

## Optimasi *Fast Disintegrating Tablet* (FDT) Ranitidin Hidroklorida dengan Menggunakan Metode *Simplex Lattice Design*

Linda Prabawati<sup>\*</sup>, Adeltrudis Adelsa D<sup>\*</sup>, Oktavia Eka P<sup>\*</sup>

### ABSTRAK

*Gastroesophageal reflux disease* (GERD) adalah suatu kondisi terjadinya kerusakan mukosa yang diakibatkan oleh aliran kembali isi lambung menuju esofagus dengan gejala dada terasa terbakar dan kesulitan menelan. Salah satu strategi mengatasi masalah kesulitan menelan pada pasien GERD adalah melalui pengembangan bentuk sediaan padat (tablet) tanpa memerlukan waktu hancur lebih lama dalam rongga mulut yaitu *fast disintegrating tablet* (FDT). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi dan perbandingan kadar chitosan dan sodium starch glycolate yang dapat mempengaruhi sifat fisik FDT Ranitidin HCl. Tiga formula FDT Ranitidin HCl dirancang berdasarkan metode *simplex lattice design* dengan perbandingan chitosan : sodium starch glycolate sebagai berikut: F I (0 % : 100 %), F II (50 % : 50 %), F III (100 % : 0 %). Metode granulasi basah dilakukan untuk pembuatan FDT Ranitidin HCl. FDT Ranitidin HCl yang diperoleh kemudian diuji sifat fisiknya meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, waktu keterbasahan, dan disolusi. Hasil uji sifat fisik dianalisis menggunakan *one way ANOVA* pada batas kepercayaan  $\alpha = 0,05$ . Pengaruh kombinasi chitosan dan sodium starch glycolate terhadap sifat fisik FDT Ranitidin HCl dianalisis dengan uji Tukey, serta untuk menguji perbandingan kadar chitosan dan sodium starch glycolate untuk menghasilkan FDT Ranitidin HCl yang memiliki sifat fisik optimum. Hasil penelitian menunjukkan kombinasi chitosan dan sodium starch glycolate dapat meningkatkan waktu disintegrasi FDT Ranitidin HCl dan memberikan sifat fisik tablet yang optimum. Formula optimum FDT Ranitidin HCl berdasarkan metode *simplex lattice design* adalah kombinasi chitosan 50 % : sodium starch glycolate 50 %. Sementara formula optimum FDT Ranitidin HCl berdasarkan trial setelah *simplex lattice design* adalah formula dengan kombinasi chitosan 40 % : sodium starch glycolate 60 % yang dapat memberikan sifat fisik tablet yang optimum.

Kata kunci : *Fast disintegrating tablet* (FDT), Ranitidin hidroklorida, *Simplex lattice design*

## Optimization of Fast Disintegrating Tablets (FDT) of Ranitidine Hydrochloride Using Simplex Lattice Design Method

### ABSTRACT

*Gastroesophageal reflux disease* (GERD) is a condition of the occurrence of mucosal damage caused by the back flow of stomach contents to the esophagus with symptoms are heart burn and dysphagia. One strategy to overcome problems dysphagia in patients with GERD is through the development of solid dosage forms without the need for a longer disintegration time in the oral cavity. The innovated dosage forms is fast disintegrating tablet (FDT). The purpose of this study was to determine the effect of the combination and comparison of concentrations of chitosan and sodium starch glycolate which may affect the physical properties of Ranitidine HCl FDT. Three Ranitidine HCl FDT formulas designed by the simplex lattice design method with a ratio of chitosan : sodium starch glycolate as follows: F I (0 % : 100 %), F II (50 % : 50 %), F III (100 % : 0 %). Wet granulation method performed for the manufacture of Ranitidine HCl FDT. Ranitidine HCl FDT has been obtained and tested for physical properties include hardness, friability, disintegration time, wetting time, and dissolution. Physical properties of the test results were analyzed using One Way ANOVA at  $\alpha = 0.05$ . Tukey test was to examine the effect of the combination of chitosan and sodium starch glycolate on the physical properties of Ranitidine HCl FDT, and to assay the concentrations of chitosan and sodium starch glycolate which may produces Ranitidine HCl FDT which have optimum physical properties. The results showed that combination of chitosan and sodium starch glycolate can increase the disintegration time of Ranitidine HCl FDT and provide optimum physical properties. Optimum formula of Ranitidine HCl FDT based on the simplex lattice design was a combination of 50 % chitosan : 50 % sodium starch glycolate. However, the optimum formula Ranitidine HCl FDT based on trial after simplex lattice design was a combination of 40 % chitosan : 60 % sodium starch glycolate which can provide optimum physical properties of tablets.

Keywords : Fast disintegrating tablets, Ranitidine hydrochloride, Simplex lattice design

\* Program Studi Farmasi FKUB

## PENDAHULUAN

*Gastroesophageal reflux disease* (GERD) adalah suatu kondisi kerusakan mukosa yang diakibatkan oleh refluks atau aliran kembali isi lambung menuju esofagus. Manifestasi klinis dari GERD yang paling umum yaitu dada terasa terbakar (*heart burn*) dan regurgitasi. Gejala lainnya yang bisa terjadi pada pasien GERD yaitu *dysphagia* atau kesulitan menelan, nyeri dada, hipersalivasi, sendawa, dispepsia, mual, *odynophagia*, asma, laringitis, dan batuk kronis.<sup>1</sup>

Pengobatan GERD dengan menggunakan golongan H<sub>2</sub>-receptor antagonis contohnya yaitu Ranitidin. Mekanisme kerjanya dengan menghambat aksi histamin pada sel parietal dalam lambung, sehingga akan terjadi penurunan produksi asam lambung.<sup>2</sup> Salah satu strategi untuk mengatasi masalah kesulitan menelan pada pasien GERD adalah melalui pengembangan bentuk sediaan padat yang mempercepat waktu hancur lebih cepat dalam rongga mulut. Bentuk sediaan tablet tersebut adalah *fast disintegrating tablet*. Tablet akan hancur sebelum ditelan saat kontak dengan lidah atau mukosa bukal tanpa memerlukan bantuan air.<sup>3-4</sup>

Penelitian ini menggunakan kombinasi superdisintegran chitosan dan sodium starch glycolate. Chitosan memiliki kapasitas *swelling* yang tinggi ketika kontak dengan media air dan pecah karena tekanan yang diberikan oleh aksi kapilernya sehingga menimbulkan disintegrasi sesaat dari bentuk sediaan dan mengakibatkan pembentukan dispersi seragam di media sekitarnya yang menyerupai seperti suspensi yang terbentuk di dalam tubuh sehingga menyebabkan penyerapan obat yang cepat dan lengkap.<sup>5</sup> Mekanisme utama disintegrasi chitosan yaitu menekankan pada penyerapan air dan ambilan air, kedua hal tersebut berhubungan dengan aksi *swelling*.<sup>6</sup> Sodium starch

glycolate disintegrasinya terjadi dengan penyerapan air yang cepat diikuti dengan pengembangan yang cepat dan besar. Partikel akan mengembang dan merapuhkan matriks tablet secara bersamaan. Sodium starch glycolate mengembang 7-12 kali lipat dalam waktu <30 detik. Mekanisme disintegrasi sodium starch glycolate menekankan pada pengembangan atau *swelling*.<sup>7</sup> Bila chitosan dan sodium starch glycolate dikombinasikan, maka kombinasi aksi *swelling* pada formula terbukti menjadi efisien karena kombinasi tersebut dapat meningkatkan kerja dari disintegran, sehingga waktu hancurnya menjadi lebih cepat.<sup>8</sup>

Dilakukan optimasi terhadap kombinasi superdisintegran yang digunakan dalam formula. Optimasi tersebut bertujuan agar dapat meningkatkan waktu hancur tablet, tetapi juga mempertimbangkan kekerasan dan kerapuhannya. Penelitian ini menggunakan variasi perbandingan kadar chitosan dan sodium starch glycolate berdasarkan metode optimasi *simplex lattice design* (SLD). Metode optimasi *simplex lattice design* (SLD) ini bertujuan untuk menentukan perbandingan kadar superdisintegran chitosan dan sodium starch glycolate yang dapat menghasilkan FDT ranitidin hidroklorida yang memiliki sifat fisik yang optimal, serta diharapkan pada penelitian ini kombinasi kedua superdisintegran tersebut dapat meningkatkan kecepatan waktu hancur dan disolusi obat.

## BAHAN DAN METODE

### Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental, dengan metode penelitian yang digunakan yaitu metode *simplex lattice design* untuk optimasi formula FDT ranitidin HCl.

