

OPTIMASI SEDIAAN *FLOATING TABLET* RANITIDIN MENGGUNAKAN KOMBINASI MATRIKS KITOSAN DAN HPMC



Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I pada Jurusan Farmasi
Fakultas Farmasi

Oleh:

YOGA CHANDRA MAHARDIKA

K 100 130 003

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA**

2017

HALAMAN PERSETUJUAN

**OPTIMASI SEDIAAN *FLOATING TABLET* RANITIDIN MENGGUNAKAN
KOMBINASI MATRIKS KITOSAN DAN HPMC**

PUBLIKASI ILMIAH

oleh:

YOGA CHANDRA MAHARDIKA

K 100 130 003

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen Pembimbing



Erindyah R. Wikantyasning, Ph.D., Apt.

NIK.868

HALAMAN PENGESAHAN

**OPTIMASI SEDIAAN *FLOATING TABLET* RANITIDIN MENGGUNAKAN
KOMBINASI MATRIKS KITOSAN DAN HPMC**




OLEH

YOGA CHANDRA MAHARDIKA

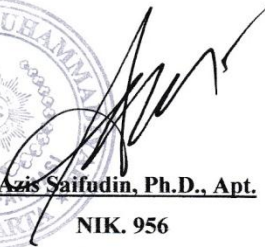
K100 130 003

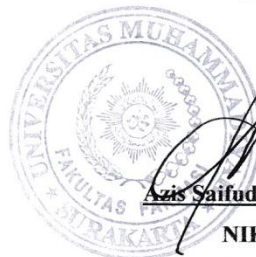
**Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada hari Rabu, 21 Juni 2017
dan dinyatakan telah memenuhi syarat**

Dewan Penguji:

- | | |
|---|---|
| 1. Suprpto, M.Sc., Apt.
(Ketua Dewan Penguji) | (.....)
 |
| 2. Gunawan Setiyadi, M.Sc., Apt.
(Anggota I Dewan Penguji) | (.....)
 |
| 3. Erindyah R. Wikantyasning, Ph.D., Apt .
(Anggota II Dewan Penguji) | (.....)
 |

Dekan,


Azis Saifudin, Ph.D., Apt.
NIK. 956



PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam naskah publikasi ini 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 orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 21 Juni 2017

Penulis



YOGA CHANDRA MAHARDIKA

K 100 130 003

OPTIMASI SEDIAAN *FLOATING TABLET* RANITIDIN MENGGUNAKAN KOMBINASI MATRIKS KITOSAN DAN HPMC

Abstrak

Tablet dibuat dengan sistem floating untuk memperlama waktu tinggalnya di dalam lambung dan mengendalikan pelepasan obat. Obat yang digunakan dalam penelitian adalah ranitidin dengan kombinasi matriks HPMC K4M dan kitosan yang mengakibatkan densitas tablet menjadi lebih rendah daripada cairan lambung. Kitosan juga memiliki sifat mukoadesif yang tidak beracun, biodegradabel dan biokompatibel. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh dari kombinasi matriks HPMC K4M dan kitosan terhadap sifat fisik, profil disolusi dan memperoleh formula optimum pada tablet floating ranitidin. Tablet dibuat dalam berbagai kombinasi matriks HPMC K4M dan kitosan dengan perbandingan F1 (33,33%:66,66%), F2 (41,66%:58,33%), F3 (50%:50%), F4 (58,33%:41,66%) dan F5 (66,66%:33,33%). Evaluasi granul dan tablet yang dilakukan adalah uji granul (uji sifat alir, sudut diam, pengetapan), uji fisik tablet (keseragaman bobot, kerapuhan, kekerasan, *lag time*, *floating* dan disolusi). Dari data tersebut didapatkan formulasi yang optimum yang kemudian data verifikasi dianalisis menggunakan *One-Simple T-Test*. Hasil yang didapatkan pada formulasi optimum dengan kombinasi kitosan 36% dan HPMC K4M 64% setelah diuji secara statistik menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan sehingga data tersebut valid. Pada hasil parameter uji disolusi menunjukkan hasil perbedaan yang signifikan namun hasil dari parameter memenuhi syarat pada literatur jadi hasil optimasi tersebut valid.

Kata Kunci: Ranitidin, HPMC K4M, Kitosan, Tablet *floating*, Optimasi

Abstract

Tablets were made with floating systems to prolong residence time in the stomach and controlling drug release. Drugs used in the study were ranitidine with a combination of matrix is HPMC K4M and chitosan for making tablet density lower than gastric acid, chitosan also has mucoadhesive properties which is non-toxic, biodegradable and biocompatible. The purpose of this research is to know the effect of HPMC K4M matrix combination and chitosan on physical properties, dissolution profile and obtain optimum formula on tablet floating ranitidine. Tablets were made with a various combination of HPMC K4M matrix and chitosan by comparison F1 (33.33%: 66.66%), F2 (41.66%: 58.33%), F3 (50%: 50%), F4 (58.33%: 41.66%) and F5 (66.66%: 33.33%). Evaluation of granules and tablets performed using granule test (flow rate, the angle of repose, tapped density), physical test of tablet (weight uniformity, hardness, friability, lag time and floating time and dissolution). From those data, obtained the optimum formula and then verification data analyzed by using One-Simple T-Test. The results obtained in the optimum formulation with the combination of 36% chitosan and 64% HPMC K4M after the statistic test show the difference is not significant so the data is valid. In the dissolution test parameter results show the difference is significant but the results of the parameter are still eligible to the literature so the optimization results are valid.

Keywords: Ranitidine, HPMC K4M, Chitosan, Floating tablet, Optimization

1. PENDAHULUAN

Penggunaan obat secara oral lebih banyak dipilih di kalangan masyarakat dibandingkan dengan penggunaan obat dengan rute lainnya. Seiring dengan kemajuan teknologi maka sediaan oral telah hadir dengan berbagai jenis seperti tablet dengan menggunakan sistem mengapung (*floating system*). Hal tersebut dikarenakan waktu pengosongan lambung yang umumnya berkisar antara 5 menit hingga 2 jam untuk lambung dalam keadaan normal (Shah *et al.*, 2009). Sediaan yang dibuat dengan menggunakan sistem ini diharapkan dapat tetap dalam keadaan mengapung di dalam lambung dan tidak terpengaruh dengan pengosongan lambung yang dikarenakan sediaan ini memiliki berat jenis yang lebih rendah bila dibandingkan dengan kandungan cairan yang ada pada lambung (Sulaiman, 2007).

