

## Optimasi Formula Tablet *Floating* Famotidin Menggunakan Kombinasi Matriks Gum Xanthan dan Hidroksi Propil Metil Selulosa K100M

*Optimization of Famotidine Floating Tablet Formula with Combination of Xanthan Gum and Hydroxy Propyl Methyl Cellulose K100M Matrixs*

Shelinia Prima Sari, Angi Nadya Bestari\*, T. N. Saifullah Sulaiman

Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Angi Nadya Bestari: Email: angi@yahoo.com

Submitted: 21-6-2019

Revised: 02-07-2019

Accepted: 02-07-2019

### ABSTRAK

Famotidin adalah obat antihistamin H<sub>2</sub> yang digunakan dalam pengobatan penyakit tukak lambung (*peptic ulcer*), tukak duodenal, ataupun keadaan hipersekresi yang patologis. Tablet *floating* famotidin dapat meningkatkan bioavailabilitas dengan mempertahankan waktu tinggal tablet dalam lambung dan mendekatkan famotidin pada tempat absorpsinya pada lambung bagian atas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui komposisi optimum HPMC K100M serta gum xanthan dan pengaruh variasi keduanya terhadap sifat fisik granul dan tablet *floating* famotidin. Pembuatan delapan formula tablet *floating* famotidin menggunakan metode granulasi basah. Respon formula optimum didapat dengan evaluasi granul dan sifat fisik tablet. Evaluasi granul meliputi uji sifat alir dengan metode kecepatan alir dan uji daya serap granul. Evaluasi tablet meliputi keragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, swelling index, floating lag time, total waktu *floating*, disolusi obat, dan penetapan kadar. Penentuan formula optimum menggunakan *Design Expert* versi 10.0.1. Peningkatan HPMC K100M meningkatkan daya serap granul, kekerasan tablet, dan swelling index secara signifikan. Peningkatan gum xanthan meningkatkan kecepatan alir granul, kerapuhan tablet, dan floating lag time secara signifikan. Kombinasi keduanya menurunkan persentase obat terdisolusi secara signifikan. Formula optimum tablet *floating* famotidin merupakan formula dengan kombinasi HPMC K100M sebesar 30% b/b dan gum xanthan sebesar 5% b/b.

**Kata kunci:** tablet *floating*, Famotidin, HPMC K100M, gum xanthan.

### ABSTRACT

*Famotidine is an antihistamine H<sub>2</sub> drug used in the treatment of peptic ulcers, duodenal ulcers, or pathological hypersecretion. Floating tablet famotidine can increase bioavailability by maintaining tablet residence time in the gastric and bringing famotidine closer to its absorption site in the upper part of gastric. This study aims to determine the optimum composition of HPMC K100M and xanthan gum and the effect of both variations on the physical properties of granules and floating tablets famotidine. Eight floating tablet formula famotidine made by wet granulation method. The optimum formula response was obtained by granule evaluation and physical properties of the tablet evaluation. Granule evaluation includes granules flow test by velocity method and granule absorption rate test. Tablet evaluation included weight diversity, hardness, friability, swelling index, floating lag time, total floating time, dissolution, and content determination. Determination of the optimum formula using Design Expert version 10.0.1. Increased HPMC K100M significantly increased the absorption rate of granules, tablet hardness, and swelling index. Increased xanthan gum significantly increased granule flow rate, tablet friability, and floating lag time. The combination of both significantly decreasing the percentage of drugs dissolved. The optimum formula for floating tablet famotidine is a formula with a combination of 30% w/w HPMC K100M and 5% w/w xanthan gum.*

**Keywords:** tablet *floating*, famotidine, HPMC K100M, xanthan gum.

### PENDAHULUAN

Famotidin merupakan obat antihistamin H<sub>2</sub> yang biasa digunakan untuk pengobatan penyakit tukak lambung (*peptic ulcer*), tukak

duodenal, ataupun juga keadaan hipersekresi yang patologis misalnya pada sindrom Zollinger-Ellison. Famotidin memiliki bioavailabilitas yang rendah yaitu 40-45% dan

memiliki *shelf life* 2,5-4 jam. Sebagai antagonis H<sub>2</sub>, famotidin memiliki daerah absorpsi spesifik pada sel parietal lambung yang berada di bagian atas lambung. Hal ini menjadikan famotidin merupakan salah satu obat yang cocok untuk dikembangkan menjadi sediaan dengan kemampuan retensi lambung dengan mekanisme *floating gastroretentive* yang diharapkan dapat meningkatkan bioavailabilitas dari famotidin. *Floating gastroretentive* dapat menghantarkan obat dengan tepat kepada *site of action*, menyediakan obat dalam rentang terapeutik selama periode yang lebih lama, mengurangi frekuensi pemakaian, meminimalisir fluktuasi kadar obat dalam plasma, dan tentunya meningkatkan bioavailabilitas.

