

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI
FLOATING GEL IN SITU DARI PRIMAKUIN**

**FORMULATION AND CHARACTERIZATION
OF FLOATING GEL IN SITU OF PRIMAQUINE**

**ISLAHIYA
N111 16 329**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI
FLOATING GEL IN SITU DARI PRIMAKUIN**

**FORMULATION AND CHARACTERIZATION
OF FLOATING GEL IN SITU OF PRIMAQUINE**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

**ISLAHIYA
N111 16 329**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI
FLOATING GEL IN SITU DARI PRIMAKUIN**



Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Andi Dian Permiana, S.Si., M.Si., P.hD., Apt
NIP. 19890205 201212 1 002

Pembimbing Pendamping

Dra. Ermina Pakki, M.Si., Apt.
NIP. 19610606 198803 2 002

Pada tanggal Mei 2020

SKRIPSI

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI
FLOATING GEL IN SITU DARI PRIMAKUIN**

**FORMULATION AND CHARACTERIZATION
OF FLOATING GEL IN SITU OF PRIMAQUINE**

Disusun dan diajukan oleh:

**ISLAHIYA
N111 16 329**

telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Panitia Penguji Skripsi

1. Ketua : Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., P.hD., Apt.
2. Sekretaris : Dra. Ermina Pakki, M.Si., Apt.
3. Anggota : Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt
4. Anggota : Nana Juniarti, S.Si., M.Si., Apt.



**Mengetahui,
Ketua Program Studi S1 Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin**

**Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012**



PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini adalah karya saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh, batal demi hukum.

Makassar, September 2020

Yang menyatakan,



Islahiya
N111 16 329

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, tiada kata yang lebih patut diucapkan oleh seorang hamba yang beriman selain ucapan puji syukur kehadiran Allah SWT, Tuhan Yang Maha Mengetahui, pemilik segala ilmu, karena atas petunjuk-Nya maka skripsi ini dapat diselesaikan

Penulis menyadari bahwa selama pelaksanaan penelitian dan penyusunan skripsi ini sangat banyak tantangan yang dihadapi. Namun berkat adanya bantuan dan doa dari berbagai pihak, sehingga penulis mampu menyelesaikan penelitian dan menyusun skripsi ini. Oleh sebab itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua tercinta, Bapak Muhammad Amin dan Hj. Murniati selaku orang tua penulis, yang memberikan banyak kasih sayang, doa, motivasi, dan pengorbanan serta selalu bersabar dalam mendidik penulis dari kecil hingga sekarang ini. Juga untuk ketiga kakakku tercinta Ridwan, Muhammad Ilyas dan Ismail yang selalu memberikan semangat dan dukungan meskipun berada jauh dari penulis sehingga penulis bisa untuk menyelesaikan penulisan skripsi ini. Serta untuk suamiku tersayang Anugerah Jamal yang selalu memberi dukungan, semangat, perhatian dan bantuan untuk penulis dalam menyelesaikan tugas akhir.

Tak lupa pula penulis ucapkan terima kasih kepada bapak Sukanto S. Mamada, S.Si., M.Sc., Apt. selaku penasehat akademik penulis selama 7 semester yang telah memberikan banyak nasehat selama mengikuti proses perkuliahan perkuliahan. Selanjutnya, penulis mengucapkan terima

kasih kepada bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing akademik pada semester akhir sekaligus pembimbing utama penulis dalam proses menyelesaikan tugas akhir yang dimana telah banyak memberikan nasihat dan bimbingan yang luar biasa hingga selesainya skripsi ini. Terwujudnya skripsi ini juga tidak lepas dari bantuan dan partisipasi dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan rasa hormat, syukur, dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya kepada ibu Dra.Ermina Pakki, M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping atas keikhlasan dan kesabaran dalam memberikan bimbingan kepada penulis.

Penulis juga mengucapkan rasa terima kasih kepada :

1. Dekan dan Wakil Dekan Fakultas Farmasi, seluruh staf pengajar dan staf pegawai dan laboran Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah banyak membantu dalam proses menyelesaikan studi kami.
2. Tim penguji ibu Dr.Latifah Rahman, DESS., Apt. dan ibu Nana Juniarti, S.Si., M.Si., Apt. atas waktu, saran dan arahan yang sangat membangun dalam penyusunan skripsi ini.
3. Laboran Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi kepada Ibu Sumiati, S.Si. yang selalu banyak membantu selama penelitian berlangsung hingga selesai.
4. Teman-teman penulis dalam tim penelitian Irma Nurfadilla Tuany, Dini Rusdayanti Putri, Suci Ananda Putri, dan Arfian Junior Amir yang selalu membantu penulis selama melaksanakan penelitian.

5. Sahabat-sahabat penulis Isvi Nur Aulia dan Mustika yang selalu memberikan semangat dan bantuan selama berkuliah di Farmasi
6. Teman-teman angkatan 2016 (Neost16mine) yang telah banyak memberikan keceriaan, kenangan dan kebersamaan selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
7. Teman-teman UKM Seni Tari UNHAS terkhususnya PAKARENA 8 yang senantiasa menghibur dan mengisi waktu luang penulis selama berkuliah di Universitas Hasanuddin
8. Sahabatku tersayang Arwina Astari dan Riska Logita Sari yang senantiasa memberikan semangat, motivasi dan doa kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. Teman-teman KKN Kelurahan Lamatti Rilau, Kecamatan Sinjai Utara, Kab. Sinjai, Kak Arfha, Azwar, Arisal, Indri Iriani, Mutia Ekawati, Irma Yunita, Aulia Yunita, dan Jane Villian Raimond yang selalu memberikan semangat kepada penulis
10. Serta berbagai pihak yang telah membantu penulis yang tidak sempat disebutkan namanya satu per satu.

Penulis menyadari akan segala keterbatasan yang penulis miliki sehingga skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan dan masih banyak

terdapat kekurangan dan kesalahan dalam penyusunannya.Oleh karena

itu, penulis mengarapkan kritik dan saran yang membangun dari berbagai pihak. Dengan demikian penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Aamiin yaa Rabbal,alaamiin.

Makassar, Mei 2020


Islahiya

ABSTRAK

ISLAHIYA. Formulasi dan Karakterisasi *Floating Gel In Situ* dari Primakuin
(Dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Ermina Pakki)

Primakuin merupakan obat antimalaria yang memiliki waktu paruh eliminasi yang singkat dan cepat dimetabolisme di hati. Oleh karena itu, penggunaan primakuin dalam terapi malaria membutuhkan waktu yang panjang dan dapat menyebabkan berbagai macam efek samping. Untuk mengatasi masalah tersebut, perlu dilakukan pengontrolan pelepasan obat dan salah satu sistem yang dapat dikembangkan adalah *floating gel in situ*. Penelitian ini dilakukan untuk mengembangkan formula *floating gel in situ* dari primakuin sebagai sediaan lepas lambat dengan bahan tambahan natrium alginat, kalsium bikarbonat, natrium bikarbonat, dan HPMC K-100. Secara spesifik, lima formula dibuat dengan variasi konsentrasi HPMC K-100 yaitu 0, 0.25, 0.5, 0.75, dan 1% b/v yang kemudian di evaluasi dalam uji penentuan kapasitas pembentukan gel, uji viskositas, uji lama waktu apung, uji penentuan kadar primakuin, dan uji disolusi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada evaluasi penentuan kapasitas gel, semua formula dapat membentuk gel dengan sempurna pada permukaan cairan lambung yang artinya pembentukan gel tidak dipengaruhi konsentrasi HPMC. Hal ini didukung oleh evaluasi lama waktu mengapung dimana semua sediaan dapat mengapung dengan sempurna pada permukaan cairan lambung selama 24 jam. Berdasarkan uji viskositas diperoleh hasil bahwa semakin tinggi konsentrasi HPMC maka semakin viskos pula sediaan tersebut. Selanjutnya pada uji kandungan primakuin diperoleh bahwa hasil *recovery* dari sediaan tersebut terjadi secara sempurna yang dapat diartikan bahwa tidak ada pengaruh bahan tambahan terhadap formulasi yang dilakukan. Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa formulasi *floating gel in situ* dapat menghambat pelepasan primakuin dibandingkan dengan sediaan tablet konvensional dimana HPMC mampu membantu mengontrol pelepasan obat hingga 24 jam.