Ranitidin hidroklorida (ranitidin HCl) merupakan histamin H₂ reseptor antagonis yang diindikasikan untuk mengobati tungkai duodenum dan tungkai lambung, *dyspepsia episodis* kronis, refluks esofagitis, tungkai duodenum karena *H.pylory*, sindrom Zollinger-Ellison dan kondisi lain untuk mengurangi asam lambung (Raval *et al.*, 2007). Waktu paruh ranitidin HCl adalah 2,5 hingga 3 jam yang berarti ranitidin memerlukan waktu tinggal yang cukup lama di dalam lambung untuk mencapai efek yang maksimal. Dosis dari ranitidin HCl yang digunakan untuk pengobatan adalah 150 mg yang diminum 2 kali sehari atau bisa juga 300 mg yang diminum sekali dalam sehari pada waktu malam hari (Rang *et al.*, 2015).

Kitosan dan HPMC dipilih sebagai matriks dalam formulasi *floating tablet* ranitidin pada penelitian ini karena kitosan dalam suasana asam dapat membentuk gel dan memiliki kemampuan adesif yang baik pada mukosa (Jones & Mawhinney, 2009). HPMC memiliki peran penting dalam pembuatan formulasi sediaan *floating tablet* yang berperan sebagai pengikat bahan dalam formulasi, sebagai bahan yang berperan dalam membuat sistem mengapung dan juga mengontrol pelepasan zat aktif (Shaikh *et al.*, 2011).

Menurut penelitian Atul Kumar Sahu (2011) campuran dari HPMC dan kitosan sangat cocok digunakan untuk tablet oral furosemid dengan *control release* untuk memperlama waktu mengapung yaitu lebih dari 8 jam. Pada tablet *effervescent floating* yang dibuat oleh Harsharan Pal Singh (2014) bersamaan dengan polimer alami kitosan sangat penting dalam mencapai daya apung *in vitro*. Selain itu kombinasi polimer tersebut menunjukkan waktu mengambang tablet yang lama yaitu lebih dari 17 jam. Menurut Wajid Chaus (2015) kombinasi HPMC, kitosan dan karbopol dalam tablet levofloksasin dapat memperpanjang waktu tinggal obat di dalam lambung dan dapat di kendalikan di lingkungan lambung sehingga dapat mencapai efek yang maksimal. Penggunaan kombinasi kitosan dan HPMC sebagai matriks pada sediaan *floating tablet* diharapkan dapat menghasilkan formula yang optimum ditinjau dari sifat fisik dan profil disolusi.

Kombinasi antara kitosan dan HPMC dapat menghasilkan *floating tablet* ranitidin yang memiliki sifat fisik dengan pelepasan yang baik, dapat menghasilkan profil disolusi obat mendekati orde nol dan bisa menghasilkan formulasi *floating tablet* ranitidin yang optimum.

2. METODE

2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca analitik, alat-alat gelas (batang pengaduk, gelas ukur, beaker glass, pipet tetes), ayakan nomor 14 dan 16, kempa tablet *single punch*, alat pengering granul (oven), alat uji sifat alir, alat uji kerapuhan (*friability tester*), alat uji kekerasan (*hardness tester*), alat uji waktu hancur (*disintegration tester*), alat uji pengapungan, alat uji disolusi, Spektrofotometer UV.

2.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah ranitidin HCl, natrium bikarbonat, HPMC K4M, asam sitrat, kitosan, talk, carbomer 940, larutan HCl 0,1 N dan magnesium stearat.

2.3 Formula tablet

Tabel 1. Formula *floating tablet* ranitidin HCl

Bahan	Berat bahan (mg)				
	F1	F2	F3	F4	F5
Ranitidin	300	300	300	300	300
HPMC	53,625	67,045	80,41	93,5	107,25
Kitosan	107,25	93,5	80,41	67,045	53,625
NaHCO ₃	79,16	79,16	79,16	79,16	79,16
Asam sitrat	66	66	66	66	66
Carbomer 940	34,02	34,02	34,02	34,02	34,02
Mg stearat	1	1	1	1	1
Talk	9	9	9	9	9
Berat tablet(mg)	650	650	650	650	650

2.4 Pemeriksaan sifat granul

Uji waktu alir. Granul sebanyak seratus gram di masukan kedalam corong pengukur dan dilewatkan melalui tepi corong. Penutup pada dasar corong dibuka dan catat waktu yang dibutuhkan untuk granul dapat mengalir secara keseluruhan.

Uji sudut diam. Gunungan yang terbentuk pada saat uji waktu alir di ukur tinggi dan diameternya, kemudian dihitung dengan persamaan $Tg \beta = \frac{h}{r}$.

Uji pengetapan. Granul dimasukan ke dalam gelas ukur hingga 100 mL kemudian di pasang pada alat pengetapan. Dicatat perubahan volume setelah dilakukan pengetapan pada tab tertentu. Pengetapan dilakukan hingga granul pada gelas ukur memiliki nilai yang konstan.

2.5 Pemeriksaan sifat tablet

Keseragaman bobot. Tablet sebanyak 20 buah ditimbang satu persatu tidak ada bobot yang menyimpang sebesar 5% dari bobot rata-rata tablet untuk lebih dari 2 tablet dan tidak boleh lebih dari 1 tablet yang memiliki penyimpangan sebesar 10% dari bobot rata-rata tablet.

Kekerasan tablet. Tablet sebanyak 5 buah diambil secara acak dan di letakkan satu persatu pada *Stokes-Mosato hardness tester*. Kemudian dicatat tekanan yang dibutuhkan untuk dapat memecahkan tablet.

Kerapuhan tablet. Tablet sebanyak 20 buah dibebaskan kemudian ditimbang sekaligus, selanjutnya tablet dimasukkan dalam friabilator dan diputar dengan kecepatan 100 rpm. Selanjutnya tablet dibebaskan kembali dan tablet ditimbang kembali.

Floating lag time. Pengamatan secara visual yang dilakukan untuk mengetahui lama tablet untuk dapat mengapung dengan cara memasukkan tablet ke dalam *becker glass* 100 mL yang berisi HCl 0,1 N.

Floating time. Pengamatan yang dilakukan untuk mengetahui seberapa lama tablet dapat mengapung yang dilakukan dengan cara mengamati tablet yang telah mengapung di *becker glass* 100 mL yang berisi HCl 0,1 N.

