

**OPTIMASI FORMULA *FLOATING TABLET* FAMOTIDIN DENGAN
KOMBINASI POLIMER HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA K100M DAN
ETIL SELULOSA**

***OPTIMIZATION OF FAMOTIDINE FLOATING TABLET FORMULA WITH
COMBINATION OF HYDROXY PROPYL METHYL CELLULOSE K100M AND
ETHYL CELLULOSE POLYMER***

Veronica Vita Adyanti, Angi Nadya Bestari, T. N. Saifullah Sulaiman,
Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

ABSTRAK

Famotidin merupakan obat tukak lambung yang memiliki bioavailabilitas rendah dan waktu paruh singkat, sehingga diperlukan sediaan yang mampu mempertahankan keberadaannya di lambung untuk meningkatkan efikasinya menghambat reseptor H-2. Sediaan *floating tablet* dapat menjadi alternatif karena dapat meningkatkan waktu tinggal obat di dalam lambung. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi pengaruh kombinasi polimer HPMC K100M dan etil selulosa terhadap sifat fisik *floating tablet* famotidin serta mendapatkan perbandingan optimum kedua polimer. Formula dibuat berdasarkan metode *simplex lattice design* menggunakan *software Design Expert*® 10. Formula optimum didapatkan dengan menganalisis parameter yang dipengaruhi secara signifikan oleh perbedaan konsentrasi polimer dengan optimasi *numerical* dan diverifikasi menggunakan *software IBM SPSS Statistics 19* metode *one sample t-test*. Peningkatan kadar HPMC K100M memberikan pengaruh signifikan pada peningkatan kecepatan penyerapan medium oleh granul dan *swelling index*, penurunan laju disolusi, serta mempercepat *floating lag time*. Peningkatan kadar etil selulosa memberikan pengaruh signifikan pada peningkatan kecepatan alir granul, kekerasan tablet, dan laju pelepasan obat, serta penurunan indeks tap granul dan kerapuhan tablet. Interaksi kedua polimer tersebut dapat meningkatkan *swelling index* dan menurunkan laju disolusi. Kombinasi HPMC K100M dengan konsentrasi 18,53% b/b dan etil selulosa dengan konsentrasi 16,47% b/b dapat memberikan sifat fisik *floating tablet* famotidin yang optimum.

Kata kunci: famotidin, HPMC K100M, etil selulosa (EC), *floating tablet*.

ABSTRACT

Famotidine is a gastric ulcer drug, which has a low bioavailability and a short half-life, therefore the dosage form that can maintain its existence in gastric is necessary to maximize its efficacy inhibiting H-2 receptor. Floating tablet can be an alternative because it can increase drug residence time in the gastric. This study aims to identify the combination effect of HPMC K100M and ethyl cellulose towards the physical characteristic of famotidine floating tablet and get an optimum ratio of both polymers. The formulas are made based on simplex lattice design method by using Design Expert® 10 software. Optimum formula is obtained by analyzing the parameters, which are significantly influenced by the difference of polymer concentration with numerical optimization and verified by IBM SPSS Statistics 19 software with one sample t-test method. Increased level of HPMC K100M gives a significant effect on increasing the medium absorption rate by granules and swelling index, decreasing dissolution rate, and accelerating floating lag time. Increased level of ethyl cellulose gives a significant effect on increasing flow rate of granules, tablet hardness, and drug release rate, decreased tap index of granules and tablet friability. The interaction of both polymers can improve swelling index and reduce the dissolution rate. The combination of HPMC K100M with 18,53% w/w concentration and ethyl cellulose with 16,47% w/w concentration can provide the optimum physical characteristic of famotidine floating tablet.

Key words: famotidine, HPMC K100M, ethyl cellulose (EC), floating tablet.

PENDAHULUAN

Famotidin merupakan antagonis reseptor histamin-2 (H-2) yang banyak diresepkan untuk penyakit tukak lambung, ulkus duodenum, dan *Gastroesophageal Reflux Disease*. Dosis terapeutik famotidin adalah 40 mg per hari. Famotidin memiliki kelemahan yaitu bioavailabilitas rendah (40-45%) dan waktu paruh pendek (2,5-4 jam). Famotidin memiliki kelarutan yang baik tetapi permeabilitasnya rendah, maka diperlukan sistem penghantaran obat yang mampu mempertahankan keberadaannya di dalam lambung untuk meningkatkan efikasinya menghambat reseptor H-2, salah satunya adalah sistem *floating*. Sistem *floating* merupakan sistem pengantaran obat yang didesain untuk dapat mengapung dan tinggal di lambung selama beberapa waktu (Garg & Gupta, 2008).

HPMC merupakan polimer hidrofilik yang banyak digunakan dalam pembuatan *floating tablet* karena dapat mengembang dengan baik dan dapat memperpanjang durasi pelepasan obat. Pada penggunaan matriks hidrofilik, pelepasan obat terjadi dengan terbentuknya gel, matriks mengembang, kemudian obat larut (Wilson, 2011). HPMC K100M sangat cepat mengembang ketika kontak dengan cairan, sehingga perangkap gas CO₂ terbentuk dengan cepat dan tablet segera mengapung setelah masuk ke dalam lambung. Dengan kata lain, peningkatan konsentrasi HPMC K100M dapat meningkatkan *swelling index* dan mempercepat *floating lag time*.

