

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

Submitted : 1 Juli 2019

Edited : 20 Desember 2019

Accepted : 30 Desember 2019

Mohammad Zulfikhar A.¹, Dwi Nurahmanto², Lusia Oktora R.K.S.²

¹Mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Jember

²Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember

Email : zulfikhararif@gmail.com

ABSTRACT

Cimetidine is an H₂ receptor antagonist which can be used to reduce acid secretion in the stomach by inhibiting selective binding of histamine to H₂ receptors so that it can reduce the concentration of cyclic-adenosine monophosphate (c-AMP) which plays a role in the proton pump mechanism. The combination of floating and mucoadhesive systems is used to increase drug retention in the stomach so that it can reduce the drug interval and increase bioavailability of the drug. The purpose of this study was to make floating-mucoadhesive cimetidine tablets using Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) as a floating polymer and chitosan as a mucoadhesive polymer. Tablets are expected to have the ability to maintain the dosage form in the stomach for approximately 12 hours. The evaluations carried out included the flow characteristics and the angle repose of the powder mixture, tablet weight uniformity, tablet hardness, tablet friability, floating lag time, floating duration time and tablet mucoadhesive strength. The responses observed were the ability to float and the mucoadhesive strength of tablets. The tablet release test (dissolution) for the optimum formula was performed to determine the character of tablet release. The optimum amount for HPMC is 146,686 mg and chitosan are 50 mg. The combination of polymers with this amount produces a floating lag time of 43,458 seconds, floating duration time >12 hours and the strength of mucoadhesive is 100 grams. The release of the optimum formula in the 720th minute is about 73,180% following the Higuchi release model with dissolution efficiency (DE720) about 67,855%.

Keywords: *floating mucoadhesive tablet, cimetidine, HPMC, chitosan*

PENDAHULUAN

Simetidin merupakan golongan antagonis reseptor H-2 yang dapat digunakan untuk mengurangi sekresi asam pada lambung dengan menghambat pengikatan histamin secara selektif pada reseptor H-2 sehingga dapat menurunkan konsentrasi *cyclic-adenosin monophosphate* (c-AMP) yang berperan dalam mekanisme pompa proton ion hidrogen⁽¹⁾. Simetidin dapat digunakan untuk pengobatan penyakit seperti pada ulkus peptikum, *gastroesophageal reflux disease* (GERD), dispepsia persisten

dan keadaan hipersekresi patologis seperti sindrom Zollinger-Ellison. Simetidin memiliki waktu paruh sekitar 2 jam. Dosis simetidin bervariasi yaitu antara 200-800 mg dua sampai empat kali sehari bergantung pada keadaan yang diobati⁽²⁾. Frekuensi pemberian ini dapat mempengaruhi kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat.

Gastroretentive Drug Delivery System (GRDDS) merupakan metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan waktu retensi obat dalam saluran pencernaan bagian atas⁽³⁾. GRDDS memiliki keuntungan yaitu

memperpanjang waktu retensi obat dalam saluran pencernaan sehingga dapat mengurangi interval pemberian obat dan dapat meningkatkan bioavailabilitas obat⁽⁴⁾. Penelitian ini bertujuan menggabungkan sistem *floating* dan *mucoadhesive* untuk meningkatkan penghantaran obat dalam saluran cerna bagian atas. Kombinasi dari kedua sistem ini diharapkan dapat saling melengkapi kekurangan dari masing-masing sistem.

Polimer yang digunakan dalam formulasi adalah HPMC sebagai polimer *floating* dan *chitosan* sebagai polimer *mucoadhesive*. HPMC memiliki densitas yang lebih rendah dari cairan lambung⁽⁵⁾, sehingga dapat menurunkan densitas sediaan dan membuat sediaan dapat mengapung. HPMC dengan konsentrasi tinggi dapat membentuk *barrier* gel dengan viskositas yang tinggi sehingga dapat memperangkap gas karbon dioksida yang terbentuk akibat interaksi *gas generating agent* yaitu asam sitrat dan natrium bikarbonat. *Chitosan* merupakan polimer kationik yang sering digunakan dalam formulasi sediaan farmasi karena dapat membentuk ikatan elektrostatis yang kuat dengan musin dan memberikan kemampuan *mucoadhesive* yang baik⁽⁶⁾.

Berdasarkan pemaparan diatas, maka perlu dilakukan penelitian tentang optimasi penggunaan jumlah HPMC dan *chitosan*. Setiap formula akan dibandingkan untuk melihat pengaruh HPMC dan *chitosan* dengan variasi jumlah terhadap hasil karakteristik tablet *floating-mucoadhesive* yaitu *floating lag time*, *floating duration time* dan kekuatan *mucoadhesive*.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan Penelitian

Alat Penelitian

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat uji disolusi tipe dayung (*Pharmeq*), spektrofotometer (*Genesys* tipe 10S UV-Vis) alat uji kerapuhan

tablet (*Pharmeq* tipe TAB), 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*).

Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah simetidin (PT. Kimia Farma. Tbk.), HPMC K100M, *chitosan*, NaHCO₃, asam sitrat, Mg stearat, avicel, larutan dapar HCl pH 1,2, akuades.

Metode Penelitian

Pembuatan serbuk untuk tablet *floating-mucoadhesive* simetidin

Jumlah bahan yang digunakan berdasarkan pada susunan formula yang ditunjukkan oleh Tabel 1. Asam sitrat, NaHCO₃, HPMC dan *chitosan* di campur selama 5 menit, kemudian ditambahkan simetidin dan avicel selama 5 menit. Tahap terakhir yaitu penambahan Mg stearat.

Tabel 1. Susunan Formula

N Komposisi	F1 (mg)	F2 (mg)	F3 (mg)	F4 (mg)
Simetidin	200	200	200	200
HPMC	125	160	125	160
<i>Chitosan</i>	25	25	50	50
NaHCO ₃	50	50	50	50
Asam sitrat	20	20	20	20
Mg stearat	5	5	5	5
Avicel	75	40	50	15

Evaluasi sifat alir dan sudut diam serbuk

Serbuk sebanyak 100 gram dialirkan melalui corong dengan bagian bawah yang tertutup. Waktu yang dibutuhkan serbuk tersebut melewati corong dicatat, kemudian diukur tinggi (h) dan jari-jari (r) serbuk. Sudut diam (θ) dapat ditentukan dengan menghitung tangen θ , 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⁽⁷⁾.

Pencetakan Tablet

Serbuk dicetak satu persatu menjadi tablet menggunakan mesin tablet *single punch* dengan bobot tiap tablet 500 mg.

Pentuan Panjang Gelombang Maksimum

Panjang gelombang ditentukan dengan *scanning* menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 200-400 nm. Larutan yang di *scanning* yaitu larutan standar simetidin dengan konsentrasi 5 $\mu\text{g/mL}$ dalam HCl pH 1,2.

Pembuatan Kurva Baku

Simetidin sebanyak 100 mg dan 300 mg 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 induk kemudian diencerkan hingga didapat larutan standar dengan konsentrasi 3 – 8 ppm.

Uji Keseragaman Bobot Tablet

Tablet simetidin diambil sebanyak 30, 20 tablet digunakan untuk penetapan kadar 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 dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml dan

ditambahkan dengan larutan dapar HCl pH 1,2 sampai batas tanda. 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 diencerkan dalam labu ukur 100 mL. Larutan kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum. Kadar simetidin dapat dihitung dengan memasukkan serapan yang diperoleh ke dalam persamaan regresi dari kurva baku simetidin. Nilai yang didapat dari hasil penetapan kadar disebut hasil A (kandungan zat aktif)⁽⁸⁾.

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 :

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

Keterangan :

- 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 :

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

Keterangan :

- 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

Uji 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^(9,16).

Uji 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 (W1) 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 (W2) dan dihitung % kerapuhannya.

Uji Kemampuan Mengapung Tablet (*Floating Lag Time* dan *Floating Duration Time*)

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 setiap formula. Tablet tersebut kemudian dimasukkan dalam gelas beker 100 mL yang berisi larutan dapar HCl pH 1,2^(10,11). 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⁽¹²⁾. 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.

Uji Kekuatan *Mucoadhesive* Tablet

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 benamkan pada larutan dapar HCl 0,1N pH 1,2 dengan suhu penjagaan 37°C. Tablet yang akan diuji 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^(13,14). Kekuatan *mucoadhesive* yang diinginkan sebesar 50-100 gram dengan harapan tablet dapat melekat cukup kuat pada lapisan mukosa lambung dan tahan terhadap pergerakan cairan dalam lambung.

Penentuan Formula Optimum

Data hasil pengujian menunjukkan harga masing-masing respon, 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*). 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 interaksi kedua faktor terhadap respon. *Contour plot* kemudian digabung menjadi *overlay plot* untuk mengetahui komposisi optimum HPMC dan *chitosan* sebagai polimer.

Verifikasi Formula Optimum

Formula dengan jumlah optimum HPMC dan *chitosan* yang didapatkan dari penentuan formula optimum dengan menggunakan desain faktorial kemudian dibuat kembali menjadi tablet. 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*.

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⁽¹⁴⁾. 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 (HCl pH 1,2). Tiap sampel kemudian disaring menggunakan kertas saring dan diukur serapannya menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum. Kadar simetidin dapat ditentukan dengan memasukkan serapan sampel ke dalam persamaan regresi 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}).