HPMC merupakan polimer sintesis turunan selulosa yang dapat digunakan sebagai matriks sediaan lepas lambat dengan mekanisme membentuk lapisan hidrogel dengan viskositas tinggi pada sekeliling sediaan setelah kontak dengan saluran pencernaan. Lapisan hidrogel ini mampu menghalangi lepasnya obat dari sediaan sehingga kecepatan pelepasan obat dapat dikendalikan (Suwaldi dan Faizah, 1994). Gum xanthan merupakan polimer alam yang dapat juga digunakan sebagai matriks tablet. Gum xanthan sangat potensial digunakan sebagai bahan pembawa obat karena bersifat *free flowing*, *inert* dan *biocompatible*.

Kedua polimer ini merupakan polimer hidrofilik yang bekerja dengan mekanisme masuknya hidrasi cairan gastrointestinal yang menyebabkan perenggangan rantai sehingga matriks akan mengembang dan membentuk lapisan gel. Lapisan gel ini terbentuk dengan adanya *crosslinking* dan dapat mengontrol proses difusi cairan ke dalam sistem maupun proses difusi obat keluar dari sistem sampai pada waktu tertentu. Tentunya dengan mengontrol proses difusi diharapkan dapat memberikan hasil output yang lebih menguntungkan dibandingkan dengan sediaan tablet konvensional misalnya pada parameter disolusi obat. Penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi kedua polimer terhadap sifat fisik *floating tablet* famotidin serta memperoleh perbandingan optimum kedua polimer tersebut.

## METODOLOGI

### Alat

Alat yang digunakan adalah neraca analitik (Ohaus®, Cina), *Cube mixer* Erweka® (Jerman), alat uji sifat alir *Granulate-tester* (tipe GT atau GTB), seperangkat alat uji daya serap air, *Fluid Bed Dryer*, mesin tablet *single punch* (Korch EK-1, Jerman), *Tablet Hardness Tester* (Vaguard YD-2), alat uji disolusi (tipe DT 600), *Tablet-Abrasion dan Friability Tester* (Erweka TA-20), spektrofotometer UV-Vis *Genesys*, stopwatch digital, mortir, stamper, ayakan no. 16 dan no. 18 *mesh* (Indotest Multi Laboratama), *vacuum cleaner*, cawan petri, pipet volume, mikropipet, tabung reaksi, dan *beaker glass*.

### Bahan

Bahan yang digunakan dalam pembuatan tablet *floating* ini adalah famotidin kualitas farmasetis dari PT. Sanbe Farma, HPMC K100M (kualitas farmasetis, PT. Kalbe Farma), gum xanthan (kualitas farmasetis, Bratachem), asam sitrat (kualitas farmasetis, Bratachem), natrium bikarbonat (kualitas farmasetis, Bratachem), amilum (kualitas farmasetis, Bratachem), Avicel® PH 102 (kualitas farmasetis, Bratachem), dan magnesium stearat (kualitas farmasetis, Bratachem). Pada uji sifat fisik tablet bahan yang digunakan adalah akuades dan HCl 37%.

### Jalannya Penelitian

#### Pembuatan kurva baku famotidin

Pembuatan kurva baku diawali dengan scanning panjang gelombang maksimum famotidin dengan cara membuat larutan berkonsentrasi 10 µg/mL kemudian dilakukan *scanning* dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm.

Kemudian dibuat larutan famotidin dengan konsentrasi 5, 10, 15, 20, 25, dan 30 µg/mL. Diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum yang telah diperoleh dan hasil absorbansi yang diperoleh digunakan untuk membuat kurva regresi linier.

#### Verifikasi metode analisis

Verifikasi metode analisis dilakukan melalui perhitungan presisi dan akurasi yang didapatkan dengan mengukur absorbansi larutan sampel dengan konsentrasi 5, 10, dan

Tabel I. Formula Tablet *Floating* Famotidin dengan Kombinasi Polimer HPMC K100M dan Gum Xanthan

Bahan	Bobot (mg)							
	Run I	Run II	Run III	Run IV	Run V	Run VI	Run VII	Run VIII
Famotidin	40	40	40	40	40	40	40	40
HPMC K100M	68,75	50	62,5	75	56,25	75	50	62,5
Gum xanthan	18,75	37,5	25	12,5	31,25	12,5	37,5	25
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 PH102®	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	250	250	250	250	250	250	250

15 µg/mL pada panjang gelombang maksimum famotidin. Selain itu juga menggunakan perhitungan LoQ dan LoD yang dihitung dengan mengukur absorpsi pelarut yang digunakan yaitu HCl 0,1N dengan blangko akuades pada panjang gelombang maksimum famotidin.

#### Penyiapan formula tablet *floating* famotidin

Formula *floating tablet* famotidin diperoleh melalui *software Design Expert*® 10 dengan metode *Mixture Simplex Lattice Design*. Formula tablet *floating* famotidin dengan variasi komposisi polimer yaitu HPMC dan gum xanthan dengan jumlah keduanya selalu sama yaitu 87,5 mg tiap tablet dengan rentang kadar gum xanthan 12,5-37,5 mg dan HPMC K100M 50-75 mg. Tiap tablet mengandung zat aktif yaitu famotidin sebesar 40 mg dengan bobot total tablet 250mg. Sesuai SLD, terdapat lima formula variasi komposisi HPMC dan gum xanthan ditambah replikasi pada rentang atas, bawah, dan tengah sehingga ada total keseluruhan 8 *run*. Formula tablet *floating* famotidin (Tabel I).