Etil selulosa termasuk matriks hidrofobik, sehingga pelepasan obat

terjadi dengan penetrasi cairan ke dalam pori-pori matriks sehingga terjadi difusi dan disolusi obat. Etil selulosa mempunyai kemampuan membentuk lapisan film yang akan melapisi granul, menjadikan bentuk granul lebih beraturan sehingga dapat memperbaiki sifat alirnya, serta membentuk tablet yang keras dengan kerapuhan yang rendah (Dahl, 2009). Meningkatnya konsentrasi etil selulosa akan memperbaiki sifat alir granul, menurunkan kerapuhan, serta meningkatkan kekerasan tablet (Goswami dkk., 2014).

Kombinasi polimer hidrofilik dan hidrofobik dapat menghasilkan pelepasan obat yang optimum. Polimer hidrofilik seperti HPMC akan memberikan ruang bagi gas CO₂ yang terbentuk dari reaksi komponen *effervescent* dengan cairan lambung, kemudian polimer hidrofobik seperti etil selulosa akan melapisi gelembung gas tersebut sehingga terperangkap di dalam tablet (Shah dkk., 2009). Adanya gas yang terperangkap di dalam tablet membuat tablet dapat mengapung di dalam lambung. Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan optimasi formula *floating tablet* famotidin dengan kombinasi polimer HPMC K100M dan etil selulosa yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi kedua polimer terhadap sifat fisik *floating tablet* famotidin serta memperoleh perbandingan optimum kedua polimer tersebut.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan adalah famotidin (kualitas farmasetis, PT. Sanbe Farma), HPMC K100M (kualitas farmasetis, PT. Kalbe Farma Tbk.), etil selulosa (kualitas farmasetis, PT. Phapros Tbk.), asam sitrat anhidrat (kualitas farmasetis, Weifang Ensign Industry Co., Ltd.), natrium bikarbonat (kualitas farmasetis, PT. Brataco), Avicel PH 102[®] (kualitas farmasetis, PT. Brataco), magnesium stearat (kualitas farmasetis, PT. Brataco), akuades, dan HCl.

Alat

Alat yang digunakan adalah neraca analitik (Mettler Toledo AB 204-S, OHAUS), *cube mixer* (Erweka[®], Jerman), *fluid bed dryer*, mesin tablet *single punch* (Korch tipe PE 246 SRC, Jerman), alat uji sifat alir (Erweka[®] GT), *tapping device* (Erweka[®] SVM 22), alat uji daya serap, Stokes Mosanto *tablet hardness tester*, Erweka *friabilator abrasive tester* (Erweka tipe T.A.P., Jerman), alat uji disolusi tipe 2 (Erweka tipe D-63150 Jerman), spektrofotometer UV/Vis (Hitachi U 2810), *ultrasonicator bath*. Peralatan lain seperti gelas Beaker, cawan petri, ayakan nomor 16 dan 18, pipet volume, mikropipet, dan pro pipet.

Jalannya Penelitian

1. Pembuatan kurva baku famotidin

Pembuatan kurva baku diawali dengan pembuatan larutan induk famotidin 1g/L, lalu dilakukan *scanning* panjang gelombang

maksimum dengan spektrofotometer UV pada rentang 200-400 nm.

Selanjutnya dibuat larutan famotidin dengan seri kadar 5, 10, 15, 20, 25, dan 30 µg/mL, kemudian dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh dan dibuat kurva regresi linier.

2. Verifikasi metode analisis

Verifikasi metode analisis dilakukan dengan menghitung presisi dan akurasi yang dihitung berdasarkan absorbansi larutan sampel 5, 15, dan 30 µg/mL, serta *Limit of Detection* (LOD) dan *Limit of Quantification* (LOQ) yang dihitung berdasarkan absorbansi HCl 0,1 N dengan blangko akuades pada panjang gelombang maksimum famotidin.

3. Formula *floating tablet* famotidin

Formula *floating tablet* famotidin diperoleh melalui *software Design Expert*[®] 10 dengan metode *Mixture Simplex Lattice Design*. Konsentrasi HPMC K100M dan etil selulosa divariasikan pada rentang 37,5-75,0 mg dan 12,5-50,0 mg. Tablet dibuat sebanyak 200 pada tiap *run* dengan bobot tablet 250 mg. Formula *floating tablet* famotidin yang dibuat pada penelitian ini ditunjukkan melalui Tabel I.

4. Pembuatan *floating tablet* famotidin

Floating tablet famotidin dibuat dengan metode granulasi basah. Famotidin, HPMC K100M, etil selulosa, natrium bikarbonat, dan sebagian Avicel PH 102[®] dicampur dengan *cube mixer* selama 10 menit,

kemudian dibuat granul basah dengan musilago amili 10%, lalu diayak dengan ayakan nomor 16, dikeringkan dengan *fluid bed dryer* selama 20 menit, lalu diayak lagi dengan ayakan nomor 18. Asam sitrat, Avicel PH 102®, magnesium stearat dicampur dengan *cube mixer*, dimasukkan granul kering dan dicampur lagi selama 10 menit, lalu dikempa.

