



**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN
NATRIUM KARBOKSI METIL SELULOSA PADA TABLET
DILTIAZEM HIDROKLORIDA SEBAGAI SISTEM *FLOATING -
MUCOADHESIVE***

SKRIPSI

Oleh:

**Rina Arimurti Putri
NIM 102210101024**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2014**



**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN
NATRIUM KARBOKSI METIL SELULOSA PADA TABLET
DILTIAZEM HIDROKLORIDA SEBAGAI SISTEM *FLOATING -
MUCOADHESIVE***

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Sarjana Farmasi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

**Rina Arimurti Putri
NIM 102210101024**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2014**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini kupersembahkan untuk:

1. Ibu Dina Rohayati dan Ayah Moh. Djauhari tercinta, yang telah memberikan seluruh doa, cinta, kasih sayang dan pengorbanan yang tak ternilai kepadaku demi kebaikan dan kesuksesanku.
2. Kakakku Jodi Pratama Putra dan adikku Rima Novita Puspasari dan Mira Novita Puspawangi, yang telah memberikan kasih sayang, doa, dan dukungan yang besar kepadaku.
3. Pahlawan tanpa tanda jasa. Guru-guruku sejak taman kanak-kanak hingga perguruan tinggi yang telah memberikan bimbingan dan ilmu yang bermanfaat kepadaku.
4. Teman-teman seperjuangan dan almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

”Aku mengabdikan permohonan orang yang berdo’a apabila ia memohon kepada-Ku” (Al Baqarah : 186)

“Hidup bukan hanya panggung sandiwara, melainkan panggung sayembara. Setiap keinginan harus dikejar bukan hanya dipiara, karena kamu bukan satu-satunya orang yang memiliki impian dan cita-cita.”

(Rons Imawan)

“You tried and failed. Try again, fail again. But the real failure is when you stop trying” (The Haunted Mension)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rina Arimurti Putri

NIM : 102210101024

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: *Optimasi Hidroksipropil metilselulosa dan Natrium Karboksi Metil Selulosa Pada Tablet Diltiazem Hidroklorida Sebagai Sistem Floating -Mucoadhesive* adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, 1 Oktober 2014

Yang menyatakan,



Rina Arimurti Putri

NIM. 102210101024

SKRIPSI

**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN
NATRIUM KARBOKSI METIL SELULOSA PADA TABLET
DILTIAZEM HIDROKLORIDA SEBAGAI SISTEM *FLOATING -
MUCOADHESIVE***

Oleh

Rina Arimurti Putri

NIM 102210101024

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Eka Deddy Irawan, S. Si., M.Sc., Apt

Dosen Pembimbing Anggota : Lusya Oktora R. K. S., S. F., M.Sc., Apt

PENGESAHAN

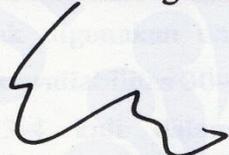
Skripsi berjudul *Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Natrium Karboksi Metil Selulosa pada Tablet Diltiazem Hidroklorida sebagai Sistem Floating -Mucoadhesive* telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

Hari : Kamis

Tanggal : 1 Oktober 2014

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember.

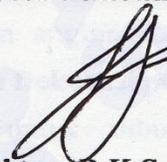
Dosen Pembimbing Utama,



Eka Deddy Irawan, S. Si., M.Sc., Apt

NIP. 197503092001121001

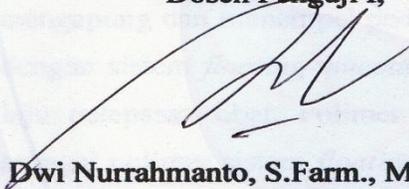
Dosen Pembimbing Anggota,



Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt

NIP. 197910032003122001

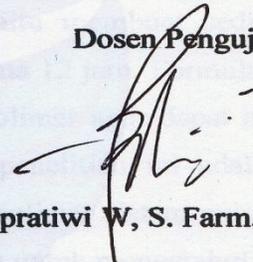
Dosen Penguji I,



Dwi Nurrahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt

NIP. 198401242008011001

Dosen Penguji II,



Budipratiwi W, S. Farm., M.Sc., Apt

NIP. 198112272006042003

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,



Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm

NIP. 197604142002122001

vii

RINGKASAN

Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Natrium Karboksi Metil Selulosa pada Tablet Diltiazem Hidroklorida sebagai Sistem *Floating -Mucoadhesive*:

Rina Arimurti Putri, 102210101024; 2014; 129 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah tinggi yang merupakan salah satu faktor resiko pada penyakit kardiovaskular. Diltiazem hidroklorida (Diltiazem HCl) merupakan golongan *Calcium Channel Blocker* kelompok *benzothiazepine* yang banyak digunakan untuk mengobati hipertensi dan angina. Diltiazem HCl memiliki bioavailabilitas 30-40%, waktu paruh 3-4 jam dan frekuensi pemberian obat mencapai 3-4 kali dalam sehari, sehingga cocok untuk dibuat formulasi *gastroretentive*.

Salah satu sistem penghantaran obat lepas lambat *gastroretentive* adalah dengan kombinasi sistem *floating-mucoadhesive*, yaitu membuat sediaan dapat mengapung dan menempel pada mukosa lambung selama 12 jam. Formulasi sediaan dengan sistem *floating-mucoadhesive* membutuhkan polimer agar dapat mengontrol laju pelepasan obat. Polimer yang digunakan pada penelitian ini adalah HPMC sebagai polimer sistem *floating* dan CMC Na sebagai polimer sistem *mucoadhesive*. Kedua polimer ini selanjutnya dioptimasi dengan tujuan untuk mengetahui komposisi optimum dari kedua polimer serta interaksi keduanya terhadap respon yang telah ditentukan menggunakan metode desain faktorial. Respon yang digunakan meliputi *floating lag time*, *floating duration time*, kekuatan *mucoadhesive*, pelepasan berdasarkan nilai DE_{720} .

Evaluasi yang dilakukan adalah pengujian campuran serbuk dan tablet. Evaluasi terhadap campuran serbuk antara lain : dilakukan pengujian sifat alir dan pengujian homogenitas. Hasil pengujian sifat alir menunjukkan bahwa keempat

formula memiliki sifat alir yang buruk, tetapi hasil pengujian homogenitas menunjukkan campuran serbuk keempat formula tercampur dengan homogen yang ditunjukkan dengan nilai koefisien variasi $< 6\%$. Dilakukan evaluasi terhadap tablet antara lain : uji keseragaman bobot, uji kekerasan tablet, uji kerapuhan tablet, uji kemampuan mengapung tablet dan uji kekuatan *mucoadhesive*. Tablet yang dihasilkan memiliki sifat fisik yang baik dengan bobot tablet yang seragam yaitu memiliki nilai $AV \leq$ nilai $L1\%$ (15,0), kekerasan sesuai persyaratan yaitu 4-8 kg, dan nilai kerapuhan kurang dari 0,8%. Pada pengujian kemampuan mengapung menunjukkan bahwa *floating lag time* FI>FIII>FII>FIV sehingga FIV memiliki kemampuan *floating lag time* paling cepat dibandingkan dengan formula lainnya dan keempat formula dapat bertahan selama lebih dari 12 jam. Pengujian kemampuan *mucoadhesive* menunjukkan hasil FIII>FIV>FII>FI sedangkan pada pengujian pelepasan diltiazem HCl menggunakan konsep DE_{720} memberikan hasil FI>FII>FIII>FIV. Formula yang diuji menunjukkan kinetika pelepasan yang berbeda. Formula I dan III menunjukkan kinetika pelepasan model higuchi, formula II orde nol, dan formula IV *Kormeyer-peppas*.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa polimer HPMC dan CMC Na dapat digunakan untuk sediaan tablet lepas lambat sistem *floating-mucoadhesive*. Selanjutnya dilakukan analisis untuk mengetahui komposisi optimum dari kedua polimer agar dapat memberikan respon yang diharapkan yang meliputi: *floating lag time* 25-600 detik, *floating duration time* lebih dari 12 jam, kekuatan *mucoadhesive* 50-100 gram, dan nilai DE 41,964-53,75%. Analisis menggunakan *software desain expert 9.0.3.1 trial* menghasilkan 100 formula optimum dengan jumlah komposisi HPMC 40 mg hingga 120 mg dan CMC Na adalah 27,81 mg hingga 32 mg.

PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, yang telah memberikan kemampuan dan kemudahan berpikir sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Natrium Karboksi Metil Selulosa pada Tablet Diltiazem Hidroklorida sebagai Sistem *Floating-Mucoadhesive*. Skripsi ini diselesaikan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada Fakultas Farmasi (S-1) dan mencapai gelar Sarjana Farmasi.

Penulis menyadari dalam penyusunan skripsi ini tidak mungkin terselesaikan tanpa bantuan serta dorongan semua pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember
2. Bapak Eka Deddy Irawan, S. Si., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lusya Oktora R. K. S., S. F., M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Anggota. Terima kasih telah merelakan waktu demi membimbing penyelesaian skripsi ini.
3. Bapak Dwi Nurrahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen Penguji I dan Ibu Budipratiwi Wisudyaningsih, S. Farm., M.Sc., Apt selaku Dosen Penguji II terima kasih atas saran dan kritiknya.
4. Bapak Moch. Amrun Hidayat, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dosen Pembimbing Akademik, terima kasih atas kesabaran dalam mengarahkan dan membimbing penulis selama menempuh studi.
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, saran dan kritik kepada penulis.
6. PT. Dexa Medica yang telah memberikan bantuan bahan aktif Diltiazem HCl kepada penulis.

7. Bu Itus, Mbak Titin, Bu Wayan, Mbak Hani, Mbak Indri, dan Mbak Dini yang selalu membantu penulis saat melaksanakan penelitian di laboratorium.
8. Ayah Djauhari dan Ibu Dina tersayang, terima kasih yang sebesar-besarnya untuk segala doa, kasih sayang dan pengorbanan yang tak ternilai untukku.
9. Kakakku tercinta Jodi Pratama Putra dan adikku si kembar tersayang Rima Novita Puspasari dan Mira Novita Puspawangi, terima kasih untuk doa, kasih sayang, perhatian, canda tawa, semangat dan dukungannya.
10. Mas Dimas Ega yang telah memberikan banyak doa, kasih sayang, perhatian, dukungan dan semangat. Terima kasih untuk semuanya.
11. Embah, om, tante, sepupu-sepupu tercinta, terima kasih untuk semua doa, dukungan dan semangat, karena kalian, aku bisa.
12. Debby Zenitta Yasmaniar, temen curhat, jalan, nongkrong dan partner kerja skripsiku yang senasib dan seperjuangan. Terima kasih banyak untuk kenangan yang tak akan terlupakan dan terima kasih atas kerja samanya.
13. Sahabat-sahabat terbaikku : Debby Zenitta, Rizky Triandari, Jessica Dwi, Indra Wijayanti, Ingerit Damayanti dan Putri Larasari tercinta, terima kasih untuk kebersamaan dan kenangan selama 4 tahun ini. Love you all.
14. Teman-teman seperjuangan di lab Farmasetika: Agil, Bella, Arief, Tanfidz, Hanif, Hendra, Ayu, Indri, Tira, Nina, Alief, David, Helmi, Dian, Reny, Dewi, Mendy, Syahil terima kasih atas dukungan dan sumbangan pikiran kalian.
15. Teman-teman Farmakepo Visnu, Septian, Krisna, Mbak Tata, Annisa, Bang Udin, Mugar, Dian, Egi, Fadilah, Helmi, Bina, Lia, Marsella, Peni, Ika, Neny, Anita, terima kasih atas kebersamaannya selama 4 tahun ini.
16. Sahabat-sahabat terbaik dalam hidupku, Meyta, Indah, Lina, Luluk, Firda, Erta, Nabila, Ratna, A'ad, Bang Heppy, dan Cibo untuk semua dukungan, doa, semangat, pengalaman dan kenangan indah dari kalian untukku.
17. Mbak Endah dan Mas Andre yang telah meluangkan waktu untuk memberi banyak bantuan dalam pengerjaan skripsi ini.

