

Bab VI Hasil dan Pembahasan

Pada penelitian ini dilakukan studi mengenai peningkatan bioavailabilitas lansoprazol yang memiliki sifat praktis tidak larut dalam air dan laju disolusinya rendah. Metode peningkatan bioavailabilitas yang digunakan yaitu metode dispersi padat menggunakan teknik *kneading*. *Kneading* yaitu teknik mencampurkan bahan aktif dan sejumlah polimer yang larut dalam air pada suhu $\pm 60^{\circ}\text{C}$, digerus sampai terbentuk pasta kemudian dikeringkan menggunakan oven. Zat pendispersi yang dipilih yaitu kappa karagenan karena merupakan polimer polisakarida yang larut dalam air dengan suhu $\pm 60^{\circ}\text{C}$ sehingga dapat digunakan dalam teknik *kneading*. Kappa karagenan berasal dari spesies rumput laut merah kelas Rhodophyceae yang banyak terdapat di alam, selain itu polimer ini tidak memiliki nilai gizi sehingga digunakan sebagai bahan tambahan dalam sediaan farmasi.

VI.1 Pengumpulan Bahan Baku

Bahan baku yang digunakan yaitu zat aktif lansoprazol yang berasal dari Indo Gulf Company dilengkapi dengan *Certificate Of Analysis* (COA) yang tertera pada lampiran 1. Polimer yang digunakan yaitu kappa karagenan yang dilengkapi COA seperti yang tertera pada lampiran 2. Kedua bahan baku tersebut diperiksa identitasnya untuk mengetahui kesesuaian bahan yang diperoleh dengan literatur. Pemeriksaan identitas meliputi pemeriksaan organoleptis (warna, bentuk dan bau) mengacu pada USP (*United State Pharmacopoeia*) dan HOPE (*Handbook Of Pharmaceutical Excipients*).

Tabel 1
Hasil Pemeriksaan Identitas Lansoprazol

	Pustaka	Hasil	Kesimpulan
Bentuk	serbuk hablur	serbuk hablur	sesuai
Warna	putih/hampir putih	putih	sesuai
Bau	tidak berbau	tidak berbau	sesuai

Tabel 2
Hasil Pemeriksaan Identitas Karagenan

	Pustaka	Hasil	Kesimpulan
Bentuk	serbuk halus	serbuk	sesuai
Warna	putih	putih	sesuai
Bau	tidak berbau	tidak berbau	sesuai

VI.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Lansoprazol

Penentuan panjang gelombang maksimum lansoprazol dibuat dengan melarutkan 50 mg lansoprazol menggunakan metanolke dalam labu ukur 50 ml sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 1000 bpj. Kemudian dilakukan pengenceran dengan mengambil 1 ml dari larutan induk 1000 bpj dan dilarutkan dalam labu ukur 10 ml, sehingga diperoleh larutan konsentrasi 100 bpj. Larutan tersebut diukur panjang gelombang maksimumnya pada spektrofotometer UV dengan rentang panjang gelombang 200-400 nm. Hasil yang diperoleh yaitu 283 nm sebagai panjang gelombang maksimum lansoprazol yang digunakan untuk pembuatan kurva kalibrasi dan penetapan kadar lansoprazol pada uji disolusi.

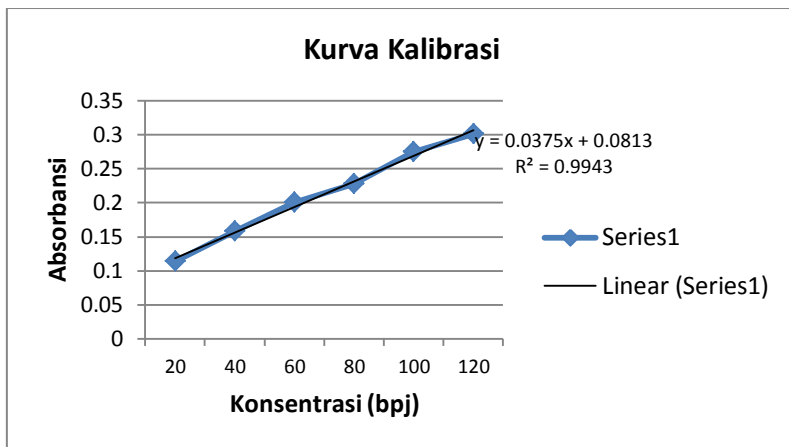
VI.3 Penentuan Kurva Kalibrasi Lansoprazol