2.6 Uji disolusi tablet

Uji disolusi dilakukan dengan memasukkan tablet ke dalam alat disolusi yang khusus untuk *floating tablet* yaitu berupa *becker glass* yang telah dimodifikasi dengan menambah satu saluran tempat sampling yang menempel pada dasar *becker glass* yang telah diisi dengan HCl 0,1 N sebanyak 900 mL. Suhu yang digunakan 37°C dengan kecepatan pengadukan 75 rpm. Uji disolusi dilakukan selama 6 jam dengan pengambilan sampel pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300 dan 360. Sampel yang di ambil dihitung kadarnya menggunakan spektrofotometer UV dengan panjang gelombang maksimum tertentu.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Metode granulasi basah dipilih karena sifat dari HPMC K4M dan kitosan yang memiliki fluiditas yang tidak baik dengan ukuran partikel yang kecil serta sifat dari ranitidin yang tidak tahan dalam kelembaban yang tinggi menjadi kendala dan memperparah sifat alir partikelnya, selain itu pertimbangan untuk menggunakan metode granulasi basah karena zat-zat tersebut tahan terhadap panas pengeringan. Pengeringan granul menggunakan *climatic chamber* agar kelembaban granul dapat terkontrol di dalam oven.

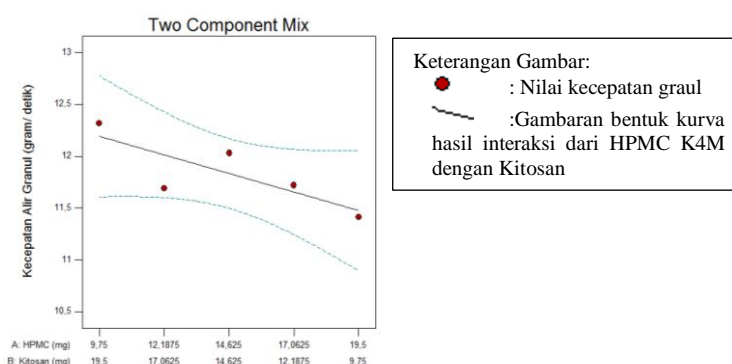
3.1 Pemeriksaan Sifat Fisik Granul

Pemeriksaan sifat fisik pada granul *floating tablet* ranitidin bertujuan untuk mengetahui apakah sifat fisik pada granul telah memenuhi syarat yang ditentukan sehingga granul akan menghasilkan fisik tablet yang baik juga setelah proses kecepatan alir, sudut diam dan pengetappan sehingga dari pemeriksaan tersebut didapatkan hasil yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil pemeriksaan sifat fisik granul

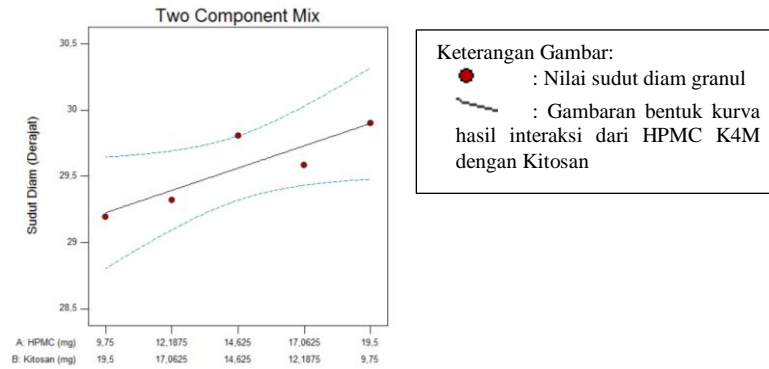
Pemeriksaan	Persyaratan	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5
Kecepatan alir (gram/detik)	>10	12,32±0,18	11,69±0,18	12,03±0,04	11,72±0,10	11,41±0,05
Sudut diam (°)	25°-45°	29,193±0,371	29,321±0,318	29,808±0,311	29,586±0,657	29,903±0,724
Pengetapan (%)	<20	2,677±0,577	2,333±0,577	2,667±0,577	4,667±0,577	3,667±0,577

Pemeriksaan sifat fisik granul yang pertama adalah kecepatan alir. Pada pengujian didapatkan persamaan pada *contour plot* dari *simplex lattice design* yaitu $Y = 11,48 (A) + 12,19 (B)$ terlihat bahwa jumlah kitosan yang ditunjukkan oleh koefisien B merupakan jumlah maksimal yang digunakan dalam formula. Dengan ini dapat di simpulkan bahwa semakin banyak jumlah kitosan yang digunakan maka kecepatan alir dari granul akan semakin tinggi dengan kata lain waktu alir yang terjadi juga semakin cepat. Hal ini di pengaruhi oleh ukuran dari granul yang dihasilkan dimana pada granul yang terdapat banyak komponen HPMC K4M terdapat banyak partikel kecil yang terlepas dari granul hal ini disebabkan karena HPMC K4M memiliki partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan kitosan. Semakin kecil ukuran dari granul dapat memperlama waktu alir dari granul karena partikel akan saling tarik menarik yang dapat membentuk sebuah gumpalan (Voigt, 1995). *Contour plot* dari kecepatan alir terhadap sifat fisik pada granul dapat di lihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Contour Plot Kecepatan Alir Granul Floating Tablet Ranitidin

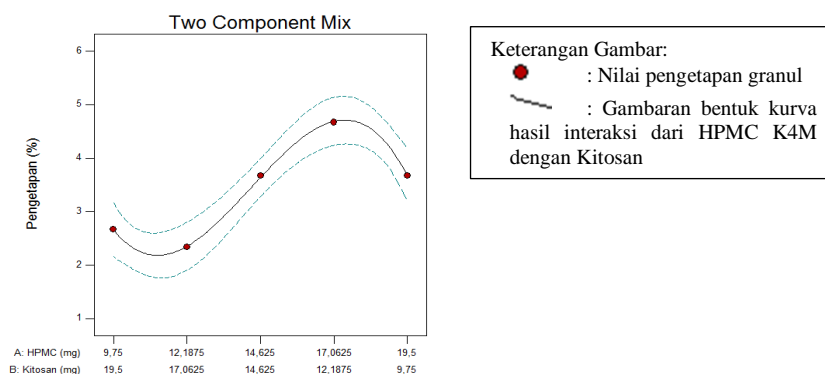
Uji yang kedua adalah sudut diam. Pada hasil yang didapatkan dari *simplex lattice design* dengan *contour plot* yang dapat terlihat pada Gambar 2 dan didapatkan persamaan $Y = 29,90 (A) + 29,23 (B)$. Bentuk kurva yang linier menunjukkan bahwa tidak terdapat interaksi antara HPMC K4M dan kitosan.



