 100,8 mg. Penimbangan dilakukan sebanyak 3 cuplikan sampel sebagai replikasi.
- c. Isi kapsul yang telah ditimbang tersebut dilarutkan dalam sejumlah akuades hingga tepat larut, lalu disaring dengan kertas saring dan ditambah dengan akuades hingga 100 ml.

- d. Secara teori larutan yang didapatkan berkonsentrasi 1008 ppm, larutan tersebut kemudian diencerkan secara bertingkat hingga diperoleh kadar 12,5 ppm dan
- e. Sampel diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum lalu dilakukan perhitungan kadar.

Detail langkah penetapan kadar dapat dilihat pada bagan dalam Gambar 4.5.

Interpretasi Hasil

Kadar ranitidin HCl dalam kapsul adalah antara 90%-110% dari kadar yang tertera di etiket atau setara dengan 302,4 mg-369,6 mg (Depkes RI, 1995).



Gambar 4.5 Langkah penetapan kadar



4.6.3.3 Keseragaman Bobot

Tujuan

Keseragaman bobot merupakan salah satu bentuk evaluasi untuk menjamin keseragaman sediaan. Kapsul yang bobotnya seragam diharapkan akan memiliki kandungan bahan aktif yang sama, sehingga akan mempunyai efek terapi yang sama.

Metode

Langkah uji keragaman bobot kapsul ranitidin adalah sebagai berikut (Depkes RI, 1995):

- a. Kapsul diambil secara acak sebanyak 10.
- b. Masing-masing kapsul ditimbang secara seksama satu persatu dan ditandai.
- c. Setelah dikeluarkan isinya, ditimbang bobot tiap cangkang kapsul.
- d. Dihitung bobot isi kapsul dari data bobot kapsul dan cangkang kapsul.
- e. Dihitung kadar tiap kapsul dengan merujuk pada hasil penetapan kadar yang telah diperoleh.

Interpretasi Hasil

Nilai simpangan baku relatif dari 10 kapsul tidak boleh lebih dari 6% dan semua kadarnya harus masuk dalam rentang 90%-110% dari kadar yang tertera di etiket atau setara dengan 302,4mg-369,6mg (Depkes RI, 1995).

4.6.3.4 Sifat Apung

Tujuan

Uji sifat apung dilakukan untuk mengamati waktu total terapung dari kapsul. Waktu total terapung merupakan durasi waktu kapsul untuk tetap mengapung di permukaan media pengamatan.

Metode

Pengamatan dilakukan secara visual dengan dua metode. Total waktu terapan kapsul diamati dalam *chamber* berisi 100 mL HCl 0,1 N (pH 1,2) sesuai dengan metode yang dilakukan oleh Rosa *et al.*, (1994), kemudian dilakukan pengamatan dalam alat uji disolusi apparatus II (dayung) berisi 900 mL HCl 0,1 N (pH 1,2) dengan kecepatan 50 rpm pada suhu $36 \pm 0,5$ °C.

Interpretasi Hasil

Total waktu terapan kapsul tidak kurang dari 12 jam.

4.6.3.5 Uji Pelepasan Obat

Tujuan

Uji pelepasan obat dilakukan untuk mengetahui jumlah obat yang terlepas tiap satuan waktu. Uji pelepasan obat merupakan salah satu kontrol kualitas yang dapat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas dari obat. Pada sediaan lepas lambat pelepasan obat berlangsung secara tertunda dan bertahap.

Metode

Uji pelepasan kapsul *FDDES effervescent* ranitidin dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi apparatus II (dayung) berisi medium 900 mL 0,1 N HCl dengan kecepatan 50 rpm pada suhu $37 \pm 0,5$ °C selama 6 jam (Depkes RI, 1995; *American Pharmaceutical Association*, 2007).

