

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR SINGKATAN KATA	xix
INTISARI.....	xx
ABSTRACT	xxi
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
A.1. Rumusan Masalah.....	6
A.2. Keaslian Penelitian.....	7
A.3. Urgensi Penelitian	10
B. Tujuan Penelitian	11
BAB II.....	13
TINJAUAN PUSTAKA	13
A. Anatomi, Fisiologi dan Penyakit pada Anjing	13
B. <i>Gastroretentive Drug Delivery System</i> (GRDDS).....	15
C. Bahan Polimer	17
D. Amilum.....	18
D.1. Kandungan amilum.....	18
D.2. Amilosa.....	19

D.3. Amilopektin	20
D.4. Kegunaan amilum	21
E. Uji Pendahuluan Pemeriksaan FGCS	24
E.1. Identifikasi FGCS.....	24
E.2. Uji organoleptik.....	25
E.3. Uji mikroskopik.....	25
E.4. Uji makroskopik	25
E.5. Susut pengeringan	26
E.6. Pengukuran pH	26
E.7. <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM).....	26
E.8. <i>Rapid Visco Analyzer</i> (RVA)	27
E.9. <i>X-Ray Diffraction</i> (XRD)	28
E.10. Spektroskopi <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR)	30
E.11. <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC)	31
E.12. <i>Texture Profile Analyzer</i> (TPA)	32
E.13. Mikroskop polarisasi cahaya	34
E.14. Viskositas	35
E.15. Daya serap air	35
E.16. Daya kembang (<i>swelling power</i>) dan kelarutan amilum	36
F. Uji sifat fisik granul	36
F.1. Uji kelembaban bahan	37
F.2. Uji sifat alir (<i>fluiditas</i>)	37
F.3. Uji bobot jenis dan kompaktibilitas.....	40
F.4. Uji distribusi ukuran partikel	42
G. Monografi bahan	42
H. Optimasi	45

I. <i>Simplex lattice design</i>	47
J. Disolusi	50
K. Model-model matematik untuk pelepasan obat.....	53
L. Korelasi <i>in vitro-in vivo</i>	59
M. Validasi dan verifikasi metode analisis.....	63
N. Landasan Teori	66
O. Hipotesis	69
BAB III	72
CARA PENELITIAN	72
A. Bahan	72
B. Alat	72
C. Pembuatan amilum singkong alami (<i>native cassava starch</i>).....	73
D. Modifikasi <i>Fully Gelatinized Cassava Starch</i> (FGCS)	73
E. Morfologi amilum	74
F. Identifikasi amilum	74
F.1. Uji organoleptik.....	75
F.2. Uji mikroskopik.....	75
F.3. Uji makroskopik	75
F.4. Susut pengeringan.....	75
F.5. Pengukuran pH	76
F.6. Pengujian kadar amilosa-amilopektin	76
F.7. Pengukuran kadar amilosa sampel	77
F.8. <i>Scanning Electron Microscope</i> (SEM).....	78
F.9. <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC).....	78
F.10. <i>Rapid Visco Analyzer</i> (RVA)	78
F.11. Pengukuran spektra <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR)	79

F.12. <i>Energy Dispersive X-Ray Spectroscopy</i> (EDS/EDX).....	80
F.13. <i>Texture Profile Analyzer</i> (TPA)	80
F.14. <i>Birefringence</i>	81
F.15. <i>X-Ray Diffraction</i> (XRD)	81
F.16. Daya kembang (<i>swelling power</i>) dan kelarutan amilum	81
G. Hewan Percobaan	82
H. Rancangan formula menurut <i>simplex lattice design</i>	83
I. Pembuatan granul	84
J. Uji sifat fisik masa granul siap kempa.....	85
K. Pengempaan tablet sediaan NEFT ranitidin HCl.....	87
L. Uji sifat fisik tablet.....	87
M. Uji daya pengapungan <i>in vitro</i>	89
N. Penetapan kadar ranitidin HCl.....	89
O. Uji pelepasan <i>in vitro</i> (uji disolusi)	91
P. Uji Farmakokinetik	93
P.1. Verifikasi metode analisis dengan HPLC untuk penetapan kadar ranitidin HCl pada uji <i>in vivo</i>	93
P.2. Penentuan rumus dan <i>contour plot</i> yang terkait dengan sifat fisik tablet dan pelepasan obat	98
P.3. Penentuan formula optimum berdasarkan persamaan yang diperoleh	98
P.4. Analisis hasil.....	98
BAB IV	100
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	100
A. Determinasi	100
B. Ekstraksi Amilum Singkong	101
C. Modifikasi <i>Fully Gelatinized Cassava Starch</i> (FGCS)	101
D. Karakterisasi <i>Fully Gelatinized Cassava Starch</i> (FGCS).....	102

