



**OPTIMASI *HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE* DAN *CARBOMER*
PADA TABLET *FLOATING-MUCOADHESIVE* SIMETIDIN DENGAN
METODE DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

Oleh:

Zubaidah Hoiril Wafiq

NIM 152210101069

BAGIAN FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2019



**OPTIMASI *HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE* DAN *CARBOMER*
PADA TABLET *FLOATING-MUCOADHESIVE* SIMETIDIN DENGAN
METODE DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

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

Oleh:

Zubaidah Hoiril Wafiq

NIM 152210101069

BAGIAN FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2019

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

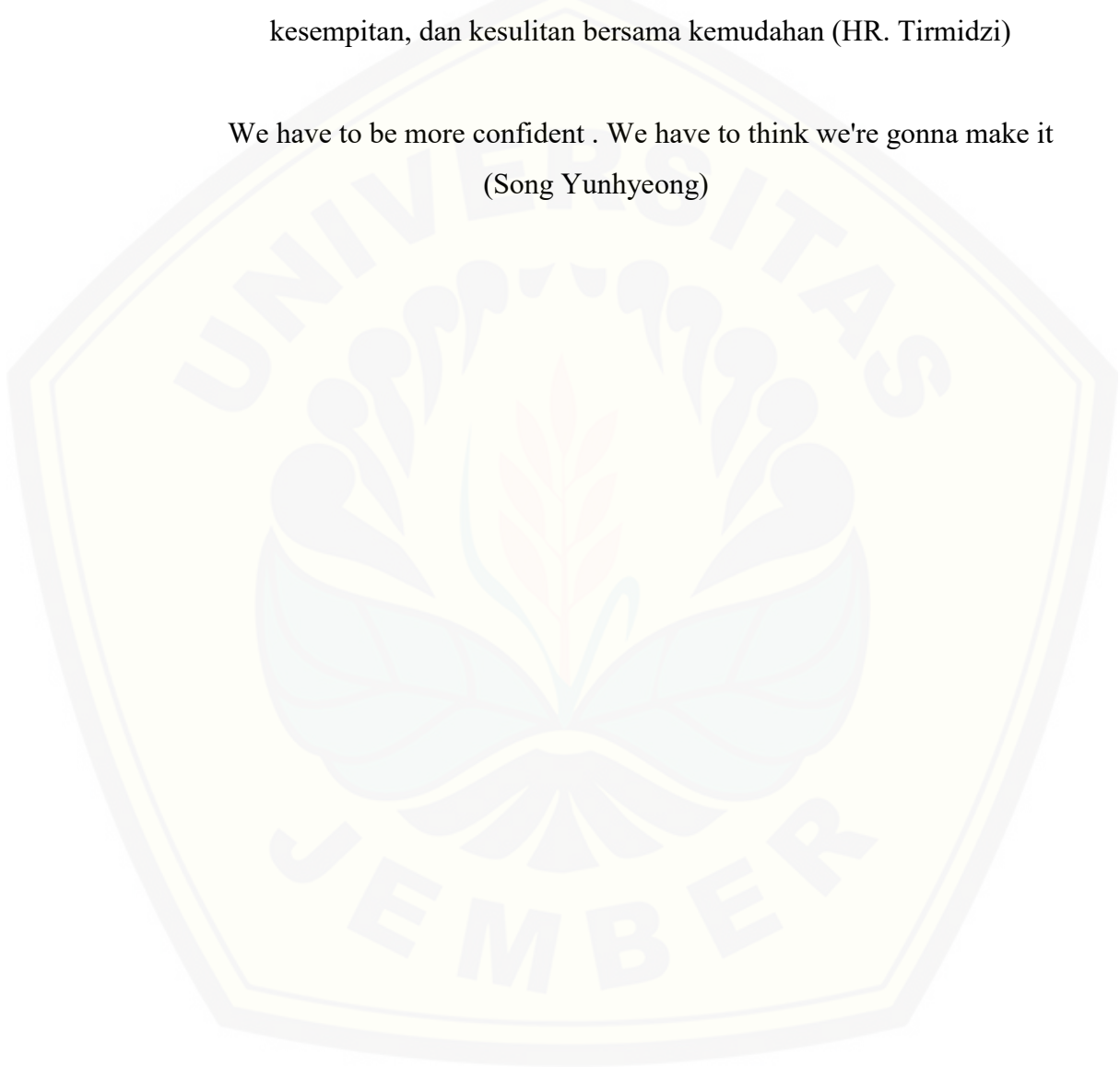
1. Allah SWT atas berkah dan rahmat-Nya serta segala kekuatan dan kemudahan yang telah diberikan.
2. Ibunda Fitriyah dan Ayahanda Sutrisno tercinta yang selama ini sudah melimpahkan kasih sayang, doa, nasihat, motivasi dan pengorbanannya untuk cita-cita penulis.
3. Kakak Siti Izzetul Muawwanah dan M. Andrianto, adik M.Bakron Andre Setiawan dan Clarinta Citra Nurfadilah yang selalu memberikan semangat dan doa.
4. Guru-guru sedari Taman Kanak-kanak hingga Sekolah Menengah Atas dan pengajar di Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah sabar dalam memberikan ilmu yang sangat berguna.
5. Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTO

Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan (QS. Al Isyirah : 5).

Ketahuiilah bahwa kemenangan bersama kesabaran, kelapangan bersama
kesempitan, dan kesulitan bersama kemudahan (HR. Tirmidzi)

We have to be more confident . We have to think we're gonna make it
(Song Yunhyeong)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Zubaidah Hoiril Wafiq

NIM : 152210101069

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul ” Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Carbomer* pada Tablet *Floating-Mucoadhesive* Simetidin dengan Metode Desain Faktorial” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, 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 mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 22 Mei 2019

Yang menyatakan,

Zubaidah Hoiril Wafiq

152210101069

SKRIPSI

**OPTIMASI *HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE* DAN *CARBOMER*
PADA TABLET *FLOATING-MUCOADHESIVE* SIMETIDIN DENGAN
METODE DESAIN FAKTORIAL**

Oleh:

Zubaidah Hoiril Wafiq

NIM 152210101069

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : Lusya Oktora Ruma Kumala Sari, S.F., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* dan *Carbomer* pada Tablet *Floating-Mucoadhesive* Simetidin dengan Metode Desain Faktorial” karya Zubaidah Hoiril Wafiq telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Rabu, 22 Mei 2019

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Viddy Agustian R, S.Farm., M.Sc., Apt
NIP. 198608302009121007

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

Tim Penguji

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

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

Dewi Dianasari S.Farm., M.Farm., Apt.
NIP 198712082014042002

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

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

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi *Hydroxypropyl Methylcellulose* Dan *Carbomer* Pada Tablet *Floating-Mucoadhesive* Simetidin Dengan Metode Desain Faktorial: Zubaidah Hoiril Wafiq; 152210101069; 2019; - 69 Halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember.

Simetidin merupakan golongan antagonis reseptor H₂ yaitu menghambat kerja histamin yang dimediasi oleh reseptor H₂ seperti sekresi asam lambung dan produksi pepsin. Dosis simetidin bervariasi yaitu antara 200-800 mg dua sampai empat kali sehari bergantung pada keadaan yang diobati. Frekuensi pemberian ini dapat mempengaruhi kepatuhan pasien saat menerima terapi dengan obat tersebut. Sejumlah besar obat saat ini lebih efektif bila diberikan sekali atau dua kali sehari.

Gastroretentive Drug Delivery System (GRDDS) adalah satu pendekatan untuk memperpanjang waktu retensi obat dalam saluran pencernaan bagian atas untuk efek lokal atau sistemik. Salah satu keuntungannya yaitu perpanjangan waktu retensi obat dalam saluran pencernaan sehingga dapat mengurangi interval pemberian obat dan dapat meningkatkan kepatuhan pasien. Penelitian di GRDDS difokuskan pada pendekatan menggabungkan sifat *floatation* dan *mucoadhesion*. Kombinasi dari kedua sistem ini diharapkan dapat saling melengkapi kekurangan masing-masing sistem sehingga dapat meningkatkan waktu retensi dari sediaan dengan membentuk *mucoadhesive-floating drug delivery system* (MFDDS).

Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) sebagai polimer *floating* dan *carbomer* sebagai polimer *mucoadhesive*. Penelitian ini bertujuan untuk membuat sediaan farmasi berupa tablet dengan sistem *floating-mucoadhesive* menggunakan simetidin sebagai bahan aktif dengan kemampuan mempertahankan sediaan di dalam lambung selama kurang lebih 12 jam. Metode desain faktorial digunakan untuk mendapatkan jumlah optimum dari polimer yang digunakan yaitu HPMC dan *carbomer* sehingga memberikan kemampuan *floating-mucoadhesive* yang terbaik.

Penelitian ini menggunakan metode cetak langsung yaitu dengan mencampur semua bahan dan mencetak satu persatu secara manual. Evaluasi yang dilakukan meliputi sifat alir dan sudut diam campuran serbuk, keseragaman bobot tablet,

kekerasan tablet, kerapuhan tablet, kemampuan mengapung tablet (*floating lag time* dan *floating duration time*) dan kekuatan *mucoadhesive* tablet. Respon yang diamati yaitu kemampuan mengapung dan kekuatan *mucoadhesive* tablet. Uji pelepasan tablet formula optimum dilakukan untuk mengetahui karakter pelepasan tablet.

Kriteria respon formula optimum yang diinginkan yaitu *floating lag time* 10-600 detik, *floating duration time* >12 jam dan kekuatan *mucoadhesive* 50-100 gram. Hasil penentuan formula optimum menggunakan *Design Expert 11* menunjukkan jumlah optimum untuk HPMC sebesar 175 mg dan *carbomer* sebesar 25 mg. Kombinasi polimer dengan jumlah tersebut menghasilkan *floating lag time* sebesar 86 detik, *floating duration time* >12 jam dan kekuatan *mucoadhesive* 68,267 gram. Peningkatan aras HPMC dapat meningkatkan respon *floating lag time* dan dominan meningkatkan respon kekuatan *mucoadhesive*, sedangkan peningkatan aras *carbomer* dapat meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* dan dominan meningkatkan waktu *floating lag time*. Pelepasan formula optimum pada menit ke 720 rata-rata sebesar 71,126% mengikuti model pelepasan *Peppas-Sahlin* dengan efisiensi disolusi (DE_{720}) rata-rata 52,775%.

PRAKATA

Puji syukur kepada Allah SWT atas segala rahmat-Nya serta kekuatan dan kemudahan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul *Optimasi Hydroxypropyl Methylcellulose dan Carbomer pada Tablet Floating-Mucoadhesive Simetidin dengan Metode Desain Faktorial*. Skripsi ini digunakan untuk melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi dan mencapai gelar Sarjana Farmasi.

Penyusunan skripsi ini tentunya tidak lepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ucapkan terima kasih kepada :

1. Kedua orang tua penulis Ibunda Fitriyah dan Ayahanda Sutrisno yang telah mencurahkan kasih sayang dan dukungannya untuk kesuksesan penulis.
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Ibu Indah Yulia Ningsih, S.Farm., M.Farm., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik penulis selama menempuh studi di Fakultas Farmasi Universitas Jember.
3. Bapak Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm M.Sc., Apt. dan Ibu Lusia Oktora R. K. S, S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing atas kesabaran, waktu, tenaga dan pikiran yang telah diberikan selama membimbing penulis dalam penyusunan skripsi ini.
4. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. dan Ibu Dewi Dianasari, S.Farm., M.Farm., Apt. selaku Dosen Penguji atas waktu, kritik dan saran yang telah diberikan untuk kesempurnaan skripsi ini
5. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat kepada penulis serta segenap karyawan yang telah memudahkan dan membantu penulis dalam banyak hal selama studi.
6. Ibu Solihatus Sallamah dan Ibu Titin Nur Farida selaku teknisi bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember, terimakasih atas segala bantuan yang diberikan untuk penyusunan skripsi ini.
7. Tim Tablet Irsalina Triastutik dan M.Zulfikhar Arif, terimakasih atas segala kerja sama dan bantuan kalian sejak menentukan judul hingga selesainya tugas akhir ini.

8. Teman-teman seperjuangan Farmasetika Ulfia, Septi, Bagus, Yoga, Yessika, Ulfi, Dian, Dindha, Riska, Lina, Taffana, Fara, Firda, Lala, Elif dan Cholista atas kebersamaan, bantuan, canda tawa saat penelitian.
9. Keluarga besar, Kakak Izza dan Andrianto serta putranya yang selalu menghibur Haykal Lazuardi, Adik Andre dan Citra, kakek dan nenek yang selalu memberikan doa dan dukungan.
10. Libitum, teman-teman seperjuangan di Fakultas Farmasi Universitas Jember atas kerja sama dan kebersamaan selama ini.
11. Guru-guru sejak bersekolah di TK Dharmawanita, SDN 1 Kertosari, SMPN 1 Jember, dan SMAN 2 Jember, terima kasih untuk ilmu bermanfaat yang telah diberikan kepada penulis.
12. Sahabat Bella, Difa, Nadea, Meishella, Octavita, Dahniar, Annisa, Hikmah, Wilda, Riska, Yuli, Zuliana, Ulfia dan Septi untuk doa, semangat, dukungan, dan kebersamaan yang diberikan untuk penulis.
13. Keluarga KKN 86 Sumberpakem, Maesan, Bondowoso untuk kerja sama, pengalaman dan pelajaran berharga selama ditempat pengabdian.
14. Seluruh civitas akademika Universitas Jember dan pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Hanya terima kasih yang dapat penulis ucapkan untuk kebaikan yang telah diberikan kepada penulis. Kritik dan saran penulis harapkan untuk kesempurnaan penulisan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk pembaca dan pengembangan ilmu teknologi farmasi.