5. Pengujian daya serap dan sifat alir granul

a. Uji daya serap

Alat uji daya serap dihubungkan dengan neraca yang di atasnya terdapat vial berisi HCl 0,1 N. Posisi vial bersentuhan dengan kapiler yang disambung ke tempat granul. Granul diletakkan sebanyak 100,0 mg di atas permukaan tabung alat uji. Berkurangnya HCl 0,1 N pada vial menunjukkan jumlah HCl 0,1 N yang diserap granul. Pengamatan dilakukan hingga menit ke-15 (Kartikasari dkk., 2015).

b. Sifat alir

1). Kecepatan alir

Granul sebanyak 50,0 gram dituang ke dalam corong, kemudian penutup corong bagian bawah dibuka dengan menekan tombol *start*. Waktu yang diperlukan oleh granul untuk keluar dari corong dicatat sebagai waktu alir (Akbar dkk., 2012).

2). Pengetapan

Granul sebanyak 100,0 mL dimasukkan ke dalam gelas ukur dipasangkan pada alat, dan dilakukan pengetapan selama 4 menit atau 100 ketukan, lalu dicatat volume akhir (Akbar dkk., 2012).

6. Pengujian sifat fisik tablet

a. Keragaman bobot

Ditimbang seksama 10 tablet satu per satu, lalu dihitung jumlah zat aktif dalam tiap tablet, dinyatakan dalam persen jumlah yang tertera pada etiket, lalu dihitung nilai penerimaan (Departemen Kesehatan, 2014).

b. Kekerasan

Uji kekerasan dilakukan pada 10 tablet satu per satu dengan *hardness tester*. Angka pada skala alat menunjukkan kekerasan tablet dengan satuan kg (Rashati & Rohmah, 2016).

c. Kerapuhan

Sepuluh tablet dibebaskan, ditimbang, lalu dimasukkan ke dalam *friability tester* dan diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Setelah itu tablet dikeluarkan, dibebaskan lagi, lalu ditimbang (Kartikasari dkk., 2015).

d. *Floating lag time* dan total *floating time*

Tablet dimasukkan ke dalam gelas Beaker 100 mL yang berisi HCl 0,1 N. Waktu hingga tablet mengapung setinggi sepertiga gelas Beaker dicatat sebagai *floating lag time*. Waktu sejak

tablet mengapung hingga kembali tenggelam dicatat sebagai total *floating time* (Narang, 2010).

e. *Swelling index*

Satu tablet dimasukkan ke dalam cawan petri berisi HCl 0,1 N. Setiap jam hingga 8 jam, tablet diambil dari media dan ditimbang (Bhupendra dkk., 2014).

f. Uji disolusi

Uji disolusi menggunakan alat uji disolusi tipe 2 (*paddle apparatus*) pada kecepatan 50 rpm dengan medium disolusi 900 mL HCl 0,1 N. Tablet dibiarkan tenggelam dan ditambahkan kawat penahan untuk mencegah tablet mengapung selama uji. Sampel diambil 5,0 mL pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, dan 480 lalu dimasukkan 5,0 mL medium ke dalam alat disolusi untuk mengganti sampel yang telah diambil. Sampel dianalisis dengan Spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum (Ainurofiq & Choiri., 2013).

g. Penetapan kadar

Ditimbang 20 tablet dan diserbukhaluskan, lalu ditimbang seksama sejumlah serbuk setara 25,0 mg famotidin, dimasukkan ke dalam labu takar 50,0 mL, ditambah HCl 0,1 N sampai garis batas. Labu takar dimasukkan ke dalam *ultrasonicator bath* hingga tidak ada endapan, disaring hingga habis, lalu diambil 10,0 mL filtrat, dimasukkan ke dalam labu takar

50,0 mL dan ditambah HCl 0,1 N sampai garis batas. Diambil 3,5 mL larutan, dimasukkan ke dalam labu takar 25,0 mL, lalu ditambah HCl 0,1 N sampai garis batas, kemudian diukur serapan dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum (Dalimunthe, 2011).

7. Penentuan formula optimum

Data dianalisis dengan *software Design Expert*[®] 10. Ditentukan formula optimum dengan optimasi *numeric* hingga diperoleh satu titik dengan nilai *desirability* tertinggi.

8. Pembuatan formula optimum

Formula optimum *floating tablet* famotidin dibuat dengan cara yang sama dengan pembuatan *floating tablet* famotidin sebelumnya dan direplikasi 2 kali, sehingga diperoleh 3 *batch* tablet.

9. Verifikasi sifat fisik formula optimum hasil prediksi

Verifikasi dilakukan dengan membandingkan hasil uji sifat fisik formula optimum dengan hasil prediksi program menggunakan SPSS. Metode analisis yang digunakan adalah *one sample T-test*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kurva Baku Famotidin

Pembuatan kurva baku diawali dengan *scanning* panjang gelombang maksimum dengan spektrofotometer UV pada rentang 200-400 nm dan diperoleh panjang gelombang maksimum famotidin dalam HCl 0,1 N adalah 264,5 nm. Grafik

kurva baku famotidin ditunjukkan melalui Gambar 1 dan persamaan regresi linier hubungan antara konsentrasi dan absorpsi ditunjukkan melalui persamaan 1. Nilai koefisien korelasi (r) pada persamaan yang diperoleh adalah 0,997 sehingga korelasi antara analit dan respon dikatakan baik karena $> 0,99$.

$$y = 0,03x + 0,01 \dots\dots\dots(1)$$

Verifikasi Metode Analisis

1. Akurasi

Akurasi adalah kedekatan hasil pengujian dengan nilai sebenarnya. Akurasi metode analisis dilihat melalui persen perolehan kembali (*recovery*). Nilai *recovery* yang diperoleh ditunjukkan melalui Tabel II. Metode analisis dikatakan akurat jika memiliki nilai *recovery* 80-110% (Gonzales & Herrador, 2007). Berdasarkan data yang diperoleh, nilai *recovery* memenuhi persyaratan, sehingga metode analisis dapat dikatakan memiliki akurasi yang baik.

