



**OPTIMASI *HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE* DAN
CHITOSAN PADA TABLET *FLOATING-MUCOADHESIVE*
SIMETIDIN MENGGUNAKAN METODE DESAIN
FAKTORIAL**

SKRIPSI

Oleh:
Mohammad Zulfikhar Arif
NIM 152210101068

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2019**



**OPTIMASI *HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE* DAN
CHITOSAN PADA TABLET *FLOATING-MUCOADHESIVE*
SIMETIDIN MENGGUNAKAN METODE DESAIN
FAKTORIAL**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Farmasi
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

**Mohammad Zulfikhar Arif
NIM 152210101068**

**BAGIAN FARMASETIKA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2019

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang dengan petunjuk, rahmat, hidayah, tuntunan, dan limpahan kasih-Nya memberikan segala yang terbaik bagi hambanya;
2. Ibu Ruqoiyah dan Ayah Arifin yang tercinta;
3. Guru, dosen dan pendidik Fakultas Farmasi Universitas Jember, SMA Negeri 1 Wonoayu, SMP Negeri 3 Sidoarjo, dan SDN Pucanganom yang telah memberikan ilmu dan pengetahuan;
4. Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Boleh jadi kamu membenci sesuatu, padahal ia amat baik bagi kamu. Dan boleh jadi kamu mencintai sesuatu, padahal ia amat buruk bagi kamu. Allah Maha mengetahui sedangkan kamu tidak mengetahui”

(Al-Baqarah: 216)

“Allah mencintai pekerjaan yang apabila bekerja ia menyelesaikannya dengan baik”

(HR. Thabrani)

“ Waktu itu bagaikan pedang, jika kamu tidak memanfaatkannya menggunakan untuk memotong, ia akan memotongmu (menggilasmu)”

(H.R. Muslim)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Mohammad Zulfikhar Arif

NIM : 152210101068

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Chitosan* pada Tablet *Floating-Mucoadhesive* Simetidin Menggunakan Metode Desain Faktorial” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, dan 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 pernyataan ini tidak benar.

Jember, 25 Mei 2019

Yang menyatakan,

Mohammad Zulfikhar Arif

NIM 152210101068

SKRIPSI

**OPTIMASI *HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE* DAN
CHITOSAN PADA TABLET *FLOATING-MUCOADHESIVE*
SIMETIDIN MENGGUNAKAN METODE DESAIN
FAKTORIAL**

Oleh

Mohammad Zulfikhar Arif

NIM 152210101068

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Chitosan* pada Tablet *Floating-Mucoadhesive* Simetidin dengan Metode Desain Faktorial” karya Mohammad Zulfikhar Arif telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Jumat, 24 Mei 2019

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Dwi Nurahmanto S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP. 198401242008011001

Lusia Oktora R.K.S, S.F., M.Sc., Apt
NIP. 197910032003122001

Tim Penguji

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

Eka Deddy Irawan, S.Si., M. Sc., Apt.
NIP. 197503092001121001

Lidya Ameliana, S. Si., Apt., M.Farm.
NIP 198004052005012005

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

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

NIP 19760414200212200

RINGKASAN

Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Chitosan* pada Tablet *Floating-Mucoadhesive* Simetidin Menggunakan Metode Desain Faktorial : Mohammad Zulfikhar Arif, 152210101068; 2019; 90 halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember.

Ulkus peptikum merupakan penyakit yang mengakibatkan terjadinya kerusakan pada lapisan mukosa lambung di bagian saluran cerna karena aktivitas pepsin dan asam lambung yang berlebihan (Lanas dan Chan, 2017). Salah satu pengobatan untuk penyakit ulkus peptikum yaitu dapat menggunakan antagonis reseptor H₂ yaitu simetidin (Aziz, 2002). Simetidin memiliki *bioavailability* 60% sampai 70% dengan waktu paruh kurang dari 2 jam (Sweetman, 2013). Pemberian dosis obat yang dianjurkan yaitu 200 - 800 mg/hari dengan frekuensi pemberian 2-4 kali sehari (Iwakiri dkk., 2016).

Penggunaan simetidin dalam mengobati ulkus peptikum dapat menurunkan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat, dikarenakan penggunaan obat dalam interval waktu 2-4 kali penggunaan dan dalam jangka waktu yang relatif lama. Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk mengatasi hal tersebut adalah membuat sediaan simetidin dalam bentuk sistem penghantaran obat tertahan di lambung atau *gastroretentive drug delivery system* (GRDDS). Sistem GRDDS dapat meningkatkan penghantaran obat di lambung secara terus menerus dalam periode waktu yang lama sehingga diharapkan dapat mengurangi frekuensi pemberian obat dan meningkatkan bioavailabilitas obat dalam darah (Prajapati dkk., 2018). Penggunaan kombinasi sistem *floating-mucoadhesive* bertujuan untuk meningkatkan penghantaran obat dan bioavailabilitas dari simetidin (Carvalho dkk., 2010; Dixit, 2011).

HPMC dipilih sebagai polimer *floating* karena dapat membentuk gel dan dapat membuat densitas tablet lebih rendah daripada cairan lambung sehingga tablet dapat mengapung dan melepaskan obat secara terkontrol. *Chitosan* dipilih sebagai polimer *mucoadhesive* karena *chitosan* merupakan polimer hidrofilik

kationik yang memiliki sifat *mucoadhesive* yang baik, tidak beracun dan biodegradabel.

Sistem *floating* yang digunakan yaitu sistem *effervescent* menggunakan natrium bikarbonat dan asam sitrat sebagai *gas generating agent*. Rincian hasil pengujian menunjukkan keempat formula memenuhi persyaratan *floating duration time* yaitu dapat mengapung lebih dari 12 jam. Hasil pengujian *floating lag time* menunjukkan formula AB>A>(1)>B dengan waktu *floating lag time* tercepat pada formula B. Nilai respon *floating lag time* dari efek faktor polimer HPMC sebagai polimer tunggal (+19,83) > efek interaksi (+3,5) > *chitosan* sebagai polimer tunggal (+2,5). Nilai positif menunjukkan *floating lag time* melambat, hal ini dikarenakan polimer yang digunakan dapat membentuk *barrier* gel kental sehingga dapat memperlambat penetrasi cairan lambung dan dapat memperlama waktu *floating lag time* tablet.

Hasil pengujian *mucoadhesive* diperoleh formula AB>A>B>(1). Hasil pengujian menunjukkan tiga dari empat formula tidak memenuhi persyaratan yaitu 50 sampai 100 gram. Nilai efek faktor menunjukkan polimer HPMC (+70,202) > *chitosan* (+37,25) > efek interaksi (+18,75). Hasil pengujian menunjukkan HPMC lebih dominan dalam meningkatkan kekuatan *mucoadhesive*, hal ini dikarenakan HPMC yang digunakan memiliki konsentrasi yang lebih besar dibandingkan *chitosan* sehingga lebih banyak terbentuk ikatan hidrogen dengan mukosa dibandingkan terbentuknya ikatan elektrostatis *chitosan* dengan mukosa lambung.

Penentuan daerah optimum dilakukan dengan menggabungkan *overlay plot*. Hasil menunjukkan terbentuk formula baru yang lebih optimum dibandingkan keempat formula yang digunakan. Hasil yang diperoleh yaitu HPMC (146,686 mg) dan *chitosan* (50,00 mg) dengan nilai desirability 0,971. Prediksi *floating lag time* yang diharapkan yaitu 43,458 detik dan kekuatan *mucoadhesive* 100 gram.

Hasil pengujian verifikasi formula optimum menunjukkan *floating lag time* 42,33 detik dan kekuatan *mucoadhesive* 100,9 gram. Hasil kemudian diuji dengan *one sample t-test* dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil menunjukkan *floating lag time* tidak berbeda bermakna. Hasil pengujian *one sampel t-test* kekuatan *mucoadehsive* menunjukkan perbedaan bermakna, hal ini dapat diakibatkan

penggunaan bagian lambung dari kelinci yang berbeda. Penggunaan letak bagian lambung yang berbeda dapat memberikan hasil yang berbeda, hal ini dipengaruhi oleh ketebalan lapisan mukosa yang berperan penting dalam kemampuan *mucodhesive* (Carvalho dkk., 2010).

Hasil uji disolusi formula optimum menunjukkan pelepasan obat dari matriks mengikuti model pelepasan *Higuchi*. Obat terlepas secara difusi dimana terdapat hubungan linier antara jumlah obat yang dilepaskan terhadap akar waktu, yang berarti pelepasan obat dipengaruhi oleh waktu. Semakin lama waktu pelepasan, obat akan dilepaskan dengan kecepatan rendah akibat jarak difusi zat aktif semakin panjang (Dash dkk., 2010). Hasil pengujian DE_{720} menunjukkan efisiensi disolusi dari formula optimum yaitu 67,855%.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Chitosan* pada Tablet *Floating-Mucoadhesive* Simetidin Menggunakan Metode Desain Faktorial”. Skripsi ini disusun guna memenuhi tugas akhir dan salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan Strata Satu (S1) Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dan sumbangan pemikiran dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Allah SWT, atas izin-Nya penulis dapat menyelesaikan tugas akhir untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi;
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember atas kesempatan kesempatan yang telah diberikan untuk menyelesaikan tugas akhir;
3. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lusya Oktora R.K. S., S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga dan perhatiannya dalam membantu penulisan skripsi;
4. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan kritik, saran, waktu dan perhatiannya dalam penulisan skripsi;
5. Ibu Dewi Dianasari, S.Farm., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan masukan, perhatian, dan bimbingan selama menempuh studi;
6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberi ilmu, berbagi pengalaman dan selalu memotivasi penulis selama masa perkuliahan, juga staf dan karyawan atas segala bantuan yang diberikan selama saya menjadi mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Jember;

7. Ibu Ruqoiyah, Bapak Arifin dan Kakak Fitri Kurniawati serta kakak Dwi Rahmawati atas segala kasih sayang serta pengorbanan yang telah diberikan kepada saya;
8. Partner skripsi Zubaidah Khoiril Wafiq dan Irsalina Triastutik yang selalu siap memberikan bantuan tenaga, pikiran dan juga waktu selama penulis mengerjakan skripsi;
9. Anggita Dwi Anggraini yang sudah banyak membantu saya selama penelitian;
10. Bayu Dwi Permana dan Daniel Njoto Santoso yang sudah banyak membantu saya selama penelitian;
11. Rekan seperjuangan penelitian bagian Farmasetika (Yoga, Upik, Septi Supo, Lina, Dindha, Riska dkk) yang telah banyak membantu;
12. Keluarga besar Kelas B Angkatan 2015 atas kekeluargaan, persaudaraan, dan kebersamaan selama ini;
13. Mbvt Fc (Baper, Nil aja, Mamad, Berylian, Yoga, Arfan, Afi, Aul, Idho, Tinton, Bagus) atas kekeluargaan, persaudaraan, dan kebersamaan selama ini;
14. Keluarga besar Libitum FFUJ Angkatan 2015 atas kekeluargaan, persaudaraan, dan kebersamaan selama ini;
15. Ibu Itus dan Mbak Titin selaku teknisi Laboratorium Farmasetika Farmasi Universitas Jember yang sudah banyak membantu saya selama penelitian;
16. Serta untuk setiap nama yang tidak dapat tertulis satu persatu, dan seluruh doa yang terucap tanpa sepengetahuan penulis.

Hanya doa yang dapat penulis panjatkan semoga segala kebaikan yang diberikan kepada penulis mendapat balasan dari Allah SWT. Tentunya sebagai manusia biasa, penyusunan dan penulisan skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharap kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat yang sebesar-besarnya baik bagi perkembangan ilmu pengetahuan maupun penelitian di masa mendatang.

Jember, 25 Mei 2019

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL	ii
PERSEMBAHAN.....	iii
MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Ulkus Peptikum.....	5
2.2 Anatomi dan Fisiologi Lambung.....	5
2.3 Tinjauan Tentang Gastroretentive Drug Delivery Systems.....	7
2.4 Tinjauan Sistem <i>Floating</i> Tablet.....	9
2.5 Tinjauan Tentang Sistem <i>Mucoadhesive</i>	10
2.6 Tinjauan Tentang Simetidine	11
2.7 Tinjauan Tentang HPMC	12
2.8 Tinjauan Tentang <i>Chitosan</i>.....	14
2.9 Metode Cetak Langsung.....	15

2.10	Desain Faktorial	15
BAB 3.	METODOLOGI PENELITIAN.....	17
3.1	Rancangan Penelitian	17
3.2	Bahan Penelitian	18
3.3	Alat Penelitian	18
3.4	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	18
3.5	Prosedur Penelitian.....	18
BAB 4.	PEMBAHASAN	28
4.1	Pembuatan Campuran Serbuk.....	28
4.2	Hasil Evaluasi Campuran Serbuk.....	28
4.3	Hasil pencetakan tablet	29
4.4	Uji sifat fisik tablet.....	29
4.5	Hasil Pengujian Kemampuan <i>Floating Tablet</i>	33
4.6	Hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i>	36
4.7	Penentuan formula optimum	38
4.8	Verifikasi formula optimum	39
4.9	Hasil uji disolusi	41
4.10	Hasil perhitungan DE_{720}	43
BAB 5.	PENUTUP.....	44
5.1	Kesimpulan.....	44
5.2	Saran	44
DAFTAR PUSTAKA		44

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial.....	17
Tabel 3.2 Rancangan percobaan berdasarkan desain faktorial.....	19
Tabel 3.3 Susunan formula.....	19
Tabel 3.4 Hubungan antara sudut diam dengan sifat alir campuran serbuk.....	21
Tabel 3.5 Hubungan antara kecepatan alir dengan sifat alir campuran serbuk	.21
Tabel 4.1 Hasil pengujian sifat alir	29
Tabel 4.2 Hasil pengujian kekuatan mekanik tablet	30
Tabel 4.3 Penetapan kadar simetidin dalam tablet	31
Tabel 4.4 Hasil perhitungan nilai penerimaan.....	31
Tabel 4.5 Hasil pengujian kemampuan mengapung tablet	33
Tabel 4.6 Nilai efek respon kekuatan <i>floating lag time</i>	34
Tabel 4.7 Hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhsive</i>	36
Tabel 4.8 Nilai efek respon kekuatan <i>mucoadhsive</i>	38
Tabel 4.9 Solusi rancangan formula optimum dari desain faktorial	39
Tabel 4.10 Hasil pengujian sifat alir	39
Tabel 4.11 Hasil pengujian sifat fisik tablet	40
Tabel 4.12 Hasil verifikasi formula optimum	40
Tabel 4.13 Hasil signifikansi uji-t (<i>One sampel T-test</i>)	40
Tabel 4.13 Hasil perhitungan pelepasan obat.....	43
Tabel 4.14 Data DE ₇₂₀ formula optimum	43

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Anatomi lambung manusia.....	7
Gambar 2.2 Struktur kimia simetidin	12
Gambar 2.3 Struktur kimia HPMC	12
Gambar 2.4 Struktur kimia <i>Chitosan</i>	14
Gambar 3.1 Skema rancangan penelitian	17
Gambar 4.1 Scanning panjang gelombang simetidin	31
Gambar 4.2 Kurva baku simetidin dalam larutan dapar HCl pH 1,2	31
Gambar 4.3 <i>Contour plot</i> respon <i>floating lag time</i>	35
Gambar 4.4 <i>Contour plot</i> respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>	37
Gambar 4.5 <i>Overlay plot</i> formula optimum	39
Gambar 4.6 Grafik % pelepasan simetidin terhadap waktu	42

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
A. Sertifikat Bahan.....	51
B. Hasil Pengujian serbuk	52
C. Hasil Evaluasi Sifat Fisik Tablet	53
D. Hasil Evaluasi Kemampuan Mengapung Tablet	60
E. Hasil Evaluasi kekuatan <i>Mucoadhesive</i> Tablet.....	62
F. Hasil Analisis <i>Floating Lag Time</i> dengan Desain Expert 11.....	66
G. Hasil Analisis Kekuatan <i>Mucoadhesive</i> dengan Desain Expert 11.....	66
H. Hasil Verifikasi Formula Optimum	68
I. Uji <i>One-sample T-test</i>	69
J. Hasil Uji Disolusi	70
K. Grafik Pelepasan Formula Optimum.....	71
L. Dokumentasi	72

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulkus peptikum merupakan penyakit yang mengakibatkan terjadinya kerusakan pada lapisan mukosa lambung di bagian saluran cerna karena aktivitas pepsin dan asam lambung yang berlebihan (Lanas dan Chan, 2017). Salah satu pengobatan untuk penyakit ulkus peptikum yaitu dapat menggunakan antagonis reseptor H₂ (Aziz, 2002). Antagonis reseptor H₂ dapat digunakan untuk mengurangi sekresi asam pada lambung dengan menghambat pengikatan histamin secara selektif pada reseptor H₂ sehingga dapat menurunkan konsentrasi *cyclic- adenosin monophosphate* (c-AMP) yang berperan dalam mekanisme pompa proton ion hidrogen (Aziz, 2002). Pengobatan standar penyakit ulkus peptikum menggunakan antagonis reseptor H₂ yang sering digunakan yaitu simetidin. Simetidin efektif untuk menghilangkan gejala nyeri pada kondisi akut dengan cara menurunkan kadar asam lambung dan dapat mempercepat penyembuhan ulkus dengan toksisitas relatif ringan (Dipiro dkk., 2008; Iwakiri dkk., 2016).