Jember, 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTO	iii
MOTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	v
HALAMAN PENGESAHAN.....	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Fisiologi dan anatomi lambung.....	4
2.2 Sistem penghantaran obat <i>gastroretentive</i>	5
2.3 Sistem penghantaran obat <i>floating-mucoadhesive</i>	7
2.4 Tinjauan tablet dan metode cetak langsung.....	9
2.5 Simetidin	10
2.6 HPMC (<i>Hydroxypropyl methylcellulose</i>).....	11
2.7 <i>Carbomer</i>	11
2.8 Desain faktorial	12
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN.....	14
3.1 Rancangan Penelitian	14
3.2 Alat Penelitian	14
3.3 Bahan Penelitian	14
3.4 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	16

3.5	Penentuan Dosis	16
3.6	Formula.....	16
3.7	Pembuatan campuran serbuk.....	17
3.8	Evaluasi Serbuk.....	18
3.9	Pembuatan tablet	18
3.10	Evaluasi tablet	18
3.11	Evaluasi kemampuan mengapung secara <i>in vitro</i>	20
3.12	Evaluasi kemampuan <i>mucoadhesive</i> secara <i>in vitro</i>	21
3.13	Penentuan formula optimum dengan metode desain faktorial	21
3.14	Verifikasi Formula Optimum	22
3.15	Karakterisasi Formula Optimum.....	22
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	25
4.1	Pembuatan campuran serbuk.....	25
4.2	Hasil evaluasi campuran serbuk.....	25
4.3	Pencetakan tablet	25
4.4	Hasil evaluasi tablet	26
4.5	Hasil pengujian kemampuan mengapung	29
4.6	Hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhesive</i>	32
4.7	Penentuan formula optimum	34
4.8	Verifikasi formula optimum.....	36
4.9	Hasil uji disolusi	37
4.10	Hasil perhitungan DE_{720}	39
BAB 5.	PENUTUP.....	40
5.1	Kesimpulan	40
5.2	Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN	45

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial	16
Tabel 3.2 Rancangan percobaan berdasarkan desain faktorial	17
Tabel 3.3 Susunan Formula	17
Tabel 4.1 Hasil pengujian sifat alir dan sudut diam campuran serbuk	25
Tabel 4.2 Hasil penetapan kadar simetidin dalam tablet	27
Tabel 4.3 Hasil perhitungan nilai penerimaan	28
Tabel 4.4 Hasil pengujian kekerasan tablet	29
Tabel 4.5 Hasil pengujian kerapuhan tablet	29
Tabel 4.6 Hasil pengujian kemampuan mengapung tablet	30
Tabel 4.7 Nilai efek respon <i>floating lag time</i>	31
Tabel 4.8 Hasil pengujian kekuatan <i>mucoadhsive</i>	32
Tabel 4.9 Nilai efek respon kekuatan <i>mucoadhsive</i>	34
Tabel 4.10 Solusi rancangan formula optimum dari desain faktorial	36
Tabel 4.11 Hasil verifikasi formula optimum	36
Tabel 4.12 Hasil signifikansi uji-t (<i>One sampel T-test</i>)	36
Tabel 4.13 Nilai parameter statistik menggunakan <i>DDSolver</i>	38
Tabel 4.14 Data DE ₇₂₀ formula optimum	39

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Prinsip pada penghantaran obat <i>gastroretentive</i>	5
Gambar 2.2 Struktur kimia simetidin	10
Gambar 2.3 Struktur kimia HPMC	11
Gambar 2.4 Struktur kimia <i>Carbomer</i>	12
Gambar 3.1 Skema rancangan penelitian	15
Gambar 4.1 <i>Scanning</i> panjang gelombang simetidin	27
Gambar 4.2 Kurva baku simetidin dalam larutan dapar HCl pH 1,2	27
Gambar 4.3 <i>Contour plot</i> respon <i>floating lag time</i>	31
Gambar 4.4 <i>Contour plot</i> respon kekuatan <i>mucoadhesive</i>	33
Gambar 4.5 <i>Overlay plot</i> formula optimum	35
Gambar 4.6 Grafik % pelepasan simetidin terhadap waktu	37

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Simetidin merupakan golongan antagonis reseptor H_2 yaitu menghambat kerja histamin yang dimediasi oleh reseptor H_2 seperti sekresi asam lambung dan produksi pepsin. Simetidin dapat digunakan untuk penghambatan sekresi asam lambung seperti pada penyakit ulkus peptikum, *gastroesophageal reflux disease* (GERD), dispepsia persisten dan keadaan hipersekresi patologis seperti sindrom Zollinger-Ellison. Simetidin mudah diabsorpsi dari saluran pencernaan. Bioavailabilitas simetidin pada pemberian oral adalah sekitar 60 hingga 70% dengan waktu paruh sekitar 2 jam. Dosis simetidin bervariasi bergantung pada keadaan yang diobati. Pada keadaan dispepsia non ulser dosis yang digunakan 200 mg empat kali sehari, untuk ulkus duodenum dosis simetidin peroral yang digunakan adalah 300 mg empat kali sehari selama 4 minggu dan pada ulkus lambung digunakan selama 6 minggu, sedangkan pada GERD 400 mg empat kali sehari atau 800 mg dua kali sehari selama 4 sampai 8 minggu (Sweetman, 2009). Frekuensi pemberian ini dapat mempengaruhi kepatuhan pasien saat menerima terapi dengan obat tersebut. Pada penelitian yang dilakukan Eisen dkk., 1990 menunjukkan perbedaan kepatuhan yang signifikan pada frekuensi dosis tiga kali sehari dengan dua kali sehari dan sejumlah besar obat saat ini lebih efektif bila diberikan sekali atau dua kali sehari.

Gastroretentive Drug Delivery System (GRDDS) adalah satu pendekatan untuk memperpanjang waktu retensi obat dalam saluran pencernaan bagian atas untuk efek lokal atau sistemik (Nayak dkk., 2010). GRDDS memberikan keuntungan seperti meningkatkan bioavailabilitas obat terutama yang bekerja secara lokal pada lambung, seperti antasida dan antibiotik. Keuntungan lainnya yaitu penghantaran obat yang spesifik untuk penyakit atau kelainan pada gastrointestinal seperti GERD. Perpanjangan waktu retensi obat dalam saluran pencernaan juga dapat mengurangi interval pemberian obat dan dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Patil dkk., 2016).

Saat ini, penelitian di GRDDS difokuskan pada pendekatan menggabungkan sifat *floatation* dan *mucoadhesion* untuk menutupi kelemahan dari setiap sistem. Kelemahan sistem *floating* yaitu memerlukan cairan lambung yang banyak supaya dapat mengapung dengan baik dan akan menuju bagian *pylorus* saat terjadi pengosongan lambung. Kelemahan sistem *mucoadhesive* yaitu produksi mukus yang terus menerus oleh mukosa lambung untuk mengganti mukus yang hilang akibat gerak peristaltik dapat menyebabkan tablet lepas dari mukosa. Kombinasi dari kedua sistem ini diharapkan dapat saling melengkapi kelemahan dari masing-masing sistem sehingga akan meningkatkan waktu retensi dari sediaan dengan membentuk *mucoadhesive-floating drug delivery system* (MFDDS). Sistem ini telah banyak digunakan untuk meningkatkan penghantaran senyawa terapeutik lokal dan sistemik (Arora dkk., 2005; Patil dkk., 2016).

Polimer memiliki peran yang sangat penting pada pembuatan MFDDS dengan meningkatkan waktu tinggal pada tempat aksi yaitu di lambung. Pada penelitian ini, polimer yang digunakan dalam formulasi adalah *hydroxypropyl methylcellulose* (HMPC) sebagai polimer *floating* dan *carbomer* sebagai polimer *mucoadhesive*. Kedua polimer tersebut termasuk polimer hidrofilik yang memungkinkan ikatan hidrogen dengan substrat membuat pembengkakan (*swelling*) dalam media cair. Pada penelitian yang dilakukan El-Zahaby dkk., 2014, penggunaan HPMC untuk mini tablet sistem *floating* memberikan pelepasan obat terkontrol terbaik (> 8 jam) dan waktu mengapung yang lama yaitu sekitar 24 jam, diketahui bahwa HPMC memiliki densitas yang lebih rendah dari cairan lambung, sehingga dapat menurunkan densitas sediaan. *Carbomer* merupakan polimer anion yang sering digunakan dalam formulasi sediaan farmasi karena fungsi mukoadhesif yang berasal dari ikatan hidrogen yang kuat dengan musin serta memiliki toksisitas yang rendah (Fefelova dkk., 2007).

Penelitian ini bertujuan untuk membuat sediaan farmasi dengan sistem *floating-mucoadhesive* menggunakan simetidin sebagai bahan aktif. Formulasi simetidin dalam bentuk sediaan dengan sistem ini diharapkan dapat meningkatkan waktu retensi obat dalam saluran cerna, sehingga akan menurunkan interval pemberian dan meningkatkan kepatuhan pasien. Metode desain faktorial digunakan

untuk mendapatkan jumlah optimum dari polimer yang digunakan yaitu HPMC dan *carbomer* sehingga memberikan kemampuan *floating-mucoadhesive* yang terbaik.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana pengaruh jumlah *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) dan *carbomer* terhadap kemampuan *floating* dan *mucoadhesive* tablet simetidin lepas lambat?
2. Berapa jumlah optimum kombinasi HPMC dan *carbomer*?
3. Bagaimana karakter pelepasan tablet simetidin dengan jumlah optimum HPMC dan *carbomer* sebagai polimer *floating-mucoadhesive*?

1.3 Tujuan Penelitian

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

1. Untuk mengetahui pengaruh jumlah HPMC dan *carbomer* terhadap kemampuan *floating* dan *mucoadhesive* tablet simetidin lepas lambat.
2. Untuk mengetahui berapa jumlah optimum kombinasi HPMC dan *carbomer*.
3. Untuk mengetahui karakter pelepasan tablet simetidin lepas lambat dengan jumlah HPMC dan *carbomer* yang optimum sebagai polimer *floating-mucoadhesive*.

1.4 Manfaat Penelitian

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

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Fisiologi dan anatomi lambung

Lambung dibagi menjadi dua bagian, yaitu bagian proximal yang tersusun dari *fundus* dan *body*, serta bagian distal yang tersusun dari *antrum* (atau *pylorus*). Pada bagian proximal berfungsi sebagai penampung untuk bahan yang belum dicerna, sedangkan pada bagian distal adalah tempat dimana makanan diproses, terbentuk kim, dan pemecahan protein. Selain itu bagian distal juga sebagai pompa untuk pengosongan lambung. Kecepatan pengosongan lambung dipengaruhi oleh volume makanan dan komposisi dari isi lambung. Pola motilitas lambung berubah-ubah secara signifikan pada saat puasa atau makan yang berpengaruh pada waktu pengosongan lambung. Siklus motilitas lambung disebut juga *migrating myoelectric complex* (MMC). MMC di klasifikasikan menjadi 4 fase sebagai berikut.

- Fase 1 : periode *quiscent*, terjadi dalam waktu 30-60 menit dengan pergerakan yang jarang.
- Fase 2 : periode *intermittent*, terjadi selama 20-40 menit dengan penambahan gerakan (kontraksi) yang lebih sering.
- Fase 3 : periode *house keeper waves*, terjadi selama 10-20 menit. Menunjukkan gerakan meremas (kontraksi) yang lebih kuat dan konstan untuk membersihkan makanan yang tidak dicerna.
- Fase 4 : periode *interdigestive*, merupakan periode transisi dari 0-5 menit antara fase 3 dan fase 1. Fase ini merupakan fase transisi antara dua siklus yang berbeda.

(Bagul dkk., 2012).

Pada keadaan makan, pengosongan lambung lebih lambat karena onset dari MMC yang disela. Contohnya, pada keadaan makan terjadi *lag time* pengosongan lambung selama 30 menit – 4 jam (Patil dkk., 2016).

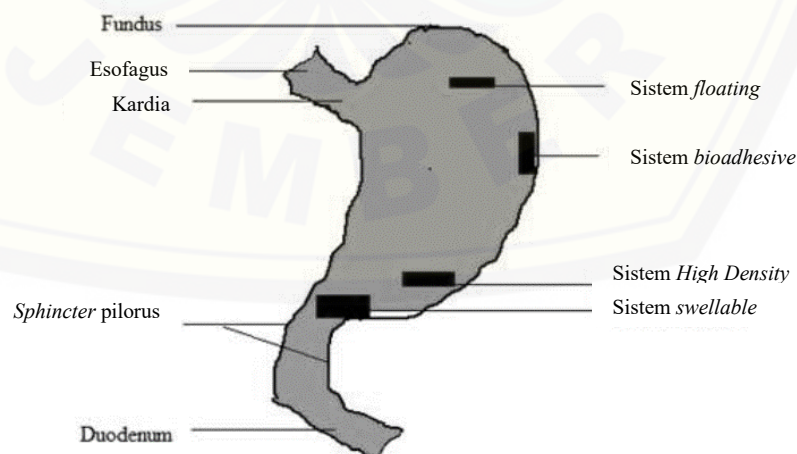
2.2 Sistem penghantaran obat *gastroretentive*

Gastroretentive Drug Delivery System (GRDDS) atau sistem penghantaran obat *gastroretentive* adalah salah satu pendekatan untuk memperpanjang waktu retensi obat dalam saluran pencernaan bagian atas untuk efek lokal atau sistemik (Nayak dkk., 2010). Berbagai prinsip penghantaran obat *gastroretentive* dapat dilihat pada Gambar 2.1.

Karakteristik obat untuk GRDDS yaitu :

- a) Obat yang bekerja secara lokal di lambung, seperti misoprostol, 5-fluorourasil, antasida dan sediaan antirefluks (ranitidin, simetidin)
- b) Obat yang diabsorpsi secara spesifik di lambung absorpsi dari lambung dan saluran cerna bagian atas, seperti suplemen kalsium, klordiazepoksida, simetidin, atenolol, furosemid, dan levodopa.
- c) Obat yang tidak stabil pada saluran cerna bagian bawah (terdegradasi di kolon), seperti captopril.
- d) Obat yang tidak larut pada cairan intestinal (obat larut asam), seperti verapamil, prorenol.
- e) Obat dengan bioavailabilitas yang bervariasi, seperti levodopa.
- f) Obat yang kelarutannya rendah pada pH tinggi, seperti diazepam, klordiazepoksida, veramil HCl.

(Bhosale dkk., 2010).



Gambar 2.1 Prinsip pada penghantaran obat *gastroretentive* (Sumber : Singh dkk., 2017)

Kelebihan GRDDS yaitu :

- a) Meningkatkan kepatuhan pasien dengan menurunkan frekuensi dosis.
- b) Meningkatkan waktu tinggal dalam lambung.
- c) Efek terapeutik yang lebih baik untuk obat yang mempunyai waktu paruh pendek.
- d) Mencapai penghantaran obat yang spesifik di lambung
- e) Menghindari iritasi pada lambung dengan *sustained release*.
- f) Tidak berisiko terjadinya dosis *dumping* dengan pembuatan unit tunggal *floating* seperti mikrosfer.
(Khan, 2013).
- g) Untuk menghantarkan obat yang memiliki jendela absorpsi sempit pada usus kecil.
- h) Waktu tinggal yang lebih lama dalam lambung dapat memberikan keuntungan untuk obat yang bekerja lokal di lambung atau usus bagian atas, contohnya untuk terapi ulkus peptikum.
- i) Meningkatkan bioavailabilitas obat yang diharapkan terabsorpsi dengan mudah dilambung seperti siklosporin, siprofloksasin, ranitidin, amoksisilin, captopril.
- j) Terapi tertarget untuk penyakit ringan pada saluran cerna bagian atas.
(Joseph dan Lee, 2009).

Kekurangan GRDDS yaitu :

- a) Sistem *floating* mempunyai keterbatasan, yaitu membutuhkan jumlah cairan yang banyak dalam lambung untuk mengapung dan bekerja efisien, sehingga dibutuhkan konsumsi air yang lebih banyak.
- b) Pada keadaan telentang seperti tidur, sediaan *floating* dapat dikeluarkan saat terjadinya peremasan atau kontraksi (jika bentuknya kecil), sehingga pasien tidak diperbolehkan konsumsi sediaan *floating* sebelum tidur.
- c) Obat yang memiliki masalah stabilitas pada lingkungan asam kuat, mempunyai kelarutan yang rendah dalam lingkungan asam, dan menyebabkan iritasi pada lambung tidak dapat dibuat menjadi GRDDS.

- d) Sistem *bio/mucoadhesive* bermasalah pada saat laju pergantian lapisan mukus yang cepat dan keterbatasan yang berhubungan dengan kelarutan mukus.
- e) Pada sistem *swellable* harus mengembang dengan cepat sebelum sediaan dikeluarkan dari lambung dan mencapai ukuran yang lebih besar dari lubang *pylorus*. Pada bentuk ini juga harus tahan pada fase tiga MMC.
- f) Waktu tinggal dalam lambung dipengaruhi oleh banyak faktor seperti motilitas lambung, pH dan adanya makanan. Faktor ini tidak pernah konstan, oleh sebab itu kemampuan mengapung tidak dapat diprediksi.
- g) Adanya kemungkinan ikatan dengan esofagus pada sistem *bio/mucoadhesive*.
- h) Obat yang memiliki masalah stabilitas dan kelarutan pada saluran cerna kurang cocok jika dibuat GRDDS (Sharma dan Pawar, 2006).