2. Presisi

Presisi adalah kedekatan nilai antar pengulangan dari berbagai proses *sampling* dalam satu seri pengukuran. Nilai presisi dilihat melalui nilai CV, di mana nilai responnya $\leq 7,3\%$ (Gonzales & Herrador, 2007). Nilai presisi yang diperoleh ditunjukkan melalui Tabel II. Berdasarkan data tersebut, nilai CV memenuhi persyaratan, sehingga metode analisis yang digunakan dikatakan bersifat teliti (*precise*).

3. LOD dan LOQ

LOD (*Limit of Detection*) adalah konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi dengan metode analisis yang digunakan, sedangkan LOQ (*Limit of Quantification*) adalah konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat ditentukan secara kuantitatif dengan akurasi dan presisi yang dapat diterima (Gandjar & Rohman, 2007). Nilai LOD dan LOQ yang diperoleh ditunjukkan melalui Tabel III. Tidak ada persyaratan untuk nilai LOD dan LOQ. Nilai tersebut menunjukkan konsentrasi sampel terendah yang masih dapat dianalisis, sehingga untuk pengukuran kuantitatif sebaiknya menggunakan konsentrasi sampel lebih besar dari nilai LOQ.

Sifat Alir dan Daya Serap Granul

1. Sifat alir granul

a. Kecepatan alir

Kecepatan alir granul adalah banyaknya granul yang dapat mengalir tiap satuan waktu. Uji ini berhubungan dengan keragaman bobot tablet. Hasil evaluasi kecepatan alir ditunjukkan melalui Tabel IV.

Granul dengan kecepatan alir paling besar adalah granul *run* 3 dan 7 dengan konsentrasi etil selulosa paling besar. Hal ini terjadi karena etil selulosa mempunyai kemampuan untuk membentuk lapisan film yang akan melapisi granul, menjadikan bentuk granul lebih beraturan dan memperbaiki sifat alirnya.

b. Indeks tap

Indeks tap merupakan persen pengurangan volume granul setelah melalui pengetapan sebanyak 100 ketukan. Uji ini berkaitan dengan banyaknya udara yang akan terperangkap pada proses pengempaan. Semakin banyak udara yang terperangkap maka kekerasan tablet akan menurun. Hasil evaluasi indeks tap ditunjukkan melalui Tabel IV.

Granul dengan indeks tap paling kecil adalah granul *run* 3 dan 7 dengan konsentrasi HPMC K100M paling kecil. Hal ini terjadi karena HPMC K100M dalam granul sulit membentuk aglomerat. Semakin banyak HPMC K100M maka bentuk granul semakin tidak beraturan (Hayati dkk., 2010) dan akan banyak ruang kosong yang tidak ditempati oleh granul, sehingga indeks tapnya semakin besar.

2. Kecepatan penyerapan medium oleh granul

Kecepatan penyerapan medium oleh granul merupakan kemampuan granul menyerap medium setiap satuan waktu dan dinyatakan dalam mg/menit (Kartikasari dkk., 2015). Kecepatan penyerapan akan mempengaruhi *swelling index* tablet. Hasil evaluasi kecepatan penyerapan ditunjukkan melalui Tabel IV.

Granul yang memiliki kecepatan penyerapan paling besar adalah granul *run* 6 dan 8 dengan konsentrasi HPMC K100M paling besar. Hal ini terjadi

karena HPMC K100M bersifat hidrofilik dan etil selulosa hidrofobik, sehingga semakin besar konsentrasi HPMC K100M maka kecepatan penyerapannya semakin besar.

Karakteristik Fisik *Floating Tablet* Famotidin

1. Keragaman bobot

Keragaman bobot digunakan sebagai indikator awal keseragaman zat aktif dalam tablet yang dihitung berdasarkan persen kandungan zat aktif terhadap klaim dan dinyatakan dengan nilai penerimaan (NP). Semakin kecil nilai NP, maka bobot tablet semakin mendekati klaim 100%. Hasil evaluasi nilai NP ditunjukkan melalui Tabel V. Semua *run* memenuhi persyaratan keragaman bobot karena nilai $NP < 15\%$.

2. Kekerasan

Ketahanan tablet terhadap kerusakan akibat penyimpanan, *handling*, dan pengiriman bergantung pada kekerasan tablet (Singh dkk., 2014). Hasil evaluasi kekerasan ditunjukkan melalui Tabel V.

Tablet dengan kekerasan paling besar adalah tablet *run* 3 dan 7 dengan konsentrasi etil selulosa paling besar. Hal ini terjadi karena lapisan film yang dibentuk oleh etil selulosa dapat melindungi granul dari keretakan akibat tekanan selama pengempaan, sehingga kekerasan tablet akan meningkat (Dahl, 2009).

3. Kerapuhan

Kerapuhan tablet merupakan persen pengurangan bobot yang

terjadi setelah tablet mengalami 100 putaran dalam *friability tester*. Uji ini untuk mengetahui ketahanan tablet dari abrasi karena terkikisnya permukaan selama penyimpanan, *handling*, dan pengiriman (Singh dkk., 2014). Hasil evaluasi kerapuhan ditunjukkan melalui Tabel V.