Kata kunci : Primakuin, *Floating Gel In Situ*, Disolusi, Lepas Lambat

ABSTRACT

ISLAHIYA. *Formulation and characterization of floating gels in situ of primaquine. (Supervised by Andi Dian Permana and Ermina Pakki)*

Primaquine is an antimalaria drug possessing short elimination half-life and quickly metabolized in the liver. Accordingly, the use of primaquine in malaria treatment requires long term therapy, causing several adverse effects. In an attempt to overcome this problem, it is required to control the drug release, and one of the systems which can be developed is floating gel in situ. This study aimed to develop floating gel in situ formulations of primaquine containing sodium alginate, calcium bicarbonate, sodium bicarbonate, and HPMC K-100. Specifically, five formulations were prepared with different concentrations of HPMC K-100, namely 0, 0.25, 0.5, 0.75, and 1% w/v, which were then evaluated in terms of the capacity of gel formation, viscosity test, floating time test, primaquine content determination test, and dissolution test. The results of gel capacity determination exhibited that all formulas were able to form a gel perfectly on the surface of the gastric liquid, indicating that gel formation was not influenced by HPMC concentration. This was supported by evaluation of the floating time, showing that all preparations were able to float perfectly on the surface of the gastric fluid for 24 hours. The viscosity evaluation showed that the higher the HPMC concentration, the more viscous the preparation. Furthermore, in the primaquine content determination, it was found that the recovery results from the preparations occurred perfectly, which could be interpreted that there was no effect of additional ingredients on the formulations prepared. The dissolution test revealed that in situ floating gel formulations could control the release of primaquine compared to conventional tablets, wherein HPMC was able to control drug release for up to 24 hours

Keywords: *Primaquine, Floating Gel In Situ, Dissolution, Sustained Release*

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Malaria	5
II.1.1 Epidemiologi	5
II.1.2 Patofisiologi	5
II.1.3 Penyebab Penyakit Malaria	9
II.1.4 Pengobatan Malaria	11
II.2 <i>Floating Gel In Situ</i>	12
II.2.1 Mekanisme <i>Floating Gel In Situ</i>	16
II.3 Uraian Umum Disolusi	16

II.3.1 Metodologi Disolusi	18
II.4 Uraian Bahan	21
II.4.1 Primakuin	21
II.4.1 Natrium Alginat	22
II.4.3 Natrium Bikarbonat	24
II.4.4 Kalsium Bikarbonat	25
II.4.5 Hidrokroksi Propil Metil Selulosa	25
BAB III METODE PENELITIAN	27
III.1 Alat dan Bahan	27
III.2 Metode Kerja	27
III.2.1 Formulasi	27
III.2.1.1 Rancangan Komposisi Formula <i>Floating Gel In Situ</i>	27
III.2.1.2 Pembuatan Formula <i>Floating Gel In Situ</i>	28
III.2.2 Evaluasi	28
III.2.2.1 Penentuan Kapasitas Pembentukan Gel	28
III.2.2.2 Penentuan Lama Waktu Apung	29
III.2.2.3 Uji Viskositas	29
III.2.2.4 Pengukuran Konsentrasi Primakuin dalam <i>Floating Gel In Situ</i>	29
III.2.2.5 Pengujian Disolusi <i>in vitro</i>	30
III.2.3 Metode Analisis	30
III.2.3.1 Pembuatan Larutan Stok	30
III.2.3.2 Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum	30
III.2.3.3 Pembuatan Kurva Baku Primakuin	31

III.2.4 Analisis Data, Pembahasan, dan Kesimpulan	31
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	32
IV.1 Hasil Evaluasi Penentuan Kapasitas Pembentukan Gel	33
IV.2 Hasil Evaluasi Uji Viskositas	36
IV.3 Hasil Evaluasi Penentuan Lama Waktu Mengapung	37
IV.4 Pengukuran Konsentrasi Primakuin dalam <i>Floating Gel In Situ</i>	38
IV.5 Hasil Evaluasi Uji Disolusi	39
BAB V PENUTUP	42
V.1 Kesimpulan	42
V.2 Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN	48

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Komposisi Floating Gel <i>in Situ</i> dari Primakuin	27
2. Hasil Evaluasi Penentuan Kapasitas Pembentukan Gel	34
3. Hasil Evaluasi Uji Viskositas	36
4. Hasil Evaluasi Peentuan Lama Waktu Apung	37
5. Hasil Penentuan Lama Waktu Apung Setelah 24 jam	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Siklus Hidup Plasmodium	7
2. Struktur Primakuin	21
3. Struktur Natrium Alginat	23
4. Struktur Hidroksi Propil Metil Selulosa	26
5. Hasil Formulasi <i>Floating Gel in Situ</i> dari Primakuin	32
6. Hasil Pembentukan Gel	35
7. Histogram Pengukuran Konsentrasi Primakuin	39
8. Grafik Hasil Uji Disolusi Tablet Primakuin dan Sediaan	41
9. Panjang Gelombang Maksimum dari Primakuin	49
10. Kurva Baku Primakuin dalam HCl 0,1 N	50
11. Penampakan Floating Gel in Situ setelah jam ke-4	51
12. Penampakan Floating Gel in Situ setelah jam ke-8	51
13. Penampakan Floating Gel in Situ setelah jam ke-24	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
I. Skema Kerja	48
II. Panjang Gelombang Maksimum Primakuin	49
III. Grafik Kurva Baku Primakuin dalam HCl 0,1 N	50
IV. Gambar Hasil Evaluasi	51
V. Data Statistik Hasil Evaluasi	53
VI. Perhitungan Disolusi	60
VII. Penentuan Kandungan Kadar Primakuin	62
VIII. Hasil Uji Disolusi	63

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Malaria merupakan salah satu masalah kesehatan dengan angka penderita dan kematian yang cukup tinggi di Indonesia, terutama Indonesia bagian Timur (Prabowo,2004). Malaria adalah penyakit menular yang disebabkan oleh parasit (Protozoa) dari genus plasmodium, yang dapat ditularkan melalui gigitan nyamuk Anopheles (WHO,2016). Ada 170 jenis plasmodium, namun hanya empat yang menyebabkan malaria pada manusia yaitu *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. mallariae*, dan *P. ovale* (Arsin dkk, 2017). Penelitian mengenai obat anti malaria terus menerus berkembang seiring dengan peningkatan resistensi Plasmodium yang berada di tiap daerah. Salah satu obat yang digunakan adalah Primakuin (Sari Pediatri, 2009).

Primakuin merupakan derivat 8- aminokuinolin dan tersedia dalam bentuk garam fosfat. Primakuin mudah larut dalam air, berasa pahit, stabil dalam larutan (Baird and Rieckman, 2013). Primakuin adalah anti malaria yang efektif sebagai skizontosida jaringan terhadap semua bentuk parasit malaria intrahepatik dan digunakan untuk menghasilkan penyembuhan radikal malaria *vivax* dan *ovale*. Primakuin mudah diserap dari saluran pencernaan. Konsentrasi plasma puncak terjadi sekitar 1 hingga 2 jam setelah obat diminum dan kemudian cepat berkurang dengan waktu paruh eliminasi 3 hingga 6 jam. Secara luas didistribusikan ke jaringan tubuh.