2.3 Sistem penghantaran obat *floating-mucoadhesive*

1) Sistem penghantaran obat *floating*

Prinsip dari sistem *floating* yaitu sediaan atau bahan yang mempunyai densitas lebih kecil dari cairan lambung ($\approx 1,004\text{g/cm}^3$) akan mengapung di atas isi lambung. Sediaan dan bahan tersebut juga dapat mengapung karena adanya fase gas yang terbentuk di dalam sistem setelah kontak dengan area lambung. Sistem *floating* melepaskan obat secara lokal di lambung dan hal ini sangat berguna untuk obat yang sukar larut dan tidak stabil pada pH usus. Ketika obat mengapung, obat dilepas secara perlahan dari sistem dengan laju tertentu yang diinginkan. Hasilnya akan memberikan waktu tinggal yang lama di lambung dan memperbaiki kontrol fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma. Diantara hidrokoloid yang sangat dianjurkan dalam formulasi sistem *floating*, polimer selulosa lebih populer digunakan terutama *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC). Bahan lemak dengan densitas yang lebih rendah dapat ditambahkan untuk meningkatkan kemampuan mengapung (Singh dkk., 2017).

Berdasarkan kemampuan dalam mengapung, dua teknik yang berbeda digunakan untuk pengembangan sistem *floating*.

a) Sistem *effervescent*

Pada teknik ini menggunakan matriks dari polimer *swelling* seperti metosel atau kitosan dan komponen *effervescent* seperti sodium bikarbonat, asam tartrat, asam sitrat, atau matriks yang mempunyai ruang untuk komponen cair yang bisa mengubahnya menjadi gas pada suhu tubuh seperti karbondioksida.

b) Sistem *non-effervescent*

Teknik ini berdasarkan mekanisme *swelling* polimer atau bioadhesi dengan mukosa pada saluran cerna. Eksipien yang sering digunakan pada sistem ini yaitu *gel forming* dan *highly swellable cellulose* tipe hidrokoloid (hidroksietil selulosa, hidroksipropil selulosa, hidroksipropil metilselulosa, dan sodium karboksil metilselulosa), serta bahan pembentuk matriks seperti polikarbonat yang sama baiknya dengan polimer *bioadhesive* seperti kitosan dan *carbomer*. Sistem *floating* pada teknik ini dibuat dengan mencampur bahan obat dengan koloid pembentuk gel. Setelah administrasi secara oral. Sediaan akan mengembang ketika kontak dengan cairan lambung sehingga diperoleh densitas bulk < 1 , serta udara akan terperangkap di dalam matriks yang memberikan kemampuan mengapung, karena itulah sediaan dapat mengapung (Arora dkk., 2005).

2) Sistem penghantaran obat *mucoadhesive*

Sistem penghantaran obat *bio/mucoadhesive* digunakan sebagai meningkatkan penyerapan obat dengan pelekatan pada lokasi yang spesifik. Dalam pendekatan ini digunakan polimer *bioadhesive* sehingga dapat menempel ke permukaan epitel. Hal ini dapat meningkatkan waktu tinggal obat dalam lambung dengan meningkatnya durasi kontak obat dengan membran biologis (Chien, 1992). Dasar adhesi dapat menempel pada permukaan mukosa terjadi karena adanya interaksi kimia antara obat dan molekul pembawa dengan membran mukus seperti ikatan ion, ikatan kovalen, ikatan hidrogen, gaya Van der Waals, dan interaksi hidrofobik yang terlibat dalam proses pelekatan (Patil dkk., 2016)

Kemampuan mukoadhesi dan kekuatan interaksi dengan membran biologis secara langsung dipengaruhi oleh struktur dan gugus fungsi pada polimer yang digunakan. Polimer yang ideal untuk sistem ini yaitu harus inert, non toksik, dapat melekat dengan cepat pada jaringan, dan melekat pada tempat yang spesifik (Chien, 1992).

Adhesi pada mukosa lambung tidak perlu sangat kuat, cukup memberi kemampuan pada sediaan untuk bertahan dari gerakan dinding lambung saat meremas. Produksi mukus yang terus menerus oleh mukosa lambung untuk mengganti mukus yang hilang akibat gerak peristaltik kontraksi dan pengosongan isi lambung menjadi keterbatasan dari sistem *mukoadhesive* untuk memperpanjang waktu tinggal di lambung. Beberapa eksipien yang sangat dapat digunakan untuk sistem *mukoadhesive* yaitu polikarbofil, *carbomer*, kitosan, gliadin dan sebagainya (Chien, 1992).

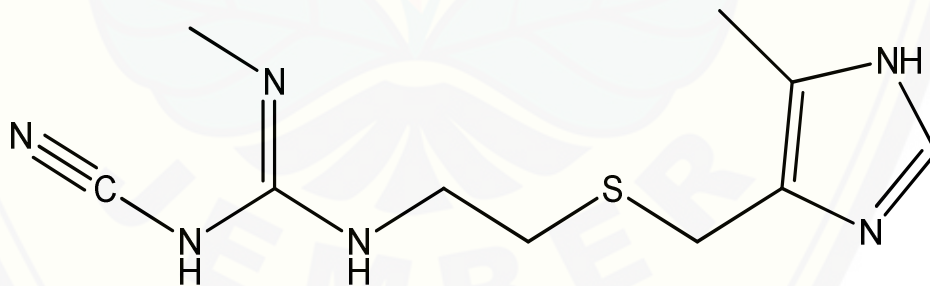
2.4 Tinjauan tablet dan metode cetak langsung

Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Berdasarkan metode pembuatan, dapat digolongkan sebagai tablet cetak dan tablet kempa. Tablet cetak dibuat dengan cara menekan massa serbuk dengan tekanan rendah ke dalam lubang cetakan. Kepadatan tablet tergantung pada ikatan kristal yang terbentuk selama proses pengeringan selanjutnya dan tidak tergantung pada kekuatan tekanan yang diberikan (Kemenkes RI, 2014).

Pembuatan tablet memerlukan eksipien yang memungkinkan cetak langsung tanpa tahap granulasi terlebih dahulu. Eksipien ini terdiri dari zat berbentuk fisik khusus seperti laktosa, sukrosa, dekstrosa, atau selulosa yang mempunyai sifat aliran yang diinginkan. Bahan pengisi untuk cetak langsung yang paling banyak digunakan adalah selulosa mikrokristal, laktosa anhidrat, laktosa semprot-kering dan beberapa bentuk pati termodifikasi. Cetak langsung menghindari banyak masalah yang timbul pada granulasi basah dan granulasi kering (Kemenkes RI, 2014).

2.5 Simetidin

Simetidin merupakan golongan antagonis histamin H₂ yang bekerja dengan menghambat kerja histamin yang diperantarai oleh reseptor H₂ seperti sekresi asam lambung dan pepsin. Simetidin memiliki berat molekul 252,34 g/mol dengan struktur kimia yang ditunjukkan dengan Gambar 2.2. Simetidin dapat diberikan secara oral, nasogastrik, parenteral dengan intravena atau intramuskular, dan batas maksimum pemberian perhari yaitu 2,4 g. Simetidin merupakan serbuk hablur berwarna putih atau hampir putih yang larut dalam alkohol dan larutan asam. Pada konsentrasi 1% 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. Pada terapi GERD direkomendasikan penggunaan simetidin per oral dengan dosis 400 mg sebanyak empat kali sehari, atau 800 mg dua kali sehari, selama 4 sampai 8 minggu. Pada kondisi hipersekretori patologis seperti sindrom Zollinger-Ellison, biasa digunakan 300 atau 400 g per oral sebanyak empat kali sehari, dapat juga menggunakan dosis yang lebih tinggi apabila dibutuhkan. Untuk dispepsia menggunakan dosis sampai 200 mg sebanyak empat kali sehari, serta 100 mg pada malam hari dapat digunakan sebagai profilaksis *nocturnal heartburn* (Sweetman, 2009).

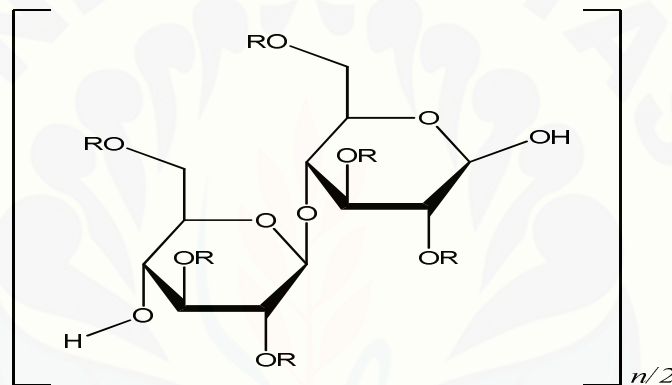


Gambar 2.2 Struktur Kimia Simetidin (Sumber : Sweetman, 2009)

Kelarutan simetidin dalam air yaitu 9380 mg/L pada suhu 25°C dan 1,14% pada suhu 37°C dan akan meningkat kelarutannya dengan penggunaan asam klorida. Selain itu simetidin mudah larut dalam alkohol. Simetidin memiliki nilai koefisien partisi (log P) sebesar 0,4 dan konstanta disosiasi (pKa) sebesar 6,8 (Moffat dkk., 2011).

2.6 HPMC (*Hydroxypropyl methylcellulose*)

HPMC merupakan polimer hidrofilik yang berupa serbuk granul putih atau krem-putih, tidak berbau, tidak berasa dan banyak digunakan pada formulasi sediaan oral, optalmik, nasal, dan topikal. HPMC dengan struktur kimia yang ditunjukkan pada Gambar 2.3 memiliki densitas 0.341 g/cm^3 dengan kelarutan larut dalam air, membentuk larutan koloid kental; praktis tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol (95%), dan eter, larut dalam campuran etanol dan diklorometana, campuran metanol dan diklorometana, dan campuran air dan alkohol. Pada sediaan tablet, HPMC secara umum digunakan sebagai pengikat, salut film, dan sebagai matriks pada *extended release* (Rowe dkk., 2009).



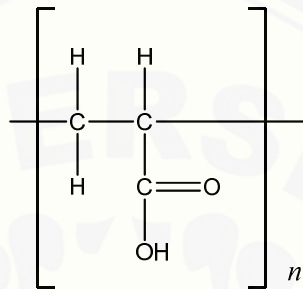
Gambar 2.3 Struktur Kimia HPMC (Sumber : Rowe dkk., 2009)

HPMC dapat digunakan sebagai matriks tablet dengan cara granulasi, *slugging*, atau kempa langsung. Adanya tingkatan kelas pada HPMC dikarenakan variasi dari berat molekul dan ukuran partikel (Dumitru, 2002). Pada penelitian tablet *floating* yang dilakukan Chowdary dan Hussainy, 2012 disimpulkan bahwa penggunaan HPMC K100M dan K4M merupakan matriks lebih cocok daripada penggunaan *Carbomer* 934P dalam tablet *floating gliclazide* yang merupakan obat dengan kelarutan rendah.

2.7 *Carbomer*

Carbomer merupakan polimer sintesis anionik dengan berat molekul yang tinggi yang dicirikan dengan adanya gugus karboksil. *Carbomer* ini dapat

digunakan sebagai bahan bioadhesif, sebagai agen pelepasan terkontrol, *emulsifying agent*, *emulsion stabilizer*, *stabilizing agent*, *suspending agent*, dan bahan pengikat pada tablet. Struktur kimia *carbomer* ditunjukkan oleh Gambar 2.4. *Carbomer* mengandung antara 52% dan 68% gugus asam karboksilat (COOH) pada basis kering. Gugus karboksilat membentuk ikatan hidrogen yang kuat dengan mucin sehingga akan melekat dengan mucin.



Gambar 2.4 Struktur Kimia *Carbomer* (Sumber : Rowe dkk., 2009)

Pada tablet, *carbomer* digunakan sebagai agen untuk pelepasan terkontrol termasuk sistem oral *mucoadhesive* dengan konsentrasi 5 – 30% dan/atau sebagai pengikat dengan konsentrasi 0,75 – 3%. Viskositas yang semakin tinggi tidak menghasilkan pelepasan obat yang lebih lambat pada *carbomer*. Umumnya, lebih efisien *carbomer crosslinked* (viskositas rendah) dalam mengendalikan pelepasan obat. *Carbomer* bersifat higroskopis, dapat mengembang dalam air dan gliserin dan, setelah netralisasi, dalam etanol (95%). *Carbomer* tidak bisa larut tetapi hanya membengkak (*swelling*) dengan kemampuan dapat membengkak hingga 1000 kali dari volume semula. (Rowe dkk., 2009).

2.8 Desain faktorial

Desain faktorial digunakan dalam eksperimen yang menjelaskan perbedaan faktor atau kondisi pada hasil eksperimen. Beberapa contoh penggunaan desain faktorial yaitu pada eksperimen untuk menentukan efek tekanan pengempaan dan lubrikan pada kekerasan formulasi tablet, untuk penentuan efek konsentrasi disintegran dan lubrikan pada waktu disolusi tablet, atau untuk penentuan efikasi pada kombinasi dua bahan aktif dalam sediaan pereda batuk. Desain faktorial

merupakan pilihan untuk berbagai penentuan efek beberapa faktor dan interaksinya (Bolton dan Bon, 2010).

Faktor merupakan variabel seperti konsentrasi, temperatur, lubrikan, terapi obat atau diet yang mempengaruhi respon. *Level* atau aras sebuah faktor merupakan nilai tetapan untuk faktor. Contoh 30°C dan 50°C untuk faktor temperatur, 0,1 molar dan 0,3 molar untuk faktor konsentrasi. Pada percobaan yang menggunakan desain faktorial harus terdiri dari semua kombinasi dari semua aras dari semua faktor, misalnya untuk faktor konsentrasi obat dan lubrikan pada waktu disolusi tablet. Jika kedua faktor memiliki dua aras pada setiap faktornya, maka percobaan yang dilakukan adalah sebanyak empat kali atau empat formula. Efek yaitu perubahan respon yang disebabkan oleh berbagai aras pada faktor, sedangkan interaksi yaitu selisih rata-rata dari masing-masing aras (Bolton dan Bon, 2010). Persamaan umum untuk desain faktorial adalah sebagai berikut :

$$Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$$

Keterangan :

Y : respon yang diamati

X_A : faktor A

X_B : faktor B

b_0, b_1, b_2, b_{12} : koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

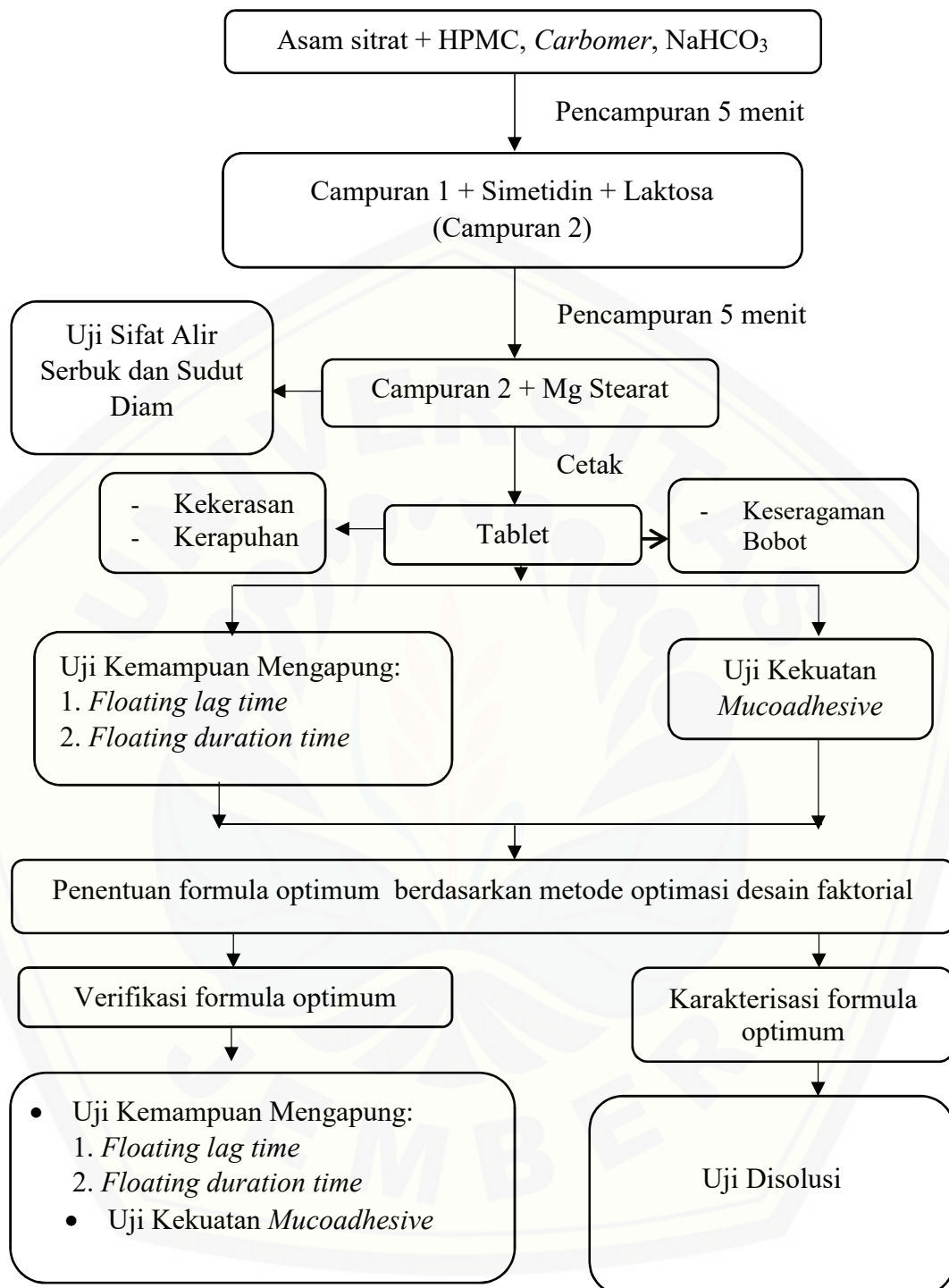
Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Solida Fakultas Farmasi dengan menggunakan metode desain faktorial. Tahap-tahap yang dilakukan ditunjukkan oleh Gambar 3.1 yaitu meliputi, 1. Rancangan formula dengan desain faktorial; 2. Pembuatan campuran serbuk; 3. Evaluasi campuran serbuk; 4. Pencetakan tablet; 5. Pengujian sifat fisik tablet; 6. Pengujian kemampuan *floating* dan *mucoadhesive*; 7. Penentuan formula optimum; 8. Verifikasi formula optimum; 9. Karakterisasi formula optimum.

