

KATA PENGANTAR

Dengan penuh rasa syukur kehadiran Allah SWT, Media Farmasi Vol. 11 No. 1 Tahun 2014 telah terbit.

Pada edisi ini, Jurnal Media Farmasi menyajikan 11 artikel yang kesemuanya merupakan hasil penelitian. Sembilan artikel dari luar Fakultas Farmasi UAD membahas, (1) Uji aktivitas penangkapan radikal (2) Perbandingan penggunaan sumber asam terhadap sifat fisik granul effervescent (3) Optimasi formula tablet *floating* nifedipin (4) Formulasi gel menggunakan serbuk daging ikan haruan (*Channa striatus*) (5) Formulasi dan aktivitas antibakteri lotion minyak atsiri buah adas (*Foeniculum vulgare* Mill) (6) Efek hepatoprotektor fraksi etil asetat daun sangitan (*Sambucus canadensis* L.) (7) Kombinasi ekstrak etanol rimpang *Zingiber officinale* Roscoe dengan Zn (8) Konseling farmasis merubah perilaku pasien hipertensi rawat jalan (9) Evaluasi penggunaan antibiotika dengan metode DDD (*defined daily dose*). Dua artikel dari peneliti Fakultas Farmasi UAD yang membahas tentang : (1) Evaluasi toksisitas hematologi akibat penggunaan 6-merkaptopurin (2) Evaluasi penggunaan antibiotika pada pasien pediatri leukimia limfoblastik akut.

Harapan kami, jurnal ini dapat bermanfaat bagi pembaca atau menjadi referensi peneliti lain. Kritik dan saran membangun, senantiasa kami terima dengan tangan terbuka.

Dewan editor

**OPTIMASI FORMULA TABLET *FLOATING* NIFEDIPIN
MENGUNAKAN MATRIKS HPMC K100M DAN XANTHAN
GUM DENGAN METODE *EFFERVESCENT***

**FORMULA OPTIMIZATION OF *FLOATING* NIFEDIPINE
TABLET USING HPMC K100M AND XANTHAN GUM MATRIX
WITH *EFFERVESCENT* METHOD**

Nurniswati, Achmad Fudholi, Abdul Rohman

Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada
Email:nur.niswati@gmail.com

ABSTRAK

Nifedipin (NIF) adalah obat kardiovaskular dengan frekuensi penggunaan berulang kali dalam sehari. Ketika diberikan secara oral dalam bentuk sediaan padat konvensional, absorpsi NIF rendah. Sehingga perlu dikembangkan sediaan lepas lambat yang dapat dipertahankan lama dalam lambung. Dengan sistem ini NIF bisa diberikan 1x1 hari, yang akan menjamin kepatuhan pasien dan pencapaian target terapi. Penelitian bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi HPMC K100M, xanthan gum dan komponen *effervescent* terhadap sifat fisik massa tablet, sifat fisik tablet dan pelepasan zat aktifnya, serta berapa komposisi tiap faktor untuk menghasilkan formula optimum. Rancangan penelitian yang digunakan adalah rancangan faktorial 2^3 sehingga didapatkan 8 formula. Parameter optimasi yang digunakan adalah *floating lag time* (FLT), daya serap, C_{360} dan DE_{360} . Penentuan profil disolusi berdasarkan metode linierisasi kurva. Berdasarkan pendekatan nilai *desirability* diperoleh formula optimum dengan komposisi HPMC K100M 81,0 mg, xanthan gum 48,2 mg dan komponen *effervescent* 60,0 mg. Formula optimum memberikan hasil pengujian *floating lag time*, daya serap dan C_{360} yang tidak berbeda signifikan terhadap hasil prediksi *software* yang digunakan (Design Expert 7.1.3). Profil pelepasan formula optimum mengikuti kinetika orde 1.

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

ABSTRACT

Nifedipine (NIF) is a cardiovascular drug which is frequently administered several times a day. When administered orally in conventional solid dosage forms, NIF absorption is low. Therefore, it is necessary to develop sustained-release dosage form that can be retained in the stomach for a prolonged period. With this system, NIF could be given once a day, as a consequence, the patient compliance and therapeutic target are assured. This research aimed determine the effect of the combination of HPMC K100M,

xanthan gum and effervescent components on the physical properties of tablet mass and tablet, the release of active substances. Besides, in this study, the composition of each factor producing the optimum formula was also evaluated. The research design used was 2^3 factorial design to obtain 8 formula. The optimization parameters used are floating lag time (FLT), absorption potency, C_{360} and DE_{360} . Determination dissolution profiles is based on the curve linearization method. Based on the desirability values, the optimum formula with HPMC K100M 81.0 mg, 48.2 mg of xanthan gum and 60,0 mg of effervescent components were obtained. The evaluated parameters in optimum formula namely floating lag time, absorption potency and C_{360} are significantly not different to the those obtained from the software (Design Expert 7.1.3). In addition, the release profile of optimum formula follows the first order kinetic.