Penggunaan dosis standar simetidin dapat menurunkan sekresi asam lambung hingga 70%. Simetidin memiliki *bioavailability* 60% sampai 70% dengan waktu paruh kurang dari 2 jam (Sweetman, 2013). Pemberian dosis obat yang dianjurkan yaitu 200 - 800 mg/hari dengan frekuensi pemberian 2-4 kali sehari. Penggunaan simetidin dalam terapi ulkus peptikum dapat diberikan selama 4-8 minggu. Pengobatan 10% kasus ulkus pada duodenum dibutuhkan waktu pengobatan lebih lama (Iwakiri dkk., 2016).

Penggunaan simetidin dalam mengobati ulkus peptikum dapat menurunkan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat, dikarenakan penggunaan obat dalam interval waktu 2-4 kali penggunaan dan dalam jangka waktu yang relatif lama. Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk mengatasi hal tersebut adalah membuat sediaan simetidin dalam bentuk sistem penghantaran obat tertahan di lambung atau *gastroretentive drug delivery system* (GRDDS). Sistem GRDDS

dapat meningkatkan penghantaran obat di lambung secara terus menerus dalam periode waktu yang lama sehingga diharapkan dapat mengurangi frekuensi pemberian obat dan meningkatkan bioavailabilitas obat dalam darah (Prajapati dkk., 2018).

Salah satu bentuk pengembangan sediaan GRDDS yaitu kombinasi sistem *floating-mucoadhesive*. Sediaan ini bertujuan untuk memperlama waktu tinggal obat dalam lambung dengan menggunakan mekanisme mengapung sehingga obat tidak cepat masuk ke dalam usus dan menggunakan mekanisme *mucoadhesive* untuk memperpanjang waktu kontak obat dengan membran mukosa lambung. Penggunaan kombinasi sistem *floating-mucoadhesive* bertujuan untuk meningkatkan penghantaran obat dan bioavailabilitas dari simetidin (Carvalho dkk., 2010; Dixit, 2011). Hal tersebut dikarenakan waktu pengosongan lambung umumnya berkisar antara 5 menit hingga 2 jam dalam keadaan normal sehingga dapat menurunkan bioavailabilitas obat dan meningkatkan frekuensi pemberian obat (Gupta dan Singh, 2012).

Pembuatan sistem *floating-mucoadhesive* dapat menggunakan beberapa polimer. Polimer yang dapat digunakan untuk pembuatan sistem *floating* yaitu polimer golongan hidrokoloid seperti *akasia*, *pektin*, *chitosan*, *agar*, *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC K100M dan HPMC K4M) (Shep dkk., 2011). HPMC merupakan polimer yang sering digunakan untuk pembuatan sistem *floating* dengan cara menurunkan densitas tablet menjadi lebih rendah daripada cairan lambung dan dapat dikombinasi dengan NaHCO_3 dan asam sitrat sebagai *gas generating agent* untuk membuat obat dapat mengapung dan melepaskan obat secara perlahan dalam lambung. Berdasarkan penelitian (Velivela dkk., 2012) penggunaan HPMC K4M dan K100M memberikan respon *floating lag time* dan *floating duration time* yang lebih baik dibandingkan menggunakan polimer xanthan gum, guar gum dan CMC Na. Penelitian kali ini digunakan HPMC K100M sebagai polimer *floating* tablet.

Pembuatan sistem *mucoadhesive* dapat digunakan *chitosan*. *Chitosan* merupakan polisakarida hidrofilik kationik yang memiliki sifat *mucoadhesive* yang baik. Keuntungan penggunaan *chitosan* antara lain tidak beracun, biokompatibel dan *biodegradable* didalam tubuh (Behera dkk., 2010). *Chitosan* dipilih sebagai

matriks dalam formulasi tablet *floating-mucoadhesive* simetidin karena *chitosan* dalam suasana asam dapat mengembang dan memiliki kemampuan adesif yang baik pada membran mukosa sehingga digunakan polimer *chitosan* sebagai polimer *mucoadhesive* pada penelitian ini (Rowe dkk., 2009).

Penggunaan HPMC dan *chitosan* bertujuan untuk mendapatkan matriks hidrofilik yang dapat mengembang dan melekat pada membran mukosa kemudian mengalami difusi secara perlahan sehingga dapat mengontrol kecepatan pelepasan bahan aktif dan meningkatkan penghantaran obat sediaan tablet *floating-mucoadhesive*. Kombinasi polimer HPMC dan *chitosan* ini bertujuan untuk meningkatkan waktu tinggal obat di dalam lambung melalui sistem *floating-mucoadhesive* selama rentang waktu yang diinginkan, yaitu selama kurang lebih 12 jam. Pemilihan rentang waktu 12 jam yaitu bertujuan untuk mengurangi interval waktu pemberian obat dan diharapkan dapat meningkatkan bioavailabilitas obat.

Dalam penelitian ini dilakukan optimasi menggunakan metode desain faktorial untuk menentukan komposisi polimer yang paling optimum dalam formulasi tablet *floating-mucoadhesive* yang akan dibuat. Desain faktorial dipilih karena dapat digunakan untuk mengetahui terjadinya interaksi antara kedua polimer dan dapat diketahui komposisi polimer yang paling berpengaruh terhadap respon.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian yang telah dijelaskan diatas maka dapat ditentukan rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu:

1. Bagaimana pengaruh jumlah HPMC dan *chitosan* terhadap kemampuan *floating* dan *mucoadhesive* tablet simetidine lepas lambat ?
2. Bagaimana komposisi optimum HPMC dan *chitosan* pada formula optimum?
3. Bagaimana sifat pelepasan obat simetidin pada formula optimum ?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka dapat ditentukan tujuan dari penelitian ini yaitu:

1. Untuk mengetahui pengaruh jumlah HPMC dan *chitosan* terhadap kemampuan *floating* dan *mucoadhesive* tablet lepas lambat simetidine.
2. Untuk mengetahui komposisi HPMC dan *chitosan* pada formula optimum
3. Untuk mengetahui sifat pelepasan obat simetidin dengan komposisi optimum kombinasi HPMC dan *chitosan*.

1.4 Manfaat Penelitian

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

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ulkus Peptikum

Ulkus peptikum merupakan penyakit yang diakibatkan adanya kerusakan pada saluran cerna bagian atas (lambung) yang disebabkan oleh aktifitas pepsin dan asam lambung. Ulkus peptikum dapat terjadi pada bagian esofagus sampai usus *duodenum*. Bila ulkus peptikum terjadi diantara kardialia hingga pilorus disebut ulkus lambung dan bila terjadi pada daerah setelah pilorus disebut ulkus *duodenum* (Dipiro dkk., 2008).

Berdasarkan klasifikasi ulkus peptikum dapat dibedakan menjadi dua yaitu primer dan sekunder. Ulkus peptikum primer terjadi karena adanya pengaruh langsung dari sekresi asam lambung dan pepsin yang berlebihan sehingga mengakibatkan terjadinya kerusakan pada lambung (Dipiro dkk., 2008). Ulkus peptikum primer dapat bersifat akut maupun kronis, dapat dibedakan berdasarkan pemeriksaan histologi lambung. Ulkus peptikum primer akut ditandai dengan terjadinya erosi pada mukosa lambung, adanya inflamasi di sekitar ulkus dan tidak terbentuk fibrosis. Ulkus peptikum primer kronis dapat ditemukan jaringan nekrotik dengan eksudat fibropurulen dan jaringan granulasi vaskular dengan pembentukan fibrosis (Badriul, 2009). Ulkus peptikum sekunder dapat terjadi karena adanya gangguan pada mukosa saluran cerna yang dapat diakibatkan penyakit atau trauma berat (*stress ulcer*) dan pengobatan menggunakan golongan non-steroid anti-inflamasi (NSAID) atau kortikosteroid (Aziz, 2002). Diagnosis ulkus peptikum dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan radiologis dan pemeriksaan endoskopi.

2.2 Anatomi dan Fisiologi Lambung

Lambung merupakan bagian dari sistem saluran cerna yang terdapat pada bagian *epigaster*, organ lambung terdiri dari bagian tiga bagian yaitu *fundus*, *body*, dan *antrum* (pilorus). Pada bagian atas terdiri dari *fundus* dan *body* berfungsi

sebagai tempat penyimpanan bahan yang tidak dicerna, sedangkan *antrum* merupakan bagian utama pergerakan pencampuran dan bertindak sebagai pemompa untuk pengosongan lambung dengan cara mendorong isi lambung menuju usus halus (Dixit, 2011).

Pengosongan lambung dapat terjadi pada waktu puasa maupun ketika terdapat makanan dalam lambung. Pola pergerakan lambung memiliki perbedaan ketika pada kondisi terdapat makan dan pada kondisi puasa. Selama keadaan puasa terdapat muatan listrik disekitar lambung dan usus halus setiap 2-3 jam. Hal ini disebut *interdigestive myoelectric cycle* atau *migrating myoelectric cycle* (MMC) yang dibagi menjadi empat fase (Gupta dan Singh, 2012).

1. Fase I (*basal phase*) berlangsung selama 40-60 menit dan jarang terjadi kontraksi.
2. Fase II (*preburst phase*) berlangsung selama 40-60 menit dengan adanya potensial aksi yang sebentar dan dapat terjadi kontraksi.
3. Fase III (*burst phase*) berlangsung selama 4-6 menit. Fase ini meliputi kontraksi kuat dan teratur dengan waktu yang relatif pendek. Hal ini disebabkan bahan yang tidak dicerna dikeluarkan dari lambung dan turun menuju usus kecil.
4. Fase IV berlangsung selama 0-5 menit dan terjadi fase III dan I dari dua siklus yang berurutan.

Setelah proses pencernaan, pola kontraksi lambung akan berubah dari keadaan puasa menjadi keadaan makan. Hal ini disebut dengan pergerakan pencernaan dan terdiri dari kontraksi lambung secara terus menerus seperti pada fase II. Kontraksi tersebut akan membuat ukuran partikel makanan mengecil dan selanjutnya makanan akan bergerak menuju pilorus dalam bentuk suspensi. Selama keadaan makan onset MMC tertunda sehingga menghasilkan penundaan laju pengosongan lambung (Kumar, 2013).



Gambar 2.1 Anatomi lambung manusia

2.3 Tinjauan Tentang Gastroretentive Drug Delivery Systems (GRDDS)

Rute peroral merupakan salah satu rute penghantaran obat yang paling sering digunakan. Bentuk sediaan secara peroral dapat digunakan untuk menghasilkan efek terapeutik secara sistemik maupun lokal. Efek terapeutik secara sistemik didapatkan melalui absorpsi obat pada beberapa membran *epithelia* dan membran mukosa pada sistem saluran pencernaan. Penggunaan obat konvensional secara peroral tidak dapat mempertahankan kadar obat dalam plasma dalam rentang waktu terapeutik yang lama. Sebagian besar sediaan oral memiliki keterbatasan fisiologi antara lain :

1. Adanya variabilitas pada pergerakan dan waktu pengosongan lambung sehingga tidak dapat menahan obat dan menurunkan waktu kontak obat dengan membran pada saluran *gastrointestinal* yang diinginkan.
2. Jangka waktu tinggal obat yang pendek dalam saluran cerna, dan
3. Absorpsi obat yang tidak sempurna (Hajare dan Patil, 2012).

Permasalahan tersebut dapat diatasi dengan cara memberikan obat secara berulang-ulang dengan interval dosis yang konstan, seperti pada terapi dosis ganda. Permasalahan terapi menggunakan dosis ganda, antara lain :

1. Pemberian dengan interval dosis tidak tepat untuk obat yang memiliki waktu paruh pendek sehingga dapat menyebabkan fluktuasi kadar obat dalam darah

2. Konsentrasi obat dalam darah tidak dapat mencapai konsentrasi terapeutik pada waktu yang diinginkan, hal ini menjadi pertimbangan pada penyakit tertentu
3. Turunnya kepatuhan pasien karena frekuensi pemberian obat yang terlalu sering

Masalah tersebut membuat obat konvensional kurang diinginkan dibandingkan dengan obat pelepasan terkontrol (Neetika dkk., 2012).

Salah satu sistem pelepasan obat terkontrol yaitu *gastroretentive drug delivery system* (GRDDS). Sistem GRDDS didesain bertujuan untuk meningkatkan waktu tinggal obat dalam lambung dan mengontrol pelepasan obat dalam lambung. Waktu tinggal obat pada *gastrointestinal* yang cepat dapat menghambat pelepasan obat dalam zona absorpsi obat dan mengurangi bioavailabilitas obat, sistem GRDDS ini digunakan untuk menahan sediaan pada lambung, dalam waktu yang lama dan dapat diprediksi. Menurut (Neetika dkk., 2012), keuntungan dari GRDDS antara lain:

1. Memperpanjang waktu retensi obat dilambung dalam periode waktu tertentu
2. Interval waktu pemberian dosis yang panjang
3. Pelepasan obat terkontrol dan terus menerus
4. Penghantaran tempat obat spesifik
5. Dapat meningkatkan bioavailabilitas obat
6. Mengurangi fluktuasi obat dalam plasma darah
7. Memperbaiki profil farmakoterapi melalui pelepasan obat secara lokal
8. Memperbaiki kelarutan obat.

Faktor faktor yang mempengaruhi waktu tinggal obat dilambung antara lain :

1. Densitas (kepadatan)
Waktu retensi lambung bergantung pada densitas obat.
2. Ukuran obat
Ukuran bentuk sediaan obat dengan diameter lebih dari 7,5 mm meningkatkan *gastroretentive time* dibandingkan dengan diameter 9,9 mm

3. Kondisi makan dan tidak makan

Saat kondisi puasa, motilitas *gastrointestinal* ditandai dengan MMC yang terjadi setiap 1,5 sampai 2 jam. MMC akan mengosongkan lambung sehingga *gastroretentive time* (GRT) menjadi pendek, jika dalam kondisi makan, MMC akan tertunda dan GRT menjadi lebih lama.

4. Sifat makanan

Pemberian makanan dari polimer yang tidak dapat dicerna seperti serat atau garam asam lemak dapat mengubah pola pergerakan dari lambung menjadi kondisi ada makanan, sehingga memperlama laju pengosongan lambung dan memperlama waktu tinggal obat

5. Frekuensi pemberian makan

GRT dapat meningkat jika makanan diberikan secara berturut-turut dibandingkan makan sekali. Hal ini berhubungan dengan frekuensi MMC lambung (Neetika dkk., 2012).

Syarat kandidat obat untuk sediaan GRDDS yaitu :

1. Molekul memiliki absorpsi yang kecil pada usus tetapi memiliki absorpsi yang baik di lambung dan bagian atas saluran *gastrointestinal*
2. Obat memiliki aksi lokal
3. Obat terdegradasi dalam usus
4. Obat dapat mengganggu bakteri normal usus (Hajare dan Patil, 2012).

2.4 Tinjauan Sistem *Floating Tablet*

Sistem *floating* yaitu sistem yang memanfaatkan densitas rendah sehingga obat dapat mengapung dan memperlama waktu tinggal obat dalam lambung. Obat dapat dilepaskan secara perlahan dengan kecepatan yang diinginkan sehingga menghasilkan peningkatan absorpsi obat dan mengurangi fluktuasi obat dalam plasma. Sistem *floating* dapat dibuat menggunakan metode *effervescent* (Sharma dkk., 2011).

Sistem *floating* obat di lambung dapat dibuat dengan cara membuat ruang berisi udara atau gas inert (Sharma dkk., 2011). Sistem *floating* dapat menggunakan bahan polimer yang dapat mengembang seperti polisakarida dan komponen *effervescent* sebagai *gas generating*-nya (contohnya: natrium bikarbonat, asam sitrat atau asam tartrat). Pelepasan karbon dioksida dari tablet dapat membentuk sistem *floating* dalam lambung dan juga menyebabkan obat terlepas dari sediaan tablet melalui proses difusi. Persyaratan untuk pembuatan sistem *floating* yaitu :

1. Obat harus dilepaskan perlahan sehingga dapat bertindak sebagai *reservoir*
2. Harus menjaga densitas obat lebih rendah dari cairan lambung (1.004-1.01 gm/cm³)
3. Harus membentuk barrier gel yang kohesif (Nayak dkk., 2010).

2.5 Tinjauan Tentang Sistem *Mucoadhesive*

Sistem *mucoadhesive* bertujuan untuk membuat obat melekat pada permukaan sel epitel lambung atau *mucin*, dan memperpanjang *gastroretentive time* dengan meningkatkan durasi waktu kontak sediaan dengan membran mukosa lambung menggunakan bahan *mucoadhesive*. Bahan *mucoadhesive* adalah polimer dari bahan alam maupun polimer sintesis yang dapat menempel pada membran biologi (polimer bioadesif) atau lapisan mukus dari saluran *gastrointestinal*. (polimer *mucoadhesive*) (Sharma dkk., 2011). Mekanisme *mucoadhesive* memiliki beberapa teori, yaitu:

1. Teori pembasahan

Teori pembasahan didasarkan pada kemampuan polimer untuk menyebar dan melakukan kontak langsung dengan lapisan mukosa

2. Teori difusi

Teori difusi didasarkan pada interpenetrasi pada pori-pori polimer oleh *mucin strands*

3. Teori absorpsi

Teori absorpsi didasarkan pada ikatan *mucin strand* dengan polimer seperti gaya *Vander Wall* dan ikatan hidrogen

4. Teori elektron

Terbentuknya gaya elektrostatis yang saling tarik menarik antara glikoprotein *mucin* dan polimer (Nayak dkk., 2010).