### Formulasi FDT Ranitidin HCl

Pada penelitian ini digunakan 3 formula FDT ranitidin HCl dengan menggunakan kombinasi superdisintegran chitosan dan

sodium starch glycolate metode simplex lattice design. Adapun 3 formula FDT ranitidin HCl dengan kombinasi superdisintegran disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula FDT ranitidin HCl berdasarkan metode SLD

Bahan	Fungsi	FI (%)	FII (%)	FIII (%)
Ranitidin HCl	Zat Aktif	50	50	50
Chitosan	Superdisintegran	0	5	10
SSG	Superdisintegran	10	5	0
Manitol	Pemanis	10	10	0
Mg stearat	Lubrikan	1	1	1
Talk	Glidan	2	2	2
PVP	Pengikat	2	2	2
MCC	Pengisi	ad 100	ad 100	ad 100

Keterangan:

SSG : *Sodium starch glycolate*

MCC : *Microcrystalline cellulose*

Bobot tablet dalam 1 formula adalah 150 mg.

### Pembuatan Campuran Granul

FDT Ranitidin HCl dibuat dengan metode granulasi basah. Bahan-bahan pada fase dalam yaitu kecuali Mg stearat dan talk dimasukkan ke dalam mortir lalu dicampur sampai homogen. Kemudian membuat larutan PVP dengan cara serbuk PVP dilarutkan dalam aquades  $\pm 7,1$  ml. Lalu ditambahkan cairan pewarna hijau sebanyak 8 tetes, diaduk sampai homogen. Larutan PVP tersebut ditambahkan kedalam campuran serbuk dengan menambahkannya sedikit demi sedikit sambil campuran terus diaduk hingga membentuk massa lembab yang dapat dikepal. Selanjutnya massa lembab tersebut dilakukan pengayakan basah menggunakan ayakan no.8. Hasilnya diperoleh granul basah. Granul basah kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 50 °C selama  $\pm 7$  jam. Granul yang telah kering dilakukan pengayakan kering menggunakan ayakan no.18. Hasilnya diperoleh granul kering. Selanjutnya granul kering dicampur dengan fase luar yaitu Mg stearat dan talk sampai homogen selama 2 menit.

### In Process Control (IPC) Granul FDT Ranitidin HCl

Dilakukan IPC terhadap granul FDT ranitidin HCl diantaranya yaitu uji *moisture content* (MC), uji laju alir, uji sudut diam, uji kompresibilitas, dan uji homogenitas campuran.

#### 1) Uji Moisture Content (MC)

Sebanyak 5 gram granul yang telah dioven dimasukkan ke dalam alat *moisture analyzer*. Penetapan dihentikan setelah mencapai angka konstan. Lalu dicatat % *moisture content* yang didapatkan. Kadar *moisture content* yang baik adalah 0,75-2 %.<sup>9</sup>

#### 2) Uji Laju Alir

Sebanyak 100 gram granul ditimbang. Kemudian granul tersebut dituang melalui tepi corong secara perlahan-lahan ke dalam corong yang bagian bawahnya tertutup. Tutup corong bagian bawah dibuka secara perlahan-lahan dan granul dibiarkan mengalir keluar. Dicatat waktu yang diperlukan sampai semua granul melewati corong dengan menggunakan stopwatch. Laju alir dikatakan baik jika 100 gram serbuk yang diuji memiliki laju alir  $\leq 10$  g/detik.<sup>9</sup>

## 2) Uji Sudut Diam

Sebanyak 100 gram granul, dimasukkan secara perlahan-lahan sementara bagian bawah ditutup. Buka penutupnya dan biarkan keluar. Lalu ukur tinggi dan diameter kerucut yang terbentuk. Hitung sudut diam bahan yang dievaluasi. Ulangi percobaan sebanyak 3 kali. Granul dikatakan mengalir bebas (*free flowing*) apabila sudut diamnya lebih kecil dari  $50^\circ$ .<sup>10</sup>

## 3) Uji Kompresibilitas

Sebanyak 100 gram granul dimasukkan ke dalam gelas ukur dan dicatat volumenya, kemudian granul dimampatkan sebanyak 500 kali ketukan dengan alat uji. Kemudian dicatat volume uji sebelum dimampatkan ( $V_0$ ) dan volume setelah dimampatkan dengan pengetukan 500 kali ( $V$ ). Kompresibilitas yang baik yaitu tidak lebih dari 20%.<sup>10-11</sup>

## 4) Homogenitas Campuran Granul

Sampel campuran granul ditimbang sebanyak 50 mg, kemudian dilarutkan dengan aquades hingga volumenya tepat 50 ml. Lalu larutan tersebut dipipet 1 ml dan diencerkan dengan aquades hingga volumenya tepat 10 ml dengan menggunakan labu takar 10 ml. Larutan diambil 1 ml lalu diencerkan dengan aquades sampai volumenya tepat 10 ml. Kemudian dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum. Hal tersebut dilakukan pada beberapa titik sampel. Dihitung nilai koefisien variasi (KV). Campuran serbuk tersebut mengandung ranitidin HCl setara dengan ranitidin tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket. Nilai koefisien variasi (KV) nilainya tidak boleh lebih dari 6%.<sup>11</sup>

## Penabletan FDT Ranitidin HCl

Campuran granul yang telah diuji IPC disiapkan. Mesin cetak tablet diatur bagian *punch* agar dihasilkan tablet dengan bobot dan kekerasan yang seragam. Kemudian

campuran granul dicetak dengan mesin *rotary single punch*.

## End Process Control (EPC) Sifat Fisik FDT Ranitidin HCl

Uji yang dilakukan yaitu uji organoleptik, uji keseragaman bobot, uji keseragaman ukuran, uji kekerasan, uji kerapuhan, uji waktu hancur, uji waktu keterbasahan, uji disolusi, dan penetapan kadar.

### 1) Uji Organoleptik

Diambil 10 tablet yang dihasilkan lalu diamati secara visual yang meliputi bentuk tablet, warna, tekstur permukaan, dan penampilan fisik.<sup>12</sup>

### 2) Uji Keseragaman Bobot

Ditimbang 20 tablet pada tiap-tiap formula, lalu dihitung bobot rata-rata tiap tablet. Bila bobot rata-rata 150 mg jika ditimbang satu persatu tidak lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang 10 % dari bobot rata-ratanya, dan tidak ada satu pun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih dari 20%.<sup>13</sup>

### 3) Uji Keseragaman Ukuran

Sebanyak 20 tablet diukur diameter dan tebal menggunakan jangka sorong. Hasil pengukuran dicatat dan kemudian dihitung rata-ratanya. Diameter FDT Ranitidin HCl tidak lebih dari 3 kali dan tidak lebih dari  $\frac{1}{3}$  tebal tablet.<sup>13</sup>

### 4) Uji Kekerasan

Sebanyak 10 tablet, diukur kekerasannya dengan cara memberi beban pada tablet. Saat tablet pecah, pada alat akan terbaca beban atau gaya maksimum yang dapat diterima oleh tablet.<sup>14</sup> Kekerasan tablet FDT dibuat lebih rendah dari tablet konvensional biasa, yaitu antara 1-3 kP.<sup>15</sup>

### 5) Uji Kerapuhan

Sebanyak 20 tablet dari masing-masing formula ditimbang dengan seksama ( $W_0$ ). Sebelum ditimbang, permukaan tablet dibersihkan dengan kuas secara hati-hati

dari serbuk atau kotoran yang menempel. Setelah itu tablet dimasukkan ke dalam *friabilator* dan menjalankan alat (25 rpm sebanyak 100 kali putaran selama 4 menit). Setelah selesai, tablet dikeluarkan dan membersihkan serbuk pada permukaan tablet dengan kuas secara hati-hati. Selanjutnya timbang kembali (Wt). Dihitung persentase kehilangan bobot sebelum dan sesudah perlakuan (% Kerapuhan).<sup>14</sup> FDT Ranitidin HCl dianggap baik bila kerapuhan tidak lebih dari 1 %.<sup>10,14</sup>

#### 6) Uji Waktu Hancur

Dimasukkan 1 tablet pada masing-masing tabung dari keranjang. Tanpa menggunakan cakram pada tiap tabung, lalu jalankan alat. Gunakan air bersuhu  $37 \pm 2$  °C sebanyak 1-2 ml aquades sebagai media. Angkat keranjang dan amati semua tablet dan tablet harus hancur semua. Bila 1 tablet atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya, tidak kurang 16 tablet dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna.<sup>11</sup> Waktu hancur untuk tablet FDT maksimal adalah 3 menit.<sup>16</sup>

#### 7) Uji Waktu Keterbasahan

Tablet ditempatkan dalam cawan petri dengan diameter 6,5 cm. Lalu ditambahkan aquades sebanyak 10 ml. Kemudian dicatat waktu untuk keterbasahannya. Jika suatu tablet memiliki waktu keterbasahan yang rendah maka tablet tersebut akan lebih sulit untuk terdisintegrasikan.<sup>17</sup>