Primakuin dengan cepat dimetabolisme di hati. Dosis yang lebih besar dapat menyebabkan mual dan muntah (Sweetman, S.C., 2009). Karena waktu paruh eliminasi yang relatif singkat, pengobatan malaria dengan primakuin memerlukan dosis 15mg per oral sekali sehari selama 14 hari, sehingga meningkatkan resiko efek samping yang merugikan (Pirson *et al.*, 1980). Untuk mengurangi efek samping yang tidak diinginkan, beberapa peneliti telah mengembangkan sistem penghantaran lepas lambat dari primakuin. Penelitian yang dilakukan oleh Sant *et al* (2011) menunjukkan bahwa tablet lepas lambat primakuin mampu mengontrol pelepasan primakuin secara *in vitro*. Selain itu, Pareek *et al* (2015) telah mengembangkan tablet lepas lambat dari primakuin dan hasil penelitian menunjukkan bahwa tablet ini dapat mengontrol pelepasan primakuin secara *in vivo* dibandingkan tablet konvensional primakuin. Pada penelitian tersebut, penggunaan produk pelepasan terkontrol dari primakuin menghasilkan durasi pengobatan yang lebih singkat sehingga menghasilkan efek samping yang lebih kecil dibandingkan dengan tablet konvensional primakuin. Namun, ketika sediaan diformulasikan menjadi tablet lepas lambat, pembagian dosis pada sediaan tidak dapat dilakukan. Oleh karena itu, perlu dikembangkan sistem lepas lambat dari primakuin yang memungkinkan pembagian dosis. Sediaan cair lepas lambat merupakan salah satu sistem yang dapat dikembangkan untuk mencapai tujuan ini dan salah satu sistemnya adalah *floating gel in situ*.

Dalam beberapa tahun terakhir, peningkatan jumlah sistem pembentukan *gel in situ* telah diteliti dan banyak paten untuk penggunaannya dalam berbagai aplikasi biomedis termasuk pemberian obat yang telah dilaporkan. Ketertarikan ini telah dipicu oleh keuntungan yang ditunjukkan oleh model *in situ* dalam membentuk sistem penghantaran berbasis polimer seperti kemudahan penghantaran dan mengurangi frekuensi pemberian, peningkatan kepatuhan dan kenyamanan pasien (Sarasija *et al*, 2010). Sistem polimer merupakan cara yang menjanjikan untuk mengantarkan obat, polimer-polimer menjalani transisi *sol-gel*, setelah diberikan. Kemampuan *floating* dapat diperoleh dengan penggunaan polimer yang tepat, yaitu polimer yang mudah mengembang serta dapat membentuk perlekatan yang kuat dengan mukosa lambung. HPMC K100 merupakan polimer yang baik dalam membentuk gel (*pH independent*) dan mengembang, namun HPMC tidak mudah terbasahi, serta larut dalam pH asam (Barhate *et al.*, 2011). Beberapa kekurangan HPMC tersebut dapat ditutupi oleh sifat yang dimiliki natrium alginat (na alginat), selain itu na alginat dapat membentuk perlekatan yang kuat dengan mukus. Pembentukan *gel in situ* terjadi karena beberapa faktor seperti perubahan pH, modulasi suhu dan pertukaran pelarut. Bentuk sediaan mengapung yang paling umum digunakan yaitu *Floating Drug Delivery Systems* (FDDS) yang memiliki densitas kurang dari densitas cairan lambung sehingga sediaan tetap mengapung tanpa mempengaruhi tingkat pengosongan lambung untuk

jangka waktu yang lama (Khumar *et al*, 2019). Penelitian Zhidong, *et al* (2016) menggunakan HPMC sebagai polimer untuk mengatur laju pelepasan obat memperoleh hasil matriks HPMC mengapung dan partikel obat dapat terkontrol pelepasannya dengan adanya matriks gel tersebut. Selain itu, penelitian oleh Ketan Ranch *et al* pada tahun (2017) menunjukkan bahwa pelepasan deksametason dan kloramfenikol terkontrol 90% selama 10-12 jam dengan menggunakan natrium alginat. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk memformulasikan primakuin menggunakan natrium alginat dan HPMC sebagai matriks. Secara spesifik konsentrasi HPMC akan divariasikan untuk melihat profil pelepasan primakuin dari formulasi *floating gel in situ*.

I.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh HPMC terhadap karakteristik fisik dan profil pelepasan primakuin dalam formula *floating gel in situ*.

I.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi HPMC K-100 terhadap karakteristik fisik dan profil pelepasan primakuin dalam formula *floating gel in situ*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Malaria

II.1.1 Epidemiology

Malaria adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh protozoa obligat intra seluler dari genus plasmodium. Malaria pada manusia disebabkan oleh plasmodium *malariae*, plasmodium *vivax*, plasmodium *falcifarum*, plasmodium *ovale*. Penularan malaria oleh nyamuk betina dari tribus anopheles. Epidemiologi malaria merupakan ilmu yang mempelajari tentang distribusi malaria dan factor-faktor yang mempengaruhinya (Akhtar,2012). Di indonesia terdapat 15 juta kasus malaria dengan 38.000 kematian setiap tahunnya (Jafar, 2011). Diperkirakan 35 % penduduk Indonesia tinggal di daerah yang beresiko tertular malaria. Dari 293 kabupaten / kota yang ada di indonesia, 167 kabupaten / kota merupakan daerah endemis malaria. Upaya penanggulangan malaria telah menunjukkan peningkatan mulai dari tahun 2001 sampai dengan 2009.

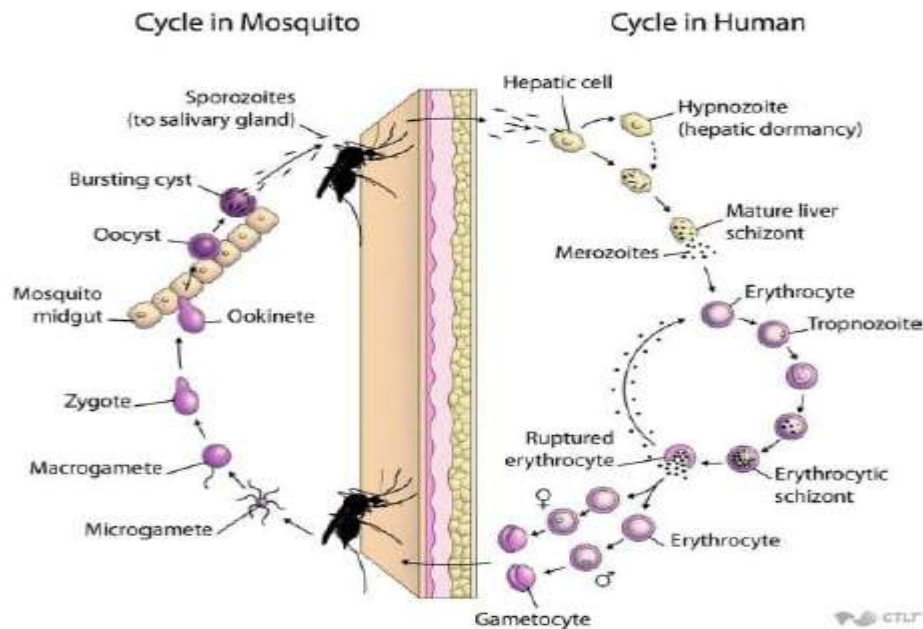
II.1.2 Patofisiologi

Gejala malaria timbul saat pecahnya eritrosit yang mengandung parasit. Demam mulai timbul bersamaan pecahnya skizon darah yang mengeluarkan macam-macam antigen. Antigen ini akan merangsang makrofag, monosit atau limfosit yang mengeluarkan berbagai macam sitokin, diantaranya Tumor Necrosis Factor (TNF). TNF akan dibawa aliran

darah ke hipotalamus, yang merupakan pusat pengatur suhu tubuh manusia. Sebagai akibat demam terjadi vasodilasi perifer yang mungkin disebabkan oleh bahan vasoaktif yang diproduksi oleh parasit (Natalia,2014).