Salah satu faktor yang berperan pada ikatan antara sediaan dengan membran mukosa adalah polimer yang digunakan. Polimer *mucoadhesive* yang dapat melekat pada permukaan epitel mukosa secara umum dapat dibagi menjadi tiga golongan yaitu:

1. Polimer dapat menjadi lengket ketika berinteraksi dengan air
2. Polimer yang melekat melalui mekanisme non spesifik (interaksi non kovalen, ikatan hidrogen dan hidrofobik)
3. Polimer yang berikatan dengan sisi reseptor spesifik. Ketiga golongan polimer ini dapat digunakan sebagai sistem penghantaran obat (Kaurav dkk., 2012).

Persyaratan polimer untuk sistem *mucoadhesive* yaitu:

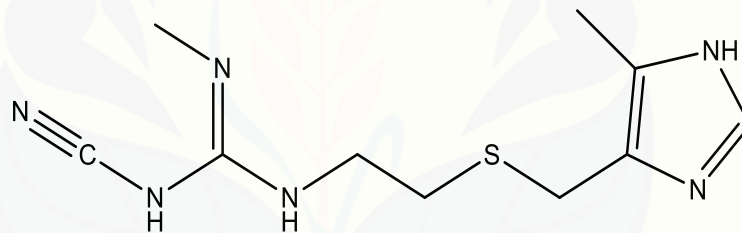
1. Polimer dan produk degradasinya tidak memiliki efek toksik dan tidak dapat terabsorpsi pada saluran pencernaan
2. Tidak mengiritasi membran mukosa lambung
3. Bentuk ikatan non-kovalen dengan mucin atau permukaan epitel terbentuk kuat
4. Polimer dapat memuat obat secara mudah dan tidak menghalangi pelepasan obat
5. Polimer tidak rusak selama penyimpanan atau dalam bentuk obat jadi
6. Harga murah (Siddhapara dkk., 2011).

2.6 Tinjauan Tentang Simetidine

Simetidin merupakan antihistamin penghambat reseptor H_2 (AH_2) yang bekerja secara selektif dan reversibel digunakan untuk pengobatan ulkus peptikum.

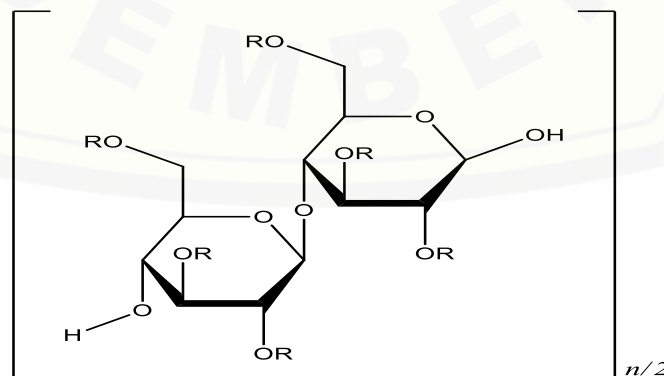
Simetidin dapat diberikan secara oral, nasogastrik, parenteral dengan intravena atau intramuskular, dan batas maksimum pemberian perhari yaitu 2,4 g. Simetidin merupakan serbuk kristalin berwarna putih atau hampir putih yang kurang larut dalam air. Simetidin dapat larut dalam air memiliki pH 4 sampai 5. Simetidin mudah di absorpsi dari saluran pencernaan dengan bioavailabilitas 60 sampai 70%, volume distribusi sekitar 1 L/kg dan $t_{1/2}$ eliminasi 2 jam untuk penggunaan oral (Sweetman, 2013).

Mekanisme kerja simetidin yaitu dengan cara berikatan dengan reseptor-histamin H_2 pada mukosa lambung yang memicu produksi asam klorida. Perangsangan reseptor H_2 akan merangsang sekresi asam lambung, sehingga pada pemberian simetidin sekresi asam lambung dapat dihambat. Pemberian simetidin juga dapat mengurangi volume dan kadar ion hidrogen asam lambung. Penurunan sekresi asam lambung mengakibatkan perubahan pepsinogen menjadi pepsin menurun dan pH lambung dapat meningkat sampai pH 6-7 (Aswinda dkk., 2015).



Gambar 2.2 Struktur kimia simetidin

2.7 Tinjauan Tentang HPMC



Gambar 2.3 Struktur kimia HPMC

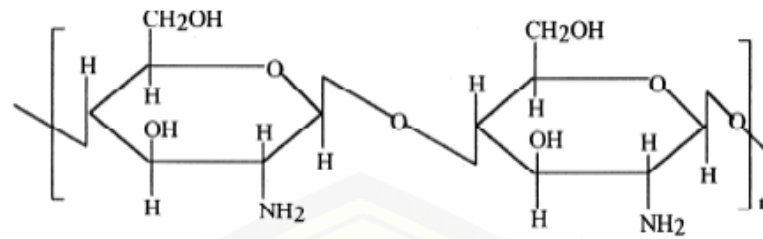
Bahan yang dapat digunakan untuk *swelling agent* yaitu poli (asam akrilat) (carbopol, polikarbofil), tragakan, polyethylene glycol, dan lain-lain (Sharma dan Sharma, 2014). HPMC merupakan polimer hidrofilik dengan kelarutan tidak dipengaruhi oleh pH, HPMC mengandung gugus metoksi 19,0-24,0% dan hidroksiopropil 4,0-12,0%. HPMC bersifat stabil meskipun memiliki sifat higroskopis setelah dikeringkan dan dapat mengalami penurunan viskositas ketika terjadi kenaikan temperatur yang tinggi (Rowe dkk., 2009).

HPMC sering digunakan dalam formulasi farmasetik sediaan oral dan topikal. HPMC memiliki viskositas yang tinggi dan dapat digunakan untuk pelepasan obat perlahan yang mudah larut air dari matriks dan juga dapat digunakan sebagai bahan pengikat dengan menggunakan metode granulasi basah maupun kering dan dapat digunakan sebagai penyalut tablet (Rowe dkk., 2009).

HPMC memiliki sifat kompresi tablet yang baik, kemampuan *swelling* HPMC dapat membentuk lapisan gel sehingga pelepasan obat dapat diperlama dan juga karena *bulk density* yang kecil yaitu $0,34 \text{ g/cm}^3$ oleh karena itu, polimer ini cocok untuk digunakan sebagai polimer *floating*.

Substitusi dari gugus-gugus metoksi dan hidroksiopropil dapat menyebabkan perbedaan sifat fisika kimia seperti kecepatan dan lamanya proses hidrasi, biodegradasi, aktivitas permukaan dan sifat kekenyalan. Pada penelitian ini HPMC digunakan dengan rentang konsentrasi 25%-32% karena pada konsentrasi ini HPMC berfungsi sebagai matriks bertujuan untuk meningkatkan waktu tinggal obat didalam lambung. Bahan obat dan bahan tambahan lainnya diikat dengan polimer hidrofilik dan kemudian dicetak menjadi bentuk sediaan. Selama proses pencernaan, cairan gastrointestinal berpenetrasi ke dalam tablet dan matriks HPMC, yang menyebabkan terjadinya hidrasi dan peregangan rantai sehingga matriks tersebut dapat mengembang dan berubah bentuk menjadi lapisan gel kental. Kemudian lapisan gel tersebut dapat mengontrol proses laju difusi air ke dalam sistem dan proses difusi obat keluar dari sistem (Jones, 2004).

2.8 Tinjauan Tentang *Chitosan*



Gambar 2.4 Struktur Kimia *Chitosan*

Pemberian *chitosan* yaitu tidak berbau, bewarna putih, memiliki bentuk serbuk putih atau serpihan yang memiliki berat molekul antara 10.000-1.000.000, dan densitas 1.35–1.40 g/cm³. Penggunaan *chitosan* sebagai komponen formulasi dalam sistem penghantaran obat telah diteliti dalam sejumlah penelitian. Diantaranya yaitu sistem penghantaran obat terkendali sebagai komponen sediaan *mucoadhesive*. *Chitosan* dapat diproses dalam sistem penghantaran obat menggunakan beberapa teknik yaitu *spray-drying*, *coaservation*, cetak langsung, dan proses granulasi konvensional untuk pembuatan sediaan obat (Rowe dkk., 2009).

Biopolimer dari *chitosan* mampu memperbaiki permasalahan terlalu cepatnya perjalanan obat dalam saluran pencernaan, sesuai dengan karakteristik penahanan makromolekuler yang berdasarkan pada prinsip biofisik dan melibatkan interaksi antar molekul (Harding, 2003). *Chitosan* telah banyak digunakan dalam penelitian sebagai bahan pembuatan obat sebagai sistem penghantaran obat lepas lambat. Salah satu penggunaan *chitosan* untuk pembuatan obat yaitu digunakan untuk sediaan *mucoadhesive*, sediaan lepas lambat, pembuatan mikrosfer, dan pembuatan penyalut liposom (Rowe dkk., 2009)

Pemilihan *chitosan* sebagai polimer *mucoadhesive* berdasarkan pada sifat *biocompatibility* yang baik, *biodegradability* dan tidak toksik didalam tubuh. Mekanisme *mucoadhesive chitosan* terjadi karena adanya interaksi elektrostatik pada gugus amino primer *chitosan* dengan asam sialat dan asam sulfonat pada bagian struktur mukus (Kaurav dkk., 2012). Pada penelitian ini *chitosan* digunakan dengan rentang konsentrasi 5%-10% untuk menghasilkan sifat *mucoadhesive*.

2.9 Metode Cetak Langsung

Metode cetak langsung merupakan metode pencetakan tablet secara langsung dari bahan-bahan bentuk serbuk tanpa adanya proses granulasi atau modifikasi khusus sehingga memungkinkan bahan untuk dicetak secara langsung. Metode cetak langsung dapat dilakukan jika campuran serbuk memiliki sifat alir yang baik, kompresibilitas yang tinggi, kelembapan rendah, dapat dicetak dengan kecepatan tinggi serta memiliki distribusi ukuran partikel yang konsisten, dapat bercampur dengan bahan aktif dan memiliki keseragaman yang sama sehingga dapat menghindari terjadinya segregasi. Tahapan yang diperlukan yaitu pencampuran serbuk dan pencetakan tablet. Metode cetak langsung memiliki beberapa keuntungan, antara lain:

1. Lebih ekonomis karena terjadi pengurangan waktu dan proses
2. Mengurangi biaya, tenaga kerja, tahap manufaktur
3. Jenis peralatan yang lebih sedikit
4. Validasi proses lebih sedikit
5. Konsumsi energi lebih rendah.

Metode cetak langsung juga memiliki kelemahan, antara lain:

1. Tidak dapat dilakukan pada zat aktif dengan dosis kecil
2. Zat aktif dengan masalah pemisahan dan keseragaman kandungan
3. Zat aktif dengan dosis besar yang tidak dapat dicetak langsung
4. Serbuk yang memiliki sifat aliran yang buruk dalam pembuatan tablet tertentu atau dalam banyak pengoperasian manufaktur tablet tertentu (Allen dkk., 2011).

2.10 Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan aplikasi persamaan regresi, yaitu teknik untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Desain faktorial digunakan dalam percobaan untuk menentukan secara simulasi efek dari beberapa faktor dan interaksinya yang signifikan (Bolton dan Bon, 2010). 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. Suatu percobaan dapat dirancang dengan desain faktorial untuk mengetahui faktor dominan yang berpengaruh secara signifikan terhadap suatu respon

Desain faktorial memiliki beberapa istilah khusus, yaitu faktor, aras, efek, dan respon. Faktor merupakan setiap besaran yang mempengaruhi respon. Aras merupakan nilai atau tetapan untuk faktor. Pada percobaan dengan desain faktorial perlu ditetapkan aras yang diteliti yang meliputi aras rendah dan aras tinggi. 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 dan Bon, 2010).

Persamaan umum:

$$Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B \dots \dots \dots (1)$$

Y = merupakan hasil atau sifat yang diamati

X_A = aras bagian A

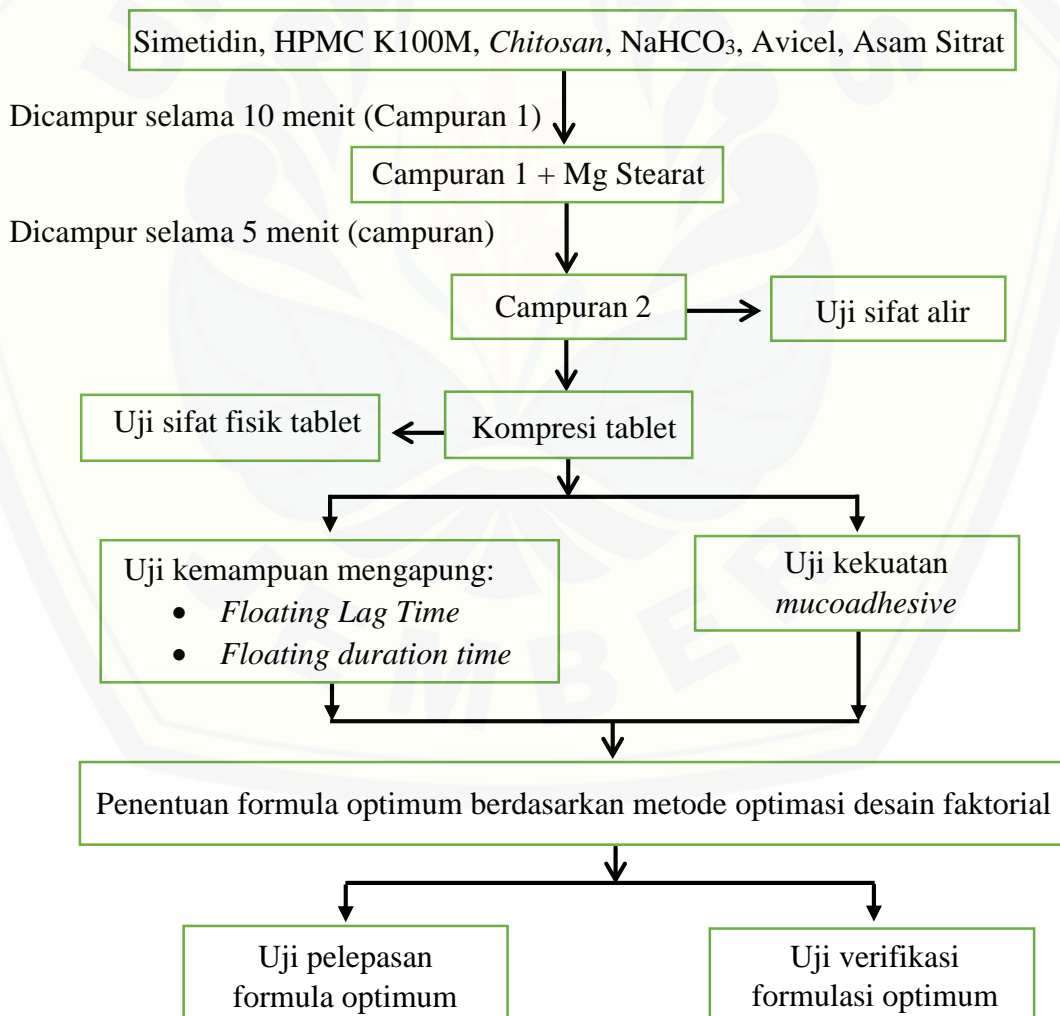
X_B = aras bagian B

b_0, b_a, b_b, b_{ab} = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Metode penelitian yang digunakan yaitu penelitian eksperimental laboratorik menggunakan metode desain faktorial. Adapun tahap-tahap penelitian kali ini yaitu pembuatan campuran serbuk dan pengujian sifat alir serbuk, pencetakan tablet, pengujian sifat fisik tablet, pengujian sifat mengapung dan kekuatan *mucoadhesive*, penentuan formulasi optimum, uji verifikasi formula optimum dan pelepasan obat simetidin dari matriks tablet. Rancangan penelitian dapat dilihat pada gambar 3.1.



Gambar 3.1 Rancangan penelitian secara skematis

3.2 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian kali ini yaitu Simetidin, HPMC K100M, *Chitosan*, NaHCO_3 , Avicel, Mg Stearat, Aquadestilata dan lambung kelinci (*Orytolagus cuniculus*) jantan umur 6-7 bulan dengan berat 1,5-2 kg.

3.3 Alat Penelitian

Peralatan yang digunakan pada penelitian ini antara lain : alat uji disolusi tipe dayung (*Pharmeq*), spektrofotometer (*Genesys* tipe 10S UV-Vis), alat uji kerapuhan tablet (*Pharmeq* tipe TAB), alat uji kekerasan tablet (*Pharmeq Powder Flow Tester*), timbangan analitik digital (*Adventure Ohaus*), alat pencetak tablet *single punch*, alat uji sifat alir (*Pharmeq*), alat uji *mucoadhesive*, *stopwatch*, mortir dan stamper, alat-alat gelas, serta *software* pengolah data (*Design Expert 11*).

3.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di laboratorium Teknologi Sediaan Solida Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Desember 2018 sampai bulan April 2019.

3.5 Prosedur Penelitian

3.5.1 Penentuan Dosis

Dosis yang digunakan merujuk pada penelitian yang dilakukan oleh (Haranath dkk., 2017) yaitu 200 mg simetidin.

