

**FORMULASI TABLET *FLOATING* EFERVESEN RANITIDIN HCL
DENGAN KOMBINASI POLIMER PEKTIN DAN *XANTHAN GUM***



CHRISTIAN HELVIN GUNAWAN

2443010028

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2014

**FORMULASI TABLET *FLOATING* EFERVESEN RANITIDIN HCL
DENGAN KOMBINASI POLIMER PEKTIN DAN *XANTHAN GUM***

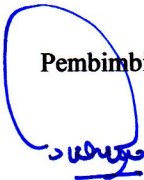
SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

**OLEH
CHRISTIAN HELVIN GUNAWAN
2443010028**

Telah disetujui pada tanggal 12 Juli 2014 dan dinyatakan **LULUS**

Pembimbing I



Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., G. Dip.Sc., Apt.
NIK. 241.90.0176

Pembimbing II



Henry K.S., M.Si., S.Si., Apt.
NIK.241.97.0283

Mengetahui
Ketua penguji



Dr. Lannie Hadisoewignyo, S.Si., M.Si., Apt
NIK. 241.01.0501

LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : Formulasi Tablet *Floating* Efervesen Ranitidin HCl dengan Kombinasi Polimer Pektin dan *Xanthan Gum* untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 12 Juli 2014



Christian Helvin Gunawan

2443010028

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 4 Agustus 2014



Christian Helvin Gunawan

2443010028

ABSTRAK

FORMULASI TABLET *FLOATING* EFERVESEN RANITIDIN HCL DENGAN KOMBINASI POLIMER PEKTIN DAN *XANTHAN GUM*

Christian Helvin Gunawan
2443010028

Ranitidin HCl merupakan obat antagonis reseptor histamin H₂ yang diresepkan untuk pengobatan tukak usus, tukak lambung, sindrom Zollinger Ellison, refluks gastroesofagus, dan erosive esofagitis yang memiliki ketersediaan hayati relatif 50%. Oleh karena itu, ranitidin HCl perlu diformulasikan dalam bentuk tablet lepas lambat dengan sistem *floating* untuk meningkatkan absorpsi obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan formula tablet *floating* efervesen ranitidin dengan menggunakan kombinasi polimer pektin dan *xanthan gum*, dan mengetahui pengaruh komposisi matrik terhadap *floating time*, *floating lag time*, konstanta laju disolusi, persen obat terlepas pada jam ke 12, dan persen efisiensi disolusi pada jam ke 12 tablet ranitidin hidroklorida. Pembuatan tablet menggunakan metode cetak langsung. Uji yang dilakukan meliputi uji mutu fisik massa tablet, uji mutu fisik tablet, uji *floating time*, *floating lag time* serta pelepasan obat selama 12 jam. Melalui program optimasi *Design-Expert*, formula optimum dapat diperoleh. Hasilnya menunjukkan bahwa *xanthan gum* membentuk gel lebih cepat dari pektin. Dari hasil uji statistik, total konsentrasi, rasio perbandingan, serta interaksi keduanya berpengaruh signifikan terhadap *floating lag time*, konstanta laju disolusi, %ED₇₂₀, dan %WT₇₂₀. Formula optimum dapat diperoleh dengan menggunakan total konsentrasi polimer pektin dan *xanthan gum* sebesar 22,35% dan dengan rasio perbandingan 1 : 4,24. Yang akan memberikan prediksi hasil respon konstanta laju disolusi 0,1756%; %ED₇₂₀ 50,58%; %W_{t720} 68,81%; dan *floating lag time* 6,33 menit.

Kata Kunci : *Floating*; efervesen; ranitidinHCl; pektin; *xanthan gum*.