Pengukuran konsentrasi ranitidin HCl dalam uji pelepasan obat dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Larutan baku induk untuk uji pelepasan dibuat dengan melarutkan 40 mg ranitidin dalam HCl 0,1 N hingga 100 ml. Larutan ranitidin tersebut kemudian diencerkan

secara bertingkat hingga diperoleh larutan baku kerja dengan kadar 75 ppm, 100 ppm, 150 ppm, 200 ppm, dan 225 ppm. Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan mengukur serapan larutan ranitidin HCl dalam HCl 0,1 N kadar 225 ppm dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang antara 200-400 nm. Metode pengambilan sampel untuk uji pelepasan obat kapsul FDDS *effervescent* ranitidin HCl adalah sebagai berikut:

- Sampel diambil sebanyak 10 mL pada jam ke 1, 2, 3, 4, dan 6. Setiap selesai pengambilan sampel dilakukan penggantian 10 mL media baru.
- Sampel disaring dengan kertas saring dan diukur absorbansinya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum.
- Kadar ranitidin tiap sampel dihitung dan dibuat kurva profil pelepasan ranitidin.

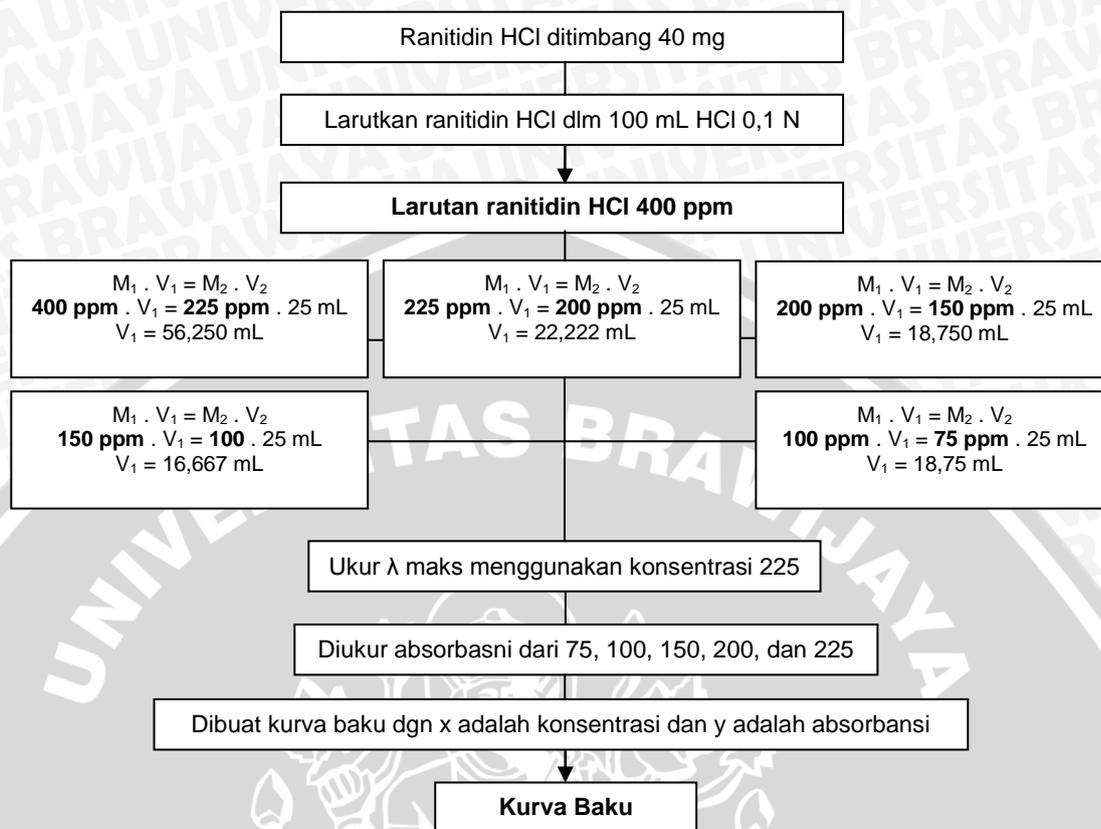
Detail metode pembuatan kurva baku ranitidin dalam HCl 0,1 N dapat dilihat pada bagan dalam Gambar 4.6.

Interpretasi

Persentase kadar ranitidin yang terlepas tiap satuan waktunya memenuhi spesifikasi sesuai dengan perhitungan menurut Dave *et al.* (2004) yang dapat dilihat pada Tabel 4.4.