18. Teman-teman kostku Nadia, Ima, Bitu, Ike, Astin, Tutut dan Intan. Terima kasih atas kebersamaan yang hangat dan canda tawa kalian selama ini.
19. Teman teman KKN desa Jamintoro, Sumberbaru Zaza, Heppy, Meli, Fueng, Asep, Lanka, Bang Nanang, Fay dan Banu, terima kasih untuk kenangan selama 45 hari yang tak terlupakan.

Penulis hanya dapat menyampaikan terima kasih atas semua doa dan bantuan yang telah diberikan. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan pengembangan ilmu teknologi farmasi. Amin.

Jember, 1 Oktober 2014

Penulis

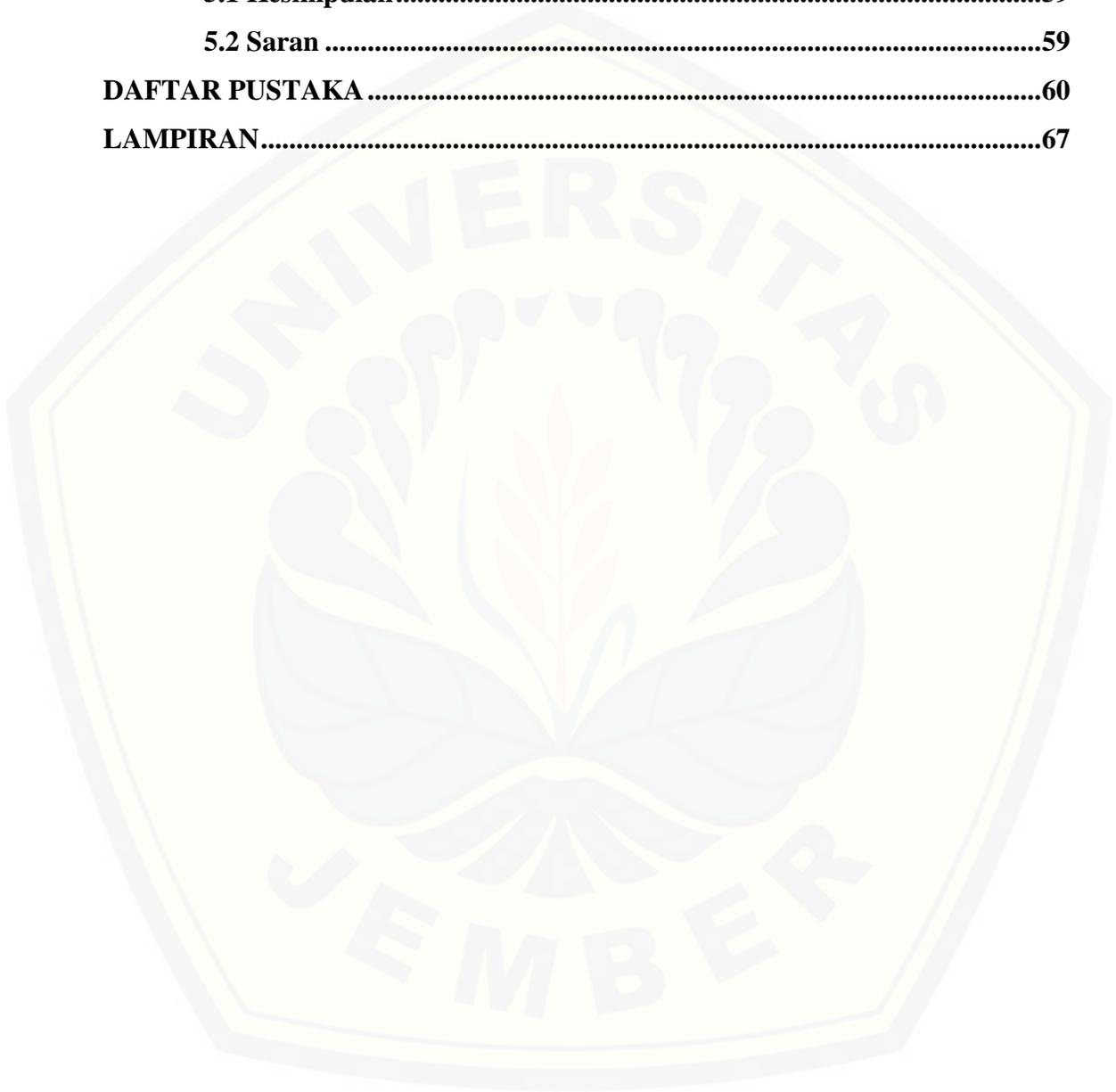
DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xix
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan	4
1.4 Manfaat	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Lambung	5
2.2 Sediaan Lepas Lambat.....	7
2.3 <i>Gastro Retentive Dosage Forms (GRDF)</i>.....	9
2.4 Sistem Mengapung (<i>Floating System</i>)	11
2.5 Sistem Lekat Mukosa (<i>Mucoadhesive System</i>).....	12
2.6 Diltiazem Hidroklorida (HCl)	13
2.7 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)	15

2.8	Natrium Karboksi Metil Selulosa (CMC Na)	16
2.9	Metode Cetak Langsung	17
2.10	Desain Faktorial.....	18
BAB 3.	METODE PENELITIAN.....	20
3.1	Rancangan Penelitian.....	20
3.2	Alat dan Bahan Penelitian	21
3.2.1	Alat	21
3.2.2	Bahan	21
3.3	Lokasi dan Waktu Penelitian	21
3.4	Prosedur Penelitian	21
3.4.1	Penentuan dosis diltiazem HCl.....	21
3.4.2	Formula.....	23
3.4.3	Pembuatan campuran serbuk	24
3.4.4	Evaluasi campuran serbuk	25
a.	Penentuan sifat alir	25
b.	Uji Homogenitas.....	25
3.4.5	Pencetakan tablet	27
3.4.6	Evaluasi tablet.....	27
a.	Pengujian keseragaman bobot	27
b.	Pengujian kekerasan tablet	28
c.	Pengujian kerapuhan tablet.....	29
d.	Pengujian kemampuan mengapung tablet dalam cairan lambung tanpa enzim	29
e.	Pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i>	30
f.	Pengujian disolusi.....	30

3.5 Analisis data	31
3.5.1 Analisis <i>floating lag time</i> dan <i>floating duration time</i> ...	31
3.5.2 Analisis kemampuan <i>mucoadhesive</i>	31
3.5.3 Analisis kinetika pelepasan diltiazem HCl.....	31
a. Analisis kinetika pelepasan order nol	31
b. Analisis kinetika pelepasan order satu.....	32
c. Analisis kinetika pelepasan model Higuchi	32
d. Analisis kinetika pelepasan model <i>Koremeyer-Peppas</i>	32
3.5.4 Analisis Efisiensi Disolusi.....	33
3.5.5 Analisis desain factorial	34
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	35
4.1 Hasil Pembuatan Campuran Serbuk	35
4.2 Hasil Evaluasi Campuran Serbuk	35
4.2.1 Hasil Pengujian Sifat Alir	35
4.2.2 Hasil Pengujian Homogenitas Diltiazem HCl.....	37
a. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	37
b. Hasil Pembuatan Kurva Baku dalam Dapar	38
c. Hasil Pengujian Homogenitas diltiazem HCl	38
4.3 Pencetakan Tablet	39
4.4 Hasil Evaluasi Tablet	39
4.4.1 Hasil Pengujian Keseragaman Bobot.....	39
4.4.2 Hasil Pengujian Kekerasan Tablet	40
4.4.3 Hasil Pengujian Kerapuhan Tablet	41
4.4.4 Hasil Pengujian Kemampuan Mengapung Tablet.....	41
4.4.5 Hasil Pengujian Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	46
4.4.6 Hasil Pengujian Disolusi	49
4.5 Hasil Analisis Efisiensi Disolusi (DE)	50
4.6 Hasil Analisis Kinetika Pelepasan Diltiazem HCl	52

4.7 Hasil Penentuan Formula Optimum.....	56
BAB 5. PENUTUP.....	59
5.1 Kesimpulan.....	59
5.2 Saran	59
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN.....	67



DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial	23
3.2 Set rancangan percobaan umum berdasarkan desain faktorial	24
3.3 Susuna formula	24
3.4 Hubungan antara sudut diam dan sifat alir.....	25
4.1 Hasil pengujian sifat alir	36
4.2 Hasil pengujian homogenitas diltiazem HCl dalam campuran serbuk	39
4.3 Hasil pengujian keseragaman bobot tablet.....	40
4.4 Hasil pengujian kekerasan tablet.....	40
4.5 Hasil pengujian kerapuhan tablet.....	41
4.6 Hasil pengujian <i>floating lag time</i> dan <i>floating duration time</i> tablet	42
4.7 Nilai efek faktor terhadap kemampuan FLT	43
4.8 Nilai efek faktor terhadap kemampuan FDT	45
4.9 Hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i>	46
4.10 Nilai efek faktor terhadap kekuatan <i>mucoadhesive</i>	48
4.11 Hasil pelepasan diltiazem HCL dengan konsep DE	50
4.12 Nilai efek faktor terhadap <i>Dissolution Efficiency</i>	51
4.13 Hasil penentuan kinetika pelepasan dari FI, FII, FIII, dan FIV	55
4.14 Data faktor dan responnya untuk menentukan formula optimum.....	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Anatomi lambung	5
2.2 Pola motilitas GIT dalam keadaan puasa	6
2.3 Perbandingan profil pelepasan konvensional dan pelepasan terkontrol.....	9
2.4 Gambar kerja sediaan GRDF	10
2.5 Struktur kimia diltiazem HCl	14
2.6 Struktur kimia HPMC	15
2.7 Struktur kimia CMC Na.....	17
3.1 Skema langkah kerja	20
3.2 Profil disolusi obat dari suatu sediaan.....	33
4.1 Grafik hasil penentuan panjang gelombang maksimum diltiazem HCl.....	37
4.2 Kurva baku diltiazem HCl	38
4.3 <i>Contour plot respon floating lag time</i>	44
4.4 <i>Contour plot respon floating duration time</i>	45
4.5 <i>Contour plot respon kekuatan mucoadhesive</i>	47
4.6 Profil pelepasan tablet diltiazem HCl dari tablet FI, FII, FIII dan FIV	49
4.7 <i>Contour plot Dissolution Efficiency</i>	51
4.8 Kurva kinetika orde nol FI, FII, FIII dan FIV	52
4.9 Kurva kinetika orde satu FI, FII, FIII dan FIV	53
4.10 Kurva kinetika model Higuchi FI, FII, FIII dan FIV	53
4.11 Kurva kinetika <i>Korsmeyer-Peppas</i> FI, FII, FIII dan FIV	54
4.12 <i>Contour plot super imposed</i>	57
4.13 <i>Overlay plot</i> dengan salah satu formula optimum	57

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A. Sertifikat Bahan.....	67
A.1 Sertifikat analisis diltiazem HCl	67
A.2 Sertifikat analisis HPMC.....	68
A.3 Sertifikat analisis Etil Selulosa.....	69
A.4 Sertifikat analisis <i>Sodium Bicarbonat</i>	70
B. Hasil Penimbangan Bahan FI, FII, FIII, dan FIV.....	71
C. Hasil Evaluasi Campuran Serbuk.....	72
C.1 Tabulasi hasil penimbangan bahan campuran serbuk	72
C.2 Hasil pengukuran serapan larutan diltiazem HCl dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2 dalam satu seri pengenceran	72
C.3 Tabulasi hasil serapan dan kadar diltiazem HCl dari campuran serbuk tiap formula	72
C.4 Contoh perhitungan kadar diltiazem HCl dalam campuran serbuk.....	73
D. Hasil Evaluasi Mutu Fisik Tablet.....	74
D.1 Tabulasi hasil pengujian keseragaman bobot tablet	74
D.2 Contoh perhitungan keseragaman bobot tablet	75
D.3 Tabulasi hasil pengujian kekerasan tablet FI, FII, FIII, dan FIV	77
D.4 Tabulasi hasil pengujian kerapuhan tablet	77
E. Hasil Pengujian Kemampuan <i>Floating</i>	77
E.1 Tabulasi hasil pengujian <i>floating lag time</i>	77
E.2 Perhitungan efek faktor <i>floating lag time</i>	78
E.3 Tabulasi hasil pengujian <i>floating duration time</i>	78
E.4 perhitungan efek faktor <i>floating duration time</i>	79
F. Hasil Pengujian Kekuatan <i>mucoadhesive</i>	79
F.1 Tabulasi hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i>	79