Limpa merupakan organ retikuloendotelial. Pembesaran limpa disebabkan oleh terjadi peningkatan jumlah eritrosit yang terinfeksi parasit, teraktifasinya sistem retikuloendotelial untuk memfagositosis eritrosit yang terinfeksi parasit dan sisa eritrosit akibat hemolisis (Patel *et al*, 2013). Anemia terutama disebabkan oleh pecahnya eritrosit dan fagositosis oleh sistem retikuloendotelial. Hebatnya hemolisis tergantung pada jenis plasmodium dan status imunitas penjamu. Anemia juga disebabkan oleh hemolisis autoimun, sekuestrasi oleh limpa pada eritrosit yang terinfeksi maupun yang normal dan gangguan eritropoiesis. Hiperglikemi dan hiperbilirubinemia sering terjadi. Hemoglobinuria dan Hemoglobinemia dijumpai bila hemolisis berat. Kelainan patologik pembuluh darah kapiler pada malaria tropika, disebabkan karena sel darah merah terinfeksi menjadi kaku dan lengket, perjalanannya dalam kapiler terganggu sehingga melekat pada endotel kapiler karena terdapat penonjolan membran eritrosit. Setelah terjadi penumpukan sel dan bahan-bahan pecahan sel maka aliran kapiler terhambat dan timbul hipoksia jaringan, terjadi gangguan pada integritas kapiler dan dapat terjadi perembesan cairan bukan perdarahan ke jaringan sekitarnya dan dapat menimbulkan

malaria cerebral, edema paru, gagal ginjal dan malabsorpsi usus (Hoffbrand, 2009).



Gambar 1. Siklus hidup plasmodium

Plasmodium mempunyai siklus hidup yang lebih kompleks, karena selain terjadi pergantian generasi seksual dan aseksual juga mengalami pergantian hospes. Terdiri dari siklus seksual (sporogoni) yang berlangsung pada nyamuk *Anopheles* betina, dan siklus aseksual yang berlangsung pada manusia. Siklus hidup pada manusia terdiri dari fase *exoerythrocytic* di dalam parenkim sel hepar dan fase *erythrocytic schizogoni* (Hariyanto dkk, 2014).

1. Fase seksual eksogen (sporogoni) dalam tubuh nyamuk

Nyamuk *Anopheles* betina mengingesti eritrosit yang mengandung mikrogametosit dan makrogametosit dari penderita. Di dalam tubuh

nyamuk terjadi perkawinan antara mikrogametosit dan makrogametosit menghasilkan zigot. Perkawinan ini terjadi di dalam lambung nyamuk. Zigot berkembang menjadi ookinet, kemudian masuk ke dinding lambung nyamuk berkembang menjadi ookista, setelah ookista matang dan pecah, keluar sporozoit yang berpindah ke kelenjar saliva nyamuk dan siap untuk ditularkan ke manusia (Widoyono, 2008).

2. Fase aseksual (skizon) dalam tubuh hospes perantara/manusia

a. Siklus dalam sel hepar (skizon eksoeritrositik)

Melalui gigitan nyamuk *Anopheles*, sporozoit masuk aliran darah selama $\frac{1}{2}$ -2 jam kemudian menuju hepar untuk berkembang biak (Putra, 2011). Sporozoit sporozoit ini dengan cepat (beberapa menit) menginvasi sel hepar kemudian berkembang menjadi skizon eksoeritrositik. Masing-masing skizon eksoeritrositik mengandung merozoit sampai 30.000. sel hepar yang telah terinfeksi skizon eksoeritrositik mengalami ruptur dan melepaskan merozoit dewasa ke aliran darah (Widoyono, 2008)

b. Siklus eritrosit (skizon eritrositik)

Merozoit merozoit yang dilepaskan dari sel hepar menginvasi eritrosit, berkembang menjadi ringform, kemudian tropozoit, dan akhirnya akan menjadi skizon. Eritrosit yang mengandung skizon mengalami ruptur dan melepaskan merozoit yang siap menginvasi eritrosit yang lain. Sebagian besar merozoit

masuk kembali ke eritrosit dan sebagian kecil membentuk gametosit jantan dan betina yang siap untuk dihisap nyamuk *Anopheles* betina dan melanjutkan siklus hidupnya di tubuh nyamuk. Siklus aseksual di eritrosit pada *Plasmodium falciparum* terjadi selama 48 jam (Kemenkes RI , 2011).

Nyamuk *Anopheles* menggigit manusia, sporozoit masuk aliran darah. Sporozoit menginvasi hepatosit berkembang menjadi skizon eksoeritrositik. Skizon ruptur dan melepaskan banyak merozoit. Merozoit yang dilepaskan menginfeksi red blood cell (RBC), berkembang menjadi ringform, kemudian tropozoit, dan akhirnya menjadi skizon. Skizon ruptur dan melepaskan merozoit. Merozoit ada yang menginfeksi RBC kembali dan ada yang berkembang menjadi gametosit (CDC, 2015)

II.1.3 Penyebab penyakit malaria, ada beberapa factor :

A. Faktor parasit

Parasit malaria harus ada dalam tubuh manusia untuk waktu yang cukup lama dan menghasilkan gametosit jantan yang sesuai untuk penularan. Parasit juga harus menyesuaikan diri dengan sifat-sifat spesies nyamuk *Anopheles* yang antropofilit agar sporogoni dimungkinkan dan menghasilkan sporosoid yang infeksi (Ernawati, 2011).

B. Faktor manusia

Pada dasarnya setiap orang dapat terkena malaria. Perbedaan prefalensi menurut umur dan jenis kelamin sebenarnya berkaitan dengan derajat kekebalan karena variasi keterpaparan pada gigitan nyamuk beberapa penelitian menemukan bahwa perempuan mempunyai respon imun yang lebih kuat dibandingkan laki-laki namun kehamilan menambah resiko malaria. Malaria pada wanita hamil mempunyai dampak yang buruk terhadap kesehatan ibu dan anak antara lain : berat badan lahir yang rendah partus premature dan kematian janin intra uterin. Factor-faktor genetic pada manusia dapat mempengaruhi terjadinya malaria dengan pencegahan invasi parasit kedalam sel, mengubah respon imunologik atau mengurangi keterpaparan terhadap vektor (Afni,2011)

C. factor nyamuk

Malria pada manudsia hanya dapat ditularkan oleh nyamuk anopheles. Disetiap daerah dimana terjadi transmisi malaria biasanya ada satu atau paling banyak tiga spesies anopheles yang menjadi vector penting. Nyamuk *anopheles* terutama hidup didaerah *tropic* dan *subtropic* namun biasa juga hidup di daerah beriklim sedang, anopheles jarang ditemukan didaerah pada ketinggian lebih dari 2000 – 2500 meter. Sebagian besar nyamuk anopheles ditemukan didataran rendah (Gething, 2012).