Keyword: nifedipine, floating tablet, HPMC K100M, xanthan gum.

PENDAHULUAN

Nifedipin adalah suatu obat kardiovaskular dengan frekuensi penggunaan berulang kali dalam sehari dan digunakan dalam jangka waktu yang lama. Ketika diberikan secara oral dalam bentuk sediaan padat, absorpsi nifedipin rendah, sehingga perlu dibuat dalam bentuk sediaan lepas lambat. Namun ada hambatan yang membatasi lama pelepasan obat dalam sediaan tersebut, sehingga sistem lepas lambat perlu dikembangkan untuk mengatasi hambatan tersebut. Pengembangan saat ini difokuskan pada sistem pelepasan obat yang ditahan pada lambung dalam waktu yang lama, dikenal sebagai sistem *gastroretentive* (Dehghan & Khan, 2009).

Nifedipin diabsorpsi hampir sempurna (90 %) dalam lambung, sehingga sesuai untuk dikembangkan sebagai sediaan *gastroretentive*. Dengan sistem ini nifedipin bisa

diberikan 1x1 sehari yang bisa menjamin kepatuhan pasien dan pencapaian target terapi. Salah satu teknik untuk menghasilkan bentuk sediaan *gastroretentive* adalah dengan sistem *floating*. Sistem *floating* merupakan sistem sediaan yang memiliki kerapatan lebih rendah daripada kerapatan cairan lambung, sehingga sediaan dapat lama tinggal dalam lambung tanpa dipengaruhi oleh laju pengosongan lambung. Sediaan ini membentuk gel penghalang yang berfungsi sebagai *reservoir* dan melepaskan obatnya dalam periode waktu sesuai yang dikehendaki sehingga mengurangi terjadinya fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Mahale & Derle, 2012).

Nifedipin dalam bentuk sediaan *floating* sudah banyak diteliti. Penelitian yang terbaru dilakukan oleh Cahyani (2012), yaitu menggunakan kombinasi matriks hidrofilik (HPMC K100M) dan

hidrofobik (etil selulose). Musnina (2012) melakukan penelitian yang sama dengan matriks kombinasi HPMC K4M, carbopol 940 dan Eudragit RSPO. Belum ada penelitian yang menggunakan matriks kombinasi hidrofilik seperti HPMC K100M dan xanthan gum. HPM bersama-sama dengan xanthan gum dapat membentuk lapisan hidrogel yang kental di permukaan tablet setelah kontak dengan media lambung buatan yang akan berfungsi sebagai penghalang fisik terlepasnya obat dari dalam sediaan. HPMC melepaskan obat dengan proses difusi sedangkan xanthan gum dengan proses erosi (Lende *et al.*, 2012). Sebagai pengapungnya adalah komponen *effervescent* yang terdiri dari natrium bikarbonat dan asam sitrat dengan perbandingan berat 1: 0,76 (Shah *et al.*, 2000). Kombinasi matriks HPMC K100M dan xanthan gum (8:3) telah dicobakan pada amoksisilin trihidrat yang tidak larut air dengan metode *effervescent*. Formula yang dihasilkan dapat menghambat pelepasan obat di atas 12 jam, *floating lag time* (FLT) 84 detik dengan kinetika pelepasan orde 0 (Radhakrishna *et al.*, 2012).

Formula optimum dengan FLT yang singkat, daya serap air yang besar, C_{360} yang sesuai persyaratan serta DE_{360} yang optimal diperoleh dari perbandingan komposisi yang

tepat antara HPMC K100M, xanthan gum dan komponen *effervescent*. Proses optimasi dapat dilakukan dengan rancangan faktorial pola 2^3 untuk mengetahui pengaruh masing-masing faktor dan interaksinya. Rumusan rancangan faktorial sebagai berikut

$$Y = \beta_0 + \beta_a X_A + \beta_b X_B + \beta_c X_C + \beta_{ab} X_A X_B + \beta_{ac} X_A X_C + \beta_{bc} X_B X_C + \beta_{abc} X_A X_B X_C$$

METODE PENELITIAN

Bahan yang digunakan Nifedipin *micronized* (Dy-mach pharma), PVP K30 (O-BASF), HPMC K100M (Dexa Medica), xanthan gum (Danisco), asam sitrat, natrium bikarbonat, talkum, Mg stearat, avicel pH 102 (Mingtai Chemical Co.Ltd), NaCl, HCl, Na lauril sulfat. Semua bahan yang digunakan adalah kualitas farmasi. Alat yang digunakan *Cube mixer*, alat uji sifat alir (*Granulate tester* GT/GTB Erweka), alat uji tap (*Tapper volumeter* SVM-12/SVM-22), mesin pencetak tablet *single punch* (Korch Jerman), *Stokes Monsanto hardness tester* (Hardness mitutoyo Japan), alat uji kerapuhan (*Friability tester* TA-10/TA-20), alat uji disolusi USP tipe *paddle* (Veego), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1240), seperangkat alat gelas yang lazim digunakan (Pyrex).