ABSTRACT

FORMULATION OF RANITIDINE HYDROCHLORIDE *FLOATING* EFFERVESCENT TABLET USING A COMBINATION OF PECTIN AND XANTHAN GUM POLYMERS

Christian Helvin Gunawan
2443010028

Ranitidine HCl is an H₂-receptor antagonist drug that is prescribed to treat intestinal ulcer, gastric ulcer, Zollinger Ellison syndrome, gastroesophageal reflux, and erosive esophagitis. It has a relative bioavailability of 50%. Therefore ranitidine HCl is needed to be formulated as a sustained release tablet with floating system in order to increase drug absorption. The purpose of this study was to develop floating effervescent tablet formula of ranitidine HCl using a combination of polymers (pectin and xanthan gum), and to investigate the influence of matrix composition on floating time, floating lag time, dissolution rate constant, dissolution efficiency and drug release after 12 hours. Tablets were prepared using direct compression technique. Evaluations employed in this study included the testing of physical quality of tablet mass and tablet, floating time, floating lag time, and the amount of drug release within 12 hours. Through the optimization program Design-Expert, the optimum formula can be obtained. The result showed that xanthan gum formed a gel faster than pectin. From the statistical test results, total concentration, ratio and their interactions significantly influence the dissolution rate, %ED₇₂₀, and %WT₇₂₀ and floating lag time. Optimum formula can be obtained by using the total concentration of pectin and xanthan gum polymer of 22,35% and the ratio of 1 : 4,24. That will give a response prediction results of dissolution rate 0,1756%; ED₇₂₀% 50,58%; Wt₇₂₀% 68,81%; and floating lag time of 6,33 minutes.

Keywords :Floating; effervescent; ranitidine HCl; pectin; xanthan gum

KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas berkat, bimbingan, anugerah-Nya serta kelancaran, dan kekuatan-Nya yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Formulasi Tablet *Floating* Efervesen Ranitidin Hidroklorida Menggunakan Kombinasi Polimer Pektin dan *Xanthan Gum*”. Penelitian ini dilakukan di Unika Widya Mandala Surabaya bertempat di Laboratorium Form. & Tek. Sediaan Solida.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak akan bisa terselesaikan dengan baik tanpa bantuan orang-orang di sekitar. Maka pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Tuhan Yang Maha Esa yang telah membimbing, memberkati, dan memberi rahmatNya yang luar biasa dari awal ide skripsi ditumbuhkan hingga selesainya naskah skripsi ini.
2. Keluarga saya, mama, papa, mak, kong, Adik saya Osvaldo Gunawan yang selalu memberikan semangat, doa, dan dukungan moral serta material untuk dapat menyelesaikan skripsi ini dengan sebaik-baiknya dan tepat waktu.
3. Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., G.Dip.Sc., Apt. dan Henry K.S., M.Si., S.Si., Apt. sebagai sebagai dosen pembimbing yang telah banyak menyediakan waktu, tenaga, saran, dukungan moral, dalam memberikan bimbingan, sehingga dapat membantu saya dalam pengerjaan skripsi ini
4. Dr. Lannie Hadisoewignyo, S.Si., M.Si., Apt. dan Senny Y. Esar, S.Si., M.Si., Apt. sebagai dosen penguji yang telah memberikan

banyak saran dan masukan-masukan yang positif dan berguna untuk skripsi ini.

5. Farida Lanawati Darsono, S.Si., M.Sc., Apt. sebagai wali studi yang dengan tulus telah banyak membantu saya selama menempuh perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
6. Martha Ervina, M.Si., Apt. , Sumi Wijaya, Ph.D., Apt. dan Lisa Sugianto, M.Si., Apt. selaku Dekan, Ketua, dan Sekretaris Program Studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, yang telah menyediakan fasilitas dan pelayanan yang baik selama pengerjaan skripsi ini.
7. Seluruh dosen di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala karena telah membuka wawasan saya tentang dunia kefarmasian.
8. Seluruh laboran, staf tata usaha, dan khususnya Bapak Samsul Archan, yang membantu selama pengerjaan penelitian maupun dalam pengurusan persiapan sidang skripsi.
9. PT. Otto Pharmaceutical yang telah membantu menyediakan bahan untuk penelitian ini.
10. Orang-orang luar biasa yang senantiasa berada di sisi saya Stefanie Setiawan, Roswita Eka Widianti, Fenny Tenojaya, Caterine, Endrilius, Widya Paramitha, dan Yeremia Kevin yang selalu ada saat suka maupun duka dan dengan tulus memberikan dukungan dan semangat.
11. Teman-teman yang membantu sedemikian rupa dalam berbagai hal dari semester awal hingga akhir, serta teman-teman seperjuangan Christian Aldo, Cindy Duanti, Andrian Hartanto, Stevanus William, Harris Kristanto dan Claudia Renata.