F.2 Grafik hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i> dengan <i>TAXT plus stable micro system</i>	80
F.3 Perhitungan efek faktor terhadap <i>mucoadhesive</i>	85
G. Pengujian Pelepasan diltiazem HCl	85
G.1 Hasil pengukuran serapan larutan diltiazem HCl dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2	85
G.2 Tabulasi hasil persen pelepasan diltiazem HCl pada uji disolusi	88
G.3 Contoh perhitungan persen pelepasan diltiazem HCl	90
G.4 Tabulasi hasil penentuan efisiensi disolusi menit ke-720	91
G.5 Contoh perhitungan DE720	92
G.6 Perhitungan efek faktor terhadap <i>dissolution efficacy</i>	95
G.7 Perhitungan Rentang DE secara Teoritis	96
H. Hasil Pengujian dengan <i>Software Design Expert 9.0.3.1 trial</i>	97
H.1 Hasil uji anova <i>floating lag time</i>	97
H.2 Hasil uji anova <i>floating duration time</i>	99
H.3 Hasil uji anova kekuatan <i>mucoadhesive</i>	100
H.4 Hasil uji anova DE ₇₂₀	101
H.5 Hasil komposisi formula optimum	102
I. Dokumentasi Penelitian	105
I.1 Foto campuran serbuk	105
I.2 Uji sifat alir serbuk	105
I.3 Foto uji homogenitas	106
I.4 Foto alat cetak tablet dan tablet FI, FII FIII dan FIV	106
I.5 Foto uji keseragaman bobot dan kekerasan tablet	107
I.6 Foto uji kerapuhan tablet	107
I.7 Foto uji kemampuan menggapung tablet	108
I.8 Foto uji kekuatan <i>mucoadhesive</i>	108
I.9 Foto uji disolusi	109

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah tinggi yang merupakan salah satu faktor resiko pada penyakit kardiovaskular (Dipiro *et al.*, 2008). Tujuan pengobatan hipertensi adalah untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Pada individu yang berusia diatas 40 tahun, setiap terjadi peningkatan darah sebesar 20/10 mmHg dapat meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular dua kali lipat (Anonim, 2007).

Pengobatan hipertensi harus dimulai dengan perubahan gaya hidup, berupa diet garam, berhenti merokok, mengurangi konsumsi alkohol, aktivitas fisik yang teratur dan penurunan berat badan pada pasien dengan berat badan berlebih. Pengobatan hipertensi dengan menggunakan obat-obatan, dikenal 5 kelompok obat lini pertama (*first line drug*) yang lazim digunakan untuk pengobatan awal hipertensi, yaitu : *diuretic*, *β-blocker*, *angiotensin-converting enzyme (ACE-Inhibitor)*, *angiotensin receptor blocker (ARB)*, dan *calcium channel blocker* (Anonim, 2007).

Diltiazem hidroklorida (Diltiazem HCl) merupakan golongan *Calcium Channel Blocker* kelompok *benzothiazepine* yang banyak digunakan untuk mengobati hipertensi dan angina (Chandira *et al.*, 2009). Diltiazem HCl memiliki bioavailabilitas 30-40% dan waktu paruh 3-4 jam (Narayana *et al.*, 2012; Shahi *et al.*, 2014). Diltiazem HCl terutama diabsorpsi di lambung (Narayana *et al.*, 2012). Diltiazem HCl mengalami metabolisme di hati sebesar lebih dari 95% (Anonim, 2007) dan diekskresi melalui urin sekitar 2-4% (Sweetman, 2009). Koefisien partisi (*Log P*) bahan ini adalah 2,79 (Galichet, 2005). Diltiazem HCl merupakan obat golongan BCS kelas 1 (Khemcand *et al.*, 2010; Reddy dan Karunakar, 2011; Shahi *et al.*, 2014) yang berarti memiliki kelarutan dan permeabilitas yang tinggi (Reddy dan Karunakar, 2011).

Diltiazem HCl memiliki frekuensi pemberian obat mencapai 3-4 kali dalam sehari, sehingga cocok untuk dibuat formulasi *gastroretentive* (Suresh *et al.*, 2013). Salah satu sistem penghantaran obat lepas lambat yang dikembangkan dalam dekade terakhir ini adalah sistem *gastroretentive*. *Gastroretentive dosage forms* (GRDF) merupakan sistem pelepasan obat terkontrol yang berhubungan dengan kecepatan waktu pengosongan lambung. GRDF didefinisikan sebagai sistem yang mempertahankan obat di lambung dalam interval waktu tertentu dan melepaskan bahan obat secara terkendali (Rathee *et al.*, 2012).

Bentuk pengembangan dan desain GRDF adalah *sinking* (tenggelam), *floating* (mengapung), *bioadhesive* atau *mucoadhesive* (menempel), *expandable*, *unfodable*, *superporous hydrogel* dan *magnetic system* (Nayak *et al.*, 2010). Selain bentuk pengembangan tersebut, terdapat pengembangan GRDF berupa kombinasi sistem *floating-mucoadhesive*. Sistem *floating* melibatkan agen pembentuk gas (*gas generating agent*) yang berfungsi untuk mempertahankan obat agar mampu mengapung dan melepaskan obat secara terkendali (Jagdale *et al.*, 2011). *Mucoadhesive* adalah polimer yang berinteraksi dengan lapisan mukosa (Yadav *et al.*, 2010). Manfaat penggunaan sistem *mucoadhesive* adalah perpanjangan waktu tinggal obat yang mengakibatkan obat menempel lebih lama pada lapisan mukosa (Carvalho *et al.*, 2010).

Kombinasi sistem *floating-mucoadhesive* diharapkan mampu mengatasi kekurangan dari masing-masing sistem. Kekurangan dari sistem *floating* adalah membutuhkan cairan lambung yang cukup banyak agar obat dapat mengapung dengan baik di dalam lambung. Kekurangan dari sistem *mucoadhesive* adalah kemungkinan obat lepas dari mukosa lambung karena adanya gerakan peristaltik. Kombinasi sistem ini diharapkan dapat meningkatkan waktu kontak obat dengan mukosa lambung, penyerapan obat lebih baik, dan frekuensi pemberian obat rendah. Selain itu, sistem *floating-mucoadhesive* dapat mengatasi kekurangan sistem *floating* yaitu ketika terjadi pengosongan lambung kemampuan mengapung tablet menurun.

Dengan adanya sistem *mucoadhesive*, waktu kontak obat dengan mukosa lambung lebih lama sehingga mampu meningkatkan efek terapi obat (Gaykar *et al.*, 2012).

Formulasi dilakukan dengan menggunakan polimer *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) dan natrium *carboxymethylcellulose* (CMC Na). Kedua polimer tersebut merupakan polimer hidrofilik. Mekanisme matrik hidrofilik adalah mengembang kemudian mengalami erosi. Kedua proses ini akan mengontrol kecepatan pelepasan obat (Gohel dan Panchal, 2002). Selain itu, matrik polimer hidrofilik secara luas digunakan karena akan menghasilkan profil pelepasan yang baik, efektivitas biaya dan mengontrol pengembangan (Khemcand *et al.*, 2010).

HPMC berfungsi sebagai polimer *floating* dan CMC Na berfungsi sebagai polimer *mucoadhesive*. Polimer hidrofilik umumnya digunakan dalam formulasi sediaan lepas lambat peroral. HPMC membentuk hidrogel ketika kontak dengan cairan asam. Hal ini membantu tablet untuk *swelling* (mengembang) dan *floating* (mengapung) (Jagdale *et al.*, 2009). CMC Na merupakan salah satu polimer turunan selulosa yang dikembangkan untuk penghantaran obat secara oral dan ditemukan memiliki sifat *mucoadhesive* yang baik (Roy *et al.*, 2009). Kekuatan *mucoadhesive* akan meningkat dengan meningkatnya jumlah polimer, karena sejumlah polimer tersebut memiliki gugus fungsi (OH) yang akan terikat dengan asam sialat pada membran mukosa lambung sehingga akan meningkatkan daya *mucoadhesive* polimer tersebut (Patel dan Patel, 2007). Kombinasi polimer HPMC dan CMC Na bertujuan untuk meningkatkan waktu tinggal obat di dalam lambung melalui mekanisme *gastroretentive* sistem *floating* dan sistem *mucoadhesive* selama rentang waktu yang diharapkan, yaitu selama 12 jam.

Penelitian ini digunakan metode optimasi desain faktorial dengan dua faktor yaitu HPMC dan CMC Na. Metode ini dapat menentukan efek masing-masing faktor dan interaksi antara dua faktor (Hadisoewignyo & Fudholi, 2013). Desain ini dipilih karena dapat digunakan untuk mengetahui terjadinya interaksi antar faktor, dapat diketahui faktor dominan yang berpengaruh terhadap respon dan semua kemungkinan

kombinasi tiap aras dari faktor-faktor dapat diselidiki secara lengkap (Wahyudi *et al.*, 2002).

Dari penjelasan di atas, dibutuhkan penelitian untuk mendapatkan formula optimum kombinasi antara HPMC dan CMC Na terhadap kemampuan mengapung (*floating*) dan lekat mukosa (*mucoadhesive*) serta pelepasan bahan aktif diltiazem hidroklorida dari tablet. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan formula tablet sistem *floating-mucoadhesive* yang memenuhi persyaratan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh kombinasi HPMC dan CMC Na terhadap kemampuan *floating* dan *mucoadhesive* tablet diltiazem HCl lepas lambat?
2. Bagaimana pengaruh kombinasi HPMC dan CMC Na terhadap DE₇₂₀ bahan aktif pada tablet diltiazem HCl lepas lambat?
3. Berapa komposisi optimum kombinasi HPMC dan CMC Na?

1.3 Tujuan

1. Mengetahui pengaruh kombinasi HPMC dan CMC Na terhadap kemampuan *floating* dan *mucoadhesive* tablet diltiazem HCl lepas lambat.
2. Mengetahui pengaruh kombinasi HPMC dan CMC Na terhadap DE₇₂₀ bahan aktif pada tablet diltiazem HCl lepas lambat.
3. Mengetahui komposisi optimum kombinasi HPMC dan CMC Na.

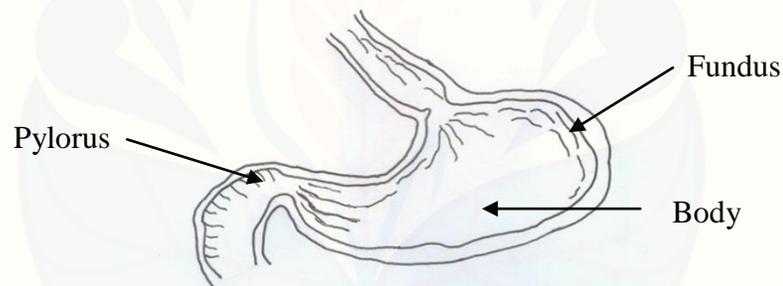
1.4 Manfaat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah untuk pengembangan sediaan tablet diltiazem hidroklorida lepas lambat dengan kombinasi sistem *floating-mucoadhesive* yang memenuhi persyaratan.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lambung

Lambung terletak di bagian atas sebelah kiri perut di bawah diafragma. Ukurannya bervariasi bergantung pada kondisi lambung, yaitu saat lambung kosong atau setelah makan (Amit *et al.*, 2011). Selain itu, ukurannya juga bergantung pada individu, jumlah makanan dan postur tubuh. Lambung memiliki bentuk menyerupai huruf J dan bagian *pylorus* terletak secara tegak dan menjadi satu dengan bagian proksimal dari duodenum (Vivek *et al.*, 2012). Secara anatomi lambung dibagi menjadi tiga bagian, yaitu *fundus*, *body* dan *pylorus*. Bagian *fundus* dan *body* berfungsi untuk menyimpan bahan tidak tercerna, sedangkan *pylorus* berfungsi dalam pergerakan dan berperan dalam pengosongan lambung (Amit *et al.*, 2011).