Tabel 4.4 Persyaratan Pelepasan FDDS Ranitidin HCl (Dave *et al.*, 2004)

Waktu (Jam)	Persyaratan Pelepasan	
	mg	%
1	108,11	32,18
2	128,80	38,33
3	149,52	44,50
4	170,24	50,67
6	211,68	63,00
8	253,12	75,33
12	336,00	100,0



Gambar 4.6 Langkah pembuatan kurva baku ranitidin HCl dalam HCl 0,1 N

Rangkuman spesifikasi untuk evaluasi kapsul FDDS *effervescent* ranitidin ditunjukkan dalam Tabel 4.5

Tabel 4.5 Spesifikasi Kapsul FDDS *Effervescent* Ranitidin

Kategori	Spesifikasi
Organoleptis	Kapsul berwarna biru putih, tidak berbau, cangkang tidak berasa, isi kapsul berwarna pahit, dan tekstur halus.
Penetapan Kadar	Kadar kapsul masuk dalam rentang 90% -110% atau setara dengan 302,4 mg- 369,6 mg (Depkes RI, 1995).
Keseragaman Bobot	RSD ≤ 6% dan semua kadar kapsul masuk dalam rentang 90%-110% dari yang tertera dalam etiket atau setara dengan 302,4 mg-369,6 mg (Depkes Ri, 1995)
Sifat Apung	Total waktu terapung tidak kurang dari 12 jam
Pelepasan Obat	Memenuhi persyaratan pelepasan FDDS, merujuk pada Tabel 4.4 (Dave <i>et al.</i> , 2004).

4.7 Analisis Data

4.7.1 Analisis Statistik

Analisis data secara statistik dilakukan dengan menggunakan program SPSS 16. Uji statistik dilakukan dengan metode uji Independent T-Test atau uji non parametrik Mann-Whitney karena kedua kelompok data (formula 1 dan 2) tidak saling berkaitan. Analisis statistik dilakukan terhadap data persentase kadar ranitidin HCl yang terlepas tiap satuan waktu dari formula 1 dan formula 2. Sebelum dilakukan uji Independent T-Test atau Mann-Whitney terlebih dahulu sampel diuji normalitas datanya dengan uji Saphiro Wilk karena jumlah data kurang dari 50 dan juga dilakukan uji homogenitas data antar formula dengan Levene's Test. Data dikatakan memiliki distribusi normal dan homogen apabila nilai signifikansi (p) $>0,05$. Jika data memiliki distribusi normal maka uji yang dilakukan adalah uji Independent T-Test sedangkan data yang distribusinya tidak normal menggunakan Mann-Whitney. Uji Independent T-Test atau Mann-Whitney dilakukan dengan derajat kepercayaan 0,95 ($p=0,05$). Bila nilai p yang dihasilkan $<0,05$ maka terdapat perbedaan yang bermakna atau signifikan antara data formula 1 dan formula 2.

4.7.2 Analisis Kinetika Pelepasan Obat

Analisis kinetika pelepasan obat dilakukan dengan memplotkan data hasil uji pelepasan obat ke dalam model kinetika pelepasan orde nol, orde satu, Hixon-Crowell, Higuchi, dan Korsmeyer-Peppas. Pada persamaan orde nol plot data yang digunakan adalah perbandingan antara waktu dan persentase ranitidin HCl yang terlepas, sedangkan untuk orde nol plot data yang digunakan adalah log persentase ranitidin yang terlepas dibandingkan

dengan waktu. Pada model pelepasan Hixon-Crowell plot data yang digunakan adalah akar pangkat tiga dari persentase kadar yang terlepas dibandingkan dengan waktu. Model pelepasan Higuchi menggunakan plot data persentase ranitidin yang terlepas dibandingkan dengan akar kuadrat waktu, dan model Koorsmeyer-Peppas menggunakan log persentase obat yang terlepas dibandingkan dengan log waktu.

Penentuan kinetika pelepasan obat dapat dilihat dari harga R^2 dari persamaan regresi linear yang didapatkan dari masing hasil plot model kinetika pelepasan obat. Nilai R^2 yang paling mendekati satu dianggap kinetikanya mengikuti pelepasan persamaan regresi dari orde yang bersangkutan. Mekanisme pelepasan obat dapat diketahui berdasarkan persamaan Kormsmeier-Peppas. Analisis mekanisme pelepasan diperhatikan berdasarkan nilai eksponen pelepasan (n) yang merupakan slope dari persamaan regresi linear Kormsmeier-Peppas (Chavda and Patel, 2011).