Analisis kinetika pelepasan simetidin

Hasil uji pelepasan simetidin dari matriks tablet masing-masing formula kemudian dianalisis profil pelepasannya menggunakan persamaan orde nol, orde satu dan model Higuchi untuk mengetahui model pelepasan yang paling cocok yang dapat ditentukan dengan nilai koefisien korelasi dan koefisien penentu.

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 :

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

METODE PENELITIAN

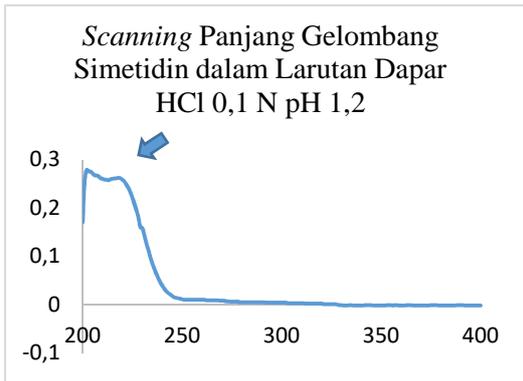
Hasil Penelitian

Hasil Uji Sifat Alir

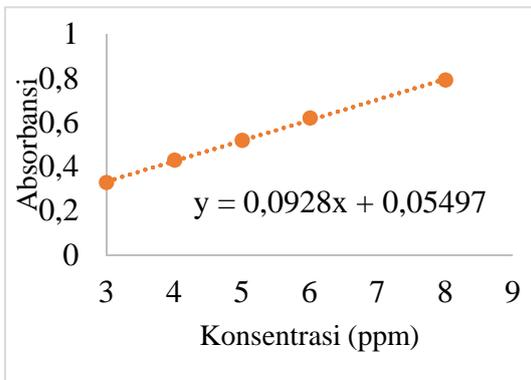
Hasil pengujian serbuk pada keempat formula menunjukkan bahwa keempat formula tidak dapat mengalir melalui *hopper* corong sehingga sudut diam serbuk dari keempat formula juga tidak dapat diukur.

Hasil Scanning Panjang Gelombang

Panjang gelombang maksimum yang diperoleh yaitu 218 nm. Hal ini sesuai dengan panjang gelombang simetidin menurut Farmakope Indonesia V⁽⁸⁾. Hasil *scanning* panjang gelombang maksimum ditunjukkan oleh Gambar 1. Kurva baku menggunakan rentang konsentrasi 3,001 – 8,008 ppm yang ditunjukkan oleh Gambar 2 dengan persamaan $y = 0,0928x + 0,05497$. Persamaan regresi yang didapat dapat dikatakan baik. Hal ini didukung dengan nilai $r = 0,9994$; $Vx0 = 1,4668$ dan $Xp = 0,6021$ yang memenuhi persyaratan linearitas.



Gambar 1. Hasil *scanning* panjang gelombang simetidin dalam larutan dapar HCl pH 1,2



Gambar 2. Kurva baku simetidin dalam larutan dapar HCl pH 1,2

Hasil Uji Keseragaman Bobot

Hasil pengujian keseragaman bobot tablet pada Tabel 2 yang menunjukkan bahwa tablet dari masing-masing formula memenuhi persyaratan nilai penerimaan yaitu <15.

Tabel 2. Hasil perhitungan nilai penerimaan keseragaman bobot tablet

Formula	Nilai Penerimaan
1	11,06
A	13,85
B	8,88
AB	10,86

Hasil Uji Kekuatan Mekanik Tablet

Hasil uji kekerasan ditunjukkan oleh Tabel 3 dengan rentang kekerasan yang diperoleh yaitu 4-6 kg, sedangkan hasil uji kerapuhan tablet ditunjukkan oleh Tabel 4. Hasil uji kerapuhan tablet untuk keempat formula memenuhi bobot hilang maksimum yang dapat diterima yaitu tidak lebih dari 1%⁽¹⁵⁾.

Tabel 3. Hasil uji kekerasan tablet

Formula	Kekerasan tablet (kg)
1	5,00 ± 4,61
A	5,50 ± 6,05
B	4,60 ± 3,68
AB	6,20 ± 4,68

*Data disajikan sebagai rerata ± SD (n=10)

Tabel 4. Hasil uji kerapuhan tablet

Formula	% kerapuhan tablet
1	0,315 ± 0,016
A	0,072 ± 0,006
B	0,217 ± 0,024
AB	0,150 ± 0,018

*Data disajikan sebagai rerata ± SD (n=3)

Hasil Uji Kemampuan Mengapung Tablet

Hasil uji kemampuan mengapung tablet ditunjukkan oleh Tabel 5 dengan rentang *floating lag time* sesuai dengan yang diinginkan yaitu 10 – 600 detik dan *floating duration time* >12 jam.