Tabel I. Formula penelitian dengan rancangan faktorial

Formula	HPMC K100M (mg)	Xanthan gum (mg)	Komponen Effervescent(mg)
1	60	20	20
2	120	20	20
3	60	60	20
4	120	60	20
5	60	20	60
6	120	20	60
7	60	60	60
8	120	60	60

1. Jalannya Penelitian

Variasi komposisi HPMC K100M (60-120 mg), xanthan gum (20-60 mg) dan komponen *effervescent* (20-60mg) dihasilkan 8 formula penelitian dengan metode rancangan faktorial 2^3 menggunakan *software* Design Expert 7.1.3. Selain mengandung komponen-komponen tersebut, tiap tablet juga mengandung PVP 80 mg, Mg stearat 1 %, talk 2 % serta avicel PH 102 hingga diperoleh berat tablet 400 mg. Rancangan formula penelitian tersebut dapat dilihat pada Tabel I.

2. Tablet dibuat dengan metode cetak langsung dalam ruangan dengan suhu 20°C dan kelembaban dibawah 40%. Kekerasan tablet diatur sedemikian rupa sehingga diantara angka 6-7 Kg.

3. Uji sifat fisik massa tablet

a. Uji kecepatan alir dan sudut diam. Massa tablet sejumlah 100 g dimasukkan ke dalam corong, dibiarkan mengalir melewati corong, dicatat waktu alirnya. Diukur diameter dan tinggi kerucut, dihitung besar sudutnya.

b. Kompresibilitas. Massa tablet dimasukkan dalam gelas ukur sejumlah 100 mL (vol *bulk*), dilakukan pengetapan dalam alat uji selama 5 menit, dicatat volume akhir (vol *tapped*), ditimbang beratnya, kemudian dihitung kompresibilitasnya.

$$\text{Kompresibilitas} = \frac{P_{\text{tapped}} - P_{\text{bulk}}}{P_{\text{tapped}}} \times 100 \%$$

4. Uji sifat fisik tablet

a. Uji keseragaman bobot tablet. Ditimbang 20 tablet satu persatu, dihitung bobot purata, lalu dibandingkan dengan persyaratan yang ditetapkan FI III.

b. Uji kekerasan tablet. Uji dilakukan pada 10 tablet, dengan cara meletakkan 1 tablet pada alat uji. Alat diputar sehingga tablet tertekan dan pecah, angka kekerasan dalam Kg.

c. Uji kerapuhan. Dilakukan dengan cara: 20 tablet dibebasdebukan dan ditimbang, dimasukkan dalam *friabilator*, dibebasdebukan lalu ditimbang kembali, dihitung

- persen pengurangan bobotnya. Percobaan dilakukan 10 kali.
- d. Uji ukuran tablet. Sepuluh tablet diukur diameter dan ketebalannya menggunakan *thickness tester* dan dibandingkan dengan persyaratan yang ditetapkan.
- e. Uji kemampuan *floating*. Tablet dimasukkan dalam *beaker glass* yang berisi media disolusi 100 mL. Waktu yang dibutuhkan tablet untuk bisa mengapung disebut *floating lag time* (FLT), lamanya tablet dapat mengapung disebut *total floating time* (Shah *et al.*, 2009).
- f. Uji keseragaman kandungan. Sepuluh tablet, ditimbang satu persatu, masing-masing digerus, dilarutkan dalam metanol (1:1), lalu diencerkan dengan media lambung buatan sampai volume 100 mL, diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis. Hasil dibandingkan dengan monografi USP.
- g. Uji daya serap tablet. Tablet dimasukkan ke dalam alat uji, lalu dihitung jumlah air yang diserap tablet (g) dalam waktu 15 menit.
5. Uji disolusi
- a. Pembuatan media larutan disolusi. Sejumlah 2 g NaCl dilarutkan dalam 500 mL akuades, ditambah 4 mL HCl 37 %, ditambahkan air sampai 1 L. Nilai pH larutan adalah $1,2 \pm 0,05$ (Sinko & Singh, 2011).

- b. Uji disolusi. Tablet dimasukkan ke dalam alat disolusi USP tipe II yang berisi media disolusi 900 mL, diputar pada kecepatan 100 rpm, suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama 6 jam. Sampling diambil 10 mL pada menit ke- 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, dan 360. Diukur serapannya dengan spektrofotometri pada panjang gelombang maksimal (λ_{maks}).