II.1.4 Pengobatan malaria

Tujuan pengobatan malaria adalah untuk mengurangi angka penderita, mencegah kematian, menyembuhkan penderita, mencegah penularan kepada orang sehat dan mengurangi kerugian akibat sakit. Dengan prinsip pengobatan adalah menyembuhkan penderita secara cepat, mengurangi atau membasmi parasitemia, mencegah terjadinya komplikasi dan kematian, mengobati penderita relaps atau rekurensi, mencegah terjadinya kambuh kembali dan mengurangi penularan penyakit malaria (Yan,2013). Tindakan pengobatan yang tepat dan benar merupakan satu syarat dalam upaya pengendalian malaria secara keseluruhan. Pengobatan malaria secara umum tergantung pada ketepatan identifikasi kasus malaria, kecepatan dalam mengklasifikasikan penderita secara klinik atau fisiologi mengetahui adanya respon klinis atau parasitologi terhadap hasil pengobatan serta timbulnya komplikasi dan pemberian obat yang tepat, identifikasi dan pengobatan terhadap rekrudensi, resistensi dan relaps (Davidson,2012)

Obat anti malaria yang ideal adalah obat yang efektif semua jenis dan stadia parasit, menyembuhkan infeksi akut maupun laten, cara pemakaian mudah, harganya terjangkau oleh seluruh lapisan masyarakat dan mudah diperoleh, efek samping ringan dan toksisitas rendah. Efektifitas obat dinilai dari sensitivitas atau resistensi terhadap obat tersebut. Resistensi parasit malaria terhadap obat antimalaria adalah kemampuan sejenis parasit untuk terus hidup dalam tubuh manusia,

berkembang biak dan menimbulkan gejala penyakit walaupun telah diberikan pengobatan secara teratur baik dengan dosis standard maupun dosisi yang lebih tinggi yang masih bias ditolerir oleh pemakai obat (Kemenkes RI, 2017)

Menurut Depkes RI 2013 Pengobatan malaria dikelompokkan menjadi beberapa jenis yaitu :

- a. Pengobatan malaria klinis, pengobatan yang diberikan kepada penderita berdasarkan gejala klinis tanpa pemeriksaan laboratorium.
- b. pengobatan radikal, pengobatan poenyakit malaria yang diagnosisnya ditegakkan berdasarkan pemeriksaan laboratorium malaria, pengobatan ini ditunjukkan membasmi semua stadium parasit malaria pada manusia.
- c. Pengobatan missal, *Mass Drug Administration* (MDA) dan *Mass Fever Treatment* (MFT) yaitu pengobatan malaria secara missal yang dilakukan pada daerah KLB
- d. Pengobatan pencegahan (*Kemoprofilaksis*), pengobatan bagi perorangan maupun kelompok pendatang di daerah endemic untuk mencegah sakit malaria.

II.2 Floating Gel In Situ

Pengembangan sistem *in situ gel* telah menarik banyak perhatian. Sistem ini merupakan salah satu *sustained realease drug delivery system*.

Bentuk sediaan ini adalah cairan dalam temperatur kamar, namun akan berubah menjadi gel ketika kontak dengan cairan tubuh. Perubahan dari bentuk larutan ke gel (sol-to-gel) bergantung pada stimulasi perubahan suhu, perubahan pH, dan interaksi dengan kation. Sediaan ini dengan mudah diaplikasikan dalam bentuk cairan, dan akan berubah menjadi bentuk gel sehingga akan memperpanjang waktu retensi (Patil, P.R, *et al* 2014).

Floating in situ gel merupakan larutan dengan viskositas rendah, yang akan berubah menjadi gel dengan viskositas tinggi akibat konformasi polimer sebagai respon terhadap kondisi fisiologis, dan merupakan bagian dari *floating drug delivery system*. Karakteristik polimer yang ideal digunakan dalam sistem ini adalah biokompatibel dan bersifat pseudoplastis (Sinde *et al*, 2014).

Keuntungan sistem *floating in situ gel* adalah sebagai berikut (Sinde *et al*, 2014):

1. Mudah digunakan oleh pasien
2. Dapat meningkatkan bioavailabilitas obat dengan meningkatkan waktu retensi di lambung.
3. Meningkatkan kenyamanan pasien, karena dapat mengurangi frekuensi penggunaan obat.
4. Pembuatannya lebih mudah dan murah jika dibandingkan sediaan padat.

Kelemahan sistem *floating in situ gel* adalah sebagai berikut (Sinde *et al*, 2014):

1. Ada beberapa keadaan dimana sistem gastroretentif tidak bisa diaplikasikan. Contohnya adalah aspirin dan obat-obat AINS lainnya yang dapat menyebabkan lesi lambung.
2. Obat-obat yang dapat mengiritasi lambung dan tidak stabil pada pH asam lambung tidak boleh diformulasi dengan sistem ini.

Mekanisme sol-to-gel pada *floating in situ gel* adalah sebagai berikut:

1. Pembentukan gel akibat perubahan fisika

Sistem ini diakibatkan polimer yang mengembang atau peristiwa difusi. Polimer yang mengembang akan mengabsorpsi air dari sekitarnya, dan membentuk gel yang viskos. Pada difusi, obat dan bahan pembentuk gel akan larut atau terdispersi ke daerah jaringan target dan menyebabkan presipitasi polimer sehingga terbentuk gel (Sinde *et al*, 2014).

2. Pembentukan gel akibat perubahan kimia

Perubahan kimia pada lingkungan sekitar sistem akan menyebabkan pembentukan gel yang diakibatkan oleh peristiwa cross-linking. Peristiwa cross-linking ini dapat terjadi melalui cross-link ionik dan cross-link enzimatis. Pada cross-link ionik, polisakarida yang sensitif ion seperti natrium alginat, karagenan, gellan gum, dan pektin akan membentuk gel ketika

kontak dengan beberapa ion yang terdapat dalam cairan tubuh seperti Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , dan Fe^{3+} . Sedangkan pada cross-link enzimatis, enzim yang terdapat dalam cairan tubuh dapat menyebabkan tautan silang (cross link) beberapa jenis polimer sehingga membentuk gel (Sinde *et al*, 2014).

3. Pembentukan gel akibat stimulasi fisiologis

Stimulasi fisiologis yang dapat menginduksi pembentukan gel antara lain perubahan suhu dan perubahan pH. Polimer yang sensitif terhadap perubahan suhu adalah asam poliakrilik dan poliakrilamid. Sedangkan polimer yang sensitif terhadap perubahan pH adalah asam poliakrilik dan derivatnya (Karbopol), dan polimetakrilik (Sinde *et al*, 2014).

4. Dilution sensitive

Polimer yang digunakan pada sistem ini mengalami transisi sol-to-gel pada saat kontak dengan jumlah besar air. Contoh polimer yang sering digunakan adalah Lutrol (Sinde *et al*, 2014).

5. Electrical signal sensitive

Hidrogel yang sensitif terhadap elektrik akan mengembang dan membentuk gel ketika kontak dengan cairan elektrik. Chitosan adalah polimer yang sensitif terhadap stimulasi elektrik (Sinde *et al*, 2014).

6. Light sensitive

Sistem ini biasanya diterapkan pada foto responsif otot atau *in situ gel* untuk jaringan kartilago (Sinde *et al*, 2014).

7. Glucose sensitive

Sistem ini cocok sebagai sistem penghantaran untuk melepaskan insulin. Polimer Kationik *pH-sensitive* bertujuan untuk menghentikan insulin dan oksidase glukosa yang membengkak karena respon pelepasan gula darah yang tinggi menjadi seperti biasanya (Sinde *et al*, 2014).