#### 8) Uji Disolusi

Dimasukkan sejumlah volume media disolusi yaitu 900 ml aquades kedalam wadah. Pasang alat, biarkan media disolusi hingga suhu  $37 \pm 0,5$  °C. Kemudian angkat termometer. Masukkan 1 tablet kedalam alat. Segera jalankan alat pada laju kecepatan sebesar 50 rpm. Dalam interval waktu 45 menit, ambil cuplikan pada daerah pertengahan antara permukaan media disolusi dan bagian atas dari keranjang berputar atau daun dari alat dayung, tidak kurang 1 cm dari dinding wadah. Dalam

waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80 %.<sup>11</sup>

#### 9) Penetapan Kadar

##### a) Pembuatan Larutan Baku

Sebanyak 100 mg Ranitidin HCl dimasukkan kedalam labu takar 100 ml dan dilarutkan dengan aquades sampai volumenya tepat 100 ml sehingga akan diperoleh konsentrasi 1000 µg/ml (1000 ppm). Dari konsentrasi 1000 ppm dipipet 10 ml dan diencerkan dalam labu takar 100 ml sehingga diperoleh konsentrasi 100 ppm yang akan digunakan untuk pembuatan seri konsentrasi.<sup>18</sup>

##### b) Pembuatan Kurva Baku

Larutan baku dengan seri konsentrasi 5 ppm; 7,5 ppm; 10 ppm; 15 ppm; dan 20 ppm dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum yaitu 314 nm. Dari data hasil absorbansi, selanjutnya dihitung persamaan kurva bakunya sehingga diperoleh persamaan garis  $y = bx + a$ .<sup>18</sup>

##### c) Penetapan Kadar Sampel

Dua puluh tablet Ranitidin HCl yang telah memenuhi keseragaman bobot digerus hingga halus dan homogen. Sampel serbuk ditimbang setara dengan 50 mg ranitidin, kemudian dilarutkan dengan aquades hingga volumenya tepat 50 ml. Lalu larutan tersebut dipipet 1 ml dan diencerkan dengan aquades hingga volumenya tepat 10 ml dengan menggunakan labu takar 10 ml. Larutan diambil 1 ml lalu diencerkan dengan aquades sampai volumenya tepat 10 ml. Kemudian dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum. Penetapan kadar dilakukan dengan pengulangan sebanyak 3 kali, dihitung nilai koefisien variasi (KV). Tablet ranitidin HCl mengandung ranitidin HCl setara dengan ranitidin tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket. Nilai koefisien variasi (KV) nilainya tidak boleh lebih dari 6 %.<sup>11</sup>

## Analisis Data

### a) Penentuan Profil Sifat-sifat Campuran

Data hasil uji sifat fisik dari tiap formula dibuat dalam persamaan *simplex lattice design* yaitu:

$$Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B) \dots \dots \dots^{19}$$

Keterangan:

Y = Respon (hasil uji tiap sifat fisik)

A = Komponen bahan A (Sodium starch glycolate)

B = Komponen bahan B (Chitosan)

a = Koefisien bahan A

b = Koefisien bahan B

(A)(B) = Besarnya komponen A (Sodium starch glycolate) dan komponen B (Chitosan) dengan jumlah (A)+(B) = 1

Koefisien a ditentukan dari percobaan yang menggunakan 100 % sodium starch glycolate, koefisien b menggunakan 100 % chitosan, dan untuk koefisien ab menggunakan 50 % chitosan dan 50 % sodium starch glycolate. Sehingga akan diperoleh 5 persamaan *simplex lattice design*. Masing-masing persamaan dapat digunakan untuk memprediksi profil sifat fisik suatu formula dengan berbagai macam perbandingan kadar superdisintegran yang digunakan.

### b) Penentuan Formula Optimum FDT Ranitidin HCl

Setelah mendapatkan profil masing-masing sifat fisik FDT Ranitidin HCl, maka dicari respon total yang merupakan penjumlahan dari respon-respon sifat fisik tablet. Respon total dihitung dengan rumus:

$$R_{total} = R_1 + R_2 + R_3 + \dots + R_n \dots \dots \dots^{19}$$

Masing-masing respon diberi bobot, jumlah bobot total = 1. Pada penelitian ini menggunakan 5 respon yang dianggap

sebagai parameter utama yaitu kekerasan dengan bobot 0,1; kerapuhan dengan bobot 0,1; waktu hancur dengan bobot 0,3; waktu keterbasahan dengan bobot 0,3; dan disolusi dengan bobot 0,2. Mengingat satuan masing-masing respon tidak sama, maka perlu standarisasi penilaian respon dengan rumus:

$$N = \frac{X - X_{min}}{X_{max} - X_{min}} \dots \dots \dots^{19}$$

Keterangan :

X = Respon yang didapat dari percobaan

$X_{min}$  = Respon minimal yang diinginkan

$X_{max}$  = Respon maksimal yang diinginkan

N = Nilai standarisasi respon

R dihitung dengan mengalikan N dengan bobot yang telah ditentukan. Perhitungan respon totalnya menjadi:

$R_{total} = (\text{bobot} \times N \text{ kekerasan}) + (\text{bobot} \times N \text{ kerapuhan}) + (\text{bobot} \times N \text{ waktu hancur}) + (\text{bobot} \times N \text{ waktu keterbasahan}) + (\text{bobot} \times N \text{ disolusi})$

Formula optimum terpilih ditentukan dengan melihat harga total respon yang tertinggi.<sup>19</sup>

## Analisis Statistika

Data uji sifat fisik dari persamaan SLD dibandingkan dengan pustaka. Sementara data uji sifat fisik dari trial dibandingkan dengan hasil persamaan SLD. Secara statistik, data uji sifat fisik dianalisis statistik menggunakan *one way ANOVA*. Uji Tukey dilakukan untuk menguji pengaruh kombinasi chitosan dan sodium starch glycolate terhadap sifat fisik FDT ranitidin HCl dan untuk menguji perbandingan *kadar chitosan dan sodium starch glycolate yang dapat menghasilkan FDT ranitidin HCl yang memiliki sifat fisik optimum*.

## HASIL

### Hasil IPC Granul FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Tabel 2. Hasil IPC granul FDT ranitidin HCL berdasarkan metode SLD

Formula	Laju Alir (gram/detik)	Sudut Diam (°)
F I	7,98 ± 1,41	17,82 ± 0,70
F II	8,03 ± 1,73	18,63 ± 0,70
F III	9,75 ± 1,87	19,37 ± 0,12

#### 1) Uji Laju Alir

Ketiga formula hasil laju alirnya  $\leq 10$  g/detik (Tabel 2). Hasil uji statistika *one way ANOVA* ( $0,399 > 0,05$ ) menandakan hasilnya tidak ada perbedaan bermakna antara hasil laju alir formula I, II, dan III.

#### 2) Uji Sudut Diam

Ketiga formula mempunyai sudut diam yang sangat baik yaitu  $< 50^\circ$  maka massa granul tersebut dapat mengalir bebas (Tabel 2). Uji *Tukey* menunjukkan hanya antara

formula I dan III yang hasil sudut diamnya berbeda bermakna.

### Hasil EPC Sifat Fisik FDT Ranitidin HCl Berdasarkan Metode SLD

Hasil uji sifat fisik yang diperoleh digunakan untuk menentukan persamaan SLD, setelah didapatkan persamaan SLD ditentukan formula optimum menggunakan nilai respon total yang tertinggi.

#### 1) Uji Organoleptik

Tabel 3. Hasil organoleptik FDT ranitidin HCl berdasarkan metode SLD

Parameter	Hasil (F I, F II, F III)
Bentuk	Bulat, permukaan atas tablet cembung dan permukaan bawah rata
Warna	Putih Kekuningan
Tekstur Permukaan	Halus, tidak cacat
Penampilan Fisik	Bebas dari bintik-bintik atau noda

#### 2) Uji Keseragaman Bobot

Hasil uji keseragaman bobot untuk formula I, II, dan III yang memenuhi persyaratan yang telah ditentukan yaitu 150 mg, hanya formula II dan III yang memenuhi

(Tabel 4). Uji *Tukey* menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara formula I dengan II dan formula I dengan III.

Tabel 4. Hasil keseragaman bobot FDT ranitidin HCl berdasarkan metode SLD

Sifat Fisik	F I	F II	F III
Keseragaman Bobot (mg)	169,5 ± 8,76	150 ± 0	150 ± 0
% KV	0,052%	0%	0%

### 3) Uji Keseragaman Ukuran

Hasil diameter dan tebal uji keseragaman ukuran untuk formula I, II, dan III telah memenuhi persyaratan yang ditentukan yaitu diameternya tidak melebihi 3 kali tebal serta tidak kurang dari 1 1/3 tebal

tablet (Tabel 5). Uji Tukey menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara diameter formula II dengan I dan formula II dengan III.