3.2 Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu alat uji disolusi tipe dayung (*Pharmeq*), spektrofotometer (*Genesys* tipe 10S UV-Vis) alat uji kerapuhan tablet (*Pharmeq* tipe TAB), alat uji *mucoadhesive* (*TAXT plus Stable Micro System*, U.K), timbangan analitik digital (*Adventure Ohaus*), alat pencetak tablet *single punch* (*Healthy*), alat uji sifat alir bentuk corong (*Pharmeq*), alat uji kekerasan tablet (*Stokes-Monsanto*), mortir dan samper, alat-alat gelas, *stopwatch*, serta *software* pengolah data (*Microsoft Office Excel 2007*, *Desain Expert 11*, *IBM SPSS Statistik*, *DDSolver*).

3.3 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Simetidin (PT. Kimia Farma. Tbk.), HPMC K100M, *Carbomer*, NaHCO_3 , Asam Sitrat, Mg Stearat, Laktosa, KCl, HCl, Akuades.



Gambar 3.1 Skema rancangan penelitian

3.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Solida, bagian Farmasetika, Fakultas Farmasi Universitas Jember mulai bulan November 2018 sampai Maret 2019.

3.5 Penentuan Dosis

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

3.6 Formula

Penelitian ini dimaksudkan untuk memperoleh formula optimum simetidin yang memiliki waktu tahan dalam lambung selama 12 jam. 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 duration time* (Y_2) dan kekuatan *mucoadhesive* (Y_3). Variabel bebas yaitu terdiri dari jumlah polimer HPMC yang digunakan (X_A) dan jumlah polimer *carbomer* yang digunakan (X_B). Kedua faktor tersebut kemudian dilihat interaksinya pada masing-masing aras rendah dan aras tinggi. Susunan aras tiap faktor dapat dilihat pada Tabel 3.1, sedangkan untuk rancangan percobaan ditunjukkan oleh Tabel 3.2. Aras HPMC yang digunakan yaitu sebesar 25% untuk aras bawah dan 35% untuk aras tinggi HPMC. Sedangkan untuk aras *carbomer* yang digunakan 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 (25 %)	175 mg (35%)
<i>Carbomer</i>	25 mg (5%)	50 mg (10%)

Tabel 3.2 Rancangan percobaan berdasarkan desain faktorial

Percobaan	Faktor A (HPMC)	Faktor B (Carbomer)	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 *carbomer* dengan jumlah yang berbeda sesuai dengan metode desain faktorial 2^n dengan susunan seperti pada Tabel 3.3 Penambahan natrium bikarbonat (NaHCO_3) pada formula dimaksudkan sebagai *gas generating agent* yang membantu dalam proses *floating* untuk mencapai tablet *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	175	125	175
Carbomer	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
Laktosa	Bahan Pengisi	75	25	50	-
Bobot tablet (mg)		500	500	500	500

3.7 Pembuatan campuran serbuk

Pembuatan campuran serbuk diawali dengan menimbang masing-masing bahan berdasarkan berat yang sudah ditentukan pada formula. Kemudian HPMC, *carbomer*, dan NaHCO_3 dimasukkan dalam mortir dan diaduk sampai homogen selama 5 menit. Setelah itu, simetidin dan laktosa ditambahkan pada campuran

sebelumnya dan diaduk sampai homogen selama 5 menit. Terakhir, Mg stearat ditambahkan dan diaduk dengan campuran sampai homogen.

3.8 Evaluasi Serbuk

1) Penentuan sifat alir dan sudut diam

Penentuan sifat alir dilakukan dengan menimbang sebanyak 100 g serbuk dan dimasukkan ke dalam corong dengan bagian bawah yang masih tertutup. Alat pencatat waktu dijalankan bersamaan dengan membuka penutup bagian bawah corong. Saat semua serbuk telah melewati corong, alat pencatat waktu dihentikan. Diukur tinggi (h) dan jari-jari (r) serbuk. Sudut diam (α) dapat ditentukan dengan menghitung tangen α , yaitu membagi h dengan r . Kecepatan alir didapatkan dengan membagi jumlah serbuk dengan waktu yang dibutuhkan untuk serbuk tersebut melewati corong. Persyaratan untuk sudut diam yang baik yaitu tidak lebih dari 30° , sedangkan untuk kecepatan alir yang baik tidak lebih dari 10 detik setiap 100 g serbuk (Lachman dkk., 1994).

3.9 Pembuatan tablet

Campuran serbuk tiap formula dicetak menjadi tablet menggunakan alat pencetak tablet *single punch* dengan bobot tablet sebesar 500 mg dan kekerasan yang dikehendaki adalah 4 - 8 kg (Streubel dkk., 2006; Allen dkk., 2011).

3.10 Evaluasi tablet

1) Pengujian keseragaman bobot 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 100 ml dan ditambahkan dengan larutan dapar HCl

pH 1,2 sebagai pelarut sampai batas tanda. Sebanyak 5 mL larutan diambil dan dipindahkan ke dalam labu ukur 50 mL, ditambah larutan dapar HCl pH 1,2 sampai batas tanda, kemudian diambil sebanyak 5 mL dari larutan terakhir dan diencarkan dalam labu ukur 100 mL. Larutan kemudian diukur serapannya dengan spektrofometer pada panjang gelombang maksimum yang telah didapatkan pada proses penentuan panjang gelombang maksimum. Kadar simetidin dapat dihitung dengan menggunakan serapan yang diperoleh dari 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

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 :

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

- M* : Nilai rujukan
 \bar{x} : rata-rata dari masing-masing kandungan (X_1, X_2, \dots, X_n)
k : konstanta penerimaan (untuk n = 10 nilai *k* = 2,4)
s : simpangan baku sampel

2) Pengujian kekerasan tablet

Pengujian kekerasan tablet menggunakan alat *Pharmeq Stokes-Mosanto Hardness Tester*. Cara pengujiannya yaitu tablet dijepitkan dengan posisi tegak pada penjepit dan tablet diatur supaya tidak bergerak. Mistar ukur digeser hingga skala pada alat tepat pada angka nol segaris dengan garis penunjuk, kemudian mistar ukur ditahan agar tidak bergerak. Knop ulir diputar searah jarum jam sampai tablet pecah. Pada saat tablet pecah, skala yang terbaca merupakan kekerasan tablet uji yang dinyatakan dalam satuan kilogram. Replikasi sebanyak 10 kali dan dihitung nilai rata-ratanya. Kekerasan yang dikehendaki untuk tablet lepas lambat adalah 4 - 8 kg (Streubel dkk., 2006; Allen dkk., 2011).

3) Pengujian kerapuhan tablet

Pengujian kerapuhan tablet dilakukan dengan alat *Pharmeq Friability Tester* dengan cara sebagai berikut : sebanyak 10 tablet diambil dan dibersihkan dari serbuk yang menempel. Tablet kemudian ditimbang (W_1) dan dimasukkan dalam alat uji. Alat dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Tablet dikeluarkan dari alat dan dibersihkan dari serbuk yang menempel, kemudian tablet tersebut ditimbang lagi (W_2) dan dihitung % kerapuhannya. Persyaratan kehilangan bobot yang diperbolehkan yaitu $\leq 1\%$ (United States Pharmacopeia, 2016)

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

3.11 Evaluasi kemampuan mengapung secara in vitro

Evaluasi kemampuan mengapung ditentukan dengan pengukuran *floating lag time* dan *floating duration time* dilakukan pada keempat formula dengan cara mengambil satu tablet secara acak dari masing-masing formula. Tablet tersebut kemudian dimasukkan dalam gelas beker 100 mL yang berisi larutan dapar HCl pH 1,2 (Li dkk., 2002; Panigrahy dkk., 2011). Waktu yang dibutuhkan tablet untuk mencapai permukaan disebut *floating lag time* . Waktu selama tablet bertahan di permukaan media disebut *floating duration time*. Pengujian ini dilakukan dengan

replikasi 3 kali untuk setiap formula (Kuraku dkk., 2015). Waktu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung (*floating lag time*) mempunyai persyaratan dapat mengapung antara 10-600 detik, dan durasi apung tablet (*floating duration time*) yang diinginkan tidak kurang dari 12 jam.

3.12 Evaluasi kemampuan *mucoadhesive* secara *in vitro*

Kemampuan *mucoadhesive* tablet setiap formula dievaluasi menggunakan *texture analyzer* (TAXT plus, Stable Micro System, Maidstone, UK). Lambung kelinci segar dipotong menjadi ukuran 2×2 cm dan diletakkan menggunakan penjepit pada sebuah *holder* dan dibenamkan pada larutan dapar HCl 0,1N pH 1,2. Tablet yang diuji lalu dilekatkan pada *probe* (*probe stainless steel* berbentuk silinder berdiameter 10 mm) dengan menggunakan perekat dua sisi. *Probe* diatur pada kecepatan 0,5 mm/detik sampai terjadi kontak antara tablet dengan jaringan mukosa. Gaya konstan sebesar 500 gram diaplikasikan selama 60 detik, setelah itu *probe* ditarik dengan kecepatan 0,5 mm/detik pada jarak 15 mm. Puncak yang terdeteksi dari pemberian gaya konstan digunakan untuk menetapkan kekuatan *mucoadhesive* dengan bantuan *texture exponent software*. Pengujian dilakukan dengan replikasi tiga kali pada masing-masing formula (Jimenez-castellanos dkk., 1994; Arora dkk., 2011). Kekuatan *mucoadhesive* yang diinginkan sebesar 50-100 g dengan harapan tablet dapat melekat cukup kuat pada lapisan mukosa lambung dan tahan terhadap pergerakan cairan dalam lambung.

3.13 Penentuan formula optimum dengan metode desain faktorial

Data hasil pengujian menunjukkan harga masing-masing respons, sehingga persamaan umum menjadi $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$ dan diperoleh persamaan umum hubungan antara faktor dan respon (*floating lag time*, *floating duration time* dan kekuatan *mucoadhesive*). Dari harga masing-masing respons, aras dan persamaan tersebut dapat ditentukan harga koefisien b_0 , b_1 , b_2 , b_{12} . Hasil perhitungan kemudian dibuat *contour plot* menggunakan program *desain expert*

dengan melibatkan *floating lag time*, *floating duration time* dan kekuatan *mucoadhesive* untuk mengetahui efek faktor terhadap respon dan efek kombinasi faktor terhadap respon. *Contour plot* kemudian digabung menjadi *overlay plot* untuk mengetahui komposisi optimum HPMC dan *carbomer* sebagai eksipien pada sediaan tablet lepas lambat sistem kombinasi *floating-mucoadhesive* simetidin. Dari data yang didapatkan juga dapat diketahui besarnya efek tiap faktor dan interaksinya.

3.14 Verifikasi Formula Optimum

Formula yang didapatkan dari penentuan formula optimum dengan menggunakan desain faktorial kemudian dibuat kembali menjadi tablet dengan jumlah optimum HPMC dan *carbomer*. Tablet kemudian dievaluasi yang meliputi uji kemampuan mengapung tablet (*floating lag time* dan *floating duration time*) dan uji kemampuan *mucoadhesive*. Hasil evaluasi yang didapatkan setelah itu dibandingkan dengan prediksi dari desain faktorial menggunakan pendekatan statistik uji t satu sampel dengan program *IBM SPSS Statistik*.

3.15 Karakterisasi Formula Optimum

Formula optimum yang telah dibuat kembali menjadi tablet lalu dievaluasi dengan uji disolusi simetidin dari matrik tablet.

1) Pengujian disolusi

a) Pembuatan larutan dapar HCl pH 1,2

Larutan dapar HCl pH 1,2 ditujukan sebagai media disolusi yang dibuat dengan cara mengukur sebanyak 50,0 mL KCl 0,2 M lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 200,0 mL, kemudian ditambahkan 85,0 mL larutan HCl 0,2 M dan dikocok sampai homogen, setelah itu ditambahkan aquadestilata sampai tanda batas (Kemenkes RI, 2014). Larutan KCl 0,2 M dibuat dengan menimbang 14,91 gram serbuk KCl dan dilarutkan dalam 1000,0 mL aquadest.

b) Penentuan panjang gelombang maksimum

Penentuan panjang gelombang dilakukan dengan *scanning* menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 200-400 nm. Larutan yang di *scanning* yaitu larutan standar simetidin dengan konsentrasi 5 µg/mL dalam HCl pH 1,2. Panjang gelombang simetidin dalam larutan asam yaitu lebih kurang 218 nm (Kemenkes RI, 2014).

c) Pembuatan larutan baku simetidin

Larutan baku dibuat dengan cara sebanyak 100 mg dan 300 mg simetidin ditimbang secara akurat dan masing-masing dilarutkan dalam 100 mL dapar HCl pH 1,2 sehingga diperoleh larutan simetidin dengan konsentrasi 1000 ppm dan 3000 ppm.

Larutan simetidin tersebut kemudian masing-masing diambil 1 mL, dimasukkan dalam labu ukur 10 mL dan ditambahkan larutan HCl pH 1,2 sampai tanda batas sehingga diperoleh larutan simetidin dengan konsentrasi 100 ppm dan 300 ppm. Larutan simetidin 100 ppm dan 300 ppm dipipet sebanyak lima volume berbeda untuk mendapatkan larutan dengan konsentrasi berbeda dengan rentang 3-8 µg/mL. Tiap labu ukur kemudian di tambahkan larutan HCl pH 1,2 sampai batas tanda dan diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum yang didapatkan pada penentuan panjang gelombang (Kuraku dkk., 2015).

d) Uji disolusi

Uji disolusi simetidin dari matriks tablet *floating-mucoadhesive* dilakukan menggunakan alat uji disolusi tipe II (konstruksi dayung). Alat diatur dalam kecepatan 50 rpm dan pada suhu $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Labu diisi dengan 900 mL larutan HCl pH 1,2 sebagai media (Arora dkk., 2011). Pengambilan sampel dilakukan pada waktu 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660, 720 menit dengan cara mengambil 5 mL larutan dari alat dan mengganti sejumlah yang sama dengan media (larutan dapar HCl pH 1,2). Tiap sampel kemudian disaring menggunakan kertas saring dan diukur serapannya menggunakan UV/Vis pada panjang gelombang maksimum.