II.2.1. Mekanisme *floating in situ gel*

Sistem *floating in situ gel* berbentuk cairan sebelum digunakan, dan akan membentuk gel ketika berada pada kondisi fisiologis tubuh. Banyak faktor yang dapat menstimulasi transisi sol-to-gel seperti cross-link ionik, perubahan pH dan perubahan suhu. Polimer natrium alginat dalam larutan ion-ion divalen (Ca^{2+}) dan natrium sitrat tidak membentuk gel karena ion divalen terikat pada natrium sitrat. Namun, pada pH rendah, ikatan ion divalen dan natrium sitrat akan dipecah, dan ion-ion divalen akan bereaksi dengan natrium alginat membentuk gel. Reaksi ion divalen dan natrium alginat akan membentuk ikatan double heliks sehingga membentuk 3D dimensi jaringan dengan ikatan kompleksasi kation dan hidrogen dengan air (Sinde *et al*, 2014).

II.3 Uraian umum disolusi

Pelarutan atau disolusi adalah proses yang mana suatu padatan yang karakteristik kelarutannya mulai menjadi larutan. Laju disolusi bisa diartikan sebagai sejumlah bahan obat yang hancur dalam larutan per satuan waktu di bawah kondisi permukaan padatan/ larutan, suhu dan komposisi pelarut standar (Abdou, 1998). Disolusi merupakan proses di mana suatu bahan kimia atau obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut. Dalam sistem biologik pelarutan obat dalam media cair merupakan suatu bagian penting sebelum kondisi absorpsi sistemik. Menurut pengamatan Noyes dan Whitney, dan peneliti lain langkah pelarutan meliputi proses pelarutan obat pada permukaan partikel padat, yang membentuk larutan jenuh di sekeliling partikel. Obat yang terlarut dalam larutan jenuh dikenal sebagai stagnant layer, berdifusi ke pelarut dari konsentrasi obat yang tinggi ke daerah konsentrasi obat yang rendah (Abdou, 1998) Uji disolusi yang diterapkan pada sediaan obat padat bertujuan untuk mengukur dan mengetahui jumlah zat aktif yang terlarut dalam media cair yang diketahui volumenya pada suatu waktu tertentu, pada suhu konstan tertentu, menggunakan alat tertentu yang didesain untuk menguji parameter disolusi. Jumlah zat aktif yang terlarut dapat ditentukan 35 atau diukur pada satu waktu tertentu atau berbagai rentang waktu secara berturut-turut yang tergantung pada jenis informasi yang diperlukan (Abdou, 1998).

II.3.1 Metodologi disolusi

Pemilihan suatu metode tertentu untuk suatu obat biasanya ditentukan dalam monografi untuk suatu produk tertentu (Depkes RI, 1995):

a. Wadah

Lebih dianjurkan wadah disolusi berbentuk silinder dengan dasar setengah bola, tinggi 160 mm hingga 175 mm, diameter dalam 98 mm hingga 106 mm dan kapasitas nominal 1000 ml. Pada bagian atas wadah ujungnya melebar, untuk mencegah penguapan dapat digunakan suatu penutup yang pas.

b. Pengaduk

Alat 1, alat terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu dalam wadah $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap. Bagian dari alat, termasuk lingkungan tempat alat diletakkan tidak dapat memberikan gerakan, goncangan atau gerakan signifikan akibat perputaran alat pengaduk. Penggunaan alat yang memungkinkan pengamatan contoh dan pengadukan selama pengujian berlangsung. Batang logam berada 36 pada posisi sedemikian, sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada tiap titik dari sumbu

vertikal wadah, berputar dengan halus dan tanpa goyangan berarti. Suatu alat pengatur kecepatan digunakan sehingga memungkinkan kecepatan putaran yang dikehendaki dan mempertahankan kecepatan seperti yang tertera dalam masing-masing monografi dalam batas lebih kurang 4%. Komponen batang logam dan keranjang yang merupakan bagian dari pengaduk terbuat dari baja tahan karat tipe 316 atau yang sejenis sesuai. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, digunakan kasa 40 mesh. Dapat juga digunakan keranjang berlapis emas setebal 0,0001 inci (2,5 μm). Sediaan dimasukkan kedalam keranjang yang kering pada tiap awal pengujian. Jarak antara dasar bagian dalam wadah dan keranjang adalah 25 mm $\pm$ 2 mm selama pengujian berlangsung.

Alat 2. Sama seperti alat 1, bedanya pada alat ini digunakan dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Batang berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa goyangan yang berarti. Daun melewati diameter batang sehingga dasar daun dan batang rata. Jarak 25 mm $\pm$ 2 mm antara daun dan bagian dalam dasar dipertahankan selama pengujian berlangsung. Daun dan batang logam yang merupakan satu kesatuan dapat disalut dengan suatu penyalut yang inert

yang sesuai. Sediaan dibiarkan tenggelam ke 37 dalam dasar wadah sebelum dayung mulai berputar. Sepotong kecil bahan yang tidak bereaksi seperti gulungan kawat berbentuk spiral dapat digunakan untuk mencegah mengapungnya sediaan.

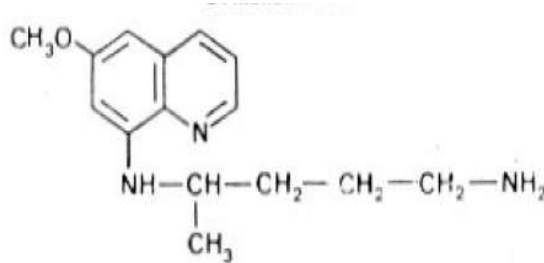
c. Media

Gunakan pelarut seperti yang tertera dalam masing-masing monografi. Bila media disolusi adalah suatu larutan dapar, atur pH larutan sedemikian hingga berada dalam batas 0,05 satuan pH yang tertera pada masing-masing monografi. Gas terlarut dapat membentuk gelembung yang dapat merubah hasil pengujian. Oleh karena itu gas terlarut harus dihilangkan terlebih dahulu sebelum pengujian dimulai. d. Waktu

Bila dalam spesifikasi hanya terdapat satu waktu, pengujian dapat diakhiri dalam waktu yang lebih singkat bila persyaratan jumlah minimum yang terlarut telah terpenuhi. Bila dinyatakan dua waktu atau lebih, cuplikan dapat diambil hanya pada waktu yang ditentukan dengan toleransi 2%.

II.4 . Uraian Bahan

II.4.1 Primakuin



Gambar 2. Struktur Primakuin (Kemenkes RI, 2007)

Primakuin adalah anti malaria esensial yang dikombinasikan dengan klorokuin dalam pengobatan malaria. Obat ini efektif terhadap gametosid dari semua Plasmodium sehingga dapat mencegah penyebaran penyakit. Juga efektif terhadap bentuk hipnozoit dari malaria vivax dan m. ovale sehingga dapat digunakan untuk pengobatan radikal dan mencegah relaps. Obat ini tidak mempunyai efek yang nyata terhadap bentuk aseksual parasit di darah sehingga selalu digunakan bersamaan dengan skizontosida darah dan tidak pernah digunakan sebagai obat tunggal (Tracy JW, *et al* 2011).