Penentuan kurva kalibrasi digunakan untuk penetapan kadar lansoprazol yang terdapat dalam sampel. Kurva kalibrasi ini menyatakan hubungan antara kadar dan absorbansi ditunjukkan dengan grafik yang membentuk garis lurus (*linear*). Penentuan kurva kalibrasi dibuat dengan melarutkan 50 mg lansoprazol menggunakan dapar fosfat pH 6,8 ke dalam labu ukur 50 ml sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 1000 bpj. Kemudian dilakukan pengenceran dari larutan induk 1000 bpj dan dilarutkan dalam labu ukur 10 ml, sehingga diperoleh larutan seri konsentrasi 20 bpj, 40 bpj, 60 bpj, 80bpj, 100 bpj dan 120 bpj.

Tabel 3
Hasil Absorbansi Kurva Kalibrasi Lansoprazol

Konsentrasi	Absorbansi
20 bpj	0,114
40 bpj	0,158
60 bpj	0,200
80 bpj	0,228
100 bpj	0,275
120 bpj	0,301

Dari hasil tersebut diperoleh nilai $a = 0,0813$ dan $b = 0,001877$, sehingga persamaan garis yang diperoleh $y = 0,001877x + 0,0813$ dengan koefisien korelasi (r) sebesar 0,9971.



Gambar 2. Kurva Kalibrasi Lansoprazol

VI.4 Pembuatan Campuran Fisik dan Dispersi Padat

VI.4.1 Pembuatan Campuran Fisik

Dalam penelitian ini dibuat campuran fisik yang digunakan sebagai kontrol keberhasilan metode dispersi padat. Campuran fisik dibuat dengan mencampurkan lansoprazol dan kappa karagenan 1:3 kemudian digerus menggunakan mortir dan diayak dengan ayakan mesh 80. Tujuan dari penggerusan yaitu mempermudah pencampuran dan meningkatkan homogenitas campuran, sedangkan pengayakan bertujuan supaya partikel campuran fisik seragam. Selanjutnya campuran fisik disimpan dalam wadah tertutup rapat dan kering sebelum dilakukan uji evaluasi.

VI.4.2 Pembuatan Dispersi Padat

Pembuatan dispersi padat lansoprazol-kappa karagenan menggunakan 3 formula yaitu F1 (1:1), F2 (1:3) dan F3 (1:5). Perbandingan tersebut menyatakan jumlah dari lansoprazol

berbanding kappa karagenan. Total dispersi padat yang dibuat tiap formula yaitu 10 gram. Pada proses pembuatan dispersi padat F1, F2 dan F3 pembentukan massa pasta memerlukan waktu yang lebih singkat yaitu <45 menit (± 30 menit) karena pembentukan pasta yang terlalu lama dapat menyebabkan pasta terlalu kompak dan sulit untuk dikeringkan. Aquadest suhu 60°C yang dibutuhkan setiap formula berbeda-beda, tergantung dari jumlah karagenan dalam formula tersebut. Aquadest suhu 60°C berfungsi untuk mengembangkan karagenan sebagai polimer pembawa sehingga lansoprazol dapat masuk ke dalam polimer tersebut dan kelarutannya meningkat dengan adanya polimer. Setelah diperoleh massa pasta dilakukan pengeringan. Pengeringan memerlukan waktu yang lebih lama yaitu 2x24 jam karena kondisi oven yang tidak stabil suhunya. Pengeringan dilakukan lebih lama karena dispersi padat yang terbentuk masih mengandung air (lembab) sehingga sulit digerus dan diayak. Dispersi padat yang telah digerus dan diayak dengan ayakan ukuran mesh 80, selanjutnya disimpan dalam wadah tertutup rapat dan kering sebelum uji evaluasi.