3.5.2 Formulasi

Penentuan formula optimum tablet lepas lambat simetidin yang dirancang untuk tetap tinggal dalam lambung selama 12 jam dilakukan dengan menggunakan metode desain faktorial. Penelitian ini dirancang menggunakan empat formula

dengan variabel bebas (faktor) dan variabel terikat (respon). Desain faktorial dipilih sebagai desain penelitian dengan variabel terikat (Y) yang berupa respon dan variabel bebas (X) yang berupa faktor yang dikendalikan. Variabel terikat (Y) terdiri dari waktu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung atau *floating lag time* (Y_1), durasi apung tablet atau *floating time* (Y_2) dan kekuatan *mucoadhesive* (Y_3). Variabel bebas yaitu terdiri dari jumlah polimer HPMC yang digunakan (X_A) dan jumlah polimer *chitosan* yang digunakan (X_B). Kedua faktor tersebut kemudian dilihat interaksinya pada masing-masing aras rendah dan aras tinggi. Penentuan aras HPMC merujuk pada penelitian yang dilakukan oleh (Faizatun, Siti, S., Yulia, 2007) yaitu sebesar 25% untuk aras bawah dan 32% untuk aras tinggi. Sedangkan untuk penentuan aras *chitosan*, formula yang digunakan merujuk pada penelitian yang dilakukan (Fathima dkk., 2015), yaitu sebesar 5% untuk aras bawah dan 10% untuk aras tinggi.

Tabel 3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	Aras Rendah	Aras Tinggi
HPMC	125 mg	160 mg
<i>Chitosan</i>	25 mg	50 mg

Tabel 3.2 Rancangan percobaan berdasarkan desain faktorial

Percobaan	Faktor A (HPMC)	Faktor B (<i>Chitosan</i>)	Interaksi
(1)	- 1	- 1	+ 1
A	+ 1	- 1	- 1
B	- 1	+ 1	- 1
AB	+1	+ 1	+ 1

Berdasarkan susunan aras faktor dibuat empat formula kombinasi HPMC dan *chitosan* dengan jumlah yang berbeda sesuai dengan metode desain faktorial 2^n . Penambahan natrium bikarbonat (NaHCO_3) dan asam sitrat pada formula dimaksudkan sebagai *gas generating agent* yang membantu dalam proses *floating* untuk mencapai tablet dengan *floating* yang memenuhi persyaratan.

Tabel 3.3 Susunan Formula

Bahan	Fungsi	Formula (mg)			
		(1)	A	B	AB
Simetidin	Bahan aktif	200	200	200	200
HPMC	Polimer <i>floating</i>	125	160	125	160
Chitosan	Polimer <i>mucoadhesive</i>	25	25	50	50
NaHCO ₃	<i>Gas generating agent</i>	50	50	50	50
Asam Sitrat	<i>Gas generating agent</i>	20	20	20	20
Mg Stearat	Bahan pelincir	5	5	5	5
Avicel	Bahan pengisi	75	40	50	15
Bobot tablet (mg)		500	500	500	500

3.5.3 Pembuatan Serbuk Campuran

Pembuatan tablet dibuat menggunakan metode cetak langsung. Bahan pembuatan obat dicampurkan dengan cara menambahkan simetidin, HPMC K100M, *chitosan*, NaHCO₃, asam sitrat dan avicel ke dalam mortir kemudian dicampur selama 10 menit hingga homogen. Campuran yang dihasilkan kemudian ditambahkan Mg stearat kemudian dicampur kembali selama 5 menit.

3.5.4 Evaluasi Campuran Serbuk

a. Penentuan sifat alir serbuk

Serbuk campuran ditimbang 100 g kemudian dimasukkan kedalam corong alat dengan dasar corong ditutup, penutup dasar corong kemudian dibuka dan alat pencatat waktu dinyalakan. Pencatat waktu dihentikan pada saat semua serbuk melewati corong, kemudian diukur tinggi serbuk (h) dan jari-jari (r) campuran serbuk. Tangen sudut diam dihitung dengan cara membagi (h) dengan (r) sehingga diperoleh sudut diam campuran serbuk.

Tabel 3.4 Hubungan antara sudut diam dengan sifat alir campuran serbuk (Aulton, 2001).

Sudut diam	Sifat alir
$<25^{\circ}$	Baik sekali
25° - 30°	Baik
30° - 45°	Agak baik
$>45^{\circ}$	Tidak baik

Kecepatan alir dapat diperoleh dengan membagi jumlah campuran serbuk dengan waktu alir. Persyaratan sudut diam sifat alir yaitu tidak lebih dari 30° (Lachman dkk., 1994). Kecepatan alir yang baik yaitu tidak lebih dari 10 detik per 100 gram.

Tabel 3.5 Hubungan antara kecepatan alir dengan sifat alir campuran serbuk (Aulton, 2001).

Waktu alir (g/s)	Sifat alir
>10	Baik sekali
4-10	Baik
1.6-4	Agak baik
<1.6	Tidak baik

3.5.5 Pencetakan Tablet dengan Mesin *Single Punch*

Campuran serbuk setiap formula dikompresi menjadi tablet sediaan lepas lambat menggunakan metode catak langsung. Pencetakan tablet dilakukan dengan menggunakan alat pencetak *single punch*. Tablet dicetak dengan berat tiap tablet masing-masing 500 mg. Persyaratan minimal kekerasan tablet yaitu 4 kg (Ansel, 2008).

3.5.6 Uji Sifat Fisik Tablet

1. Pengujian Kekerasan Tablet

Pengujian kekerasan tablet dapat dilakukan menggunakan alat pengujian *Pharmareq Strokes Mosanto Hardness Tester*. Tablet dijepitkan dalam posisi tegak pada alat dan memastikan tablet yang diuji tidak bergerak. Mistar ukur digeser hingga skala pada alat tepat pada angka nol segaris dengan garis penunjuk ukuran dan ditahan agar mistar tidak bergerak. Pengujian dilakukan dengan cara memutar knop ulir searah jarum jam hingga tablet yang diuji pecah. Pada saat tablet pecah skala yang terbaca menunjukkan kekerasan tablet yang diuji dan dinyatakan dalam satuan kilogram. Pengujian dilakukan replikasi sebanyak 10 kali dan dihitung nilai rata-ratanya (Depkes RI, 1979). Persyaratan minimal kekerasan tablet yaitu 4kg (Ansel, 2008).

2. Pengujian Kerapuhan Tablet

Pengujian kerapuhan tablet dilakukan dengan alat *Pharmeq Friability Tester* dengan cara mengambil 20 tablet yang telah dibersihkan dari serbuk yang menempel kemudian di timbang (W_1) dan dimasukkan ke dalam alat pengujian dan dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Tablet kemudian dikeluarkan dan dibersihkan dari serbuk yang menempel pada permukaan tablet kemudian ditimbang kembali (W_2) dan dihitung % kerapuhannya. Uji kerapuhan dilakukan sebanyak tiga kali replikasi. Persyaratan kerapuhan tablet yang diperbolehkan yaitu <1% (United State Pharmacopeia, 2007)

$$\% \text{ Kerapuhan} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\%$$

3. Pengujian Keseragaman Bobot Simetidin Dalam Tablet

Pengujian keseragaman bobot dibutuhkan sebanyak 30 tablet simetidin, 20 tablet digunakan untuk penetapan kadar zat aktif dan 10 tablet untuk ditimbang satu persatu secara saksama. Penetapan kadar dilakukan dengan menghaluskan sebanyak 20 tablet kemudian ditimbang saksama sejumlah serbuk setara dengan $\pm 100,0$ mg simetidin. Serbuk yang mengandung lebih kurang 100 mg semetidin dimasukkan ke dalam labu ukur 250 ml dan ditambahkan dengan larutan dapar HCl

pH 1,2 sebagai pelarut sampai batas tanda. Sebanyak 5,0 mL larutan diambil dan dipindahkan ke dalam labu ukur 200 mL, ditambah larutan dapar HCl pH 1,2 sampai batas tanda. Larutan kemudian diukur serapannya dengan spektrofometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang telah didapatkan pada proses penentuan panjang gelombang maksimum. Kadar simetidin dapat dihitung dengan menggunakan serapan yang diperoleh dan kurva baku simetidin. Nilai yang didapat dari hasil penetapan kadar disebut hasil A (kandungan zat aktif), dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket (Kemenkes RI, 2014).

Tablet yang telah ditimbang satu persatu secara saksama kemudian ditentukan nilai X (perkiraan masing-masing kandungan dari tiap satuan yang diuji)

dengan rumus sebagai berikut : $X = w \times \frac{A}{\bar{w}}$

X : perkiraan masing-masing kandungan dari bahan yang diuji

w : bobot masing-masing satuan tablet yang diuji

\bar{w} : rata-rata dari bobot masing-masing satuan tablet yang diuji

A : kandungan zat aktif (persen terhadap jumlah yang tertera pada etiket)

Keseragaman sediaan memenuhi syarat jika nilai penerimaan 10 unit sediaan tidak kurang atau sama dengan L1% yaitu 15. Nilai penerimaan diperoleh dengan rumus sebagai berikut :

Nilai penerimaan mode = $|M - \bar{x}| + ks$

M : Nilai rujukan

\bar{x} : rata-rata dari masing-masing kandungan (X1, X2, ..., Xn)

k : konstanta penerimaan (untuk n = 10 nilai k = 2,4)

s : simpangan baku sampel

3.5.7 Evaluasi *Floating Tablet* Secara In Vitro

Kemampuan mengapung tablet lepas lambat dapat ditentukan menggunakan pengukuran *floating lag time* dan *floating duration time*. Prosedur penentuan dilakukan dengan cara memasukkan satu tablet ke dalam beaker glass berisi larutan dapar HCL 0,1 N pH 1,2 sebanyak 100 mL dengan suhu pengujian $37 \pm 0,5$ °C

(Rajeshbhai dkk., 2011). Waktu yang dibutuhkan tablet untuk dapat mengapung hingga kepermukaan dihitung sebagai *floating lag time* dan waktu total mengapung tablet dihitung sebagai *floating duration time*. Pengujian dilakukan dengan replikasi tiga tablet pada setiap formula (Fouladi dan Mortazavi, 2012). Waktu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung di permukaan (*floating lag time*) mempunyai persyaratan 10-600 detik, dan durasi mengapung (*floating duration time*) dipersyaratkan tidak kurang dari 12 jam.

3.5.8 Evaluasi Kekuatan *Mucoadhesive* Secara In Vitro

Pengujian kekuatan *mucoadhesive* dilakukan menggunakan alat *Texture Analyser (TAXT plus, Stable Micro System, UK)* dengan menggunakan lambung kelinci dan dapar HCl 0,1 N pH 1,2. Prosedur evaluasi dilakukan dengan cara meletakkan lambung kelinci dalam dapar HCl kemudian di potong menjadi bagian kecil berukuran 2x2 cm dan diletakkan menggunakan penjepit pada bagian holder. Potongan lambung kemudian dibenamkan kedalam dapar HCl dan suhu dijaga pada 37 °C. Tablet kemudian dimasukkan kedalam probe (probe berbentuk silinder terbuat dari stainless steel dengan diameter 10mm) menggunakan perekat dua sisi. Probe kemudian diatur dengan kecepatan rendah 0,5 mm/detik sampai tablet kontak dengan jaringan mukosa lambung. Gaya konstan sebesar 500 g diaplikasikan selama 10 detik, setelah itu probe ditarik dengan kecepatan 10mm/detik dengan jarak 10mm. Puncak yang terbentuk dari gaya pelepasan digunakan untuk menentukan kekuatan *mucoadhesive* menggunakan *texture exponent software*. Pengujian dilakukan dengan replikasi tiga kali untuk masing-masing formula (Arora dkk., 2011). Kekuatan *mucoadhesive* yang di harapkan yaitu sebesar 50-100 gram sehingga tablet dapat melekat cukup kuat pada lapisan mukosa lambung dan tahan terhadap pergerakan cairan dalam lambung (Siddhapara dkk., 2011; Velmurugan dan Srinivas, 2013).

3.5.9 Analisis Desain Faktorial untuk Penentuan Formula Optimum

Dari hasil pengujian, didapatkan nilai untuk masing-masing respon sehingga persamaan umum menjadi $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$ dan didapatkan persamaan umum hubungan faktor (aras) dan respon (*floating lag time*, *floating duration time* kekuatan *mucoadhesive*) berdasarkan rumus $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$ dapat dihitung harga koefisien persamaan, dari hasil perhitungan dibuat *contour plot* menggunakan program *design expert*. Pembuatan *contour plot* meliputi *floating lag time*, *floating duration time* kekuatan *mucoadhesive*. Hasil *contour plot* dapat menunjukkan efek faktor terhadap respon dan efek kombinasi faktor terhadap respon.

Contour plot yang diperoleh kemudian digabung menjadi *overlay plot* untuk dapat mengetahui komposisi optimum kombinasi polimer HPMC K100M dan *chitosan* yang digunakan sebagai eksipien pembuatan tablet lepas lambat simetidin. Data yang diperoleh dapat menunjukkan besar efek dari masing-masing polimer dan interaksinya.

3.5.10 Uji Verifikasi Formulasi Optimum

Formula optimum dibuat menggunakan komposisi optimum kombinasi HPMC dan *chitosan*, hasil dari analisis desain faktorial. Tablet formulasi optimum kemudian dilakukan pengujian *floating lag time*, *floating duration time* dan kekuatan *mucoadhesive*. Hasil uji evaluasi formulasi optimum kemudian dibandingkan dengan prediksi dari desain faktorial menggunakan pendekatan statistik uji t satu sampel menggunakan IBM SPSS *Statistics* dengan tingkat kepercayaan 95%.

3.5.11 Pengujian Pelepasan Simetidin dari Tablet Formulasi Optimum

a. Uji Disolusi Formula Optimum

Uji disolusi tablet dilakukan dalam media dapar HCl 0,1 N pH 1,2 menggunakan peralatan tipe II (konstruksi dayung) dengan kecepatan 50 rpm.

Prosedur dilakukan dengan cara memasukkan air kedalam bak alat uji disolusi sampai tanda batas. Labu disolusi kemudian dipasang dan diisi dengan 900 ml dapar HCl 0,1 N pH 1,2. Temperatur diatur pada $37 \pm 0,5$ °C dengan lama pengujian 12 jam. Setelah temperatur stabil tablet dimasukkan kedalam labu disolusi dan dijalankan pada kecepatan 50 rpm. Pengujian dilakukan pada waktu 15, 30, 45, 60, 90, 120, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660, dan 720 dengan cara mengambil 5mL larutan pada labu disolusi dan menggantikan dengan jumlah yang sama. Sampel kemudian disaring menggunakan kertas saring, kadar simetidin ditentukan dengan mengukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan sebelumnya. Hasil serapan yang diperoleh kemudian dibandingkan dengan kurva baku. Profil pelepasan tablet diperoleh dengan cara memplotkan jumlah obat yang dilepaskan dalam persen terhadap waktu. Kurva profil disolusi dihitung nilai AUC (*area under curve*) untuk menentukan efisiensi disolusi pada menit ke 720 (DE₇₂₀)

b. Analisis Kinetika Pelepasan Simetidin

Hasil uji pelepasan masing-masing formula dianalisis pelepasannya menggunakan persamaan orde nol, orde satu dan model *Higuchi* :

1) Analisis Persaman Orde Nol

$$M = M_0 - K_0 t \dots \dots \dots (3)$$

M adalah jumlah sisa obat yang tidak dilepaskan pada waktu t , M₀ merupakan jumlah obat yang tidak dilepaskan pada saat t=0 dan K₀ adalah konstanta laju pelepasan obat. Persamaan garis linier dapat dibentuk untuk pelepasan orde nol dengan cara memplotkan jumlah pelepasan obat terhadap waktu.

2) Analisis Persaman Orde Satu

$$\ln M = \ln M_0 - K_1 t \dots \dots \dots (4)$$

M adalah jumlah sisa obat yang tidak dileaskan pada waktu t , M₀ merupakan jumlah obat yang tidak dilepaskan pada saat t=0 dan K₁ adalah konsanta laju pelepasan obat. Persamaan garis linier dapat dibentuk untuk pelepasan orde satu dengan cara memplotkan ln jumlah pelepasan obat terhadap waktu.

3) Analisis Persaman Model *Higuchi*

$$Q=K_s \sqrt{t} \dots \dots \dots (4)$$

Q adalah (100-M), K_s konstanta dan t adalah waktu. Persamaan pelepasan model Higuchi dapat dihitung dengan cara memplotkan jumlah pelepasan obat terhadap akar waktu.

Hasil dariketiga persamaan yang dihasilkan, dipilih persamaan dengan nilai r paling besar dan mendekati satu yang menunjukkan kinetika pelepasan yang paling sesuai untuk masing masing formula (Dash dkk., 2010).

c. Analisis Efisiensi Disolusi

Efisiensi disolusi (DE) merupakan luas area dibawah kurva disolusi dibagi luas persegi. DE menunjukkan 100% zat terlarut pada waktu tertentu. Perhitungan nilai DE sebagai berikut :

$$\% DE = \frac{\text{area dibawah kurva pada waktu } t}{\text{area persegi pada waktu } t} \times 100\%$$

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah :

1. Peningkatan konsentrasi HPMC dapat meningkatkan waktu *floating lag time* dan meningkatkan respon kekuatan *mucoadhesive* secara signifikan, sedangkan peningkatan aras *chitosan* tidak berpengaruh secara signifikan dalam meningkatkan respon *floating lag time* dan peningkatan aras *chitosan* dapat mempengaruhi respon kekuatan *mucoadhesive* secara signifikan.
2. Jumlah polimer yang memberikan respon optimum adalah HPMC 146,686 mg dan *chitosan* 50 mg. Kombinasi polimer dengan jumlah tersebut menghasilkan *floating lag time* sebesar 43,458 detik, *floating duration time* 12 jam dan kekuatan *mucoadhesive* 100 gram.
3. Pelepasan formula optimum pada menit ke 720 rata-rata sebesar 73,180 % dengan efisiensi disolusi (DE_{720}) rata-rata 67,885%. Pelepasan obat mengikuti model *Higuchi*.