Tablet dengan kerapuhan paling kecil adalah tablet *run* 3 dan 7 dengan konsentrasi HPMC K100M paling kecil. Hal ini terjadi karena HPMC K100M yang telah dikeringkan pada permukaan tablet mudah terkikis sehingga tablet menjadi rapuh.

4. *Floating lag time* dan total *floating time*

Waktu sejak tablet dimasukkan ke dalam medium hingga tablet mengapung setinggi sepertiga *dissolution vessel* disebut *floating lag time*, sedangkan waktu sejak tablet mengapung sempurna hingga tablet kembali tenggelam disebut total *floating time* (Narang, 2010). Hasil evaluasi *floating lag time* dan total *floating time* ditunjukkan melalui Tabel V.

Tablet dengan *floating lag time* paling cepat adalah tablet *run* 6 dan 8 dengan konsentrasi HPMC K100M paling besar. Hal ini terjadi karena HPMC K100M sangat cepat mengembang ketika kontak dengan cairan, sehingga perangkap gas CO₂ terbentuk dengan cepat dan tablet segera mengapung setelah masuk ke dalam lambung. Selama pengamatan 24 jam tetap terjadi *floating* pada

tablet dari semua *run*, sehingga total *floating time* untuk semua *run* 24 jam.

5. *Swelling index*

Swelling index adalah persen penambahan bobot tablet setelah dimasukkan ke dalam medium selama waktu tertentu. Hasil evaluasi *swelling index* ditunjukkan melalui Tabel V.

Tablet dengan *swelling index* paling besar adalah tablet *run* 6 dan 8 dengan konsentrasi HPMC K100M paling besar. Hal ini terjadi karena mekanisme pelepasan obat dengan polimer hidrofilik seperti HPMC K100M terjadi dengan terbentuknya gel dan mengembangnya matriks, sedangkan polimer hidrofobik seperti etil selulosa memiliki kemampuan mengembang yang lebih kecil. Viskositas HPMC K100M yang tinggi juga menyebabkan kemampuan mengembangnya sangat tinggi.

6. Disolusi

Disolusi menggambarkan proses terdispersinya zat aktif dalam sediaan obat ke dalam suatu medium dan dapat memberikan gambaran pelepasan obat secara *in-vitro*. Uji disolusi untuk sediaan lepas lambat menggunakan 3 titik waktu uji yang dipilih untuk mengkarakterisasi profil pelepasan obat secara *in vitro*. Titik waktu awal, biasanya 1-2 jam, menunjukkan adanya kemungkinan dosis terbuang. Titik waktu tengah menunjukkan profil pelepasan bentuk sediaan *in vitro* dan titik waktu akhir menunjukkan pelepasan obat secara keseluruhan (Departemen Kesehatan, 2014). Hasil uji disolusi tablet lepas

lambat memenuhi persyaratan apabila L_{120} 20-50%, L_{240} 45-75%, dan L_{480} >75%, di mana L adalah jumlah zat aktif terdisolusi pada waktu t (Akbar dkk., 2012).

Pada penelitian ini, uji disolusi dilakukan dengan alat uji disolusi tipe 2 (*paddle apparatus*) selama 8 jam. Profil disolusi *floating tablet* famotidin disajikan pada Gambar 2 dan hasil evaluasi uji disolusi ditunjukkan melalui Tabel V.

Famotidin terdisolusi pada menit ke-120 (L_{120}) pada *run* 3 dan 7 lebih dari 50%. Hal ini terjadi karena adanya *burst release*, yaitu sejumlah besar obat terdisolusi terlalu cepat di menit-menit awal. Hal ini terjadi karena etil selulosa dapat memberikan ruang bagi medium untuk masuk ke dalam tablet. Akibatnya, ikatan pada permukaan tablet menjadi renggang dan terjadi erosi. Zat aktif pada permukaan tablet yang terkikis akan segera terdisolusi dan menyebabkan konsentrasi zat aktif dalam medium tinggi. L_{120} pada *run* 3 dan 7 tidak memenuhi persyaratan.

Jumlah famotidin terdisolusi pada menit ke-240 (L_{240}) telah memenuhi persyaratan pada semua *run*, sedangkan famotidin terdisolusi pada menit ke-480 (L_{480}) untuk *run* 2, 4, 5, 6, dan 8 tidak memenuhi persyaratan karena kurang dari 75%. Hal ini terjadi karena *run* tersebut memiliki konsentrasi HPMC K100M yang tinggi dan viskositas HPMC K100M yang besar menyebabkan besarnya tahanan dari lapisan gel

terhidrasi yang harus dilewati oleh famotidin untuk terlepas dari tablet ke dalam medium.

7. Penetapan kadar

Penetapan kadar dilakukan untuk memenuhi persyaratan tablet famotidin menurut Farmakope, yaitu mengandung famotidin tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket. Hasil evaluasi nilai kadar ditunjukkan melalui Tabel V. Berdasarkan data yang diperoleh, semua *run* memenuhi persyaratan karena mengandung tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% famotidin.