Mengingat bahwa skripsi ini merupakan pengalaman belajar dalam merencanakan, melaksanakan, serta menyusun suatu karya ilmiah, maka skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga kritik dan saran dari semua pihak sangat diharapkan. Semoga penelitian ini dapat memberikan sumbangan yang berguna bagi kepentingan masyarakat.

Surabaya, 1 Juni 2014

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xv
BAB	
1 PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar belakang masalah.....	1
1.2. Rumusan masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.4. Hipotesis Penelitian	5
1.5. Manfaat Penelitian.....	5
2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Tinjauan tentang tablet lepas lambat	6
2.2. Tinjauan tentang sistem penghantaran obat gastroretentif	6
2.2.1. Prinsip sistem penghantaran obat gastroretentif..	6
2.2.2. Obat yang sesuai untuk sistem penghantaran obat gastroretentif.....	7
2.3. Tinjauan tentang sistem floating	7
2.3.1. Sistem <i>floating non</i> efervesen.....	7
2.3.2. Sistem <i>floating</i> efervesen	8
2.4. Tinjauan tentang sistem matriks koloid hidrofilik.....	8
2.5. Tinjauan tentang bahan aktif.....	9

2.5.1.	Ranitidin hidroklorida	9
2.5.2.	Perhitungan dosis ranitidin hidroklorida	10
2.6.	Tinjauan tentang polimer hidrofilik.....	11
2.6.1.	Pektin	11
2.6.2.	<i>Xanthan gum</i>	12
2.7.	Tinjauan tentang bahan tambahan tablet.....	14
2.7.1.	Bahan pengisi	14
2.7.2.	Bahan pengikat	14
2.7.3.	Bahan penghancur.....	14
2.7.4.	Bahan pelicin	14
2.7.5.	Bahan pelincir.....	15
2.8.	Tinjauan tentang metode cetak langsung	15
2.9.	Tinjauan tentang uji mutu serbuk penyusun tablet	15
2.9.1.	Uji kadar air.....	15
2.9.2.	Uji karakteristik aliran massa tablet	16
2.10.	Tinjauan tentang mutu fisik tablet	18
2.10.1.	Keseragaman bobot.....	18
2.10.2.	Kekerasan tablet.....	19
2.10.3.	Daya hancur (friabilitas).....	19
2.10.4.	Waktu hancur tablet	19
2.10.5.	Keseragaman ukuran.....	20
2.10.6.	Penetapan kadar ranitidin hidroklorida.....	20
2.10.7.	Uji disolusi	22
2.10.8.	Tinjauan tentang uji tablet floating	25
2.11.	Tinjauan tentang penelitian terdahulu.....	26
2.12.	Tinjauan tentang <i>factorial design</i>	26
3	METODE PENELITIAN.....	28
3.1.	Bahan dan alat.....	28

3.1.1. Bahan	28
3.1.2. Alat	28
3.2. Metode penelitian	28
3.2.1. Rancangan penelitian	28
3.2.2. Penentuan formula	29
3.2.3. Proses pembuatan tablet lepas lambat ranitidin hidroklorida.....	30
3.3. Uji mutu fisik granul	30
3.3.1. Uji waktu alir dan sudut diam granul	30
3.3.2. Uji densitas granul	31
3.3.3. Penentuan kadar air.....	31
3.4. Uji mutu fisik tablet.....	32
3.4.1. Keseragaman bobot.....	32
3.4.2. Uji kekerasan tablet.....	32
3.4.3. Uji kerapuhan tablet.....	33
3.4.4. Uji keseragaman ukuran.....	33
3.5. Penetapan kadar ranitidin hidroklorida.....	33
3.5.1. Pembuatan larutan baku induk ranitidin hidroklorida.....	33
3.5.2. Pengenceran larutan baku ranitidin hidroklorida	33
3.5.3. Penentuan panjang gelombang maksimum.....	34
3.5.4. Pembuatan kurva baku linieritas.....	34
3.5.5. Selektivitas	35
3.5.6. Akurasi dan presisi.....	35
3.5.7. Penetapan kadar ranitidin hidroklorida dalam tablet.....	36
3.6. Uji <i>floating time</i> dan <i>floating lag time</i>	36
3.7. Uji disolusi.....	36