Gambar 2.1. Anatomi Lambung (Vivek *et al.*, 2012)

Bagian yang berperan dalam absorpsi adalah kelenjar mukosa. Mukosa dilapisi oleh *mucus*. *Mucus* berisi glikoprotein yang tidak larut dalam air dengan berat molekul (2-14 x 10⁶ g/mol). *Mucus* terdiri dari 1-5% glikoprotein yang tidak larut dalam air, 95-99% air dan beberapa komponen lain dalam jumlah kecil seperti protein, enzim, lipid, polisakarida dan elektrolit (Bhalodia *et al.*, 2010).

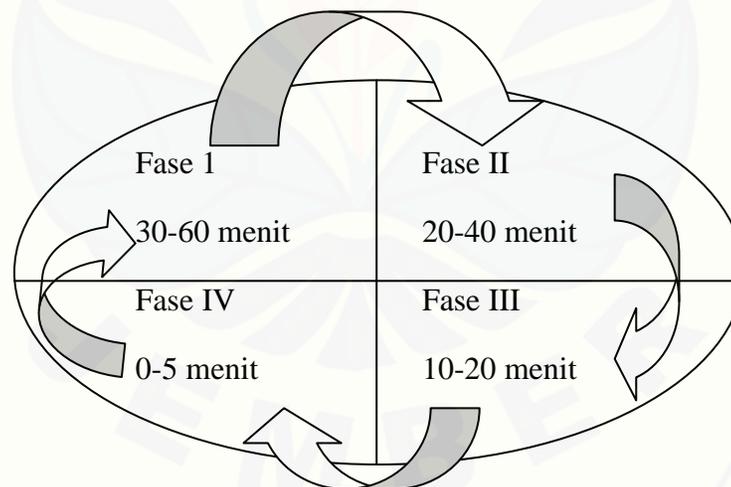
Saluran pencernaan, dipengaruhi oleh pergerakan (motalitas) dan waktu pengosongan lambung. Pengosongan lambung terjadi selama puasa dan saat terisi makanan. Pola pergerakan lambung dibagi menjadi dua, yaitu pola saat puasa

(*interdigestive*) atau *migrating myoelectric cycle* (MMC) melalui lambung dan usus setiap 2-3 jam dan pola saat terisi makanan (*digestive*) (Amit *et al.*, 2011).

Pergerakan makanan dan produk obat dalam lambung dan usus halus sangat berbeda. Hal ini bergantung pada keadaan fisiologik. Suatu obat dapat tinggal dalam lambung selama beberapa jam jika diberikan pada saat terisi makanan. Bahan-bahan berlemak dapat memperpanjang waktu tinggal dalam lambung. Di samping itu, bila obat diberikan pada waktu puasa, obat berpindah secara cepat ke dalam usus halus (Hadisoewignyo & Fudholi, 2013).

Pola MMC terdiri dari empat fase :

- a. Fase I : periode tidak ada kontraksi (30-60 menit)
- b. Fase II : periode kontraksi intermiten (20-40 menit).
- c. Fase III : periode kontraksi teratur (10-20 menit).
- d. Fase IV : fase transisi antara fase III dan fase I (0-5 menit) (Rathod *et al.*, 2010).



Gambar 2.2 Pola Motilitas GIT dalam keadaan puasa (MMC) (Rathod *et al.*, 2010)

Pola kedua adalah pola saat ada makanan, yaitu pola yang terjadi menyerupai pola fase II pada kondisi puasa. Pola ini mengakibatkan pengecilan ukuran partikel makanan menjadi kurang dari 1 mm yang didorong ke arah pilorus dalam bentuk suspensi. Selama kondisi makan menyebabkan penundaan MMC yang mengakibatkan perlambatan pengosongan lambung (Amit *et al.*, 2011).

Ukuran partikel dan keadaan lambung sangat mempengaruhi waktu tinggal partikel di dalam lambung. Beberapa faktor yang mempengaruhi pengosongan lambung : tipe makanan dan kandungan kalorinya, volume dan viskositas obat. Secara umum, peningkatan keasaman, osmolaritas dan jumlah kalori dapat memperlambat pengosongan lambung (Vivek, *et al.*, 2012). Parameter penting yang mengontrol waktu pengosongan lambung (GRT) dari sediaan oral adalah densitas, ukuran dan bentuk sediaan, asupan makanan dan sifatnya, kandungan kalori dan frekuensi asupan, sikap, jenis kelamin, usia, seks, tidur, berat badan, aktivitas fisik, penyakit individu dan pemberian obat (Vivek, *et al.*, 2012).

2.2 Sediaan Lepas Lambat

Sediaan lepas lambat merupakan sediaan yang dirancang untuk melepaskan obat ke dalam tubuh secara perlahan-lahan atau bertahap supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang aksi obat (Ansel, 1989). Tujuan utama sediaan lepas lambat adalah untuk mempertahankan kadar terapeutik obat dalam darah atau jaringan selama waktu yang diperpanjang (Ansel, 1989).

Keuntungan sediaan lepas lambat antara lain :

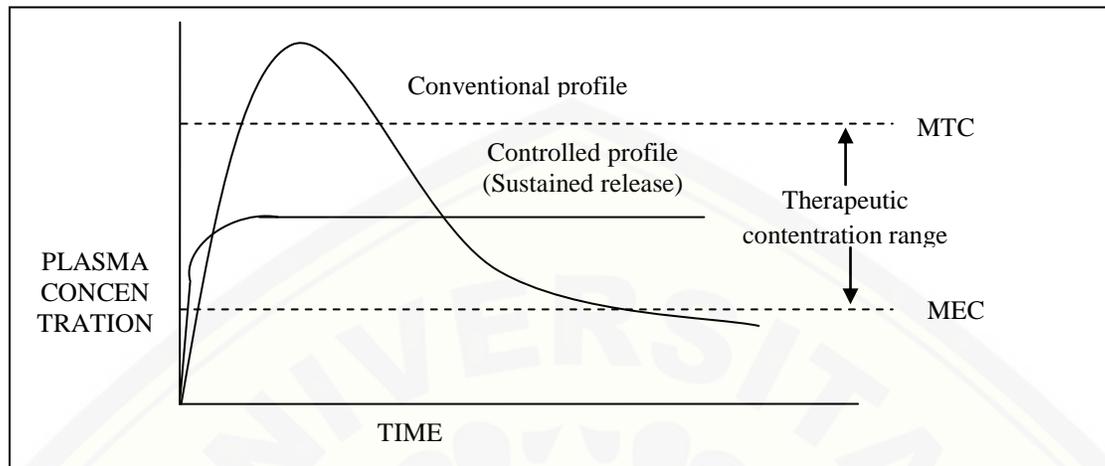
- a. Meningkatkan kenyamanan pasien dalam menggunakan obat, karena dapat mengurangi frekuensi pemakaian obat.
- b. Menghindari pemakaian obat di malam hari.

- c. Mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah.
- d. Tidak adanya puncak dan lembah pada kurva konsentrasi obat dalam darah versus waktu maka dapat dihindari fluktuasi kadar obat dalam darah.
- e. Kontrol pemberian dosis terapi dapat dibuat pada kecepatan penghantaran yang diinginkan.
- f. Dapat memelihara konsentrasi obat dalam rentang terapi optimum untuk pengobatan jangka panjang.
- g. Memaksimalkan hubungan antara efektivitas dan dosis.
- h. Mengurangi efek samping obat (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

Keterbatasan sediaan lepas lambat antara lain :

- a. Biaya pembuatan lebih mahal dibandingkan dengan sediaan konvensional.
- b. Kemungkinan terjadi *dose dumping*, yaitu lepasnya zat aktif secara cepat dari sediaan.
- c. Mengurangi fleksibilitas pemberian dosis.
- d. Efektivitas obat dipengaruhi dan dibatasi oleh lama waktu tinggal obat di saluran pencernaan (*gastrointestinal residence time*).
- e. Tidak semua zat aktif dapat diformulasikan menjadi sediaan lepas lambat (Hadisoewignyo & Fudholi, 2013).

Pada sediaan lepas lambat, konsentrasi obat dalam darah pada dosis pertama (*initial dose*) berada pada rentang terapinya dan konsentrasi terapi selanjutnya dipertahankan oleh dosis pemeliharaan (*maintained dose*) (Hadisoewignyo & Fudholi, 2013). Dosis pemeliharaan merupakan upaya mempertahankan dosis obat dalam keadaan *steady state* atau laju pemberian sama dengan laju eliminasi dosis obat (Katzung, 2001).



Gambar 2.3 Perbandingan profil pelepasan konvensional dan pelepasan terkontrol (Bhargava, *et al.*, 2013)

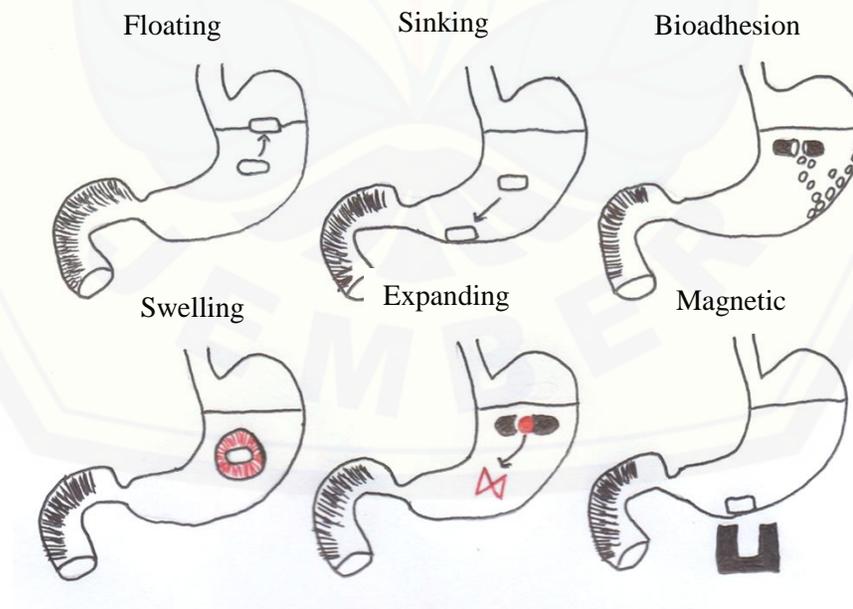
2.3 *Gastroretentive Dosage Forms (GRDF)*

Obat dengan rute oral merupakan obat yang paling nyaman untuk dihantarkan ke sirkulasi sistemik. Proses penghantaran obat oral yang efektif bergantung pada faktor-faktor seperti proses pengosongan lambung, waktu transit gastrointestinal dari sediaan, pelepasan obat dan tempat penyerapan obat (Dahiya, *et al.*, 2011). Pelepasan obat oral terkontrol memberi beberapa keuntungan seperti kemudahan penghantaran dosis, meningkatkan kepatuhan pasien dan fleksibilitas dalam formulasi (Nayak, *et al.*, 2010). *Gastroretentive dosage forms (GRDF)* adalah bentuk sediaan yang dapat dipertahankan di dalam lambung. Ini merupakan sistem yang dapat mempertahankan obat di dalam lambung selama beberapa jam dan memperpanjang waktu tinggal obat di dalam lambung. Setelah pemberian oral, obat dipertahankan di dalam lambung, kemudian dilepaskan secara terkontrol dan berkepanjangan (Rathee, *et al.*, 2012).