#### Pembuatan tablet *floating* famotidin

Tablet *floating* famotidin dibuat dengan metode granulasi basah. Famotidin, HPMC, gum xanthan, natrium bikarbonat dan setengah bagian Avicel PH102® dicampurkan menggunakan *cube mixer* dengan kecepatan 20 rpm selama 10 menit, lalu serbuk digranulasi dengan bahan pengikat musilago amili 10%, lalu diayak basah dengan ayakan no. 16 *mesh*, lalu granul dikeringkan menggunakan *fluid bed dryer* selama 10menit dengan suhu 40°C selama

dua kali proses, lalu granul kering diayak dengan ayakan no. 18 *mesh*, lalu dilanjutkan pencampuran kedua dengan asam sitrat, mg stearat, dan Avicel PH102® menggunakan *cube mixer* selama 5 menit dengan kecepatan yang sama, lalu granul dikempa dengan menggunakan mesin kempa tablet.

#### Pengujian kecepatan alir dan daya serap granul

##### Kecepatan alir granul

Kecepatan alir granul dihitung dengan cara menghitung waktu yang diperlukan oleh granul untuk mengalir melewati corong. Granul sebanyak 50 gram ditimbang, kemudian dituang ke dalam corong. Penutup yang berada di dasar corong dibuka dan dihitung waktu yang diperlukan oleh granul untuk turun seluruhnya dari dalam corong (Mariyana dkk., 2012)

##### Daya serap granul

Uji daya serap granul dilakukan dengan serangkaian alat uji daya serap. Granul sebanyak 100 mg ditempatkan di atas kertas saring yang sudah terjenuhi air. Berkurangnya bobot air yang ditimbang di atas neraca analitik sebanding dengan banyaknya air yang diserap granul. Uji ini dilakukan sampai terjadi pengurangan bobot air yang konstan atau sekitar 15 menit (Swarbrick, 1992).

#### Pengujian sifat fisik tablet

##### Keragaman bobot

Ditimbang seksama 10 tablet satu persatu, lalu dihitung jumlah zat aktif dalam tiap tablet yang dinyatakan dalam persen dari

jumlah yang tertera dalam etiket dari hasil penetapan kadar masing-masing tablet. Dihitung Nilai Penerimaan (NP) (Departemen Kesehatan, 2014)

#### Kekerasan

Diambil 10 tablet pada masing-masing run kemudian diukur kekerasannya dengan menggunakan *hardness tester*.

#### Kerapuhan

Dibebaskan 10 tablet dan ditimbang untuk mengetahui bobot awal. Tablet dimasukkan ke dalam alat uji kerapuhan (*friability tester*) dengan rotasi 25 rpm selama 4 menit. Tablet dibebaskan kembali dan ditimbang kembali sebagai bobot akhir tablet.

#### Swelling index

Diletakkan tablet pada cawan petri yang telah diisi dengan medium HCl 0,1N pada temperatur kamar. Bobot tablet awal dihitung terlebih dahulu. Tablet yang sudah menyerap air diukur bobotnya selama interval waktu menit ke-5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 270, 300, dan 360 (Ajay Kumar dkk., 2013).

#### Floating lag time dan total floating time

Tablet diletakkan di dalam beaker glass 100 mL yang mengandung simulasi cairan lambung, pH 1,2 (HCl 0,1 N) dengan suhu 37°C. Waktu yang diperlukan tablet untuk naik ke permukaan dan mengapung dicatat sebagai *floating lag time* (FLT). Durasi tablet untuk tetap konstan di permukaan media dicatat sebagai *total floating time* (Bomma dkk., 2009)

#### Penetapan kadar

Ditimbang dan diserbukkan tidak kurang 20 tablet, lalu ditimbang seksama serbuk tablet setara lebih kurang 25 mg Famotidin. Serbuk dimasukkan ke dalam labu ukur 50,0 ml, ditambahkan 10 ml HCl 0,1N, dikocok dan diencerkan dengan HCl 0,1N sampai garis tanda, lalu disaring. 5 ml filtrat pertama dibuang. Dipipet 10,0 ml filtrat, dimasukkan ke dalam tabu ukur 50,0 ml, diencerkan dengan HCl 0,1N sampai garis tanda. Dipipet 3,5 larutan, dimasukkan ke dalam labu ukur 25,0 ml, diencerkan dengan HCl 0,1N sampai garis tanda. Kemudian diukur serapan pada panjang gelombang maksimum dengan HCl 0,1N sebagai blanko.

#### Uji disolusi

Dilakukan menggunakan alat uji disolusi aparatus 1 (tipe keranjang) dengan menggunakan media 900 ml HCl 0,1 N, pada suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  dengan kecepatan 50 rpm. Pengambilan sampel (5,0 ml) dilakukan pada menit ke-15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420, 480. Jumlah cairan yang terambil diganti oleh sejumlah yang sama larutan HCl 0,1 N. Sampel kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 265 nm. Profil pelepasan obat ditentukan dengan memplot persentase obat yang dilepaskan terhadap waktu (Sagita dkk, 2011).