Formula Optimum *Floating Tablet* Famotidin

Penentuan formula optimum *floating tablet* famotidin dilakukan menggunakan *software Design Expert*[®] 10 tipe *numerical* dengan metode *simplex lattice design*. Respon yang digunakan adalah respon yang dipengaruhi secara signifikan oleh variasi komposisi HPMC K100M dan etil selulosa. Formula optimum ditentukan berdasarkan *goal*, batas atas, batas bawah, dan *importance* masing-masing respon. Kriteria parameter penentuan formula optimum *floating tablet* famotidin ditunjukkan melalui Tabel VI.

Pada optimasi *numerical*, formula optimum dipilih berdasarkan nilai *desirability* tertinggi menurut program karena *desirability* yang baik memiliki nilai mendekati 1. Solusi formula optimum dengan *desirability* 0,633 memiliki komposisi HPMC K100M

18,53% atau 46,32 mg dari rentang awal 37,5-75 mg dan etil selulosa 16,47% atau 41,18 mg dari rentang awal 12,5-50 mg.

Verifikasi Respon Formula Optimum

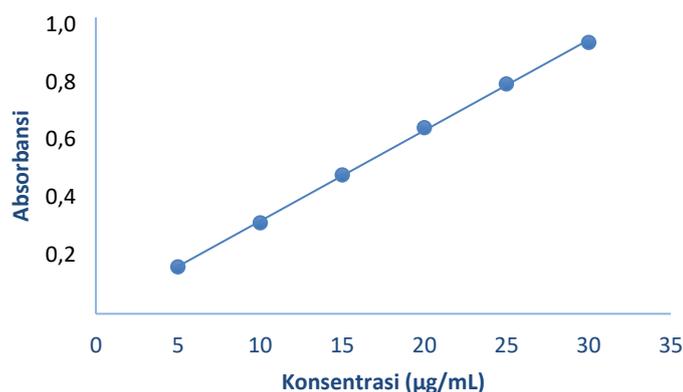
Verifikasi dilakukan dengan membandingkan nilai prediksi terhadap nilai hasil percobaan menggunakan *software IBM SPSS Statistics 19*. Metode analisis statistik yang digunakan adalah *one sample t-test*. Perbandingan nilai respon prediksi dan hasil percobaan ditunjukkan melalui Tabel VII.

Berdasarkan hasil analisis, kesembilan respon memiliki nilai yang tidak berbeda bermakna dengan nilai prediksi sehingga dapat dikatakan bahwa hasil prediksi *Design Expert*[®] dapat dipercaya dan metode *simplex lattice design* dapat digunakan untuk menyusun formula yang dapat menghasilkan sifat fisik *floating tablet* yang optimum.

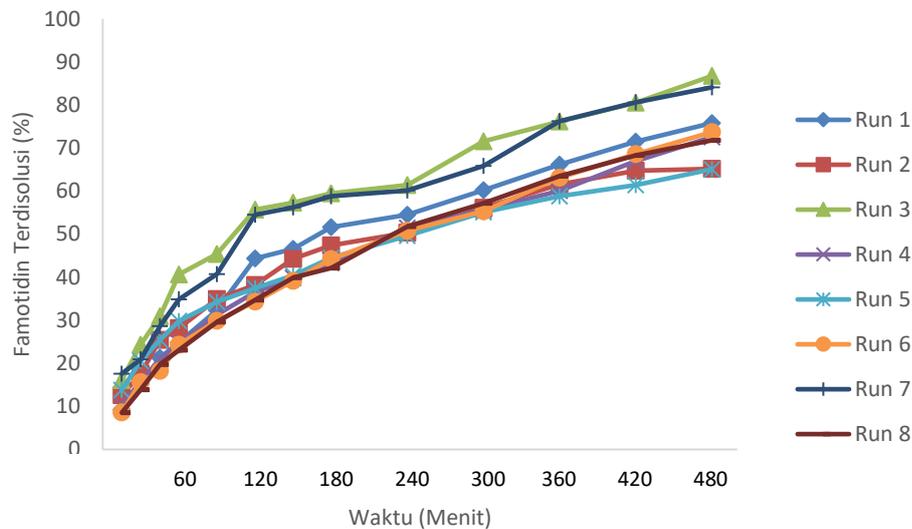
Peningkatan kadar HPMC K100M memberikan pengaruh signifikan pada peningkatan kecepatan penyerapan medium oleh granul dan *swelling index*, mempercepat *floating lag time*, serta penurunan laju disolusi. Peningkatan kadar etil selulosa memberikan pengaruh signifikan pada peningkatan kecepatan alir granul, kekerasan tablet, dan laju pelepasan obat, serta penurunan indeks tap granul dan kerapuhan tablet. Interaksi kedua polimer tersebut dapat meningkatkan *swelling index* dan menurunkan laju disolusi.

Kombinasi HPMC K100M dengan konsentrasi 18,53% b/b dan etil selulosa dengan konsentrasi 16,47% b/b terhadap bobot tablet dapat memberikan sifat fisik *floating tablet* famotidin yang optimum, meliputi kerapuhan, kekerasan, *floating lag time*, *swelling index*, serta profil disolusi.