ANALISIS HASIL

Parameter untuk respon optimasi meliputi FLT, daya serap tablet, C_{360} dan DE_{360} . Data hasil pengujian dianalisis menggunakan *software Design Expert 7.1.3* dengan rancangan faktorial. Ditentukan FLT *minimize*, daya serap *maximize*, C_{360} sesuai persyaratan yang ditentukan USP XXX yaitu 52 % dan DE_{360} ditentukan *software*. Validasi formula optimum menggunakan *One Sample t-Test*. Profil pelepasan tablet nifedipin ditentukan menggunakan linierisasi kurva dengan memplotkan hubungan antara: waktu dengan kumulatif obat terlarut (orde 0), waktu dengan \ln obat tak terlepas (orde 1) dan akar waktu dengan kumulatif obat terlepas (difusi, Higuchi). Karakteristik pelepasan obat diketahui dengan menggunakan nilai eksponensial atau n , diperoleh dari persamaan Korsmeyer-Peppas, dipilih nilai r^2 yang mendekati ± 1 (Fudholi, 2013).

Tabel II. Hasil uji sifat fisik massa tablet, fisik tablet dan uji disolusi 8 formula penelitian

Pengujian sifat fisik tablet	Formula							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Kecepatan Alir (g/detik)	10,0±0,5	6,5±0,2	10,5±0,6	7,4±0,6	9,5±0,5	6,1±0,2	10,6±0,6	7,3±0,3
Sudut Diam (°)	28,1±0,5	31,4±0,3	28,6±0,6	29,4±0,8	29,1±0,5	31,8±0,5	28,8±0,4	30,4±0,5
Kompresibilitas (%)	24,3±0,6	23,0±1,0	22,7±0,6	24,3±0,6	23,3±0,6	24,7±0,6	24,3±0,6	24,3±0,6
Keseragaman Bobot (mg)	402,2±0,9	401,6±3,0	403,3±3,0	402,3±1,9	400,4±1,7	402,8±3,5	399,8±1,8	395,5±0,5
Kerapuhan (%)	0,1±0,0	0,2±0,1	0,1±0,1	0,2±0,0	0,1±0,0	0,10±0,10	0,3±0,1	0,2±0,1
Kekerasan (Kg)	7,7±0,2	7,8±0,3	7,4±0,2	7,8±0,2	7,5±0,2	7,9±0,2	7,7±0,2	7,8±0,2
Diameter (mm)	10,1±0,0	10,1±0,0	10,1±0,0	10,1±0,0	10,1±0,1	10,1±0,0	10,1±0,1	10,1±0,0
Tebal (mm)	5,1±0,0	5,0±0,0	5,1±0,0	5,1±0,0	5,0±0,0	5,1±0,0	5,1±0,0	5,1±0,0
Floating lag time (menit)	1,1±0,1	2,1±0,1	1,9±0,1	2,6±0,2	0,9±0,1	1,4±0,4	1,0±0,1	1,3±0,1
Total floating time (jam)	22	>24	>24	11,5	>24	>24	>24	>24
Keseragaman kandungan (%)	99,3±0,5	98,8±0,5	99,1±1,1	98,2±1,2	101,9±0,5	99,7±1,0	99,7±1,0	97,4±1,6
Daya serap (mg/menit)	3,5±0,4	4,5±0,1	4,2±0,1	4,8±0,1	5,0±0,1	5,7±0,2	5,4±0,3	5,9±0,2
C ₃₆₀ (%)	23,1±0,5	15,9±0,7	14,0±0,4	11,6±0,6	92,6±0,5	29,8±0,9	59,8±0,5	14,4±0,4
DE ₃₆₀ (%)	14,9±0,5	8,4±0,4	8,4±0,2	4,5±0,3	70,3±0,5	21,5±0,9	42,9±0,4	9,1±0,1

Keterangan:

Data menunjukkan purata dan *standard deviation* (SD) dari 3 replikasi

HASIL DAN PEMBAHASAN

Evaluasi dilakukan terhadap massa tablet. Tabel II menunjukkan, semua formula memenuhi syarat sifat alir yang baik dengan kecepatan alir ≤ 10 g/detik dengan sudut diam $\pm 30^\circ$. Kompresibilitas semua formula kurang dari 25%, yang bermakna massa tablet mengalir cukup baik (Agoes, 2012). Sifat fisik tablet memenuhi semua persyaratan

yang ditetapkan. *Total floating time* secara umum di atas 24 jam.

Penjelasan pengaruh masing-masing faktor terhadap FLT terlihat pada persamaan (1) yang disajikan pada Tabel III.

FLT meningkat signifikan dengan penambahan HPMC K100M (A) dan xanthan gum (B).