#### Penentuan formula optimum

Data yang diperoleh kemudian diolah menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD). Data respon kedelapan run dimasukkan ke dalam desain, kemudian diperoleh grafik dari masing-masing sifat fisik. Formula optimum dapat diperoleh dengan menentukan terlebih dahulu kriteria maupun tingkat kepentingan dari setiap respon yang dikehendaki. Solusi akan ditampilkan sebagai bentuk grafik. Grafik dari *Numerical Optimization* akan menunjukkan *point prediction* dari formula optimum terpilih dengan nilai *desirability* tertinggi.

#### Pembuatan formula optimum

Formula optimum tablet *floating* famotidin yang telah terpilih kemudian dibuat dengan cara yang sama seperti sebelumnya. Formula optimum dievaluasi sifat granul dan tabletnya sama seperti sebelumnya.

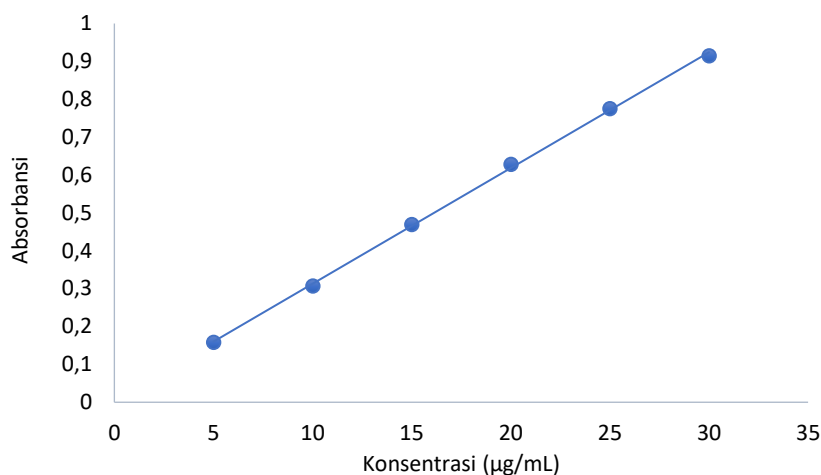
#### Evaluasi formula optimum

Evaluasi formula optimum dilakukan dengan membandingkan nilai respon sifat fisik serbuk dan tablet antara hasil prediksi SLD dengan tablet optimum yang dibuat. Metode analisis yang digunakan adalah *one sample T-test*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Kurva Baku Famotidin

Pembuatan kurva baku famotidin dilakukan dengan *scanning* panjang gelombang maksimum dengan spektrofotometer UV pada rentang 200-400 nm. Grafik kurva baku famotidin ditunjukkan melalui (Gambar 1) dan hasil kurva baku famotidin ditunjukkan pada persamaan 1 dengan nilai koefisien korelasi ( $r$ )



Gambar 1. Kurva Baku Famotidin

Tabel II. Nilai Recovery (%) dan Koefisien Variasi (% CV) Pengukuran Famotidin dengan Spektrofotometer UV-Vis

Kadar sampel (µg/ml)	Kadar Terukur (µg/ml)	Recovery (%)	CV (%)
5,00 ± 0,00	5,09 ± 0,14	101,83 ± 2,83	2,78
20,00 ± 0,01	20,49 ± 0,39	102,46 ± 1,91	1,87
30,00 ± 0,01	30,57 ± 0,81	101,89 ± 2,68	2,63

yang diperoleh adalah 0,997

$$y = 0,03x + 0,01 \quad Y = 0,0306x + 0,0072 \dots (1)$$

### Verifikasi Metode Analisis

#### Akurasi

Akurasi merupakan kesesuaian hasil analisis dengan nilai yang diterima sebagai nilai benar (*acceptance value*). Akurasi dinyatakan dalam persen *recovery* atau perolehan kembali. Metode dinyatakan akurat apabila nilai rata-rata perolehan kembali berada pada rentang 80-110% untuk konsentrasi 10 µg/mL dan 90-107% untuk konsentrasi 100 µg/mL (AOAC, 2012). Tabel II menampilkan hasil nilai perolehan kembali (*recovery*) dari masing-masing level konsentrasi yang berkisar antara 101,83% - 102,46% sehingga akurasi metode memenuhi persyaratan yang ditetapkan AOAC.

#### Presisi

Presisi merupakan parameter yang menunjukkan bahwa metode tersebut menghasilkan suatu hasil analisis yang sama atau hampir sama dalam satu seri pengukuran

atau penetapan. Presisi dihitung dengan melihat koefisien variasi (CV) dari masing-masing konsentrasi. Metode dinyatakan memiliki presisi baik apabila nilai CV tidak lebih besar dari 7,3% untuk konsentrasi 10 µg/mL, dan tidak lebih besar dari 5,3% untuk konsentrasi 100 µg/mL (AOAC, 2012). Hasil pada (Tabel II) menunjukkan bahwa tidak ada nilai presisi yang lebih besar daripada 7,3% sehingga dapat dinyatakan bahwa metode memiliki presisi yang baik atau metode dapat menghasilkan analisa yang sama atau hampir sama dalam satu seri pengukuran atau penetapan.