Tidak semua obat dapat dibuat dengan sistem GRDF tetapi harus memperhatikan berbagai kriteria agar tercapai tujuan yang diinginkan. Kriteria obat yang sesuai untuk GRDF antara lain obat yang bekerja lokal pada lambung, obat

terutama diserap di lambung, obat dengan kelarutan rendah pada pH basa, obat dengan rentang absorpsi sempit, obat yang terabsorpsi dengan cepat di lambung, dan obat yang terdegradasi di usus (Mishra dan Gupta, 2012). Di sisi lain, GRDF tidak cocok untuk obat yang dapat menyebabkan iritasi pada lambung seperti *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug* (NSAID), tidak stabil dalam asam kuat, kelarutan dalam asam terbatas seperti fenitoin dan obat yang selektif dilepaskan di dalam kolon seperti 5-amino asam salisilat dan kortikosteroid (Rathee, *et al.*, 2012). Kekurangan sistem GRDF antara lain diperlukan cairan lambung yang cukup khususnya untuk sistem *floating* agar sediaan dapat mengapung dan bekerja dengan optimal (Swetha *et al.*, 2012).

Beberapa sistem yang termasuk dalam GRDF antara lain *high density sinking systems* yaitu obat tertahan dibagian bawah lambung, sistem mengapung (*floating systems*) dengan densitas rendah yang menyebabkan obat mengapung di cairan lambung; *muco/bioadhesive systems* yaitu obat menempel pada mukosa lambung; sistem mengembang (*swellable systems*) dan *magnetic system* (Badoni, *et al.*, 2012).



Gambar 2.4 Gambar Kerja Sediaan GRDF (Rathee, *et al.*, 2012)

High density sinking system merupakan sediaan dengan berat jenis sekitar 3 g/cm³ sehingga sediaan dapat tertahan di bagian *antrum* dan dapat menahan gerakan peristaltik yang terjadi. *Magnetic system* merupakan bentuk sediaan yang mengandung magnet internal yang kecil pada sediaan dan sebuah magnet lainnya diletakkan pada daerah perut sehingga sediaan dapat tertahan pada lambung (Badoni, *et al.*, 2012). *Expanding system* merupakan bentuk sediaan yang mengandung polimer hidrogel tertentu yang mengembang dengan cepat segera setelah kontak dengan cairan lambung (Rathee *et al.*, 2012).

2.4 Sistem Mengapung (*Floating Systems*)

Bentuk sediaan dengan sistem mengapung dikenal sebagai *Hydrodynamically Balanced System* (HBS). *Floating Drug Delivery System* (FDDS) memiliki densitas *bulk* kurang dari cairan lambung dan sediaan tetap mengapung di lambung tanpa mempengaruhi tingkat pengosongan lambung dalam jangka waktu lama (Kumar *et al.*, 2013). Selama sistem mengapung, obat akan dilepaskan secara perlahan dengan kecepatan tertentu di lambung. Setelah obat dilepaskan, residu sistem akan dikeluarkan dari lambung dengan lama yang berbeda-beda sesuai dengan jenis polimer yang digunakan. Pada beberapa kasus, hasil pelepasan obat yang diperoleh memiliki kontrol yang lebih baik terhadap kemungkinan terjadinya fluktuasi obat dalam plasma sehingga dapat mengontrol konsentrasi obat dalam plasma yang optimum (Pandey *et al.*, 2012).

Berdasarkan mekanisme kemampuan mengapung, *floating system* diklasifikasikan ke dalam dua kategori yang berbeda, yaitu sistem *non-effervescent* dan *effervescent*.

a. *Non-effervescent system*

Non-effervescent system biasanya menggunakan matriks yang memiliki daya pengembangan tinggi seperti selulosa, jenis hidrokoloid, polisakarida dan polimer seperti polikarbonat, poliakrilat, polimetakrilat dan polistiren. Salah

satu cara formulasi bentuk sediaan sistem mengapung yaitu dengan mencampur zat aktif dengan hidrokoloid gel. Hidrokoloid akan mengembang ketika kontak dengan cairan lambung, tinggal dengan bentuk utuh dan memiliki *bulk density* yang lebih kecil lapisan luar gel (Rao *et al.*, 2012).

b. *Effervescent system*

Mekanisme utama dalam sistem ini adalah produksi gas karbon dioksida (CO₂) karena terjadi reaksi antara natrium bikarbonat dan asam sitrat. Gas ini dapat mengurangi densitas sistem, sehingga dapat membuat sediaan mengapung di lambung (Swetha *et al.*, 2012).

2.5 Sistem Lekat Mukosa (*Mucoadhesive System*)

Bioadhesive didefinisikan sebagai keadaan dua bahan yang salah satunya merupakan bahan alam yang dapat tertahan dalam jangka waktu lama karena ada kekuatan antarmuka. Sistem *bioadhesive* diterapkan pada membran mukosa yang sering disebut dengan *mucoadhesive* (Carvalho *et al.*, 2010). Sistem ini dikembangkan agar absorpsi obat terjadi di tempat yang spesifik. Sistem ini digunakan polimer *biodhesive* yang sesuai dengan permukaan mukosa lambung, sehingga dapat meningkatkan waktu retensi lambung (Badoni *et al.*, 2012).

Mekanisme sistem *mucoadhesive* terdiri dari beberapa tahap. Tahap pertama melibatkan polimer *mucoadhesive* dan membran yaitu terjadi pembasahan dan pengembangan polimer *mucoadhesive*. Tahap kedua terjadi penetrasi polimer *mucoadhesive* ke dalam celah permukaan jaringan atau interpenetrasi rantai polimer *mucoadhesive* dengan mukosa. Tahap ketiga adalah terbentuknya ikatan kimia yang lemah (Yadav *et al.*, 2010).

Secara luas, polimer yang digunakan pada *mucoadhesive drug delivery* dibagi menjadi dua kategori yaitu, polimer hidrogel dan polimer hidrofilik. Polimer hidrogel akan mengembang ketika kontak dengan air dan melekat pada membrane mukosa. Polimer hidrofilik terdiri dari kelompok karboksilat dan memiliki sifat *mucoadhesive*

yang sangat baik, seperti *Povidone* (PVP), metil selulosa, CMC Na, dan *Hydroxypropyl Cellulose* (HPC) (Muthukumaran *et al.*, 2011).

Karakteristik ideal polimer *mucoadhesive* antara lain :

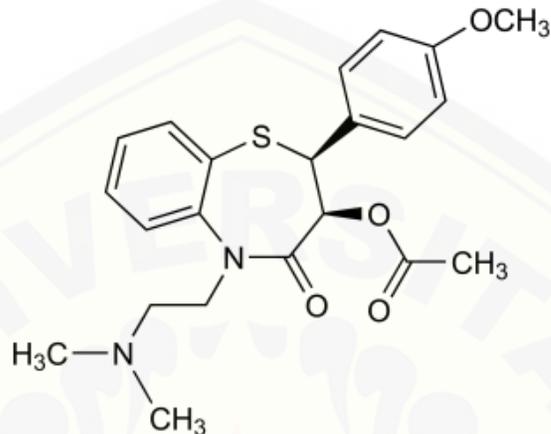
- a. Polimer memiliki bobot molekul hingga 100.000 dalton atau lebih. Ini dibutuhkan untuk memberikan sifat *adhesive* antara polimer dan mukosa.
- b. Rantai polimer panjang agar dapat meningkatkan interpenetrasi.
- c. Viskositas tinggi.
- d. Fleksibilitas rantai polimer sehingga dapat meningkatkan interpenetrasi polimer ke dalam mukosa.
- e. Pada sediaan solida, untuk meningkatkan kekuatan *adhesive* perlu peningkatan konsentrasi polimer.
- f. Derajat ionisasi polimer (anion>kation>non ion)
- g. Hidrasi optimum : Hidrasi yang berlebihan dapat menurunkan kekuatan *mucoadhesive*
- h. pH optimum terjadi ketika pH rendah.
- i. Tidak toksik dan ekonomis (Muthukumaran *et al.*, 2011).

2.6 Diltiazem Hidroklorida (HCl)

Diltiazem HCl merupakan *benzothiazepine calcium-channel blocker* dan antiaritmia kelas IV. Obat ini merupakan vasodilator perifer dan koroner dengan aktivitas inotropik negatif yang terbatas tetapi memiliki kemampuan vasodilatasi yang baik. Kerja obat ini menghambat konduksi jantung yaitu pada nodus sino atrial dan nodus *atrioventricular* (Sweetman, 2009). Diltiazem HCl digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit kardiovaskuler, terutama angina pectoris dan hipertensi (Chowdary dan Hussainy, 2012; Shahi *et al.*, 2013).

Diltiazem HCl berwarna putih, tidak berbau, berupa kristal kecil atau bubuk. Diltiazem HCl mudah larut dalam air, kloroform, diklorometana, asam format dan metil alkohol; sedikit larut dalam alkohol; praktis tidak larut dalam eter. Titik leleh

diltiazem HCl adalah 207°C sampai 212°C. Koefisien partisi bahan ini adalah 2,79, yang berarti bersifat lipofil (Galichet, 2005).



Gambar 2.5 Struktur kimia diltiazem HCl

Diltiazem HCl merupakan obat golongan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas 1 (Khemcand *et al* 2010; Reddy dan Karunakar 2011; Shahi *et al.*, 2013). Obat BCS kelas 1 memiliki kelarutan dan permeabilitas yang tinggi. *Rate-limiting step* (hal yang menentukan) dari kelas ini adalah disolusi obat, jika disolusi obat sangat cepat maka waktu pengosongan lambung menjadi penentu. Senyawa di kelas ini memiliki penyerapan yang baik, dan tingkat penyerapan obat di kelas ini lebih tinggi dari pada tingkat ekskresinya (Reddy dan Karunakar 2011).

Diltiazem HCl terutama diserap dari lambung dan usus bagian atas (Narayana *et al.*, 2012). Selain itu diltiazem HCl memiliki bioavailabilitas rendah yaitu 30-40% dan waktu paruh 3-4 jam (Narayana *et al.*, 2012; Shahi *et al.*, 2014). Waktu paruh yang pendek ini menyebabkan penggunaan diltiazem HCl mencapai 4 kali sehari dengan dosis 30 mg dan dapat ditingkatkan hingga 360 mg/hari dalam dosis terbagi (Chandira *et al.*, 2009). Diltiazem HCl mengalami *first-pass* metabolisme dengan enzim pemetabolisme utama sitokrom P450 isoenzim CYP3A4. Metabolit diekskresi melalui urin (sekitar 2-4%), empedu, feses, dan ditemukan di air susu ibu (Sweetman, 2009). Obat ini terikat pada protein sebanyak 80% tetapi hanya 30-40% yang terikat

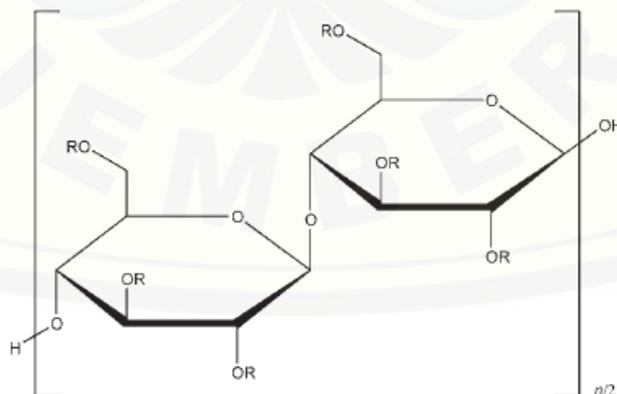
pada albumin. Obat bebas dalam sirkulasi berkisar 14-23% dan memiliki volume distribusi 3,1 L/kg untuk pemberian oral (Galichet, 2005).

Efek samping yang dapat terjadi pada penggunaan diltiazem HCl antara lain, sakit kepala, terjadi edema pada pergelangan kaki, hipotensi, pusing, kemerahan, kelelahan, mual dan gangguan gastrointestinal yaitu anoreksia, muntah, sembelit dan diare. Selain itu, diltiazem HCl dapat menekan konduksi jantung dan terkadang menyebabkan *AV block*, *bradycardia* dan detak jantung melemah (Sweetman, 2009).