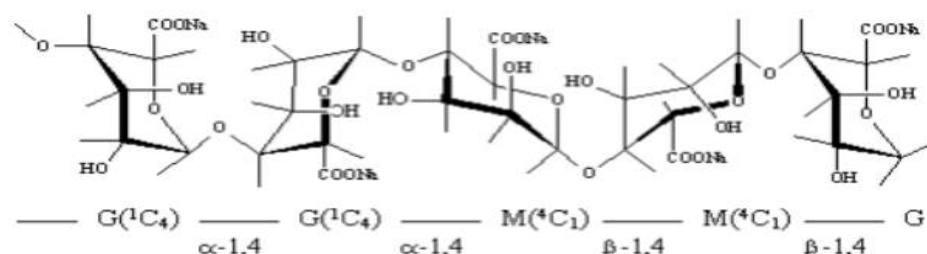
Mekanisme kerja obat ini diduga bekerja dengan menghasilkan oksigen reaktif atau berkompetisi dengan transport elektron dalam tubuh parasit. Primakuin diabsorpsi dengan baik setelah pemberian oral dan dengan cepat dimetabolisasi. Waktu paruh $\pm$ 6 jam. Metabolit dari primakuin merupakan bahan oksidatif dan dapat menyebabkan hemolisis pada pasien yang sensitif (Tracy JW, *et al* 2011).

Primakuin ditoleransi dengan baik, namun pada dosis besar dapat menyebabkan nyeri epigastrium dan kaku perut. Keadaan ini dapat dikurangi dengan memberikannya bersamaan dengan makanan. Pasien dengan defisiensi G6PD akan berkembang menjadi anemia hemolitik pada pemberian dosis biasa. Obat ini harus dihentikan bila dijumpai tanda-tanda hemolisis dan anemia. Primakuin tidak boleh digunakan pada pasien dengan penyakit sistemik berat dan tidak boleh diberikan bersamaan kuinin, meflokuin, atau obat yang dapat menekan sumsum tulang (Tracy JW, *et al* 2011).

Primakuin tersedia dalam bentuk tablet berisi 15 mg bentuk basa. Diberikan setelah pemberian klorokuin dengan dosis 0.25 mg/kg berat badan/hari selama 5 hari untuk infeksi *P. vivax* dan *P. ovale* serta 0.75 mg/kg berat badan dosis tunggal pada infeksi *P. falciparum*. (Depkes RI, 1995)

II.4 .2. Natrium alginat

Nama lain : Sodium alginat, Alginic acid, Protanal, Kelcosol.



Gambar 3. Struktur natrium alginat (Shinde, 2014).

Struktur natrium alginat (Shinde, 2014). Natrium alginat praktis tidak larut dalam etanol 95%, eter, kloroform, dan campuran etanol-air dengan kadar etanol lebih dari 30%. Juga tidak larut dalam pelarut organik lain dan larutan asam dengan pH kurang dari 3 larut perlahan dalam air, membentuk larutan koloidal (Rowe, 2009). Natrium alginat bersifat higroskopis, Natrium alginat tidak berbau dan tidak berasa, serbuk berwarna putih hingga kuning pucat. Harus disimpan di wadah kedap udara, namun relatif stabil pada penyimpanan dengan kelembaban rendah dan tempat sejuk . Larutan natrium alginat stabil pada pH 4-10. Pada pH dibawah 3, natrium alginat akan mengendap. Larutan 1% natrium alginate memiliki pH sekitar 7,2. Inkompatibel dengan derivat akridin, kristal violet, asetat dan nitrat, garam kalsium, logam berat dan etanol pada konsentrasi di atas 5%. Konsentrasi kecil elektrolit dapat meningkatkan viskositas, namun konsentrasi tinggi elketrolit menyebabkan terjadi salting-out pada natrium alginate. Salting-out dapat terjadi apabila terdapat lebih dari 4% kalsium klorida. Natrium alginat umumnya digunakan pada formulasi sediaan oral dan topikal, dan juga sering 39 digunakan untuk formulasi sediaan lepas lambat karena dapat memperlambat disolusi obat (Rowe, 2009).

Natrium alginat bersifat higroskopis, Natrium alginat tidak berbau dan tidak berasa, serbuk berwarna putih hingga kuning pucat. Harus disimpan di wadah kedap udara, namun relatif stabil pada penyimpanan dengan kelembaban rendah dan tempat sejuk . Larutan natrium alginat

stabil pada pH 4-10. Pada pH dibawah 3, natrium alginat akan mengendap. Larutan 1% natrium alginate memiliki pH sekitar 7,2. Inkompatibel dengan derivat akridin, kristal violet, asetat dan nitrat, garam kalsium, logam berat dan etanol pada konsentrasi di atas 5%. Konsentrasi kecil elektrolit dapat meningkatkan viskositas, namun konsentrasi tinggi elketrolit menyebabkan terjadi salting-out pada natrium alginate. Salting-out dapat terjadi apabila terdapat lebih dari 4% kalsium klorida. Natrium alginat umumnya digunakan pada formulasi sediaan oral dan topikal, dan juga sering digunakan untuk formulasi sediaan lepas lambat karena dapat memperlambat disolusi obat (Rowe, 2009)

II.4 .3. Natrium bikarbonat

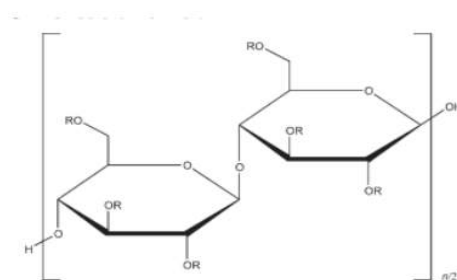
Nama lain : Natrium hydrogen karbonat; Natrium subkarbonat.
Rumus molekul : NaHCO_3 Natrium bikarbonat tidak berbau, serbuk kristal putih, dan berasa basa. Praktis tidak larut dan etanol 95% dan eter. 1 bagian natrium bikarbonat larut dalam 11 bagian air, 4 bagian air 1000C, 10 bagian air 25⁰C, dan 12 bagian air 18⁰C (Rowe, 2009) . Larutan 0,1 M memiliki pH 8,3 pada suhu 25⁰C, dan pH akan meningkat bila ada pengojogan dan pemanasan. Titik beku larutan 1% adalah 0,381⁰C, dan titik leleh pada 270⁰C disertai dekomposisi (Rowe, 2009). Natrium bikarbonat biasa digunakan sebagai *alkalizing agent*. Umumnya, natrium bikarbonat digunakan sebagai penghasil gas pada sediaan lepas lambat yang menggunakan natrium alginat (Rowe, 2009).

II.4.4 Kalsium Karbonat

Nama resmi: Kalsium karbonat RM/ BM : CaCO_3 Kalsium karbonat berbentuk Serbuk hablur, tidak berbau, tidak berasa dan memiliki kelarutan praktis tidak larut dalam air, sangat sukar larut dalam air yang mengandung karbohidrat. Stabil pada penyimpanan dalam wadah tertutup sejuk dan kering. 40 Kalsium karbonat memiliki densitas sebesar 0,8 g/cm³. Suhu lebur sampai 825°C. Kalsium karbonat biasanya digunakan sebagai *diluent* pada sediaan padat, dan juga sebagai basis dalam pengobatan gigi. Juga berfungsi sebagai penyalut dan penyangga. Inkompatibel dengan asam dan garam amonium (Rowe, 2009).

II.4.5. Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

Nama lain : Hypromellose.



Gambar 4. Struktur hidroksi propil metil selulosa (Rowe, 2009).