#### LOD dan LOQ

*Limit of Detection* (LoD) merupakan konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi namun tidak diperlukan secara kuantitatif. *Limit of Quantification* (LoQ) merupakan konsentrasi terendah analit yang masih dapat terkuantifikasi secara tepat dan teliti. Nilai LoD dan LoQ dihitung berdasarkan kurva baku famotidin dalam HCl 0,1N. Berdasarkan perhitungan, konsentrasi terendah analit yang masih dideteksi namun tidak

Tabel III. Nilai *Limit of Detection* dan *Limit of Quantification*

Replikasi	Absorbansi				± SD	LoD (µg/ml)	LoQ (µg/ml)
1	0,008	0,008	0,010	0,010	0,009 ± 0,001	0,1247	0,3778
2	0,008	0,011	0,009	0,011	0,010 ± 0,002	0,1620	0,4908
3	0,009	0,010	0,008	0,011	0,010 ± 0,001	0,1394	0,4224
	<b>Rerata</b>					0,1420	0,4303

Tabel IV. Hasil Uji Sifat Alir dan Daya Serap Granul Tablet *Floating* Famotidin

Run	Kecepatan Alir (g/detik)	Daya Serap (µg/menit)
1	25,46 ± 0,69	8,49 ± 0,97
2	29,54 ± 1,25	8,49 ± 0,97
3	27,82 ± 1,24	8,33 ± 0,67
4	26,44 ± 0,76	8,42 ± 0,47
5	32,17 ± 0,82	9,25 ± 0,92
6	23,94 ± 0,65	7,27 ± 0,90
7	31,80 ± 1,56	6,43 ± 0,61
8	31,66 ± 0,79	6,85 ± 0,97

Keterangan: R1 : 68,75 mg HPMC K100M + 18,75 mg Gum xanthan; R2 : 50 mg HPMC K100M + 37,5 mg Gum xanthan; R3 : 62,5 mg HPMC K100M + 25 mg Gum xanthan; R4 : 75 mg HPMC K100M + 12,5 mg Gum xanthan; R5 : 56,25 mg HPMC K100M + 31,25 mg Gum xanthan; R6 : 75 mg HPMC K100M + 12,5 mg Gum xanthan; R7 : 50 mg HPMC K100M + 37,5 mg Gum xanthan; R8 : 62,5 mg HPMC K100M + 25 mg Gum xanthan

diperlukan secara kuantitatif (LoD) adalah sebesar 0,1420 µg/ml dan konsentrasi terendah analit yang masih dapat terkuantifikasi (LoQ) adalah sebesar 0,4303 µg/ml. Tabel III menunjukkan hasil *Limit of Detection* (LoD) dan *Limit of Quantification* (LoQ).

### Sifat Alir dan Daya Serap Granul

Sifat alir granul

Sifat alir granul digambarkan dengan kecepatan alir dari serbuk. Semakin besar kecepatan alirnya maka akan semakin baik sifat alirnya. Hasil evaluasi kecepatan alir (Tabel IV).

Hasil menunjukkan semakin sedikit persentase HPMC K100M dan semakin besar persentase gum xanthan maka serbuk akan memiliki kecepatan alir yang lebih besar. Hal ini disebabkan karena gum xanthan dapat menghasilkan granul dengan berat jenis yang lebih besar dibandingkan dengan berat jenis dari granul HPMC sehingga granul menjadi lebih mudah mengalir (Siswanto dan Sulihyowati, 2006). HPMC memiliki sifat higroskopis sehingga granul yang dihasilkan akan memiliki gaya tarik menarik yang kuat dan menyebabkan granul tidak menyebar dengan baik (Cahyo, 2012).

Daya serap granul

Daya serap ini berkaitan dengan higroskopisitas granul atau kemampuan granul untuk menyerap air. Hasil uji daya serap (Tabel IV) menunjukkan nilai yang cukup tinggi sehingga daya serap granul sudah cukup baik. Hasil menunjukkan bahwa semakin tinggi persentase HPMC K100M dan semakin rendah persentase gum xanthan dapat meningkatkan daya serap granul. Namun kombinasi keduanya menghasilkan interaksi saling sinergis dalam meningkatkan daya serap granul. Hal ini disebabkan karena HPMC K100M dan gum xanthan merupakan polimer hidrofilik yang memiliki kemampuan kuat menarik air kemudian penggunaan kedua matriks ini dapat membentuk lapisan gel ketika kontak dengan medium sehingga proses penyerapan meningkat.

### Sifat Fisik Tablet *Floating* Famotidin

Keragaman bobot

Uji keragaman bobot ini berkaitan dengan homogenitas dari bahan aktif maupun eksipien di dalam tablet. Keragaman bobot tablet dinyatakan dengan Nilai Penerimaan (NP). Tablet dinyatakan seragam apabila memiliki

Tabel V. Hasil Uji Sifat Fisik Tablet *Floating* Famotidin dengan Kombinasi HPMC K100M dan Gum Xanthan