2.7 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

HPMC memiliki sinonim *hypromellose*, *methocel*, MHPC, dan lain-lain. HPMC merupakan polimer hidrofilik dan kelarutannya tidak dipengaruhi oleh pH, mengandung gugus metoksi 19,0-24,0% dan hidroksipropil 4,0-12,0%. HPMC bersifat stabil meskipun higroskopis setelah pengeringan dan akan mengalami penurunan viskositas pada kenaikan temperatur yang tinggi (Rowe *et al.*, 2009).

HPMC tidak berbau dan tidak berasa, putih, berserat, serbuk yang mudah mengalir dan merupakan polimer sintesis yang berasal dari alam. HPMC adalah eter selulosa yang digunakan untuk matriks hidrofilik pada obat oral pelepasan terkontrol (Ghosal *et al.*, 2011).



Gambar 2.6 Struktur kimia HPMC

HPMC digunakan sebagai pengikat dengan konsentrasi 2% dan 8% w/w, *film-coating*, dan matriks sediaan *extended-release* dengan konsentrasi 20-80% pada formulasi tablet. Pada sediaan oral cair, HPMC digunakan sebagai *suspending* dan/atau *thickening agent* pada konsentrasi 0,25-5% (Rowe *et al.*, 2009).

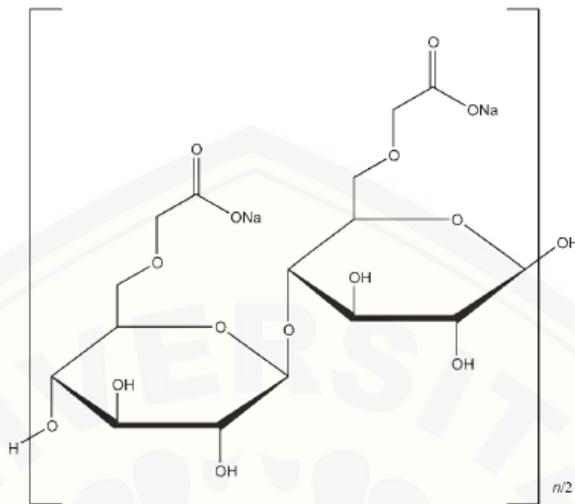
HPMC termasuk dalam sistem hidrokoloid pembentuk gel yang dimaksudkan untuk tetap mengapung di lambung, sehingga dapat memperpanjang waktu tinggal obat di dalam lambung dan memaksimalkan obat untuk mencapai tempat absorpsi (Rathod *et al.*, 2010). Mekanisme pelepasan polimer ini dengan mengembang (*swelling*) terlebih dahulu (Simoes *et al.*, 2012). HPMC merupakan polimer umum yang digunakan untuk formulasi tablet mengapung (Jagdale *et al.*, 2011).

Alasan HPMC banyak digunakan antara lain, HPMC dapat larut dalam cairan *gastrointestinal*, pelarut organik dan air; fleksibilitas, ketahanan serbuk dan tidak adanya rasa dan bau; stabil terhadap panas, cahaya dan kelembaban; serta jarang terjadi interaksi antara polimer dan pewarna (Ghosal *et al.*, 2011).

2.8 Natrium Karboksi Metil Selulosa (CMC Na)

CMC Na merupakan polimer hidrofilik turunan selulosa yang memiliki sifat *mucoadhesive* yang baik. CMC Na termasuk dalam polimer anionik yang cocok untuk penghantaran obat *sustained release* (Roy *et al.*, 2009).

CMC Na merupakan serbuk putih, tidak berbau, tidak berasa dan berbentuk serbuk granular. CMC Na termasuk bahan yang stabil meskipun bersifat higroskopis. Pada kelembaban tinggi, bahan ini dapat menyerap air dalam jumlah besar, yaitu >50%. Pada sediaan tablet, CMC Na dapat menurunkan kekerasan tablet dan meningkatkan waktu hancur tablet (Rowe *et al.*, 2009)



Gambar 2.7 Struktur kimia CMC Na

CMC Na dikenal dengan nama lain *akucell*, *Aqualon CMC*, *aquasorb*, *blanose*, *carbose D*, *carmellosum matricum*, *cellulose gum*, *SCMC*, dan lain lain. CMC Na praktis tidak larut dalam aseton, etanol (95%), eter dan toluene; mudah terdispersi dalam air berbagai suhu (Rowe *et al.*, 2009).

2.9 Metode Cetak Langsung

Ada dua macam metode pembuatan tablet yaitu metode cetak langsung dan metode granulasi (granulasi kering dan granulasi basah). Metode cetak tablet yang digunakan adalah metode cetak langsung. Metode cetak langsung adalah suatu proses mencetak tablet secara langsung dari campuran obat dan eksipien tanpa ada perlakuan (pengolahan) bahan terlebih dahulu (Kumar *et al.*, 2013). Metode cetak langsung adalah pembuatan tablet tanpa proses granulasi dan memerlukan bahan tambahan yang sesuai sehingga dapat memungkinkan untuk dikempa secara langsung (Hadisoewignyo & Fudholi, 2013).

Metode ini memiliki kelebihan dan kekurangan. Kelebihan dari metode cetak langsung antara lain, keefektifan biaya karena memerlukan peralatan, bahan dan tenaga kerja yang sedikit; cocok untuk bahan yang sensitif terhadap kelembaban dan

panas; kemungkinan kecil terkontaminasi mikroba (Kumar *et al.*, 2013) dan membutuhkan waktu yang paling singkat (Hadisoewignyo & Fudholi, 2013).

Di sisi lain, kekurangan dari metode cetak langsung antara lain harga bahan tambahan yang dibutuhkan cukup mahal karena membutuhkan eksipien yang memiliki sifat alir, kompresibilitas serta ikatan antartikel yang baik; bahan aktif dan bahan tambahan harus memiliki ukuran partikel yang mirip agar tablet yang dihasilkan mempunyai keseragaman kandungan yang baik; kesulitan untuk mendistribusikan zat aktif berdosisi kecil (Hadisoewignyo & Fudholi, 2013).

Tahap-tahap dalam pembuatan tablet dengan metode cetak langsung adalah penimbangan bahan (bahan aktif dan bahan tambahan), pencampuran bahan aktif dengan semua bahan tambahan dan kompresi tablet (Hadisoewignyo & Fudholi, 2013).

2.10 Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan percobaan yang dilakukan dengan rumus 2^n , dengan 2 adalah jumlah tingkat dan n adalah jumlah faktor. Faktor adalah variabel yang ditetapkan (Hadisoewignyo & Fudholi, 2013). Desain faktorial merupakan solusi paling efisien pada eksperimen yang menggunakan pengaruh dua faktor atau lebih karena semua kemungkinan kombinasi tiap *level* atau aras dari faktor-faktor tersebut dapat diselidiki secara lengkap (Wahjudi *et al.*, 2002).

Kelebihan desain ini adalah mampu menunjukkan efek interaksi antar faktor dan dapat memperkirakan efek dari suatu faktor pada *level* atau aras yang berbeda-beda (Wahjudi *et al.*, 2002). Desain faktorial mengandung beberapa istilah, yaitu faktor, aras, efek, dan respon. Faktor merupakan setiap besaran yang mempengaruhi respon (Voight, 1995). Aras merupakan nilai atau tetapan untuk faktor. Pada percobaan dengan desain faktorial perlu ditetapkan aras yang diteliti yang meliputi aras rendah dan aras tinggi (Bolton, 1997). Efek adalah perubahan respon yang disebabkan variasi tingkat dari faktor. Efek faktor atau interaksi merupakan rata-rata

respon pada aras tinggi dikurangi rata-rata respon pada aras rendah. Respon merupakan sifat atau hasil percobaan yang diamati. Respon yang diukur harus dikuantitatifkan (Bolton, 1997).

Desain faktorial dua aras berarti ada dua faktor (misalnya A dan B) yang masing-masing faktor diuji pada dua aras yang berbeda, yaitu aras rendah dan aras tinggi (Voight, 1995). Aras rendah biasanya dilambangkan dengan tanda (-1) dan aras tinggi dengan tanda (+1) (Hadisoewignyo & Fudholi, 2013).

Persamaan yang digunakan pada desain faktorial dengan dua faktor :

$$Y = B_0 + B_a X_A + B_b X_B + B_{ab} X_A X_B$$

Y = respon hasil atau sifat yang diamati

X_A = aras faktor A

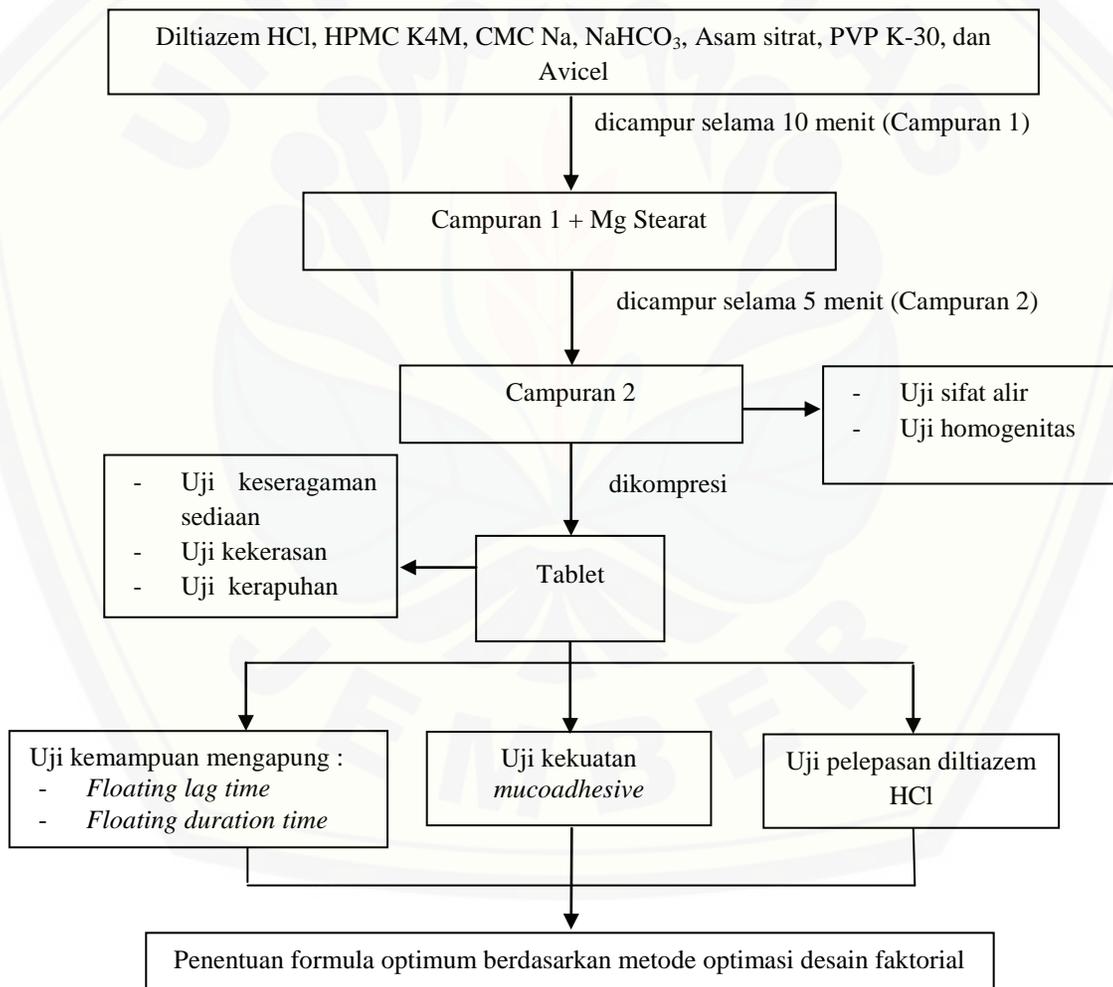
X_B = aras faktor B

B_0, B_a, B_b, B_{ab} = koefisien, dapat dihitung berdasarkan hasil percobaan (Hadisoewignyo & Fudholi, 2013).