Tabel III. Persamaan pengaruh masing-masing faktor terhadap parameter penelitian

No.	Uraian	Persamaan
1.	$Y = 1,55 + 0,30X_A + 0,21X_B - 0,37X_C$	(1)
2.	$Y = 4,88 + 0,35 X_A + 0,20 X_B + 0,60 X_C$	(2)
3.	$Y = 32,64 - 14,71X_A - 7,72X_B + 16,49X_C + 2,77X_{AB} - 12,32X_{AC} - 4,36X_{BC} + 1,56X_{ABC}$	(3)
4.	$Y = 22,49 - 11,61X_A - 6,28X_B + 13,44X_C + 2,20X_{AB} - 9,03X_{AC} - 3,68 X_{BC} + 1,55X_{ABC}$	(4)

Ada pengaruh masing-masing faktor terhadap daya serap tablet, terlihat pada persamaan (2) pada Tabel III. Persamaan memperlihatkan bahwa HPMC K100M (A), xanthan gum (B) dan komponen *effervescent* (C) memberikan koefisien dengan nilai positif, bermakna meningkatkan daya serap tablet secara signifikan.

Persamaan (3&4) menjelaskan pengaruh masing-masing faktor terhadap pelepasan nifedipin (C_{360} dan DE_{360}). HPMC K100M (A), xanthan gum (B) serta interaksi A-C dan B-C memiliki koefisien negatif yang bermakna menurunkan C_{360} dan DE_{360} secara signifikan. Komponen *effervescent* (C), interaksi A-B serta A-B-C menghasilkan koefisien positif, artinya meningkatkan C_{360} dan DE_{360} secara signifikan.

Uji disolusi menghasilkan data kumulatif nifedipin yang terlepas pada tiap interval waktu (Tabel IV). Penentuan mekanisme disolusi dengan linierisasi kurva memberikan hasil terlihat pada Gambar 1 dan gambar 2.

Profil disolusi pada gambar 1 dan gambar 2 memberikan informasi,

hampir semua formula memiliki profil pelepasan orde 1 dimana pelepasan obat dikontrol oleh difusi, kecuali formula 4 mengikuti kinetika orde 0 dimana pelepasan obat dikontrol oleh erosi. Hal ini diperkuat dengan nilai r^2 seperti yang terlihat pada Tabel V. Formula 4 mengandung xanthan gum tinggi yang mudah mengalami erosi, serta mengandung komponen *effervescent* paling rendah sehingga pembentukan pori lebih sedikit yang akan menyulitkan proses difusi.

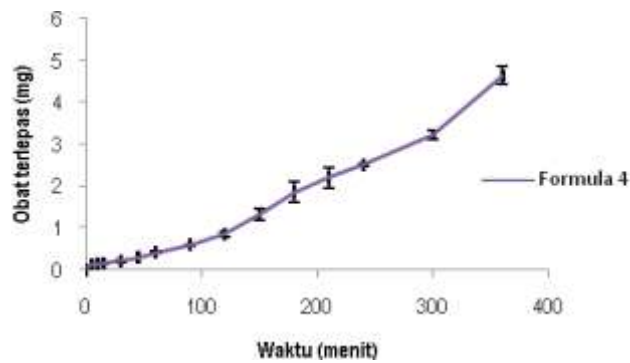
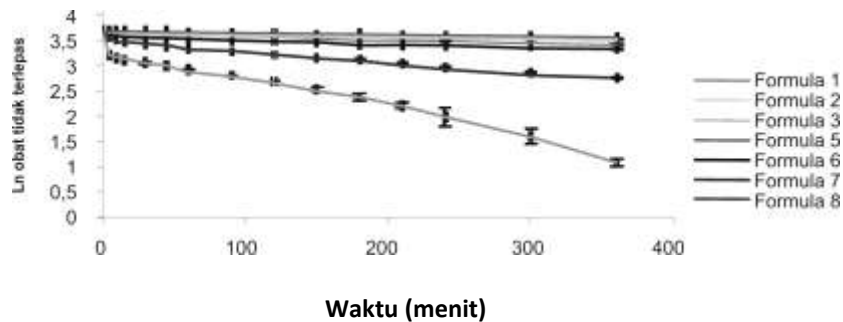
Penentuan mekanisme yang dominan berdasarkan nilai eksponen difusi n (Colombo *et al.*, 2000). Formula 1, 5, 6, 7 dan 8 memiliki nilai $n \leq 0,45$, mekanisme pelepasan obat yang dominan adalah difusi Fick. Formula 3 memberikan nilai $0,89 > n > 0,45$, mekanisme pelepasan obat yang dominan adalah *anomalous transport*. Formula 4 memiliki nilai $n = 0,89$, mekanisme pelepasan yang dominan adalah *case II transport*.