Gambar 2. Contour Plot Sudut Diam Granul Floating Tablet Ranitidin

Dari gambar di atas dapat terlihat bahwa nilai koefisien A menunjukkan jumlah HPMC K4M dengan jumlah yang paling rendah dan semakin banyak HPMC K4M yang digunakan akan meningkatkan nilai dari sudut diam karena HPMC bersifat higroskopis sehingga dapat memperlama sifat alir dari granul (Prajapati and Krunal, 2010). Peningkatan nilai sudut diam dipengaruhi oleh sifat alir dari granul, semakin cepat sifat alirnya maka sudut diam yang dihasilkan akan semakin kecil pula (Voigt, 1995).

Uji yang ketiga adalah pengetapan. Hasil data pada Tabel 2 menunjukkan bahwa hasil dari pengetapan pada granul memiliki nilai berkisar antara $2,333 \pm 0,577\%$ hingga $4,667 \pm 0,577\%$ hal tersebut menunjukkan bahwa granul memiliki indeks pengetapan yang baik karena semua hasilnya kurang dari 20%. Persamaan $Y = 3,66 (A) + 2,66 (B) + 1,90 (AB) + 9,78(AB(A-B))$ yang terdapat pada *simplex lattice design* dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Contour Plot Pengetapan Granul Floating Tablet Ranitidin

Dari nilai koefisien dapat disimpulkan bahwa formula yang lebih banyak menggunakan HPMC K4M akan memiliki nilai pengetapan yang lebih besar, semakin besar nilai pengetapan granul yang dihasilkan maka sifat fisik granul akan semakin tidak baik (Voigt, 1995). Dan adanya nilai koefisien AB mengakibatkan adanya hal yang merugikan yang berpengaruh terhadap hasil pengetapan karena nilai pengetapan akan semakin meningkat.

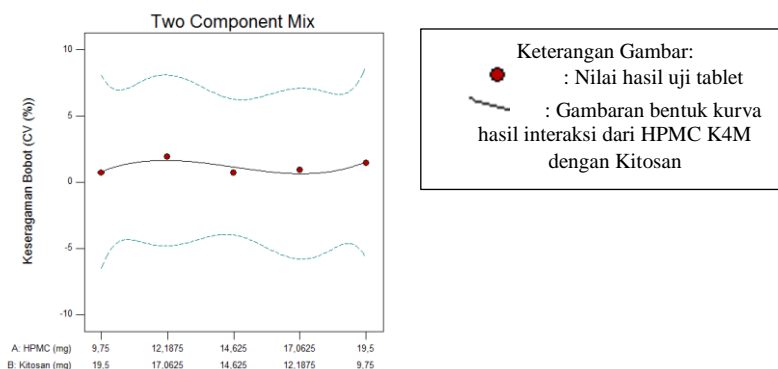
3.2 Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

Kualitas dari tablet yang dihasilkan dapat diketahui dari melakukan pemeriksaan sifat fisik dari tablet dan diharapkan sifat fisik tablet sesuai dengan persyaratan yang telah dikehendaki. Pemeriksaan sifat fisik tablet ini meliputi keseragaman bobot, kerapuhan, kekerasan, *lag time* dan *floating* tablet. Hasil dari pemeriksaan sifat fisik tablet dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet

Pemeriksaan	Persyaratan	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5
Keseragaman bobot (mg)		657,5±4,682	654,1±12,544	655,0±4,731	657,2±6,033	661±9,681
CV (%)	CV < 5	0,712	1,918	0,722	0,918	1,462
Kekerasan (kg)	>4	4,388±0,359	4,404±0,285	4,798±0,244	5,044±0,397	5,04±0,436
Kerapuhan (%)	<1	0,481±0,085	0,647±0,160	0,267±0,212	0,199±0,075	0,856±0,073
Lag time (detik)	<600	233	620	331	392	471
Floating time (jam)	>12	10	10	12	12,5	15

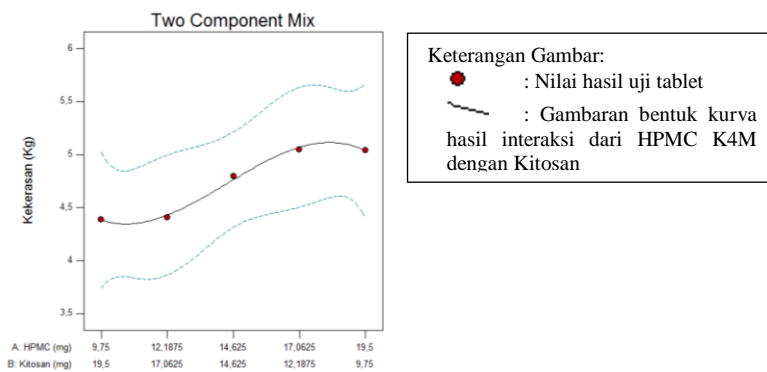
Uji sifat fisik tablet *floating* ranitidin yang pertama adalah keseragaman bobot. Nilai CV terkecil ditunjukkan oleh formula pertama yang memiliki nilai 0,712 dengan itu maka pada formula pertama memiliki bobot tablet yang paling seragam dibandingkan dengan formula yang lainnya karena semakin kecil nilai CV yang dihasilkan maka bobot tablet akan semakin seragam (Voigt, 1995). Nilai koefisien yang di dapat dari *simplex lattice design* menunjukkan persamaan $Y = 1,53 (A) + 0,78 (B) - 0,078 (AB) - 7,33 (AB(A-B))$ seperti yang terlihat pada Gambar 4. Dari nilai koefisien diketahui bahwa semakin banyak jumlah HPMC K4M yang digunakan dalam formulasi maka keseragaman bobotnya akan lebih baik namun interaksi yang terjadi antara kitosan dan HPMC K4M dapat memberikan keseragaman bobot tablet yang tidak baik. Kurva yang dihasilkan berbentuk cubic sehingga didapatkan juga nilai koefisien AB (-0,078), nilai negatif yang ditunjukkan pada koefisien AB menunjukkan bahwa terdapat interaksi antara kitosan dan HPMC K4M yang akan menurunkan nilai keseragaman bobot pada tablet.