Tabel 5. Hasil keseragaman ukuran FDT ranitidin HCl berdasarkan metode SLD

Sifat Fisik	F I	F II	F III
Keseragaman Ukuran Diameter	9,02 ± 0,01	9,03 ± 0,01	9,02 ± 0,02
% KV	0,0011%	0,0011%	0,0011%
Keseragaman Ukuran Tebal	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00
% KV	0%	0%	0%

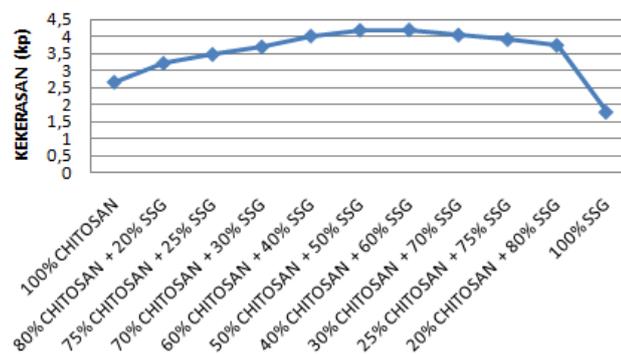
### 4) Uji Kekerasan

Dari data hasil uji kekerasan dan hasil uji Tukey, dapat disimpulkan bahwa formula I dan III memenuhi persyaratan kekerasan untuk FDT (Tabel 6) serta ketiga formula terdapat perbedaan bermakna kekerasannya. Sehingga kombinasi chitosan

dan sodium starch glycolate berpengaruh terhadap kekerasan FDT ranitidin HCl. Persamaan untuk kekerasan menurut pendekatan *simplex lattice design* yaitu:  $Y = 1,77 (A) + 2,65 (B) + 7,84 (A) (B)$   
 = Fraksi komponen Sodium starch glycolate  
 = Fraksi komponen Chitosan

Tabel 6. Hasil uji sifat fisik FDT ranitidin HCl berdasarkan metode SLD

Sifat Fisik	F I	F II	F III
Kekerasan (kP)	1,77 ± 0,34	4,17 ± 0,30	2,65 ± 1,00
Kerapuhan (%)	0,55 ± 0,003	0 ± 0,002	0,11 ± 0,002
Waktu Hancur (menit)	5,34 ± 0,01	7,22 ± 0,01	10,59 ± 0,01
Waktu Keterbasahan (menit)	1,20 ± 0,00	4,26 ± 0,01	4,50 ± 0,01
Disolusi (%)	94,9 ± 2,07	92,44 ± 13,49	80 ± 4,53

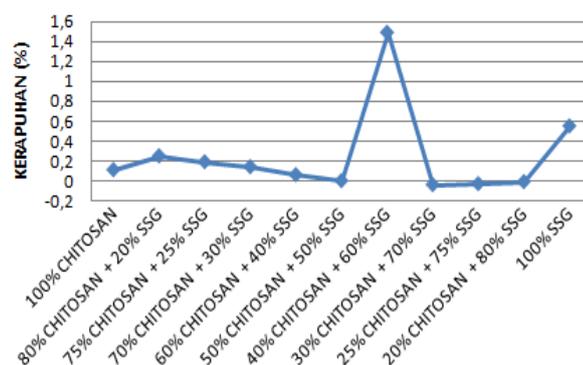


Gambar 1. Prediksi profil kekerasan FDT ranitin HCl

Gambar 1 menunjukkan bahwa nilai respon tertinggi pada kombinasi chitosan 40 % : sodium starch glycolate 60 %, yaitu sebesar 4,18. Semakin rendah kadar chitosan yang digunakan, menunjukkan nilai respon yang semakin tinggi sampai puncaknya pada kadar 40 %. Setelah itu nilai responnya menurun. Kadar chitosan 0 % merupakan nilai respon paling rendah yaitu sebesar 1,7. Semakin tinggi kadar sodium starch glycolate yang digunakan, menunjukkan nilai respon yang semakin tinggi sampai puncaknya pada kadar 60 %. Setelah itu nilai responnya menurun. Kadar sodium starch glycolate 100 % merupakan nilai respon paling rendah yaitu sebesar 1,7.

### 5) Uji Kerapuhan

Dari data hasil uji kerapuhan dan hasil uji Tukey, dapat disimpulkan bahwa formula I, II, III memenuhi persyaratan kerapuhan untuk FDT (Tabel 6), akan tetapi ketiga formula tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna pada kerapuhannya. Meskipun demikian kombinasi chitosan dan sodium starch glycolate berpengaruh terhadap kerapuhan FDT ranitidin HCl. Persamaan untuk kerapuhan menurut pendekatan *simplex lattice design* yaitu:  $Y = 0,55 (A) + 0,11 (B) - 1,32 (A) (B)$   
 = Fraksi komponen Sodium starch glycolate  
 = Fraksi komponen Chitosan



Gambar 2. Prediksi profil kerapuhan FDT ranitin HCl

Grafik 2 di atas menunjukkan bahwa nilai respon tertinggi pada kombinasi chitosan 40 % : sodium starch glycolate 60 %, yaitu sebesar 1,49. Semakin rendah kadar

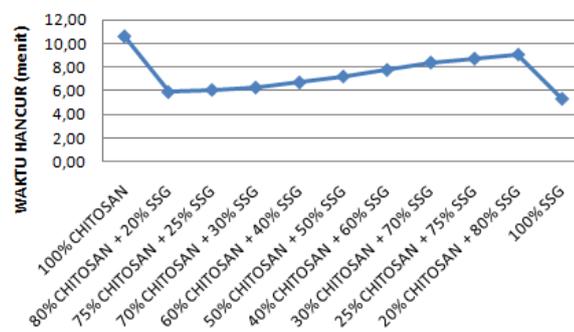
chitosan yang digunakan, menunjukkan nilai respon yang semakin rendah. Tetapi pada kadar 40 % nilai responnya meningkat dan merupakan respon tertingginya. Setelah itu

nilai responnya menurun kembali. Pada kadar chitosan 0 % nilai respon kembali meningkat. Semakin tinggi kadar sodium starch glycolate yang digunakan, menunjukkan nilai respon yang semakin rendah. Namun pada kadar 60 % meningkat tajam. Setelah itu nilai responnya menurun kembali. Pada kadar sodium starch glycolate 100 % nilai respon kembali meningkat.

Dari data hasil uji waktu hancur dan hasil uji Tukey, dapat disimpulkan bahwa formula I, II dan III tidak memenuhi

persyaratan waktu hancur untuk FDT (Tabel 6), namun ketiga formula terdapat perbedaan bermakna waktu hancurnya. Kombinasi chitosan dan sodium starch glycolate seharusnya berpengaruh terhadap waktu hancur FDT ranitidin HCl, adapun bila persyaratan tidak memenuhi akibat faktor yang lain. Persamaan untuk waktu hancur menurut pendekatan *simplex lattice design* yaitu:  $Y = 5,34 (A) + 10,59 (B) - 2,98 (A) (B)$   
 $A$  = Fraksi komponen sodium starch glycolate  
 $B$  = Fraksi komponen chitosan

## 6) Uji Waktu Hancur

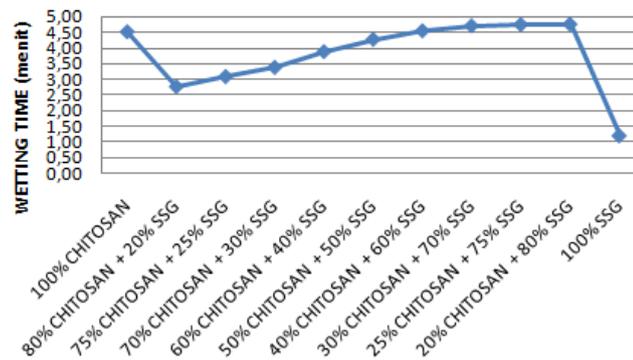


Gambar 3. Prediksi profil waktu hancur FDT ranitin HCl

Dari Gambar 3 di atas menunjukkan bahwa nilai respon tertinggi pada kombinasi chitosan 20 % : sodium starch glycolate 80 %, yaitu sebesar 9,06. Semakin rendah kadar chitosan yang digunakan yaitu pada kadar 80% dan kadar yang lebih rendah, menunjukkan nilai respon yang mengalami peningkatan signifikan. Kadar 20 % memiliki nilai respon tertinggi saat dikombinasi dengan sodium starch glycolate. Setelah itu nilai responnya menurun kembali. Kadar chitosan 0 % merupakan nilai respon terendahnya. Semakin tinggi kadar sodium starch glycolate yang digunakan, menunjukkan nilai respon yang meningkat. Akan tetapi selanjutnya seiring dengan peningkatan kadar, nilai respon terus mengalami peningkatan yang signifikan. Kadar 80 % memiliki nilai respon tertinggi saat dikombinasi dengan chitosan.