HPMC Tidak berbau dan tidak berasa, serbuk granul putih. Larut dalam air dingin, membentuk larutan koloidal, praktis tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol 95%, dan eter, namun larut dalam campuran etanol-diklorometan, metanol-diklorometan, dan campuran air-etanol biasa

digunakan sebagai penyalut, agen lepas lambat, pendispersi, peningkat disolusi, emulgator, penstabil emulsi, pembusa dan agen mukoadhesive. Larutannya stabil pada pH 3–11 . Larutan 2% HPMC memiliki pH sekitar 5,0-8,0 dengan titik lebur 190-2000C (Berwarna coklat), menjadi arang pada suhu 225-230°C. Inkompatibel dengan oksidator (Rowe, 2009).

BAB III

METODE PENELITIAN

III.1 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu timbangan analitik (Sartorius®), alat gelas (Pyrex), mikropipet (Mettler®), spektrofotometer UV-Vis (LabMed®), *dissolution tester* (Elektrolab), tangas air (HH-S Water Bath), pipet volum, vortex, viskometer Brookfield (NDJ-5S Viskometer).

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah HCl 0,1N, aquadest, natrium alginat, natrium bikarbonat, kalsium bikarbonat, HPMC K 100, dan Primakuin (Sigma Aldrich).

III.2 Metode Kerja

III.2.1 Formulasi

III.2.1.1 Rancangan Komposisi Formula *Floating In Situ Gel*

Tabel 1. Komposisi *floating gel in situ* dari primakuin

Bahan	Komposisi (% b/v)				
	F1	F2	F3	F4	F5
Primakuin	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
HPMC K 100	-	0,25	0,5	0,75	1
Na-alginate	2	2	2	2	2
NaHCO ₃	1	1	1	1	1
CaCO ₃	1	1	1	1	1
Air suling hingga	100	100	100	100	100

Ket : F1 = Komposisi *floating in situ gel* tanpa HPMC
F2 = Komposisi *floating in situ gel* dengan HPMC 0,25%
F3 = Komposisi *floating in situ gel* dengan HPMC 0,5 %
F4 = Komposisi *floating in situ gel* dengan HPMC 0,75 %
F5 = Komposisi *floating in situ gel* dengan HPMC 1 %

III.2.1.2 Pembuatan *Floating In Situ Gel*

Semua bahan ditimbang sesuai dengan komposisi formula yang tertera pada Tabel 1. Na-Alginat didispersikan dengan air panas di dalam gelas kimia hingga Na-alginat terdispersi sempurna. Setelah itu, CaCO_3 , NaHCO_3 dan HPMC dilarutkan pada wadah yang berbeda lalu ditambahkan sambil terus diaduk hingga homogen. Primakuin ditambahkan ke campuran tersebut dan dicukupkan volumenya dengan air suling hingga 100 mL (Thomas *et al*, 2014).

III.2.2 Evaluasi

III.2.2.1 Penentuan Kapasitas Pembentukan Gel

Untuk mengevaluasi kapasitas pembentukan gel, dilakukan dengan mengambil 5 ml *floating in situ gel*, kemudian ditambahkan ke dalam 50 ml HCl 0,1 N pH 1,2 pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ sambil tetap diaduk untuk menghindari penghambatan pembentukan gel. Kemampuan membentuk gel secara *In vitro* ditentukan berdasarkan penilaian secara skoring yaitu (Thomas, 2014):

0 = Gel tidak terbentuk

1 = Gel terbentuk setelah kurang dari 30 detik

2 = Gel terbentuk setelah lebih dari 30 detik sampai kurang dari 1 menit

3 = Gel terbentuk setelah lebih dari 1 menit.

III.2.2.2 Penentuan Lama Waktu Mengapung

Pengujian lama waktu mengapung secara *in-vitro* dilakukan dengan cara: diambil formula sebanyak 5 mL, kemudian dimasukkan ke dalam gelas beaker yang berisi 50 mL HCl 0,1 N pH 1,2 pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Dihitung waktu mulai mengambang pada permukaan media (*floating time lag*) hingga lama mengapung di permukaan medium (durasi *floating*) (Jadhav dkk, 2013).

III.2.2.3 Uji Viskositas

Kekentalan *floating in situ gel* ditetapkan menggunakan alat viskometer *Brookfield* dengan cara sebagai berikut: sampel sebanyak 50 ml diambil, menggunakan spindle nomor 2 ditengah-tengah *floating in situ gel* yang akan diuji sampai permukaan *floating in situ gel* setinggi gelas pencelupan di tangkai spindle. Selanjutnya spindle dijalankan dengan kecepatan 50 rpm (Thomas *et al*, 2014). Kekentalan dihitung dengan cara angka yang tercatat pada display reading dikalikan dengan angka yang tertera pada tabel faktor konversi.

III.2.2.4 Pengukuran Konsentrasi Primakuin dalam *Floating In Situ Gel*.

Diambil 0,5 mL formula lalu dicukupkan dengan 100 mL air di labu tentukur diencerkan 500 kali. Setelah itu disonikasi, disaring, selanjutnya diukur pada spektrofotometer UV-VIS

III.2.2.5 Pengujian Disolusi *in vitro*

Pengujian disolusi dilakukan dengan menggunakan metode gayung menggunakan medium disolusi cairan lambung tanpa enzim pH 1,2, dengan kecepatan 100 rpm pada suhu $37^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Medium disolusi sebanyak 900 mL dimasukkan ke dalam *vesse/* dan sebanyak 5 mL *floating in situ gel* dimasukkan ke dalam media disolusi. Pengambilan larutan sampel dilakukan pada menit ke-15, 30, 45, 60, jam ke-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, dan 24 sebanyak 5 mL, kemudian disaring menggunakan penyaring milipore. Medium disolusi baru sebanyak 5 mL ditambahkan ke dalam *vesse/* setiap kali larutan sampel diambil dengan suhu yang sama. Kemudian dilakukan perlakuan yang sama seperti pada penentuan kadar primakuin. Semua larutan diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis. Pada penelitian ini, pengujian disolusi *floating gel in situ* dibandingkan dengan tablet konvensional primakuin 15 mg.

III.2.3 Metode Analisis Menggunakan Spektrofotometer

III.2.3.1 Pembuatan Larutan Stok Primakuin.

Primakuin ditimbang saksama sebanyak 50mg, dimasukkan dalam labu tentukur 50mL, lalu ditambahkan media disolusi HCl 0,1 N dan dicukupkan sampai tanda batas, dihomogenkan (konsentrasi 100 bpj)

III.2.3.2 Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum

Larutan stok primakuin sebanyak 100 μL dipipet kemudian dimasukkan kedalam labu tentukur 5 mL dan dicukupkan hingga tanda batas dengan media disolusi. Larutan diukur serapannya pada panjang

gelombang antara 200 - 400 nm menggunakan spektrofotometer sehingga diperoleh panjang gelombang maksimum.

III.2.3.3 Pembuatan Kurva Baku Primakuin

Larutan stok primakuin 100 bpj masing-masing dipipet sebanyak 100, 300, 500, 700 dan 900 μL , dimasukkan ke dalam labu tentukur 5 mL dan dicukupkan dengan media disolusi hingga tanda batas, lalu dihomogenkan sehingga diperoleh konsentrasi 0 ; 1,5625 ; 3,125 ; 6,25 ; 12,5 ; 25 ; dan 50 bpj. Selanjutnya masing-masing konsentrasi diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum dengan menggunakan spektrofotometer. Selanjutnya dibuat kurva hubungan antara serapan terhadap konsentrasi.

III.2.4 Analisis Data, Pembahasan, dan Kesimpulan

Semua data pengamatan yang telah terkumpul diolah berdasarkan hasil uji kemudian dilakukan analisa data dan pembahasan berdasarkan hasil yang diperoleh. Penarikan kesimpulan dilakukan berdasarkan hasil yang telah dibahas.