Tabel 5. Hasil uji kemampuan mengapung tablet

Formula	<i>Floating lag time</i> (detik)	<i>Floating Duration Time</i> (jam)
1	30,00 ± 2,00	>12
A	46,33 ± 3,51	>12
B	29,00 ± 1,00	>12
AB	52,33 ± 2,51	>12

*Data disajikan sebagai rerata ± SD (n=3)

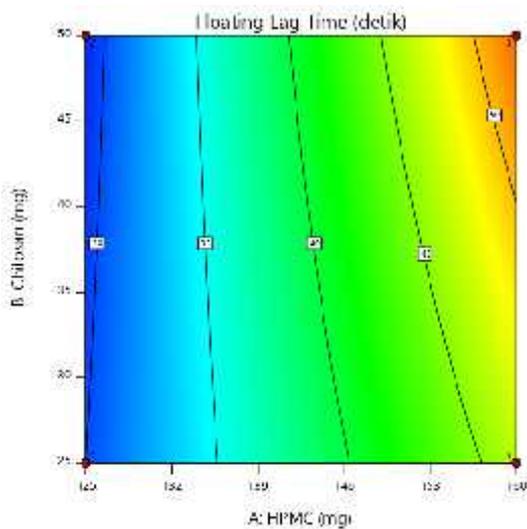
Analisis data kemampuan mengapung dengan desain faktorial menghasilkan contour plot yang ditunjukkan oleh Gambar 3 dengan persamaan sebagai berikut:

Final Equation in Terms of Coded Factors :

$$Y = 39,42 + 9,92 * A + 1,25 * B + 1,75 * AB$$

Final Equation in Terms of Actual Factors :

$$Y = - 2,333 + 0,266667 * HPMC - 1,04000 * Chitosan + 0,00800 * HPMC * Chitosan$$



Gambar 3. Contour plot respon Floating

Hasil Uji Kekuatan Mucoadhesive Tablet

Hasil pengujian kekuatan mucoadhesive pada Tabel 6 menunjukkan bahwa formula (1) tidak memenuhi rentang yang diinginkan yaitu 50–100 gram dengan urutan kekuatan mucoadhesive AB>A>B>1.

Tabel 6. Hasil uji kekuatan mucoadhesive

Formula	Kekuatan mucoadhesive (gram)
1	26,50 ± 1,61
A	77,77 ± 1,09
B	45,00 ± 2,22
AB	133,77 ± 1,81

*Data disajikan sebagai rerata ± SD (n=3)

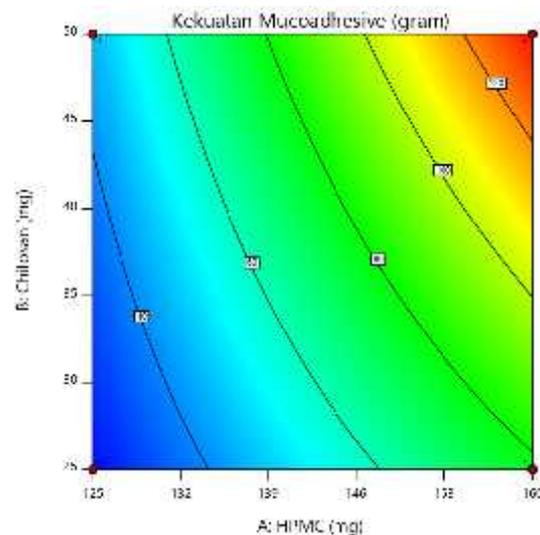
Analisis data kekuatan mucoadhesive dengan desain faktorial menghasilkan contour plot yang ditunjukkan oleh Gambar 4 dengan persamaan sebagai berikut:

Final Equation in Terms of Coded Factor

$$Y = 70,76 + 35,01 * A + 18,63 * B + 9,37 * AB$$

Final Equation in Terms of Actual Factors

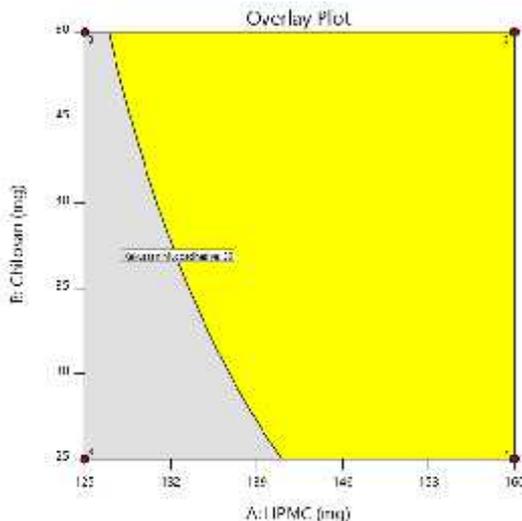
$$Y = -41,16667 + 0,393333 * HPMC - 4,61714 * Chitosan + 0,042857 * HPMC * Chitosan$$



Gambar 4. Contour plot respon kekuatan Lag Time mucodhesive

Hasil Verifikasi Formula Optimum

Formula optimum yang diinginkan yaitu formula yang memiliki respon yang memenuhi rentang yang diinginkan dan memberikan respon dengan nilai yang terbaik. Nilai terbaik yang diinginkan untuk floating lag time yaitu respon dengan nilai minimum serta untuk kekuatan mucoadhesive adalah respon dengan nilai maksimum. Hasil overlay plot dari setiap formula dan respon ditunjukkan oleh Gambar 5.