5.2 Saran

1. Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk memperbaiki sifat alir campuran serbuk dengan metode granulasi kering serta menentukan jumlah polimer maksimum yang masih menghasilkan respon optimum.
2. Penelitian lebih lanjut secara *in vivo* dapat dilakukan untuk mengetahui farmakokinetik dan bioavailabilitas dari formula optimum yang didapat.
3. Penelitian lebih lanjut untuk penyesuaian dosis obat sesuai dengan dosis harian yang dibutuhkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L. V, N. G. Popovich, dan H. C. Ansel. 2011. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Edisi 9th. Philadelphia: the point.
- Ansel, H. C. 2008. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi ed IV. Jakarta: UI Press.
- Arora, G., K. Malik, dan I. Singh. 2011. Formulation and evaluation of mucoadhesive matrix tablets of taro gum: optimization using response surface methodology. *Polimery Medycynie*. 41(2):23–34.
- Aswinda, N. M. S., R. Agustina, dan R. Rusli. 2015. Profil farmakokinetika simetidin. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. (June):8–14.
- Aulton, M. E. 2001. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. Churchill Livingstone.
- Aziz, Noval. 2002. Peran antagonis reseptor h-2 dalam pengobatan ulkus peptikum. *Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia (BP-IDAI)*. Vol 3, No:222–226.
- Aziz, N. 2002. Peran antagonis reseptor h-2 dalam pengobatan ulkus peptikum. *Sari Pediatri*. 3:222–226.
- Badriul, H. 2009. Helicobacter pylori. *Centre for Digestive Diseases*. 345(11):784–789.
- Behera, A. L., S. K. Sahoo, dan S. V Patil. 2010. Preparation and in-vitro characterization of oral sustained release chitosan coated cefepime hydrochloride microspheres. *International Journal of PharmTech Research*. 2(1):798–803.
- Bolton, S. dan C. Bon. 2010. *Pharmaceutical Statistics Practiccal and Clinical Applications*. Edisi 5th. New York: Informa Healthcare.
- Carvalho, F. C., M. L. Bruschi, R. C. Evangelista, M. Palmira, dan D. Gremião.

- 2010a. Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 46(2008):1–18.
- Carvalho, F. C., M. L. Bruschi, R. C. Evangelista¹, dan M. P. D. Gremião. 2010b. Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 46
- Chatterjee, B., N. Amalina, P. Sengupta, dan U. K. Mandal. 2017. Mucoadhesive polymers and their mode of action: a recent update. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 7(05):195–203.
- Dash, S., P. N. Murthy, L. Nath, dan P. Chowdhury. 2010. Review kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*. 67(3):217–223.
- Depkes RI. 1961. *Farmakope Indonesia III*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Depkes RI. 2014. Asam asetil salisilat. *Farmakope Indonesia Edisi V*. 137–138.
- Dixit, N. 2011. Floating drug delivery systems. *Journal of Current Pharmaceutical Research*. 21(6):4603–4611.
- Faizatun, Siti, S., Yulia, R. 2007. Formulasi tablet matriks mukoadhesif diltiazem hcl menggunakan hpmc dan carbopol 940. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 5(2):53–58.
- Fathima, N., P. Das, dan V. Kuchana. 2015. Formulation and evaluation of mucoadhesive tablets of carvedilol using natural binders. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemis*. 5(4):699–707.
- Fouladi, F. dan S. A. Mortazavi. 2012. Preparation and in-vitro evaluation of gastroretentive bupropion hydrochloride tablets. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 11(3):351–359.
- Gupta, G. dan A. Singh. 2012. A short review on stomach specific drug delivery system. *International Journal of PharmTech Research*. 4(4):1527–1545.

- Hajare, A. dan V. A. Patil. 2012. Formulation and characterization of metformin hydrochloride floating tablets. *Asian J. Pharm. Res.* 2(3):111–117.
- Haranath, C., J. R. Reddy, dan N. Devanna. 2017. Formulation and evaluation of floating tablets of cimetidine employing albizia gum. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences.* 7(3):182–192.
- Harding, S. E. 2003. Mucoadhesive interactions. *Biochemical Society Transactions.* 31(5):1036–1041.
- Harningsih, N., N. S. Sulaiman, dan E. D. Ikasari. 2014. Sitrat sebagai komponen effervescent pada tablet floating nifedipin optimization of sodium bicarbonate and citric acid as effervescent component on floating. *Majalah Farmaseutik: Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, UGM, Yogyakarta.* 10(1):186–191.
- Iwakiri, K., Y. Kinoshita, Y. Habu, T. Oshima, N. Manabe, Y. Fujiwara, A. Nagahara, O. Kawamura, R. Iwakiri, S. Ozawa, K. Ashida, S. Ohara, H. Kashiwagi, K. Adachi, K. Higuchi, H. Miwa, K. Fujimoto, M. Kusano, Y. Hoshihara, T. Kawano, K. Haruma, M. Hongo, K. Sugano, M. Watanabe, dan T. Shimosegawa. 2016. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *Journal of Gastroenterology.* 51(8):751–767.
- Jones, D. 2004. *Pharmaceutical Applications of Polymers for Drug Delivery. Polysaccharides for Drug Delivery and Pharmaceutical Applications.*
- Kaurav, H., S. L. Hari Kumar, dan A. Kaur. 2012. Mucoadhesive microspheres as carriers in drug delivery: a review. *International Journal of Drug Development and Research.* 4(2):21–34.
- Kulkarni, N., P. Wakte, dan J. Naik. 2015. Development of floating chitosan-xanthan beads for oral controlled release of glipizide. *International Journal of Pharmaceutical Investigation.* 5(2):73–80.
- Kumar, M. R. 2013. A comprehensive review on gastroretentive drug delivery system. *Acta Chimica Pharmaceutica Indica.* 3(2):149–164.


- Lachman, L., H. A. Lieberman, dan K. J. L. 1994. *Teori Dan Praktek Framasi Industri II*. Edisi Edisi keti. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Lanas, A. dan F. K. L. Chan. 2017. Peptic ulcer disease. *The Lancet*. 390(10094):613–624.
- Nayak, A. K., R. Maji, dan B. Das. 2010. Gastroretentive drug delivery systems: a review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 3(1):2–10.
- Neetika, B., D. Arsh, dan G. Manish. 2012. An overview on various approaches to oral controlled drug delivery system via gastroretentive drug delivery system. *International Research Journal of Pharmacy*. 3(4):128–133.
- Pharmacopeia, U. S. 2007. *The United States Pharmacopeia, USP 32/The National Formulary*. Rockville: U.S. Pharmacopeial Convention, Inc.
- Prajapati, K. A., A. G. Raval, Y. K. Patel, dan H. G. Agraval. 2018. Gastroretentive drug delivery system therapeutic management of peptic ulcer in geriatric patient. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*. 6(11):71–83.
- Rajeshbhai, T. H. K., A. Senthil, C. G., dan Nayak. V. B. 2011. Formulation and evaluation of gastro retentive floating tablets of gliclazide. *IJRAP*. 2(4):1368–1373.
- Reddy, K. V. R., M. V. . Nagabhushanam, dan P. S. Chowdary. 2016. Role of polymers and their role in functional aspects of swellable mucoadhesive hydrogel beads - a review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 6(01)
- Rivai, H., Y. M. Sianturi, dan R. Asra. 2016. Pengembangan dan validasi metode analisis tablet simetidin dengan metode absorbansi dan metode luas daerah di bawah kurva secara spektrofotometri ultraviolet. *Jurnal Farmasi Higea*. 8(2)
- Rowe, R., P. Sheskey, dan M. Quinn. 2009. Handbook of pharmaceutical excipients. *Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth Edition*. 549–553.
- Sharma, D. dan A. Sharma. 2014. Gastroretentive drug delivery system - a mini

- review. *Asian Pacific Journal Health Sciences*. 1(2):80–89.
- Sharma, S., A. Nanda, dan L. Singh. 2011. An overview of gastroretentive drug delivery system research. *International Research Journal of Pharmacy*. 2(11):50–57.
- Shep, S., S. Dodiya, S. Lahoti, dan R. Mayee. 2011. Swelling system: a novel approach towards gastroretentive drug delivery system. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1(3):234–242.
- Siddhapara, M., V. Tikare, M. V Ramana, B. Sutariya, dan B. Vaghasiya. 2011. Gastroretentive drug delivery system: stomach specific mucoadhesive tablet. *International Research Journal of Pharmacy*. 2(12):90–96.
- Sungthongjeen, S. dan P. Sriamornsak. 2011. Design of floating hpmc matrix tablets : effect of formulation variables on floating properties and drug release design of floating hpmc matrix tablets : effect of formulation variables on floating properties and drug release. *Advanced Materials Research*. 311(March 2014)
- Sweetman, S. 2013. Martindale the complete drug reference. *Pharmaceutical Press*. 53(9):1689–1699.
- T.Dipiro, J., R. L. Talbert, G. C. Yee, G. R. Matzke, B. G. Wells, dan L. M. Posey. 2008. *Pharmacotherapy*. Edisi Seventh Ed. London: McGraw-Hill Companies.
- Velivela, S., S. Samuel, dan K. Abbulu. 2012. Formulation and evaluation of floating ranitidine hydrochloride tablets by using moringa gum as a functionality carrier. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 16(2):116–120.
- Velmurugan, S. dan P. Srinivas. 2013. Formulation and in vitro evaluation of losartan potassium mucoadhesive buccal tablet. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 6(3):125–130.

LAMPIRAN

A. Sertifikat Bahan

PT. Kimia Farma (Persero)
 Plant Bandung
 Jl. Pajajaran No 29 - 31 Bandung 40171
 Telp. 022- 4204043 Fax. 022-4237079



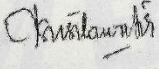
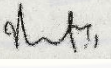
INSPECTION REPORT

Bahan aktif

Inspection Lot :	1000025770	Start Inspection Date :	23.11.2017
Material Document :	9000731011/0001/2017	End Inspection Date :	28.11.2017
Material Number :	31000144	Inspected By :	FADLI
Material Description :	CIMETIDINE	Production Date :	09.10.2017
Batch Number :	6000027622	Expiration Date :	08.10.2021
Vendor Batch :	CIB-20171003	Next Inspection Date :	29.11.2019
Lot Size :	225 KG	Purchase Order :	6000006293
	9 KOL	Manufacturer :	JIANGSU BAOSHENG LONGCHENG
Sample Size :	0,031 KG	Sampling Date :	23.11.2017
	4 KOL	Sampling By :	Zola
Vendor :	Talarasa Primatama, PT		

Characteristic	Result	Unit	Specification	Method
Benluk	Serbuk kristal		Serbuk kristal	USP 38
Warna	Putih atau hampir putih		Putih atau hampir putih --	USP 38
Bau	Tidak berbau,berbau merkaptan lemah		Tidak berbau,berbau merkaptan lemah	USP 38
Suut Pengeringan (%)	0.13	%	0.00 - 1.00	USP 38
Sisa Pemijaran (%)	0.08	%	0.00 - 0.20	USP 38
Jarak Lebur Awal	142.0	°C	min 139.0	USP 38
Jarak lebur akhir	143.5	°C	max 144.0	USP 38
Kadar (%)	98.49	%	98.00 - 102.00	USP 38
Logam Berat	<0.002	%	0.000 - 0.002	USP 38
Kelarutan dalam pelarut organik	Larut dalam alkohol		Larut dalam alkohol	USP 35
Identifikasi - Instrumen	Spektrum zat uji sesuai zat baku		Spektrum zat uji sesuai zat baku	USP 38

Usage Decision : DILULUSKAN
 Note :

Authorization	In Charge/Position	Signature	Date/Time	Note
Prepared By	Sofe Susilawati, S.Si., Apt Spv. P.m. Bahan Baku		23-11-2017	
Approve	Nurul Fathoneh, S.Farm., Apt Asman Pengawasan Mutu		23.11.2017	

Jiangsu Baosheng Longcheng Pharmaceutical Co., LTD
Guanan drug chemical industrial park in jiangsu province lianyungang city


Certificate of Analysis

Product Name: Cimetidine Type A Date of Report: Oct. 26, 2017
Analysis in Accordance: USP39 Batch No: CIB-20171003
Quantity: 1000KGs Package: 25KGs/Fibre Drum
Date of Manufacturing: Oct. 09, 2017 Date of Expiry: Oct. 08, 2021

Item	Standard	Result
Appearance:	White to off-white crystalline Powder; It is odorless, or having a slight mercaptan odor.	Conforms
Solubility:	Freely soluble in methanol; soluble in alcohol and in polyethylene glycol 400; sparingly soluble in isopropyl alcohol; slightly soluble in water and in chloroform; practically insoluble in ether.	Conforms
Identification:		
IR Absorption:	Consist with the spectra obtained with Cimetidine CRS.	Conforms
UV Absorption:	Should conform	Conforms
Melting Point:	139-144°C	140-141°C
Loss on Drying:	≤1.0%	0.19%
Residue on Ignition:	≤0.2%	0.06%
Heavy Metal:	≤20ppm	<20ppm
Chromatographic purity:	Single Impurity ≤0.2%	0.09%
	Total Impurity ≤1.0%	0.22%
Assay (on dry):	98.0-102.0%	100.5%
Residual Solvent (Ethanol):	≤0.5%	0.02%

Conclusion: Conforming to the Standard of USP39

Authorized person: *Shi Yang* Checker: *Sun Xuechen* *Wang Lei*



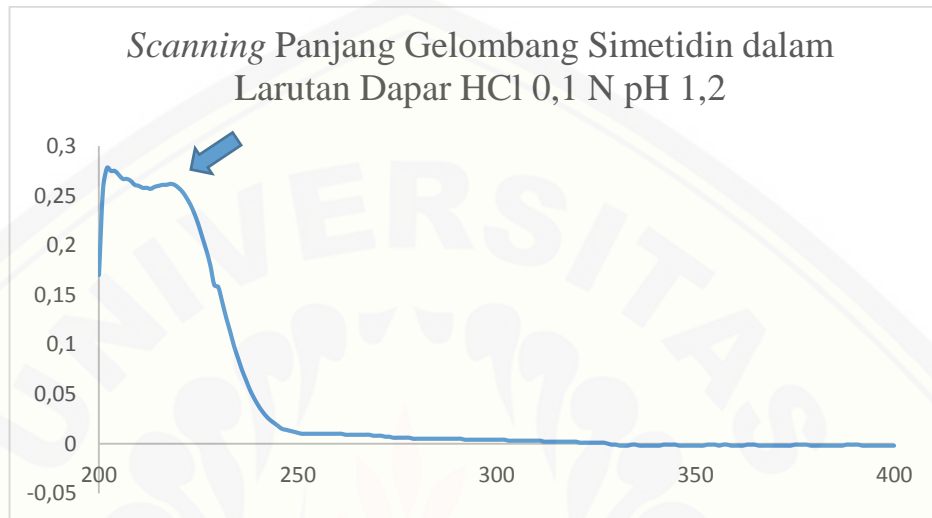
B. Hasil pengujian serbuk

Formula	Sifat alir	Sudut diam
(1)	Tidak mengalir	Tidak terukur
A	Tidak mengalir	Tidak terukur
B	Tidak mengalir	Tidak terukur
AB	Tidak mengalir	Tidak terukur

C. Hasil evaluasi sifat fisik tablet

C.1 Uji keseragaman bobot

- Scanning panjang gelombang



Panjang Gelombang	Absorbansi
200	0,17
201	0,256
202	0,278
203	0,275
204	0,275
205	0,271
206	0,267
207	0,267
208	0,265
209	0,261
210	0,26
211	0,258
212	0,258
213	0,257
214	0,259
215	0,26
216	0,261
217	0,261
218	0,262

219	0,261
220	0,258
221	0,254
222	0,248
223	0,241
224	0,232
225	0,221
226	0,208
227	0,195
228	0,18
229	0,16
230	0,158
231	0,143
232	0,127
233	0,113
234	0,098
235	0,086
236	0,074
237	0,064
238	0,054
239	0,046

240	0,039
241	0,033
242	0,028
243	0,024
244	0,021
245	0,018
246	0,015
247	0,014
248	0,013
249	0,012
250	0,011
251	0,01
252	0,01
253	0,01
254	0,01
255	0,01
256	0,01
257	0,01
258	0,01
259	0,01
260	0,01

261	0,01
262	0,009
263	0,009
264	0,009
265	0,009
266	0,009
267	0,009
268	0,009
269	0,008
270	0,008
271	0,008
272	0,007
273	0,007
274	0,006
275	0,006
276	0,006
277	0,006
278	0,006
279	0,005
280	0,005
281	0,005
282	0,005
283	0,005
284	0,005
285	0,005
286	0,005
287	0,005
288	0,005
289	0,005
290	0,005
291	0,005
292	0,004
293	0,004
294	0,004
295	0,004
296	0,004
297	0,004
298	0,004
299	0,004
300	0,004
301	0,004

302	0,004
303	0,003
304	0,003
305	0,003
306	0,003
307	0,003
308	0,003
309	0,003
310	0,003
311	0,003
312	0,002
313	0,002
314	0,002
315	0,002
316	0,002
317	0,002
318	0,002
319	0,002
320	0,002
321	0,001
322	0,001
323	0,001
324	0,001
325	0,001
326	0,001
327	0,001
328	0
329	-0,001
330	-0,001
331	-0,002
332	-0,002
333	-0,002
334	-0,001
335	-0,001
336	-0,002
337	-0,002
338	-0,002
339	-0,002
340	-0,002
341	-0,002
342	-0,001