Tabel IV. Bobot kumulatif nifedipin yang terlepas (mg) dalam 900 mL larutan disolusi

Menit ke	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
5	0,93 ± 0,05	0,14 ± 0,01	0,62 ± 0,03	0,13 ± 0,00	15,19 ± 0,17	3,15 ± 0,08	4,61 ± 0,09	0,73 ± 0,04
10	2,02 ± 0,20	0,16 ± 0,02	0,67 ± 0,04	0,15 ± 0,01	16,23 ± 0,18	3,81 ± 0,43	6,56 ± 0,80	0,85 ± 0,02
15	2,48 ± 0,41	0,20 ± 0,03	0,80 ± 0,02	0,17 ± 0,01	17,48 ± 0,58	4,29 ± 0,66	7,45 ± 0,20	1,79 ± 0,13
30	3,18 ± 0,17	0,28 ± 0,03	0,90 ± 0,01	0,21 ± 0,02	18,63 ± 0,86	4,78 ± 0,59	8,94 ± 0,17	1,98 ± 0,09
45	3,57 ± 0,09	0,49 ± 0,11	1,88 ± 0,05	0,30 ± 0,01	20,07 ± 0,11	4,98 ± 0,46	10,36 ± 0,13	2,12 ± 0,12
60	3,96 ± 0,12	1,21 ± 0,50	2,12 ± 0,08	0,42 ± 0,03	21,36 ± 0,36	5,38 ± 0,38	11,84 ± 0,18	2,28 ± 0,13
90	4,48 ± 0,17	2,11 ± 0,11	2,36 ± 0,10	0,61 ± 0,02	23,30 ± 0,15	6,21 ± 0,16	13,19 ± 0,04	2,51 ± 0,21
120	5,12 ± 0,10	2,55 ± 0,04	2,69 ± 0,15	0,86 ± 0,06	25,16 ± 0,16	6,96 ± 0,22	14,71 ± 0,13	2,87 ± 0,12
150	5,59 ± 0,29	3,09 ± 0,17	2,98 ± 0,15	1,27 ± 0,29	27,46 ± 0,74	7,70 ± 0,30	16,26 ± 0,10	3,18 ± 0,05
180	6,06 ± 0,37	3,51 ± 0,26	3,21 ± 0,13	1,96 ± 0,25	29,14 ± 0,81	8,86 ± 0,19	17,38 ± 0,23	3,50 ± 0,07
210	6,58 ± 0,20	4,07 ± 0,61	3,53 ± 0,10	2,21 ± 0,23	30,84 ± 0,50	9,42 ± 0,14	19,13 ± 0,16	3,97 ± 0,07
240	7,16 ± 0,22	4,85 ± 0,20	4,41 ± 0,15	2,51 ± 0,04	32,66 ± 1,28	10,25 ± 0,04	21,20 ± 0,52	4,38 ± 0,03
300	8,11 ± 0,35	5,40 ± 0,32	4,78 ± 0,09	3,00 ± 0,14	34,34 ± 1,33	11,12 ± 0,18	22,66 ± 0,19	5,04 ± 0,05
360	9,24 ± 0,19	6,37 ± 0,26	5,59 ± 0,15	4,64 ± 0,22	36,99 ± 0,22	12,14 ± 0,44	24,13 ± 0,32	5,74 ± 0,15

Keterangan:

Data menunjukkan rata-rata dan *standard deviation* (SD) dari 3 replikasi

**Gambar 1.** Kurva hubungan antara bobot kumulatif nifedipin terlepas dengan waktu**Gambar 2.** Kurva hubungan antara ln nifedipin tidak terlepas dengan waktu

Tabel V. Kinetika pelepasan *in-vitro* tablet *floating* nifedipin

F	r ²			Kinetika Pelepasan	Eksponen Difusi (n)
	Orde Nol	Orde Satu	Higuchi		
F1	0,92 ± 0,02	0,96 ± 0,01	0,99 ± 0,01	Orde 1	0,45 ± 0,03
F2	0,98 ± 0,01	0,99 ± 0,01	0,95 ± 0,02	Orde 1	1,04 ± 0,02
F3	0,96 ± 0,01	0,97 ± 0,02	0,98 ± 0,01	Orde 1	0,55 ± 0,01
F4	0,96 ± 0,01	0,95 ± 0,00	0,84 ± 0,03	Orde 0	0,89 ± 0,02
F5	0,79 ± 0,00	0,96 ± 0,01	0,92 ± 0,00	Orde 1	0,21 ± 0,01
F6	0,91 ± 0,02	0,95 ± 0,02	0,97 ± 0,02	Orde 1	0,31 ± 0,03
F7	0,90 ± 0,01	0,96 ± 0,00	0,99 ± 0,00	Orde 1	0,37 ± 0,02
F8	0,93 ± 0,03	0,95 ± 0,03	0,97 ± 0,01	Orde 1	0,44 ± 0,03