Gambar 5. *Overlay plot* formula optimum

Jumlah optimum polimer terpilih berdasar nilai *desirability* tertinggi yaitu 146,686 mg untuk HPMC dan 50 mg untuk *chitosan*. Hasil verifikasi formula optimum ditunjukkan oleh Tabel 7, sedangkan hasil uji-t ditunjukkan oleh Tabel 8.

Tabel 7. Hasil verifikasi formula optimum

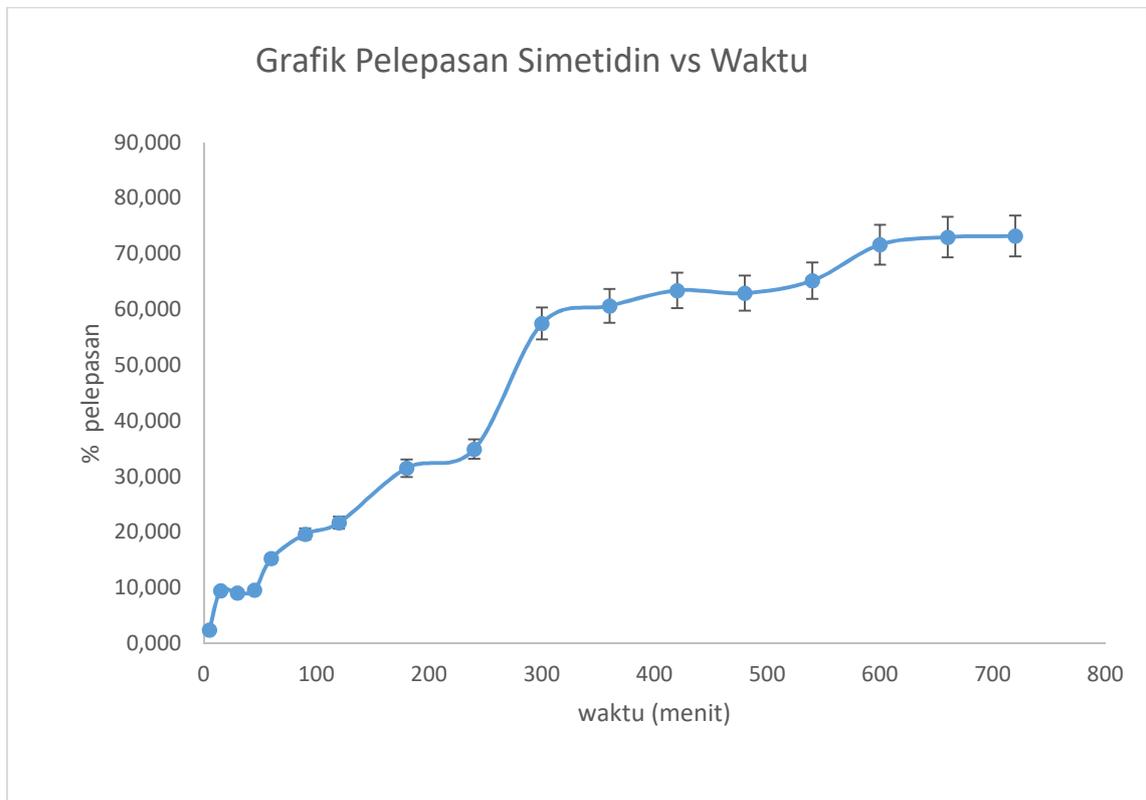
Respon	Rata-rata ± SD
<i>Floating Lag Time</i> (detik)	42,33± 1,25
Kekuatan <i>Mucoadhesive</i> (gram)	100,9 ± 0,29

Tabel 8. Hasil signifikansi uji-t (*One sample T-test*)

Respon	Signifikansi
<i>Floating Lag Time</i>	0,33
Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	0,05

Hasil Uji Disolusi Formula Optimum

Hasil uji disolusi tablet formula optimum sampai menit ke-720 ditunjukkan oleh Gambar 6.



Gambar 6. Grafik % pelepasan simetidin terhadap waktu

Rata-rata nilai pelepasan simetidin yang diperoleh adalah 73,18 %. Penentuan model pelepasan dilakukan dengan melihat nilai koefisien korelasi (r) dan koefisien penentu (r^2). Data yang diperoleh dari uji disolusi juga digunakan untuk menghitung DE dari formula optimum. Hasil perhitungan DE ditunjukkan oleh Tabel 9.