3.7.1. Selektivitas	36
3.7.2. Akurasi dan presisi.....	37
3.7.3. Uji disolusi	37
3.8. Teknik analisis data.....	38
3.9. Hipotesis statistik	40
4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	44
4.1. Hasil uji sifat fisik massa tablet.....	45
4.2. Hasil Uji Mutu Fisik Tablet	45
4.2.1. Hasil uji keseragaman bobot tablet	45
4.2.2. Hasil uji kekerasan tablet.....	46
4.2.3. Hasil uji kerapuhan tablet.....	48
4.2.4. Hasil uji keseragaman ukuran tablet	49
4.2.5. Hasil uji <i>floating lag time</i> tablet.....	49
4.2.6. Hasil uji <i>floating time</i> tablet	50
4.3. Hasil uji penetapan kadar tablet	51
4.3.1. Penentuan panjang gelombang maksimum.....	51
4.3.2. Selektivitas	52
4.3.3. Pembuatan larutan baku	52
4.3.4. Akurasi dan presisi.....	54
4.3.5. Penetapan kadar	54
4.4. Hasil uji disolusi tablet	55
4.4.1. Hasil uji akurasi dan presisi.....	55
4.4.2. Hasil uji disolusi	56
4.5. Optimasi formula optimum dengan metode <i>factorial design</i>	62
4.5.1. Konstanta laju disolusi	63
4.5.2. %ED ₇₂₀	64
4.5.3. %WT ₇₂₀	65
4.5.4. Floating lag time	66

4.5.5. Respon yang ditentukan untuk mendapatkan daerah optimum.....	67
4.5.6. Hasil prediksi yang didapatkan menggunakan <i>design expert</i>	68
5 KESIMPULAN DAN SARAN	71
5.1. Kesimpulan	71
5.2. Saran.....	71
DAFTAR PUSTAKA.....	72
LAMPIRAN	77

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
4	HASIL UJI MUTU FISIK MASSA TABLET.....	77
5	HASIL UJI KESERAGAMAN BOBOT TABLET <i>FLOATING</i> RANITIDIN HCL.....	78
6	HASIL UJI KEKERASAN TABLET <i>FLOATING</i> RANITIDIN HCL	82
7	HASIL UJI KERAPUHAN TABLET <i>FLOATING</i> RANITIDIN HCL	85
8	HASIL UJI KESERAGAMAN UKURAN TABLET <i>FLOATING</i> RANITIDIN HCL	86
9	HASIL UJI <i>FLOATING LAG TIME</i> TABLET <i>FLOATING</i> RANITIDIN HCL	89
10	HASIL LINIERITAS KURVA BAKU	90
11	HASIL PENETAPAN KADAR TABLET <i>FLOATING</i> RANITIDIN HCL	91
12	HASIL UJI DISOLUSI TABLET <i>FLOATING</i> RANITIDIN HCL.....	93
13	HASIL UJI STATISTIK KESERAGAMAN BOBOT TABLET ANTAR <i>BATCH</i>	105
14	HASIL UJI STATISTIK KESERAGAMAN BOBOT TABLET ANTAR FORMULA	106
15	HASIL UJI STATISTIK KEKERASAN TABLET ANTAR <i>BATCH</i>	108
16	HASIL UJI STATISTIK KEKERASAN TABLET ANTAR FORMULA.....	109
17	HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET ANTAR <i>BATCH</i>	111
18	HASIL UJI STATISTIK KERAPUHAN TABLET ANTAR FORMULA.....	112

