

Koproses Karagenan-Pragelatinasi Pati Singkong Propionat sebagai Eksipien Sediaan Tablet Mengapung

Junaedi, Iskandarsyah, dan Effionora Anwar

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

Keywords: *carrageenan, PCSP, coprocess excipients, floating tablets.*

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

Kata kunci: karagenan, PPSP, eksipien koproses, tablet mengapung.

Fakultas Farmasi, Universitas
Indonesia, Kampus Baru UI,
Depok

Korespondensi:

Junaedi

Email : junaedi.marjanu@gmail.com

PENDAHULUAN

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

Karagenan merupakan getah rumput laut yang didapat dari hasil ekstraksi rumput laut merah (*Rhodophyceae*) yang menggunakan air panas atau larutan alkali pada temperatur tinggi, kemudian diendapkan melalui alkohol atau KOH. Jenis karagenan yang banyak diteliti adalah kappa karagenan merupakan senyawa hidrokoloid yang dihasilkan dari rumput laut *Euchema cottonii* dan iota karagenan dari *Euchemaspinosum* (1). Kombinasi kappa dan iota karagenan (1:1) dapat meningkatkan elastisitas gel (2).

Koproses merupakan suatu konsep baru dari dua atau lebih eksipien yang berinteraksi pada tingkatan partikel. Eksipien yang mengalami koproses dibuat dengan cara menggabungkan satu eksipien ke dalam struktur partikel dari eksipien lain menggunakan proses seperti *co-drying*. Produk ko-proses yang dua polimer yang berbeda sifat fungsional, setelah terjadinya proses pengeringan, menghasilkan karakteristik baru yang berbeda dari polimer asalnya, seperti meningkatkan viskositas atau meningkatkan kekuatan gel, tetapi tidak terjadi reaksi secara kimiawi (3).

Pada penelitian ini digunakan eksipien koproses dari campuran kappa dan iota karagenan pada perbandingan tertentu yang dikombinasi dengan prigelatinasi pati singkong propionat (PPSP) dengan perbandingan tertentu untuk meningkatkan kemampuan mengapung dari sediaan tablet. Campuran kedua jenis karagenan tersebut penting untuk mendapatkan kekuatan gel yang baik. Kombinasi antara PPSP dengan campuran Kappa dan iota karagenan diharapkan dapat menghasilkan sifat sinergisme yang meng-

hasilkan hidrogel yang kuat dan dapat digunakan dalam sediaan gastroretentif.

Sebagai model obat digunakan famotidin yang banyak diresepkan untuk tukak lambung. Famotidin adalah reseptor antagonis histamin H₂, selain untuk tukak lambung juga digunakan untuk ulkus duodenum, Sindrom Zollinger-Ellison dan refluk gastroesophageal. Dosis pada esofagitis 2 kali sehari 20-40 mg, tukak lambung-usus satu kali sehari 40 mg pada malam hari. Waktu paruhnya yang singkat (2,5-4,0 jam), absorpsinya yang baik di saluran cerna, efek sampingnya yang tergantung dosis dan fluktuasi kadarnya dalam darah serta pemakaiannya yang lama menjadi alasan pemilihan famotidin sebagai model obat (4).

BAHAN DAN METODE

Bahan

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

Metode

Pembuatan Eksipien Koproses Pregelatinasi Pati Singkong Propionat (PPSP)-Karagenan

Pregelatinasi pati singkong propionat telah dibuat sebelumnya dengan metode esterifikasi menggunakan asam propionat anhidrida dalam medium aquades, pada pH 8-9 dengan penambahan NaOH 1 N (5).

PPSP dan karagenan dibuat larutan dengan aqua destilata suhu 70°C masing-masing sebanyak 5%. Kemudian kedua larutan tersebut dicampur dengan perbandingan seperti yang tercantum pada Tabel 1. Campuran diaduk dengan menggunakan *homogenizer* 1000 rpm selama 30 menit dan dilakukan pengeringan dengan alat *double drum drier*. Serpihan yang diperoleh di-

haluskan dengan *disc mill* yang didalamnya terdapat pengayak dengan ukuran 60 mesh.

Tabel 1. Perbandingan Koproses PPSP dengan Kappa dan Iota Karagenan

Sampel	A	B	C
PSP	1	2	3
Kappa - Iota	1	1	1

Formulasi tablet mengapung famotidin

Setelah melalui *pre-eliminary study* tablet mengapung yang mengandung famotidin dengan dosis 40 mg dan bobot kurang lebih 500mg, dibuat dengan menggunakan empat formula seperti terlihat pada tabel 2 di bawah, dengan metode granulasi basah.