Gambar 4. Contour Plot Keseragaman Bobot Tablet Floating Tablet Ranitidin

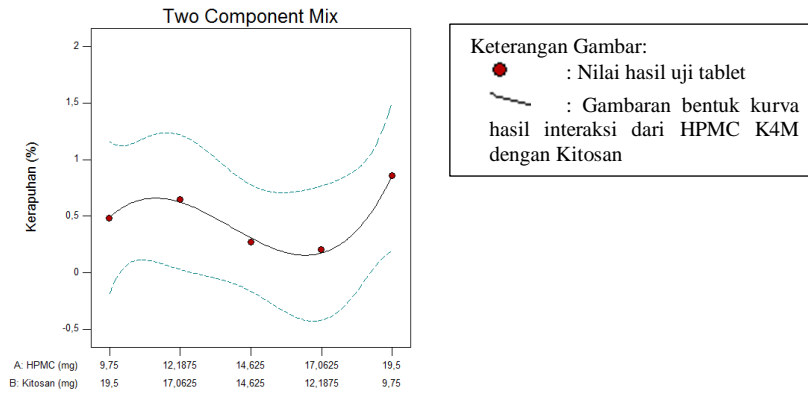
Uji sifat tablet yang kedua adalah kekerasan. Pada Tabel 3 dapat dilihat bahwa semua tablet telah memenuhi syarat yang ditentukan pada literatur. Kekerasan tablet dikendalikan oleh tekanan

kompresi selama penabletan sehingga kekerasan tablet dapat konstan karena dipengaruhi juga oleh sifat alir pada granul dimana dengan sifat alir yang konstan maka granul yang berada pada komposisi akan stabil. Nilai persamaan yang di peroleh pada *simplex lattice design* adalah $Y = 5,03 (A) + 4,38 (B) + 0,21 (AB) + 1,67(AB(A-B))$ yang dapat di lihat pada *contour plot* Gambar 5, nilai yang positif pada koefisien AB menandakan bahwa interaksi antara kitosan dan KPMC K4M dapat meningkatkan nilai kekerasan tablet. Dengan nilai koefisien menunjukkan bahwa semakin banyak jumlah HPMC K4M yang digunakan pada formula, maka kekerasan tablet akan semakin meningkat (Ingale et al., 2014). Peningkatan kekerasan yang terjadi dikarenakan HPMC K4M juga dapat berfungsi sebagai pengikat pada partikel tablet sehingga ikatan antar partikel menjadi semakin kuat (Rashati and Rohmah, 2016).



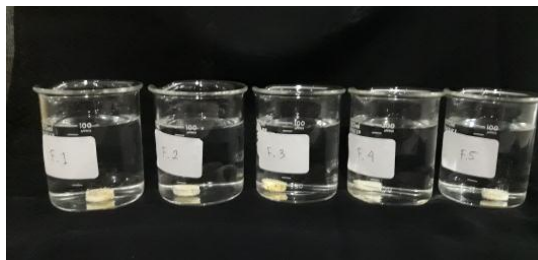
Gambar 5. Contour Plot Kekerasan Floating Tablet Ranitidin

Uji sifat tablet ketiga adalah kerapuhan. Dari hasil uji yang dilakukan kerapuhan tertinggi terdapat pada formula ke-5 dengan nilai kerapuhan 0,856% dan nilai kerapuhan paling rendah ditunjukkan oleh formula ke-4. Kerapuhan pada tablet dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya karena sifat dari matriks yang digunakan dan kekerasan tablet yang juga dipengaruhi oleh sifat alir granul karena semakin tinggi kekerasan tablet maka ikatan antar partikel akan semakin kuat sehingga kemungkinan untuk terlepasnya partikel dari tablet akan semakin kecil (Rashati and Rohmah, 2016). Kurva yang dapat dilihat pada Gambar 6 dengan persamaan yang diperoleh $Y = 0,86 (A) + 0,49 (B) - 1,48 (AB) - 3,39 (AB(A-B))$, hal ini menunjukkan bahwa semakin banyak jumlah HPMC K4M yang digunakan dalam formulasi maka kerapuhan tablet akan semakin meningkat. Nilai koefisien AB yang negatif menurunkan kerapuhan dari tablet sehingga sifat fisik tablet akan semakin baik.



Gambar 6. Contour Plot Kerapuhan Tablet Floating Tablet Ranitidin

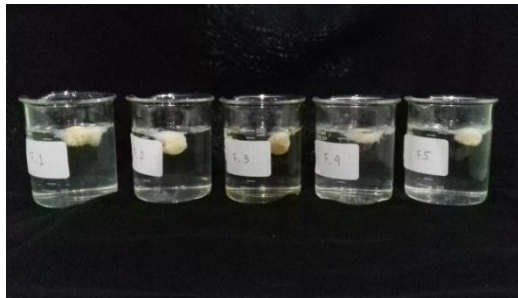
Uji sifat tablet keempat yang dilakukan adalah uji *lag time*. *Floating lag time* yang diharapkan untuk tablet ranitidin HCl ini adalah kurang dari 2 jam agar tablet tidak terpengaruh oleh proses pengosongan lambung. Lamanya *lag time* dipengaruhi oleh sifat dari matriks yang digunakan seperti halnya kitosan memiliki sifat yang sangat mudah mengembang dalam suasana asam (pH 1,2) yang dikarenakan gugus amin pada kitosan terprotonasi dan membentuk gel yang dapat terlarut (Miyazaki *et al.*, 1988; Chen *et al.*, 2001). Keadaan tablet di awal terjadi kontak dengan media dapat di lihat pada gambar 7, keadaan tablet setelah mengalami *floating lag time* dapat dilihat pada gambar 8, dan keadaan tablet pada jam ke 3 dan ke 6 dapat dilihat pada gambar 9 dan gambar 10.



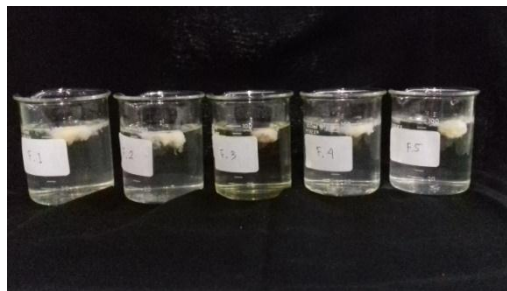
Gambar 7. Floating Tablet Ranitidin pada Jam Ke-0