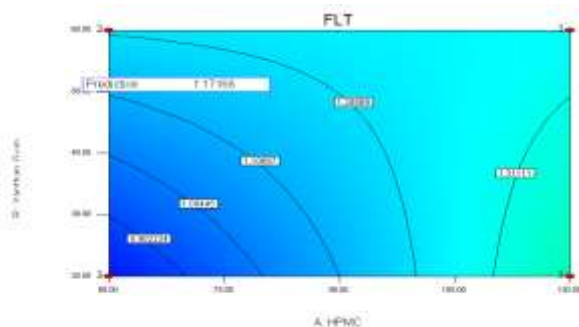
Keterangan:

Data menunjukkan purata dan *standard deviation* (SD) dari 3 replikasi

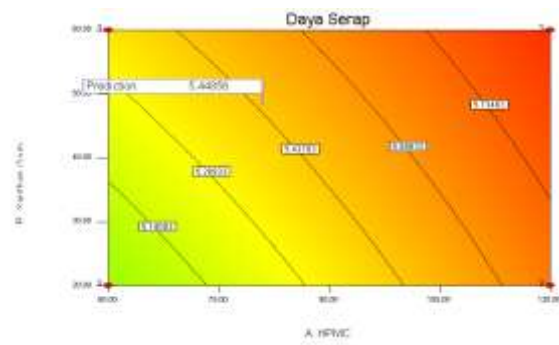
Hasil optimasi formula diperoleh dengan memasukkan target nilai uji FLT, daya serap, C₃₆₀ dan DE₃₆₀ sebagai respon ke dalam *software* Desain Expert 7.1.3 dengan pendekatan *numeric*. Daerah optimum merupakan daerah yang dibentuk dari 4 parameter uji dalam tahapan optimasi yang dapat dilihat pada Gambar 3. Berdasarkan *contour plot* tersebut diperoleh daerah optimum, yaitu daerah berwarna merah-kuning. Pada daerah optimum tersebut dapat ditentukan satu formula optimum berdasarkan pendekatan *desirability* paling besar, yang bermakna ada kedekatan hasil uji dari formula tersebut dengan

nilai yang diharapkan untuk bisa memenuhi persyaratan. Diperoleh nilai *desirability* sebesar 0,884. Formula optimum dari perhitungan optimasi diperoleh komposisi, HPMC K100M 81,0mg; xanthan gum 48,2mg dan 60,0 mg komponen *effervescent*.

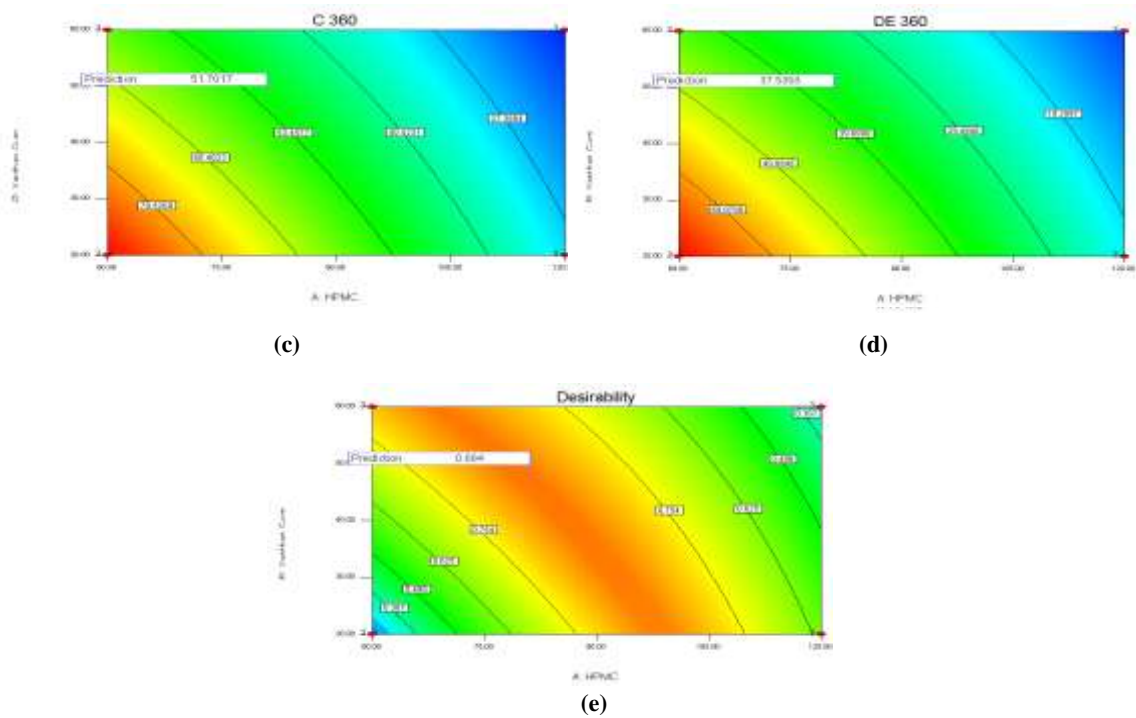
Dari linierisasi kurva berdasar plot waktu vs kumulatif nifedipin terlepas (orde 0) dan waktu vs ln fraksi obat tak terlepas (orde 1), diperoleh hasil r orde 1 yaitu 0,98 lebih besar dari r orde 0 sebesar 0,94. Hal ini bermakna kinetika pelepasan obat formula optimum mengikuti orde 1, dengan profil disolusi seperti terlihat pada Gambar 4.