D.1.	Identifikasi Amilum	102
D.2.	Uji Organoleptik.....	103
D.3.	Karakteristik Kimia.....	104
D.4.	Amilosa dan Amilopektin	106
D.5.	Karakteristik morfologi NCS dan FGCS	106
D.6.	Pengujian Viskositas	110
D.7.	FTIR	111
D.8.	DSC (<i>Differential Scanning Calorimeter</i>)	114
D.9.	XRD	117
D.10.	RVA (<i>Rapid Visco Analyzer</i>).....	118
D.11.	TPA (<i>Texture Profile Analyzer</i>)	119
D.12.	Pengujian <i>Swelling Power</i>	121
E.	Optimasi NEFT Ranitidin HCl	122
E.1.	Evaluasi Sifat Alir Masa Siap Kempa.....	127
E.2.	Sifat Fisik Tablet	129
E.3.	Disolusi.....	134
E.4.	Penentuan formula optimum granul untuk tablet NEFT ranitidin HCl.	135
E.5.	Formulasi NEFT dari <i>run</i> dalam area optimum	137
E.6.	Profil pelepasan ranitidin HCl dari sediaan NEFT dalam medium HCl 0,1 N dengan alat USP Tipe II	141
E.7.	Kinetika pelepasan ranitidin HCl dari sediaan NEFT dalam medium HCl 0,1 N dengan alat USP tipe II.....	143
F.	Usulan Model Pelepasan.....	148
G.	Korelasi <i>In Vitro- In Vivo</i> Sediaan NEFT Ranitidin HCl	155
G.1.	Verifikasi metode penetapan kadar ranitidin HCl untuk uji <i>in vivo</i>	155
G.2.	Penentuan panjang gelombang maksimum	156
G.3.	Selektivitas	156

G.4. Presisi	158
G.5. Akurasi	159
G.6. Linieritas.....	160
G.7. LOD dan LOQ.....	162
H. Korelasi <i>in vitro-in vivo</i>	162
BAB V.....	170
KESIMPULAN DAN SARAN.....	170
A. KESIMPULAN.....	170
B. SARAN.....	171
DAFTAR PUSTAKA	172
LAMPIRAN.....	183
RINGKASAN DISERTASI.....	246
DAFTAR PUBLIKASI ILMIAH	257

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Parameter-parameter tekstur dan definisinya (Rosenthal, 2010)	34
Tabel 2. Hubungan laju alir dengan sifat alir granul (Martin dkk., 2011; Shakya, 2013; Ansel 2014).....	38
Tabel 3. Hubungan sifat alir dan sudut diam (Anastasiades dkk., 2002).....	39
Tabel 4. Hubungan kompaktibilitas dengan sifat alir granulat (Martin dkk., 2011; Shakya, 2013)	42
Tabel 5. Mekanisme transpor obat dari hydrogel (Gavrielidou dkk., 2002).....	58
Tabel 6. Kondisi proses <i>fully gelatinized cassava starch</i> (FGCS).....	74
Tabel 7. Formula ranitidin HCl dengan sistem <i>non-effervescent floating tablets</i>	84
Tabel 8. Proporsi masing-masing komponen menurut <i>simplex lattice design</i>	84
Tabel 9. Formula tablet <i>non-effervescent floating tablets</i> (NEFT) ranitidin HCl.....	85
Tabel 10. Desain penelitian uji in vivo <i>non-effervescent floating tablets</i> (NEFT) ranitidin HCl	96
Tabel 11. Kondisi proses <i>fully gelatinized cassava starch</i> (FGCS).....	102
Tabel 12. Hasil uji organoleptik <i>native cassava starch</i> dan <i>fully gelatinized cassava starch</i>	104
Tabel 13. Karakteristik kimia dari <i>native cassava starch</i> dan <i>fully gelatinized cassava starch</i>	104
Tabel 14. Hasil analisis konsentrasi amilosa dan amilopektin <i>native cassava starch</i> dan <i>fully gelatinized cassava starch</i>	106
Tabel 15. Perubahan daerah <i>amorf</i> dan kristalin dari amilum singkong berdasarkan pengukuran dengan <i>Fourier Transform Infrared</i>	112
Tabel 16. Data spektrum <i>Fourier Transform Infrared native cassava starch</i> dan <i>fully gelatinized cassava starch</i>	113
Tabel 17. Derajat retrogradasi <i>native cassava starch</i> dan <i>fully gelatinized cassava starch</i>	116
Tabel 18. Data profil <i>native cassava starch</i> dan <i>fully gelatinized cassava starch</i>	118