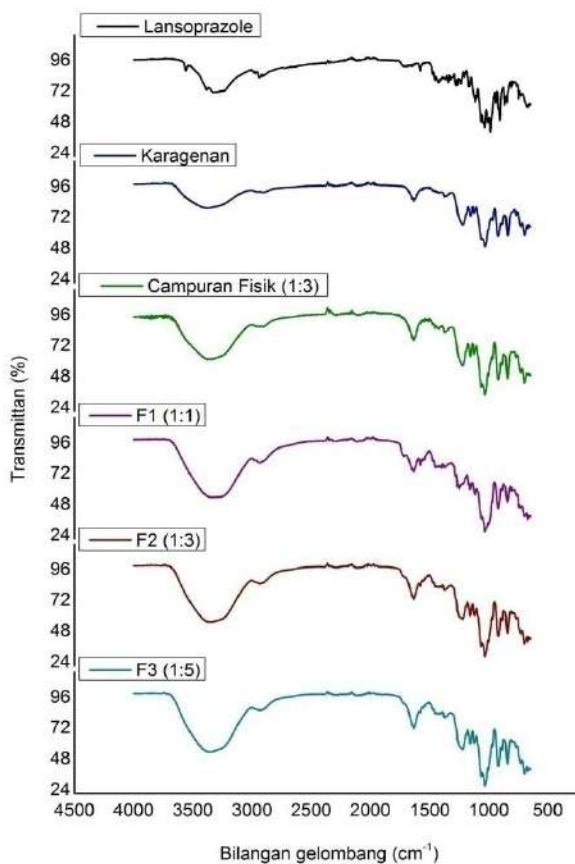


Gambar 3. Hasil Formula Dispersi Padat

VI.5 Uji Evaluasi

VI.5.1 Uji *Fourier Transform Infra Red* (FTIR)

Uji *Fourier Transform Infra Red* (FTIR) memberikan informasi berupa spektrum transmittan dan gugus fungsi dari bahan tersebut. Kompatibilitas dapat diamati dari spektrum masing-masing formula dispersi padat dibandingkan dengan lansoprazol murni dan karagenan.



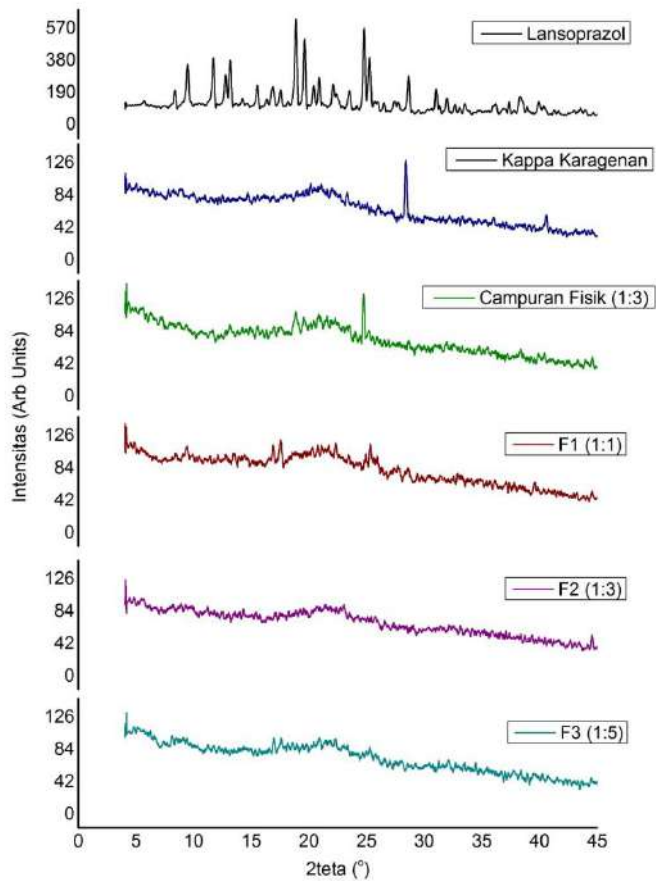
Gambar 4. Spektrum FTIR

Berdasarkan Gambar 5, dapat diketahui bahwa pada spektrum lansoprazol terdapat beberapa puncak karakteristik. Puncak tersebut antara lain terdapat pada panjang gelombang 3326, 2937, 1578, 1280, 1114, dan 1036 cm^{-1} (lampiran 3) yang menandakan adanya gugus amina N-H, C-H, cincin aromatik, C-N, C-O dan S=O. Puncak-puncak karakteristik tersebut sesuai dengan gugus yang terdapat pada struktur lansoprazol.