Evaluasi fisik sediaan tablet mengapung famotidin

Sejumlah tablet mengapung dievaluasi sifat fisiknya meliputi keseragaman bobot, keseragaman ukuran, keregasan dan kekerasannya sesuai dengan ketentuan yang tercantum di farmakope (6).

Tabel 2. Formula Tablet Mengapung Famotidin

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

Keterangan :

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

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

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

F4 : Formula kontrol dengan HPMC

Uji daya mengembang (Swelling Test)

Uji ini dilakukan dengan membandingkan bobot tablet sebelum dan setelah dimasukkan ke dalam media larutan HCl 0,1 N pH 1,2 pada 37°C selama 1 jam (7). Pengujian dilakukan triplo. Daya mengembang setelah 1 jam dihitung dengan rumus berikut :

$$S = \frac{w_2 - w_1}{w_1} \times 100\%$$

Keterangan :

S = Daya mengembang (%)

W1 = berat tablet sebelum mengembang

W2 = berat tablet setelah mengembang

Uji Keterapungan (Buoyancy Test)

Sebuah tablet dimasukkan ke dalam gelas Beaker yang berisi 100 ml asam klorida 0,1 N pH 1,2 pada suhu 37°C. Kemudian tablet diamati dan dicatat waktu yang dibutuhkan tablet tersebut untuk mengapung (dihitung sejak tablet tersebut dimasukkan ke dalam gelas Beaker) dan lamanya tablet tersebut mengapung (dihitung sejak tablet tersebut mulai mengapung) (8).

Profil Pelepasan Obat

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

Profil pelepasan obat kemudian dianalisa dengan mencocokkannya dengan beberapa persamaan kinetika pelepasan sebagai berikut (9):

Kinetika pelepasan	Persamaan
Orde Nol	$Q_t/Q_0 = k_0 t$
Orde Satu	$\ln Q_t/Q_0 = k_1 t$
Higuchi	$Q_t/Q_0 = kHt^{1/2}$
Korsmeyer-Peppas	$Q_t/Q_0 = k t^n$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan Eksipien Koproses Pregelatinisasi Pati Singkong Propionat (PPSP)-Karagenan

Pregelatinasi pati singkong propionat telah dibuat sebelumnya dengan metode esterifikasi menggunakan asam propionat anhidrat dengan medium aquades, pada pH 8-9 dengan penambahan NaOH 1 N. Prigelatinasi pati singkong propionat yang digunakan dalam penelitian ini memiliki derajat substitusi sekitar 0,2 (5).

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

Serbuk yang dihasilkan kasar dan ringan serta memiliki warna dari kuning muda hingga putih gading. Warna kuning muda diperoleh pada ko-

proses A dan B. Pada koproses C menghasilkan serbuk yang berwarna putih gading, mendekati warna PPSP. Rendemen proses yang dihasilkan koproses A 66,16 %, koproses B 74,16%, koproses C 90%.

Tablet Mengapung Famotidin

Pada penelitian ini, tablet mengapung famotidin HCl dibuat dengan metode granulasi basah. Metode granulasi basah dipilih karena eksipien koproses yang dihasilkan tidak dapat dicetak langsung. Pembuatan tablet yang dicetak langsung menyebabkan tablet segera hancur setelah dimasukkan ke dalam medium HCl 0,1 N. Hal ini terjadi karena fase asam dan basa (*gas forming*) didalam tablet terbasahi oleh HCl 0,1 N dan bereaksi menghasilkan gas karbondioksida yang segera mendesak keluar tablet sehingga tablet akan pecah seperti tablet *effervescent*. Dengan metoda granulasi basah, gas forming akan terjepit di dalam matriks polimer yang digunakan sebagai pengisi sehingga gas forming tidak akan segera bereaksi saat berkontak dengan HCl 0,1 N, melainkan bereaksi setelah beberapa saat. Gas karbondioksida yang terbentuk tidak dapat keluar dari tablet dan terperangkap oleh lapisan gel hidrokoloid dari polimer yang digunakan. Hal itu menyebabkan tablet tersebut bergerak ke atas dan mengapung sehingga bertahan lebih lama dalam HCl 0,1 N (10).

HPMC digunakan sebagai kombinasi dalam formulasi ini karena merupakan polimer hidrokoloid pembentuk gel tingkat tinggi sehingga mampu memerangkap CO_2 dengan baik dan mampu mengapung dalam waktu lama (8).