Kadar simetidin dapat ditentukan dengan memasukkan serapan sampel pada persamaan regresi yang didapat dari kurva baku. Profil pelepasan simetidin dari matriks tablet diperoleh dari memplotkan jumlah obat yang dilepaskan (%) terhadap waktu. Dari kurva profil disolusi dihitung AUC (*area under curve*) untuk penentuan efisiensi disolusi (*dissolution efficiency*) pada menit ke-720 (DE_{720}).

e) Analisis kinetika pelepasan simetidin

Hasil uji pelepasan simetidin dari matriks tablet masing-masing formula kemudian dianalisis profil pelepasannya menggunakan *DDSolver* untuk mengetahui model pelepasan yang paling cocok yang dapat ditentukan dengan parameter statistik yang diperoleh.

f) Analisis efisiensi disolusi (DE)

Efisiensi disolusi (DE) merupakan luas daerah dibawah kurva disolusi dibagi luas persegi. DE menunjukkan persen zat terlarut pada waktu tertentu. DE dihitung pada menit ke-720 (DE_{720}) dengan cara 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 aras HPMC dapat meningkatkan respon *floating lag time* dan dominan meningkatkan respon kekuatan *mucoadhesive*, sedangkan peningkatan aras *carbomer* dapat meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* dan dominan meningkatkan waktu *floating lag time*.
2. Jumlah polimer yang memberikan respon optimum adalah 175 mg untuk HPMC dan 25 mg untuk *carbomer*. Kombinasi polimer dengan jumlah tersebut menghasilkan *floating lag time* sebesar 86 detik, *floating duration time* >12 jam dan kekuatan *mucoadhesive* 68,267 gram.
3. Pelepasan formula optimum pada menit ke 720 rata-rata sebesar 71,126% mengikuti model pelepasan *Peppas-Sahlin* dengan efisiensi disolusi (DE_{720}) rata-rata 52,775%.

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 untuk meningkatkan dosis simetidin yang sesuai dosis harian yang dibutuhkan.
3. Penelitian lebih lanjut secara *in vivo* dapat dilakukan untuk mengetahui farmakokinetik dan bioavailabilitas dari formula optimum yang didapat.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L. V, N. G. Popovich, dan H. C. Ansel. 2011. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Edisi Sembilan. Philadelphia: Lippicontt Williams & Wilkins.
- Arora, G., K. Malik, I. Singh, dan S. Arora. 2011. Formulation and evaluation of controlled release mucoadhesive matrix tablets : assessment of myrrh oleo gum resin as a natural pharmaceutical excipient. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 3(2):84–88.
- Arora, S., J. Ali, A. Ahuja, R. K. Khar, dan S. Baboota. 2005. Floating drug delivery systems: a review evaluation in vitro and in vivo. *AAPS PharmSciTech*. 6(3):372–390.
- Bagul, U. S., R. V Patil, Y. A. Shirsath, A. J. Nikam, dan K. N. Gujar. 2012. Stomach specific drug delivery systems : a review. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 4(4):147–150.
- Bhosale, U. V., V. K. Devi, N. Jain, dan P. V Swami. 2010. Effect of polymer concentration and viscosity grade on atenolol release from gastric floating drug delivery systems. *Indian Journal of Pharmaceutical and Research*. 44:267–273.
- Bolton, S. dan C. Bon. 2010. *Pharmaceutical Statistic : Practical and Clinical Application*. Edisi Kelima. New York: Informa Healthcare USA, Inc.
- British Pharmacopoeia Commission. 2007. *The British Pharmacopoeia*. London. London: HMSO (electronic version).
- Chien, Y. W. 1992. *Novel Drug Delivery System*. New York: Marcell Dekker Inc.
- Chowdary, K. P. R. dan S. A. Hussainy. 2012. Formulation and evaluation of floating tablets of gliclazide employing HPMC and carbopol. *International Journal of Chemical Sciences*. 10(3):1213–1220.

- Duchene, D. F. T. dan N. Peppas. 1988. Pharmaceutical and medical aspects of bioadhesive systems for drug administration. *Drug Dev Ind Pharm.* 14:283–318.
- Dumitru, S. 2002. *Polymeric Biomaterial*. Edisi Kedua. New York: Marcell Dekker Inc.
- Eisen, S. A., D. K. Miller, R. S. Woodward, Spitznagel, dan T. R. Przybeck. 1990. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Archives of Internal Medicine.* 150(9):1881–1884.
- El-Zahaby, S. A., A. A. Kassem, dan A. H. El-Kamel. 2014. Design and evaluation of gastroretentive levofloxacin floating mini-tablets-in-capsule system for eradication of helicobacter pylori. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 22(6):570–579.
- Fefelova, N., Z. Nurkeeva, G. Mun, dan V. Khutoryanskiy. 2007. Mucoadhesive interactions of amphiphilic cationic copolymers based on [2-(methacryloyloxy) ethyl] trimethyl ammonium chloride. *Int. J. Pharm.* 339:25–32.
- Garg, R. dan G. Gupta. 2008. Progress in controlled gasroretentive delivery systems. *Trop J Pharm Res.* 7:1055–1066.
- 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.
- Jimenez-castellanos, M. R., H. Zia, dan T. Rhodes. 1994. Design and testing in vitro of a bioadhesive and floating drug delivery system for oral application. *International Journal of Pharmaceutics.* 105:65–70.
- Joseph, R. R. dan V. Lee. 2009. *Controlled Drug Delivery, Fundamentals and Applications*. Edisi Kedua. New York: Marcell Dekker Inc.

- Kemenkes RI. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.
- Khan, R. 2013. Gastroretentive drug delivery system - a review. *Internatinal Journal Pharm Bio Sci*. 4(2):630–646.
- Kuraku, S., K. N. K. Reddy, S. Peddi, dan K. V. Ranjan. 2015. Formulation and evaluation of ambroxol hydrochloride matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*. 5(4):775–789.
- Lachman, L., H. A. Lieberman, dan J. L. Kanig. 1994. *Teori Dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi Ketiga. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Li, S., S. Lin, B. P. Daggy, H. L. Mirchandani, dan Y. W. Chien. 2002. Effect of formulation variables on the floating properties of gastric floating drug delivery system. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 28(7):783–793.
- Moffat, A. C., M. D. Osselton, dan B. Widdop. 2011. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. Edisi Keempat. London: Pharmaceutical Press.
- Motulsky, H. J. dan A. Christopoulos. 2003. *Fitting Models to Biological Data Using Linear and Nonlinear Regression: A Practical Guide to Curve Fitting*. San Diego: GraphPad Software, Inc.
- Nayak, A. K., R. Maji, dan B. Das. 2010. Gastroretentive drug delivery systems : a review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 3(1)
- Panigrahy, R. N., A. M. Mahale, dan D. M. Sakarkar. 2011. Design development and in vitro testing of a combined bioadhesive-floating oral drug delivery system. *Journal of Pharmacy Research*. 4(7):2212–2215.
- Patil, H., R. V Tiwari, dan M. A. Repka. 2016. Recent advancements in mucoadhesive floating drug delivery systems : a mini-review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*

- Peppas, N. A. dan J. J. Sahlin. 1989. A simple equation for the description of solute release. iii. coupling of diffusion and relaxation. *International Journal of Pharmaceutics*. 57:169–172.
- 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)
- Rowe, R. C., P. J. Sheskey, dan M. E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Edisi Sixth. London: Pharmaceutical Press.
- Sharma, S. dan A. Pawar. 2006. Low density multiparticulate system for pulsatile release of meloxicam. *International Journal Pharm*. 313:150–158.
- Sheth, P. A. dan J. L. Tossounian. 1979. Novel sustained release tablet formulation. *US Patent Dcument*. 4,167,558
- Singh, S., K. Arora, S. Vivekanand, U. Pradesh, dan U. Pradesh. 2017. Floating microspheres: an overview. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 6(3):1113–1139.
- Streubel, A., J. Siepmann, dan R. Bodmeier. 2006. Gastroretentive drug delivery systems. *Expert Opin. Drug Deliv*. 3(2):217–233.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. Edisi 36. London: Pharmaceutical Press.
- United States Pharmacopeia. 2016. *The United States Pharmacopeia and The National Formulary. USP 39-NF 34*. Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc.

LAMPIRAN

A. Sertifikat Bahan

PT. Kimia Farma (Persero)
 P1-rs Bandung
 Jl Pajajaran No 29/ - 31 Bandung 40171
 Telp. 022- 4204043 Fax. 022-4237079

kimia farma

INSPECTION REPORT

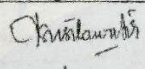

Bahan aktif

Inspection Lot:	: 1000025770	Start Inspection Date :	23.11.2017
Material Document :	5000731011/0001/2017	End Inspection Date :	28.11.2017
Material Number :	31000144	Inspected By :	FADLI
Material Description :	CIMETIDINE	Production Date :	09.10.2017
Batch Number :	0000027522	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
Sample Size :	0.031 KG		LONGCHENG
	4 KOL	Sampling Date :	23.11.2017
Vendor :	Talarasa Primatama, PT	Sampling By :	Zola

Characteristic	Result	Unit	Specification	Method
Bentuk	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
Susut Pengerinan (%)	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
Kejarutan dalam pelarut organik	Larut dalam alkohol		Larut dalam alkohol	USP 38
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	Sofia Susilawati, S.Si., Apt Spv. Pcm. Bahan Baku		23-11-2017	
Approve	Nurul Fathonah, S.Farm., Apt Asman Pengawasan Mutu		20.11.2018	

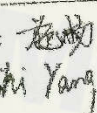
Jiangsu Baosheng Longcheng Pharmaceutical Co., LTD
Guanan daigou chemical industrial park in jiangsu province lianyungang city

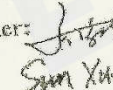
Certificate of Analysis

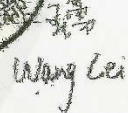
Product Name: Cimetidine Type A	Date of Report: Oct. 26, 2017
Analysis in Accordance: USP39	Batch No: C1B-20171003
Quantity: 1000KGs	Package: 25KGs/Fibre Drum
Date of Manufacturing: Oct. 09, 2017	Date of Expiry: Oct. 08, 2021


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

C.1.1 Tabulasi penimbangan tablet masing-masing formula

Replikasi	Penimbangan tablet formula (mg)			
	(1)	A	B	AB
1	503,4	504,0	502,2	504,8
2	503,8	502,9	501,8	503,0
3	501,2	505,1	503,7	502,3
4	501,6	502,7	502,6	501,9
5	504,1	502,1	501,1	503,5
6	502,3	504,9	503,2	503,1
7	503,3	503,4	503,0	504,5
8	504,0	504,8	504,1	501,9
9	501,8	503,2	503,2	502,0
10	502,4	505,0	501,1	501,1
Rata-rata	502,79	503,81	502,6	502,81

C.1.2 Scanning panjang gelombang

Panjang Gelombang	Absorbansi				
200	0,17	219	0,261	240	0,039
201	0,256	220	0,258	241	0,033
202	0,278	221	0,254	242	0,028
203	0,275	222	0,248	243	0,024
204	0,275	223	0,241	244	0,021
205	0,271	224	0,232	245	0,018
206	0,267	225	0,221	246	0,015
207	0,267	226	0,208	247	0,014
208	0,265	227	0,195	248	0,013
209	0,261	228	0,18	249	0,012
210	0,26	229	0,16	250	0,011
211	0,258	230	0,158	251	0,01
212	0,258	231	0,143	252	0,01
213	0,257	232	0,127	253	0,01
214	0,259	233	0,113	254	0,01
215	0,26	234	0,098	255	0,01
216	0,261	235	0,086	256	0,01
217	0,261	236	0,074	257	0,01
218	0,262	237	0,064	258	0,01
		238	0,054	259	0,01
		239	0,046	260	0,01

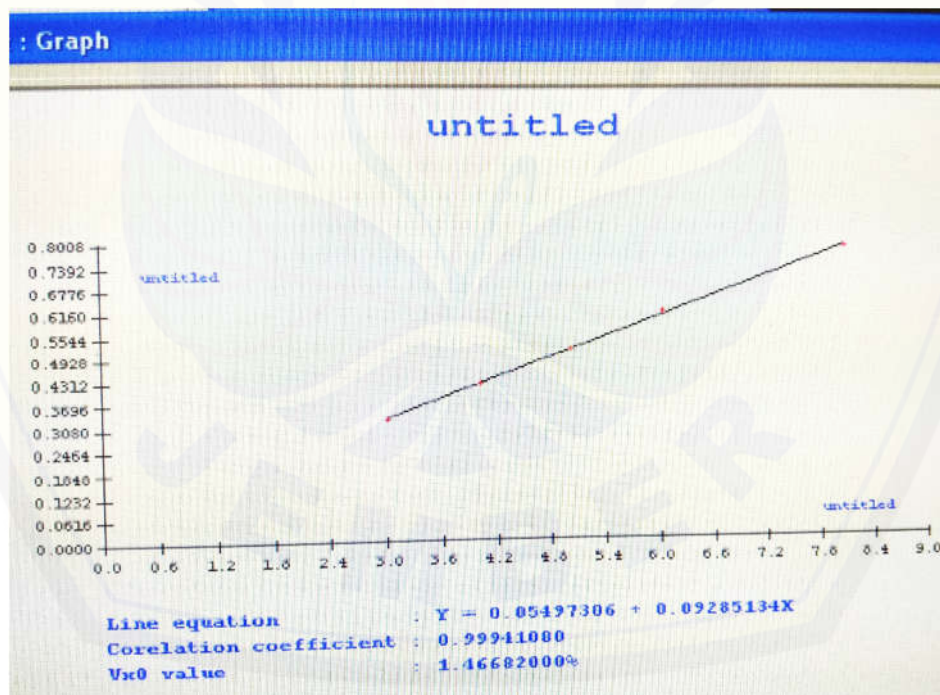
261	0,01	302	0,004	343	-0,001
262	0,009	303	0,003	344	-0,001
263	0,009	304	0,003	345	-0,001
264	0,009	305	0,003	346	-0,002
265	0,009	306	0,003	347	-0,002
266	0,009	307	0,003	348	-0,002
267	0,009	308	0,003	349	-0,002
268	0,009	309	0,003	350	-0,002
269	0,008	310	0,003	351	-0,002
270	0,008	311	0,003	352	-0,002
271	0,008	312	0,002	353	-0,001
272	0,007	313	0,002	354	-0,001
273	0,007	314	0,002	355	-0,001
274	0,006	315	0,002	356	-0,002
275	0,006	316	0,002	357	-0,001
276	0,006	317	0,002	358	-0,001
277	0,006	318	0,002	359	-0,002
278	0,006	319	0,002	360	-0,002
279	0,005	320	0,002	361	-0,002
280	0,005	321	0,001	362	-0,002
281	0,005	322	0,001	363	-0,001
282	0,005	323	0,001	364	-0,001
283	0,005	324	0,001	365	-0,001
284	0,005	325	0,001	366	-0,002
285	0,005	326	0,001	367	-0,002
286	0,005	327	0,001	368	-0,002
287	0,005	328	0	369	-0,002
288	0,005	329	-0,001	370	-0,002
289	0,005	330	-0,001	371	-0,002
290	0,005	331	-0,002	372	-0,002
291	0,005	332	-0,002	373	-0,002
292	0,004	333	-0,002	374	-0,002
293	0,004	334	-0,001	375	-0,001
294	0,004	335	-0,001	376	-0,001
295	0,004	336	-0,002	377	-0,001
296	0,004	337	-0,002	378	-0,001
297	0,004	338	-0,002	379	-0,002
298	0,004	339	-0,002	380	-0,002
299	0,004	340	-0,002	381	-0,002
300	0,004	341	-0,002	382	-0,002
301	0,004	342	-0,001	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		