Tabel 9. Model pelepasan obat

Replikasi	Orde nol	Orde satu	Model Higuchi
1	$r = 0,970$ $r^2 = 0,941$	$r = 0,738$ $r^2 = 0,859$	$r = \mathbf{0,978}$ $r^2 = \mathbf{0,957}$
2	$r = 0,953$ $r^2 = 0,909$	$r = 0,736$ $r^2 = 0,858$	$r = \mathbf{0,983}$ $r^2 = \mathbf{0,967}$
3	$r = 0,963$ $r^2 = 0,927$	$r = 0,860$ $r^2 = 0,740$ tabel 10	$r = \mathbf{0,987}$ $r^2 = \mathbf{0,975}$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan sistem *floating* tablet simetidin dibuat menggunakan metode *effervescent* dengan penambahan *gas generating sistem* yaitu asam sitrat dan natrium bikarbonat. Sistem *floating* obat di lambung dapat dibuat dengan cara membuat ruang berisi udara atau gas inert yang terbentuk akibat interaksi *gas generating sistem* dengan cairan lambung⁽¹⁷⁾.

Sistem *floating* dapat menggunakan bahan polimer yang dapat mengembang seperti HPMC dan chitosan. Mekanisme *floating* diawali dengan adanya kontak cairan lambung dengan tablet yang menyebabkan polimer mengalami hidrasi membentuk lapisan gel yang dapat menahan gas CO₂ yang terbentuk akibat interaksi natrium bikarbonat dengan asam sitrat sehingga tablet dapat mengembang dan dapat mengapung⁽¹⁸⁾.

Tabel 5 menunjukkan bahwa kemampuan *floating lag time* pada formula AB>A>(1)>B, sedangkan untuk kemampuan *floating duration time* semua formula memberikan hasil yang sama yaitu dapat mengapung lebih dari 12 jam. Berdasarkan hasil pengujian kemampuan *floating lag time* tablet pada tabel 5 menunjukkan bahwa penggunaan HPMC dengan konsentrasi aras tinggi pada formula A dibandingkan dengan formula (1) dan formula AB dibandingkan dengan formula B dapat memperlama waktu *floating lag time*, sedangkan penggunaan *chitosan* pada aras tinggi pada formula AB dibandingkan dengan formula A dapat memperlama waktu *floating lag time* tablet. Penggunaan aras rendah HPMC dan *chitosan* dapat mempercepat waktu *floating lag time* tablet, akan tetapi pada formula (1) dengan aras rendah *chitosan* menghasilkan waktu *floating lag time* lebih lama dibandingkan penggunaan aras tinggi *chitosan* pada formula B.

Persamaan *coded factor* dari *software design expert* versi 11 polimer HPMC dan *chitosan* menunjukkan nilai positif pada respon *floating lag time*, hal ini menunjukkan penggunaan kedua polimer dapat meningkatkan *floating lag time*. HPMC dan *chitosan* merupakan polimer hidrokolid hidrofilik yang dapat membentuk *barrier* gel dengan viskositas yang tinggi, sehingga dapat memperlambat laju penetrasi cairan lambung dan mengakibatkan semakin sedikit jumlah *gas generating agent* yang kontak dengan cairan lambung sehingga dapat meningkatkan *floating lag time* tablet.

Pengujian kekuatan *mucoadhesive* digunakan untuk menggambarkan secara *in vitro* kemampuan sistem untuk berikatan dengan membran mukosa. Mukosa yang dipakai berasal dari hewan kelinci (*Orytolagus cuniculus*) jantan umur 6-7 bulan dengan berat 1,5-2 kg. Parameter yang diuji yaitu besarnya puncak yang terbentuk

akibat perlekatan antara tablet dengan membran mukosa menggunakan alat *TAXT plus Stable Micro System Analyzer* dan *texture exponent software*.

Tabel 6 menunjukkan hasil kekuatan *mucoadhesive* terbesar yaitu pada formula AB dengan hasil formula $AB > A > B > (1)$. Persyaratan respon kekuatan *mucoadhesive* yaitu 50 sampai 100 gram⁽¹⁴⁾. Hasil pengujian menunjukkan formula (1), B dan AB tidak memenuhi persyaratan.

Semakin tinggi konsentrasi HPMC dan *chitosan* respon yang dihasilkan semakin besar. Hal ini dikarenakan HPMC memiliki gugus hidroksil yang dapat berikatan dengan glikoprotein membran mukosa membentuk ikatan hidrogen. Interaksi dari atom elektronegatif dan elektropositif tanpa terjadinya transfer elektron akan membentuk ikatan hidrogen. *Chitosan* juga dapat berikatan dengan membran mukosa dengan membentuk ikatan elektrostatis antara gugus amin dan asam sialat dari mucin membran mukosa lambung sehingga dapat memberikan kemampuan *mucoadhesive*⁽¹⁹⁾. Penggunaan HPMC dan *chitosan* dapat meningkatkan respon kekuatan *mucoadhesive* dari tablet, semakin besar jumlah HPMC dan *chitosan* yang digunakan, respon *mucoadhesive* yang dihasilkan semakin besar.