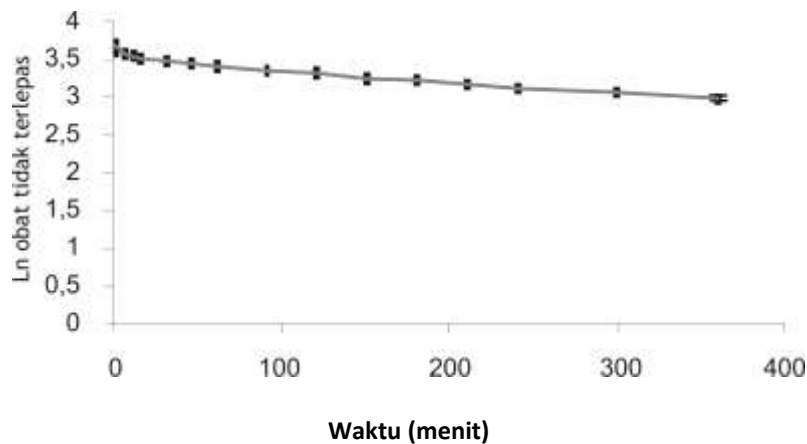
(a)



(b)



Gambar 3. Counter plot formula optimum



Gambar 4. Kurva hubungan antara Ln obat tidak terlepas dengan waktu pada formula optimum

KESIMPULAN

HPMC K100M dan xanthan gum secara signifikan berpengaruh meningkatkan FLT dan daya serap tablet, serta menurunkan C_{360} dan DE_{360} . Komponen *effervescent* secara signifikan berpengaruh menaikkan daya serap tablet, C_{360} dan DE_{360} , serta menurunkan FLT. Interaksi

antara ketiga komponen tersebut secara signifikan berpengaruh terhadap C_{360} dan DE_{360} .

Tablet *floating* nifedipin yang optimum diperoleh dengan proporsi 81,0 mg HPMC K100M ; 48,2 mg xanthan gum dan 60,0 mg komponen *effervescent*. Profil pelepasan tablet

formula optimum mengikuti kinetika orde 1.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G., 2012, *Sediaan Farmasi Padat (SFI-6)*, Penerbit ITB, Bandung.
- Cahyani, I.M. 2012, Optimasi Formula Tablet *Floating Gastroretentive* Nifedipin Menggunakan Metode *Effevescent* dengan Matriks HPMC K100 M dan Etilselulose, *Tesis*: Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Colombo, P., Santi, P., Bettini, R., Brazel, C.S., and Peppas, N.A. 2000, Drug Release from Swelling-Controlled Systems, dalam Wise, D.L., *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, 183 – 205, Marcel Dekker Inc., New York.
- Dehghan, M.H.G.& Khan, F.N., 2009, Gastroretentive Drug Delivery System: A Patent Prespective, *Int. J. Health*, 2(1):23-24.
- Fudholi, A. 2013, *Disolusi & Pelepasan Obat in-vitro*, Pustaka Pelajar. Yogyakarta.
- Lende, P.K., M.S. Junagade & Arundati, D.D. 2012, Formulation Optimization and In-vitro Evaluation of Floating Tablet of Stavudin, *Am. J. PharmTechRes.*, 2(5):723-739.
- Mahale, G.S. & Derle, N.D., 2012, Floating Drug Delivery System: A Novel Approach, *J. Pharm and Sci. Inovation*, 1(4): 1-6.
- Musnina, W.O.S., 2012, Optimasi Formula Tablet Nifedipin *Gelling Floating-Gastroretentive* Menggunakan Matriks HPMC K4M, Carbopol 940 dan Eudragit RSPO, *Tesis* : Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Radhakrishna, M., K.G. Parthiban, Nelluri, R., Nagapuri, S.D. & Perumulla A., 2012, Formulation and Evaluation of Floating Drug Delivery System of Amooxycillin Trihydrate, *IRJP*, 3(8): 233-237.
- Shah, S.H., Patel, J.K. & Patel, N.V. 2009, Stomach Specific *Floating Drug Delivery System*: A Review, *Int J.PharmTech.*, 3: 623-633.
- Sinko, P.J. & Singh, H. (ed). 2011, *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences*, 6th Ed., Lippincott Williams&Wilkins a Wolters Kluwer Business, Philadelphia, 300-317.