## 7) Waktu Keterbasahan

Dari data hasil uji waktu keterbasahan dan hasil uji Tukey, dapat disimpulkan bahwa formula I memenuhi persyaratan waktu keterbasahan untuk FDT (Tabel 6), namun formula II dan III tidak memenuhi persyaratan. Namun demikian ketiga formula terdapat perbedaan bermakna waktu keterbasahannya. Kombinasi chitosan dan sodium starch glycolate seharusnya berpengaruh terhadap waktu keterbasahan FDT ranitidin HCl, adapun bila persyaratan tidak memenuhi akibat faktor yang lain. Persamaan untuk waktu keterbasahan menurut pendekatan *simplex lattice design* yaitu:  $Y = 1,2 (A) + 4,5 (B) + 5,64 (A) (B)$   
 $A$  = Fraksi komponen sodium starch glycolate  
 $B$  = Fraksi komponen chitosan



Gambar 4. Prediksi profil waktu keterbasahan FDT ranitidine HCl

Dari Gambar 4 di atas menunjukkan bahwa nilai respon tertinggi pada kombinasi chitosan 20 % : sodium starch glycolate 80 %, yaitu sebesar 4,74. Semakin rendah kadar chitosan yang digunakan yaitu pada kadar 80 % dan kadar yang lebih rendah, menunjukkan nilai respon yang mengalami peningkatan signifikan. Kadar 20 % memiliki nilai respon tertinggi saat dikombinasikan dengan sodium starch glycolate. Setelah itu nilai responnya menurun kembali. Kadar chitosan 0 % merupakan nilai respon terendahnya. Semakin tinggi kadar sodium starch glycolate yang digunakan, menunjukkan nilai respon yang meningkat. Akan tetapi selanjutnya seiring dengan peningkatan kadar, nilai respon terus

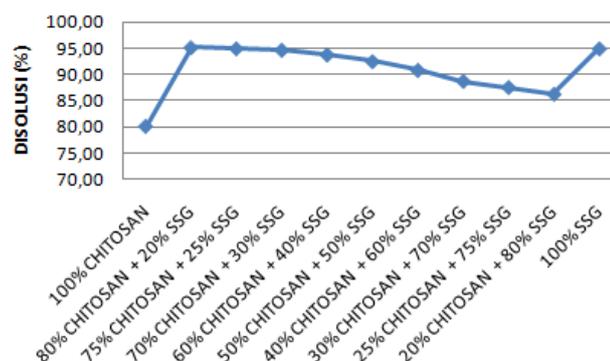
mengalami peningkatan yang signifikan. Kadar 80 % memiliki nilai respon tertinggi saat dikombinasikan dengan chitosan.

### 8) Uji Disolusi

Dari data hasil uji disolusi dan hasil uji Tukey, dapat disimpulkan bahwa formula I, II dan III memenuhi persyaratan waktu hancur untuk FDT (Tabel 6), namun hanya pada formula I dengan III yang terdapat perbedaan bermakna disolusinya. Meskipun demikian kombinasi chitosan dan sodium starch glycolate berpengaruh terhadap disolusi FDT ranitidin HCl. Persamaan untuk disolusi menurut pendekatan *simplex lattice design* yaitu:  $Y = 94,9 (A) + 80 (B) + 19,96 (A) (B)$

= Fraksi komponen *sodium starch glycolate*

= Fraksi komponen *chitosan*



Gambar 5. Prediksi profil disolusi FDT ranitidine HCl

Dari Gambar 5 di atas menunjukkan bahwa nilai respon tertinggi pada kombinasi

chitosan 80 % : sodium starch glycolate 20 %, yaitu sebesar 95,11. Semakin rendah

kadar chitosan yang digunakan yaitu pada kadar 80 % dan kadar yang lebih rendah, menunjukkan nilai respon yang mengalami penurunan signifikan. Kadar 80 % memiliki nilai respon tertinggi saat dikombinasi dengan sodium starch glycolate. Setelah itu nilai responnya menurun kembali. Semakin tinggi kadar sodium starch glycolate yang digunakan, menunjukkan nilai respon yang menurun. Pada kadar 20 % dan selanjutnya seiring dengan peningkatan kadar, nilai respon terus mengalami penurunan yang signifikan. Pada kadar 100 % kembali mengalami peningkatan. Kadar 20 %

memiliki nilai respon tertinggi saat dikombinasi dengan chitosan.

### Penentuan Formula Optimum

Berdasarkan perhitungan dari  $R_{Total}$  yang diperoleh, kombinasi chitosan 50 % : SSG 50 % mempunyai respon tertinggi sehingga digunakan sebagai formula optimum. Sementara formula pembandingnya berdasarkan hasil  $r_{total}$  yang diperoleh dipilih kombinasi chitosan 40 % : SSG 60 % dan kombinasi chitosan 20 % : SSG 80 %.

Tabel 7. Penentuan formula optimum FDT ranitidin HCl berdasarkan nilai  $R_{Total}$

CHN	SSG	$R_{Kekerasan}$	$R_{Kerapuhan}$	$R_{W.Hancur}$	$R_{WtTime}$	$R_{Disolusi}$	$R_{Total}$
80	20	0	0,018	0	0	0,2	0,218
75	25	0,02	0,015	0,017	0,048	0,19	0,290
70	30	0,04	0,011	0,036	0,092	0,18	0,359
60	40	0,08	0,006	0,077	0,168	0,16	0,491
50	50	0,09	0,002	0,12	0,64	0,14	0,992
40	60	0,1	0,1	0,177	0,268	0,10	0,745
30	70	0,08	-0,33	0,236	0,292	0,05	0,328
20	80	0,05	-0,003	0,3	0,3	0	0,647

Keterangan:

CHN: *Chitosan*

SSG: *Sodium starch glycolate*

Kombinasi *Chitosan* 50% dan SSG 50% merupakan formula optimum

Kombinasi *Chitosan* 40% dan SSG 60% merupakan formula pembanding

Kombinasi *Chitosan* 20% dan SSG 80% merupakan formula pembanding.

Formula terpilih adalah formula yang terdiri dari formula optimum dan formula pembanding. Setelah diperoleh formula terpilih dari SLD yang telah dilakukan,

tahapan selanjutnya yaitu membuat 3 formula baru lagi secara *trial* menggunakan formula terpilih.

Tabel 8. Formula FDT ranitidin HCl formula terpilih

Bahan	F IV	F V	F VI
Chitosan	50 %	40 %	20 %
Sodium starch glycolate	50 %	60 %	80 %

## Hasil IPC Granul FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tabel 9. Hasil IPC granul FDT ranitidin HCl formula terpilih

Sifat Fisik	F IV	F V	F VI
Moisture Content	1,04	1,46	1,38
Laju Alir % KV	6,58 ± 0,13 0,020	7,14 ± 0,20 0,028	8,37 ± 0,84 0,10
Sudut Diam % KV	26,78 ± 1,23 0,046	27,29 ± 1,25 0,046	24,57 ± 1,74 0,07
Indeks Kompresibilitas % KV	6,33 ± 0,58 0,09	10,67 ± 0,58 0,05	8,67 ± 1,15 0,13
Homogenitas Campuran % KV	95,87 ± 1,25 0,013	92,77 ± 0,51 0,0054	93,80 ± 0,36 0,0038

### 1) **Moisture Content (MC)**

Kadar MC pada formula IV, V, dan VI telah memenuhi persyaratan yang telah ditentukan yaitu antara 0,75-2% (Tabel 9).

### 2) **Laju Alir**

Hasil uji laju alir untuk formula IV, V, dan VI secara keseluruhan memenuhi persyaratan  $\leq 10$  g/detik (Tabel 9). Uji Tukey menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara laju alir formula IV dengan VI.

### 3) **Sudut Diam**

Hasil uji sudut diam untuk formula IV, V, dan VI secara keseluruhan memenuhi persyaratan  $< 50^\circ$  (Tabel 9). Secara statistika hasil sudut diam tidak terdapat perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI.

### 4) **Uji Kompresibilitas**

Hasil uji kompresibilitas untuk formula IV, V, dan VI ketiganya memenuhi persyaratan  $< 20$  % (Tabel 9). Uji Tukey menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna hasil kompresibilitas antara formula IV dengan V dan VI.

### 5) **Homogenitas Campuran**

Hasil uji homogenitas campuran untuk formula IV, V, dan VI ketiganya memenuhi persyaratan yaitu campuran granul mengandung ranitidin HCl setara dengan ranitidin tidak kurang dari 90 % dan tidak lebih dari 110 % (Tabel 9). Uji Tukey menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna hasil homogenitas campuran antara formula IV dengan V dan VI.