<b>Run</b>	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>NP (%)</b>	2,08	2,66	2,75	1,25	1,97	2,09	2,45	1,86
<b>Kekerasan (kg)</b>	9,40 ± 0,30	8,20 ± 0,11	8,20 ± 0,13	10,30 ± 0,21	8,69 ± 0,19	9,99 ± 0,34	9,56 ± 0,13	7,59 ± 0,09
<b>Kerapuhan (%)</b>	0,46 ± 0,02	0,56 ± 0,02	0,47 ± 0,02	0,35 ± 0,01	0,51 ± 0,01	0,35 ± 0,01	0,62 ± 0,03	0,42 ± 0,01
<b>Swelling index (%)</b>	259,82 ± 12,96	239,83 ± 8,89	241,54 ± 5,19	271,36 ± 3,34	239,45 ± 2,38	263,00 ± 10,51	238,23 ± 7,54	254,87 ± 6,93
<b>Floating lag time (detik)</b>	68,75 ± 1,71	131,50 ± 5,80	110,50 ± 4,65	58,25 ± 1,71	118,25 ± 4,57	39,75 ± 1,71	126,50 ± 4,20	107,75 ± 4,11
<b>Total floating time (jam)</b>	24	24	24	24	24	24	24	24
<b>Penetapan kadar</b>	94,08 ± 2,50	94,33 ± 0,94	95,25 ± 3,53	91,72 ± 1,29	92,58 ± 2,08	92,15 ± 4,66	98,38 ± 2,09	95,47 ± 0,70
<b>Disolusi</b>	<b>L<sub>120</sub> (%)</b>	35,57 ± 1,51	37,99 ± 3,22	35,59 ± 0,63	32,98 ± 0,82	35,25 ± 2,15	32,85 ± 1,36	34,47 ± 0,63
	<b>L<sub>240</sub> (%)</b>	50,87 ± 5,77	60,99 ± 2,60	50,73 ± 5,73	45,77 ± 0,75	47,13 ± 0,55	52,27 ± 1,68	45,75 ± 1,32
	<b>L<sub>480</sub> (%)</b>	71,51 ± 0,20	80,89 ± 0,73	74,38 ± 2,66	72,53 ± 2,21	72,30 ± 1,01	77,20 ± 4,81	64,14 ± 2,74
	<b>(%)</b>							

Keterangan: Run 1 : 68,75 mg HPMC K100M + 18,75 mg gum xanthan; Run 2 : 50 mg HPMC K100M + 37,5 mg gum xanthan; Run 3 : 62,5 mg HPMC K100M + 25 mg gum xanthan; Run 4 : 75 mg HPMC K100M + 12,5 mg gum xanthan; Run 5 : 56,25mg HPMC K100M + 31,25 mg gum xanthan; Run 6 : 75 mg HPMC K100M +12,5 mg gum xanthan; Run 7 : 50 mg HPMC K100M + 37,5 mg gum xanthan; Run 8 : 62,5 mg HPMC K100M + 25 mg gum xanthan

NP ≤ 15%. Nilai penerimaan dari masing-masing run (Tabel V) berada di bawah 15 % sehingga dapat dinyatakan bahwa tablet yang dihasilkan seluruhnya memenuhi persyaratan keragaman bobot.

#### Kekerasan

Hasil evaluasi kekerasan (Tabel V). Hasil menunjukkan penambahan persentase HPMC K100M dan gum xanthan dapat meningkatkan kekerasan tablet. Gum xanthan dapat menghasilkan granul dengan ukuran yang lebih besar sehingga dapat meningkatkan kompaktibilitas tablet. Gum xanthan juga memiliki daya rekat yang sangat tinggi sehingga dapat meningkatkan kekerasan tablet (Iskandarsyah dkk., 2010). Gum xanthan berpengaruh dalam meningkatkan kompaktibilitas tablet (Siswanto dan Sulihtyowati, 2006) sehingga semakin tinggi konsentrasinya maka akan semakin kompak tablet yang dihasilkan.

#### Kerapuhan

Kerapuhan tablet menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan berbagai gangguan dari lingkungan seperti gesekan dan pengikisan. Hasil evaluasi kerapuhan (Tabel V). Kerapuhan tablet menurun seiring dengan bertambahnya persentase HPMC. Hal ini bisa disebabkan gum xanthan memiliki karakteristik mudah menyerap uap air pada permukaan tablet sehingga menyebabkan bagian permukaan tablet menjadi kurang kompak atau rapuh (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2007).

#### Swelling Index

Swelling index dilakukan untuk melihat kemampuan mengembang dari tablet sehingga dapat berpengaruh kepada proses mengapungnya sediaan. Semakin besar swelling index maka akan semakin besar tablet mengembang. Hasil evaluasi swelling index (Tabel V). Hasil menunjukkan semakin besar persentase dari HPMC K100M dan semakin kecil persentase dari gum xanthan

akan meningkatkan *swelling index* tablet. Hal ini disebabkan karena kombinasi keduanya menghasilkan interaksi saling sinergis dalam meningkatkan proses penyerapan medium.