Tabel 19. Profil TPA <i>native cassava starch</i> dan <i>fully gelatinized cassava starch</i> ...	120
Tabel 20. Uji parameter optimasi <i>non-effervescent floating tablets</i> ranitidin HCl ...	123
Tabel 21. Persamaan SLD dan anova hasil optimasi <i>non-effervescent floating tablets</i> ranitidin HCl	124
Tabel 22. Profil <i>contour plot</i> parameter optimasi	125
Tabel 23. <i>Floating lag time</i> (Dewantara dkk., 2019).....	134
Tabel 24. Nilai Q <i>non-effervescent floating tablets</i> ranitidin HCl pada jam pertama, ketiga, keempat dan keenam dengan medium HCl 0,1 N.....	135
Tabel 25. Pemberian nilai dan bobot pada respon untuk optimasi	136
Tabel 26. Formula optimum yang diformulasi dalam area optimum.....	138
Tabel 27. Hasil uji sifat alir masa siap kempa, kekerasan dan kerapuhan tablet yang diformulasi dari formula yang masuk area optimum	139
Tabel 28. Hasil uji <i>floating lag time</i> , lama pengapungan dan kadar zat aktif tablet yang diformulasi dari formula yang masuk area optimum	139
Tabel 29. Kinetika dan mekanisme disolusi tablet <i>floating</i> ranitidin dalam medium HCl 0,1 N dengan alat USP tipe II.....	147
Tabel 30. Konstante perpindahan ranitidin HCl antar kompartemen	153
Tabel 31. hasil pengujian kesaksamaan intra hari ranitidin HCl	158
Tabel 32. Hasil pengujian kesaksamaan antar hari ranitidin HCl.....	159
Tabel 33. Perolehan kembali ranitidin HCl	160
Tabel 34. Batas deteksi dan batas kuantitasi senyawa ranitidin HCl.....	162
Tabel 35. Parameter farmakokinetik tablet ranitidin setelah pemberian peroral pada anjing (dihitung dengan metode residual).....	165
Tabel 36. Perhitungan fraksi obat yang terabsorpsi dan tidak terabsorpsi.....	167
Tabel 37. Profil korelasi <i>in vitro-in vivo correlation</i> hubungan antara ranitidin terdisolusi versus fraksi obat yang diabsorpsi	168

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Saluran pencernaan pada anjing (Isnaeni, 2006).....	14
Gambar 2. Struktur kimia amilum (National Center for Biotechnology Information, 2021).....	19
Gambar 3. Struktur kimia amilosa (Johannes, 2012).....	20
Gambar 4. Struktur kimia amilopektin (Azeredo dkk., 2014)	21
Gambar 5. Mekanisme gelatinasi amilum (Soebagio, 2009)	23
Gambar 6. <i>Amylo-graphic Rapid Visco Analyzer</i> (RVA) (Kaur dkk., 2011)	28
Gambar 7. Tipe Kurva Kristalinitas Amilum (Tang dkk., 2001).....	30
Gambar 8. Kurva <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC), <i>To (onset temperature)</i> , <i>Tp (peak temperature)</i> , <i>Tc (conclusion temperature)</i> (Wang dkk., 2003; Khomsatin, 2012).....	32
Gambar 9. Grafik <i>Texture Profile Analyzer</i> (TPA) (Indiarto dkk., 2012)	33
Gambar 10. Alat pengukur sudut diam dengan metode corong (Martin dkk., 2011; Shakya, 2013).....	40
Gambar 11. Struktur molekul HPMC (Febryanto, 2016)	44
Gambar 12. Struktur molekul ranitidin HCl (Dave dkk., 2004)	45
Gambar 13. Desain <i>simplex lattice design quadratic model</i> untuk 3 faktor (Sulaiman, 2012).....	49
Gambar 14. Disolusi obat dari suatu padatan matriks (USP, 2011).....	50
Gambar 15. Proses pengembangan produk sediaan <i>extended-release</i> (Aleksovski dkk., 2015).....	63
Gambar 16. <i>Manihot esculenta</i> Crantz	100
Gambar 17. Identifikasi (a) amilum <i>native cassava starch</i> dan (b) <i>fully gelatinized cassava starch</i>	103
Gambar 18. Karakteristik morfologi <i>native cassava starch</i> dan <i>fully gelatinized cassava starch</i>	109