Gambar 8. Proses Terjadinya Lag time Pada Menit Ke 8

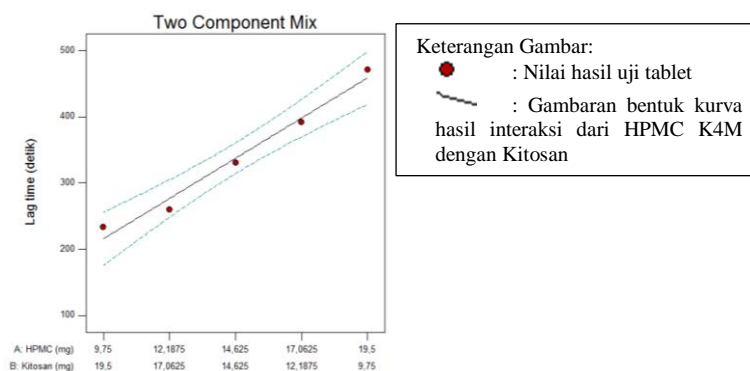


Gambar 9. Floating Tablet Ranitidin pada Jam Ke-3



Gambar 10. Floating Tablet Ranitidin pada Jam Ke-6

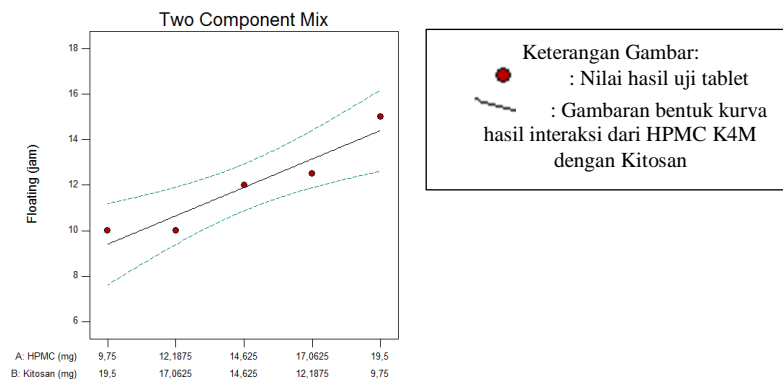
Pada *contour plot* yang terlihat pada Gambar 11, terlihat persamaan dan hubungan antara matriks yang digunakan dengan *floating lag time* yaitu $Y = 459,00 (A) + 215,80 (B)$ sehingga di simpulkan cepatnya *lag time* yang terjadi dikarenakan semakin banyak jumlah kitosan maka akan semakin banyak matriks yang cepat mengembang sehingga tablet akan semakin cepat mengapung (Chen *et al.*, 2001).



Gambar 11. Contour Plot Lag time pada Tablet Ranitidin

Uji sifat tablet yang kelima adalah *floating time*. Kreteria yang di inginkan untuk tablet *floating* adalah lebih dari 6 jam dan tidak akan tenggelam ke dasar cairan lagi. Tablet yang dibuat tetap mengapung hingga tablet tersebut hancur dan tidak terjadi proses tenggelam selama proses pengujian *floating* sehingga tablet ini sesuai dengan harapan yang diinginkan terdapat pada tablet. Pada *contour plot* yang dihasilkan oleh *simplex lattice design* dapat terlihat pada Gambar 12, dari persamaan yaitu

$Y = 19,40 (A) + 4,40 (B)$. Dari hasil yang terlihat pada *contour plot* dapat diketahui bahwa semakin banyak jumlah HPMC K4M yang digunakan maka waktu *floating* yang dihasilkan akan semakin tinggi karena HPMC K4M memiliki viskositas yang tinggi sehingga pelepasan partikel yang terjadi akan semakin lambat sehingga *floating tablet* akan bertahan lebih lama (Ulfa, 2015).

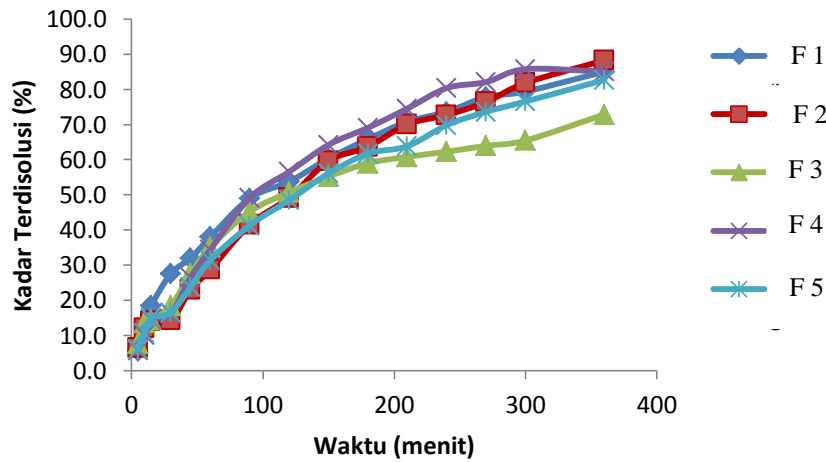


Gambar 12. Contour Plot Floating Time Tablet Ranitidin

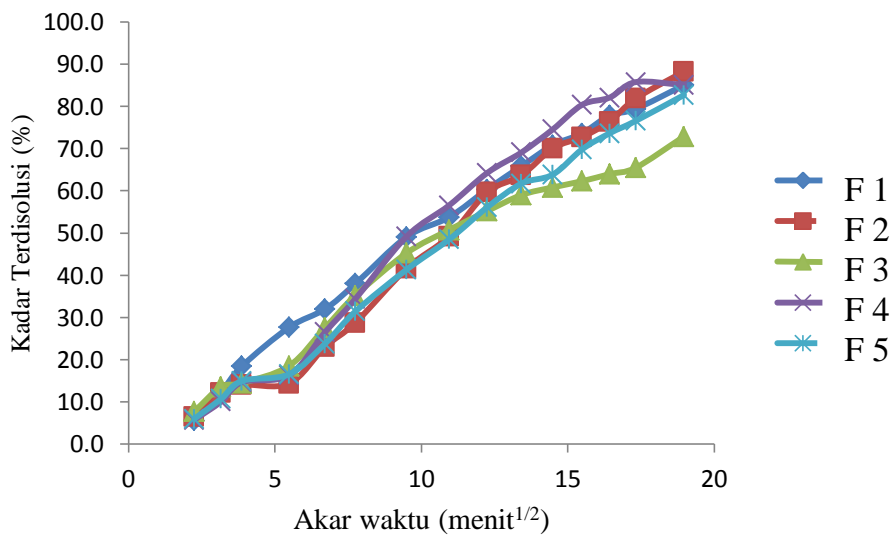
3.3 Uji Disolusi

Hasil dari uji disolusi pada tablet ranitidin dinyatakan dalam bentuk kadar terdisolusi (%). Kemudian dibuat hubungan jumlah kadar yang terdisolusi dengan waktu yang digunakan selama pengambilan sampel disolusi yang dapat dilihat pada Gambar 13 dan kurva hubungan jumlah obat yang terdisolusi dengan akar waktu yang dapat dilihat pada Gambar 14. Pada tabel 4 menunjukkan persamaan yang diperoleh lebih besar dibandingkan dengan nilai r tabel (0,532) sehingga hubungan antara jumlah obat yang terdisolusi terhadap waktu dan akar waktu adalah linier dan mekanisme didominasi oleh akar waktu (model Higuchi) dengan mekanisme pelepasan obat yang terjadi adalah difusi matriks (Lapidus *et al.*, 1994).