### **EPC Sifat Fisik FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih**

Formula pembandingan yang telah ditentukan dari nilai  $R_{total}$  yang mendekati nilai formula optimum kemudian dilakukan uji sifat fisik dan dibandingkan dengan formula optimum. Data uji sifat fisik yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan menggunakan uji statistik *one way ANOVA* pada batas kepercayaan  $\alpha = 0,05$ .

Selanjutnya untuk menguji adanya perbedaan antara teoritis dan trial dilakukan *post hoc test* dengan uji *Honestly Significant Difference* (HSD test) atau uji Tukey.

### 1) Uji Organoleptik FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Tabel 10. Hasil organoleptik FDT ranitidin HCl formula terpilih

Parameter	Hasil (F IV, F V, F VI)
Bentuk	Bulat, permukaan atas tablet cembung dan permukaan bawah rata
Warna	Hijau muda
Tekstur	Halus, tidak cacat
Permukaan Penampilan Fisik	Bebas dari bintik-bintik atau noda

### 2) Uji Keseragaman Bobot FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Hasil uji keseragaman bobot untuk formula IV, V, dan VI yang memenuhi persyaratan yang telah ditentukan sebesar

150 mg, hanya formula II dan III yang memenuhi (Tabel 11). Uji Tukey menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara hasil keseragaman bobot formula IV dengan V dan VI.

Tabel 11. Hasil keseragaman bobot FDT ranitidin HCl formula terpilih

Sifat Fisik	F IV	F V	F VI
Keseragaman Bobot (mg)	152,33 ± 8,51	150 ± 0	150 ± 0
% KV	0,056%	0%	0%

### 3) Uji Keseragaman Ukuran FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Hasil diameter dan tebal uji keseragaman ukuran untuk formula IV, V, dan VI telah memenuhi persyaratan yang

ditentukan yaitu diameternya tidak melebihi 3 kali tebal serta tidak kurang dari 1 1/3 tebal tablet (Tabel 12). Uji Tukey menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara diameter formula IV, V, dan VI.

Tabel 12. Hasil keseragaman ukuran FDT ranitidin HCl formula terpilih

Sifat Fisik	F IV	F V	F VI
Keseragaman Ukuran Diameter	9,01 ± 0,01	9,04 ± 0,01	9,02 ± 0,02
% KV	0,0011	0,0011	0,0022
Keseragaman Ukuran Tebal	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00
% KV	0	0	0

#### 4) Uji Kekerasan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Dari data hasil uji kekerasan dan hasil uji Tukey, dapat disimpulkan bahwa formula V memenuhi persyaratan kekerasan untuk FDT yaitu antara 1-3 Kp (Tabel 13), antara

formula V dengan formula IV dan VI terdapat perbedaan bermakna kekerasannya. Dengan demikian kombinasi chitosan dan sodium starch glycolate berpengaruh terhadap kekerasan FDT ranitidin HCl.

Tabel 13. Hasil uji sifat fisik FDT ranitidin HCl formula terpilih

Sifat Fisik	F IV	F V	F VI
Kekerasan (kP)	3,28 ± 0,85	2,39 ± 0,56	3,32 ± 0,65
% KV	0,26	0,23	0,20
Kerapuhan(%)	0,21 ± 0,18	0,23 ± 0,20	0,11 ± 0,19
% KV	0,86	0,87	1,73
Waktu Hancur (menit)	4,71 ± 0,49	0,51 ± 0,09	2,24 ± 0,07
% KV	0,10	0,18	0,03
Waktu Keterbasahan (menit)	1,28 ± 0,18	0,45 ± 0,08	0,89 ± 0,44
% KV	0,14	0,1	0,49
Disolusi (%)	97,03 ± 7,90	93,37 ± 2,29	90,78 ± 3,95
% KV	0,08	0,02	0,04

#### 5) Uji Kerapuhan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Dari data hasil uji kerapuhan dan hasil uji Tukey, dapat disimpulkan bahwa formula VI, V, VI memenuhi persyaratan kerapuhan untuk FDT yaitu <1 % (Tabel 13), akan tetapi ketiga formula tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada kerapuhannya. Meskipun demikian kombinasi chitosan dan sodium starch glycolate berpengaruh terhadap kerapuhan FDT ranitidin HCl.

#### 6) Uji Waktu Hancur FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Dari data hasil uji waktu hancur dan hasil uji Tukey, dapat disimpulkan bahwa hanya formula II dan III yang memenuhi persyaratan waktu hancur untuk FDT yaitu maksimal 3 menit (Tabel 13), namun ketiga formula terdapat perbedaan bermakna waktu hancurnya. *Kombinasi chitosan dan sodium starch glycolate seharusnya* berpengaruh terhadap waktu hancur FDT ranitidin HCl, adapun bila persyaratan tidak memenuhi akibat faktor yang lain.

#### 7) Uji Waktu Keterbasahan FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Dari data hasil uji waktu keterbasahan dan hasil uji Tukey, dapat disimpulkan bahwa formula IV, V, VI memenuhi persyaratan waktu keterbasahan untuk FDT (Tabel 13). Namun demikian hanya formula IV dengan V yang menunjukkan perbedaan bermakna pada waktu keterbasahannya. Kombinasi chitosan dan sodium starch glycolate seharusnya berpengaruh terhadap waktu keterbasahan FDT ranitidin HCl.

#### 8) Uji Disolusi FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Dari data hasil uji disolusi dan hasil uji Tukey, dapat disimpulkan bahwa formula IV, V dan VI memenuhi persyaratan disolusi untuk FDT (Tabel 13), namun pada ketiga formula tidak terdapat perbedaan bermakna disolusinya. Meskipun demikian kombinasi chitosan dan sodium starch glycolate berpengaruh terhadap disolusi FDT Ranitidin HCl.

### Penetapan Kadar FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

Hasil uji penetapan kadar untuk formula IV, V, dan VI ketiganya memenuhi persyaratan yang telah ditentukan dalam monografi (Tabel 13). Secara statistika hasil penetapan kadar tidak terdapat perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI.

## PEMBAHASAN

### FDT Ranitidin HCl Formula Terpilih

IPC granul yang dilakukan diantaranya uji *moisture content* (MC), uji laju alir, sudut diam, uji kompresibilitas, dan homogenitas campuran. Kadar MC juga berpengaruh pada stabilitas kimia bahan serta kemungkinan kontaminasi mikroba. Selain itu, kadar MC yang terlalu rendah atau terlalu tinggi dapat menyebabkan *capping* pada tablet.<sup>20</sup> Secara keseluruhan ketiga formula memenuhi persyaratan kadar MC yang ditetapkan yaitu antara 0,75-2 %. Kadar MC di bawah kisaran kritis menyebabkan partikel cepat kehilangan kekompakan dan tablet menjadi tidak mengkilap. Namun, kadar MC di atas kisaran kritis menyebabkan granulasi menjadi lengket dan tablet mengeras.<sup>9</sup>

Laju alir yang dihasilkan dari ketiga formula secara keseluruhan memenuhi persyaratan yaitu  $\leq 10$  g/detik. Aliran granul yang baik dapat menjamin keseragaman bobot yang dihasilkan.<sup>20</sup> Baik buruknya laju alir granul dipengaruhi oleh ukuran granul, bentuk granul, dan kelembapan relatif. Serbuk dengan laju alir yang tidak baik akan menyebabkan aliran serbuk dari *hopper* ke dalam *die* tidak sempurna, akhirnya bobot tablet yang dihasilkan tidak konstan sehingga berpengaruh pada keseragaman bobot.<sup>10</sup>

Uji sudut diam ketiga formula secara keseluruhan kurang dari 50°. Maka massa granul tersebut dapat mengalir bebas (*free flowing*). Sudut diam paling besar ada pada formula III dan sudut diam paling kecil pada

formula I. Semakin kecil sudut diam maka semakin mudah serbuk tersebut mengalir bebas. Serbuk dikatakan mengalir bebas (*free flowing*) apabila sudut diamnya kurang dari 50°. Jika sudut diam lebih besar dari 50°, pada saat penabletan akan ditemui kesulitan.<sup>10</sup> Karena granul yang mengalir tidak mengisi *die* secara sempurna, sehingga berpengaruh pada keseragaman bobot yang buruk.