343	-0,001
344	-0,001
345	-0,001
346	-0,002
347	-0,002
348	-0,002
349	-0,002
350	-0,002
351	-0,002
352	-0,002
353	-0,001
354	-0,001
355	-0,001
356	-0,002
357	-0,001
358	-0,001
359	-0,002
360	-0,002
361	-0,002
362	-0,002
363	-0,001
364	-0,001
365	-0,001
366	-0,002
367	-0,002
368	-0,002
369	-0,002
370	-0,002
371	-0,002
372	-0,002
373	-0,002
374	-0,002
375	-0,001
376	-0,001
377	-0,001
378	-0,001
379	-0,002
380	-0,002
381	-0,002
382	-0,002
383	-0,002

384	-0,002	390	-0,001	396	-0,002
385	-0,002	391	-0,001	397	-0,002
386	-0,002	392	-0,002	398	-0,002
387	-0,002	393	-0,002	399	-0,002
388	-0,001	394	-0,002	400	-0,002
389	-0,001	395	-0,002		

- **Pembuatan kurva baku**

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
3,001	0,328
4,004	0,429
5,005	0,519
6,006	0,627
8,008	0,732

- **Linearitas Kurva Baku**

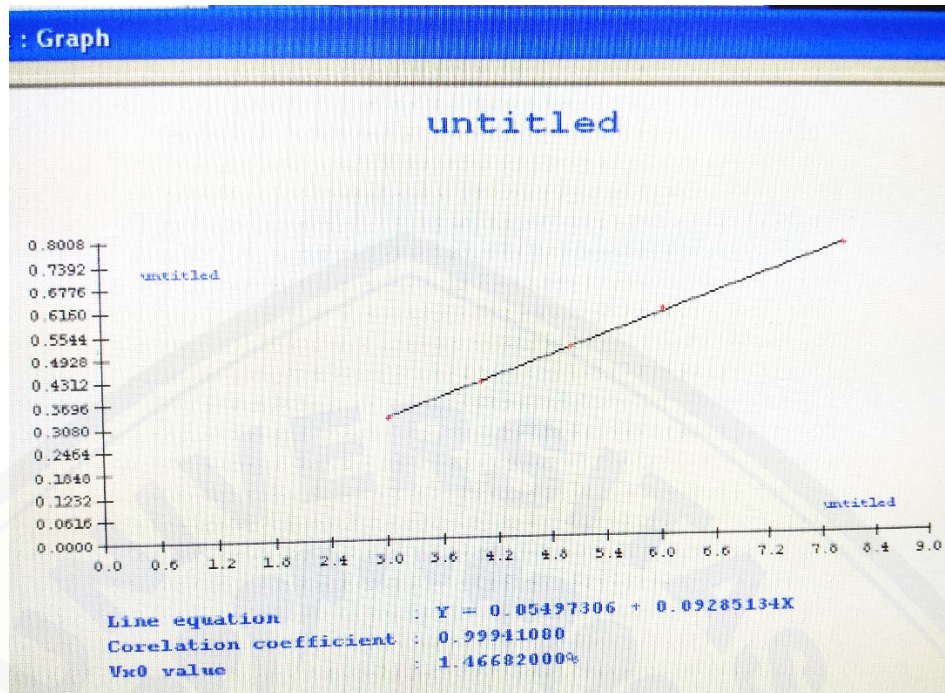
```

Output : Result

Method          : Linearity
Probability     : 95%
Number of data  : 5
Line equation   : Y = 0.05497306 + 0.09285134X
Correlation coefficient : 0.99941080
Sy value       : 0.00708220
Vx0 value     : 1.46602000%
Xp value      : 0.60215580

The Correlation coefficient is fulfilled the requirement ( > 0.99 )
The Vx0 value is fulfilled the requirement ( 0% to 5% )
The Xp value is OK ( < 3.00000000 )

```



- **Tabulasi penimbangan tablet masing-masing formula**

Replikasi	Penimbangan tablet formula (mg)			
	(1)	A	B	AB
1	505,1	495,5	506	494,3
2	500,6	515,6	519,7	503,1
3	495,6	514,1	514,3	496,7
4	500,9	510	511	501,9
5	510,2	514,9	509	493,8
6	508	513,9	510,8	502,1
7	504,3	512,8	510,6	509
8	497,3	509,1	514,3	496,1
9	506,2	515	513,4	498,1
10	504,1	514,8	512,9	500,3
Rata-rata	503,23	511,57	512,2	499,54

- **Tabulasi hasil penetapan kadar simetidin di dalam tablet**

Formula	Penimbangan (mg)	Kandungan (mg)	Serapan	Kadar percobaan (ppm)	kadar teoritis (ppm)	% recovery	Rata-rata ± SD
1	250,1	100,04	0,514	4,946	5,002	98,889	100,267 ±1,825
	250	100,00	0,517	4,979	5	99,575	
	250,1	100,04	0,53	5,119	5,002	102,336	
A	250,2	100,08	0,536	5,183	5,004	103,587	102,178 ±3,216
	250	100,00	0,512	4,925	5	98,498	
	250,2	100,08	0,54	5,227	5,004	104,449	
B	250,1	100,04	0,511	4,914	5,002	98,243	98,446± 4,654
	250,2	100,08	0,491	4,699	5,004	93,897	
	250,1	100,04	0,534	5,162	5,002	103,198	
AB	250,1	100,04	0,521	5,022	5,002	100,397	98,876 ± 1,36
	250,1	100,04	0,512	4,925	5,002	98,458	
	250,2	100,08	0,509	4,893	5,004	97,773	
Optimum	250,3	100,12	0,521	5,022	5,006	100,317	100,671± 1,73
	250,0	100,00	0,515	4,957	5,000	99,144	
	250,1	100,04	0,531	5,130	5,002	102,552	

Contoh Perhitungan :

- Kandungan simetidin dari penimbangan tablet yang sudah dihaluskan

$$\frac{200 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} = \frac{x}{250,2 \text{ mg}}$$

$$x = 100,08 \text{ mg}$$

- Kadar percobaan

$$y = 0,0928x + 0,05497$$

$$0,536 = 0,0928x + 0,05497$$

$$x = 5,183 \text{ ppm}$$

- Kadar sesungguhnya

$$100,08 \text{ mg} / 0,1 \text{ L} = 1000,8 \text{ ppm}$$

$$5 \text{ mL} \times 1000,8 \text{ ppm} = 50 \text{ mL} \times X \text{ ppm}$$

$$X = 100,08 \text{ ppm}$$

$$5 \text{ mL} \times 100,08 \text{ ppm} = 100 \text{ ml} \times X \text{ Pam}$$

$$X = 5,004 \text{ ppm}$$

- %recovery

$$\frac{5,183 \text{ ppm}}{5,004 \text{ ppm}} \times 100\% = 103,587\%$$

Tabulasi Nilai Penerimaan (NP) keseragaman sediaan tablet

Replikasi	(1)	A	B	AB	Optimum
X1	100,640	98,968	97,254	97,839	100,597
X2	99,743	102,983	99,887	99,581	101,395
X3	98,747	102,683	98,850	98,314	101,415
X4	99,803	101,864	98,215	99,343	100,418
X5	101,656	102,843	97,831	97,740	100,717
X6	101,217	102,643	98,177	99,383	96,846
X7	100,480	102,424	98,138	100,748	101,176
X8	99,085	101,685	98,850	98,195	101,575
X9	100,859	102,863	98,677	98,591	100,777
X10	100,440	102,823	98,580	99,026	101,794
Rata-rata (\bar{x})	100,267	102,178	98,446	98,876	100,671
SD	4,610	6,052	3,676	4,681	4,681
NP	11,064	13,847	8,877	10,858	11,234

Perhitungan nilai penerimaan :

- Nilai X ditentukan dengan rumus :

$$X = w \times \frac{A}{\bar{W}}$$

X : perkiraan masing-masing kandungan dari bahan yang diuji

w : bobot masing-masing satuan tablet yang diuji

\bar{W} : rata-rata dari bobot masing-masing satuan tablet yang diuji

A : kandungan zat aktif (persen terhadap jumlah yang tertera pada etiket)

$$\text{Contoh : } X1 = 505,1 \text{ mg} \times \frac{100,267 \%}{503,23 \text{ mg}} = 100,64\%$$

- Nilai M ditentukan dengan nilai rujukan :

1. Jika $98,5\% \leq \bar{x} \leq 101,5\%$, maka $M = \bar{x}$, sehingga Nilai Penerimaan (NP) = $k \cdot s$
2. Jika $\bar{x} < 98,5\%$, maka $M = 98,5\%$, sehingga Nilai Penerimaan (NP) = $98,5 - \bar{x} + ks$
3. Jika $\bar{x} > 101,5\%$, maka $M = 101,5\%$, sehingga Nilai Penerimaan (NP) = $101,5\% - \bar{x} + ks$

Keterangan :

k = konstanta penerimaan (jika $n=10$ maka nilai $k=2,4$)

s = simpangan baku sampel (standar deviasi)

Contoh :

$$\text{Nilai penerimaan formula (1)} = 2,4 \times 4,61 = 11,064$$

C.2 Tabulasi hasil pengujian kekerasan tablet

Replikasi	Formula				
	(1)	A	B	AB	Optimum
1	5	6	4	6	5
2	5	5	4	6	4
3	5	6	4	6	4
4	4,5	6	5	6,5	4
5	5	5	5	6,5	5
6	5	6	4	6,5	5
7	5	6	5	5,5	5
8	5	5	5	5,5	4
9	5	5	5	6,5	5
10	5,5	5	5	7	4
Rata-rata ± SD	5±0,236	5,5±0,527	4,6±0,516	6,2±0,483	4,5±0,527

C.3 Uji kerapuhan

Formula	% kerapuhan tablet	Rata-rata % kerapuhan
(1)	0,313	0,325±0,016
	0,332	
	0,301	
A	0,072	0,072±0,006
	0,078	
	0,067	
B	0,217	0,217±0,024
	0,240	
	0,193	
AB	0,150	0,015±0,018
	0,168	
	0,133	
Optimum	0,113	0,111±0,013
	0,123	
	0,098	

D. Hasil evaluasi kemampuan mengapung tablet

Formula	Replikasi	<i>Floating Lag Time</i> (detik)	Rata-rata ± SD	<i>Floating Duration Time</i> (jam)	Rata-rata ± SD
(1)	1	28	30 ± 2	12	12 ± 0
	2	30		12	
	3	32		12	
A	1	46	46,33 ± 3,512	12	12 ± 0
	2	43		12	
	3	50		12	
B	1	28	29 ± 1	12	12 ± 0
	2	30		12	
	3	29		12	

AB	1	55	52,33 ± 2,517	12	12 ± 0
	2	50		12	
	3	52		12	

- **Respon floating lag time**

Percobaan	Faktor A (HPMC)	Faktor B (Chitosan)	Interaksi A dan B	Respon <i>floating lag time</i> (detik)
(1)	-1	-1	+1	30
A	+1	-1	-1	46,33
B	-1	+1	-1	29
AB	+1	+1	+1	52,33

$$\text{Efek faktor A} = \frac{46,33 + 52,33}{2} - \frac{30 + 29}{2} = 49,33 - 29,5 = 19,83$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{29+52,33}{2} - \frac{30+46,33}{2} = 40,665 - 38,165 = 2,5$$

$$\begin{aligned} \text{Efek interaksi faktor A dan B} &= \frac{30 + 52,33}{2} - \frac{46,33 + 29}{2} \\ &= 41,165 - 37,665 = 3,5 \end{aligned}$$

- **Respon floating duration time**

Percobaan	Faktor A (HPMC)	Faktor B (chitosan)	Interaksi A dan B	Respon <i>floating duration time</i> (jam)
(1)	-1	-1	+1	>12
A	+1	-1	-1	>12
B	-1	+1	-1	>12
AB	+1	+1	+1	>12

$$\text{Efek faktor A} = \frac{12 + 12}{2} - \frac{12 + 12}{2} = 12 - 12 = 0$$

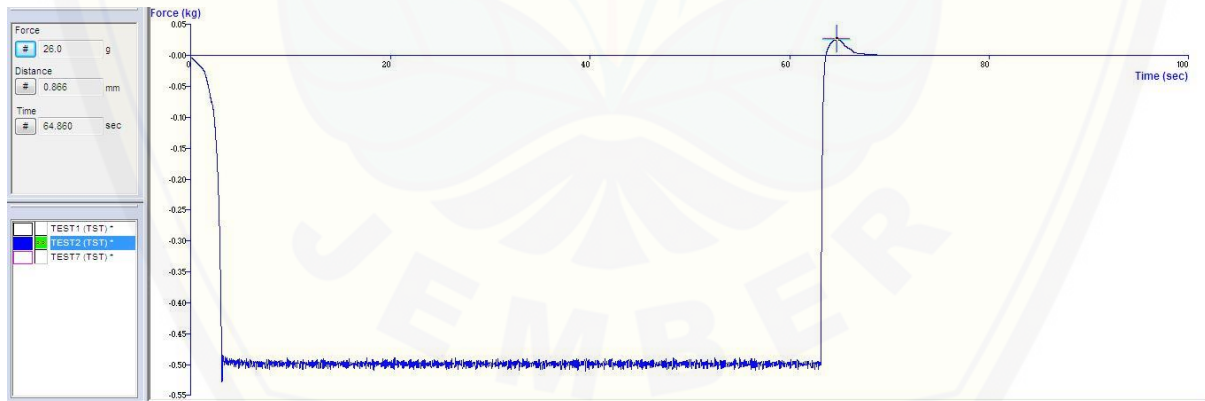
$$\text{Efek faktor B} = \frac{12 + 12}{2} - \frac{12 + 12}{2} = 12 - 12 = 0$$

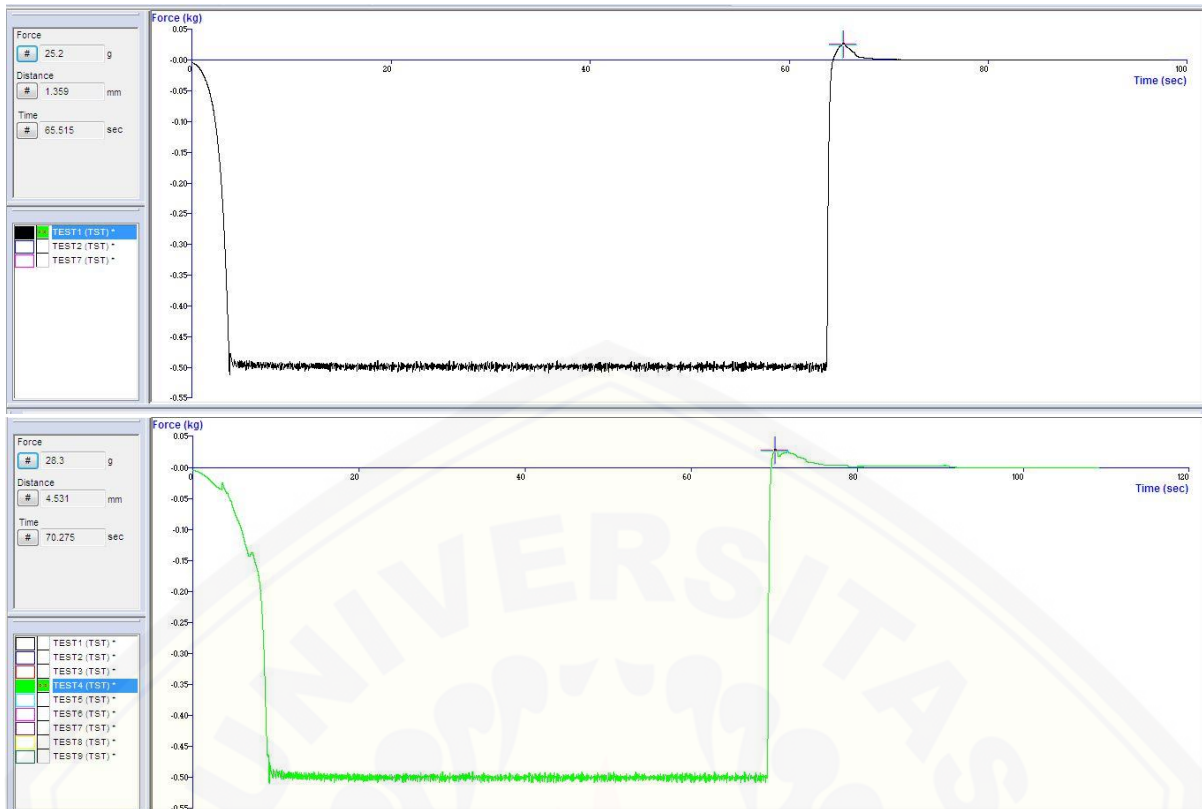
$$\text{Efek interaksi faktor A dan B} = \frac{12 + 12}{2} - \frac{12 + 12}{2} = 12 - 12 = 0$$