Pada spektrum formula dispersi padat baik F1, F2 maupun F3 tidak terdapat puncak baru yang menunjukkan bahwa tidak adanya gugus atau senyawa baru. Interaksi antara zat aktif murni dengan polimer dapat ditunjukkan dengan adanya pergeseran puncak, menghilangnya puncak atau pelebaran puncak dibandingkan dengan spektrum zat aktif murni (Li W, 2011). Ketiga formula dispersi padat menunjukkan adanya pelebaran puncak pada panjang gelombang 3326 dan 2937 cm^{-1} . Hal tersebut berpotensi terjadinya interaksi intermolekuler seperti ikatan hidrogen antara lansoprazol dan kappa karagenan sehingga kelarutan dispersi padat menjadi lebih tinggi.

VI.5.2 Uji *X-Ray Diffractometry* (XRD)

X-Ray Diffractometry (XRD) merupakan uji yang dilakukan untuk melihat kristalinitas bahan. Uji dilakukan terhadap lansoprazol, kappa karagenan, campuran fisik dan ketiga formula dispersi padat. Spektrum XRD yang diperoleh adalah sebagai berikut



Gambar 5. Spektrum XRD

Berdasarkan spektrum diatas dapat diketahui bahwa lansoprazol memiliki beberapa puncak difraksi yang paling tajam pada posisi sudut 2θ antara lain $9,45^\circ$, $11,69^\circ$, $18,86^\circ$, $19,62^\circ$, $24,78^\circ$, $25,26^\circ$ dan $28,63^\circ$. Puncak tersebut menunjukkan bentuk kristalin dari

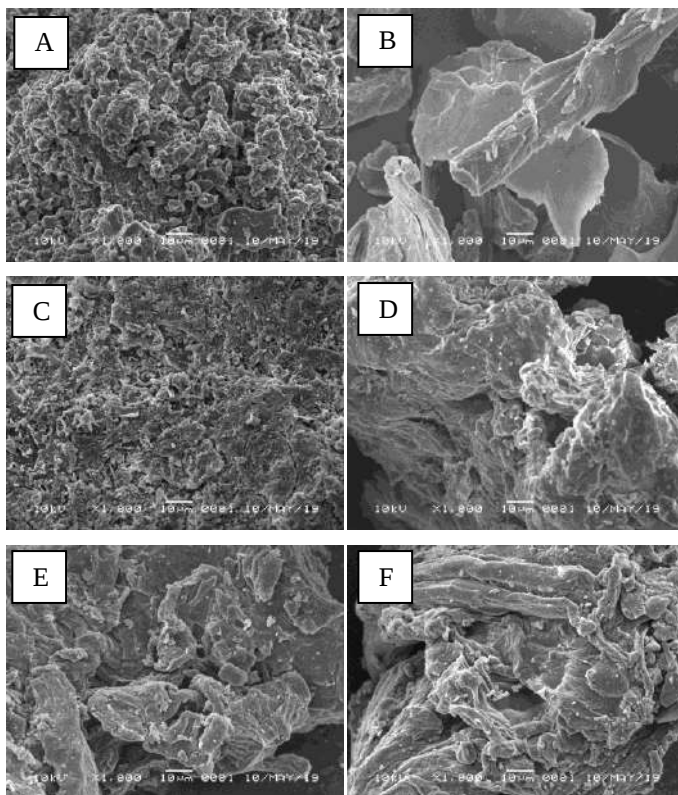
lansoprazol, sedangkan spektrum kappa karagenan menunjukkan sedikit puncak tajam yang berarti polimer lebih berbentuk amorf.

Pada campuran fisik masih terdapat puncak tajam yang terdapat pada spektrum lansoprazol, hal tersebut menunjukkan bahwa pencampuran secara fisik tidak mengubah bentuk kristalin zat aktif secara keseluruhan, namun karena jumlah perbandingan campuran fisik lansoprazol:kappa karagenan 1:3 maka spektrum lebih mirip kappa karagenan.

Pada ketiga formula dispersi padat yang dibuat, terutama F3 (1:5) puncak-puncak tajam lansoprazol sudah tidak tampak sehingga dapat dikatakan bahwa dispersi padat yang terbentuk lebih bersifat amorf dan lansoprazol dapat terdispersi ke dalam matriks pembawa (polimer kappa karagenan) dalam fase amorf.