Indeks kompresibilitas dikatakan baik apabila nilainya tidak lebih dari 20 %.<sup>11</sup> Indeks kompresibilitas ketiga formula masuk dalam kriteria tersebut karena ketiganya mempunyai nilai kurang dari 20 %. Indeks kompresibilitas berhubungan dengan sifat alir, karena apabila indeks kompresibilitasnya kecil maka sifat alirnya juga baik. Nilai indeks kompresibilitas ditentukan oleh kemampuan serbuk mengisi ruang antar partikel dan dalam kondisi paling mampat tanpa terjadi perubahan bentuk partikel.<sup>10</sup>

Homogenitas campuran granul dinyatakan homogen jika kadar zat aktif pada beberapa titik (atas, tengah, bawah) mengandung Ranitidin HCl setara dengan Ranitidin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.<sup>11</sup> Pada ketiga formula seluruhnya memenuhi persyaratan tersebut. Faktor-faktor yang mempengaruhi homogenitas pencampuran yaitu bentuk partikel, ukuran partikel, kelembaban dan lama pencampuran.<sup>21</sup>

FDT ranitidin HCl yang dihasilkan pada formula IV, V, dan VI mempunyai penampakan fisik yang seragam yaitu mempunyai bentuk yang bulat, permukaan atas tablet yang cembung dan permukaan bawah yang rata, serta berwarna hijau muda. Tekstur permukaan FDT yang dihasilkan halus dan tidak cacat, serta penampilan fisiknya bebas dari bintik-bintik atau noda.

Uji keseragaman bobot ditentukan berdasar banyaknya penyimpangan bobot tablet rata-rata yang masih diperbolehkan menurut persyaratan yang ditentukan, yaitu bila bobot rata-rata 150 mg jika ditimbang satu persatu tidak lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang 10 % dari bobot rata-ratanya, dan tidak ada satu pun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih dari 20 %.<sup>13</sup> Formula I tidak tepat 150 mg dikarenakan *punch* yang digunakan tidak stabil. Akan tetapi dari ketiga formula tersebut telah memenuhi persyaratan penyimpangan bobot rata-rata yang telah ditentukan. Uji Tukey menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara formula IV dengan V dan VI.

Uji keseragaman ukuran dipengaruhi oleh laju alir, homogenitas campuran, dan kestabilan *punch*. Hasil diameter dan tebal uji keseragaman ukuran untuk formula IV, V, dan VI telah memenuhi persyaratan yang ditentukan yaitu diameternya tidak melebihi 3 kali tebal serta tidak kurang dari 1 1/3 tebal tablet.<sup>13</sup> Uji Tukey menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara diameter formula IV, V, dan VI.

Uji kekerasan tablet dipengaruhi oleh penggunaan bahan pengikat, kompresibilitas bahan, dan tekanan kompresi mesin cetak tablet. Hanya formula V yang memenuhi persyaratan kekerasan FDT, yaitu diperoleh kekerasan 2,39 kP. Kemungkinan penyebab formula IV dan VI sedikit lebih keras adalah akibat granul yang dibasahi sedikit berlebihan sehingga menghasilkan granul yang keras untuk dibuat tablet.<sup>22</sup> Semakin keras suatu tablet yang dihasilkan maka akan menurunkan waktu disintegrasi tablet dan disolusinya.<sup>9</sup> Dari data hasil uji kekerasan dan hasil uji Tukey, dapat disimpulkan bahwa formula V memenuhi persyaratan kekerasan untuk FDT, antara formula V dengan formula IV dan VI terdapat perbedaan bermakna kekerasannya.

Dengan demikian kombinasi chitosan dan sodium starch glycolate berpengaruh terhadap kekerasan FDT ranitidin HCl.

Formula IV, V, VI secara keseluruhan menghasilkan persen kerapuhan tidak lebih dari 1 %. Hasil uji kerapuhan tersebut sangat baik karena di dalam formula digunakan larutan pengikat dalam pembuatan granul, sehingga daya ikat antar partikelnya baik. Selain itu, faktor yang berpengaruh pada kerapuhan tablet yang baik yaitu dilakukannya granulasi sehingga dapat meningkatkan kompresibilitas granul.<sup>14</sup> Dari data hasil uji kerapuhan dan hasil uji Tukey, dapat disimpulkan bahwa formula VI, V, VI memenuhi persyaratan kerapuhan untuk FDT, akan tetapi ketiga formula tidak terdapat perbedaan bermakna kekerasannya. Meskipun demikian kombinasi chitosan dan sodium starch glycolate berpengaruh terhadap kerapuhan FDT ranitidin HCl.

Uji waktu hancur dipengaruhi oleh jenis dan jumlah disintegran dan banyaknya pengikat yang digunakan dalam formulasi tablet. Dari ketiga formula, hanya formula V dan VI yang memenuhi persyaratan waktu hancur FDT. Hal ini dikarenakan pada formula V dan VI konsentrasi sodium starch glycolate yang digunakan lebih tinggi. Sodium starch glycolate dapat meningkatkan waktu hancur lebih cepat dibandingkan chitosan. Seharusnya penambahan chitosan dan SSG dilakukan secara internal-eksternal. Penambahan secara internal-eksternal merupakan metode penambahan yang paling baik karena bahan penghancur dapat berperan secara maksimal.<sup>23</sup> Chitosan ditambahkan secara ekstragranular bertujuan agar terjadi mekanisme penghancuran yang lebih cepat, sedangkan penambahan SSG secara intragranular agar dapat menyebabkan dispersi partikel menjadi lebih halus. Kombinasi dari kedua cara penambahan tersebut akan menghasilkan lebih baik dan lebih lengkap

disintegrasinya daripada metode penambahan disintegan yang biasa.<sup>9</sup> Dari data hasil uji waktu hancur dan hasil uji Tukey, dapat disimpulkan bahwa hanya formula II dan III yang memenuhi persyaratan waktu hancur untuk FDT, namun ketiga formula terdapat perbedaan bermakna waktu hancurnya. Kombinasi chitosan dan sodium starch glycolate seharusnya berpengaruh terhadap waktu hancur FDT ranitidin HCl, adapun bila persyaratan tidak memenuhi akibat faktor yang lain.

Pada uji waktu keterbasahan terdapat hubungan linier antara waktu keterbasahan dan waktu hancur tablet. Jika suatu tablet memiliki waktu keterbasahan yang rendah maka tablet tersebut akan lebih sulit untuk terdisintegrasi.<sup>17</sup> Formula V lebih cepat waktu keterbasahannya karena seperti diketahui bahwa waktu keterbasahan erat kaitannya dengan waktu hancur. Dalam formula V ini chitosan dan SSG bekerja secara sinergis. Mekanisme chitosan yaitu dengan cara kelembapan dan ambilan air (*water uptake*).<sup>6</sup> Sementara SSG partikelnya akan mengembang dan merapuhkan matriks tablet secara bersamaan. SSG mengembang 7-12 kali lipat dalam waktu <30 detik, sehingga kemampuan menyerap air dari medium dipastikan lebih kuat akibatnya waktu pembasahan menjadi semakin cepat.<sup>7</sup> Dari data hasil uji waktu keterbasahan dan hasil uji Tukey, dapat disimpulkan bahwa formula IV, V, VI memenuhi persyaratan waktu keterbasahan untuk FDT. Namun demikian hanya formula IV dengan V yang terdapat perbedaan bermakna waktu keterbasahannya. Kombinasi chitosan dan sodium starch glycolate seharusnya berpengaruh terhadap waktu keterbasahan FDT Ranitidin HCl.

Uji disolusi tablet dipengaruhi oleh hal-hal seperti adanya bahan penghancur, diameter, ketebalan, dan porositas tablet. Dari hasil penelitian, didapat ketiga formula

IV, V, VI telah memenuhi persyaratan uji disolusi yaitu dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari Q (80 %). Formula VI memiliki kadar paling kecil disebabkan karena formula VI memiliki kadar chitosan yang kecil. Terkait mekanisme disolusi dari chitosan yaitu dengan cara *swelling*. Dengan begitu chitosan dan SSG tidak bekerja secara sinergis karena kadar chitosan kurang optimal. Dari data hasil uji disolusi dan hasil uji Tukey, dapat disimpulkan bahwa formula IV, V dan VI memenuhi persyaratan waktu hancur untuk FDT, namun pada ketiga formula tidak terdapat perbedaan bermakna disolusinya. Meskipun demikian kombinasi chitosan dan sodium starch glycolate berpengaruh terhadap disolusi FDT ranitidin HCl.

Penetapan kadar ranitidin ini bertujuan untuk memastikan kandungan zat aktif dalam tiap tablet seragam. Pada ketiga formula seluruhnya memenuhi persyaratan yaitu FDT ranitidin HCl mengandung ranitidin HCl setara dengan ranitidin tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket.<sup>11</sup> Hasil uji penetapan kadar untuk formula IV, V, dan VI ketiganya memenuhi persyaratan yang telah ditentukan dalam monografi, serta secara statistika hasil penetapan kadar tidak terdapat perbedaan bermakna antara formula IV, V, dan VI. Uji Tukey menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kadar ketiga formula.