E. Hasil evaluasi kekuatan *mucoadhesive* tablet

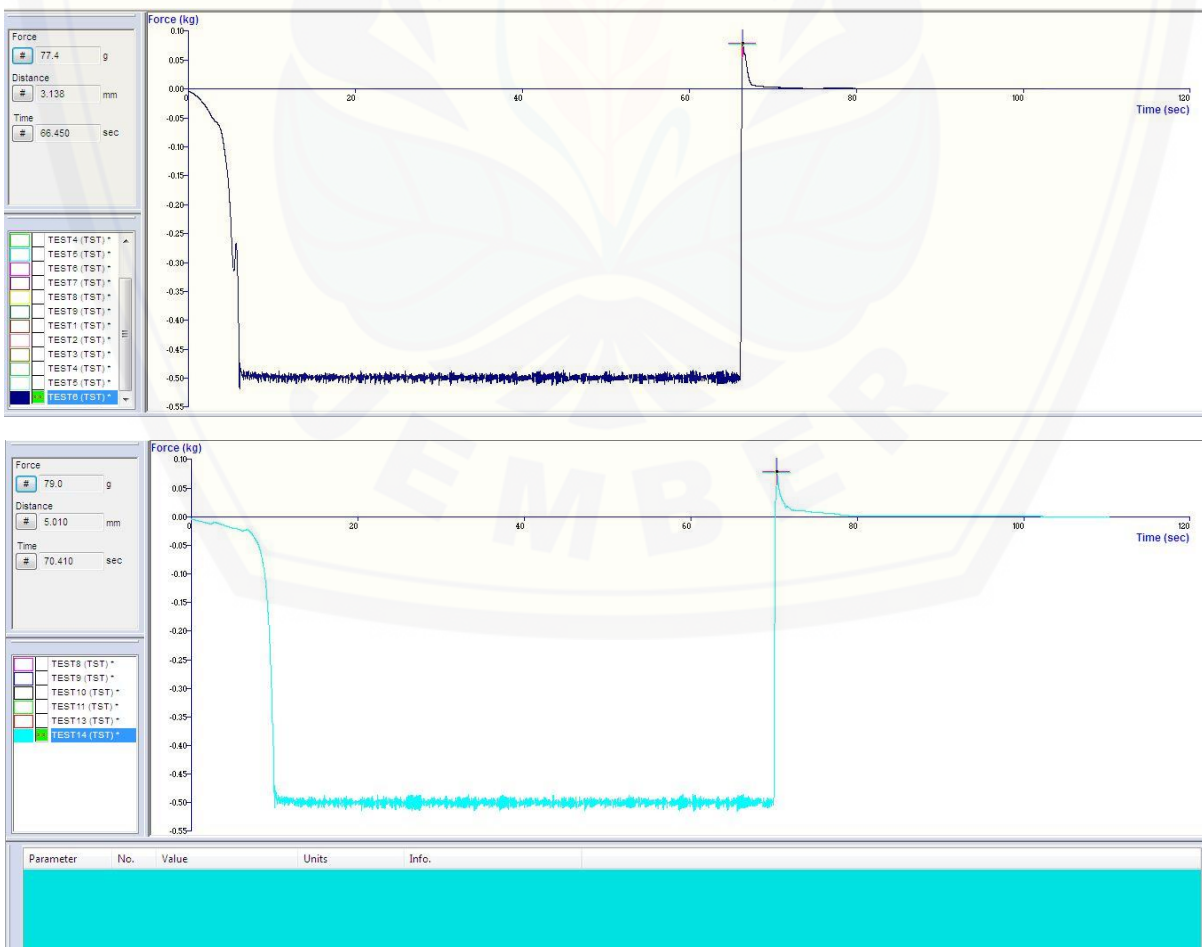
Formula	Replikasi	Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	Rata – rata ± SD
(1)	1	25,2	26,5 ± 1,609
	2	26	
	3	28,3	
A	1	77,4	77,77± 1,097
	2	76,9	
	3	79	
B	1	42,9	45 ± 2,207
	2	47,3	
	3	44,8	
AB	1	131,7	133,767 ± 1,815
	2	135,1	
	3	134,5	

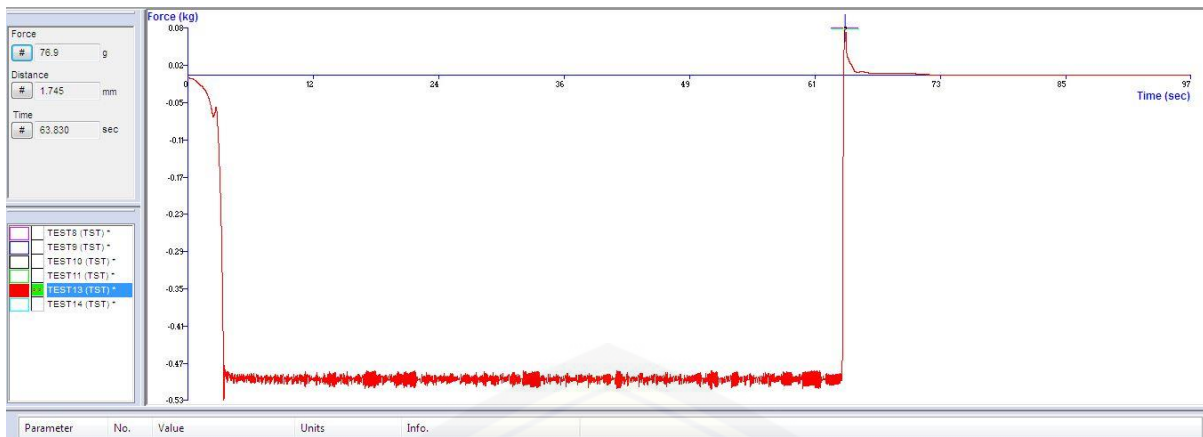
Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive* tablet simetidin Formula (1)



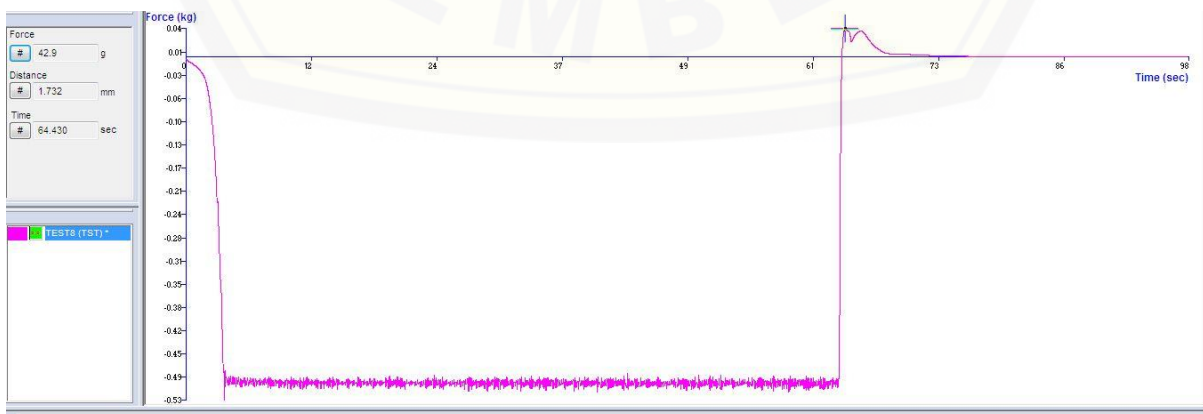
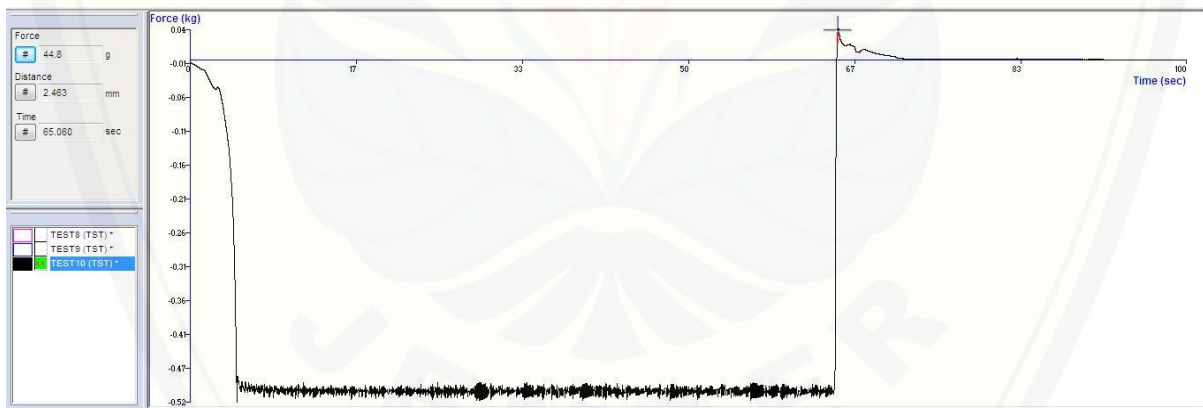
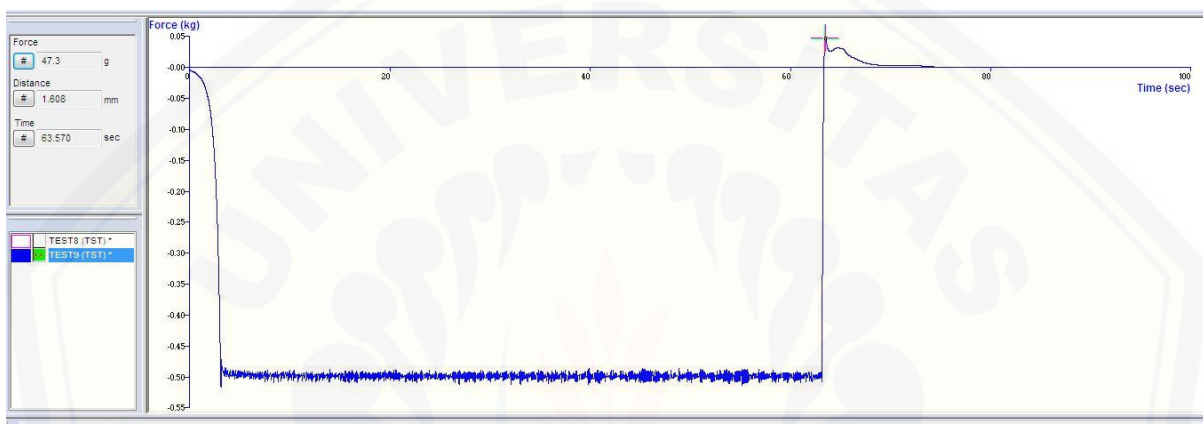


Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive* tablet simetidin Formula A

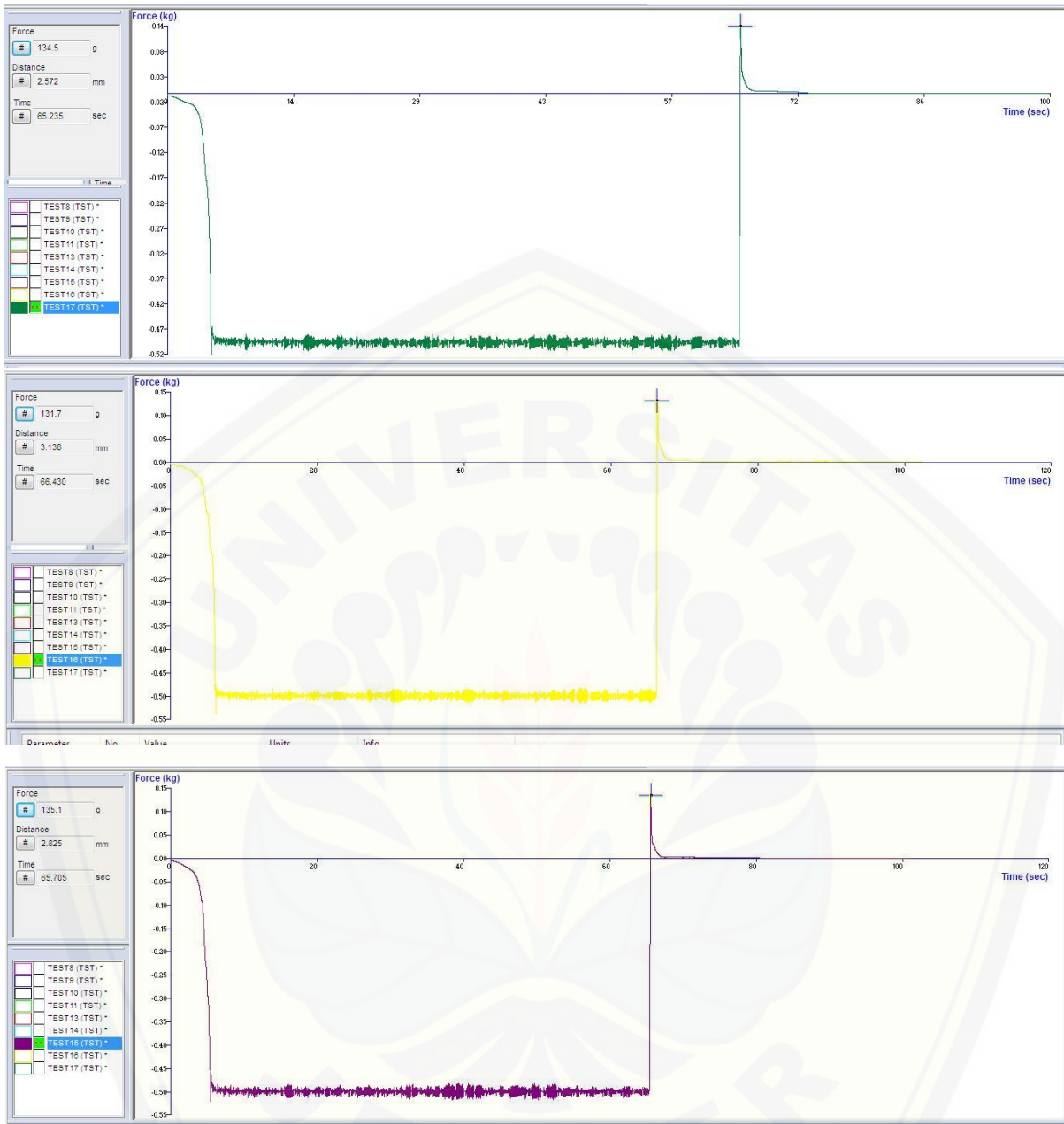




Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive* tablet simetidin Formula B



Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive* tablet simetetidin Formula AB



- Respon kekuatan *mucoadhesive*

Percobaan	Faktor A (HPMC)	Faktor B (Chtosan)	Interaksi A dan B	Respon kekuatan <i>mucoadhesive</i> (gram)
(1)	-1	-1	+1	26,5
A	+1	-1	-1	77,77
B	-1	+1	-1	45
AB	+1	+1	+1	133,77

$$\text{Efek faktor A} = \frac{77,77 + 133,77}{2} - \frac{26,5 + 45}{2} = 105,77 - 35,75 = 70,02$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{45 + 133,77}{2} - \frac{26,5 + 77,77}{2} = 89,385 - 52,135 = 37,25$$

$$\begin{aligned} \text{Efek interaksi faktor A dan B} &= \frac{133,77 + 26,5}{2} - \frac{77,77 + 45}{2} \\ &= 80,135 - 61,385 = 18,75 \end{aligned}$$

F. Hasil analisis *floating lag time* menggunakan *Desain Expert*

▲ Analysis of Variance
⊕ Fit Statistics
⊕ Model Comparison Statistics
⊖ Coefficients
⊞

ANOVA for selected factorial model

Response 1: Floating Lag Time

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
Model	1235,58	3	411,86	69,61	< 0,0001	significant
A-HPMC	1180,08	1	1180,08	199,45	< 0,0001	
B-Chitosan	18,75	1	18,75	3,17	0,1129	
AB	36,75	1	36,75	6,21	0,0374	
Pure Error	47,33	8	5,92			
Cor Total	1282,92	11				

Factor coding is **Coded**.
Sum of squares is **Type III - Partial**.

The **Model F-value** of 69,61 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, AB are significant model terms. Values greater than 0,1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Fit Statistics

Std. Dev.	2,43	R²	0,9631
Mean	39,42	Adjusted R²	0,9493
C.V. %	6,17	Predicted R²	0,9170
		Adeq Precision	16,6149

The **Predicted R²** of 0,9170 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0,9493; i.e. the difference is less than 0.2.

Adeq Precision measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 16,615 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

⊕ Fit Statistics
⊕ Model Comparison Statistics
⊖ Coefficients
⊞

Model Comparison Statistics

PRESS	106,50
-2 Log Likelihood	50,52
BIC	60,46
AICc	64,24

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	39,42	1	0,7022	37,80	41,04	
A-HPMC	9,92	1	0,7022	8,30	11,54	1,0000
B-Chitosan	1,25	1	0,7022	-0,3692	2,87	1,0000
AB	1,75	1	0,7022	0,1308	3,37	1,0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Model Comparison Statistics Coefficients Coded Equation Actua

Final Equation in Terms of Coded Factors

Floating Lag Time	=	
		+39,42
		+9,92 * A
		+1,25 * B
		+1,75 * AB

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Final Equation in Terms of Actual Factors

Floating Lag Time	=	
		-2,33333
		+0,266667 * HPMC
		-1,04000 * Chitosan
		+0,008000 * HPMC * Chitosan

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

G. Hasil analisis kekuatan *mucoadhesive* menggunakan *Desain Expert*

Analysis of Variance

ANOVA for selected factorial model

Response 3: Kekuatan Mucoadhesive

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
Model	19924,38	3	6641,46	2221,84	< 0.0001	significant
A-HPMC	14707,00	1	14707,00	4920,10	< 0.0001	
B-Chitosan	4162,69	1	4162,69	1392,59	< 0.0001	
AB	1054,69	1	1054,69	352,84	< 0.0001	
Pure Error	23,91	8	2,99			
Cor Total	19948,29	11				

Factor coding is **Coded**.
Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 2221,84 implies the model is significant. There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0,0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Fit Statistics

Std. Dev.	1,73	R²	0,9988
Mean	70,76	Adjusted R²	0,9984
C.V. %	2,44	Predicted R²	0,9973
		Adeq Precision	107,4609

The **Predicted R²** of 0,9973 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0,9984; i.e. the difference is less than 0.2.