KESIMPULAN



Gambar 1. Kurva Baku Famotidin



Gambar 2. Profil Disolusi Floating Tablet Famotidin

Tabel I. Formula Floating Tablet Famotidin dengan Kombinasi Polimer HPMC K100M dan Etil Selulosa

Bahan	Bobot (mg)							
	Run 1	Run 2	Run 3	Run 4	Run 5	Run 6	Run 7	Run 8
Famotidin	40	40	40	40	40	40	40	40
HPMC K100M	46,88	56,25	37,50	56,25	65,62	75,00	37,50	75,00
Etil selulosa	40,62	31,25	50,00	31,25	21,88	12,50	50,00	12,50
Asam sitrat	16,2	16,2	16,2	16,2	16,2	16,2	16,2	16,2
Natrium bikarbonat	21,3	21,3	21,3	21,3	21,3	21,3	21,3	21,3
Avicel PH 102®	72,5	72,5	72,5	72,5	72,5	72,5	72,5	72,5
Amilum	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Mg stearat	5	5	5	5	5	5	5	5
Bobot total	250							

Tabel II. Nilai Recovery dan Koefisien Variasi Famotidin

Konsentrasi (µg/mL)	Recovery (%)	CV (%)
5	101,83 ± 2,85	2,80
15	101,99 ± 2,58	2,58
30	101,90 ± 2,70	2,65

Tabel III. Nilai LOD dan LOQ

Absorbansi HCl 0,1 N				$\bar{X} \pm SD$	LOD (µg/mL)	LOQ (µg/mL)
1	2	3	4			
0,008	0,008	0,010	0,010	0,009±0,001	0,12	0,38
0,008	0,011	0,009	0,011	0,010±0,002	0,16	0,49
0,009	0,010	0,008	0,011	0,010±0,001	0,14	0,42

Rerata	0,14	0,43
---------------	------	------

Tabel IV. Hasil Evaluasi Sifat Alir dan Daya Serap Granul

<i>Run</i>	Kecepatan alir (g/detik)	Indeks tap (%)	Kecepatan penyerapan (μg/menit)
1	28,62 \pm 0,45	11,25 \pm 0,50	7,65 \pm 0,21
2	27,78 \pm 1,25	12,75 \pm 0,50	8,36 \pm 0,21
3	29,12 \pm 1,39	10,25 \pm 0,50	6,61 \pm 0,31
4	27,91 \pm 0,83	12,50 \pm 0,58	8,52 \pm 0,29
5	27,37 \pm 0,43	14,25 \pm 0,50	8,90 \pm 0,06
6	26,75 \pm 0,56	15,75 \pm 0,50	9,47 \pm 0,08
7	29,04 \pm 0,59	10,25 \pm 0,50	6,48 \pm 0,03
8	26,86 \pm 0,71	15,50 \pm 0,58	9,90 \pm 0,41

Keterangan : Run 1 = 18,75% HPMC K100M; 16,25% Etil selulosa
 Run 2 = 22,50% HPMC K100M; 12,50% Etil selulosa
 Run 3 = 15,00% HPMC K100M; 20,00% Etil selulosa
 Run 4 = 22,50% HPMC K100M; 12,50% Etil selulosa
 Run 5 = 26,25% HPMC K100M; 8,75% Etil selulosa
 Run 6 = 30,00% HPMC K100M; 5,00% Etil selulosa
 Run 7 = 15,00% HPMC K100M; 20,00% Etil selulosa
 Run 8 = 30,00% HPMC K100M; 5,00% Etil selulosa
 \pm = nilai simpangan baku

Tabel VI. Kriteria Penentuan Formula Optimum Floating Tablet Famotidin

Respon	Goal	Batas Bawah	Batas Atas	Importance
Kecepatan alir (g/s)	<i>maximize</i>	26,75	29,12	+++
Kecepatan penyerapan (μ g/menit)	<i>maximize</i>	6,48	9,90	+++
Kerapuhan (%)	<i>minimize</i>	0,0	0,9	++
<i>Floating lag time</i> (detik)	<i>minimize</i>	0	120	++++
<i>Swelling index</i> (%)	<i>maximize</i>	173,98	255,74	+++
L ₄₈₀ (%)	<i>target</i>		75	+++++

Tabel VII. Perbandingan Nilai Prediksi SLD dengan Nilai Percobaan Formula Optimum *Floating Tablet Famotidin*

Respon	Nilai Prediksi	Hasil Percobaan	Sig. (2-tailed)	Keterangan
Kecepatan alir (g/detik)	28,54	28,83	0,46	Tidak berbeda signifikan
Kecepatan penyerapan ($\mu\text{g}/\text{menit}$)	7,40	7,58	0,32	Tidak berbeda signifikan
Kekerasan (kg)	8,86	8,90	0,74	Tidak berbeda signifikan
Kerapuhan (%)	0,35	0,36	0,23	Tidak berbeda signifikan
<i>Floating lag time</i> (detik)	75,28	72,83	0,09	Tidak berbeda signifikan
<i>Swelling index</i> (%)	196,72	197,17	0,32	Tidak berbeda signifikan
L ₁₂₀ (%)	45,11	44,59	0,25	Tidak berbeda signifikan
L ₂₄₀ (%)	54,82	54,77	0,83	Tidak berbeda signifikan
L ₄₈₀ (%)	74,99	75,71	0,21	Tidak berbeda signifikan