#### *Floating lag time* dan *total floating time*

*Floating lag time* (FLT) merupakan waktu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung dalam cairan lambung. *Total floating time* merupakan parameter yang digunakan untuk menunjukkan seberapa lama obat atau sediaan dapat mengapung. Hasil evaluasi *floating lag time* dan *total floating time* (Tabel V). Hasil menunjukkan semakin besar persentase dari HPMC K100M dan semakin kecil presentase dari gum xanthan akan menurunkan FLT tablet. Hal ini disebabkan HPMC K100M merupakan matriks hidofilik dengan viskositas yang sangat tinggi, mempunyai ikatan partikel sangat kuat, sehingga penyerapan media memerlukan waktu yang lebih lama. Lambatnya penetrasi media ini juga memperlambat proses reaksi antara komponen *effervescent* di dalam tablet sehingga gas CO<sub>2</sub> menjadi lama terbentuk dan tablet lebih lama mengapung.

#### Penetapan kadar

Penetapan kadar berkaitan dengan homogenitas dari bahan aktif dalam tablet sama seperti keragaman bobot. Menurut USP, rentang kadar untuk tablet *floating* berada pada rentang 85-115% dengan nilai SD kurang dari 6%. Menurut hasil yang didapatkan (Tabel V), seluruh *run* tidak ada satupun yang melebihi syarat tersebut sehingga disimpulkan bahwa tablet yang dihasilkan seluruhnya memiliki kadar yang baik. Kadar yang didapatkan dari seluruh *run* berada pada rentang 91,72 - 98,38%.

#### Disolusi

Uji disolusi menggambarkan kemampuan suatu obat dapat terlarut dalam medium tertentu selama interval waktu yang diharapkan sehingga akan menunjukkan kemampuan obat tersebut terdisolusi dalam cairan tubuh. Parameter disolusi sediaan tablet *floating* famotidin yang merupakan tablet *sustained release* adalah L<sub>120</sub>, L<sub>240</sub>, dan L<sub>480</sub>. Nilai L adalah persentase tablet terdisolusi pada waktu yang ditentukan. Persyaratan persentase pelepasan obat pada menit ke-120 adalah 20 - 50%, menit ke-240 adalah 45 - 75%, dan menit ke-480 adalah lebih dari 75% (Akbar dkk., 2012)

Hasil uji disolusi tablet *floating* famotidin (Tabel V) dan profil disolusi (Gambar 2). L<sub>120</sub> dari seluruh *run* memenuhi persyaratan berada pada rentang 20 - 50%. Begitu pula dengan L<sub>240</sub> seluruh *run* memenuhi persyaratan berada pada rentang 45 - 75%. Namun untuk L<sub>480</sub> hanya *run* 2, 6, dan 7 yang memenuhi persyaratan L<sub>480</sub> yang baik yaitu lebih dari 75%. Hal ini menunjukkan penambahan HPMC K100M dan gum xanthan meningkatkan persentase obat terdisolusi, namun kombinasi keduanya memiliki interaksi yang dapat menurunkan persentase obat terdisolusi dengan mekanisme pembentukan *crosslinking* yang menahan obat dan membuatnya terlepas secara perlahan.

#### Formula Optimum Tablet *Floating* Famotidin

Penentuan formula optimum *floating tablet* famotidin dilakukan menggunakan *software Design Expert*<sup>®</sup> 10 dengan metode *simplex lattice design*. Respon dengan model signifikan digunakan sebagai kriteria pemilihan formula optimum. Respon yang digunakan adalah parameter kecepatan alir granul, kecepatan penyerapan granul, kerapuhan, *swelling index*, *floating lag time*, dan L<sub>480</sub>. Formula optimum ditentukan dengan penentuan *goal* berupa *in range*, *minimize*, dan *maximize* untuk setiap respon yang digunakan. Bobot kepentingan setiap parameter menunjukkan prioritas dari masing-masing parameter dalam menentukan formula optimum. Parameter, *goal*, dan bobot kepentingan untuk menentukan (Tabel VI).

Formula optimum didapatkan dengan program adalah formula dengan nilai *desirability* tertinggi. *Desirability* menggambarkan adanya kedekatan hasil uji dengan nilai yang diharapkan, semakin besar nilainya dengan 1 maka semakin baik. Hasil perhitungan didapatkan formula optimum dengan kombinasi HPMC 30% b/b dan gum xanthan 5% b/b dengan *desirability* 0,807.

#### Evaluasi Formula Optimum

Hasil pengujian parameter sifat fisik kemudian dibandingkan dengan nilai prediksi, kemudian dihitung nilai signifikansinya menggunakan metode *one sample t-test* dengan taraf kepercayaan 95%. Tabel VII menunjukkan perbandingan antara hasil percobaan dengan respon prediksi.

Hasil menunjukkan bahwa seluruh *p-value* atau nilai signifikansi dari respon melebihi



Tabel VI. Parameter, Goal, dan Bobot Kepentingan dalam Penentuan Formula Optimum Tablet Famotidin

Parameter	Goal	Bobot kepentingan
Kecepatan alir	Maximize	++
Kecepatan penyerapan	Maximize	+
Kerapuhan	Minimize	++
<i>Swelling index</i>	Maximize	+++
<i>Floating lag time</i>	Minimize	++++
L <sub>480</sub>	Target	+++++