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan metode desain faktorial. Tahap-tahap dalam penelitian ini adalah : 1. Pembuatan campuran serbuk; 2. Pengujian campuran serbuk; 3. Pencetakan tablet; 4. Pengujian tablet; 5. Pengujian kemampuan *floating*, kekuatan *mucoadhesive* dan pengujian pelepasan diltiazem hidroklorida dari tablet; 6. Analisis data; 7. Penentuan formula optimum.



Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: alat uji disolusi tipe dayung (*Pharmeq*), spektrofotometer (*Genesys* tipe 10S UV-Vis), alat uji kerapuhan tablet (*Pharmeq* tipe TAB), timbangan analitik digital (*Adventure Ohaus*), alat pencetak tablet (*TDP Single- Punch Tablet*), alat uji kekerasan tablet (*Stokes-Monsanto*), *Powder Flowability Tester* (*Pharmeq*), alat uji *floating*, alat uji *mucoadhesive* (*TAXT plus Stable Micro System*, UK), mortir dan stamper, alat-alat gelas, serta *software* pengolah data (*Design Expert 9.0.3.1 Trial*).

3.2.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: diltiazem hidroklorida (diperoleh dari PT. Dexa Medica), HPMC (diperoleh dari PT. Novell), CMC Na (Brataco Chemika), natrium bikarbonat (Brataco Chemika), asam sitrat (Brataco Chemika), Avicel (Brataco Chemika), Mg stearat (Brataco Chemika), HCl 12 N (Laboratorium Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Jember), KCl (Brataco Chemika), aquadest (Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember), lambung kelinci jantan (Laboratorium Fisiologi Manusia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember).

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi, Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Mei-Agustus 2014.

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Penentuan dosis diltiazem HCl

Perhitungan dosis diltiazem HCl dilakukan dengan memperhatikan data-data farmakokinetika sebagai berikut :

$$t_{1/2} = 3 \text{ jam}$$

$$V_d = 3,1 \text{ L/kg}$$

$$C_p = 0,05 \text{ mg/L} = 0,00005 \text{ mg/ml}$$

$$F = 0,3$$

(Galichet, 2005)

Berat badan rata-rata orang dewasa Indonesia = 60 kg, maka dosis diltiazem HCl yang dibutuhkan adalah :

$$\begin{aligned} V_{d(\text{total})} &= 3,1 \text{ L/kgBB} \times 60 \text{ kg} \\ &= 186 \text{ L} = 186.000 \text{ mL} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} K_{el} &= \frac{0,693}{t_{1/2}} \\ &= \frac{0,693}{3 \text{ jam}} \\ &= 0,231/\text{jam} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Cl &= K_{el} \times V_d \\ &= 0,231/\text{jam} \times 186.000 \text{ mL} \\ &= 42.966 \text{ mL/jam} \end{aligned}$$

$$\text{Dosis} = \frac{C_p \times Cl \times \tau}{F}$$

$$\text{Dosis} = \frac{0,00005 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times 42.966 \text{ mL} \times 12 \text{ jam}}{0,3}$$

$$= 85,932 \text{ mg} \approx 90 \text{ mg}$$

3.4.2 Formula

Penelitian ini dilakukan dengan mengaplikasikan metode desain faktorial untuk menentukan formula optimum tablet lepas lambat diltiazem HCl yang dirancang untuk tetap tinggal di lambung selama 12 jam. Penelitian ini menggunakan empat rancangan formula dengan variabel bebas (faktor) dan variabel terikat (respon) sebagai berikut :

Variabel bebas (X) : X_A = jumlah polimer HPMC
 X_B = jumlah polimer CMC Na

Variabel terikat (Y) : Y_1 = waktu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung
 (*floating lag time*)

Y_2 = durasi mengapung tablet (*floating duration time*)

Y_3 = daya lekat

Y_4 = efisiensi disolusi

Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial dapat dilihat pada tabel 3.1 (Rowe *et al.*, 2009; Charyulu *et al.*, 2011; Shahi *et al.*, 2014) dan set rancangan percobaan umum dapat dilihat pada tabel 3.2.

Tabel 3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	Aras rendah (-1)	Aras tinggi (+1)
HPMC	40 mg	120 mg
CMC Na	18 mg	32 mg

Kedua faktor tersebut digunakan secara keseluruhan dalam rancangan percobaan umum seperti pada tabel 3.2.

Tabel 3.2 Set rancangan percobaan umum berdasarkan desain faktorial

Percobaan	Faktor A (HPMC)	Faktor B (CMC Na)	Faktor A dan B (Interaksi)
(1)	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	+1

Formula secara umum dibuat untuk satu tablet (berat tablet = 400 mg) dengan dosis diltiazem HCl 90 mg sebagai dosis pen jagaan. Susunan formula tablet lepas lambat diltiazem HCl yang akan diteliti dapat dilihat pada tabel 3.3.

Tabel 3.3 Susunan formula

Bahan	Fungsi	Percobaan (mg)			
		F1	F2	F3	F4
Diltiazem HCl	Bahan aktif	90	90	90	90
HPMC	Polimer <i>floating</i>	40	120	40	120
CMC Na	Polimer <i>mucoadhesive</i>	18	18	32	32
Etil selulosa	Polimer hidrofobik	20	20	20	20
NaHCO ₃	<i>Gas generating agent</i>	90	90	90	90
Asam sitrat	<i>Gas generating agent</i>	30	30	30	30
Avicel	Bahan pengisi	102	22	88	8
Mg stearat	Bahan pelincir/lubrikan	10	10	10	10
Berat tablet (mg)		400	400	400	400

3.4.3 Pembuatan campuran serbuk

Proses pembuatan tablet dengan metode cetak langsung diawali dengan pembuatan campuran serbuk yang dilakukan dengan cara sebagai berikut: diltiazem HCl, HPMC, CMC Na, Etil selulosa, NaHCO₃, asam sitrat, dan avicel dicampur selama 10 menit. Kemudian ditambahkan Mg stearat ke dalam campuran, diaduk selama 5 menit.

3.4.4 Evaluasi campuran serbuk

a. Penentuan Sifat Alir

Ditimbang 100 g campuran serbuk, dimasukkan pada corong yang dasarnya masih tertutup, penutup dasar corong dibuka dan alat pencatat waktu dijalankan. Pencatatan waktu dihentikan pada saat semua serbuk telah melewati corong. Diukur tinggi campuran serbuk (h) dan jari-jari (r) campuran serbuk. Dihitung tangen sudut diam dengan membagi h dengan r , kemudian dapat ditentukan sudut diam campuran serbuk. Kecepatan alir diperoleh dengan membagi banyaknya campuran serbuk dengan waktu alir. Sifat alir yang baik dipersyaratkan dengan sudut diam 25-30° (Hadisoewignyo & Fudholi, 2013). Kecepatan alir yang baik yaitu tidak lebih dari 10 detik per 100 g (Fudholi, 1983). Hubungan antara sudut diam dengan sifat alir dapat dilihat pada tabel 3.4.

Tabel 3.4 Hubungan antara sudut diam terhadap sifat alir
(Hadisoewignyo & Fudholi, 2013)

Sifat alir	Sudut diam (α , ^o)
Sangat baik	25-30
Baik	31-35
Cukup	36-40
Agak buruk	41-45
Buruk	45-55
Sangat buruk	56-65
Sangat sangat buruk	>66

b. Uji Homogenitas

1) Pembuatan larutan dapar HCl 0,1 N pH 1,2

Media disolusi yang digunakan adalah larutan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 yang dibuat dengan cara : diukur 50,0 mL KCl 0,2 M dimasukkan ke dalam labu ukur 200,0 mL, kemudian ditambahkan 85,0 mL larutan HCl 0,2 M dikocok sampai homogen, kemudian ditambahkan aquedestilata hingga tanda batas (USP 30, 2007). Larutan 0,2 M KCl dibuat dengan cara menimbang 14,91 g serbuk KCl dan

dimasukkan dalam labu ukur 1000,0 mL, kemudian dilarutkan dengan aquadest dan ditambahkan aquadest sampai tanda batas, selanjutnya dikocok sampai homogen. Larutan HCL 0,2 M dibuat dengan cara memipet 16,67 mL HCL 12 M, lalu dimasukan ke dalam labu 1000 mL, kocok sampai homogen dan ditambahkan aquadest sampai tanda batas.

2) Penentuan panjang gelombang maksimum

Larutan baku induk dibuat dari 50,0 mg diltiazem HCl dilarutkan dan ditambahkan dengan dapar HCl 0,1N hingga 100,0 mL (500 ppm). Larutan baku induk dipipet 1,0 mL lalu dimasukkan dalam labu ukur 50,0 mL dan ditambahkan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 sampai garis batas, dikocok sampai homogen. Larutan yang diperoleh mengandung diltiazem HCl 10 µg/mL (10 ppm) dan diamati serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 200-400 nm kemudian ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

3) Pembuatan kurva baku diltiazem HCl dalam larutan dapar HCl pH 1,2

Larutan baku induk (500 ppm) dibuat pengenceran sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 1 ppm, 5 ppm, 10 ppm, 15 ppm, 20 ppm, dan 30 ppm. Masing-masing larutan ditentukan serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum kemudian dibuat kurva baku dengan cara memplotkan serapan dengan konsentrasi.

4) Penentuan kadar diltiazem HCl dalam campuran serbuk

Sejumlah campuran serbuk yang mengandung $\pm 25,0$ mg diltiazem HCl dilarutkan dalam labu ukur 100,0 mL dengan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 hingga tanda batas dan dikocok sampai larut kemudian larutan disaring. Dipipet 1,0 mL dari larutan dimasukkan ke dalam labu ukur 50,0 mL dan ditambahkan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 sampai garis batas, dikocok sampai homogen. Larutan ini mengandung

diltiazem HCl $\pm 5 \mu\text{g/mL}$ (5 ppm) dan diamati serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum. Dihitung kadar diltiazem HCl dengan menggunakan kurva baku diltiazem HCl. Replikasi dilakukan sebanyak lima kali. Pengambilan sampel dilakukan pada lima tempat yang berbeda. Serbuk dinyatakan homogen apabila memiliki nilai CV $< 6,0\%$ (Anonim, 1995).

Adapun cara untuk menghitung CV adalah sebagai berikut :

$$CV = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100\%$$

Keterangan : CV = koefisien variasi

SD = simpangan baku

\bar{x} = harga rata-rata % *recovery*

3.4.5 Pencetakan tablet

Campuran serbuk masing-masing formula dikompresi menjadi tablet matrik dengan metode cetak langsung menggunakan pencetak tablet *single punch*. Tablet dicetak dengan bobot 400 mg.