Perbedaan perbandingan jumlah matriks yang digunakan pada masing-masing formula mempengaruhi jumlah kadar terdisolusi (%) pada tablet. Dimana matriks dengan viskositas yang tinggi dalam hal ini adalah HPMC K4M akan menahan zat aktif lebih kuat di dalam tablet sehingga pelepasan akan terjadi lebih perlahan, sehingga semakin banyak jumlah HPMC K4M yang digunakan dalam formula maka pelepasan zat aktif akan semakin lama. Selain itu kitosan memiliki sifat bila di dalam kondisi asam akan mudah membentuk *swelling* kemudian dengan adanya interaksi ionik antara kitosan dan asam sitrat akan mengakibatkan kitosan mengalami *swelling* lebih besar sehingga terdapat banyak ruang pada matriks dan zat aktif akan lebih mudah terlepas (Bhise *et al.*, 2007).



Gambar 13. Kurva Hubungan Antara Kadar Terdisolusi Tablet Ranitidin (%) Dengan Waktu (Menit).



Gambar 14. Kurva Hubungan Antara Kadar Terdisolusi Tablet Ranitidin (%) Dengan Akar Waktu (Menit).

Tabel 4. Persamaan Regresi Linier Kadar Terdisolusi (%) Terhadap Waktu

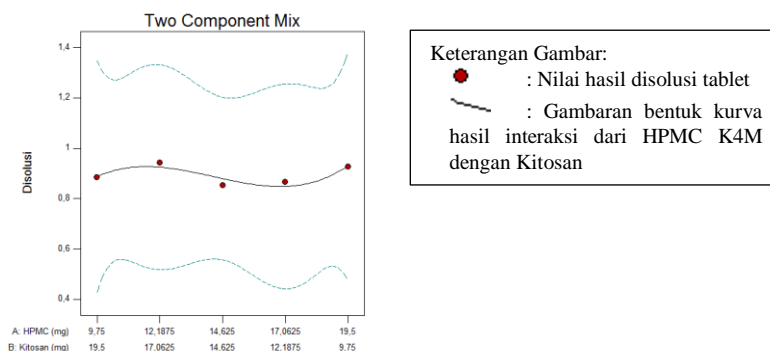
Formula	Kadar terdisolusi terhadap waktu		Kadar terdisolusi terhadap akar waktu (Model Higuchi)	
	Persamaan regresi linier	Linieritas disolusi	Persamaan regresi linier	Linieritas disolusi
1	$y = 0,2149x + 20,106$	0,908	$y = 4,7517x - 0,0802$	0,9892
2	$y = 0,2393x + 13,551$	0,9501	$y = 5,1726x - 7,6768$	0,9891
3	$y = 0,1777x + 18,798$	0,8732	$y = 3,9669x + 1,7104$	0,9695
4	$y = 0,2437x + 16,43$	0,9023	$y = 5,3773x - 6,3446$	0,9789
5	$y = 0,2199x + 14,609$	0,9418	$y = 4,7844x - 5,2293$	0,9936

Kecepatan pelepasan obat mengalami perbedaan untuk setiap formulanya, pelepasan pada jam ke-6 memberikan hasil dari formula 1 sampai 5 berturut-turut adalah 85,040%; 88,281%; 72,864%; 82,830%; dan 82,703%. Terlihat bahwa pelepasan tertinggi terdapat pada formula ke-2 dan pelepasan terendah ditunjukkan oleh formula ke-3. Tablet *floating* ranitidin yang di buat ditujukan untuk penggunaan 1x sehari (24 jam) namun ketika uji disolusi didapatkan hasil pada jam ke 6 rata-rata tablet telah terdisolusi kurang lebih sebesar 80% sedangkan pada umumnya pelepasan obat yang terjadi pada jam ke 6 berkisar antara 40% dari kadar zat aktif ranitidin dengan dosis 300 mg pertablet. Pelepasan obat yang tinggi dapat dipengaruhi oleh sifat fisik dari tablet seperti kekerasan karena semakin keras suatu tablet maka pelepasan obatnya akan semakin lama (Sulaiman, 2007). Harga kecepatan pelepasan zat aktif ranitidin dinyatakan dengan nilai slope yang dihasilkan pada proses disolusi. Kecepatan pelepasan zat aktif ranitidin yang terlepas tiap jam pada penelitian ini diunjukkan pada Tabel 5.

Tabel 5. Kecepatan pelepasan ranitidin dalam satuan %/jam

Formula	Kecepatan Pelepasan Ranitidin HCl (%/jam)
1	12,894±0,030
2	14,358±0,008
3	10,622±0,018
4	14,622±0,020
5	13,194±0,029

Persamaan yang didapatkan dari *Contour plot* pada Gambar 15 adalah $Y = 0,93 (A) + 0,89 (B) - 0,12 (AB) - 0,52 (AB(A-B))$ dari persamaan tersebut dapat diketahui bahwa yang mendominasi adalah jumlah HPMC K4M. Semakin banyak HPMC K4M pada formula maka akan meningkatnya nilai linieritas pada disolusi namun interaksi antara kitosan dan HPMC K4M yang terjadi maka nilai linieritas dapat menurun sehingga memperjelek profil disolusi. Dengan penambahan HPMC K4M yang lebih banyak pada formula maka memperkecil jumlah kitosan yang digunakan. Kitosan dapat mempercepat pelepasan obat karena sifat kitosan yang mudah mengembang dalam suasana asam sehingga obat cepat mengalami difusi (Bhise *et al.*, 2007).

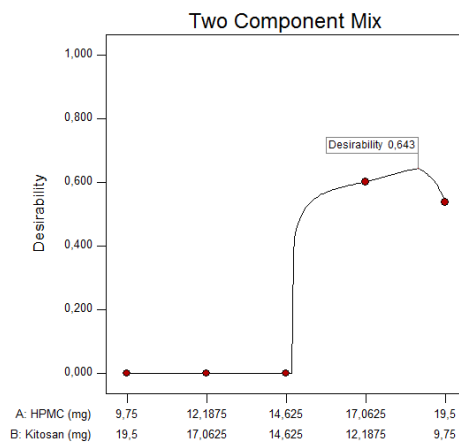


Gambar 15. Contour Plot Disolusi Tablet Floating Tablet Ranitidin

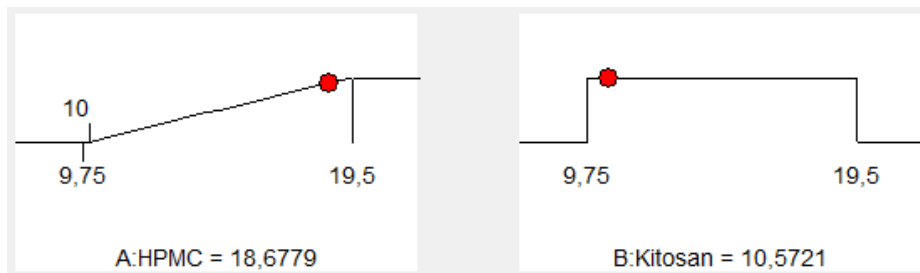
Persamaan pada *contour plot* diatas didapatkan dengan memasukan nilai r pada *Design Expert*, namun nilai r tidak seharusnya digunakan dalam menentukan variabel disolusi untuk menentukan formula optimum. Nilai yang seharusnya digunakan dalam penentuan formula yang terbaik adalah nilai slope dari kurva yang didapatkan pada proses disolusi.