Tabel VII. Perbandingan Hasil Percobaan dengan Respon Prediksi Formula Optimum

Respon	Hasil Percobaan	Prediksi	p-value	Keterangan
Kecepatan alir (g/detik)	25,03	25,42	0,716	Tidak berbeda signifikan
Kecepatan penyerapan (µg/menit)	8,18	8,20	0,808	Tidak berbeda signifikan
Kekerasan (kg)	9,97	10,22	0,279	Tidak berbeda signifikan
Kerapuhan (%)	0,37	0,36	0,098	Tidak berbeda signifikan
<i>Swelling index</i> (%)	266,8	265,8	0,072	Tidak berbeda signifikan
<i>Floating lag time</i> (detik)	52,08	54,10	0,226	Tidak berbeda signifikan
L <sub>120</sub> (%)	33,57	32,94	0,126	Tidak berbeda signifikan
L <sub>240</sub> (%)	48,36	49,28	0,527	Tidak berbeda signifikan
L <sub>480</sub> (%)	75,36	75,05	0,554	Tidak berbeda signifikan
NP (%)	1,69	1,76	0,277	Tidak berbeda signifikan

0,05 yang bermakna antara hasil percobaan dengan nilai prediksi tidak berbeda signifikan sehingga metode yang digunakan dapat dinyatakan valid dan dipercaya untuk menyusun formula tablet *floating* yang optimum.

## KESIMPULAN

Peningkatan HPMC K100M meningkatkan daya serap granul, kekerasan tablet, dan *swelling index* secara signifikan. Peningkatan gum xanthan meningkatkan kecepatan alir granul, kerapuhan tablet, dan *floating lag time* secara signifikan. Kombinasi keduanya menurunkan persentase obat terdisolusi secara signifikan. Formula optimum

tablet *floating* famotidin merupakan formula dengan kombinasi HPMC K100M sebesar 30% dan gum xanthan sebesar 5%.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ajay Kumar, Ashni Verma, Geetika Sharma, Rupinder Saini, Shivani Sharma, Sukhdev Singh, Upendra K Jain, Mandeep Sharma., 2013, Formulation and Characterization of Effervescent Floating Matrix Tablets of Famotidine Hydrochloride, *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences* 3 (25), 43-47.
- Akbar, H.F., Sugiyartono, dan Dwi Setiawan, 2012, Pengaruh Penambahan Manitol Terhadap Pelepasan Ranitidin HCl dari

- Tablet Floating dengan HPMC K100M Sebagai Matriks, *PharmaScientia* 1(1), 30-45.
- AOAC International, 2012, Appendix F: Guidelines for Standard Method Performance Requirements, dalam Latimer, G. W., *Official Methods of Analysis of AOAC International*, 1-17, Association of Official Analytical Chemists International, Rockville.
- Bomma R, 2009. Development and Evaluation of Gastroretentive Norfloxacin Floating Tablets, *Acta Pharm* 59(2), 211-221.
- Cahyo, Hadi, 2012, *Optimasi Kombinasi Hidroksipropil MetilSelulosa Sebagai Matriks dan Avicel PH 101 Sebagai Filler Binder Untuk Formula Tablet Kapropril Lepas Lambat Sistem Floating*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Departemen Kesehatan, 2014, *Farmakope Indonesia* Edisi V, 164-165, 413-415, 805-806, 1526-1528, 1605-1607, Departemen Kesehatan RI., Jakarta.
- Hadisoewigno, L. dan Fudholi, A., 2007, Studi Pelepasan In Vitro Ibuprofen Dari Matriks Gum xanthan yang Dikombinasikan Dengan Suatu Crosslinking Agent, *Majalah Farmasi Indonesia* 18 (3), 133-140.
- Iskandarsyah, Sutrio, Hayati, D., Pengaruh Kombinasi Hidroksipropil Metilselulosa-Gum xanthan Sebagai Matriks Pada Profil Pelepasan Tablet Teofilin Lepas Terkendali, *Majalah Ilmu Kefarmasian* 7 (3), 58-70.
- Mariyana, K.A., Arisanti, C.I.S., Setyawan, E.I., 2012, Pengaruh Konsentrasi Amilum Jagung Pregelatinasi Sebagai Bahan Penghancur Terhadap Sifat Fisik Tablet Vitamin E, *Jurnal Farmasi Udayana* 1(1), 39-49.
- Sagita, Erni, Effionora Anwar, Silvia Surini, 2011, Pembuatan Sediaan Tablet Mengapung Famotidin Menggunakan Kompleks Polielektrolit Kitosan-Pektin sebagai Bahan Matriks, *Majalah Ilmu Kefarmasian* 8 (1), 38-48.
- Siswanto, A. dan Sulihtyowati, S. 2006, Optimasi Formulasi Sediaan Tablet Lepas Lambat Teofilin dengan Bahan Matrik HPMC, Na CMC dan Gum xanthan, *Majalah Farmasi Indonesia* 17(3), 143-148.
- Suwaldi dan Faizah, Z., 1994, Pelepasan Parasetamol Dari Sediaan Lepas Lambat Dengan Matriks Hidroksipropil Metilselulosa, *Majalah Farmasi Indonesia* 5(4), 168-174.
- Swarbrick, 1992, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Volume V, 189, Marcel Dekker Inc., New York.
- The United State Pharmacopeial Convention, 2005, *The United States Pharmacopeia (USP)*, 28<sup>th</sup> Edition, 2928, United States.