3.4.6 Evaluasi tablet

a. Pengujian keseragaman bobot

Berdasarkan USP30-NF25, keseragaman sediaan untuk tablet tidak bersalut atau tablet salut film yang mengandung zat aktif 25 mg atau lebih yang merupakan 25% atau lebih dari bobot sediaan ditentukan dengan keseragaman bobot. Penentuan keseragaman bobot tablet dilakukan dengan menimbang satu per satu sebanyak 10 tablet dan dihitung berat rata-rata. Selanjutnya dihitung kandungan bahan aktif setiap tablet menggunakan rumus :

$$x_1 = w_1 \times \frac{A}{W}$$

Keterangan: x_1 = kandungan bahan aktif setiap tablet (%)
 w_1 = berat setiap tablet yang diuji
 A = % jumlah bahan aktif dalam 1 tablet yang tercantum dalam label
 W = rata-rata berat seluruh tablet yang diuji

Setelah didapatkan kandungan bahan aktif setiap tablet, selanjutnya dihitung nilai *Acceptance Value* (AV) menggunakan rumus :

$$AV = | M - X | + ks$$

Keterangan:

AV = nilai *acceptance value*
 M = *reference value* (ditentukan berdasarkan nilai T, yaitu rata-rata kadar diltiazem hidroklorida yang dipersyaratkan dalam monografi, nilai $M=X$ untuk $T < 101,5\%$)
 X = rata-rata % kandungan bahan aktif tiap tablet
 k = konstanta *acceptability* ($k=2,4$ untuk pengujian 10 tablet) s
 = standar deviasi

Persyaratan keseragaman bobot terpenuhi jika nilai $AV \leq$ nilai L1% yaitu 15,0 untuk pengujian 10 tablet. Jika nilai AV lebih dari nilai L1% maka pengujian dilanjutkan menggunakan 20 tablet dan ditentukan nilai AV dari 30 tablet. Sediaan dianggap memenuhi bila nilai AV dari 30 tablet tidak melebihi 15,0 dan kandungan bahan aktif setiap tablet tidak kurang dari $(1 - L2\% \times 0,02) \times M$ serta tidak lebih dari $(1 + L2\% \times 0,02) \times M$. Nilai L2% yang ditetapkan yaitu 25,0 (USP30, 2007)

b. Pengujian kekerasan tablet

Pemeriksaan kekerasan tablet dengan alat penguji *Pharmerq Stokes-Mosanto Hardness Tester* adalah sebagai berikut: sebuah tablet dijepitkan secara ringan

dengan posisi tegak dan dipastikan tablet tidak bergerak. Mistar ukur digeser hingga skala pada alat pada angka nol segaris dengan garis penunjuk, mistar ukur ditahan agar tidak bergerak. Knop ulir diputar kembali searah jarum jam sampai tablet pecah. Pada saat tablet pecah, skala dibaca yang dinyatakan dalam satuan kilogram. Dilakukan replikasi sebanyak 10 kali dan dihitung harga rata-ratanya. Persyaratan kekerasan tablet adalah 4-8 kg (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

c. Pengujian kerapuhan tablet

Pengujian kerapuhan tablet dilakukan dengan alat *Pharmeq Friability Tester* dengancara sebagai berikut : sebanyak 20 tablet dibersihkan dari serbuk yang menempel. Tablet kemudian ditimbang (W_1) dan dimasukkan dalam alat uji. Alat dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Tablet kemudian dikeluarkan dan dibersihkan dari serbuk-serbuk yang menempel lalu ditimbang lagi beratnya (W_2) kemudian dihitung % kerapuhannya. Replikasi pengujian kerapuhan dilakukan sebanyak tiga kali. Kerapuhan tablet dianggap cukup baik bila hasilnya kurang dari <0,8% (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

$$\text{Kerapuhan (\%)} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

d. Pengujian kemampuan mengapung tablet dalam cairan lambung tanpa enzim

Uji keterapungan secara in vitro di tentukan oleh *floating lag time* dan *floating duration time*. Uji dilakukan dengan mengatur suhu pengujian $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Setelah temperatur yang ditentukan tercapai (stabil), tablet dimasukkan. Waktu yang diperlukan untuk tablet dapat naik sampai permukaan dan mulai mengapung pada permukaan medium disolusi dicatat sebagai *floating lag time*, sedangkan waktu bagi tablet tetap konstan di permukaan media disolusi dicatat sebagai *floating duration time* (Rosa *et al.*, 1994).

e. Pengujian kekuatan *mucoadhesive*

Pengujian kemampuan lekat mukosa dilakukan dengan menggunakan alat *texture analyser (TAXT plus, Stable Micro Systems, UK)* dengan cara sebagai berikut: lambung kelinci segar diletakkan dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2. Lambung kemudian dipotong menjadi bagian kecil berukuran 2x2 cm dan diletakkan menggunakan penjepit pada bagian *holder*. Tablet uji kemudian diletakkan pada *probe* (probe berbentuk silinder dengan diameter 10 mm) menggunakan perekat dua sisi. Probe kemudian diatur dengan kecepatan rendah 0,5 mm/detik sampai tablet kontak dengan jaringan mukosa. Gaya konstan sebesar 1 N diaplikasikan selama 10 detik, setelah itu probe kemudian ditarik dengan kecepatan 0,5 mm/detik dengan jarak 15 mm. Puncak yang terbentuk dari gaya pelepasan digunakan untuk menentukan kekuatan lekat mukosa menggunakan *texture exponent software*. Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali replikasi untuk masing-masing formula.

f. Pengujian disolusi

Uji disolusi tablet matrik diltiazem HCl dilakukan dalam medium larutan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 dan menggunakan peralatan tipe II (konstruksi dayung, 50 rpm). Prosedur yang dilakukan adalah sebagai berikut: air dimasukkan ke dalam bak alat uji disolusi sampai tanda, labu disolusi dipasang dan diisi dengan 900 mL larutan dapar HCl pH 1,2. Temperatur dan waktu untuk uji disolusi yaitu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama 12 jam. Setelah temperatur stabil, tablet matrik dimasukkan pada labu disolusi, dan alat uji disolusi dijalankan dengan kecepatan 50 rpm (Suresh *et al*, 2013).

Sampling dilakukan pada waktu 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660, dan 720 menit dengan cara mengambil 5 mL larutan media disolusi. Pengujian disolusi yang dilakukan selama 12 jam diharapkan dapat menunjukkan *dissolution efficiency* pada waktu 720 menit (DE_{720}). Setiap kali selesai sampling dilakukan penambahan larutan media dapar HCL 0,1 N pH 1,2 baru sebanyak 5 mL. Sampel disaring dengan kertas saring, kemudian diencerkan secara

teknis agar kadar berada dalam rentang kurva linieritas. Kadar diltiazem HCl ditentukan dengan mengukur serapannya pada spektrofotometer dan membandingkannya dengan kurva baku. Profil pelepasan diltiazem HCl dari tablet matrik dengan memplotkan jumlah diltiazem HCl yang dilepaskan (%) terhadap waktu. Dari kurva profil disolusi dihitung AUC (*Area Under Curve*) untuk menentukan efisiensi disolusi (*Dissolution Efficiency*) pada menit ke-720 (DE₇₂₀).

3.5 Analisis data

3.5.1 Analisis *floating lag time* dan *floating duration time*

Pesyaratan tablet untuk mengapung (*floating lag time*) 25-600 detik (Sari dan Rashari, 2012) dan persyaratan durasi keterapungannya (*floating duration time*) tidak kurang dari 12 jam.

3.5.2 Analisis kekuatan *mucoadhesive*

Kekuatan *mucoadhesive* tablet dinyatakan dari massa atau gaya yang dibutuhkan untuk dapat menarik tablet dari jaringan lambung. Kekuatan *mucoadhesive* diukur menggunakan alat *texture analyser*. Persyaratan kekuatan *mucoadhesive* adalah 50-100 gram.

3.5.3 Analisis kinetika pelepasan diltiazem HCl

Dari uji pelepasan kemudian dianalisis kinetika pelepasannya untuk masing-masing formula dengan menggunakan persamaan order nol, persamaan order satu dan persamaan Higuchi.

a. Analisis pelepasan order nol

Analisa kinetika pelepasan order nol dilakukan dengan menggunakan persamaan :

$$M = M_0 - K_0 t$$

M adalah jumlah sisa obat yang tidak dilepaskan pada waktu t, M_0 adalah jumlah obat yang dilepaskan pada saat $t = 0$, dan K_0 adalah konstanta laju pelepasan. Persamaan garis linear dapat dibentuk untuk pelepasan order nol dengan cara memplotkan jumlah pelepasan terhadap waktu.

b. Analisis kinetika pelepasan order satu

Analisis kinetika pelepasan order satu dilakukan dengan menggunakan persamaan:

$$\ln M = \ln M_0 - K_1 t$$

M adalah jumlah obat yang tidak dilepaskan pada waktu t, M_0 adalah jumlah obat yang tidak dilepaskan pada saat $t = 0$, dan K_1 adalah konstanta laju pelepasan. Persamaan garis linear dapat dibentuk untuk pelepasan order satu dengan menggunakan persamaan diatas, yaitu dengan cara memplotkan log obat yang terlepas terhadap waktu.

c. Analisis kinetika pelepasan model Higuchi

Analisa kinetika pelepasan model Higuchi dilakukan dengan menggunakan persamaan :

$$Q = K_s \sqrt{t}$$

Q adalah $(100-M)$, K_s adalah konstanta dan t adalah waktu. Untuk mendapatkan persamaan pelepasan dari pelepasan model Higuchi dilakukan dengan cara memplotkan jumlah pelepasan vs akar dari waktu.

d. Analisis kinetika pelepasan model *Korsmeyer-Peppas*

Analisis pelepasan model *Korsmeyer-Peppas* dilakukan dengan menggunakan persamaan:

$$F = (Mt/M) = K_m.t^n$$

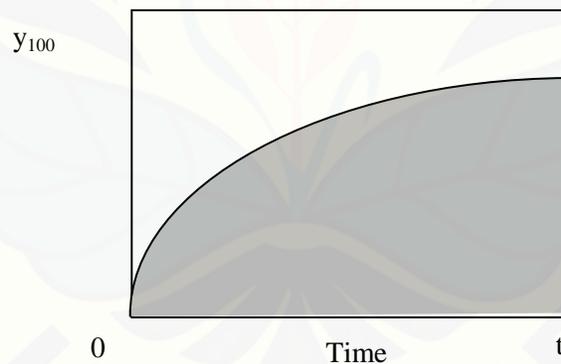
F merupakan fraksi pelepasan obat pada waktu t, Mt adalah pelepasan obat pada waktu t, K_m adalah konstanta pelepasan yang berdasar pada geometri bentuk sediaan, dan n adalah eksponen difusi yang menunjukkan mekanisme pelepasan obat. Harga $n=0,45$ menunjukkan pelepasan obat mengikuti difusi *Fickian*, $0,45 <$

$n < 0,89$ mengikuti difusi non Fickian, $n=0,89$ mengikuti *case-II transport*, dan $n > 0,89$ mengikuti *super case-II transport*. Untuk mendapatkan persamaan pelepasan dari model *Kormeyer-Peppas* dilakukan dengan cara memplotkan log jumlah pelepasan obat terhadap log waktu. Harga n merupakan *slope* dari persamaan regresi yang diperoleh.

Dari keempat persamaan yang dihasilkan, persamaan dengan nilai r^2 paling besar menunjukkan kinetika pelepasan yang paling sesuai untuk masing-masing formula (Basak *et al.*, 2008; Dash *et al.*, 2010).

3.5.4 Analisis Efisiensi Disolusi (DE)

Efisiensi disolusi (DE) adalah luas daerah dibawah kurva disolusi dibagi luas persegi, yang menunjukkan 100% zat terlarut pada waktu tertentu. Efisiensi disolusi dihitung pada menit ke-720 (DE720). Nilai DE720 dipersyaratkan berada pada 41,964%-53,750%. Kurva efisiensi disolusi dapat dilihat pada Gambar 3.2.



Gambar 3.2 Profil disolusi obat dari suatu sediaan (Costa dan Lobo, 2001)

Efisiensi disolusi dapat dihitung menggunakan persamaan sebagai berikut:

$$\%DE = \frac{\text{area diarsir (AUC) pada waktu } t}{\text{area persegi pada waktu } t} \times 100\%$$

Keterangan: area persegi adalah area dari $y_{100} \times t$ (Costa dan Lobo, 2001).

3.5.5 Analisis desain faktorial

Dari data hasil pengujian, didapatkan harga untuk masing-masing respon sehingga dapat dilengkapi persamaan umum $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$ sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor (aras) dan respon (*floating lag time*, *floating duration time*, *mucoadhesive*, dan DE_{720}).

Berdasarkan rumus $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$ dapat dihitung harga koefisien b_0 , b_1 , b_2 , b_{12} . Dari hasil perhitungan menggunakan rumus ini dapat dibuat *contour plot* dengan menggunakan program *design expert*. Pembuatan *contour plot* meliputi *floating lag time*, *floating duration time*, *mucoadhesive* dan DE_{720} tablet diltiazem HCl sehingga dapat diketahui efek faktor terhadap respon serta efek kombinasi faktor terhadap respon. Dari *contour plot* tersebut kemudian digabungkan menjadi *contour plot super imposed* untuk mengetahui komposisi optimum kombinasi antara HPMC dan CMC Na yang akan digunakan sebagai eksipien pada pembuatan tablet lepas lambat diltiazem HCl sistem kombinasi *floating* dan *mucoadhesive*. Dari data juga diperoleh besarnya efek tiap faktor dan juga interaksinya.