C.1.3 Pembuatan Kurva Baku

Konsentrasi Larutan Standar (ppm)	Absorbansi pada 218 nm
3,001	0,328
4,004	0,429
5,005	0,519
6,006	0,621
8,008	0,792

C.1.4 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	: 1.46682000%
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)

C.1.5 Tabulasi hasil penetapan kadar simetidin di dalam tablet

For mula	Penim bangan (mg)	Kandu ngan (mg)	Serapan	Kadar perco baan (ppm)	kadar teoritis (ppm)	% recovery	Rata-rata ± SD
(1)	250,4	100,16	0,523	5,043	5,008	100,707	99,077 ± 1,545
	250,0	100,0	0,508	4,881	5,000	97,635	
	250,1	100,04	0,514	4,946	5,002	98,889	
A	250,2	100,08	0,525	5,065	5,004	101,218	98,459 ± 2,985
	250,7	100,28	0,515	4,957	5,014	98,867	
	250,5	100,2	0,498	4,774	5,010	95,290	
B	250,7	100,28	0,523	5,043	5,014	100,586	98,039 ± 3,158
	250,3	100,12	0,515	4,957	5,006	99,025	
	250,3	100,12	0,494	4,730	5,006	94,505	
AB	250,4	100,16	0,509	4,892	5,008	97,694	96,611 ± 1,261
	250,1	100,04	0,497	4,763	5,002	95,226	
	250,2	100,08	0,505	4,849	5,004	96,912	

- Hasil analisis persebaran data %recovery :

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Recovery	,247	4	.	,946	4	,689

a. Lilliefors Significance Correction

Contoh Perhitungan :

- Kandungan simetidin dari penimbangan tablet yang sudah dihaluskan

$$\frac{200 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} = \frac{x}{250,4 \text{ mg}}$$

$$x = 100,16 \text{ mg}$$

- Kadar percobaan

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

$$5,043 = 0,0928x + 0,05497$$

$$x = 5,043 \text{ ppm}$$

- Kadar sesungguhnya

$$100,16 \text{ mg} / 0,1 \text{ L} = 1001,6 \text{ ppm}$$

$$5 \text{ mL} \times 1001,6 \text{ ppm} = 50 \text{ mL} \times X \text{ ppm}$$

$$X = 100,16 \text{ ppm}$$

$$5 \text{ mL} \times 100,16 \text{ ppm} = 100 \text{ mL} \times X \text{ ppm}$$

$$X = 5,008 \text{ ppm}$$

- %recovery

$$\frac{5,043 \text{ ppm}}{5,008 \text{ ppm}} \times 100\% = 100,707\%$$

C.1.6 Tabulasi Nilai Penerimaan (NP) keseragaman sediaan tablet

Replikasi	(1)	A	B	AB
X1	99,198	98,496	97,961	96,994
X2	99,277	98,281	97,883	96,648
X3	98,764	98,711	98,254	96,513
X4	98,843	98,242	98,039	96,436
X5	99,336	98,125	97,747	96,744
X6	98,981	98,672	98,156	96,667
X7	99,178	98,379	98,117	96,936
X8	99,316	98,652	98,332	96,436
X9	98,882	98,340	98,156	96,456
X10	99,001	98,691	97,747	96,283
Rata-rata (\bar{x})	99,077	98,459	98,039	96,611
s	0,209	0,214	0,202	0,229
NP	0,502	0,555	0,945	2,439

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

$$\text{Contoh : } X1 = 503,4 \text{ mg} \times \frac{99,077 \%}{502,79 \text{ mg}} = 99,198 \%$$

- 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 :

$$\text{Nilai penerimaan formula (1)} = 2,4 \times 0,209 = 0,502$$

C.2 Tabulasi hasil pengujian kekerasan tablet

Replikasi	Formula			
	(1)	A	B	AB
1	6	6	4,5	4
2	5	6,5	5	4
3	5	6	5	4
4	6	6	5	4,5
5	6	6,5	5	4
6	5	6	5	4
7	5	6	5	4
8	6	6,5	6	4
9	5	6	5	4
10	5	6	5	4

Rata-rata ± SD	5,4 ± 0,516	6,15 ± 0,241	5,05 ± 0,369	4.1 ± 0,211
----------------	-------------	--------------	--------------	-------------

- Hasil analisis persebaran data kekerasan

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kekerasan	,192	4	.	,991	4	,961

a. Lilliefors Significance Correction

C.3 Uji kerapuhan

Formula	Berat Awal (W ₁)	Berat Akhir (W ₂)	% kerapuhan tablet
(1)	5,098 gram	5,090 gram	0,149
A	5,056 gram	5,043 gram	0,256
B	5,046 gram	5,037 gram	0,181
AB	5,060 gram	5,048 gram	0,236

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	64	63,67 ± 1,52	12	12 ± 0
	2	65		12	
	3	62		12	
A	1	84	85,67 ± 1,52	12	12 ± 0
	2	86		12	
	3	87		12	
B	1	91	92 ± 1	12	12 ± 0
	2	92		12	
	3	93		12	
AB	1	95	95,67 ± 1,15	12	12 ± 0
	2	95		12	
	3	97		12	

- Hasil analisis persebaran data kerapuhan

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kerapuhan	,232	4	.	,940	4	,655

E. Respon floating lag time

Percobaan	Faktor A (HPMC)	Faktor B (Carbomer)	Interaksi A dan B	Respon floating lag time (detik)
(1)	-1	-1	+1	63,67
A	+1	-1	-1	85,67
B	-1	+1	-1	92,00
AB	+1	+1	+1	95,67

$$\text{Efek faktor A} = \frac{85,67 + 95,67}{2} - \frac{63,67 + 92}{2} = 90,67 - 77,835 = 12,835$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{92 + 95,67}{2} - \frac{63,67 + 85,67}{2} = 93,835 - 74,67 = 19,165$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan B} = \frac{63,67 + 95,67}{2} - \frac{85,67 + 92}{2} = 79,67 - 88,835 = -9,165$$

F. Respons floating duration time

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

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

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

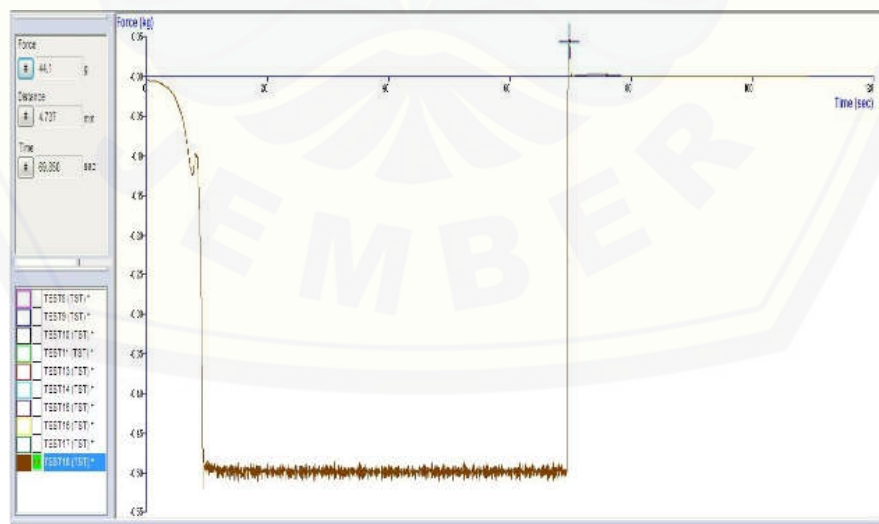
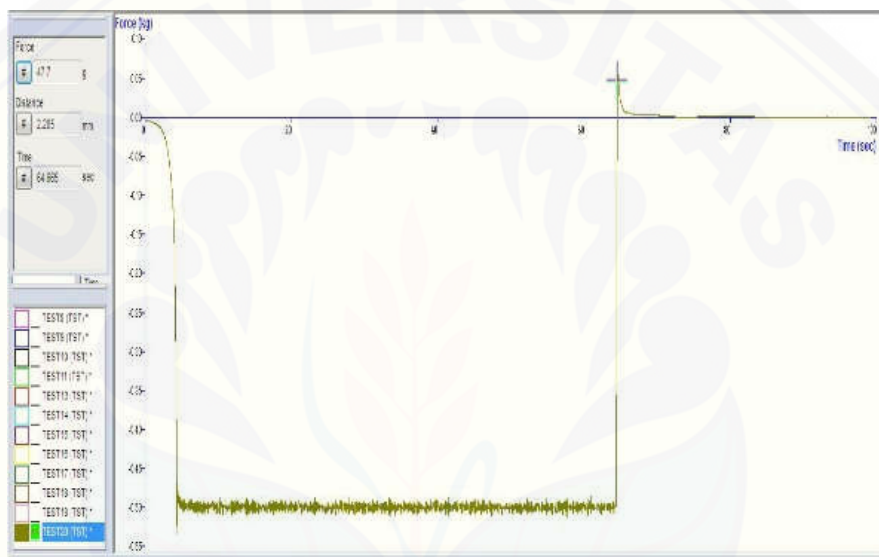
$$\text{Efek interaksi faktor A dan B} = \frac{12 + 12}{2} - \frac{12 + 12}{2} = 12 - 12 = 0$$

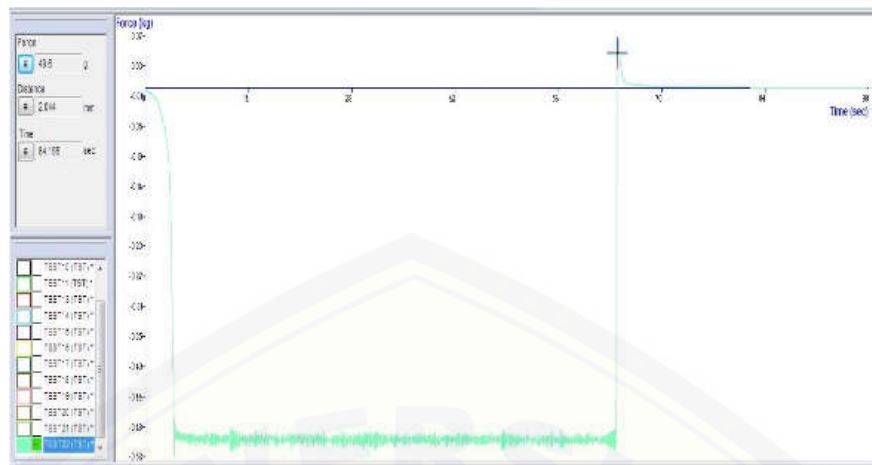
G. Hasil evaluasi kekuatan mucoadhesive tablet

Formula	Replikasi	Kekuatan Mucoadhesive	Rata – rata ± SD
(1)	1	44,1	46,367 ± 1,97
	2	47,7	
	3	47,3	
A	1	71,2	68,500 ± 2,61

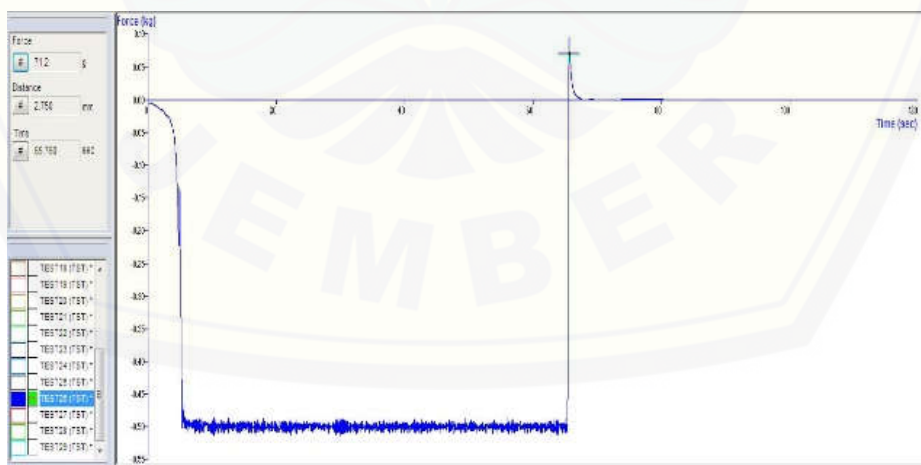
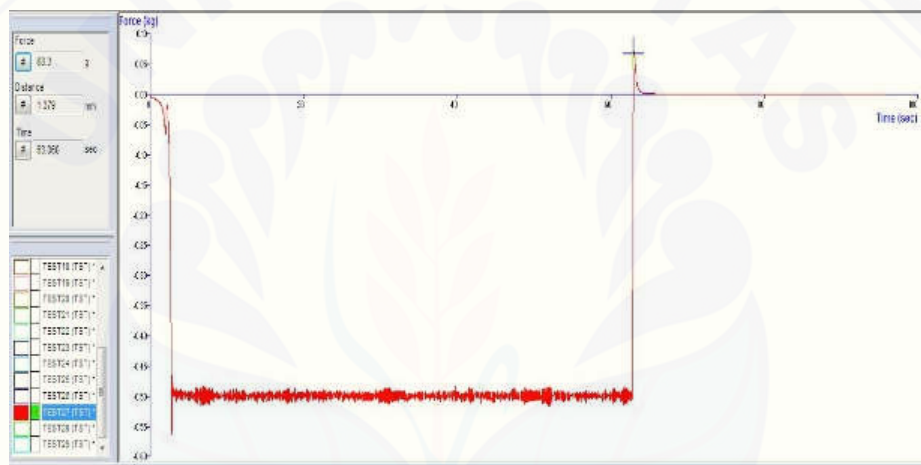
	2	68,3	
	3	66	
B	1	55,6	56,600 ± 1,00
	2	57,6	
	3	56,6	
AB	1	62,6	66,167 ± 3,65
	2	69,9	
	3	66	

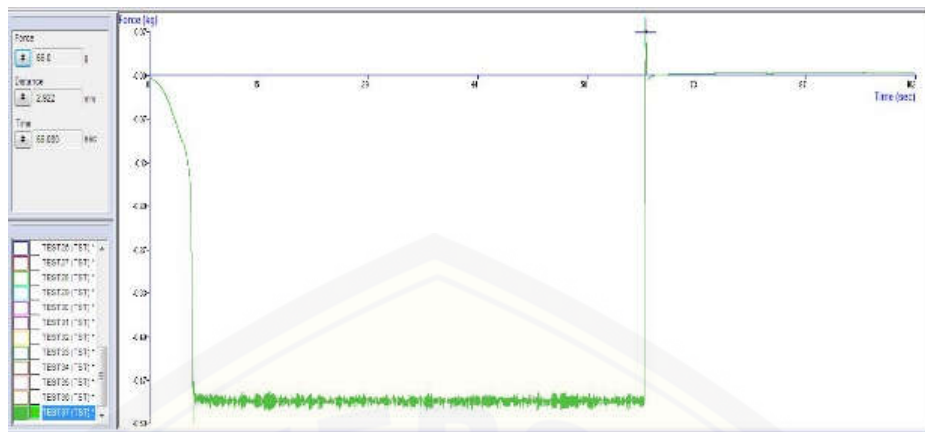
Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive* tablet simetidin Formula (1)