VI.5.3 Uji *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Scanning Electron Microscopy (SEM) dilakukan untuk melihat morfologi permukaan dari bahan yang diuji. Melalui uji SEM dapat diperoleh informasi mengenai perkiraan ukuran partikel, bentuk dan distribusi partikel dari bahan yang diuji. Uji dilakukan terhadap lansoprazol, kappa karagenan, campuran fisik dan ketiga formula dispersi padat. Hasil mikrofoto dari uji SEM dengan perbesaran 1000x adalah sebagai berikut



Gambar 6. Mikrofoto SEM (A) Lansoprazol Murni (B) Kappa Karagenan (C) Campuran Fisik (D) Dispersi Padat F1 (1:1) (E) Dispersi Padat F2 (1:3) (F) Dispersi Padat F3 (1:5)

Berdasarkan mikrofoto diatas, partikel lansoprazol murni memiliki morfologi bentuk kristal yang teratur, sedangkan polimer kappa karagenan memiliki bentuk yang tidak teratur dan ukuran partikel yang lebih besar dibandingkan lansoprazol. Campuran fisik menunjukkan masih adanya komponen senyawa padatan yang berbentuk kristal dengan sisi yang tajam, hal tersebut menunjukkan

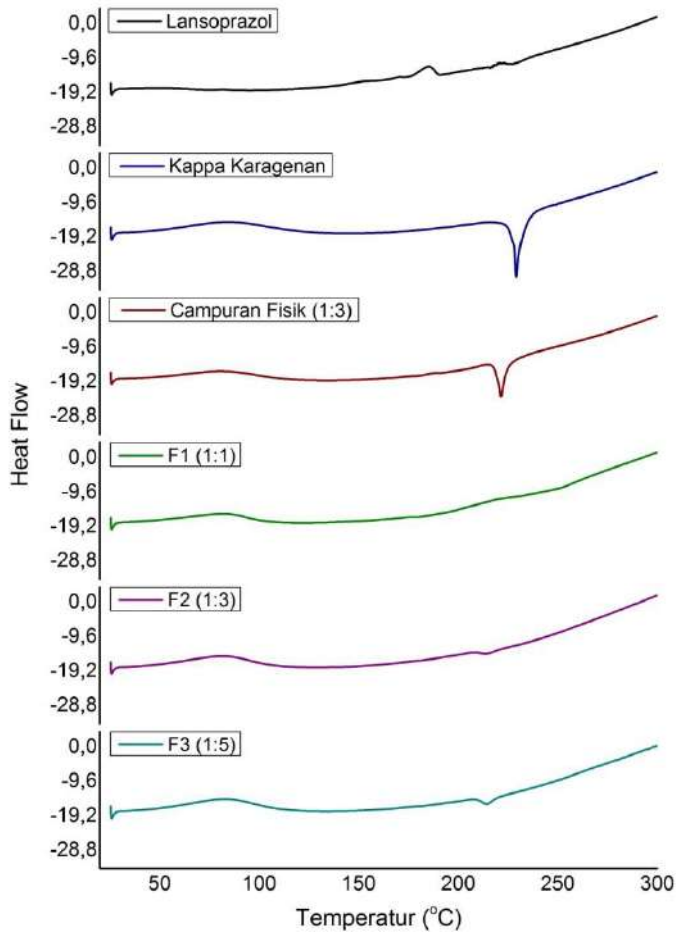
masih adanya partikel lansoprazol sehingga polimer pembawa tidak mampu menyerap zat aktif dengan pencampuran secara fisik. Pada hasil mikrofoto ketiga formula dispersi padat baik F1, F2 maupun F3 menunjukkan morfologi bentuk partikel yang tidak beraturan. Pada mikrofoto tidak dapat dibedakan lagi partikel lansoprazol maupun kappa karagenan karena serbuk membentuk sistem dispersi padat, dimana obat dalam bentuk partikel halus terperangkap dalam matriks polimer. Ukuran partikel dari formula dispersi padat yang dibuat lebih besar dibandingkan lansoprazol, namun terdapat lebih banyak pori pada permukaan partikelnya sehingga medium disolusi akan lebih mudah masuk ke dalam partikel dan terjadi proses disintegrasi. Hal ini memungkinkan terjadinya peningkatan kelarutan pada ketiga formula dispersi padat.