Evaluasi Tablet Mengapung Famotidin

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

Dari segi keseragaman ukuran, tablet pada semua formula memenuhi persyaratan keseraga-

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

Kekerasan tablet untuk ke empat formula berkisar antara 5-6 kP. Seperti diketahui laju alir dan kompresibilitas granul dapat mempengaruhi kekerasan tablet yang dihasilkan. Namun selain itu, kekerasan tablet juga dipengaruhi oleh polimer yang dikandungnya. Dapat dilihat pada tabel 3, ternyata semua formula F1, F2 dan F4 mempunyai laju alir dan kompresibilitas yang baik sedangkan F3 mempunyai kompresibilitas yang sedang. Semua formula memenuhi syarat keregangan tablet yakni kurang dari 1%. Keregangan tablet umumnya berhubungan dengan kekerasannya. Formula 1 mempunyai keregangan yang lebih rendah dari ketiga formula lainnya.

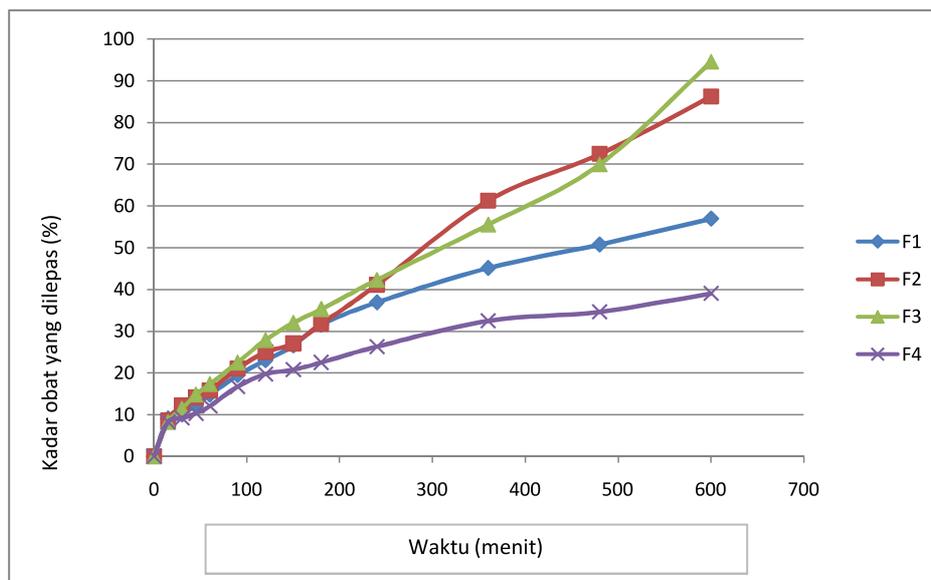
Profil Pelepasan Obat

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

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

Tabel 3. Hasil Evaluasi Massa Tablet dan Tablet Mengapung

Parameter	F1	F2	F3	F4
indeks kompresibilitas	12.78	14.69	18.29	12.04
Rasio Hausner	1.14	1.17	1.22	1.13
Laju Alir (g/det)	7.212	8.28	8.08	6.7
Sudut Reposa	26.2	28.5	28.2	25.6
Keseragaman Bobot	500.25 ± 1.97	499.55 ± 1.905	499.9 ± 2.183	500.5 ± 1.762
Keseragaman Ukuran (mm)				
Diameter	12.2 ± 0.027	12.095 ± 0.07	12.1 ± 0.026	12.124 ± 0.049
Tebal	4.21 ± 0.07	4.19 ± 0.057	4.17 ± 0.038	4.436 ± 0.003
Kekerasan (kp)	5.69 ± 0.33	5.64 ± 0.28	5.53 ± 0.19	5.47 ± 0.17
Keregangan (%)	0.11 ± 0.0	0.55 ± 0.0	0.899 ± 0.0	0.390 ± 0.0
Kandungan Obat (%)	98.53 ± 0.66	95.97 ± 0.697	98.193 ± 0.34	98.53 ± 0.34
Waktu awal mengapung (menit)	11.42 ± 1.53	15.45 ± 52	17,18 ± 1.58	8,28 ± 2.54
Lama mengapung (menit)	18,5 jam	12,4 jam	12,8 jam	22,5 jam



Gambar 1. Profil Pelepasan Famotidin dari Matriks Tablet Mengapung

Tabel 4. Model Kinetika Pelepasan Obat

PARAMETER	Order Nol	Model kinetika pelepasan obat		
		Order Satu	Higuchi Korsmeyer-Peppas	
			F1	
r	0.9763	0.9052	0.9967	0.9910
k	0.0008	0.0029	0.0248	0.0186
n				0.5367
			F2	
r	0.9972	0.9487	0.9819	0.9865
k	0.0014	0.0036	0.0390	0.0140
n				0.6276
			F3	
r	0.9956	0.9324	0.9794	0.9948
k	0.0014	0.0036	0.0395	0.0138
n				0.6367
			F4	
r	0.9661	0.8983	0.9952	0.9896
k	0.0005	0.0024	0.0158	0.0022
n				0.4494

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

fil pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde satu menunjukkan kecepatan pelepasan obat yang tergantung konsentrasi obat di dalamnya. Kinetika Higuchi menjelaskan profil pelepasan obat yang tergantung oleh akar waktu. Kecepatan pelepasan obat makin lama makin lambat. Dari tiap persamaan kinetika yang dicocokkan, diperoleh nilai konstanta pelepasan obat (k), koefisien korelasi (r), dan nilai eksponen difusi Peppas (n) (9).