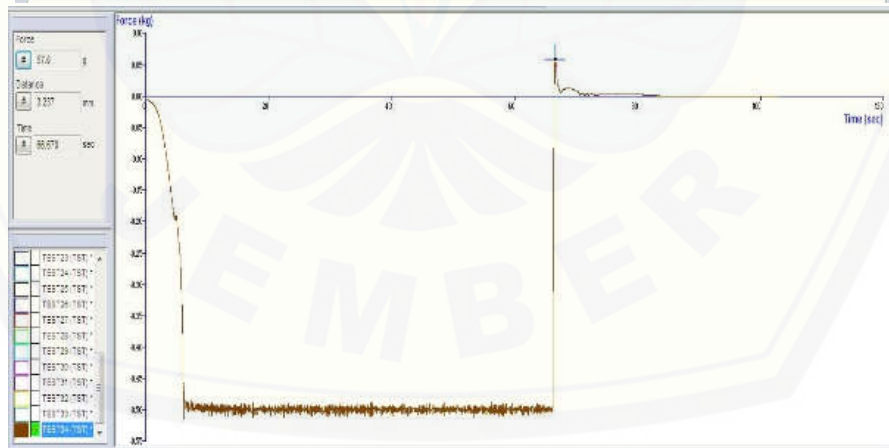
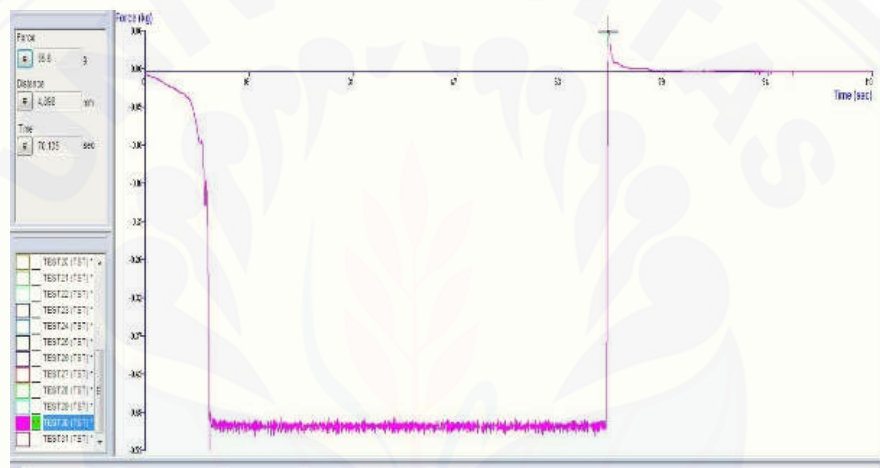


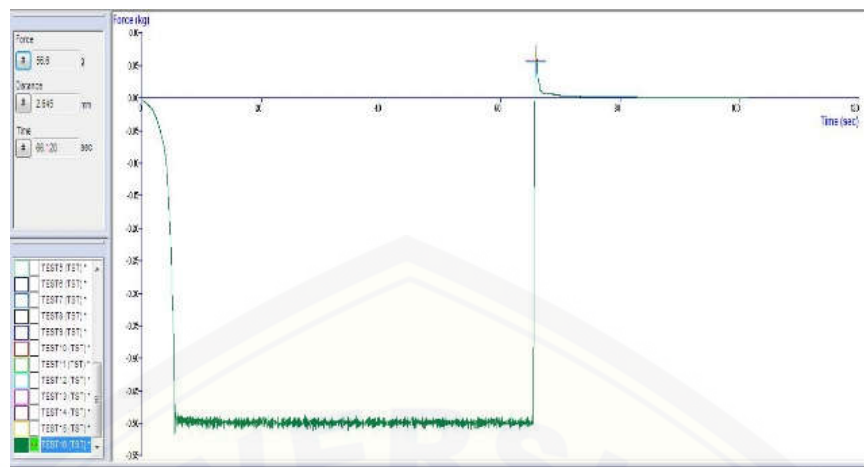
Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive* tablet simetidin Formula A



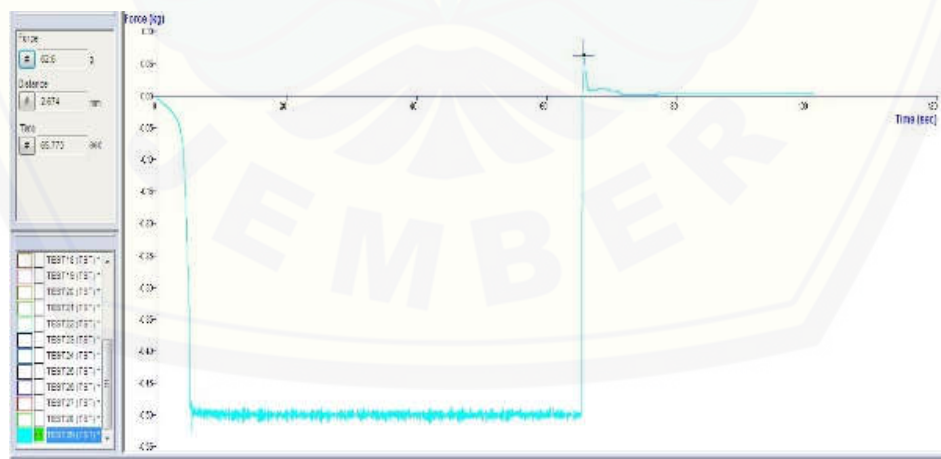
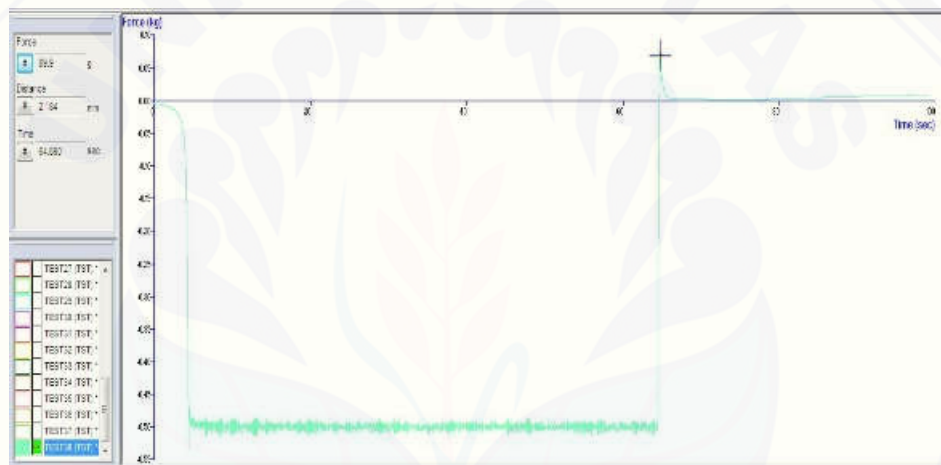


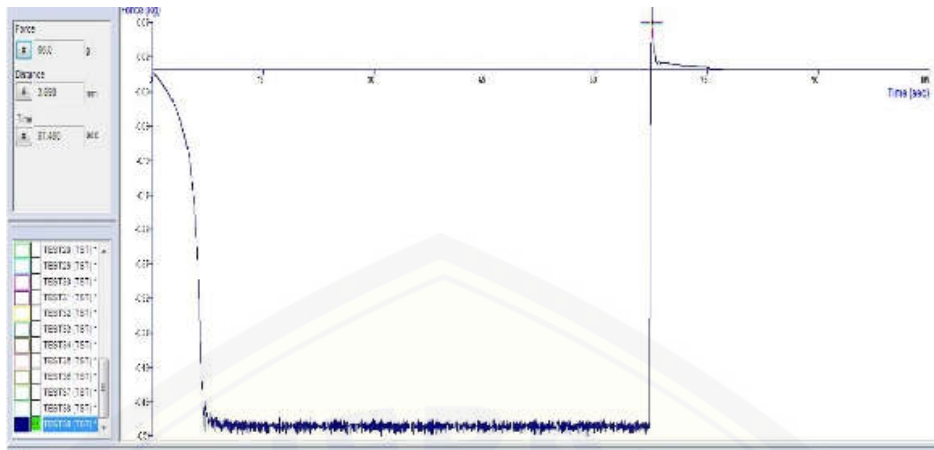
Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive* tablet simetidin Formula B





Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive* tablet simetetidin Formula AB





H. Respon kekuatan *mucoadhesive*

Percobaan	Faktor A (HPMC)	Faktor B (Carbomer)	Interaksi A dan B	Respon kekuatan <i>mucoadhesive</i> (gram)
(1)	-1	-1	+1	46,367
A	+1	-1	-1	68,500
B	-1	+1	-1	56,600
AB	+1	+1	+1	66,167

$$\text{Efek faktor A} = \frac{68,5 + 66,167}{2} - \frac{46,367 + 56,6}{2} = 67,3335 - 51,4835 = 15,85$$

$$\text{Efek faktor B} = \frac{56,6 + 66,167}{2} - \frac{46,367 + 68,5}{2} = 61,3835 - 57,4335 = 3,95$$

$$\text{Efek interaksi faktor A dan B} = \frac{46,367 + 66,167}{2} - \frac{68,5 + 56,6}{2} = 56,267 - 62,55 = -6,283$$

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

Fit Statistics

Std. Dev.	1,32	R ²	0,9925
Mean	84,25	Adjusted R ²	0,9897
C.V. %	1,57	Predicted R ²	0,9831
		Adeq Precision	41,8978

The Predicted R² of 0.9831 is in reasonable agreement with the Adjusted R² of 0.9897; 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 41.898 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Model Comparison Statistics

PRESS	31,50
-2 Log Likelihood	35,90
BIC	45,84
AICc	49,62

Analysis of Variance

ANOVA for selected factorial model

Response 1: Floating Lag Time

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
Model	1848,25	3	616,08	352,05	< 0.0001	significant
A-HPMC	494,08	1	494,08	282,33	< 0.0001	
B-Carbomer	1102,08	1	1102,08	629,76	< 0.0001	
AB	252,08	1	252,08	144,05	< 0.0001	
Pure Error	14,00	8	1,75			
Cor Total	1862,25	11				

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

The **Model F-value** of 352,05 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.

β Coefficients Coded Equation Actual Equation

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	84,25	1	0,3819	83,37	85,13	
A-HPMC	6,42	1	0,3819	5,54	7,30	1,0000
B-Carbomer	9,58	1	0,3819	8,70	10,46	1,0000
AB	-4,58	1	0,3819	-5,46	-3,70	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.

β Coefficients Coded Equation Actual Equation

β Coefficients Coded Equation Actual Equation

Final Equation in Terms of Actual Factors

Floating Lag Time	=	
	-65,50000	
	+0,806667	* HPMC
	+1,483333	* Carbomer
	-0,007333	* HPMC * Carbomer

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.

Final Equation in Terms of Coded Factors

Floating Lag Time	=	
	+84,25	
	+6,42	* A
	+9,58	* B
	-4,58	* 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.

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

Transform Effects ANOVA Diagnostics Model Gr

Analysis of Variance

ANOVA for selected factorial model

Response 3: Kekuatan Mucoadhesive

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
Model	918,92	3	306,31	48,96	< 0.0001	significant
A-HPMC	753,67	1	753,67	120,46	< 0.0001	
B-Carbomer	46,81	1	46,81	7,48	0,0256	
AB	118,44	1	118,44	18,93	0,0024	
Pure Error	50,05	8	6,26			
Cor Total	968,97	11				

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

The **Model F-value** of 48,96 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: R² 0,9483, Adjusted R² 0,9290, Predicted R² 0,8838, Adeq Precision 15,3263

The **Predicted R²** of 0,8838 is in reasonable agreement with the **Adjusted R²** of 0,9290; 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 15,326 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Coefficients Coded Equation Actual Equation

Coefficients in Terms of Coded Factors

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	59,41	1	0,7221	57,74	61,07	
A-HPMC	7,92	1	0,7221	6,26	9,59	1,0000
B-Carbomer	1,97	1	0,7221	0,3099	3,64	1,0000
AB	-3,14	1	0,7221	-4,81	-1,48	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.

Fit Statistics Model Comparison Statistics

Model Comparison Statistics

PRESS	112,62
-2 Log Likelihood	51,19
BIC	61,13
AICc	64,91

Coefficients Coded Equation Actual Equation

Final Equation in Terms of Coded Factors

Kekuatan Mucoadhesive	=	
		+59,41
		+7,92 * A
		+1,97 * B
		-3,14 * 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

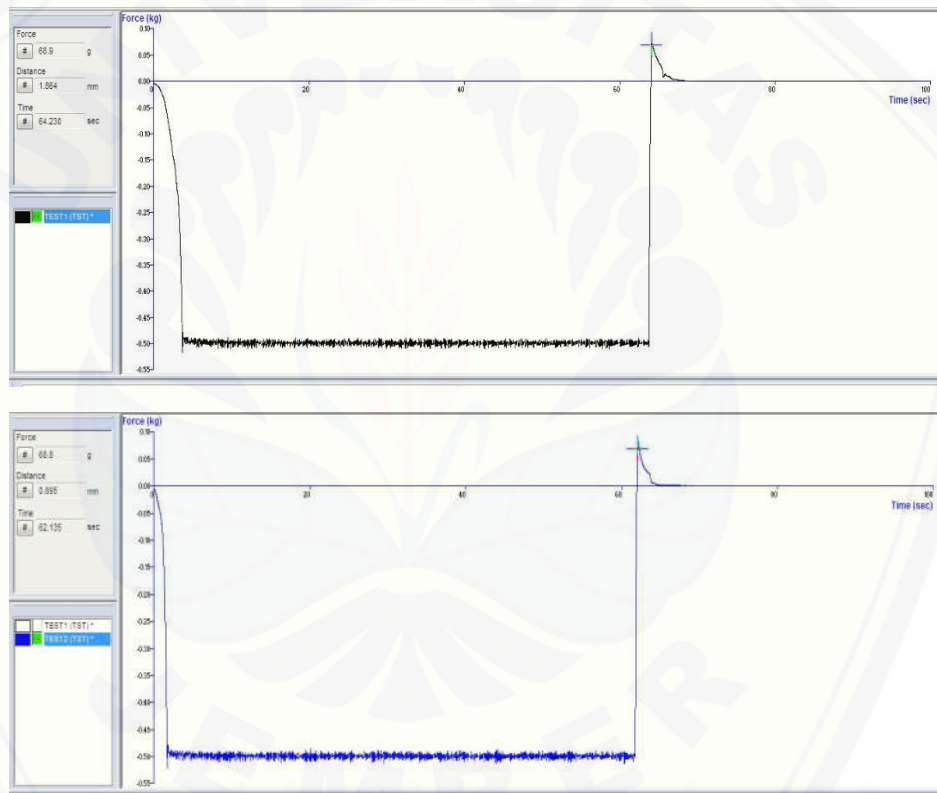
Kekuatan Mucoadhesive	=	
		-50,61667
		+0,694000 * HPMC
		+0,833000 * Carbomer
		-0,005027 * HPMC * Carbomer

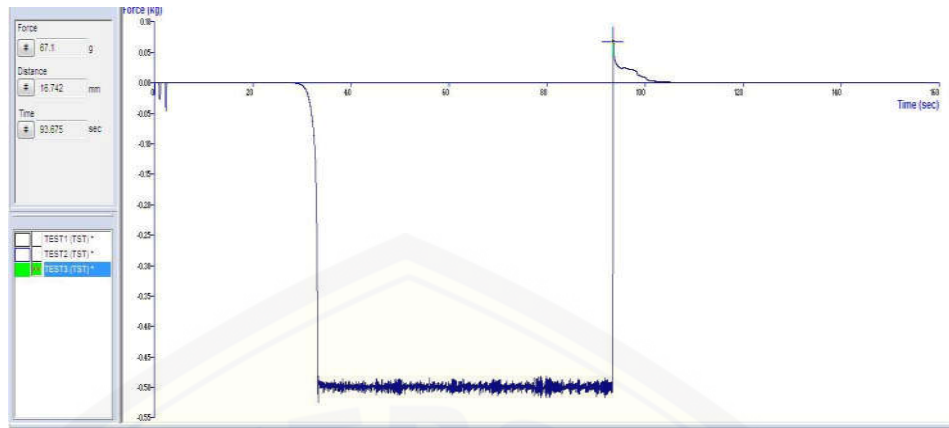
The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients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