Tabel V. Hasil Evaluasi Sifat Fisik *Floating Tablet* Famotidin

<i>Run</i>	NP (%)	Kekerasan (kg)	Kerapuhan (%)	<i>Floating lag time</i> (detik)	Total <i>floating time</i> (jam)	<i>Swelling index</i> (%)	L ₁₂₀ (%)	L ₂₄₀ (%)	L ₄₈₀ (%)	Kadar (%)
1	1,60	8,59±0,15	0,36±0,01	74,50±2,08	24	200,65±0,49	44,38±1,45	54,54±2,22	75,81±1,92	96,19±2,21
2	1,48	8,37±0,21	0,43±0,02	69,00±1,83	24	216,33±3,13	38,20±1,72	50,34±1,64	65,17±1,39	97,96±1,31
3	2,36	9,49±0,07	0,27±0,01	88,00±2,58	24	173,98±1,76	55,69±3,22	61,37±1,26	86,74±0,62	100,00±1,04
4	2,63	8,72±0,15	0,42±0,01	59,25±1,71	24	219,59±9,06	36,59±0,87	51,49±0,94	72,56±2,36	97,15±1,94
5	2,11	8,16±0,09	0,44±0,01	52,75±2,50	24	237,13±9,04	37,47±1,84	49,62±1,60	65,07±2,26	101,64±0,89
6	2,71	7,59±0,13	0,55±0,01	48,25±1,50	24	255,74±1,89	34,32±1,08	50,82±2,20	73,69±1,09	98,87±1,20
7	1,51	9,03±0,03	0,30±0,01	82,75±3,40	24	175,12±2,77	54,49±1,48	60,15±2,84	84,10±3,75	98,01±0,75
8	2,70	7,81±0,13	0,50±0,02	36,25±1,26	24	252,46±11,27	34,68±1,32	51,77±0,84	71,80±0,97	97,23±0,72

Keterangan : *Run* 1 = 18,75% HPMC K100M; 16,25% Etil selulosa
Run 2 = 22,50% HPMC K100M; 12,50% Etil selulosa
Run 3 = 15,00% HPMC K100M; 20,00% Etil selulosa
Run 4 = 22,50% HPMC K100M; 12,50% Etil selulosa
Run 5 = 26,25% HPMC K100M; 8,75% Etil selulosa
Run 6 = 30,00% HPMC K100M; 5,00% Etil selulosa
Run 7 = 15,00% HPMC K100M; 20,00% Etil selulosa
Run 8 = 30,00% HPMC K100M; 5,00% Etil selulosa
± = nilai simpangan baku

DAFTAR PUSTAKA

- Ainurofiq, A. & Choiri, S., 2013, Perbandingan Model dan Pelepasan Obat Sukar Larut dari Matriks Berbasis Natural-Gum pada Sediaan Tablet Lepas Lambat, *Pharmacy* **10**(2), 170-180.
- Akbar, H. F., Sugiyartono, Setiawan, D., 2012, Pengaruh Penambahan Manitol terhadap Pelepasan Ranitidin HCl dari Tablet Floating dengan HPMC K100M sebagai matriks, *PharmaScientia* **1**(1), 30-45.
- Bhupendra, P., Parag, J., Surajj, S., Bhushankumar, S., Bharat, J. & P., Vadnere G., 2014, Formulation and Evaluation of Sustained Release Floating Tablet of Famotidine, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **3**(4), 1231-1248.
- Dahl, T. C., 2009, Ethylcellulose, dalam Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M. E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6th Ed., 262-267, Pharmaceuticals Press, London.
- Dalimunthe, G. I., 2011, Penetapan Kadar Famotidin dalam Sediaan Tablet secara Spektrofotometri Ultraviolet, *Kultura* **12**(1), 1-15.
- Departemen Kesehatan, 2014, *Farmakope Indonesia* Edisi 5, 164-165, 413-415, 805-806, 1526-1528, 1605-1607, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Garg, R. & Gupta, G. D., 2008, Progress in Controlled Gastroretentive Delivery System, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* **7**(3), 1055-1066.
- Gonzales, A. G. & Herrador, M. A., 2007, A Practical Guide to Analytical Method Validation, Including Measurement Uncertainty and Accuracy Profiles, *Trends Analytical Chemistry* **26**(3), 227-238.
- Goswami, K., Khurana, G., Marwaha, R. K., & Gupta, M., 2014, Development and Evaluation of Extended Release Ethylcellulose Based Matrix Tablet of Diclofenac Sodium, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **6**(6), 296-301.
- Hayati, D., Iskandarsyah, & Sutrio, 2010, Pengaruh Kombinasi Hidroksipropil Metilselulosa-Xanthan Gum sebagai Matriks pada Profil Pelepasan Tablet Teofilin Lepas Terkendali, *Majalah Ilmu Kefarmasian* **7**(3), 58-70.
- Kartikasari, S. D., Murti, Y. B., & Mufrod, 2015, Effervescent Tablets Formulation of Ginger Rhizome (*Zingiber officinale* Rosc.) with Variation of Citric Acid and Tartaric Acid Level, *Traditional medicine Journal* **20**(2), 124-132.
- Narang, Neha, 2010, An Update Review On: Floating Drug Delivery System (FDDS), *International Journal of Applied Pharmaceutics* **3**(1), 1-7.
- Shah, S. H., Patel, J. K., & Patel, N. V., 2009 Stomach Specific Floating Drug Delivery System: A Review, *International Journal of PharmTech Research* **1**(3), 623-633.
- Singh, H. P., Kaur, A., & Kaur, I., 2014, Formulation and Evaluation of Effervescent Floating Tablet of Famotidine with Natural Polymer Chitosan, *Asian Pac. J. Health Sci.*, **1**(4), 517-523.
- Wilson, C., G., 2011, *Controlled Release in Oral Drug Delivery*, 131-159, Springer, London.