VI.5.4 Uji *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Analisis menggunakan metode *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) merupakan uji yang melibatkan proses termodinamika. Uji ini memberikan informasi mengenai proses peleburan, kristalisasi, atau proses penguraian dari suatu padatan. Berdasarkan termogram DSC yang terdapat pada Gambar 8 dan diperjelas pada lampiran 5, dapat diketahui bahwa lansoprazol memiliki puncak endotermik pada 184,90 °C dan rentang peleburan antara 176,83 °C – 189,49 °C. Polimer kappa karagenan menunjukkan puncak endotermik pada 84,49 °C dan puncak eksotermik tajam pada 229,11 °C.

Puncak endotermik lansoprazol tidak lagi terlihat pada ketiga formula dispersi padat menunjukkan bahwa lansoprazol dapat masuk ke dalam matriks pembawa dan bersifat amorf. Puncak endotermik

pada sistem dispersi padat menunjukkan adanya penurunan suhu dibandingkan dengan puncak endotermik yang terdapat pada spektrum kappa karagenan, hal tersebut mendukung adanya perubahan partikel kristal menjadi amorf.

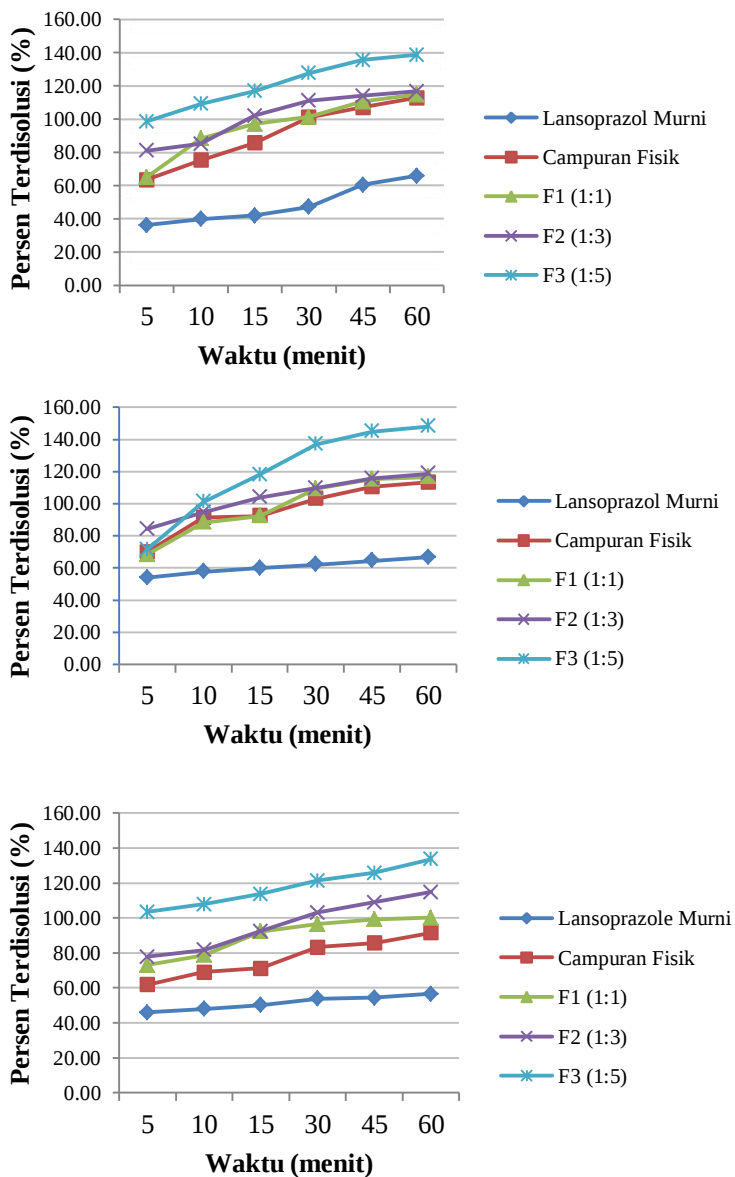


Gambar 7. Termogram DSC

VI.5.5 Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan terhadap lansoprazol murni, campuran fisik dan formula dispersi padat. Uji disolusi dilakukan menggunakan alat disolusi tipe 1 (keranjang) dengan kecepatan 100rpm pada suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$. Medium disolusi yang digunakan yaitu dapar fosfat pH 6,8. Suhu yang digunakan sesuai dengan suhu dalam tubuh dan medium disolusi sebagai cairan usus buatan. Tahap awal yang dilakukan pada uji disolusi yaitu pembuatan dapar fosfat pH 6,8 yang terdiri dari KH_2PO_4 dan NaOH, kemudian setiap pembuatan dapar fosfat pH 6,8 dilakukan pengecekan pH menggunakan pH meter yang sudah dikalibrasi dengan buffer pH 4, 7 dan 9. Apabila sudah menunjukkan pH yang diinginkan, maka dapar fosfat dapat digunakan sebagai medium disolusi. Pembuatan dapar fosfat pH 6,8 mengacu pada Farmakope Indonesia Edisi III.

Kadar sampel disolusi diperoleh dengan mengukur absorbansi tiap sampel pada alat spektrofotometer UV menggunakan λ_{max} lansoprazol yaitu 283 nm. Kadar tiap sampel dihitung dari absorbansi yang diperoleh kemudian dimasukkan pada persamaan garis dari kurva kalibrasi, sehingga diperoleh hasil persen terdisolusi. Persen terdisolusi merupakan jumlah atau banyaknya zat terlarut dalam medium disolusi tiap satuan waktu. Uji disolusi digunakan sebagai uji in-vitro untuk mengetahui kecepatan pelarutan dari formulasi dispersi padat dalam medium disolusi untuk dibandingkan dengan lansoprazol murni. Hasil persen terdisolusi yang diperoleh pada uji disolusi yang dilakukan sebanyak tiga kali (triplo) ditunjukkan oleh grafik sebagai berikut.