K. Hasil evaluasi verifikasi formula optimum

Replikasi	<i>Floating Lag Time</i> (detik)	Rata-rata \pm SD	Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	Rata-rata \pm SD
1	86	86 \pm 1	68,9	68,267 \pm 1,012
2	87		68,8	
3	85		67,1	

Hasil pengujian kekuatan *mucoadhesive* formula optimum





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

➔ T-Test

One-Sample Statistics				
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00001	3	86,00000	1,000000	,577350

One-Sample Test						
Test Value = 85.667						
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
VAR00001	,577	2	,622	,333000	-2,15114	2,81714

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	68,2667	1,01160	,58405

One-Sample Test

	Test Value = 68.5					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
VAR00003	-,400	2	,728	-,23333	-2,7463	2,2796

L. Hasil uji disolusi tablet simetidin

Menit ke-	Q'			% pelepasan		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3
5	4,200	4,103	4,171	2,071	2,040	2,068
15	8,623	8,364	8,462	4,253	4,158	4,196
30	12,980	12,784	12,882	6,402	6,355	6,389
45	18,500	18,272	18,370	9,124	9,083	9,110
60	23,234	22,991	23,137	11,459	11,429	11,474
90	30,534	30,242	30,388	15,059	15,034	15,070
120	39,644	37,121	40,322	19,552	18,453	19,997
180	48,132	46,178	49,396	23,738	22,956	24,497
240	62,338	55,442	55,944	30,745	27,561	27,745
300	73,570	63,470	65,413	36,285	31,552	32,440
360	77,269	78,911	74,678	38,109	39,228	37,035
420	85,291	85,664	84,792	42,065	42,585	42,051
480	94,310	99,403	92,852	46,513	49,415	46,048
540	103,815	107,965	104,050	51,201	53,671	51,602
600	115,506	114,801	110,173	56,967	57,070	54,638
660	132,300	122,598	120,147	65,249	60,945	59,585
720	146,698	142,765	141,539	72,350	70,971	70,194
AUC	55787,002	54444,955	53545,388			
DE	52,8174 %	52,9669 %	52,5429 %			

Contoh perhitungan pelepasan simetidin

Menit 5

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

$$0,488 = 0,0928x + 0,05497$$

$$x = 4,666 \text{ ppm}$$

$$Q \text{ (jumlah obat)} = 4,666 \text{ mg/1000 mL} \times 900 \text{ mL} = 4,2 \text{ mg}$$

$$\begin{aligned} Fk \text{ (faktor koreksi)} &= 5\text{mL} / 900\text{mL} * \text{kadar (Q) menit sebelumnya} \\ &= 5\text{mL} / 900\text{mL} * 0 = 0 \end{aligned}$$

$$Q' \text{ (jumlah obat total)} = Q + Fk = 4,2 \text{ mg} + 0 = 4,2 \text{ mg}$$

$$\text{Kandungan simetidin dalam tablet} = \frac{200 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} = \frac{x}{506,9 \text{ mg}}$$

$$x = 202,76 \text{ mg}$$

$$\% \text{ pelepasan} = \frac{4,2 \text{ mg}}{202,76 \text{ mg}} \times 100\% = 2,071$$

Contoh Perhitungan AUC Replikasi 1

$$\text{AUC}_0^5 = \frac{1}{2} \times 4,2 \times 5 = 10,499$$

$$\text{AUC}_5^{15} = \frac{4,2+8,623}{2} \times 10 = 64,11542$$

$$\text{AUC}_{15}^{30} = \frac{8,623+12,980}{2} \times 15 = 162,0242$$

$$\text{AUC}_{30}^{45} = \frac{12,980+18,5}{2} \times 15 = 236,0949$$

$$\text{AUC}_{45}^{60} = \frac{18,5+23,234}{2} \times 15 = 313,0032$$

$$\text{AUC}_{60}^{90} = \frac{23,234+30,534}{2} \times 30 = 806,5242$$

$$\text{AUC}_{90}^{120} = \frac{30,534+39,644}{2} \times 30 = 1052,668$$

$$\text{AUC}_{120}^{180} = \frac{39,644+48,132}{2} \times 60 = 2633,265$$

$$\text{AUC}_{180}^{240} = \frac{48,132+62,338}{2} \times 60 = 3314,093$$

$$\text{AUC}_{240}^{300} = \frac{62,338+73,570}{2} \times 60 = 4077,256$$

$$\text{AUC}_{300}^{360} = \frac{73,570+77,269}{2} \times 60 = 4525,192$$

$$\text{AUC}_{360}^{420} = \frac{77,269+85,291}{2} \times 60 = 4876,795$$

$$\text{AUC}_{420}^{480} = \frac{85,291+94,310}{2} \times 60 = 5388,004$$

$$\text{AUC}_{480}^{540} = \frac{94,310+103,815}{2} \times 60 = 5943,744$$

$$AUC_{540}^{600} = \frac{103,815 + 115,506}{2} \times 60 = 6579,628$$

$$AUC_{600}^{660} = \frac{115,506 + 132,300}{2} \times 60 = 7434,167$$

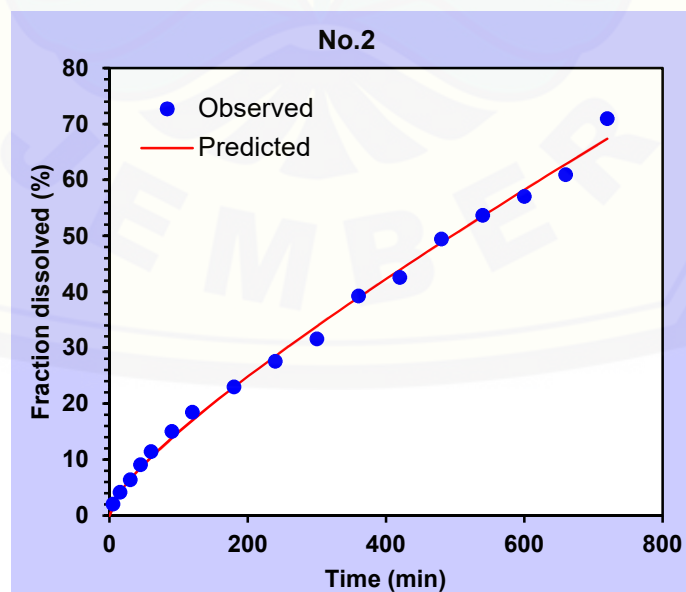
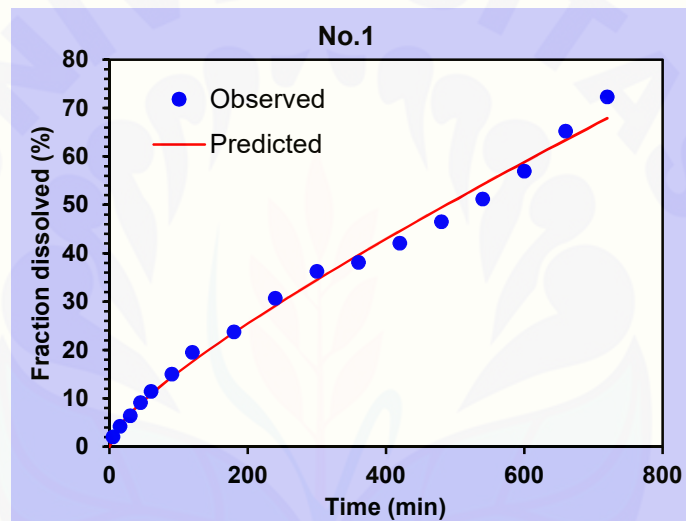
$$AUC_{660}^{720} = \frac{132,300 + 146,698}{2} \times 60 = 8369,93$$

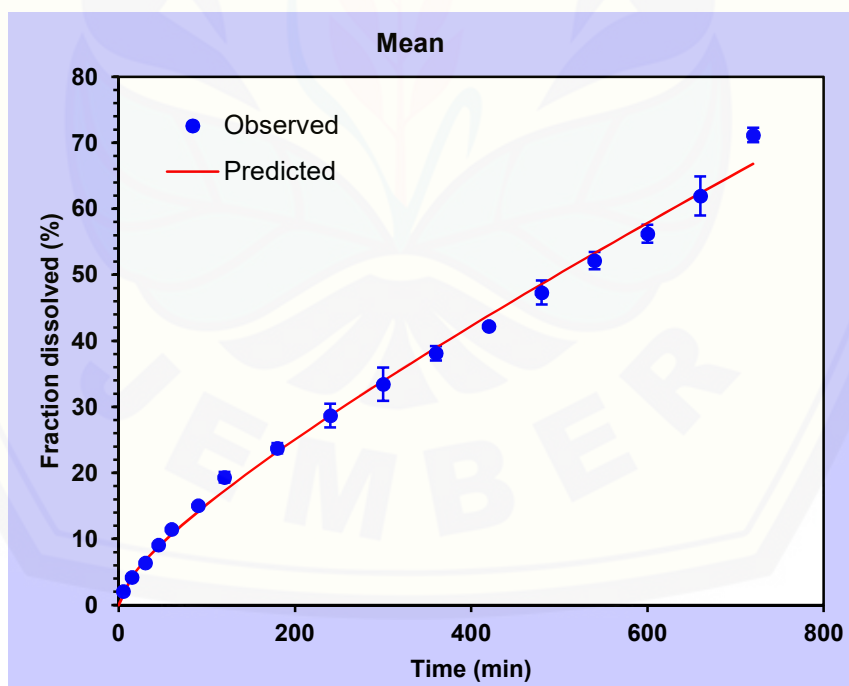
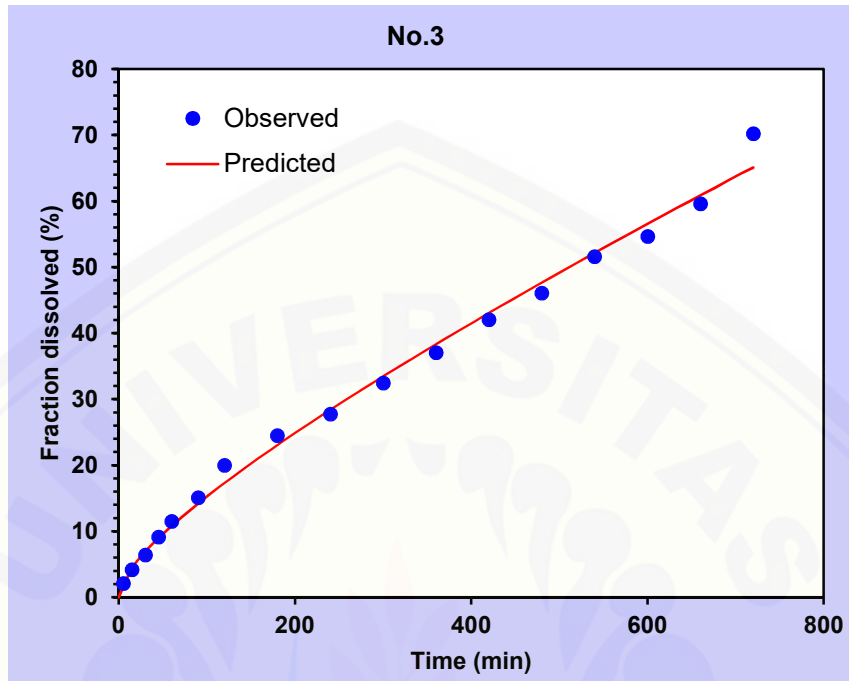
$$AUC_{0-720} = \text{Jumlah semua AUC} = 55787,002$$

$$DE_{720} = \frac{55787,002}{(720 \times 146,698)} \times 100\% = 52,8174\%$$

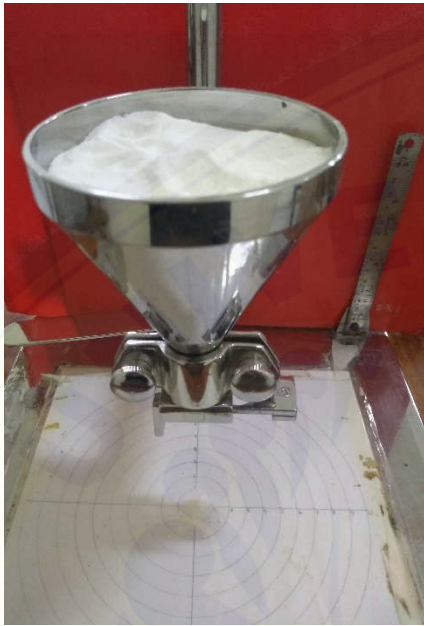
M. Grafik Profil Pelepasan Obat

Peppas - Sahlin





N. Dokumentasi Penelitian



Uji sifat alir dan sudut diam



Tablet yang dihasilkan



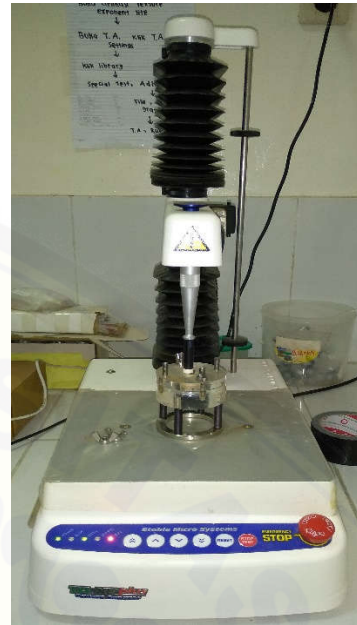
Uji Kekerasan



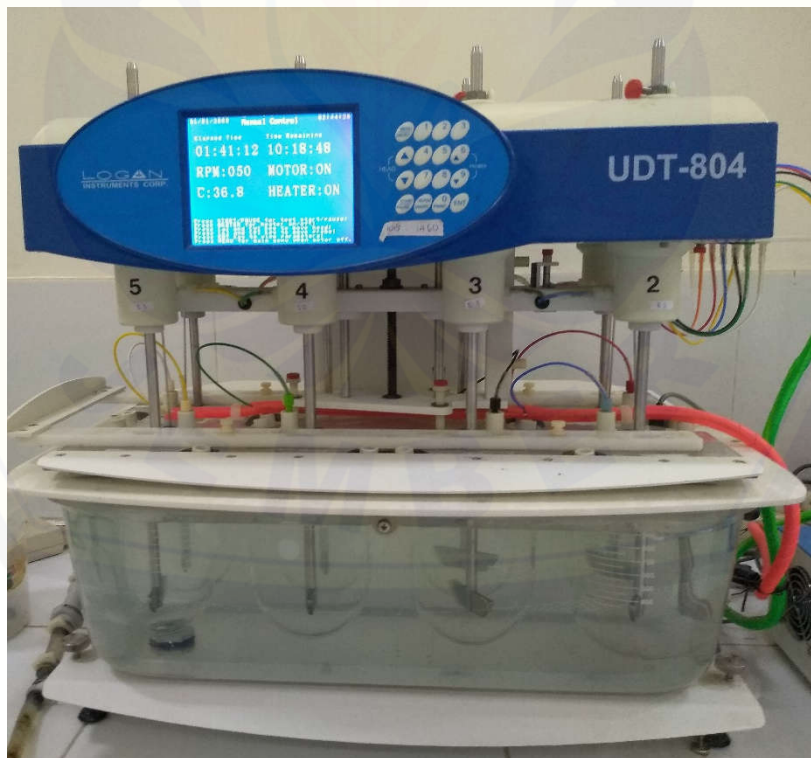
Uji Kerapuhan



Uji Kemampuan Mengapung



Uji Kekuatan *Mucoadhesive*



Uji Disolusi