Adeq Precision measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 107,461 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Final Equation in Terms of Coded Factors

Kekuatan Mucoadhesive	=	
		+70,76
		+35,01 * A
		+18,63 * B
		+9,37 * AB

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	70,76	1	0,4991	69,61	71,91	
A-HPMC	35,01	1	0,4991	33,86	36,16	1,0000
B-Chitosan	18,63	1	0,4991	17,47	19,78	1,0000
AB	9,37	1	0,4991	8,22	10,53	1,0000

The coefficient estimate represents the expected change in response per unit change in factor value when all remaining factors are held constant. The intercept in an orthogonal design is the overall average response of all the runs. The coefficients are adjustments around that average based on the factor settings. When the factors are orthogonal the VIFs are 1; VIFs greater than 1 indicate multi-collinearity, the higher the VIF the more severe the correlation of factors. As a rough rule, VIFs less than 10 are tolerable.

Final Equation in Terms of Actual Factors

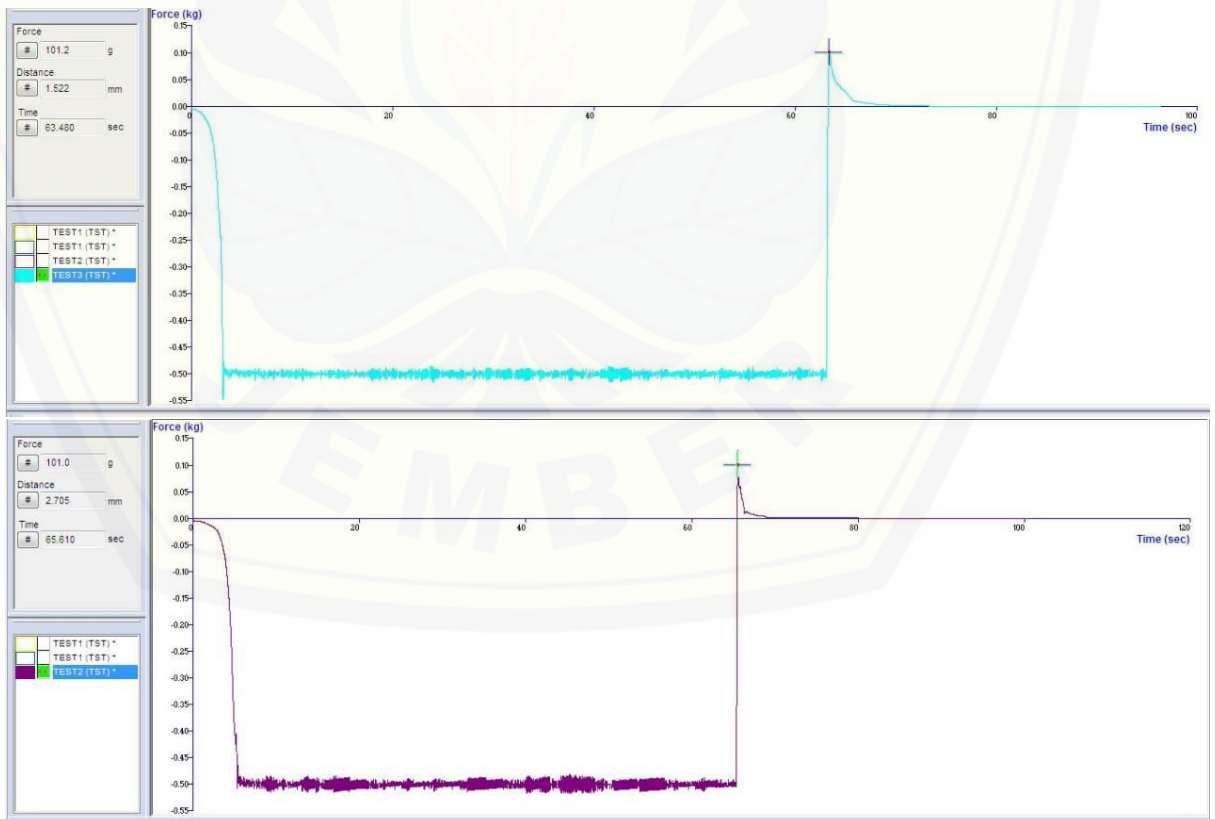
Kekuatan Mucoadhesive	=
	-41,16667
	+0,393333 * HPMC
	-4,61714 * Chitosan
	+0,042857 * HPMC * Chitosan

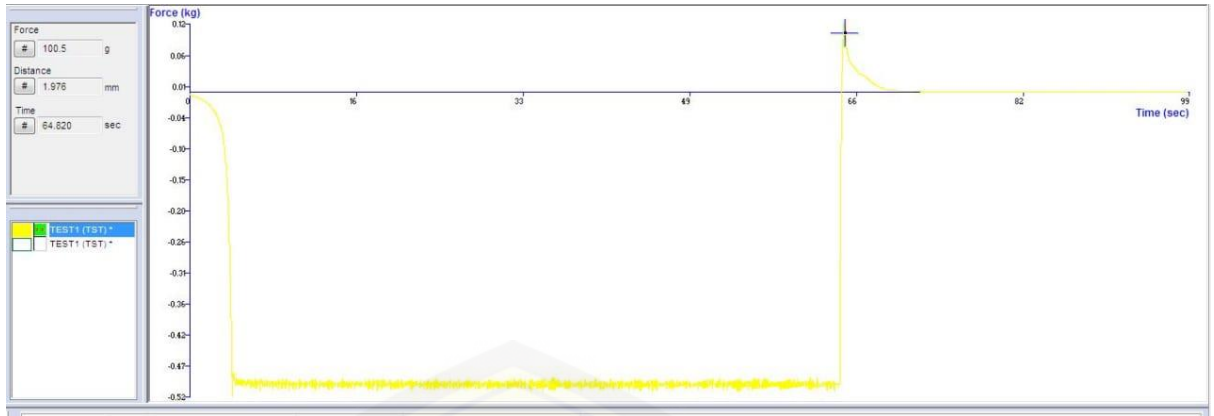
The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

H. Hasil evaluasi verifikasi formula optimum

Replikasi	<i>Floating Lag Time</i> (detik)	Rata-rata ± SD	<i>Floating Duration Time</i> (jam)	Rata-rata ± SD	Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	Rata-rata ± SD
1	44	42,33	>12	12 ± 0	101,0	68,267 ± 1,012
2	41	± 1,25	>12		100,5	
3	42		> 12		101,2	

Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive* formula optimum





I. Uji One Sample T-Test

Uji-t (One Sample T-test) Floating Lag Time

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	3	42,333	1,5275	,8819

One-Sample Test

	Test Value = 43.4575					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
VAR00001	-1,275	2	,330	-1,1242	-4,919	2,670

Uji-t (One Sample T-test) Floating Duration Time

→ T-Test

Warnings

The One-Sample Test table is not produced.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00002	3	12,00000	,000000 ^a	,000000

a. t cannot be computed because the standard deviation is 0.

Uji-t (One Sample T-test) Kekuatan Mucoadhesive

T-Test

One-Sample Statistics				
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00003	3	100,9000	,36056	,20817

One-Sample Test						
	Test Value = 100					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
VAR00003	4,323	2	,050	,90000	,0043	1,7957

J. Hasil uji disolusi tablet simetidin

Menit ke-	Q'			% pelepasan		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3
5	4,723	5,005	4,946	2,342	2,479	2,457
15	19,531	18,656	19,110	9,684	9,239	9,492
30	18,559	18,008	18,203	9,202	8,919	9,042
45	19,272	19,660	19,045	9,555	9,737	9,460
60	30,862	30,377	31,057	15,303	15,044	15,426
90	41,440	39,111	38,335	20,547	19,370	19,042
120	42,702	44,351	44,060	21,173	21,965	21,886
180	63,663	62,789	64,051	31,566	31,096	31,816
240	70,941	70,650	69,485	35,175	34,989	34,515
300	111,237	121,584	114,794	55,155	60,214	57,021
360	118,351	127,404	120,937	58,682	63,096	60,072
420	126,111	128,051	129,344	62,530	63,417	64,248
480	125,141	130,637	124,817	62,049	64,698	61,999
540	131,607	132,254	130,314	65,256	65,498	64,730
600	141,307	147,451	144,541	70,065	73,024	71,797
660	149,067	145,834	146,481	73,913	72,224	72,760
720	150,684	144,541	147,451	74,714	71,583	73,242
AUC	71472,2	73023,9	71775,6			
DE	65,9%	70,2%	67,6%			

Contoh perhitungan pelepasan simetidin

Menit 5

$$y = 0,0928x + 0,05497$$

$$0,542 = 0,0928x + 0,05497$$

$$x = 5,248 \text{ ppm}$$

$$Q \text{ (jumlah obat)} = 5,248 \text{ mg}/1000 \text{ mL} \times 900 \text{ mL} = 4,723 \text{ mg}$$

Fk (faktor koreksi) = 5mL / 900mL * kadar (Q) menit sebelumnya

$$= 5\text{mL} / 900\text{mL} * 0 = 0$$

Q' (jumlah obat total) = Q + Fk = 4,723 mg + 0 = 4,723 mg

$$\text{Kandungan simetidin dalam tablet} = \frac{200 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} = \frac{x}{504,2 \text{ mg}}$$

$$x = 201,68 \text{ mg}$$

$$\% \text{ pelepasan} = \frac{4,723 \text{ mg}}{201,68 \text{ mg}} \times 100\% = 2,342$$

Contoh Perhitungan AUC Replikasi 1

$$\text{AUC}_{0^5} = \frac{1}{2} \times 4,723 \times 5 = 11,8$$

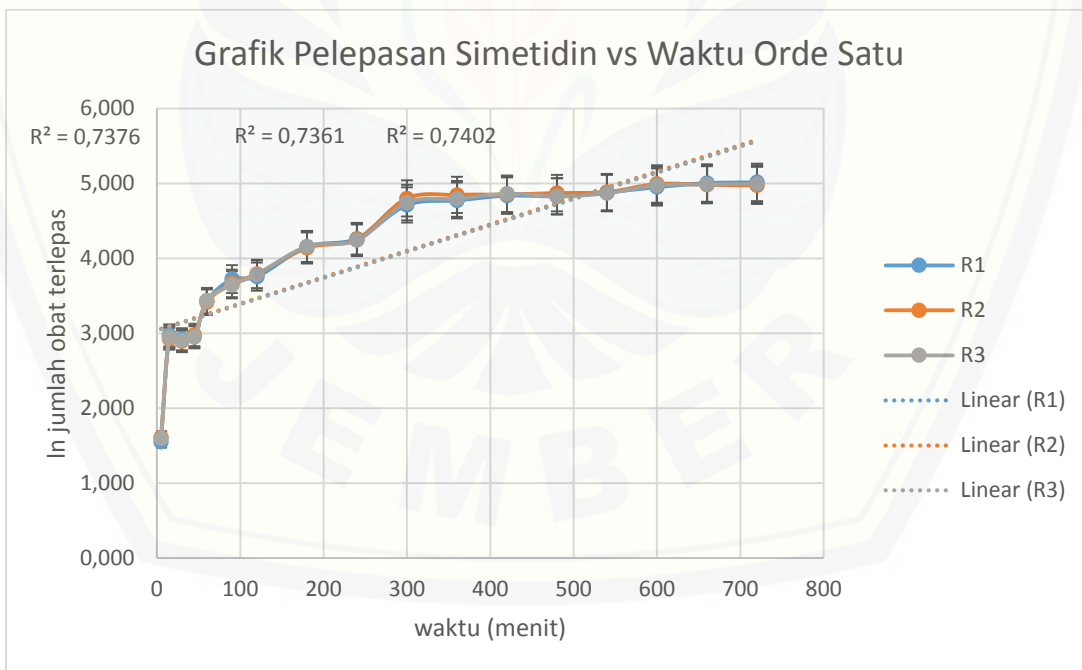
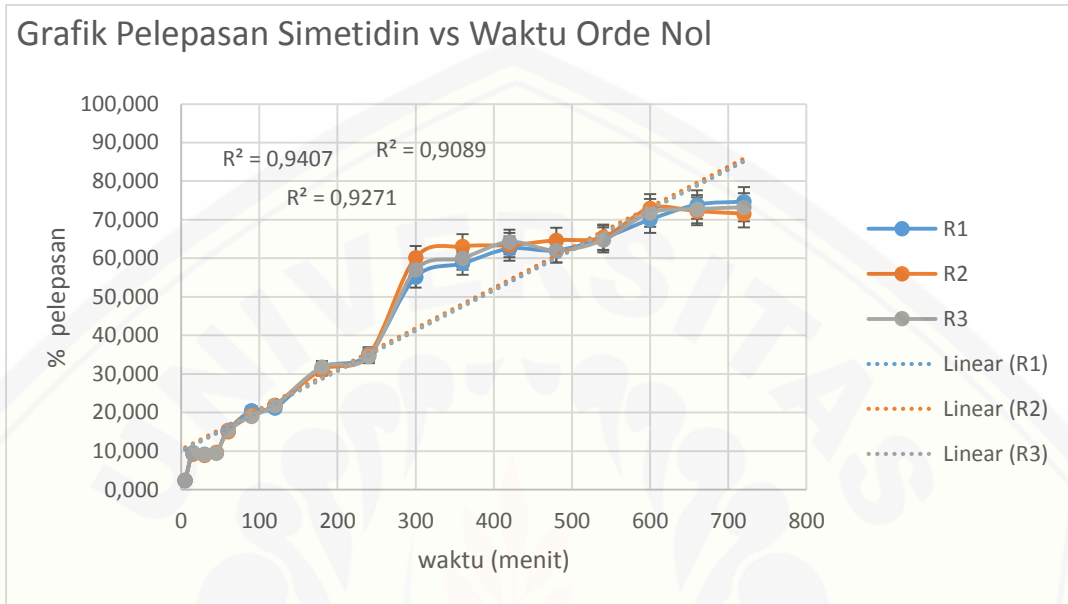
$$\text{AUC}_{15^{30}} = \frac{19,531+4,723}{2} \times 15 = 285,7$$

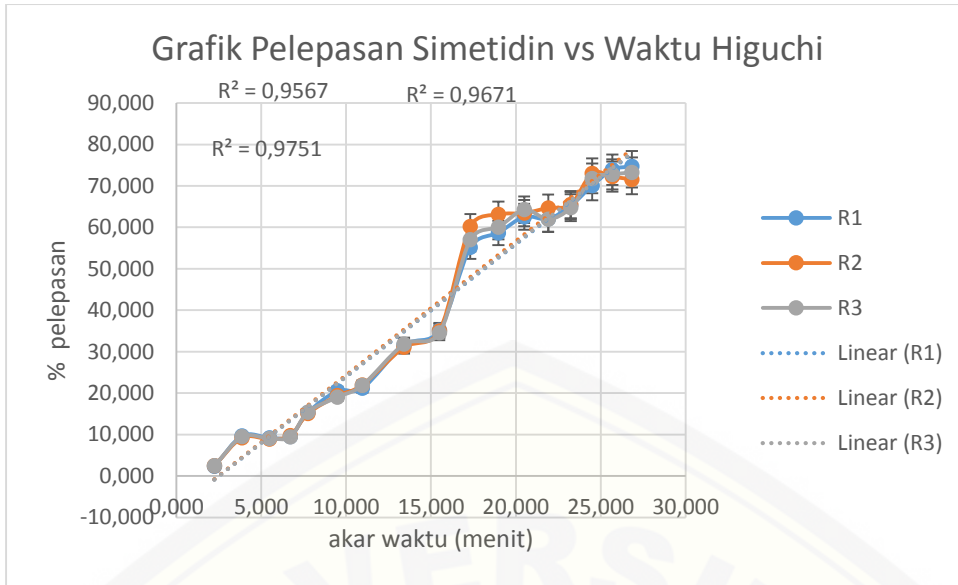
$$\text{DE } 720 = \frac{71472,2}{(720 \times 150,684)} \times 100\% = 65,9 \%$$

AUC		
R1	R2	R3
11,8	12,5	12,4
121,3	118,3	120,3
285,7	275,0	279,8
283,7	282,5	279,4
376,0	375,3	375,8
1084,5	1042,3	1040,9
1262,1	1251,9	1235,9
3190,9	3214,2	3243,3
4038,1	4003,2	4006,1
5465,3	5767,0	5528,4
6887,6	7469,6	7071,9
7333,8	7663,6	7508,4
7537,5	7760,6	7624,8
7702,4	7886,7	7653,9
8187,4	8391,1	8245,6
8711,2	8798,5	8730,6
8992,5	8711,2	8817,9
71472,2	73023,9	71775,6

DE720		
R1	R2	R3
65,878	70,168	67,608

K. Pelepasan obat fromula optimum





L. Dokumentasi Penelitian





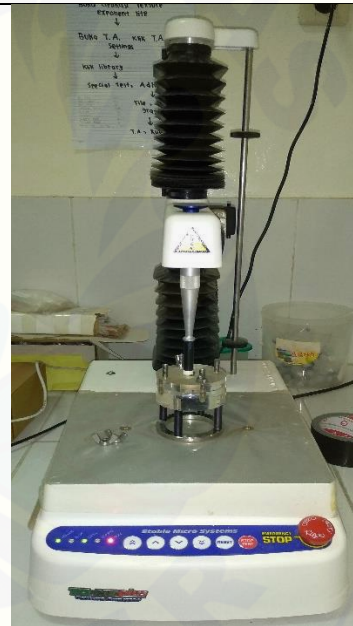
Uji Kekerasan



Uji Kerapuhan



Uji Kemampuan Mengapung



Uji Kekuatan *Mucoadhesive*