Gambar 8. Grafik Uji Disolusi

Hasil persen terdisolusi yang diperoleh selanjutnya dimasukkan ke dalam uji statistik menggunakan metode *One Way ANOVA*.

Tabel 4

Test of Homogeneity of Variances

Persen Disolusi

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.289	4	85	.066

Berdasarkan hasil *Test Homogeneity of Variances* dapat diketahui bahwa variansi data hasil uji disolusi merupakan data yang homogen, ditunjukkan dengan nilai Sig. 0,066 ($>0,05$) atau H_0 diterima sehingga data tersebut dapat dilanjutkan dengan metode *One Way ANOVA*.

Tabel 5

ANOVA

Persen Disolusi					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	42004.879	4	10501.220	43.843	.000
Within Groups	20358.919	85	239.517		
Total	62363.799	89			

Hasil uji statistika menggunakan metode ANOVA yang dilakukan terhadap kelompok lansoprazol, campuran fisik, F1, F2 dan F3 menunjukkan bahwa nilai Sig. 0,000 ($<0,05$) atau H_0 ditolak yang berarti rata-rata persen disolusi setiap kelompok berbeda.

Kemudian dilakukan perbandingan terhadap tiap kelompok menggunakan *One Way ANOVA* metode *LSD* sehingga dapat diketahui kelompok yang memiliki perbedaan bermakna atau tidak. Berdasarkan hasil uji tersebut dapat diketahui bahwa lansoprazol memiliki perbedaan bermakna terhadap semua kelompok lainnya, campuran fisik tidak berbeda secara nyata dengan F1, kemudian F1 tidak berbeda secara nyata dengan F2, dan F3 memiliki perbedaan nyata terhadap semua kelompok lainnya seperti yang tertera pada lampiran 4.

Tabel 6
Uji Duncan

Formula	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
Lansoprazole	18	53.6161			
Campuran Fisik	18		88.2500		
F1 (1:1)	18		94.8494	94.8494	
F2 (1:3)	18			1.0084E2	
F3 (1:5)	18				1.1960E2
Sig.		1.000	.204	.249	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Selanjutnya dilakukan uji Duncan untuk mengetahui formula dengan persen terdisolusi yang paling baik. Berdasarkan tabel diatas terdapat 4 kelompok yang berbeda dari hasil persen terdisolusi dan formula terbaik dengan selisih nilai terbesar terhadap pembanding (lansoprazol) yaitu F3 (1:5) dengan nilai 119,60.