Gambar 19. Viskositas <i>native cassava starch</i> dan <i>fully gelatinized cassava starch</i> pada 2, 3, dan 4% suhu 60°C.....	110
Gambar 20. <i>Overlay</i> spektra inframerah <i>native cassava starch</i> dan <i>fully gelatinized cassava starch</i> yang dipindai dengan <i>Fourier Transform Infrared</i>	113
Gambar 21. <i>Overlay</i> spektra inframerah ranitidin HCl, FGCS, Mg Stearat dan K4M	114
Gambar 22. <i>Thermogram differential scanning calorimetry native cassava starch</i> dan <i>fully gelatinized cassava starch</i>	115
Gambar 23. <i>Overlay</i> difraktogram X-Ray Diffraction dari <i>native cassava starch</i> dan <i>fully gelatinized cassava starch</i>	117
Gambar 24. <i>Overlay amylo-graphic native cassava starch</i> dan <i>fully gelatinized cassava starch</i>	118
Gambar 25. <i>Swelling Power native cassava starch</i> dan <i>fully gelatinized cassava starch</i>	121
Gambar 26. Grafik superimposed <i>contour plot</i> hasil uji sifat fisik granul dan tablet <i>non-effervescent floating tablets</i> ranitidin HCl	137
Gambar 27. Grafik kumulatif ranitidin HCl terdisolusi versus waktu dalam medium HCl 0,1 N dengan alat USP Tipe II dari formula yang masuk area optimum.	140
Gambar 28. Diagram <i>desirability</i> formula pilihan sediaan <i>non-effervescent floating tablets</i>	141
Gambar 29. Grafik kumulatif ranitidin HCl terdisolusi versus waktu dalam medium HCl 0,1 N dengan alat USP Tipe II.....	142
Gambar 30. Grafik linier kumulatif ranitidin HCl terdisolusi versus waktu dalam medium HCl 0,1 N dengan alat USP Tipe II.....	144
Gambar 31. Grafik linier log kumulatif ranitidin HCl terdisolusi <i>versus</i> waktu dalam medium HCl 0,1 N dengan alat USP Tipe II.....	145
Gambar 32. Grafik log kumulatif ranitidin HCl terdisolusi versus log waktu dalam medium HCl 0,1 N dengan alat USP Tipe II.....	146
Gambar 33. Permodelan kompartemen untuk disolusi ranitidin HCl dari tablet <i>gastroretentive</i> dengan sistem <i>floating</i>	150

Gambar 34. Skema pelepasan obat dari sediaan tablet <i>gastroretentive</i> dengan matrik polimer hidrofilik	151
Gambar 35. Grafik hasil <i>curve fitting</i> data kadar obat yang terlarut dalam medium disolusi model tiga kompartemen pada <i>run</i> 15	153
Gambar 36. Kurva hubungan Q_0 dan Q_c kadar ranitidin HCl yang terlarut dalam media disolusi dengan model tiga kompartemen.....	155
Gambar 37. Hasil <i>scan</i> panjang gelombang maksimum ranitidin HCl dalam pelarut metanol-asetonitril	156
Gambar 38. (A) Fase gerak metanol-asetonitril yang di spike dengan zat aktif, (B) ranitidin HCl dalam plasma anjing, (C) campuran ranitidin HCl dan ornidazole pada plasma anjing dengan fase diam LiChrosorb RP-18 100 Å, panjang 250 mm, diameter dalam 4,00 mm, dan ukuran partikel 10 µm, menggunakan fase gerak asetnitril : metanol (1:1 v/v), kecepatan alir 1,1 mL/menit , UV 230 nm, volume injeksi 10 µL.	157
Gambar 39. Kurva linieritas ranitidin HCl. Sumbu x adalah konsentrasi ranitidin HCl, sumbu y adalah luas puncak kromatogram.....	161
Gambar 40. Kurva konsentrasi rata-rata ranitidin dalam plasma <i>versus</i> waktu setelah pemberian tablet peroral	164
Gambar 41. Profil korelasi <i>in vitro-in vivo correlation</i> hubungan antara ranitidin terdisolusi versus fraksi obat yang diabsorpsi (FAB).....	169

DAFTAR SINGKATAN KATA

CoA	: <i>Certificates of Analysis</i>
EDX	: <i>Energy Dispersive X-Ray Spectroscopy</i>
FGCS	: <i>Fully Gelatinized Cassava Starch</i>
FTIR	: <i>Fourier Transform Infrared</i>
GRDDS	: <i>Gastroretentive Drug Delivery System</i>
HCl	: <i>Hydro Chloric Acid</i>
ICH	: <i>International Conference on Harmonizaation</i>
IR	: <i>Infrared</i>
LOD	: <i>Limit of Detection</i>
LOQ	: <i>Limit of Quantitation</i>
LPPT	: <i>Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu</i>
NCS	: <i>Native Cassava Starch</i>
SLD	: <i>Simplex lattice design</i>
SEM	: <i>Scanning Electron Microscope</i>
tg	: <i>glass transition</i>
TPA	: <i>Texture Profile Analyzer</i>
To	: <i>Onset temperature</i>
Tp	: <i>Peak temperature</i>
Tc	: <i>Conclusion temperature</i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>
USP	: <i>United States Pharmacopeia</i>
HPLC	: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
XRD	: <i>X-Ray Diffraction</i>