19	HASIL UJI STATISTIK KESERAGAMAN UKURAN TABLET ANTAR <i>BATCH</i>	114
20	HASIL UJI STATISTIK KESERAGAMAN UKURAN TABLET ANTAR FORMULA	115
21	HASIL UJI STATISTIK <i>FLOATING LAG TIME</i> TABLET ANTAR <i>BATCH</i>	117
22	HASIL UJI STATISTIK PENETAPAN KADAR TABLET ANTAR <i>BATCH</i>	118
23	HASIL UJI STATISTIK <i>FLOATING LAG TIME</i> TABLET ANTAR FORMULA.....	119
24	HASIL UJI STATISTIK PERSEN PELEPASAN OBAT 12 JAM ANTAR FORMULA	121
25	HASIL UJI STATISTIK PERSEN EFISIENSI DISOLUSI ANTAR FORMULA.....	123
26	HASIL UJI STATISTIK KONSTANTA LAJU DISOLUSI ANTAR FORMULA.....	125
27	HASIL UJI F KURVA BAKU UJI KESAMAAN ANTAR SLOPE DALAM HCL 0,1 N.....	127
28	HASIL PERHITUNGAN KONVERSI NILAI TINGKAT MENJADI NILAI RIIL	130
29	SERTIFIKAT AVICEL PH 102	131
AA.	SERTIFIKAT <i>XANTHAN GUM</i>	132
AB.	SERTIFIKAT NATRIUM BIKARBONAT	133
AC.	SERTIFIKAT MAGNESIUM STEARAT.....	134
AD.	SERTIFIKAT RANITIDIN HCL.....	135
AE.	TABEL R.....	137
AF.	TABEL F.....	138

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Hubungan antara Sifat Alir dan Sudut Diam, <i>Carr's Index</i> , dan <i>Hausner ratio</i>	17
2.2. Syarat keseragaman bobot	19
2.3. Perhitungan uji kesamaan antar slope.....	21
2.4. Akurasi	21
2.5. Interpretasi mekanisme pelepasan secara difusi	25
2.6. Desain percobaan dua faktor dan dua level.....	27
3.1. Desain penggunaan pektin dan <i>xanthan gum</i>	29
3.2. Formula.....	30
3.3. Syarat keseragaman bobot	32
3.4. Pengenceran larutan baku	34
3.5. Akurasi dan presisi penetapan kadar	35
3.6. Akurasi dan presisi disolusi	37
3.7. Tabel kriteria tablet.....	38
3.8. Tabel perhitungan kinetika pelepasan.....	40
4.1. Hasil mutu fisik massa tablet	44
4.2. Hasil uji keseragaman bobot tablet.....	46
4.3. Hasil uji kekerasan tablet.....	47
4.4. Hasil uji kerapuhan tablet	48
4.5. Hasil uji keseragaman ukuran tablet.....	49
4.6. Hasil uji <i>floating lag time</i> tablet.....	49
4.7. Hasil uji <i>floating time</i> tablet.....	50
4.8. Hasil pembuatan kurva baku dalam HCl 0,1 N	53
4.9. Hasil akurasi dan presisi metode penetapan kadar	54
4.10. Hasil uji penetapan kadar ranitidin HCl dalam tablet	55

4.11. Hasil dari uji akurasi presisi uji disolusi	55
4.12. Rata-rata persen obat terlepas	56
4.13. Hasil perhitungan %ED ₇₂₀	60
4.14. Hasil perhitungan konstanta laju disolusi.....	61
4.15. Rangkuman Data Hasil Percobaan dalam <i>Design Expert</i>	63
4.16. Persyaratan yang Ditentukan untuk Mendapatkan Area Optimum.....	68
4.17. Rangkuman Hasil Prediksi Berdasarkan Program Optimasi <i>Design Expert</i>	68
4.18. Perbandingan formula optimum dan formula B	69
4.19. Rangkuman hasil <i>contour plot</i>	69

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Struktur kimia ranitidin.....	10
2.2. Struktur kimia pektin.....	12
2.3. Struktur kimia <i>xanthan gum</i>	13
4.1. Panjang gelombang serapan maksimum ranitidin HCl dalam HCl 0,1 N	51
4.2. Kurva hubungan absorbansi vs konsentrasi larutan baku kerja.....	54
4.3. Profil pelepasan tablet <i>floating</i> ranitidin HCl.....	56
4.4. <i>Contour Plot</i> konstanta laju disolusi.....	64
4.5. <i>Contour Plot</i> %ED ₇₂₀	65
4.6. <i>Contour Plot</i> %W _{t72}	66
4.7. <i>Contour Plot floating lag time</i>	67
4.8. <i>Superimposed Contour Plot</i>	67