3.4 Penentuan Daerah Optimum

Penentuan formula optimum ini didapatkan dengan menggabungkan semua respon yang telah didapatkan dan memberi syarat-syarat keberterimaan yang diharapkan sehingga *simplex lattice design* akan menentukan formulasi yang optimum. Plot formula optimum ditunjukkan pada Gambar 16 dan Gambar 17.



Gambar 16. Kurva Desirability Formulasi Optimum Pada *Simplex Lattice Design*



Gambar 17. Formulasi Optimum Pada *Simplex Lattice Design*

Dari gambar diatas dapat diketahui bahwa pada formula optimum perbandingan kitosan (10,5721 mg) dan HPMC K4M (18,6779 mg) yang digunakan sebesar 36,144% : 63,856% dengan nilai *desirability* sebesar 0,643. Nilai *desirability* merupakan nilai optimasi yang harus dicapai, solusi terbaik yang mempertemukan semua kriteria di tandai dengan semakin tingginya nilai *desirability*.

4. PENUTUP

Berdasarkan atas hasil penelitian yang telah dilakukan dan pembahasan maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Sifat fisik pada granul dan tablet dengan kombinasi kitosan dan HPMC K4M memberikan hasil bila semakin besar jumlah HPMC K4M dalam formula maka akan terjadi penurunan sifat alir, meningkatnya sudut diam, pengetapan, nilai %CV pada keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu dalam mencapai *floating lag time* lebih lama dan *floating time* akan semakin lama.
2. Profil disolusi yang dihasilkan pada sediaan *floating tablet* adalah semakin banyak jumlah HPMC K4M yang digunakan pada formula maka DE_{360} akan semakin rendah dan nilai linieritas yang diperoleh akan semakin baik.
3. Formulasi optimum yang didapatkan dari hasil optimasi adalah formula dengan perbandingan matriks HPMC K4M dan kitosan (36% : 64%).

PERSANTUNAN

Ucapan terimakasih disampaikan kepada pembimbing skripsi Ibu Erindyah R. Wikantyaning, Ph.D., Apt. yang membantu jalannya penelitian sehingga penulis dapat menyelesaikan artikel ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Bhise K.S., Dhumal R.S., Chauhan B., Paradkar A. and Kadam S.S., 2007, Effect of Oppositely Charged Polymer and Dissolution Medium on Swelling, Erosion, and drug Release From Chitosan Matrices, *AAPS PharmSciTech*, 8(2), 44.
- Chaus W. and Ingole S., 2015, Design And Evaluation Of Levofloxacin Floating Tablet, *Der Pharmacia Lettre*, 7 (4), 186–191.
- Chen Y., Ho, Chiu C. and Sheu M., 2001, Development and Characterization of a Gastroretentive Dosage Form Composed of Chitosan and Hydroxyethyl Cellulose for Alendronate, *Drug Design, Development and Therapy*, 13, 67–78.
- Hadisoewignyo L. and Fudholi A., 2013, *Sediaan Solida*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, 21-83.
- Ingale R.D., Thakare V.M., Tekade B.W. and Patil V.R., 2014, Development and Evaluation of Ranitidine Hydrochloride Floating, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Reserch*, 5 (1), 269–274.
- Kumar A., Kumar S. and Verma A., 2011, Formulation Development Of Buoyant Controlled Release Tablets Containing Chitosan: Optimization Of In - Vitro Dissolution And Release Kinetics, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(2), 81-85.
- Lapidus L., Leiberman H.A. and Kanig J., 1994, *Teori dan Praktek Industri Farmasi*, Diterjemahkan oleh Siti Suyatmi dan Lis Aisyah, Edisi III, UI Press, Jakarta.

- Miyazaki S., Yamaguchi H., Yokouchi C., Takada M. and Hou W., 1988, Sustained-Release and Intra-gastric-Floating Granules of Indomethacin Using Chitosan in Rabbits, *Chem. Pharm*, 36 (10), 4033–4038.
- Octavianti C., 2012, Optimasi Formula Tablet Kaptopril Lepas Lambat Sistem Floating dengan Matriks Etilselulosa dan Hidroksipropil Metilselulosa, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Prajapati B.G. and Krunal P., 2010, Design And In Vitro Evaluation Of Novel Nicorandil Sustained Release Matrix Tablets Based On Combination Of Hydrophilic And Hydrophobic Matrix System, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Reserch*, 1 (1), 33–38.
- Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. and Moore P.K., 2015, *The text book of Pharmacology 8 th Ed*, Elsevier Churchill Livingstone publications, New Delhi.
- Rashati D. and Rohmah S. mursidatur, 2016, Uji Fisik Formulasi Tablet Floating Teofilin Dengan Matrik HPMC, *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 1(1), 13-19.
- Shah S.H., Patel J.K. and Patel N. V., 2009, Stomach specific floating drug delivery system: A review, *International Journal of PharmTech Research*, 1 (3), 623–633.
- Shaikh K.N., Payghan S.A. and Desouza J.I., 2011, Formulation of Gastroretentive Drug Delivery System (Floating Tablets) of Nifedipine, *IJPBS*, 2 (11), 2929-2933.
- Singh H.P., Kaur A. and Kaur I., 2014, Formulation And Evaluation Of Effervescent Floating Tablet Of Famotidine With Natural Polymer Chitosan, *Asian Pac. J. Health Sci*, 1 (4), 517–523.
- Sulaiman T.N.S., 2007, *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*, Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Gadjah Mada, Jogjakarta.
- Ulfa R.M., 2015, Optimasi Hydroxypropyl Methylcellulose dan Chitosan pada Tablet Floating-Mucoadhesive Gliclazide Metode Desain Faktorial, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Jember, Surabaya.
- Voigt R., 1995, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Edisi keli. Neorono, D. S., ed., Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, 149-568.