Chitosan merupakan polimer kationik yang memiliki kekuatan *mucoadhesive* yang lebih baik dibandingkan dengan golongan non ionik seperti HPMC, namun dari hasil penelitian menunjukkan HPMC lebih dominan, hal ini dikarenakan konsentrasi HPMC yang digunakan lebih besar dibandingkan konsentrasi *chitosan* sehingga lebih banyak ikatan hidrogen yang terbentuk dibandingkan terbentuknya ikatan elektrostatis oleh *chitosan*⁽²⁰⁾.

Tabel 8 menunjukkan bahwa hanya respon *floating lag time* memiliki nilai $p > 0,05$, hal ini menunjukkan perbedaan tidak bermakna pada hasil yang di verifikasi

dengan hasil prediksi dari desain faktorial. Pada respon *floating duration time* tidak dapat diprediksi hasil signifikansinya dikarenakan semua formula yang diuji dapat mengapung selama > 12 jam dan nilai standar deviasi pada *floating duration time* memiliki nilai nol. Respon kekuatan *mucoadhesive* memiliki nilai 0,05 sehingga dapat disimpulkan bahwa terjadi perbedaan yang bermakna pada pengukuran hasil verifikasi dan hasil dari *design expert*. Penggunaan lambung kelinci dapat meningkatkan perbedaan pada hasil pengujian dikarenakan membran mukosa memiliki ketebalan yang bervariasi yaitu sekitar 50-450 mikrometer⁽²¹⁾. Penggunaan letak bagian lambung yang berbeda dapat memberikan hasil yang berbeda, hal ini dipengaruhi oleh ketebalan lapisan mukosa yang berperan penting dalam kemampuan *mucoadhesive*. Semakin tebal membran mukosa menyebabkan semakin kuat ikatan yang terbentuk sehingga kekuatan *mucoadhesive* yang dihasilkan semakin besar⁽²²⁾.

Nilai pelepasan simetidin yang diperoleh adalah 73,180 %. Persen pelepasan tiap kurva kemudian dianalisis menggunakan persamaan kinetika orde nol, orde satu dan *higuchi*. Koefisien korelasi (r) dan koefisien penentu (r^2) dari setiap replikasi ditunjukkan oleh Tabel 9.

Tabel 9 menunjukkan bahwa formula optimum pada setiap replikasi memiliki nilai r yang lebih besar dari nilai r tabel. Hasil percobaan memperlihatkan formula optimum memiliki nilai koefisien penentu (r^2) tertinggi pada model *higuchi*, maka dapat dikatakan bahwa mekanisme pelepasan obat pada formula optimum adalah dengan cara difusi. HPMC dalam media disolusi dapat mengembang membentuk lapisan gel dan menahan laju penetrasi air sehingga obat terlepas melalui mekanisme difusi. Gambar 6 menunjukkan pada menit ke 5, 15 dan 30 menunjukkan pelepasan yang hampir sama, hal ini dikarenakan tablet membutuhkan

waktu untuk terhidrasi sehingga obat yang terlepas sedikit. Model pelepasan *higuchi* mengikuti mekanisme difusi dimana terdapat hubungan linier antara jumlah obat yang dilepaskan terhadap akar waktu, yang berarti pelepasan obat dipengaruhi oleh waktu. Semakin lama waktu pelepasan, obat akan dilepaskan dengan kecepatan rendah akibat jarak difusi zat aktif semakin panjang⁽²³⁾. Efisiensi disolusi (DE) merupakan persentase antara luas daerah bawah kurva waktu t dengan luas bidang pada kurva yang menunjukkan semua bahan aktif telah terlarut. Efisiensi disolusi tablet simetidin pada penelitian ini diamati sampai menit ke-720 atau selama 12 jam. Data DE₇₂₀ pada formula optimum dapat dilihat pada Tabel 10.

Tabel 10. Data DE₇₂₀ formula optimum

Replikasi	DE ₇₂₀
1	65,88%
2	70,17%
3	67,61%

SIMPULAN

Peningkatan aras HPMC dapat meningkatkan respon *floating lag time* dan dominan meningkatkan respon kekuatan *mucoadhesive*, sedangkan peningkatan aras *chitosan* dapat meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* dan dominan meningkatkan waktu *floating lag time*.

Jumlah polimer yang memberikan respon optimum adalah 146,686 mg untuk HPMC dan 50 mg untuk *chitosan*. Kombinasi polimer dengan jumlah tersebut menghasilkan *floating lag time* sebesar 43,458 detik, *floating duration time* >12 jam dan kekuatan *mucoadhesive* 100 gram. Pelepasan formula optimum pada menit ke 720 rata-rata sebesar 73,180% mengikuti model pelepasan *Higuchi*

dengan efisiensi disolusi (DE₇₂₀) rata-rata 67,855%.

Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk memperbaiki sifat alir campuran serbuk dengan metode granulasi kering dan meningkatkan dosis simetidin yang sesuai dosis harian yang dibutuhkan. Penelitian *in vivo* dapat dilakukan untuk mengetahui farmakokinetik dan bioavailabilitas dari formula optimum yang didapat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aziz, N.. Peran antagonis reseptor h-2 dalam pengobatan ulkus peptikum. *Sari Pediatri*. 2002 3:222–226.
2. Iwakiri, K., Y. Kinoshita, Y. Habu, T. Oshima, N. Manabe, Y. Fujiwara, A. Nagahara, O. Kawamura, R. Iwakiri, S. Ozawa, K. Ashida, S. Ohara, H. Kashiwagi, K. Adachi, K. Higuchi, H. Miwa, K. Fujimoto, M. Kusano, Y. Hoshihara, T. Kawano, K. Haruma, M. Hongo, K. Sugano, M. Watanabe, dan T. Shimosegawa. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *Journal of Gastroenterology*. 2016. 51(8):751–767.
3. Nayak, A. K., R. Maji, dan B.Das. Gastroretentive drug delivery systems : a review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2010. 3(1)
4. Neetika, B., D. Arsh, dan G. Manish. An overview on various approaches to oral controlled drug delivery system via gastroretentive drug delivery system. *International Research Journal of Pharmacy*. 2012. 3(4):128–133.
5. Rowe, R. C., P. J. Sheskey, dan M. E. Quinn. *Handbook f Pharmaceutical Excipients*. Edisi Sixth. London: Pharmaceutical Press. 2009.
6. Kumar, M. R. A comprehensive review on gastroretentive drug delivery system. *Acta Chimica Pharmaceutica Indica*. 2013. 3(2):149–164.

7. Lachman, L., H. A. Lieberman, dan J. L. Kanig. *Teori Dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi Edisi Keti. Jakarta: Universitas Indonesia Press. 1994.
8. Kemenkes RI. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI. 2014.
9. Streubel, A., J. Siepmann, dan R. Bodmeier. Gastroretentive drug delivery systems. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2006. 3(2):217–233.
10. Li, S., S. Lin, B. P. Daggy, H. L. Mirchandani, dan Y. W. Chien. Effect of formulation variables on the floating properties of gastric floating drug delivery system. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2002. 28(7):783–793.
11. Panigrahy, R. N., A. M. Mahale, dan D. M. Sakarkar. Design development and in vitro testing of a combined bioadhesive-floating oral drug delivery system. *Journal of Pharmacy Research*. 2011. 4(7):2212–2215.
12. Kuraku, S., K. N. K. Reddy, S. Peddi, dan K. V. Ranjan. Formulation and evaluation of ambroxol hydrochloride matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*. 2015. 5(4):775–789.
13. Jimenez-castellanos, M. R., H. Zia, dan T. Rhodes. Design and testing in vitro of a bioadhesive and floating drug delivery system for oral application. *International Journal of Pharmaceutics*. 1994. 105:65–70.
14. Arora, G., K. Malik, I. Singh, dan S. Arora. 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*. 2011. 3(2):84–88.
15. British Pharmacopoeia Commission. *The British Pharmacopoeia*. London. London: HMSO (electronic version). 2007.
16. Allen, L. V, N. G. Popovich, dan H. C. Ansel. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Edisi Sembilan. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2011.
17. Sharma, S., A. Nanda, dan L. Singh. An overview of gastroretentive drug delivery system research. *International Research Journal of Pharmacy*. 2011. 2(11):50–57.
18. JDixit, N. Floating drug delivery systems. *Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2011. 1(6):4603–4611.
19. Chatterjee, B., N. Amalina, P. Sengupta, dan U. K. Mandal. Mucoadhesive polymers and their mode of action : a recent update. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2017. 7(05):195–203
20. Reddy, K. V. R., V. . Nagabhushanam, dan P. S. Chowdary. Role of polymers and their role in functional aspects of swellable mucoadhesive hydrogel beads - a review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 2016. 6(01)
21. Siddhapara, M., V. Tikare, M. V Ramana, B. Sutariya, dan B. Vaghasiya. Gastroretentive drug delivery system: stomach specific mucoadhesive tablet. *International Research Journal of Pharmacy*. 2010. 2(12):90–96.
22. Carvalho, F. C., M. L. Bruschi, R. C. Evangelista1, dan M. P. D. Gremião. Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010. 46
23. Dash, S., P. N. Murthy, L. Nath, dan P. Chowdhury. Review kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*. 2010 67(3):217–223.