Berdasarkan data pada tabel 4 bahwa formula 2 dan formula 3 mengikuti kinetika orde nol, sedangkan formula 1 dan formula 4 mengikuti kinetika Higuchi.

Mekanisme pelepasan obat dapat diketahui berdasarkan persamaan Korsmeyer-Peppas. Analisis mekanisme pelepasannya diperhatikan berdasarkan nilai n atau eksponen pelepasan. Untuk sediaan dengan geometri silindris seperti tablet, jika nilai $n < 0,45$ maka pelepasan zat aktif mengikuti mekanisme difusi Fickian sedangkan jika nilainya berada dalam rentang $0,45 < n < 0,89$ maka pelepasan zat aktif mengikuti mekanisme difusi non-Fickian. Berdasarkan hasil yang ditampilkan pada Tabel 4 diketahui bahwa mekanisme pelepasan obat berbeda-beda. Formula I mempunyai nilai n dalam rentang $0,45 < n < 0,89$ yang berarti pelepasan obatnya mengikuti mekanisme difusi non Fickian. Untuk formula 4 mempunyai nilai $n < 0,45$ yang berarti pelepasan obatnya mengikuti mekanisme pelepasan difusi Fickian. Pada mekanisme ini, pelepasan zat ak-

tif disebabkan oleh difusi terkendali. Pelepasan obat terjadi karena medium disolusi memasuki matriks polimer kemudian melarutkan dan mengangkut obat yang terlarut tersebut keluar dari dalam matriks melalui pori-pori matriks. Karena mengikuti kinetika Higuchi, pelepasan obat dari dalam sediaan tidak konstan pada setiap waktu, melainkan lebih lambat. Hal itu terjadi karena jarak difusi obat dari dalam pori-pori sediaan makin besar, sehingga membutuhkan waktu yang lebih lama untuk membawa obat tersebut keluar dari dalam sediaan (9).

KESIMPULAN

Pembuatan excipien koproses antara PPSP dengan campuran karagenan kappa:lota dengan perbandingan 1:1 dapat meningkatkan nilai fungsionalnya dibanding bentuk tunggalnya sehingga dapat dimanfaatkan sebagai matriks pada sediaan tablet mengapung.

DAFTAR PUSTAKA

1. Venugopal. Seaweed Hydrocolloid in Marine Products for Healthcare. CRC Press. 2008: 297-338.
2. Guisley KB, Stanley NF, Whitehouse PA. Carrageenan. Dalam Handbook of Water Soluble Gums and Resin. Mc Graw Hill Book Company. New York; 1980: 1-29.
3. Nachaegari KS, Bansal AK. Coprocessed excipients for Solid Dosage Forms. Pharmaceutical Technology. 2004: 54-58.
4. Jaimini M, Rana AC, Tanwar YS. Formulation and Evaluation of Famotidine Floating Tablets. Current Drug Delivery; 2007: 4:51-55.
5. Anwar EA, Komariah E, Junaedi. Preparation and Characterization of Coprocessed Excipient Carragenan-Pregelatinized Cassava Starch Propionate as a Matrix in The Gastroretentive Dosage Forms. Jurnal Makara Sains; 2011: 15: 148 - 154.
6. Anonim. The United State Pharmacopeia 26th edition and National Formulary 23rd edition. United State Pharmacopeial Convention, Inc, Toronto; 2006.
7. MaheshD, ChavanpatilP, JainS, ChaudhariR. Novel sustained release,swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for ofloxacin. Int.J.Pharm; 2006.316: 86-92.
8. Dave BS, Avani FA, Madhabhai. Gastroretentive drug delivery system for prolonged gastric residence: an overview. Drug Dev.Ind. Pharm; 2004. Vol. 5, 34: 1-6.
9. Peppas NA, Siepmann J. Modelling of Drug Release from Delivery Systems Based On Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC). Advanced Drug Delivery Reviews ; 2000. 48: 139-157.
10. Anwar E, Putri KSS, Surini S. Novel Excipient for Matrix of Floating Tablet Containing Nile Tilapia Gelatin, Chitosan and Cellulose Derivatives. J.Med. Sci; 2011.