#### **Analisis Perbandingan Nilai Respon Teoritis Berdasarkan Persamaan SLD Terhadap Nilai Respon Trial**

Bertujuan untuk mengetahui seberapa besar terjadi perubahan nilai respon diantara hasil SLD dan trial. Pada formula kombinasi chitosan 50 % : SSG 50 %, chitosan 40 % : SSG 60 %, dan chitosan 20 % : SSG 80 % didapatkan nilai  $R_{total}$  trial lebih kecil dibandingkan dengan hasil teoritis. Nilai respon trial lebih kecil disebabkan karena

hasil sifat fisik pada formula IV, V, dan VI hasilnya lebih kecil dibandingkan dengan hasil sifat fisik pada teoritis berdasarkan persamaan SLD. Namun hasil yang kecil tersebut justru memenuhi persyaratan sifat fisik untuk FDT. Formula IV, V, dan VI menghasilkan sifat fisik FDT Ranitidin HCl yang optimum. Hal ini dikarenakan ketiga formula hasil sifat fisiknya banyak yang memenuhi persyaratan. Kalaupun ada yang tidak memenuhi, hasilnya hampir memenuhi persyaratan yang ditentukan.

Kombinasi superdisintegran antara chitosan dan SSG dengan ketiga perbandingan kadar tersebut telah bekerja secara sinergis sehingga menghasilkan sifat fisik optimum. Kombinasi chitosan 50 % : SSG 50 % mempunyai hasil  $R_{total}$  trial yang paling besar. Akan tetapi bila dianalisis menurut interpretasi persyaratan tiap uji, formula V yang menunjukkan hasil uji sifat fisik paling baik. Waktu hancur dan waktu keterbasahan formula V lebih cepat dibandingkan yang lain. Kemungkinan kombinasi aksi mengembang pada kombinasi dengan perbandingan kadar tersebut lebih bekerja secara optimal. Nilai respon teoritis terhadap nilai respon trial tidak *match*, sehingga persamaan SLD belum bisa untuk memprediksikan hasil. Hal ini dikarenakan pada saat pembuatan granul pada formula I, II, dan III terjadi kesalahan. Granul yang dihasilkan terlalu basah akibat terlalu banyak ditambahkan larutan PVP, sehingga dihasilkan FDT yang keras. FDT yang keras tersebut sangat mempengaruhi waktu hancur dan waktu keterbasahannya.

#### **Analisis Pengaruh Kombinasi Kadar Superdisintegran Terhadap Sifat Fisik**

Kombinasi superdisintegran chitosan dan sodium starch glycolate pada berbagai kombinasi kadar hasilnya baik dan berpengaruh terhadap kekerasan, waktu hancur, waktu keterbasahan, dan disolusi FDT ranitidin HCl. Akan tetapi kombinasi

tersebut hasilnya tidak berpengaruh terhadap kerapuhan FDT ranitidin HCl, namun seluruh formula hasil kerapuhannya memenuhi persyaratan. Perbandingan kadar chitosan 40 % : sodium starch glycolate 60 % dapat menghasilkan FDT ranitidin HCl yang memiliki kekerasan, waktu hancur, waktu keterbasahan, dan disolusi yang optimum. Kombinasi superdisintegran pada kadar tersebut menghasilkan FDT yang tidak terlalu keras dan tidak terlalu rapuh. Aksi mengembang pada kedua superdisintegran bekerja secara efektif dalam melawan kerja zat pengikat dalam tablet sehingga dapat meningkatkan waktu hancur tablet. Sementara pada perbandingan kadar chitosan 20 % : sodium starch glycolate 80 % dapat menghasilkan FDT ranitidin HCl yang memiliki kerapuhan optimum.

#### **KESIMPULAN**

1. Kombinasi chitosan dan sodium starch glycolate dapat meningkatkan waktu disintegrasi *fast disintegrating tablet* ranitidin hidroklorida dan memberikan sifat fisik tablet yang optimum.
2. Formula optimum FDT ranitidin HCl berdasarkan metode *simplex lattice design* adalah formula dengan kombinasi chitosan 50 % : sodium starch glycolate 50 %. Sementara formula optimum FDT ranitidin HCl berdasarkan trial setelah SLD adalah formula dengan kombinasi chitosan 40 % : sodium starch glycolate 60 %.

#### **SARAN**

1. Pembuatan granul perlu dievaluasi, terutama saat membuat massa lembab. Disebabkan karena hasil granul sangat mempengaruhi sifat fisik tablet yang dihasilkan. Massa lembab yang dibuat tidak boleh terlalu basah karena dapat menghasilkan tablet yang sangat keras,

sehingga akan berpengaruh pada waktu hancur dan waktu keterbasahannya.

2. Perlu diadakan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh cara penambahan bahan penghancur (intragranular, intragranular-ekstragranular, dan ekstragranular) pada FDT ranitidin HCl menggunakan kombinasi chitosan dan sodium starch glycolate agar didapatkan sifat fisik yang optimal. Chitosan sebaiknya ditambahkan secara ekstragranular dan sodium starch glycolate ditambahkan secara intragranular.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Williams DB dan Schade RR. Gastroesophageal Reflux Disease. Di dalam: Dipiro JT *et al* (Editor). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 7<sup>th</sup> Edition. New York: Mc Graw Hill Medical. 2008. p 555-566.
2. [NDDIC] National Digestive Diseases Information Clearinghouse. Gastroesophageal Reflux (GER) and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in Adults. US: Department of Health and Human Services. 2013.
3. Rishikesh, Banu R, Faruki Z, Ghosh DR, Bhuiyan MA, dan Dewan I. Improvement of Fast Disintegrating Tablets Using Ranitidine HCL. *Journal of Drug Discovery and Therapeutics*. 2013; 1(7):42-45.
4. Shah N, Parmar S, Patel N, dan Patel KR. Formulation and Development of Fast Disintegrating Tablets Using Ranitidine HCL as a Model Drug. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research (JPSBR)*. 2011; 1(1):65-70.
5. Nagar M dan Yadav AV. Cinnarizine Orodispersible Tablets: A chitosan Based Fast Mouth Dissolving Technology. *International Journal of PharmTech Research*. 2009; 1(4):1079-1091.
6. Ritthidej GC, Chomto P, Pummangura S, dan Menasveta P. Chitin and Chitosan as Disintegrants in Paracetamol Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1994; 20(13):2109-2134.
7. Bhowmik D, Krishnakanth CB, Pankaj, dan Chandira RM. Fast Dissolving Tablet: An Overview. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2009; 1(1):163-177.
8. Mohire NC, Yadav V, dan Gaikwad VK. Novel Approaches in Development of Metronidazole Orodispersible Tablets. *Research J Pharm and Tech*. 2009; 2(2):283-286.
9. Lieberman HA, Lachman L, dan Schwartz. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Volume 1. New York: Marcel Decker Inc. 1989.
10. The United State Pharmacopeial Convention. *The United Stated Pharmacopeia (USP)*. 30<sup>th</sup> Edition. US: United States. 2007.
11. [DEPKES RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Indonesia*. Edisi ke-4. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995.
12. Khan T, Nazim S, Shaikh S, Shaikh A, Khairnar A, dan Ahmed A. An Approach For Rapid Disintegrating Tablet: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development (IJPRD)*. 2011; 3(3):170-183.
13. [DEPKES RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Indonesia*. Edisi ke-3. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979.
14. Allen LV, Popovich NG, dan Ansel HC. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 9<sup>th</sup> Edition.

- Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2011.
15. Izza A, Khawla A, Li, Vincent H, Look, Jee L, Parr, Graham D, dan Schineller. Fast Dissolving Tablet. Di dalam: Bhupendra dan Nayan. A Review on Recent Patents on Fast Dissolving Drug Delivery System. *Int J Pharm Tech Research*. 2009; 1(3):790-798.
  16. European Pharmacopoeia. *European Pharmacopoeia*. 5th Edition. Europe: Secretariat of The European Pharmacopoeia for the Quality of Medicine. 2005.
  17. Mannur VS, Karki SS, Ramani KB. Formulation and Characterization of Ranitidine Hydrochloride Fast Disintegrating Tablets. *International Journal of ChemTech Research*. 2010; 2(2):1163-1169.
  18. Rahayu WS, Utami PI, dan Fajar SI. Penetapan Kadar Tablet Ranitidin Menggunakan Metode Spektrofotometri UV-Vis dengan Pelarut Metanol. *Pharmacy*. 2009; 6(3):104-113.
  19. Bolton S. *Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical Applications, Revised and Expanded*. 4th Edition. New York: Marcel Dekker, Inc. 2004.
  20. Lieberman HA, Lachman L, dan Schwartz. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Volume 3. New York: Marcel Decker Inc. 1990.
  21. Parrott EL. *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*. 3<sup>rd</sup> Edition. Mineapolis: Burgess Publishing Company. 1971. p 67-77.
  22. Ansel HC. Pengantar Bentuk Sediaan. Jakarta: Farmasi Universitas Indonesia Press. 1989. p 261-268.
  23. Sheth BB, Bandelin FJ, Shangraw RF. *Pharmaceutical Dosage Forms, Tablets*. Volume 1. New York: Marcel Dekker. 1980. p 67.